

4 March 2023

Channel «1» created

11 March 2023



efan的私人频道

19:51

前言：也许是一个突如其来的想法，或者是自己创了个频道但没什么内容，打算添加些，我决定先做一些促智药物的科普，更多的是用药理分类，写这段话的时候还没有任何批注，只是列出了促智药的名单，不过打算过段时间慢慢加上对这些药物的批注，不然只有名字只会把人看的一头雾水，这个频道具体就先写这么个内容，以后也有可能是专门做些促智方面的科普，也有可能是当成生活日常向的频道分享生活或者...说些怪话？

总之，各位可以先看看，批注有时间一定会加的，不过这里的促智药可能定义是非常广义的，很多多巴胺能药物，比如哌甲酯，苯丙胺，个人认为这些药物并不能使你变聪明，而是变努力，严谨的说算不上“促智药”，还有一点，到底什么是“促智”？这很难下一个确切的定义，增强记忆可以说是促智，毕竟记忆力也是智力的一部分，但如果我用右美沙芬等可以诱发躁狂的药物来增加创造力，这也叫促智药吗？不好说，并且右美沙芬这种解离剂实际上对药效内形成长期记忆非常不利，可以说是卒智药，但我又见过这么一个说法，使用右美沙芬等解离剂可以让苯丙胺类药物耐受清零，这是否有利于继续使用药物帮助学习呢？不好说，相信各位应该对吡拉西坦的发现者Corneliu E. Giurgea有所耳闻，他对nootropic的定义是这样的：

- 1.加强学习和记忆。
- 2.增强对电休克、缺氧等有害条件的抵抗力
- 3.减少巴比妥类药物、东莨菪碱等药物对大脑的损害
- 4.增加大脑皮层对人体的控制
- 5.不应该有其他精神药物镇静运动刺激等作用，并且几乎没有副作用和毒性。

我觉得这就非常准确，不过现在很多促智药已经跳脱出次定义外了

一定要记住

绝对不是你了解促智药你就成神了，  
学习的自然规律是无法被这打破的，  
很多时候你欠缺的并不是学习记忆，

而是眼界不够开阔

就比如，如果哪个高中生学会了高等数学或者哪怕只是过了一遍，对学习高中课内数学和物理思维上的帮助，远比吃完专注达死记硬背公式要好上万倍，尽管看似学完微积分对直接课内无直接帮助，但对理解课内知识，激发兴趣这方面帮助很大，不过该刷题还是照样要刷课内的题

如果你不愿意拓宽你的眼界而是指望嗑药，谁也救不了你

如果见到那些人把促智药吹上天了，那么他们大概是对促智药一无所知，但凡了解一点促智药一定会去研究神经科学，研究了神经科学就知道，要相信只要系统的学习训练至少就能短期内掌握一些技能，没有什么天赋可言，不要低估自己的潜力，也不要高估药物的作用，学习重在系统性的学习，重在能够学习自己学的下去的东西，兴趣往往才是最强大的兴奋剂，有兴趣并且有充足的成体系的信息来源完全可以学好任何一件东西，没有什么“天赋”，“神药”，如果你学不好，只不过是没兴趣/信息来源匮乏而已，让一个想学微积分的人做小学口算题卡，他

学不会微积分，或者是给他他不感兴趣的文学理论教程，他看都不会看一眼

适当使用药物还是有好处的，比如胆碱能药物对抗考试时的焦虑效果很好，用整合应激反应通路的药物可以让你学习新知识后的遗忘大大减少，多巴胺能兴奋剂可以让你能够应对极其无聊的事情，比如复习或是背诵，这要靠个人凭借对正副作用的价值判断来决定是否使用此类药物，比如，多巴胺能兴奋剂往往有诱导成瘾的潜在风险，使用者应当提前意识到，并且大部分递质类药物有个缺点就是只能在服用期间发挥作用，而ISRI这种药物是吃过几天就长期有效且几乎无副作用，除了由于共情能力过强导致容易敏感之外，这里的长期是说不准多长的，半年？一年？甚至更长？

还有一点，我列出了很多仅仅是在科研状态下动物实验有促智作用的药物，这些药物的使用个人推荐读者一定要谨慎谨慎再谨慎，这方面有研究的读者应该知道research chemical不一定是特别安全的，BIA 10-2474的悲剧谁也不能保证一定不发生在自己身上，一定要对科研状态的化合物保持谨慎，特别是Reddit LongCity等在实验科研药物上很活跃的平台都几乎无人尝试的药物，那就更要小心了，因为几乎没有相关使用者的经验供你参考

出于时间考虑，其实把很多有共同药理的药物忽略掉了，比如去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(NDRI)，只写了最为典型的几个，实际上这类药物有很多，读者可以根据列举的药物靶点自行查找更多的类似的药物，虽然列举的药物不够多，但列举的促智药理靶点已经尽力写的很详细了，注意一下，这里受体除了烟碱乙酰胆碱受体由于是五聚体的配体门控离子通道没法用基因名称表达以及AMPA NMDA受体分多种所以用基因名称反而显得不严谨外其他都用了基因名称，促智药理靶点基本上能列就列入了，但有一点，大麻素我决定不列入其中，原因很简单，人们往往认为大麻素是促智药，然而事实上，对于CNR1激动剂这种娱乐性大麻素其实可以增强厌恶性条件反射的消退，中学阶段学过生物的人都知道，条件反射的消退往往被视为是一种新的学习，严格意义上讲娱乐性大麻素也是增强了这方面的学习能力，也可以叫做“促智药”，但没有人会这么吃，而FAAH抑制剂的确是有记忆增强的作用，没错，FAAH抑制剂的确是增强了内源性大麻素系统但是却不同于大麻素带来记忆抑制，而是记忆增强作用，对此我也感到震惊，详细请看<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662489/> 但有了BIA 10-2474事件的情况下个人认为一定要对FAAH抑制剂充满警惕，相同药理加上BIA 10-2474出事故的原因不明的情况下其他FAAH抑制剂真的就不好说了，尽管有研究表明FAAH基因变异导致活性下降大大增加了人们生活满意度，但个人绝对不推荐使用，还有就是看似能治疗神经退行性疾病如阿尔兹海默症但正常人吃会带来害处的也尽量不予列出，如BACE1抑制剂 Verubecestat 可能具有与运动协调受损相关的显著副作用，尽管BACE1基因敲除小鼠是健康的，但还是不可忽视此副作用

如果文章有错误或者是有新药物/靶点欢迎私信本人，虽然说非寒暑假期间只有周六日会看

基因名称命名规则：

递质能英文缩写+R+大写的受体编号

R在这里指receptor，受体

递质能的英文缩写如下

血清素能HT

肾上腺素能AD

多巴胺能D

乙酰胆碱能CH

谷氨酸能G

GABA能的A受体GAB

GABA能的B受体GABB

腺苷能ADO

腺苷这里是为了区别于肾上腺素

而大写的受体编号举几个例子就好

血清素2a受体是2A

肾上腺素能α2A受体是A2A

多巴胺D1受体是D1

毒蕈碱M2受体是M2

烟碱α7受体是A7

GABA Aα5受体是A5

配体门控离子通道NMDA受体2B亚型是IN2B

也就是说希腊字母取拉丁文首字母，小写变大写，按照以上规则，去甲肾上腺素α2B受体应为ADRA2B，多巴胺D1受体应为DRD1，读者可以自行想几个受体练习，然后在英文维基百科中输入基因名称，如果正确就会重新定向到目的页面了

激动剂，拮抗剂，反向激动剂，负变构调节剂，正变构调节剂等药理术语在查询某药物时经常出现，大致解释一下

受体是由蛋白质组成的化学结构，可以接收和转导生物系统中的信号。这些信号通常是化学信使，它们与受体结合并引起某种形式的细胞/组织反应，例如细胞电活动的变化。受体的作用可以分为三种主要方式：信号传递、放大或整合。传递向前发送信号，放大增加配体的作用，以及允许信号被并入另一个生化途径。

激动剂可激活受体以产生生物反应。会导致细胞改变原本做的事情。相反，拮抗剂阻断激动剂的作用，而反向激动剂引起与激动剂相反的作用。激动剂也可以根据最大效力分为部分激动剂，完全激动剂，很多时候，拮抗剂往往也是一种激动剂，只不过最大效力过低反而占据了受体不发挥作用，拮抗剂部分激动剂 完全激动剂并没有明确的界限，区别就在于最大效力的不同

变构调节则是完全不同的概念，变构调节剂不会直接造成细胞改变当前做的事情，而是增强或抑制配体对细胞的作用，比如地西泮是GABA A受体正变构调节剂(PAM)，增强GABA的作用，具体说是通过α1 2 3 5的苯二氮卓位点增加氯离子通道的开放频率，氟马西尼则是与之相反的负变构调节剂(NAM)，减少GABA的作用

一个物质对受体的作用可以同时存在变构调节和激动两种作用，比如巴比妥类化合物，它们是GABA A受体的正构激动剂，低剂量且存在GABA的情况下增强氯离子通道开放时间，高剂量直接激活GABA A受体，负构激动剂，正构拮抗剂也是存在的

关于IC50, Ki, EC50

半数最大抑制浓度(IC50)，指抑制特定生化功能的效力的量度，单位为M，摩尔浓度mol/L，就比如某个化学物质对某生化功能的IC50 = 5nM的情况下，就指恰好在体内浓度为5×10<sup>-9</sup>mol/L时抑制半数的特定生化功能，IC50越小能力越强所需剂量越低，半数最大有效浓度(EC50)和IC50类似，有最大有效作用的一半的效果所需要的浓度，Ki指的是配合物(LiR)分解为配体(Ligand)和受体(Receptor)的反应的平衡常数

$LiR = Li + R$  (此处应该用可逆符号)

$Ki = \frac{c(Li)c(R)}{c(LiR)}$

Ki很多时候被认为是亲和力，然后人们往往便认为Ki所指的反应是配体和受体结合形成配合物的平衡常数，从而错误的认为Ki越大配体结合能力越强，其实这是相反的，这里的Ki更接近无机化学中配合物的不稳定常数

就比如一水合氨和三价钴离子形成六氨合钴离子

$6NH_3 \cdot H_2O + Co^{3+} = [Co(NH_3)_6]^{3+} + 6H_2O$

$K_{稳} = \frac{c([Co(NH_3)_6]^{3+})c(Co^{3+})^{-1}c(NH_3)^{-6}}$

$K_{稳}K_{不稳} = 1$

K稳越大，溶液中的配合物便越稳定，K不稳越小，配合物便越定，在药理中，配体受体结合物的分解Ki完全可以类比无机化学中配合物的不稳定常数

递质类药物：

## 单胺能药物

这里的单胺指具有以下结构简式及其衍生物的神经递质

$\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ，Ar为芳香基团，这也就意味着单胺类物质指的就是血清素，去甲肾上腺素，多巴胺，组胺，这四种主要的神经递质以及苯乙胺等痕量胺

这里请注意，血清素能药物大多并无促智作用，比如血清素再摄取抑制剂，说这类促智就成了笑话，哪怕血清素能药物能够促智，也不和人们所认为的去甲肾上腺素多巴胺那样带来专注，而是作用于其他系统，就比如HTR4激动剂，激活HTR4往往是促进乙酰胆碱释放从而达到记忆增强的作用，请注意这是间接的拟胆碱药，应该划分到胆碱能药物里面，再比如HTR6拮抗剂，HTR6在脑内的分布往往和GABA受体家族共定位，拮抗HTR6会增强LTP的形成，这是抗氨基丁酸能药物，也不应该划分为单胺能药物，这里意思已经很明显了，要将血清素能药物和其他单胺能药物划清界限，有个特例，HTR7受体无论激活还是拮抗都有促智的情况发生，这里暂且归类到单胺能药物中去，但总之血清素要和其他单胺类物质分割开来

既然如此，为何要称作单胺能药物？直接用去甲肾上腺素和多巴胺的合称，即儿茶酚胺，再将具有促觉醒而不增强专注的组胺能药物如替洛利生同单胺分割开来，说成是促觉醒药和儿茶酚胺能药物岂不更合理？何必强行合称是单胺能药物呢？其实这是由于一种特例做下的决定，也就是莫达非尼和Vanoxerine，非典型多巴胺再摄取抑制剂，这类药物在药理上是典型的多巴胺能药物，而在实际效果只是促进了觉醒，这是典型的组胺能作用，请问，这种非典型多巴胺再摄取抑制剂你怎么分类？儿茶酚胺还是组胺？这里问题就出现了，将儿茶酚胺和组胺分割开来会让莫达非尼的定位显得无比模糊，最好的办法就是继续使用原名词单胺，并将血清素能促智药物根据间接的药理作用归类到别处去

## 谷氨酸能和GABA能药物

对单胺类神经递质起作用的有对应的英语形容词Monoaminergic，对胆碱起作用的也有对应的Cholinergic，谷氨酸和GABA是分开的Glutamatergic和GABAergic，这里也将其分开

说起谷氨酸能药物就不得不提突触间的长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)，长时程增强(LTP)是基于近期活动的突触持续强化。这些突触活动模式会在两个神经元之间产生持久的信号传输增加，LTP的反面是LTD，它会导致突触强度的长期下降。这里要先记住两个重要受体，AMPA受体和NMDA受体，这两者往往在大脑共定位，我们知道，谷氨酸系统共有四种受体，AMPA受体，KA受体和NMDA受体，这三个都是配体门控离子通道，而代谢型谷氨酸受体是G蛋白偶联受体，KA的作用与AMPA类似，都是通正一价阳离子 $\text{Na}^+$ 和 $\text{K}^+$ ，NMDA受体独特之处就在于具有高 $\text{Ca}^{2+}$ 电导，NMDA通一价阳离子的同时还通 $\text{Ca}^{2+}$ ，以及NMDA受体会被大脑中天然存在的 $\text{Mg}^{2+}$ 阻滞，有些LTP往往依赖于NMDA受体，也有部分依赖于代谢型谷氨酸受体甚至其他分子，但通过NMDA受体形成的LTP目前来看被研究得最广泛细致

首先，明确一点，NMDA受体和AMPA受体往往是同时位于突触后膜上的，突触后膜既有AMPA受体也有NMDA受体，如果只有NMDA受体没有AMPA受体，这种情况就是“沉默的突触”了，以及默认情况下NMDA受体都会被 $\text{Mg}^{2+}$ 阻滞，无法通过钙离子，当突触前膜释放谷氨酸时，谷氨酸先与AMPA受体结合，打开AMPA受体，使阳离子内流，膜内外电位从外正内负变为外负内正，这个动作叫做去极化，学过中学阶段物理的人一定知道库仑定律，正电荷排斥正电荷而吸引负电荷，这就导致原本阻滞着NMDA受体的 $\text{Mg}^{2+}$ 被静电力挤出，而后外面的 $\text{Ca}^{2+}$ 顺浓度梯度进入突触后膜，这是因为膜外 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度高于膜内，当 $\text{Ca}^{2+}$ 进入突触后膜后，如果是长时间高强度刺激突触后膜，足够高的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度可以与CaM结合形成 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 以激活CaMKII，再通过PKA磷酸化转运体增加 $\text{Na}^+$ 内流，这就是早期LTP，E-LTP，晚期LTP则是 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 复合物激活PKA，Rsk，CaM激酶后增加AMPA受体的合成，从而神经元之间的交流就此长期增强，这就是晚期LTP，或者叫做L-LTP，当 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度持续底下时，或者说长期低强度刺激突触后膜，这时候 $\text{Ca}^{2+}$ 不足以激活CaMKII而是

激活磷酸酶，这将降低AMPA受体的数量，从而产生LTD，两者是同一通路产生的但效果却截然不同，这很有意思，这里要搞清楚，LTD并不损害人的认知能力只是因为与LTP相对，相反，阻止LTD产生的小鼠反而在空间记忆上出现认知障碍，能合理的形成LTP和LTD的能力正是突触可塑性，LTP这一概念也体现了艾宾浩斯记忆曲线的正确性，E-LTP的强度会像艾宾浩斯记忆曲线那样不断下降，而几天内多次复习就可以产生L-LTP从而获得稳定的长期记忆，这对我们理解是有利的

### 胆碱能药物

乙酰胆碱有两大类受体，毒蕈碱乙酰胆碱受体(mAChRs)和烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)，mAChRs是G蛋白偶联受体，有五种，CHRM1~CHRM5，CHRM1,3,5与Gs偶联位于突触后膜而CHRM2,4与Gi偶联位于突触前膜，nAChRs是通Na<sup>+</sup>离子的配体门控离子通道，这也意味着乙酰胆碱是兴奋性神经递质，肾上腺素和乙酰胆碱在外周作用往往是对立的，两者分别是交感神经系统和副交感神经系统的重要组成部分，交感神经系统与副交感神经系统合称自主神经系统，具有拟交感神经系统作用的兴奋剂肉体副作用与胆碱酯酶抑制剂的肉体副作用是完全相反的，就比如文拉法辛减缓肠道蠕动引起便秘而多奈哌齐副作用则是加快肠道蠕动引起腹泻，外周两者完全相反，当然这是指作为G蛋白偶联受体的乙酰胆碱受体，在中枢中，单胺类物质更多参与情绪，奖励系统，昼夜节律，体温，进食与能量稳态，动机，认知控制和工作记忆，乙酰胆碱很大程度上重合，其作用是唤醒，情绪，学习，运动功能，动机和短期记忆，这与外周不同，外周两者截然相反而中枢两者类似，尼古丁是著名的烟碱乙酰胆碱受体激动剂以至于nAChRs都是用烟碱(nicotinic)命名的，尼古丁有成瘾性，成瘾这一生理过程在宣传中往往和多巴胺联系在一起，部分nAChRs也是具有多巴胺能作用的，特别是alpha4beta2，<https://www.wikipathways.org/pathways/WP1602.html>

这篇文章提炼一下重点就是，尼古丁在中枢神经通过激活alpha4beta2受体导致Na<sup>+</sup>内流(前面提到过烟碱乙酰胆碱受体是通Na<sup>+</sup>的配体门控离子通道)，随后细胞去极化通过SNARE复合物释放多巴胺，到这里重点已经完毕，有意思的是，文章也提到了DRD2, 3, 4，作为和Gi偶联的突触前膜自身受体被释放的多巴胺激活后也负反馈减少了多巴胺释放，使得尼古丁在快感上也有耐受性，长期抽烟其实会导致nAChRs上调而不是下调，这与人们认识的受体上下调的观念背道而驰，实际上不规则也是生化，药理的魅力所在，

### 神经肽类与神经甾体类药物

非递质类药物：

### 整合应激反应通路

### 磷酸二酯酶抑制剂

单胺能药物：

19:52

儿茶酚胺能药物很多人喜欢用一套ne/da理论解释，ne指norepinephrine去甲肾上腺素，da指dopamine多巴胺，也就是说，无论哌甲酯这种去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂还是苯丙胺这种去甲肾上腺素-多巴胺释放剂都提升了突触间隙的ne和da，ne让人紧张不安心跳加快代表了兴奋剂的肉体作用，da令人专注令人欣快代表了兴奋剂的中枢作用

然而ne/da这种理论解释不了太多东西，很简单的例子：

托莫西汀，去甲肾上腺素再摄取抑制剂，升ne药物，可以治疗adhd

育亨宾，ADRA2受体拮抗剂，这也是升ne药物，会加重adhd

可乐定，ADRA2受体激动剂，这是降ne药物，可以治疗adhd

利血平，单胺消耗剂，这是降ne药物，会加重adhd

请问，你根据以上的材料可以归纳出ne和adhd有什么联系吗？

用ne/da这套理论不能解释儿茶酚胺在大脑内到底是增强注意力还是破坏注意



力，这里推荐对具体受体具体分布应该具体分析，这里有一点是要记住的，儿茶酚胺能药物起到专注的作用主要是因为激活了大脑皮层的ADRA2和DRD1，但过量的儿茶酚胺能药物会激活ADRA1和过度激活DRD1，这损害专注力，请记住ADRA2受体有三种类型，ADRA2A，ADRA2B，ADRA2C，只有第一个和第三个才广泛存在于大脑皮层，并且ADRA2是与Gi偶联的G蛋白偶联受体，降低cAMP减少Ca<sup>2+</sup>内流减少囊泡释放，位于突触前膜，是突触前膜自身受体，DRD1是与Gs偶联的G蛋白偶联受体，增加cAMP增加Ca<sup>2+</sup>内流增加囊泡释放，位于突触后膜，这些知识点是最基础的

而对于其他的受体而言，激活ADRB1，ADRB2和ADRB3会带来焦虑感，但是否影响认知功能不得而知，激活D2样(DRD2,DRD3,DRD4)受体个人认为具有促成瘾作用，但激活D2样受体并不带来欣快感，David E.Nicohol开发的D1样(DRD1,DRD5)受体激动剂可以在大鼠中产生强迫给药的作用，这也意味着多巴胺能药物的欣快感和成瘾主要来自D1样受体作用，而D2样受体激动剂如溴隐亭等往往带来多巴胺失调综合征，也就是强迫性的无目的的刻板行为，以及更容易对事物上瘾导致参与赌博，当然这只是个大概的印象，实际上还得细分，尼麦角林作为D2样受体激动剂被证明可以增强认知功能，对DRD3高度选择性的普拉克索也可以治疗快感不足带来的抑郁症，DRD3基本上只位于中脑-边缘这条多巴胺能通路上，多巴胺D4受体，这个受体有三种等位基因，就好比豌豆的圆粒皱粒一般，为D4.2，D4.4，D4.7，对应着DRD4基因在染色体上有多少次重复序列，一般认为，在欧美地区，ADHD的发病和D4.7基因的出现有很高的相关性，也就是D4.7很大程度上是ADHD的病因，D4.4拥有者得ADHD的概率就比D4.7要低了，东亚人情况不太一样，D4.7几乎不存在，ADHD患者更多的是D4.2，但总而言之，这都与被认为和专注起主要关系的D1样受体无关，并且DRD4激动剂有被认为是可以有促智作用的，不过也说不准是不是和发育过程中整个多巴胺系统因为一个受体表达失常而导致整个系统紊乱有关，受体基因的表达并非是独立的，而是相互影响的，这个猜想着幼年给药DRD4激动剂有可能避免成年ADHD发病，但也说不准

对于组胺而言，这个神经递质被划分到单胺里去原因已经讲的很详细了，但组胺在脑内的作用并没有儿茶酚胺那么重要，组胺的作用在于促进唤醒，降低困倦程度，想必大家一定有一个生活常识就是部分抗过敏药吃了犯困非常严重，抗过敏药很多都是抗组胺药，犯困就是由于拮抗了脑内的HRH1降低了唤醒程度，这个角度看不起过敏反应的组胺药物在促智上并不会会有太大的帮助，组胺没有那么重要，并且很多儿茶酚胺能药物激活蓝斑区域的去甲肾上腺素能神经元也是会促进唤醒的，但不能没有组胺，否则人会睡死，现在的中枢性组胺能药物往往不会选择直接激动HRH1或是HRH2，前者带来过敏甚至过敏性休克，后者则带来胃溃疡，这都是很不好的副作用，中枢性组胺能药物往往选择拮抗HRH3，也就是培他司汀，替洛利生，HRH3是与Gi偶联的G蛋白偶联受体，激活减少Ca<sup>2+</sup>内流减少囊泡释放，是突触前膜自身受体，定位于主要是组胺能神经元，也有其他单胺或是胆碱的神经元上但是很少，且HRH3只存在于中枢神经系统中，不必担心潜在的组胺过度活跃的副作用，反向激动/拮抗HRH3可以促进组胺以及其他神经递质释放，但主要是组胺，也就意味着效果主要是促进唤醒程度，培他司汀也有弱的外周HRH1作用，哮喘患者禁用

ADORA2A拮抗剂也打算加进单胺能药物里去，因为咖啡因茶碱等此类兴奋剂在效果上往往体现出儿茶酚胺能药物样的作用，具体猜测和投射神经元有关，但还没查到这方面的论文

总而言之，在具体分析的情况下应当尽可能掌握各个受体的作用，是突触前膜受体还是突触后膜受体？是配体门控离子通道还是G蛋白偶联受体？配体门控离子通道是通的阳离子还是阴离子？G蛋白偶联受体是和哪种G蛋白偶联？Gi还是Go还是Gs？和这些蛋白偶联的受体激活后对细胞内第二信使是增加还是减少？这些都可以查到，以供读者在遇见新受体时可以快速判断受体的作用，但中枢神经受体的作用随便拿出一个受体都难以用一句话甚至一篇短文完全概括，这需要不断积累

尽管如此还是有统计显示 等多巴胺能兴奋剂反而会让成绩不上升反而下降，这是因为多巴胺能兴奋剂对情绪强大的影响导致使用者对自己感觉过度良好，反而遗失了许多本应该学掉的知识，这是使用者应当注意的，不要被药效带来的强大自信与认知欣快屏蔽了双眼，或者干脆使用可乐定这种对情绪无影响的药物

#### NDRI

取代苯乙胺

取代卡西酮

哌酯甲酯类似物列表

苄基哌嗪及其化学衍生物

苯基吡拉西坦(具有烟碱 $\alpha4\beta2$ 活性)

#### NDRA

取代苯乙胺

取代安非他命

取代卡西酮

取代苯基吗啉

Aminorex类似物列表

ADRA2激动剂

可乐定

胍法辛

DRD1激动剂(低血压警告)

Dihydrxidine

A-86929

千金藤啶碱

金刚烷胺(同时抗胆碱抗谷氨酸)

DRD2-Sh拮抗剂

氨磺必利(低剂量)

UH-232

单胺活性增强剂

PPAP

BPAP

苯乙胺

色胺

MAOB抑制剂

司来吉兰(也是单胺活性增强剂)

雷沙吉兰

COMT抑制剂

托卡朋(肝毒性警告)

恩他卡朋(不穿过血脑屏障)

儿茶酚胺前体

左旋多巴

酪氨酸

苯丙氨酸

Actoprotector

Bromantane

盐酸美金刚(同时抗谷氨酸)

HTR7激动剂

AS-19(长期记忆↑短期记忆↓)

HTR7拮抗剂

JNJ-18038683

SB-269970

DR-4485

非典型多巴胺再摄取抑制剂

莫达非尼

阿莫达非尼

Vanoxerine

上调了单胺系统促进了神经元再生

9-Me-BC

HRH3拮抗剂/反向激动剂

培他司汀

替洛利生

Conessine

HNMT抑制剂(荨麻疹和胃溃疡警告)

SKF-91488

ADORA2A拮抗剂

咖啡因

Preladenant

SCH-58261

ZM-241,385

谷氨酸能和GABA能药物:

19:52

癫痫警告!! 癫痫警告!!

癫痫往往是由于GABA, 甘氨酸等抑制性神经递质功能过低, 导致神经元, 尤其是谷氨酸能神经元病理性过度兴奋, 随后一组神经元开始以异常, 过度, 同步的方式放电, 产生的癫痫症状, 使用谷氨酸能药物需要警惕警惕再警惕药物过量可能引起谷氨酸能神经元药源性过度兴奋导致癫痫

兴奋性毒性警告!!!

谷氨酸能药物如果过度刺激AMPA受体和NMDA受体, 这将会允许大量的Ca<sup>2+</sup>内流进神经元, 然后激活细胞内的磷脂酶, 核酸内切酶和钙蛋白酶, 这三种酶在活化的情况下将降解细胞骨架, 细胞膜, DNA和蛋白质等等重要成分, 这是不可逆的! 并且兴奋性毒性往往与癫痫同时发生, 一定不要过量!!!

惊厥是谷氨酸特有的潜在危害, 这也是为什么尽管AMPA受体和NMDA受体在LTP中发挥重要作用但AMPA/NMDA受体激动剂往往被认为是神经毒剂, 而不是促智药, 它们太强大了, 往往人们选择更安全的正变构调节剂而不是激动剂, 茶氨酸除外, 茶氨酸虽然是NMDA受体激动剂, 但足够弱, 足够安全, 且同时阻断AMPA和KA受体

代谢型谷氨酸受体, 或称mGluR, 分为三组, 第一组是GRM1, GRM5, 第二组是GRM2, GRM3, 第三组是GRM4, GRM6, GRM7, GRM8, 这些都是GPCR, 是G Protein-Coupled Receptor(G蛋白偶联受体), 不是Great Proletarian Cultural Revolution(笑), 在神经系统中, G蛋白偶联受体大多通过Gi/Gs走cAMP通路, 或者通过Gq磷脂酰肌醇通路, 大多数迷幻药的靶点5HT2A就是和Gq偶联的, 回到正题来, 代谢型谷氨酸第一组与Gs偶联, 位于突触后膜, 第二, 三组与Gi偶联, 位于突触前膜, 与激活Gs偶联的GPCR将活化Gs蛋白, 提高腺苷酸活化酶活性, 后者用于产生cAMP, cAMP会通过PKA等通路产生细胞内作用, 比如排K<sup>+</sup>进Ca<sup>2+</sup>, 是使后膜细胞兴奋的, Gi则与之相反, 降低腺苷酸活化酶的作用, 总结就是

Gs → cAMP↑ → K<sup>+</sup>↓ Ca<sup>2+</sup>↑

Gi → cAMP↓ → K<sup>+</sup>↑ Ca<sup>2+</sup>↓

激动GRM1 GRM5这一组提高NMDA受体的作用增加谷氨酸能风暴的可能性, 激活二三组则与之相反

从这里看得出来, 拮抗GABA能药物也可能要避免过量么? 先清楚GABA的受体有哪些, 一种是GABA A受体, 一种是GABA B受体, 前者是配体门控离子通道, 后者是G蛋白偶联受体, 都有抗焦虑作用, GABA B受体是GHB, Phenibut, 巴氯芬的作用位点, 抗焦虑的同时也肌肉松弛, 并且非常强烈, 很难不让人想起GABRA2的作用, 也是抗焦虑, 肌肉松弛, 同时也有镇静作用, 巴氯芬过量你可能更会在呕吐物和唾液分泌物里挣扎, 而不是直接睡死, GHB似乎并不一样, GHB同时也是GHB受体激动剂, 这将促进谷氨酸和多巴胺释放, 起到与镇静相反的作用, 甚至是同理心, 情感, 社交能力增强的效果, 这就接近MDMA Mephedrone等empactogens的作用了, GHB的矛盾作用导致其很多特别的特性, 低剂量下兴奋而高剂量镇静, 服用高剂量往往睡眠时



间只有4小时左右这是由于代谢所以内环境中物质的量浓度由高到低反而让镇静作用回归了兴奋作用促进了唤醒，当然这不是要说的重点，phenibut往往在社交平台上被认为是“促智药”，个人很不认同，因为phenibut这种药没有任何学习记忆增强的效果，反而可能反其道而行之，但能拿来学习有可能是抗焦虑作用，就比如见过一则实验是在数学中表现不好的学生往往在学习数学时可以观察到前扣带回的激活，这会导致焦虑占据大脑而不是学习，而phenibut可以减少这种焦虑反而学的进去，当然这只是推论，不确定，总而言之，GABA B受体不是讨论的重点

GABA A受体是五聚体的配体门控离子通道，共有19种亚基， $\alpha 1-6$ ， $\beta 1-3$ ， $\gamma 1-3$ ， $\delta$ ， $\epsilon$ ， $\theta$ ， $\pi$ ， $\rho 1-3$ ，GABA A受体没有基因名称，亚基才有基因名称，比如 $\alpha 2$ 亚基也可以叫做GABRA2，所谓五聚体，就是从这么多亚基中选取可重复的五个组合为一个受体，最常见的是以顺时针方向观察是 $\alpha 1 \beta 2 \alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 五个亚基组成的氯离子通道， $\gamma 2$ 是在大脑中数量最多的，常见的GABA A受体正变构调节剂苯二氮卓类药物是调节的 $\alpha$ 亚型中的1 2 3 5， $\alpha 1$ 介导镇静催眠， $\alpha 2$ 介导肌肉松弛抗焦虑， $\alpha 3$ 介导抗焦虑， $\alpha 5$ 介导认知损伤，注意，很多人可能会觉得唑吡坦会有记忆抑制而觉得 $\alpha 1$ 也介导认知损伤，但这不是 $\alpha 1$ 的主要作用，并且反向激动 $\alpha 1$ 往往带来癫痫惊厥和兴奋性毒性而不是促智，反向激动 $\alpha 5$ 亚基还真的不引起惊厥并且能够促智，GABA A受体的负变构调节剂往往也容易诱发癫痫，比如说因为癫痫和胆碱能荨麻疹而臭名昭著的安非他酮，安非他酮似乎是许多配体门控离子通道的负变构调节剂，包括烟碱乙酰胆碱受体和GABA A受体，前者让安非他酮使用时感到疲倦而断药时发生胆碱能荨麻疹，后者让安非他酮过量极易药源性癫痫，如同戊四唑一般，戊四唑似乎也被用来放作强心剂，这是我在一本《有机合成化学》上看到的，戊四唑是用环己酮和过量叠氮酸合成的，但尽量不扯太远，总之，非选择性GABA负变构要相当小心癫痫，下面列出的GABRA5反向激动剂就有非选择性的，不推荐吃，癫痫同时也会引起惊恐发作，最好吃选择性GABRA5反向激动剂，几乎无副作用且足够强大，唯一就是还保留了递质类药物只能在药效内发挥作用的缺点

[AMPA受体正变构调节剂](#)

[racetams\(非常弱\)](#)

[茴拉西坦](#)

[吡拉西坦](#)

[AMPAkines](#)

[Ampalex](#)

[CX717](#)

[苯并噻二嗪](#)

[IDRA-21](#)

[NMDA受体激动剂/正变构调节剂](#)

[茶氨酸](#)

[Rapastinel](#)

[Zelquistinel](#)

[GRM5正变构调节剂](#)

[ADX-47273](#)

[CDPBB](#)

[GABRA5反向激动剂/负变构调节剂](#)

[Ro4938581](#)

[Basmisanil](#)

[MRK-016](#)

[PWZ-029](#)

[HTR6拮抗剂](#)

[Ro 04-6790](#)

[SB-357,134](#)

[SB-399,885](#)

[AVN-322](#)

[PRX-07034](#)

[Intepirdine](#)

[CaMII PKC \$\alpha\$](#)

刺激 和 的药物

Sunifiram

甘氨酸再摄取抑制剂

Iclepertin

Bitopertin

ORG-25935

胆碱能药物：

AChEI

石杉碱甲(也拮抗NMDA受体)

多奈哌齐(也激活sigma1受体)

加兰他敏(也正变构调节nAChRs)

Phenserine

Ipidacrine(也阻断电压门控钾通道)

CHRM1 激动剂

槟榔碱(也具备nAChRs活性)

Xanomeline

77-LH-28-1

nAChRs激动剂(重在激活 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 7$ )

尼古丁

3-Bromocytisine

GST-21

$\alpha 4\beta 2$ 激动剂(有儿茶酚胺样欣快感)

阿替克林

伐尼克兰

替巴克兰

TC-1827

Sazetidine A

ABT-089

$\alpha 7$ 激动剂(无儿茶酚胺样欣快感)

AR-R17779

WAY-317538

SSR-180,711

PNU-282,987

PHA-543,613

奈非西坦

胆碱前体

胞磷胆碱

酒石酸氢胆碱

二甲基乙醇胺

$\alpha$ -GPC

HTR4激动剂

RS-67,333

Capeserod

普芦卡必利

西沙必利

莫沙必利

胆碱再摄取增强剂

Coluracetam

神经肽类药物：

脯氨酰内肽酶抑制剂

普拉西坦

黄芩苷(同时正变构GABA A受体)

S-17092

TrkB激动剂

神经营养因子4

脑源性神经营养因子BDNF

19:52

19:53

R13  
Eutropoflavin  
LM22A-4  
HIOC  
TRHR激动剂  
促甲状腺激素释放激素  
他替瑞林  
FGF-1类似物  
P7C3  
MC4R 与 MC5R 拮抗剂  
Semax

神经甾体类药物：  
SIGMAR1激动剂/正变构调节剂  
硫酸孕烯醇酮  
PRE-084  
Blarcamesine(同时激活mAChRs)  
氟伏沙明  
Cutamesine  
右美沙芬  
DMT  
甲基苯基吡拉西坦  
二甲吗喃  
喷托维林  
NMDA受体正变构调节剂  
脑甾醇  
SAGE-718

26 March 2023

E

efan的私人频道

12:08

整合应激反应通路：

eIF2 $\alpha$ 激活剂

ISRIB

PERK抑制剂

GSK2606414

PKR抑制剂

C16

整合应激反应是真核细胞中保守的细胞应激反应，可下调蛋白质合成并上调特定基因以响应内部或环境压力。这也意味着，整合应激反应将会抑制蛋白质稳态，因为蛋白质的合成减少了，蛋白质合成的减少往往也意味着认知能力的下降，就比如抗生素 **Puromycin** 是蛋白合成抑制剂，注射可以观察到小鼠短期记忆和长期记忆明显下降，蛋白质合成减少稳态稳定程度自然下降了，具体过程是这样的：有四个激酶，PERK PKR HRI GCN2，磷酸化eIF2 $\alpha$ ，通过PERK响应内质网应激，PKR响应病毒感染，HRI响应血红素缺乏，GCN2响应氨基酸缺乏 氧化应激和紫外线过多，这些应激条件都会激活四个激酶任意一个或是多个，磷酸化的eIF2 $\alpha$ 启动整合应激反应，抑制eIF2 $\alpha$ GDP向eIF2 $\alpha$ GTP转换，后者是mRNA转录必不可少的，毕竟eIF2 $\alpha$ 就是真核翻译起始因子2 $\alpha$ 的简称，进而下调蛋白质合成，磷酸化的eIF2 $\alpha$ 同时也会上调ATF4，而ATF4将解除eIF2 $\alpha$ 的磷酸化，但这个速度不会很快

ISRIB之所以称为eIF2 $\alpha$ 激活剂，这是由于ISRIB通过组装eIF2 $\alpha$ 从而补充了eIF2 $\alpha$ ，当eIF2 $\alpha$ 库存足够时，便有了更多的eIF2 $\alpha$ GTP来促进mRNA向蛋白质转录，这将无视掉压力条件低程度地激活蛋白激酶导致的一系列后果，而在被ISR强烈保护的细胞中就不一样了，蛋白激酶被强烈激活，此时eIF2 $\alpha$ 补充再多也会被轻易磷酸化，补充库存这个动作显得微不足道了，这也解释了ISRIB为什么给药不会显示出太大的毒性，因为被ISR强烈保护的细胞不会受ISRIB太大的

影响，并且ISRIB会轻易到达血药饱和浓度，使用ISRIB的效果更像是加快了ATF4对磷酸化的eIF2α的去磷酸化作用，并没有打破该有的细胞稳态，反而是解除了对蛋白质稳态的抑制，这也就是为什么我说整合应激反应通路的药物是蛋白质稳态去抑制剂，这里其实借用了氟西汀和阿戈美拉汀作用的概念，相信读者应该清楚氟西汀作为半衰期最长的SSRI的同时也拮抗了HTR2C，阿戈美拉汀在激活MTNRs的同时也拮抗HTR2C，这有利于增加前额叶皮层去甲肾上腺素和多巴胺的释放，而娱乐性药物mCPP激活HTR2C抑制了去甲肾上腺素和多巴胺的释放反而会带来令人不快的焦虑感，氟西汀和阿戈美拉汀正因如此被称为去甲肾上腺素-多巴胺去抑制剂(NDDI)，ISRIB我在这里就是借用了这个概念，蛋白质稳态去抑制剂，还有就是观察到ISRIB的给药会导致响应食物缺乏的GCN2持久上调，与此相关的就是ISRIB往往会带来独特的饥饿感，这都与ISRIB解除了对蛋白质合成的抑制有关，eIF2α启动mRNA向蛋白质的转录，如果增加eIF2α库存，蛋白质合成量会比之前增加不少，食物的消耗量自然会增大不少

PKR抑制剂据使用者说比ISRIB强得多，几乎是带来了超强的记忆力，并且PKR抑制剂的使用者并没有出现ISRIB样的饥饿，这说明抑制PKR不会带来整合应激反应的广泛大量抑制，但抑制PKR对记忆力的帮助似乎比ISRIB更强，对于病毒感染的情况，哪怕强如ISRIB也不会阻碍细胞内应有的ISR的激活，因为ISRIB对ISR抑制作用是呈钟形的，强烈激活的ISR反而无法被抑制，在PKR抑制剂上便不是这样子了，PKR抑制剂的使用者应当时刻警惕病毒感染，尽量避免，因为PKR抑制剂有可能抑制这种情况下的ISR

这里曾经读过这样的论文，PKR的缺失增强了海马区域的LTP，这是通过干扰素γ选择性减少GABA能突触作用导致的，而ISRIB我读论文是使用ISRIB的小鼠海马体突触再生增加了联系更密切了，这产生了作用机制上的矛盾，不排除是减少GABA能突触作用促进了神经元结构上的再生作为猜想一，尽管这不太可能，也不排除是两者作用同时兼备互不相干作为猜想二，这个疑点就给读者自己探索，如果猜想一成立那么GABRA5反向激动剂也许可以实现模拟蛋白质稳态去抑制在记忆力上的作用，当然ISRIB，PKRi对情绪等地方的影响就不一定知道怎么复制了，笔者对ISRIB体验很好，几乎是消除了情绪波动，以及一种独特的清醒感，令人印象深刻，顺带一提，给药ISRIB，C16或是PERK敲除小鼠都可以显示出睡眠时间的减少，这一点也有体验到

2 April 2023



- efan的私人频道

磷酸二酯酶抑制剂

PDE4抑制剂

HT-0712

木犀草素(也抑制PKR)

PDE9A抑制剂

BAY 73-6691

机制独特且新颖或者是未知的药物
- 15:20
- DYRK1A抑制剂

NNI-351

阻断KCNQ2\3异聚体M电流

利诺吡啶

刺激神经干细胞

NSI-189

增加了ATP并减少了脂类过氧化物

艾地苯醌

ATP合酶

J147

未知

PRL-8-53
- 15:21

9 April 2023



efan的私人频道

11:45

好烦呐，怎么频道字数限制这么多，好多没写多少就没了，还是尽快做成telegraph形式吧，或者做成pdf文档

21 May 2023



efan的私人频道

21:30

是不是好久都没更新了

最近学业繁忙倒是没有再写了，可能再更新也要往后拖一拖(以及有点想摆烂了)  
不过有时间一定会继续往下补的