**中枢神经系统药理学**

**王昊博**

并非快速通关，而是更容易去理解中枢神经系统的药理机制

中枢神经活性物质：

神经递质：神经递质是在神经元之间或神经元与效应器细胞之间传递信息的化学物质，由突触前神经元释放，作用于突触后膜上的特异性受体，引起突触后神经元或效应器细胞的兴奋或抑制

神经调质：神经调质是调节神经递质的作用的化学物质，不具有直接触发突触后细胞的效应，但可以调节神经递质的敏感性，影响神经递质的效果。如一氧化氮、前列腺素、神经肽等。

神经激素：神经激素是由神经细胞分泌的、通过血液循环作用于远距离靶器官的化学物质。如抗利尿激素、催产素等由下丘脑神经细胞分泌的激素

锥体系和锥体外系：

锥体系：由上运动神经元（大脑皮质的锥体细胞及其轴突）和下运动神经元（脑干的脑神经运动核和脊髓前角细胞及其轴突）组成。

主要有两个传导通路：大脑皮质到脊髓前角细胞之间的神经传导通路称为皮质脊髓束；大脑皮质到脑干脑神经运动核之间的神经传导通路称为皮质脑干束。主要负责随意运动的管理。

上运动神经元损伤时，表现为随意运动的障碍，由于下运动神经元失去上运动神经元的调节，表现为亢进的痉挛性瘫痪（硬了）。

下运动神经元损伤时，可出现其相应支配肌肉的弛缓性瘫痪（软了）

锥体外系：指锥体系以外的所有运动神经传导通路（局部神经回路），主要包括大脑皮质、纹状体、苍白球、黑质、红核、丘脑底核、小脑、脑干网状结构等结构及其纤维联系。主要传导通路有纹状体-苍白球系统和皮质-脑桥-小脑系统

主要功能有：调节肌张力，协调肌肉运动，维持体态平衡，参与不随意运动

乙酰胆碱作为中枢神经递质：

一、中枢胆碱能通路的组成：

①部分中枢胆碱能神经元参与局部神经回路，尤其在纹状体中分布较多

②部分中枢胆碱能神经元脑内分布较多，组成基底前脑复合体胆碱能神经元和胆碱能脑 桥-中脑-被盖复合体。其中，在阿尔兹海默症的病理改变中，基底前脑复合体胆碱能神 经元明显丢失是主要病理特征之一

二、中枢乙酰胆碱的功能：主要涉及 觉醒、学习、记忆和运动调节

纹状体在调节锥体外系运动中是最为重要的中枢，纹状体中ACh和多巴胺两系统功能之间的平衡失调会导致严重的神经系统疾患。

1. 阿尔茨海默病

发病机制：大脑（尤其注意纹状体）中简单能神经元明显减少

治疗：①胆碱酯酶抑制药 多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏（对神经元中AChE高度选 择性）、石衫碱甲

Γ-氨基丁酸（GABA）作为中枢神经递质

一、性质：是脑内最重要的抑制性神经递质，脑内GABA由谷氨酸经谷氨酸脱羧酶脱羧形成

脑内受体主要是GABAA受体。

二、GABA受体：由5种不同的亚基组成，β亚基种有GABA的结合点；而在其他部位存在 一些调节GABA受体与GABA结合的调节点。如苯二氮卓类BZ，巴比妥类等， 引起GABAA受体构象改变，影响与GABA的亲和力和氯离子通道的氯电导变化。

其中，B+Z位点在α亚基上。

三、镇静催眠药

1.苯二氮卓类  
 机制：与GABA受体调节点—BZ受体点结合，促进GABA和GABAA结合，促进Cl-内 流，产生中枢抑制效应。  
 药理作用：抗焦虑，镇静催眠，抗惊厥抗癫痫，中枢性肌肉松弛作用，较大剂量记忆缺 失

拮抗剂：氟马西尼是BZ受体位点拮抗剂，对巴比妥类、三环类中毒无效

不良反应：嗜睡、头晕、记忆力下降（抑制过头了），停用后出现成瘾和反跳现象和戒 断症状（GABA受体敏感、增多），导致失眠、兴奋、焦虑、心动过速、呕 吐、出汗、震颤、惊厥等

2.巴比妥类  
 机制：巴比妥类主要作用在氯离子通道，通过延长氯离子通道开放时间加强中枢抑制作 用

药理作用：镇静催眠（缩短REMS睡眠），抗惊厥（大发作和持续状态），麻醉（硫喷 妥钠）

不良反应：过量中枢呼吸抑制、肝药酶诱导过强、停药成瘾和过度兴奋

3.其他镇静催眠药

水合氯醛：不缩短REMS睡眠，强烈胃黏膜刺激性

1. 抗癫痫药和抗惊厥药

1.癫痫的机制：脑局部病灶神经元兴奋性过高产生阵发性的异常高频放电，并向周围组织扩散，导致大脑功能短暂失调的综合征。

2.癫痫类型

1. 局限性发作

①单纯局限性发作

②复合局限性发作

1. 全身性分作

①失神性发作（小发作）

②肌阵挛性发作

③强直-阵挛性发作（大发作）

④癫痫持续状态

3.抗癫痫药作用机制

①增强GABA的作用，拮抗兴奋性氨基酸的作用

②干扰Na，K，Ca离子通道（谷氨酸受体激活导致Na和Ca内流能造成神经元去极化）

4.常用癫痫药

1. 苯妥英钠

性质：强碱性

肌肉局部注射产生沉淀，吸收缓慢不规则，皮下注射同上，口服吸收不规则

具有肝药酶促进作用

药理机制：不能抑制病灶的异常放电，但是有阻止其向正常脑组织扩散的膜稳定作用

降低Na和Ca的通透性，这也是其治疗三叉神经痛以及 抗心律失常的药理 作用基础

①选择性阻滞Na通道，抗惊厥主要机制

②选择性阻滞L和N型Ca通道，对T型无作用，是治疗失神性（小）发作 无效的原因

③抑制钙调素激酶的活性，抑制Ca-受体蛋白-钙调素及其偶连的激酶系统， 减少Ca的释放，进而减弱谷氨酸兴奋性神经递质的释放，抑制突触后膜 的磷酸化，进而减弱递质和受体结合后引起的去极化反应9

药物应用：①治疗大发作，局限性发作

②治疗三叉神经痛、舌咽神经痛等中枢性疼痛综合征，此类疼痛的放电活动 与癫痫相似，与膜稳定功能有关

③抗心律失常

不良反应：局部刺激性较大，牙龈增生，抑制叶酸吸收并加速代谢促进贫血，肝药酶诱 导

1. 卡马西平

药理机制：除L、N之外还可以抑制T型钙通道、抑制放电、增强GABA作用

临床应用：①广谱抗癫痫药物

②单纯局限性和大发作首选药物之一

③可以抗复合局限性和小发作的作用

④治疗神经痛优于苯妥英钠

⑤对锂盐无效的狂躁症也有效

⑥肝药酶诱导作用

1. 苯巴比妥

药理机制：增强GABA作用，抑制放电，阻断突触前膜的Ca重新摄取减少Ca依赖性的 神经递质的释放（高浓度可以抑制LN钙通道）

临床应用：①癫痫大发作、癫痫持续状态

②单纯局限性、精神运动性发作

③大剂量呼吸抑制作用明显，作为镇静催眠药时

1. 乙琥胺

药理机制：乙琥胺抑制丘脑3Hz神经元阈值Ca2+电流，从而抑制小发作

当高于治疗浓度时，还可以抑制Na-K-ATP酶和GABA转氨酶

临床应用：小发作的首选药物

1. 丙戊酸钠

药理机制：不抑制癫痫病灶放电，但能阻滞病灶异常放电的扩散，是GABA转氨酶和琥 珀酸半醛脱氨酶抑制剂，减少GABA的代谢。并且提高谷氨酸脱羧酶活性， GABA生成增多

而且抑制Na通道，也减弱T钙通道Ca电流

临床应用：广谱抗癫痫药

抗大发作作用不如苯妥英钠和苯巴比妥，但是它们无效时，本药仍然有效

抗小发作优于乙琥胺，由于肝毒性比较强所以不作为首选药物

是大发作合并小发作的首选药物

1. 苯二氮卓类

药理机制：增强GABA功能，仅能抑制异常放电的传播，不能抑制其产生，为癫痫持续 状态的首选药物

临床应用：

①地西泮，癫痫持续状态

②硝西泮，癫痫小发作

③氯硝西泮，广谱

5.惊厥的机制：中枢神经系统过度兴奋，表现为全身骨骼肌不自主强烈收缩，呈强直性或阵 挛性抽搐，伴有意识障碍。

发病因素多种多样，如遗传，感染，中毒，微量元素缺乏，离子紊乱，神经 递质失衡等

6.常用抗惊厥药物：巴比妥类、苯二氮卓类中部分药物、水合氯醛、硫酸镁

硫酸镁：

①Mg是细胞内重要的阳离子，主要在细胞内液，血液中Mg低于正常浓度时神经和肌肉的兴奋性升高。

②Mg和Ca化学性质相似，可特异性竞争Ca结合位点，拮抗Ca的作用

多巴胺DA作为中枢神经递质

多巴胺是脑内重要的神经递质，DA神经元在CNS中的分布相对集中，通路清晰，主要包括四条：

①黑质-纹状体通路：是锥体外系运动功能的高级中枢（D1样中的D1,D5，D2样中的D2,D3）

②中脑-边缘通路：调控情绪反应（D2样中的D2,D3,D4）

③中脑-皮质通路：调控认知思想感觉推理（D2样中的D2,D3,D4）

④结节-漏斗通路：调控垂体激素分泌（D2样中的D2）

DA受体亚型：D1,D2,D3,D4,D5，其中D1和D5属于D1样受体，D2,D3,D4属于D2样受体

由上可见D4亚型分布在调控精神的中脑皮质和中脑边缘中特异性存在，与精神分裂症的发生发展有关

1.相关疾病机制：

DA功能减弱—ACh增强—帕金森病

DA亢进—中脑边缘和中脑皮质的D2样亢进—精神分裂症I型

2.相关疾病

①帕金森病：纹状体内DA减少缺乏，ACh相对增强优势，出现肌张力增高症状

②精神分裂症：DA亢进—中脑边缘和中脑皮质的D2样亢进—精神分裂症I型

3.帕金森病治疗机制和药物  
  
（1）增强多巴胺

①拟多巴胺药：左旋多巴L-DOPA，是酪氨酸形成儿茶酚胺的中间产物、DA的前体。

口服后容易在外周被AADC脱羧成为多巴胺，产生副作用。只有1%的L-DOPA才能进入中枢系统发挥疗效

1. DOPA形成的多巴胺在中枢一部分通过突触前的摄取机制返回多巴胺能神经末梢，另一部分被MAO和COMT代谢

②左旋多巴增效药：

1. 抑制外周AADC：

卡比多巴，不能通过血脑屏障，只能抑制外周AADC，与L-DOPA组成复方制剂心宁美

1. 抑制MAO-B：司来吉兰
2. 抑制COMT：硝替卡朋

③多巴胺受体激动药：

[1] 溴隐亭，是D2样受体激动剂，D1样受体拮抗剂

④促多巴胺释放药

[1] 金刚烷胺

（2）抗胆碱药物

①苯海索，拮抗黑质纹状体中ACh的作用，外周抗胆碱作用为阿托品的1/10-1/3

4.抗精神分裂药物  
  
作用机制：阻断中脑-边缘系统和中脑-皮质系统的多巴胺受体（经典）、阻断5-HT受体（非 经典）

（1）经典抗精神分裂症药：

①吩噻嗪类  
 [1]氯丙嗪：有效机制在上方已经说明，在此重点说一下不良反应机制。氯丙嗪也能拮抗α受体和M受体、对DA神经元拮抗选择作用差，容易拮抗黑质纹状体锥体外系，造成锥体外系反应

此外，氯丙嗪小剂量拮抗第四脑室底部催吐化学感受区的D2受体的结果。大剂量直接抑制呕吐中枢。不能对抗前庭刺激引起的呕吐。对顽固性呃逆有效。

氯丙嗪拮抗结节-漏斗通路会影响内分泌，增加催乳素分泌，减少促性腺激素、糖皮质激素以及垂体激素的分泌

氯丙嗪和异丙嗪、哌替啶（其他中枢抑制药）合用，为冬眠合剂

在此讲述一下锥体外系反应：包括帕金森综合征、肌张力增强、静坐不能等造成的一系列激发反应

氯丙嗪长期使用，使得DA受体敏感性增加或反馈性突触前膜DA释放增加，表现为口面部不自主的刻板运动、广泛性舞蹈手足徐动症，停药后长期不消失

能降低惊厥阈，诱发癫痫。

升高眼压（M拮抗）乳腺增生（结节-漏斗催乳素）冠心病易猝死（α）

（2）非典型抗精神分裂症药

①氯氮平

是选择性D4亚型受体拮抗药，选择性作用于黑质-纹状体的D4亚型受体，还有中脑边缘和中脑皮质的D4，几乎无锥体外系反应。对精神分裂症阴性和阳性都有治疗作用。

主要用于 其他精神分裂症药物治疗无效、锥体外系反应过强的情况

此外氯氮平具有抗α抗M抗组胺的作用，且可以造成粒细胞减少或缺乏，注意血象

神经肽作为中枢神经递质

神经肽是多肽，与经典神经递质的合成、储存、释放、受体相互作用以及灭活方式都不同。

其他蛋白一样，受基因DNA模板控制，转旅程mRNA后在核糖体翻译。先合成神经肽前体后输入粗面内质网，经一系列修饰加工后成为神经肽原，再从神经肽原转化为有活性的神经肽。

快物质和慢物质

1. 神经肽受体

几乎所有的神经肽受体都属于G蛋白偶联受体家族。阿片受体μ、δ、k通过Gi/Go蛋白与腺苷酸环化酶 或 钙通道钾通道 偶联，引起cAMP下降 或 膜对Ca、K的通透性改变+

1. 神经肽与疼痛的调控

疼痛的调控较为复杂。

谷氨酸被释放后局限于突触间隙内，作用域突触后膜的NMDA受体和AMPA受体，从而将痛觉信号传递给下一级神经元。作用发生和消除很快，称快递质。

P物质（SP）等神经肽被释放后扩散到一定范围内且同时持续影响多个神经元的兴奋性从而使疼痛信号扩散。作用缓慢持久，称慢递质。

谷氨酸和神经肽类协同调节突触后神经元放电特性

μ受体是介导吗啡镇痛效应的主要受体，同时有镇静、呼吸抑制、缩瞳、欣快依赖性

k受体主要介导脊髓阵痛效应，同时有镇静作用

δ受体阵痛效应不明显

1. 吗啡及阿片受体激动药
2. 吗啡
3. 吗啡的代谢产物：阿扑吗啡（多巴胺激动药，失去阵痛作用产生很强的催吐作用）

纳洛酮（吗啡拮抗药）

1. 吗啡药理作用

①镇痛作用：对慢性钝痛效果好于急性锐痛，对神经性疼痛效果差。考虑到成瘾性，一般应用于急性锐痛。主要与其激动脊髓胶质区、丘脑内侧、脑室及导水管周围灰质德阿片受体有关

②镇静、致欣快作用：吗啡改变情绪的机制尚未明了，可能与激活边缘系统和蓝斑核...有关

③抑制呼吸：急性中毒时呼吸减慢到3-4次/分，与其降低呼吸中枢对血液CO2张力的敏感性，以及抑制脑桥呼吸调节中枢有关

④镇咳：直接抑制延髓咳嗽中枢

⑤缩瞳：兴奋支配瞳孔的副交感神经，故而其中毒特征包括针尖样瞳孔，治疗量降眼压还是可以的（吗啡作用于中脑盖前核的阿片受体，兴奋动眼神经缩瞳核的副交感神经，从而引起瞳孔缩小）

⑥改变体温调定点：小剂量降低，大剂量升高

⑦催吐：兴奋延髓催吐化学感受区

⑧抑制下丘脑释放粗性激素释放激素和促肾上腺皮质激素释放激素

⑨舒张胃肠道平滑肌：主要通过激动胃肠道平滑肌上的μ阿片受体起作用。激活μ阿片受体后，抑制了腺苷酸环化酶的活性，使细胞内 cAMP 水平降低，导致肠肌细胞膜超极化，从而抑制动作电位的产生，使胃肠道平滑肌的兴奋性降低，张力下降，蠕动减弱，表现为舒张状态。

⑩收缩胆管平滑肌：治疗量引起，同样是激动胆道平滑肌上的μ阿片受体，但引起的效应与胃肠道平滑肌不同。激动胆道平滑肌上的阿片受体后，可引起 Oddi 括约肌痉挛性收缩。Oddi 括约肌是控制胆汁和胰液流入十二指肠的重要结构。其收缩会导致胆道内压力升高，胆汁排出受阻。

⭐两种平滑肌受到同种刺激造成不同状态的机制，在此做简略解释，稍作了解即可：

是由于信号转导差异引起的，对于胆道平滑肌，激动 μ 阿片受体可能会激活特定的 G 蛋白偶联信号通路，可能导致细胞内钙离子浓度升高，从而引起平滑肌收缩。

在胃肠道平滑肌中，激动 μ 阿片受体可能会抑制某些兴奋性信号通路，如降低环磷酸腺苷（cAMP）水平或抑制钙通道的开放，从而使胃肠道平滑肌舒张。

接下来依然有一些受吗啡影响表现不同状态平滑肌：

1. 降低子宫张力，延长分娩过程
2. 提高膀胱外括约肌张力，引起尿潴留
3. 治疗剂量对支气管平滑肌效果不明显，大剂量引起支气管平滑肌收缩，诱发加重哮喘，与其促进柱状细胞释放组胺有关

{11}扩张血管，机制是促进组胺释放

{12}保护心肌细胞，机制是模拟缺血性预适应

{13}脑血流增加和颅内压增高，机制是抑制呼吸，促进脑血供和脑血管扩张

{14}抑制免疫系统，机制是激动μ受体，抑制淋巴细胞增殖，减少细胞因子的分泌和NK细胞的细胞毒作用

2.可待因（甲基吗啡）: 吗啡青春版；无便秘、尿潴留、直立型低血压等副作用，成瘾性也较低

3.哌替啶：又名杜冷丁，μ激动药物，镇静、呼吸抑制、致欣快作用与吗啡相当，持续时间短，镇痛效果较弱。无明显中枢性镇咳作用，轻微兴奋子宫但不延长产程，大剂量可引起支气管平滑肌收缩。

临床应用：内脏绞痛加用阿托品；作为吗啡的替代性药品治疗心源性哮喘；人工冬眠合剂（哌替啶，氯丙嗪，异丙嗪）

4.美沙酮：

μ激动药物，镇痛强度与吗啡相当，持续时间较长，但是镇静、抑制呼吸、缩瞳、呼吸抑制、便秘、升胆道内压力较弱

本品先与各种组织中蛋白结合，而后缓慢释放入血，因而成瘾性较弱。

口服美沙酮后再注射吗啡不会引起原有的欣快感，从而使吗啡的成瘾性减弱。

临床应用：除了镇痛外，可用于吗啡、海洛因成瘾的脱毒治疗

5.芬太尼：μ激动药物，短效镇痛药，100倍吗啡镇痛效果

6.二氢埃托啡：阵痛强度6000-10000倍，治疗晚期癌痛

四、阿片受体部分激动药和激动-拮抗药物

{1}阿片部分受体激动药在小剂量或单独使用时，表现为激动某阿片受体，表现为镇痛等作用。{2}大剂量使用或与激动药合用时，表现为拮抗该受体。{3}此外某些药物对某一亚型阿片受体起激动作用而对另一亚型的阿片受体则起拮抗作用，称阿片受体混合型激动-拮抗药物

1. 喷他佐辛

药理机制：激动k受体，拮抗μ受体；代谢速率个体差异大造成其个体镇痛效果差异大

临床应用：轻度μ拮抗作用，列入非麻醉品但仍有成瘾性，用于各种慢性疼痛

五、阿片受体拮抗药

1.纳洛酮

临床应用：阿片类药物急性中毒，阿片类药物成瘾者的鉴别诊断