

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

药理学



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



第五章 传出神经系统药理概论

Outline of Efferent Nervous System Pharmacology



内容提要

1. 概述
2. 传出神经系统的递质和受体
 - ① 传出神经系统的递质
 - ② 传出神经系统的受体
3. 传出神经系统的生理功能
4. 传出神经系统药物基本作用及其分类
 - ① 传出神经系统药物基本作用
 - ② 传出神经系统药物分类



教学基本要求

掌握： 传出神经系统递质和受体分类及其生理功能，药物的基本作用原理与药物分类。

熟悉： 乙酰胆碱和去甲肾上腺素的生物合成、转运、贮存、释放和代谢。

了解： 传出神经系统解剖分类。

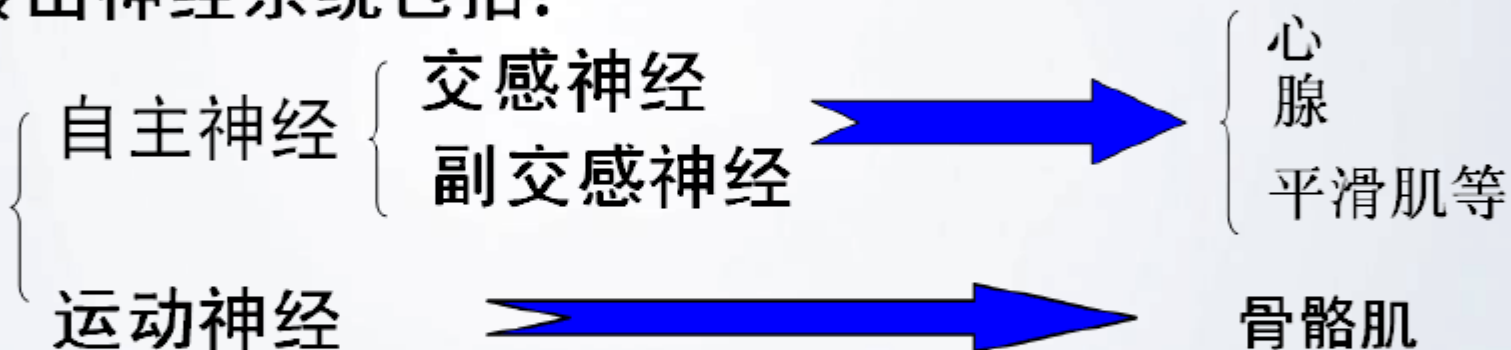


第一节 概述

传出神经系统分类

1. 按照传统的解剖学分类

传出神经系统包括：



2. 按传出神经末梢释放递质分类

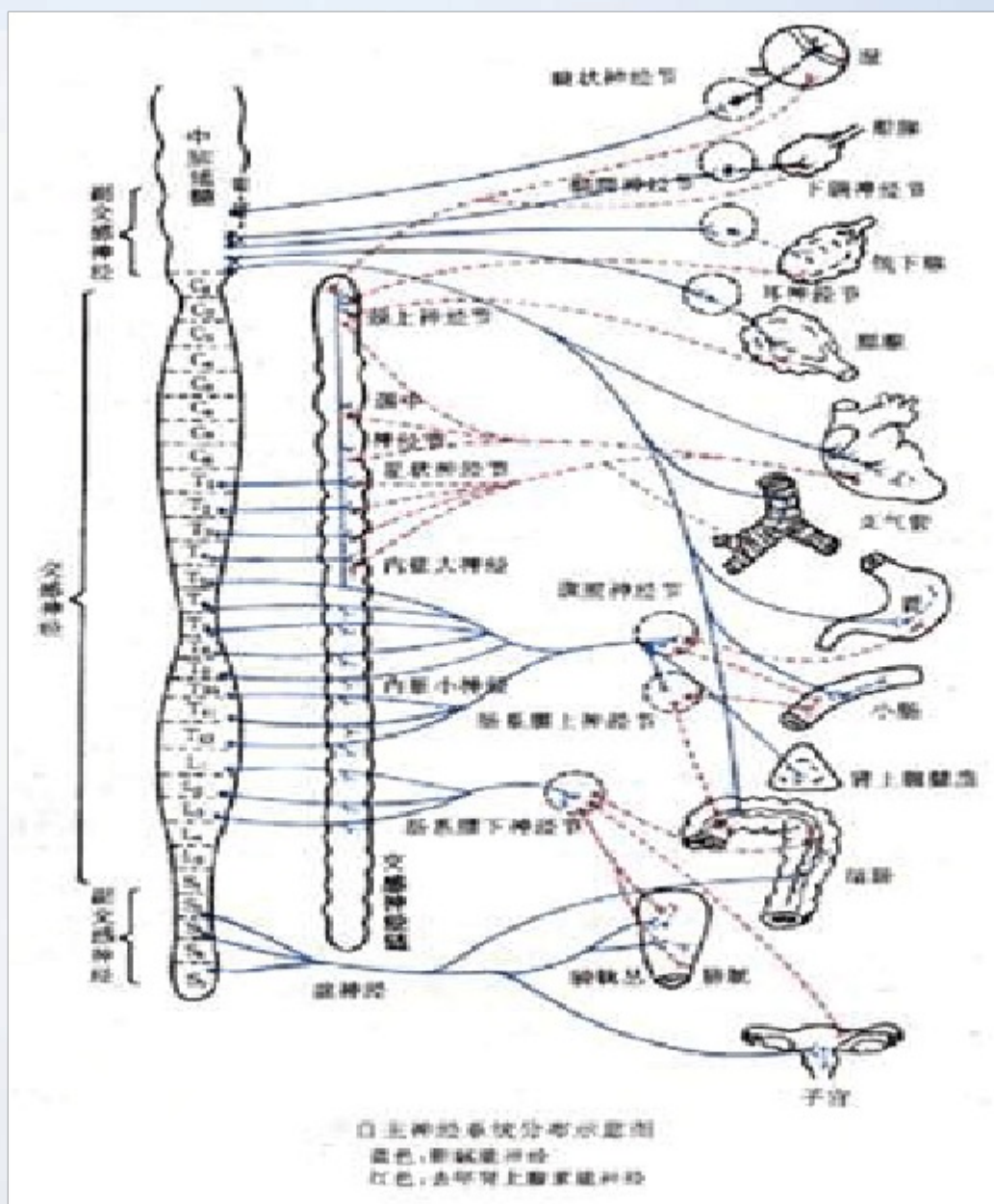
胆碱能神经 (cholinergic nerve) ➡ 乙酰胆碱

去甲肾上腺素能神经 (noradrenergic nerve)

➡ 去甲肾上腺素



第一节 概述





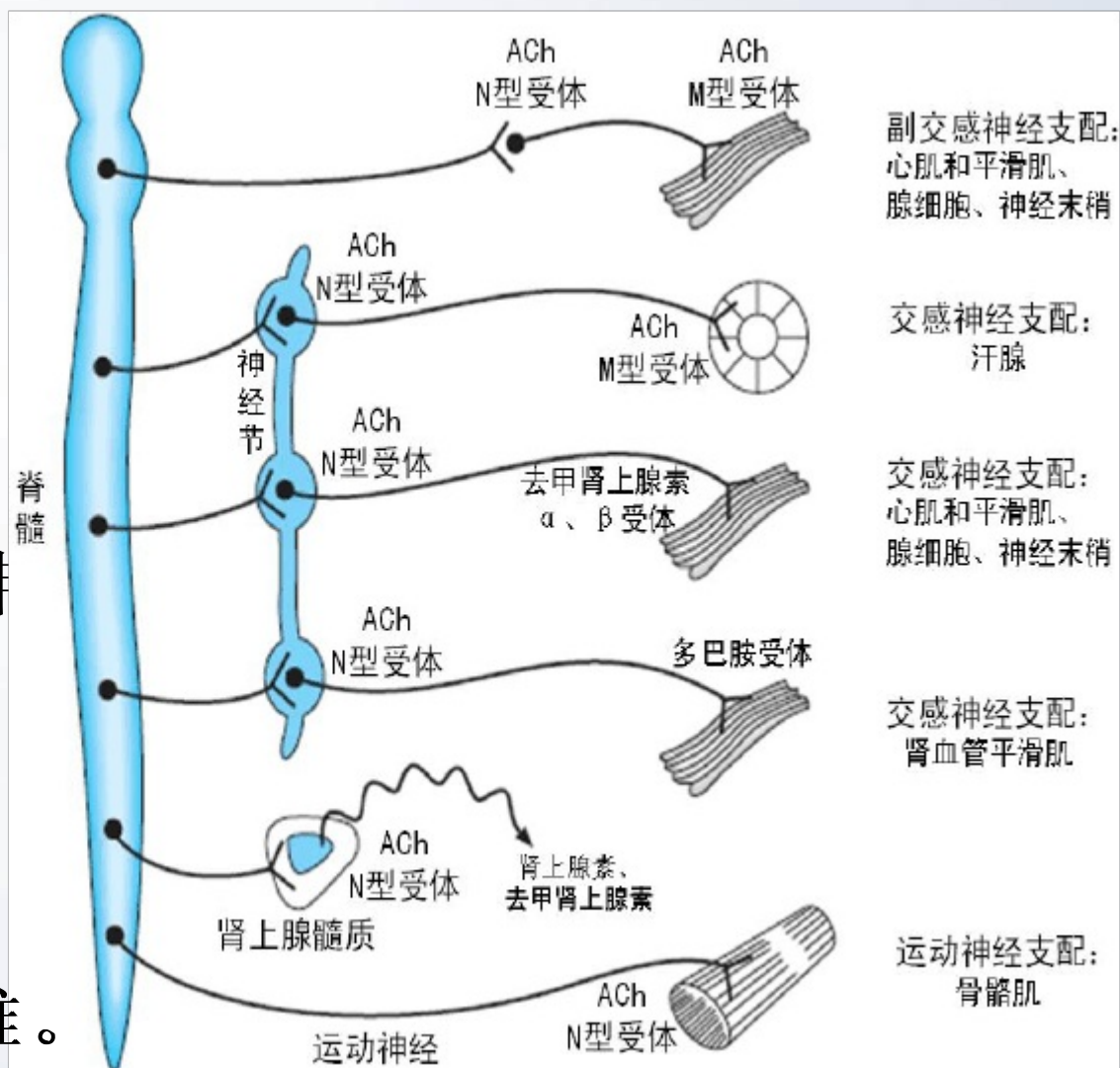
第一节 概述

胆碱能神经：

- 1.全部自主神经的节前纤维
- 2.运动神经。
- 3.副交感神经的节后纤维。
- 4.少数交感神经节后纤维。
(汗腺和骨骼肌血管舒张神经)

去甲肾上腺素能神经：

几乎全部交感神经节后纤维。



(改自Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Ninth Edition, 2004)

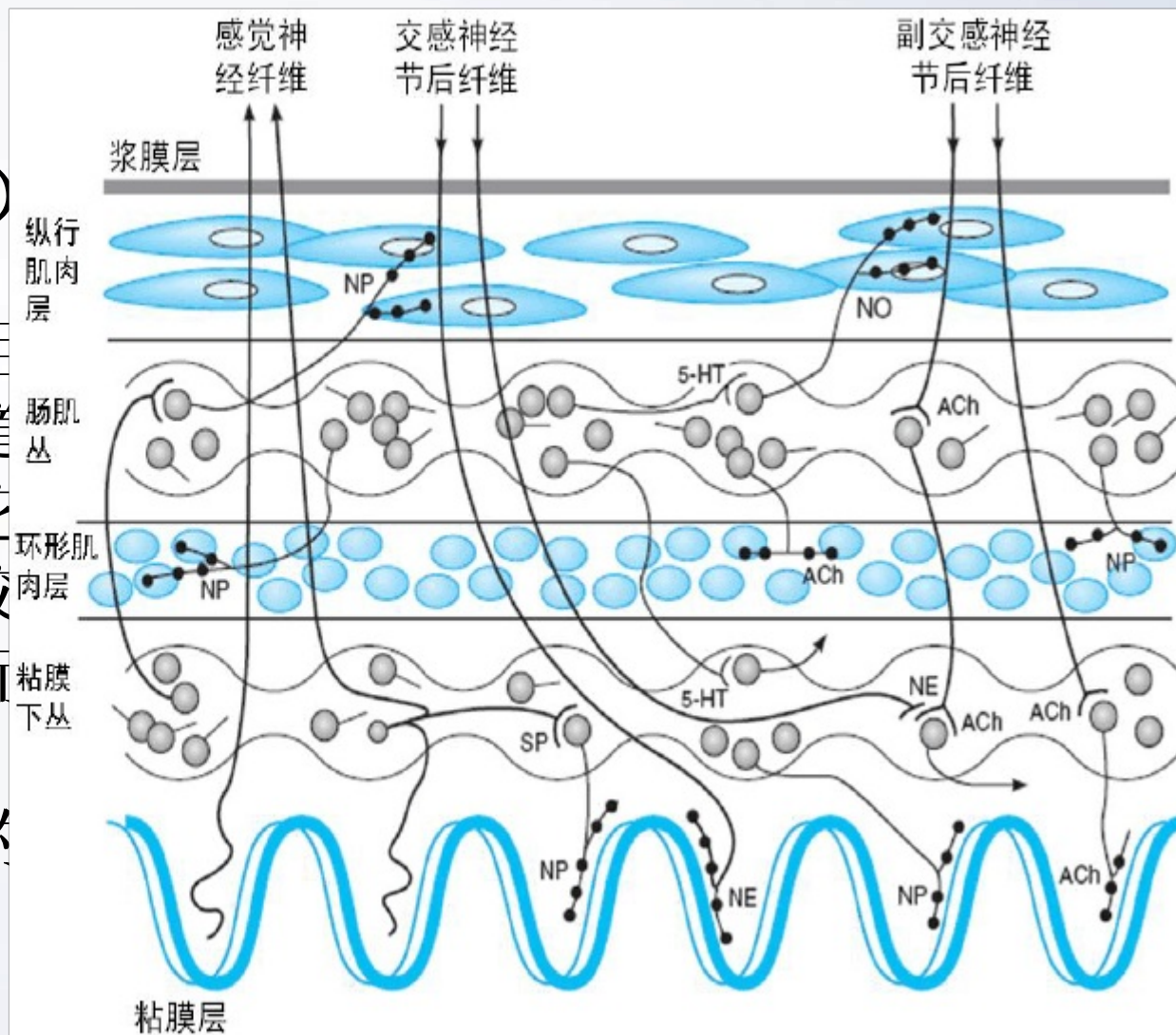
人民卫生出版社



第一节 概述

肠神经系统 (enteric nervous system, ENS)

由胃肠道壁内神经成分组成，具有调节控制胃肠道功能的独立整合系统。它在结构和功能上不同于交感和副交感神经系统，而与中枢神经系统相类似，但仍属于自主神经网络的一个组成部分。



(改自Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Ninth Edition, 2004)

人民卫生出版社



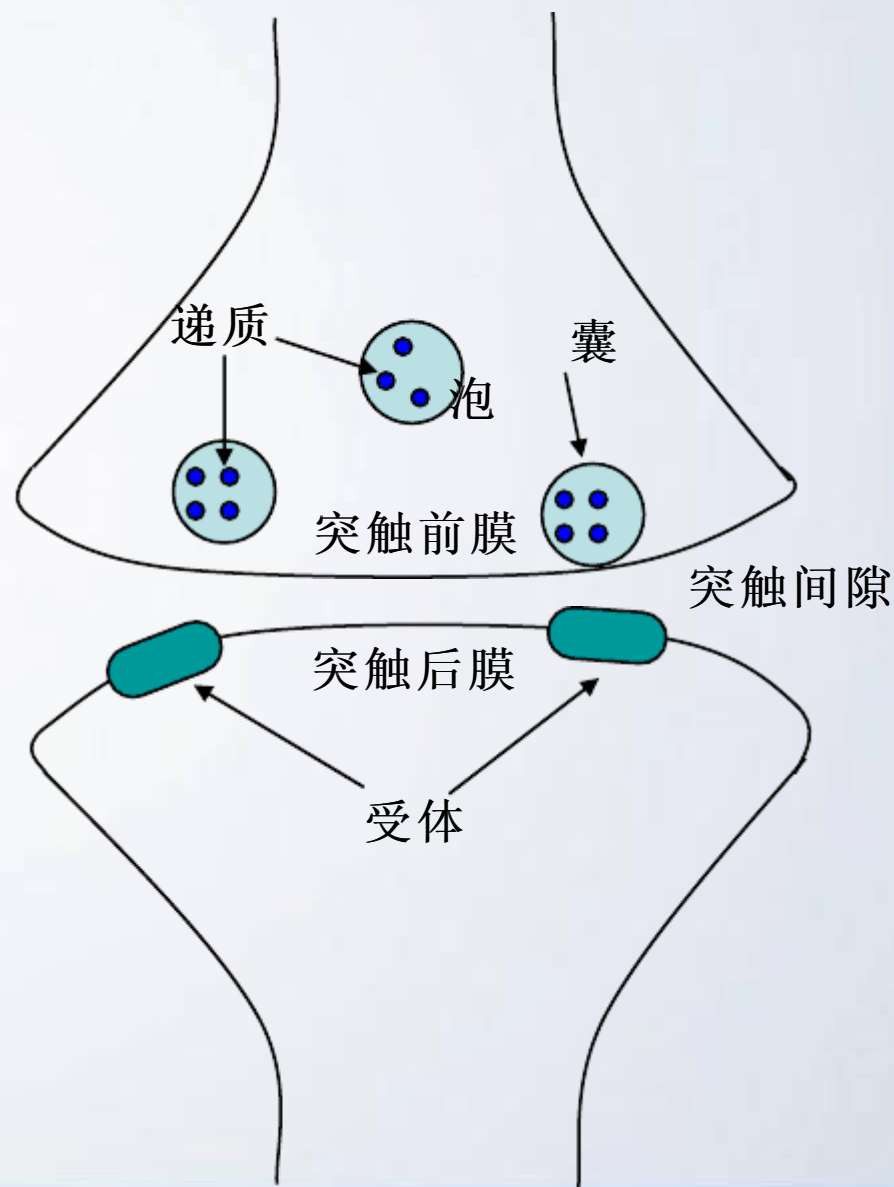
第二节 传出神经系统的递质和受体

突触和神经冲动的传递

1. 传出神经突触的超微结构

突触：神经末梢与下级神经元或神经末梢与效应器细胞之间的衔接处，包括突触前膜、突触后膜和它们之间的突触间隙。

运动终板：运动神经末梢与骨骼肌细胞间的突触。





第二节 传出神经系统的递质和受体

突触和神经冲动的传递

2. 递质释放, 神经冲动的传递 (胞裂外排)

神经冲动

→ 到达神经末梢

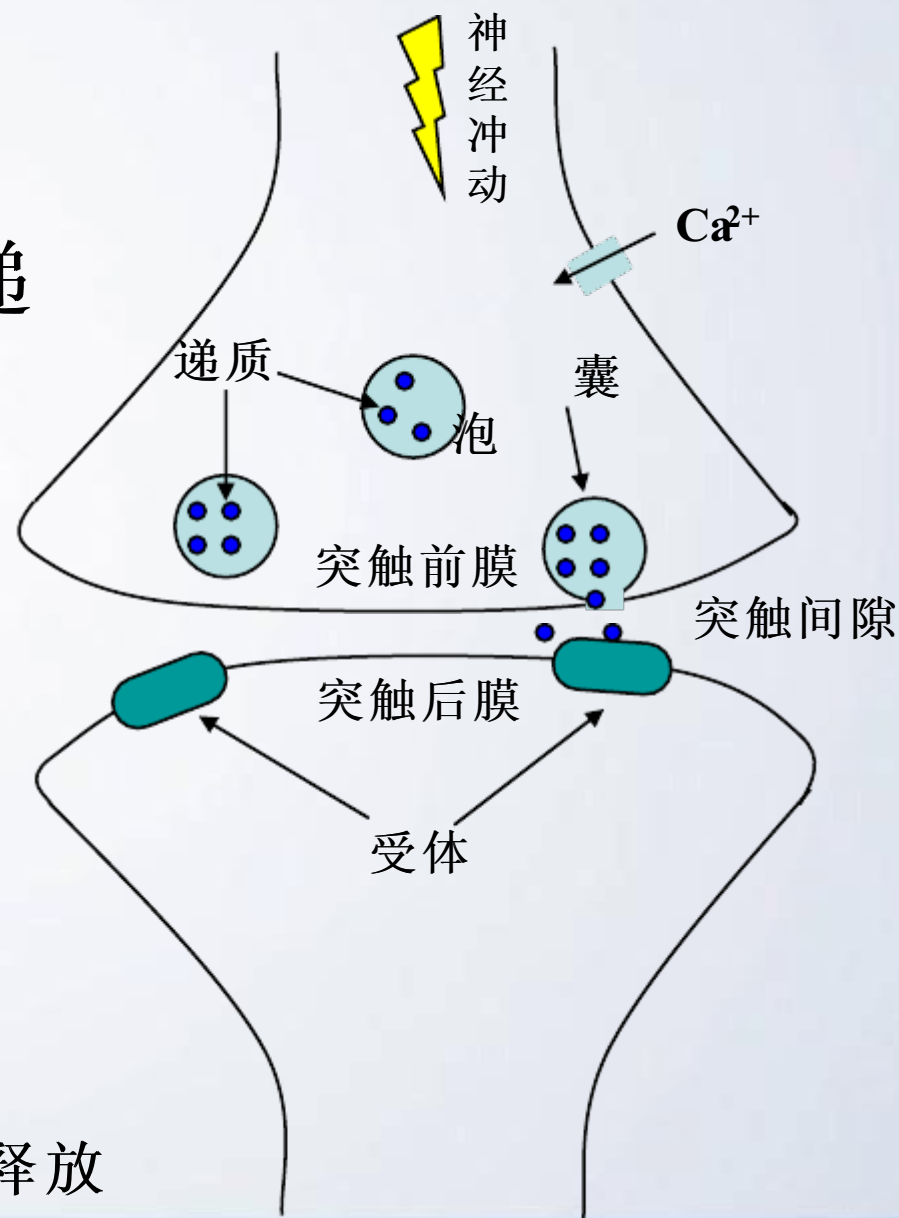
→ 突触前膜去极化

→ Ca^{2+} 内流↑

→ 囊泡膜与突触前膜融合

→ 递质释放入突触间隙

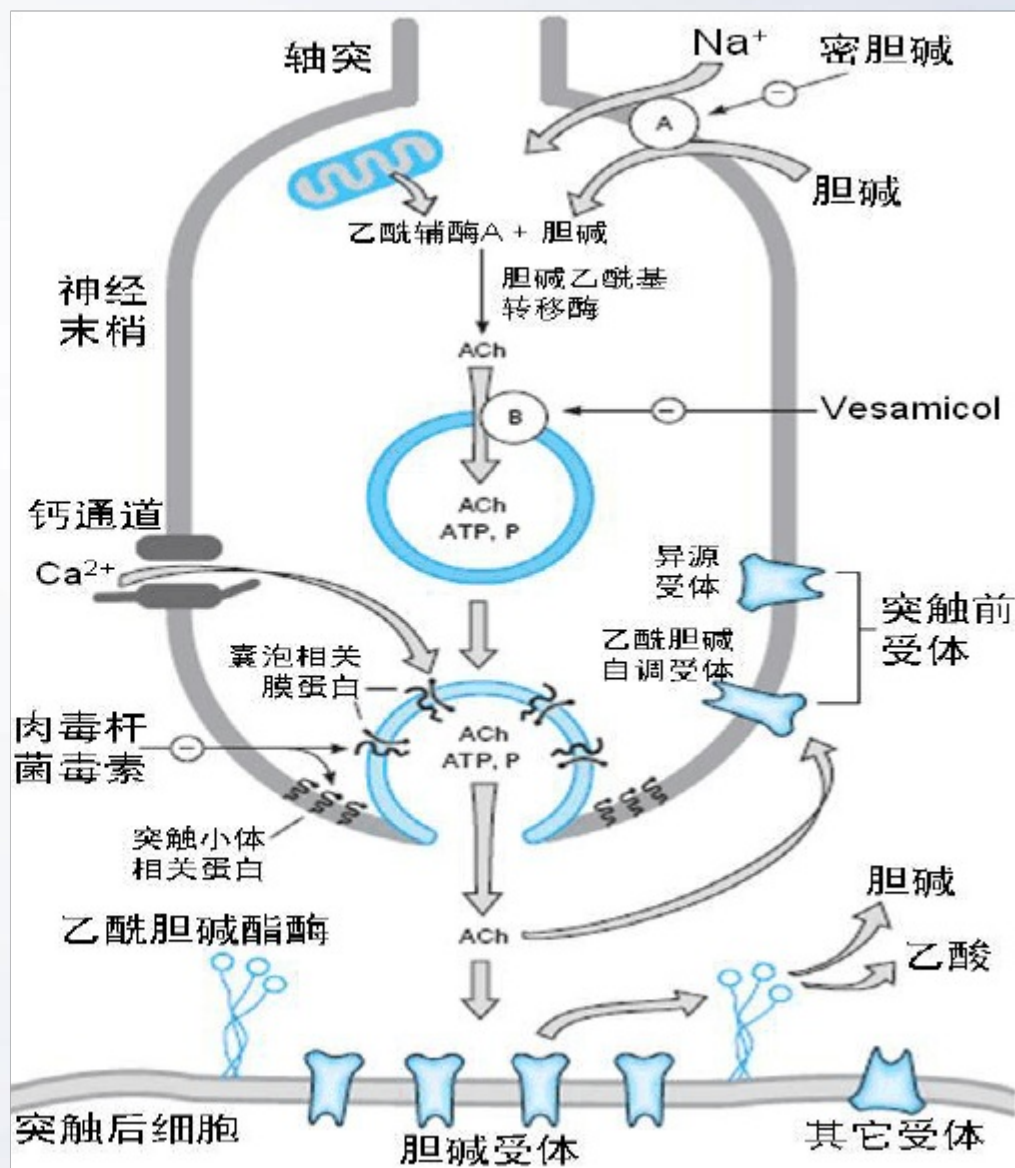
→ [与突触后膜受体结合→生物效应
与突触前膜受体结合→调节递质释放





第二节 传出神经系统的递质和受体

一、胆碱能神经递质的生物合成、贮存、释放和作用消失。



(改自Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Ninth Edition, 2004)

人民卫生出版社



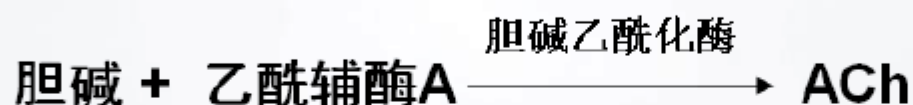
第二节 传出神经系统的递质和受体

一、胆碱能神经递质的生物合成、贮存、释放和作用消失

乙酰胆碱 (ACh)

1. 合成

部位：胆碱能神经末梢



2. 储存：ACh以结合型贮于囊泡或以游离型存于胞浆

3. 释放：N冲动 → 神经膜去极化 → Ca^{2+} 内流 → 囊泡前移
→ 神经膜裂口 → ACh外排 → 受体 → 效应

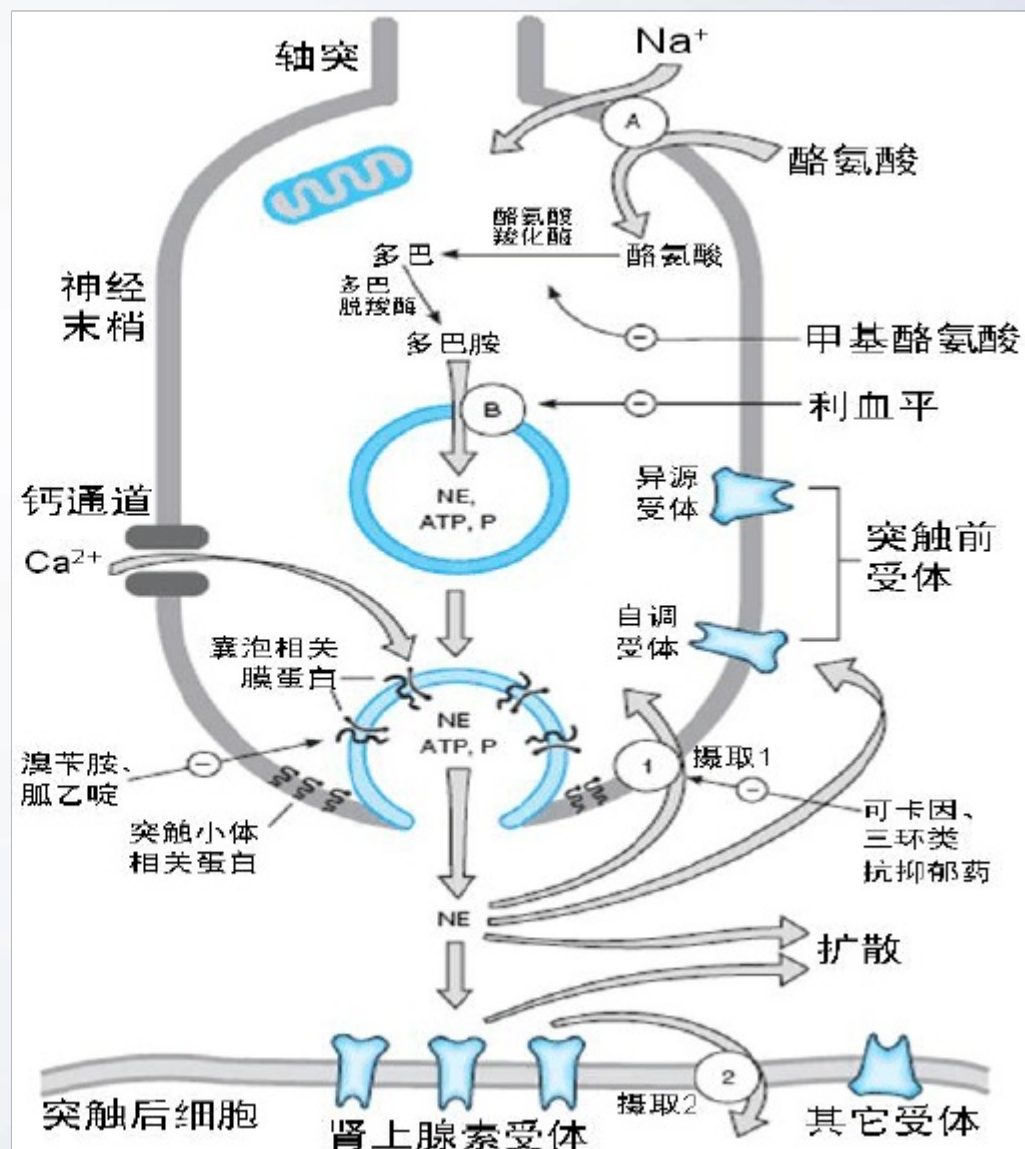
4. 降解：受胆碱酯酶水解





第二节 传出神经系统的递质和受体

二、去甲肾上腺素能神经递质的生物合成、贮存、释放和作用消失。



(改自Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Ninth Edition, 2004)

人民卫生出版社



第二节 传出神经系统的递质和受体

二、去甲肾上腺素能神经递质的生物合成、贮存、释放和作用消失

去甲肾上腺素 (NE)

1. 合成

部位：神经末梢

原料：酪氨酸

条件：酪氨酸羟化酶, 多巴脱羧酶, 多巴胺 β -羟化酶

过程：

酪氨酸从血进入神经元 $\xrightarrow[\text{羟化酶}]{\text{酪氨酸}}$ 多巴 $\xrightarrow[\text{脱羧酶}]{\text{多巴}}$ 多巴胺 $\xrightarrow[\beta\text{-羟化酶}]{\text{多巴胺}}$ NE

2. 储存：合成的NE与 ATP和嗜铬颗粒蛋白结合贮存于囊泡中

3. 释放：神经冲动 $\rightarrow$ Ca^{2+} 内流 $\rightarrow$ 囊泡前移
 $\rightarrow$ 神经膜裂口 $\rightarrow$ 外排 $\rightarrow$ 受体 $\rightarrow$ 效应

4. 降解：摄取1：再摄入神经末梢囊泡中贮存——75%-90%
摄取2：少量在非神经组织，被COMT和MAO灭活——10%~15%



第二节 传出神经系统的递质和受体

三、胆碱能神经受体

1. M胆碱受体(毒蕈碱型胆碱受体)

M受体分布：心脏；腺体；平滑肌；中枢神经节

M受体效应 {
抑制循环：心率减慢，心肌收缩力减弱，血管扩张，血压降低
收缩平滑肌：支气管、胃肠道、泌尿道、子宫等平滑肌
缩小瞳孔：瞳孔括约肌收缩
腺体分泌：汗腺、支气管腺、消化腺等分泌增加

M胆碱受体分为5种亚型，公认有三种： M_1 、 M_2 和 M_3

M_1 ：胃壁 神经节 CNS

M_2 ：心脏 神经末梢 突触前膜 CNS

M_3 ：平滑 腺体 血管内皮 CNS

2. N胆碱受体(烟碱型胆碱受体)

N_N 受体：分布于神经节，特异性阻断药为六甲双铵。

兴奋时，交感神经（肾上腺髓质）和副交感神经同时兴奋

N_M 受体：分布于神经肌肉接头，特异性阻断药为筒箭毒碱。

受体兴奋使骨骼肌收缩。



第二节 传出神经系统的递质和受体

三、胆碱能神经受体

受体	激动药	拮抗药	组织	效应
毒蕈碱型				
M ₁	氧化震颤素 McN-A-343	阿托品	自主神经节	去极化 (延迟 EPSP) 未确定
M ₂	—	哌仑西平 阿托品 tripitramine ¹	CNS 心脏: 窦房结 心房 房室结 心室	减慢自发性除极; 超极化 缩短动作电位时程; 降低收缩强度 减慢传导速度 轻度降低收缩力
M ₃	—	阿托品 达非那新	平滑肌 血管内皮 腺体	收缩 血管舒张 增加分泌
M ₄	—	阿托品	—	—
M ₅	—	—	CNS	—
烟碱型				
骨骼肌 (N _M)	苯三甲基铵 烟碱	筒箭毒碱 α -神经毒素 (银环蛇毒素)	神经肌肉接头	终板去极化, 骨骼肌收缩
外周神经 (N _N)	二甲基苯哌嗪 地棘蛙素 烟碱	曲美芬	自主神经节 肾上腺髓质	节后神经元去极化; 髓质细胞去极化, 儿茶酚胺释放
中枢神经 (CNS)	烟碱 金雀花碱 地棘蛙素	某些伴有部分亚型选择性药物	脑与脊髓	接头前控制神经递质释放



第二节 传出神经系统的递质和受体

四、肾上腺素受体

能选择性与NE受体结合，据对阻断药的反应， α 型和 β 型。

1) α 型肾上腺素受体(α 受体):

根据 α 受体对选择性激动药和拮抗药的亲和力不同，可将 α 受体分为 α_1 和 α_2 受体。



第二节 传出神经系统的递质和受体

四、肾上腺素受体

1) α 型肾上腺素受体(α 受体):

α_1 受体: 能被去氧肾上腺素或甲氧胺激动, 并为哌唑嗪阻断受体。

主要分布: 交感神经节后纤维支配的效应器。

效应: 皮肤粘膜腹腔内脏血管, 血管收缩 (血压升高)

α_2 受体: 能被可乐定激动, 并被育亨宾阻断的受体。

主要分布在血管平滑肌、血小板、脂肪细胞触前膜。

效应: 血管平滑肌收缩



第二节 传出神经系统的递质和受体

四、肾上腺素受体

2) β 型肾上腺素受体(β 受体)

主要分布在交感神经节后纤维所支配的效应器，可分为3种亚型：



第二节 传出神经系统的递质和受体

四、肾上腺素受体

2) β 型肾上腺素受体(β 受体)

β_1 受体: 主要位于心脏、肾小球旁系细胞
选择性激动药为多巴酚丁胺，阻断药为美托洛尔
效应: 心脏兴奋

β_2 受体: 主要位于支气管平滑肌、骨骼肌血管和冠状血管、肝脏
选择性激动药为特布他林，阻断药为布他沙明
效应: 支气管平滑肌松弛，血管舒张。
突触前膜 β_2 效应: 正反馈调节去甲肾上腺素释放。

β_3 受体: 分布在脂肪细胞，多数受体阻断药不能阻断 β_3 受体。



第二节 传出神经系统的递质和受体

四、肾上腺素受体

受体	激动药	拮抗药	组织	效应
α_1	Epi $\geq$ NE $\gg$ Iso 去氧肾上腺素	哌唑嗪	血管平滑肌 尿道平滑肌 肝 ³ 肠平滑肌 心	收缩 收缩 糖原分解；糖原异生 超极化和松弛 增强收缩力；心律失常
α_2	Epi $\geq$ NE $\gg$ Iso 可乐定	育亨宾	胰岛 β 细胞 血小板 神经末梢 血管平滑肌	减少胰岛素分泌 聚集 减少去甲肾上腺素分泌 收缩
β_1	Iso $>$ Epi = NE 多巴酚丁胺	美托洛尔 CGP 20712A	心 肾小球旁细胞	增强收缩力、收缩频率 和房室结传导 增加肾素分泌
β_2	Iso $>$ Epi $>$ NE 特布他林	ICI 118551	平滑肌（血管，支气管， 胃肠道，尿道） 骨骼肌 肝	松弛 糖原分解；钾摄取 糖原分解；糖原异生
β_3	Iso = NE $>$ Epi BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A	脂肪组织	脂肪分解



第二节 传出神经系统的递质和受体

五、受体功能及其分子机制

1. M胆碱受体 G-蛋白偶联受体

一级结构 460-590个氨基酸

M受体激动→与G蛋白偶联→磷脂酶C↑
三磷酸肌醇(IP₃)↑, 二酰基甘油(DAG)↑ 效应

2. N胆碱受体 配体门控型受体

其有4个亚基 $\alpha\beta\gamma\delta$ 组成, 每个N受体由两个 α 亚基和 $\beta\gamma\delta$ 亚基组成五聚体, 中间形成通道, 两个 α 亚基上有ACh激动点。

神经冲动→ACh释放→两个 α 亚基→离子通道开放→终板电位→阈值→激活通道终板电位。



第二节 传出神经系统的递质和受体

五、受体功能及其分子机制

3. 肾上腺素受体 G-蛋白偶联受体

α_1 激活 $\rightarrow$ 磷脂酶(C, D, A_2) $\uparrow \rightarrow IP_3 \uparrow, DAG \uparrow$

α_2 激活 $\rightarrow$ 腺苷酸环化酶 $\rightarrow cAMP \downarrow$

β 激活 $\rightarrow$ 腺苷酸环化酶 $\rightarrow cAMP \uparrow$



第三节 传出神经系统的生理功能

机体的多数器官都接受上述两类神经的**双重支配**，而这两类神经兴奋时所产生的效应又往往**相互拮抗**，当两类神经同时兴奋时，则占**优势**的神经的效应通常会显现出来。

器官	效应			
	交感作用		副交感作用	
	效应	受体	效应	受体
眼				
虹膜				
辐射肌	收缩	α_1		
环状肌			收缩	M_3
睫状肌	[舒张]	β	收缩	M_3
心脏				
窦房结	加速	β_1, β_2	减慢	M_2
异位起搏点	加速	β_1, β_2		
收缩	增强	β_1, β_2	减弱[心房]	M_2
血管				
皮肤、内脏血管	收缩	α		
骨骼肌血管	舒张	β_2		
	[收缩]	α		
	舒张	M		
内皮			释放 EDRF	M_3
支气管平滑肌	舒张	β_2	收缩	M_3
胃肠道				
平滑肌				
胃肠壁	舒张	α_2, β_2	收缩	M_3
括约肌	收缩	α_1	舒张	M_3
分泌			分泌增加	M_3
肠肌丛			激活	M_1



第三节 传出神经系统的生理功能

器官	效应			
	交感作用		副交感作用	
	效应	受体	效应	受体
泌尿生殖道平滑肌				
膀胱壁	舒张	β_1	收缩	M_3
括约肌	收缩	α_1	舒张	M_3
子宫(妊娠)	舒张	β_1		
	收缩	α	收缩	M_3
阴茎, 精囊	射精	α	勃起	M
皮肤				
竖毛肌	收缩	α		
汗腺				
体温调节	增加	M		
大汗腺分泌(紧张)	增加	α		
代谢活动				
肝脏	糖异生	β_1, α		
肝脏	糖原分解	β_1, α		
脂肪细胞	脂肪分解	β_1		
肾脏	肾素释放	β_1		
植物神经末梢				
交感			减少 NE 释放	M
副交感	减少 ACh 释放	α		



第四节传出神经系统药物基本作用及其分类

一、传出神经系统药物基本作用

1. 直接作用于受体

许多传出神经系统药物可直接与胆碱受体或肾上腺素受体结合，可产生两种完全不同的结果：“激动”和“阻断”。



第四节传出神经系统药物基本作用及其分类

一、传出神经系统药物基本作用

2. 影响递质

- 1) 影响递质生物合成: 密胆碱, α -甲基酪氨酸。
- 2) 影响递质释放: 麻黄碱, 间羟胺, 氨甲酰胆碱。
- 3) 影响递质的转运和贮存:
利血平, 可卡因
利血平 $\rightarrow$ 囊泡摄取NA $\downarrow$ $\rightarrow$ 递质耗竭 $\rightarrow$ 释放 $\downarrow$
- 4) 影响递质的生物转化: 胆碱酯酶抑制剂。



第四节传出神经系统药物基本作用及其分类

二、传出神经系统药物分类

拟似药	拮抗药
(一) 胆碱受体激动药 1. M、N受体激动药 (卡巴胆碱) 2. M受体激动药 (毛果芸香碱) 3. N受体激动药 (烟碱) (二) 抗胆碱酯酶药 (新斯的明) (三) 肾上腺素受体激动药 1. α受体激动药 (1) α_1、α_2受体激动药 (去甲肾上腺素) (2) α_1受体激动药 (去氧肾上腺素) (3) α_2受体激动药 (可乐定) 2. α、β受体激动药 (肾上腺素) 3. β受体激动药 (1) β_1、β_2受体激动药 (异丙肾上腺素) (2) β_1受体激动药 (多巴酚丁胺) (3) β_2受体激动药 (沙丁胺醇)	(一) 胆碱受体阻断药 1. M受体阻断药 (1) 非选择性M受体阻断药 (阿托品) (2) M_1受体阻断药 (哌仑西平) (3) M_2受体阻断药 (戈拉碘铵) (4) M_3受体阻断药 (hexahydrosiladifenidol) 2. N受体阻断药 (1) N_1受体阻断药 (六甲双铵) (2) N_2受体阻断药 (琥珀胆碱) (二) 胆碱酯酶复活药 (碘解磷定) (三) 肾上腺素受体阻断药 1. α受体阻断药 (1) α_1、α_2受体阻断药 ①短效类 (酚妥拉明) ②长效类 (酚苄明) (2) α_1受体阻断药 (哌唑嗪) (3) α_2受体阻断药 (育亨宾) 2. β受体阻断药 (1) β_1、β_2受体阻断药 (普萘洛尔) (2) β_1受体阻断药 (阿替洛尔) (3) β_2受体阻断药 (布他沙明) 3. α_1、α_2、β_1、β_2阻断药 (拉贝洛尔)