维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1992年第17卷第1期

(19)
92.17(1)
74-78

多巴胺受体，中枢，分类，特点

中枢多巴胺受体的分类及特点

生理学教研室 杨 锋 综述 周保和 审校 R 338.27

中图分类号 R338.27

DA即儿茶酚乙胺，一度被认为仅仅是去甲肾上腺素（NE）的前质。近30年大量工作表明，脑内DA的分布与NE的分布并不完全一致，脑内多巴胺能神经元和肾上腺能神经元各自构成独立的神经系统，DA本身就是一种独立起作用的神经递质。神经性疾病（如：帕金森氏症）[1]以及精神性障碍（如：精神分裂症）[2]与多巴胺能传递失调有关，从而强烈提示DA对正常脑功能的维持起着重要作用。众所周知，DA是通过它的受体起作用的。自1975年以来，应用放射配体结合技术已可直接检测激动剂和拮抗剂与假定DA受体之间的相互作用，放射配体结合点与功能性DA受体之间的一致性已经逐步被人们接受[3]。脑内DA的功能是比较复杂的，这不仅与脑的不同部位有关，也决定于DA的不同受体。近年来，通过生物化学[4]、药理学[5,6]、解剖学[3]以及行为学[6]等方面的研究，把DA受体分成不同亚型。

1. D-1和D-2受体与第二信使系统

递质受体的结合除直接改变突触后细胞的机能外，也可通过第二信使系统而起作用，早在70年代初期Greengard首先提出cAMP可能作为DA的第二信使[7]。例如在牛的颈上神经节，DA引起一个缓慢的抑制性突触后电位（IPSP），给予外源性cAMP亦产生相同的结果。生物化学研究还证实了在颈上神经节内存在着由DA激活的腺苷酸环化酶。新纹状体内给予DA可造成cAMP的积聚。脑组织内受DA激动的腺苷酸环化酶的分布，与相应受体DA的分布是一致的，并且仅在DA神经分布丰富的部位才发现有相应腺苷酸环化酶的存在（如：纹状体、嗅结节以及伏核）。

用于治疗精神分裂症的抗精神性药物或神经性药物长期以来一直被认为是DA受体的拮抗剂。Greengard以及后来的Iversen等对这个假说进行了直接的评价[8]。他们的工作表明：苯噻嗪类如Chlorpromazine是多巴胺激动的腺苷酸环化酶的强竞争性抑制剂[9]，这类药物作为DA拮抗剂，其药理学效力或抗精神病活性与它们对腺苷酸环化酶的影响相一致。然而，这种相关性并不适用于丁酰苯类如氟哌啶醇和螺哌啶[8,10]，与它们在体内强药理学活性比较，丁酰苯类对抗DA激动cAMP形成的作用很弱。令人惊奇的是苯甲酰胺这类很好的抗精神性药物如Sulpiride，几乎缺乏上述抑制性效应。起初认为上述差异的原因可能是丁酰苯类并不阻断DA受体，而是作用于其它系统间接地影响多巴胺能活性。尽管苯噻嗪类和丁酰苯类的药理学作用有相似之处，但是它们的化学结构有很大的差别，这可能是作用不同的原因。丁酰苯类对引起cAMP增加的受体有弱的亲合力，但是对另一些DA受体则表现强的效力，而这类DA受体与行为和有临床效果的药物相关[11]。

1979年Kebabian和Calne创新地把DA受体分成D-1和D-2两类受体[4]。D-1受

维普资讯 http://www.cqvip.com

体与DA敏感的腺苷酸环化酶相联系，DA 激动剂可激活此酶[12]。在外周，典型的D-1受体存在于甲状旁腺内，DA 激动剂能引起 cAMP 合成，同时伴随甲状旁腺激素的释放[13,14]。与D-1 受体相反，DA激动剂占领D-2 受体并不提高腺苷酸环化酶的活性。最近的研究表明大鼠纹状体内D-2 受体激动时抑制DA 敏感的腺苷酸环化酶活性，而在中枢其他部分缺乏上述抑制 效 应[15,16]。典型的D-2 受体存在于垂体前部和中间部，见表一，在这里DA 引起的生理学效应并不是通过增加 cAM P合成来实 现 的。实 际上，Kebabian和他的同事证实，在垂体中间部 DA 抑制β-肾腺能激动的 cAMP 合成，其结果导致激素释放减少[17]；在垂体前部DA 则抑制血管活性肠肽对腺苷酸环化酶的刺激作用[18]。

表一　多巴胺受体亚型的功能分类

	D-1	D-2
典型受体的位置	甲状旁腺	垂体前部和中间部
腺苷酸环化酶激动剂	激动作用	抑制或无作用
多巴胺	完全激动剂（μM效力）	完全激动剂（nM 效力）
去水吗啡	部分激动剂（μM效力）	完全激动剂（nM效力）
SKF 38393	部分激动剂（nM效力）	激动剂（？）（μM效力）
LY 171555	无作用	激动剂（nM效力）
拮抗剂		
苯噻嗪类	nM效力	nM效力
硫杂蒽类	nM效力	nM效力
丁酰苯类	μM效力	nM效力
苯甲酰胺类	无作用	μM-nM效力
SCH 23390	nM效力	μM效力
多巴胺能麦角碱	拮抗剂或部分激动剂（μM效力）	完全激动剂（nM效力）

[引自 Creese I. Dopamine receptor 1986]

从表一不难看出，D-2 受体的药理学性质与D-1 受体比较存在明显的不同。一些激动剂对D-2 受体有较高的亲合力，而对D-1 受体亲合力差，其结果是通过D-2受体产生一系列生物化学或生理学效应。去水吗啡就是这样一种多巴胺能强激动剂，它对D-2 受体有完全激动作用，而对D-1 受体仅有部分作用。与去水吗啡相似，各种多巴胺能麦角碱（如：bromcryptine, lisuride, lergotrile）对 D-2 受体而言，是强而完全的激动剂，而对D-1 受体仅表现为部分的、弱的激动或拮抗作用。尽管苯噻嗪类和硫杂蒽类药物是D-2受体强拮抗剂，但它们对 D-1 受体同样表现出高亲合力。相反，丁酰苯类以及相关药物（如：domperidone)是D-2 受体非常强的拮抗剂，但对D-1受体只有很弱的亲合力。苯甲酰胺类（如：sulpiride）对D-1受体无作用，对D-2 受体有中度亲合力，表现出对DA 所致的行为有强的对抗作用[11]。banzazeping类药物SCH23390 已被公认是一种D-1受体选择性拮抗剂[19]，它对D-1受体的作用比对D-2受体大约强 1000 倍[20]。奇怪的是，尽管它作为D-1受体的选择性拮抗剂，但是它能阻断通常被认为是由D-2受体介导的行为反应[21]，目前这种相互作用机制尚不清楚。Kebabian等人提出一些纹状体细胞上存在着D-1和D-2两种受体，它们交互作用共同调节cAMP 的水平[22]，但是在行为上相互对抗的具体细节不甚明了。如果用利血平耗竭大鼠内源性DA 或采用6-羟多巴胺选择性破坏大鼠多巴胺能神经元，尽管SCH23390仍然有效地对抗D-1 受体激动所引起的效应，但是它不能阻断由纯D-2 受体激动剂所介导的行为学反应[23]。

2. DA自身受体

DA自身受体是指多巴胺能神经元轴突末梢和树突上的突触前DA受体[24]。业已清楚这类受体激动时不能提高腺苷酸环化酶活

维普资讯 http://www.cqvip.com

性，大量的实验提示黑质多巴胺能神经元树突上自身受体至少有部分是D-2受体[25]。然而，一些药理学研究表明多巴胺能轴突末梢上的突触前自身受体是与D-1和D-2受体不同的独立的受体亚型，这种受体亚型对DA的敏感性明显高于突触后的D-1和D-2受体。近来电生理研究亦证实，与纹状体突触后DA受体相比，DA胞体—树突自身受体对DA受体激动剂的敏感性高6—10倍[26]。80年代中期以来的研究结果提示自身受体可能参与Ca^{+}通道调控[11]，受体激动后使多巴胺能神经元细胞膜超极化，并引起膜电阻增高[27]。此外，DA自身受体和突触后受体对一些拮抗剂有着不同的敏感性[24]。位于神经轴突末梢和胞体上的DA自身受体，通过局部负反馈机制来降低多巴胺能突触的活动，其机制主要包括减慢DA生物合成速率、减少冲动所致的DA释放和抑制DA神经元的放电活动[11]。突触前比突触后DA受体有更高敏感性这一特点，已经被临床工作利用，尽管小剂量给予去水吗啡所引起的效应是通过优先作用于DA自身受体所导致的这一看法尚未肯定，但所产生的效应的确是有益的，例如减少对酒精渴望、抗躁狂作用、防治精神分裂症症状、减轻迟发性口腔运动障碍和亨廷顿氏舞蹈症症状，并具有促进睡眠的作用[28,29]。临床研究还未发现DA拮抗剂优先作用于突触前受体这一事实。然而，抗精神性药物缺乏突触前阻断作用，这就可能避免了给予DA拮抗剂所导致的DA合成和释放增加[30]。一般认为，中脑—纹状体DA系统与运动启动有关，中脑—皮质DA系统与情感和思维的组合有关。由于中脑—皮质DA系统缺乏自身受体，给予选择性自身受体激动剂就可特异性作用于中脑—纹状体系统，造成其DA释放减少，因而可能有助于有效地控制迟发性运动障碍的同时允许长期阻断中脑—皮质区域的DA受体以治疗精神分裂症[31]。

3. "D-3"位点与"D-4"位点

实验发现不论是D-1还是D-2受体对相应的激动剂都有两种亲合状态存在，即高亲合力状态和低亲合力状态。一般认为，这两种状态代表了同一受体分子的两种构形，鸟嘌呤核苷酸和各种阳离子（如：Mg^{+}）存在与否直接控制着高与低亲合状态之间的相互转换[11]（见表二）。在纹状体观察到有一种^{3}H-激动剂结合点，它对丁酰苯类有低的亲合力，相反对DA激动剂有高亲合力，它不同于丁酰苯标记的D-2结合位点以及D-1受体，因此Titeler等人把它称为"D-3"[32]，认为"D-3"是另一种不同的DA受体。6-羟多巴胺损毁DA黑质—纹状体通路后，其"D-3"位点减少50%，提示"D-3"位点可能代表黑质—纹状体末梢上的自身受体[33]。然而，在黑质—纹状体通路完整情况下，用利血平耗竭DA，发现纹状体内的"D-3"位点明显减少，提示6-羟多巴胺损毁后"D-3"结合位点的减失是由于内源性DA耗竭的缘故，而不是黑质—纹状体通路末梢变性所致，并不支持"D-3"结合位点可能作为自身受体的论点[30]。Creese等人认为[30]"D-3"结合位点至少有一部分就是D-1受体激动剂的高亲合状态。首先，海人酸损毁纹状体后"D-3"结合位点减少，而纹状体内在神经元含有D-1受体；其次，激动剂与D-1受体结合是双相性的，而这种结合对GTP是敏感的；第三，拮抗剂对"D-3"位点的亲合力与拮抗剂对D-1受体的亲合力有高度的相关性。此外，在纹状体还存在一种独立的丁酰苯结合点，它对丁酰苯类和其它DA拮抗剂有高亲合力，而对DA激动剂则表现出低亲合力，Martres等人推测这种结合点可能是"D-4"多巴胺受体亚型[33]。然而，这些作者自己也观察到加入GTP使D-2受体转变为"D-1"亚型，这强烈提示"D-4"位点可能不是独立的受体亚型，仅仅是D-2受体的低亲合状态[11]。总的来说，有关"D-3"和"D-4"

维普资讯 http://www.cqvip.com

表二　放射配体对多巴胺受体的鉴别

	D-1		D-2	
	$R_H \overset{GTP}{\underset{Mg^{2+}}{\rightleftharpoons}} R_L$		$R_H \overset{GTP}{\underset{Mg^{2+}}{\rightleftharpoons}} R_L$	
激动剂亲合力	nM ("D_3")	μM	nM	μM
拮抗剂亲合力				
^{3}H—螺哌啶	μM	μM	nM	nM
^{3}H—Flupentixol	nM	nM	nM	nM

(引自 Creese I, Dopamine receptor 1986)

结合位点的特性有待进一步研究阐明。

众所周知，临床上一方面用多巴胺能拮抗剂治疗精神分裂症以及亨廷顿氏舞蹈症，另一方面用多巴胺能激动剂治疗帕金森氏病。近年来发现精神分裂症患者脑内DA受体尤其是D-2受体具有超敏性以及数量有明显增加。因而对DA受体亚型的深入研究，无疑有助于人们理解多巴胺能神经传递、DA的药理学性质以及揭示DA在精神神经性疾病中所起的作用。

参考文献

[1] Hornykiewicz O. Pharmacol Rev 1966; 18:925

[2] Creese I. Stimulants:Neurochemical, Behavioral and Chemical Perspectives. New York:Raven Press,1983

[3] Creese I,et al.Annu Rev Neurosci 1983; 6:43

[4] Kebabian JW,et al.Nature 1979; 277:93

[5] Billard W,et al.Life Sci 1984; 35:885

[6] Amalric M,et al.life sci 1986; 39:1985

[7] Greengard P.Nature 1978; 260:101

[8] Iversen LL.Science 1975; 188:1084

[9] Iversen LL.Mol Pharmacol 1976; 12:251

[10] Snyder SH, et al. Psychopharmacol Commun 1975; 1:663

[11] Creese I. The Receptors. Orlando: Academic Press,1986:171

[12] Miller RJ,et al. Dopamine-sensitive adenylate cyclase. New York:Academic Press,1979:159

[13] Attie MF,et al. Endocrinology 1980; 107:1776

[14] Brown EM,et al. Mol Pharmacol 1980; 18:335

[15] Kelly E,et al.Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharma 1987; 335:508

[16] Stoof JC, et al. Eur J Pharma 1986; 129:205

[17] Cote TE,et al. Neuroendocrinology 1982; 35:217

[18] Onali P,et al. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78:6531

[19] Iorio LC,et al.J Pharmacol Exp Ther 1983; 226:462

[20] Hytell J. Eur J Pharmacol 1983; 91:153

[21] Christensen AV, et al. Life Sci 1984; 34:1529

[22] Stoof JC,et al. Nature 1981; 294:366

[23] Arnt J,et al. Eur J Pharmacol 1984; 102:349

[24] Roth RH.Commun Psychopharmacol 1979; 3:429

[25] Carlson JH,et al. Eur J Pharmacol 1986; 123:237

[26] Skirboll LR,et al. Science 1979; 206:80

[27] Grace AA,et al. Brain Res 1985; 333

维普资讯 http://www.cqvip.com

(20)
92,17(1)
78-80

抗精神病药物，恶性综合征，病理

抗精神病药物所致恶性综合征(NMS)的病因、病理研究进展

第一医院精神科 杨德兰 综述

R971.4

中图分类号 R971.41

NMS (neuroleptic malignant syndrome)是一种主要见于抗精神病药物特别是高效价抗精神病药物在治疗剂量（非中毒剂量）时的副作用。其病因不明。虽少见，却潜在致死危险。死亡率为20—30%。临床表现为严重的锥体外系和植物神经功能障碍，高热和意识障碍。诊断根据临床症状特征。治疗无指抗剂，主要是停药和对症、支持疗法。有复发性。以上NMS的种种特征引起了作者的兴趣，故围绕NMS的病因、病理学这个重要问题，复习了近年来有关文献并综述如下：

临床过程研究方面

Shalev等人（1986）报导了一份120例NMS详细的资料，认为NMS的发生与抗精神病药物、药物剂量的突然改变和脑部器质性疾病有关。发现有25种药物与NMS有关，主要为高效价抗精神病药物。氟哌啶醇是主要的促发药物，在他统计的NMS病例中，有49.5%与用氟哌啶醇有关。在药物剂量减少时，发生1例，剂量无改变时发生4例，其余56例药物剂量变化大，相当于氯丙嗪500～700mg/d。认为突然大幅度增加剂量为NMS发生的一个肯定的重要因素，原因是急剧降低了多巴胺（DA）能传递效应。脑器质性疾患者的发病率高达10%（12/120），分别为精神发育迟滞（MR）（5例），鸦片瘾（3例）、酒中毒（3例）、亨廷顿氏舞蹈病（1例）。未发现与同时存在的躯体疾病有明显关系[1]。Abbott等（1986）的资料提出脑器质性疾患的存在与NMS的发生有重要关系，在60例NMS病人中，有11例患脑损害、酒中毒、药物滥用等疾病[2]。认为NMS的发生可能是上述某些综合因素的结果[2]。

实验室研究方面 有以下几种假说。

中毒假说：Vedrinne等提出NMS可

:285
[28] Corsini GV, et al. Life Sci 1977; 20: 1613
[29] Smith RC, et al. Am J Psychiatry 1977; 134:763
[30] Creese I. The brain, biochemistry and behavior. Washington, DC:The American Association for Clinical Chemistry, 1981:213
[31] Bannon MJ, et al. Nature 1992; 296: 444
[32] Titeler M, et al. Commun Psychopharmacol 1979; 3:411
[33] Sokoloff P, et al. Arch Pharmacol 1980; 315:89

（收稿日期：1991—03—27）

重医学报朱