

Experimental and Clinical Neurotoxicology

(Second Edition)

Edited by

PETER S. SPENCER, Ph.D., F.R.C. Path.

Senior Scientist and Director
Center for Research on Occupational & Environmental Toxicology
Professor of Neurology, School of Medicine
Oregon Health Sciences University;
Research Director
Portland Environmental Hazards Research Center
Portland, Oregon, U.S.A.

HERBERT H. SCHAUMBURG, M.D.

Edwin S. Lowe Professor and Chairman of Neurology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York;
Chairman of Neurology
Montefiore Medical Center
Bronx, New York;
Attending Neurologist
Beth Israel Medical Center
New York, New York, U.S.A.

Associate Editor

ALBERT C. LUDOLPH, M.D.

Professor and Director of Neurology
University of Ulm
Ulm, Germany

Translation Editor (By permission of Oxford University Press, Inc)

Dongren Yang, Ph.D.

Staff Scientist
Center for Research on Occupational & Environmental Toxicology
Oregon Health Sciences University;
Portland, Oregon, U.S.A.

实验与临床神经毒理学

(第二版)

主编:

PETER S. SPENCER, Ph.D., F.R.C. Path.

Senior Scientist and Director
Center for Research on Occupational & Environmental Toxicology
Professor of Neurology, School of Medicine
Oregon Health Sciences University;
Research Director
Portland Environmental Hazards Research Center
Portland, Oregon, U.S.A.

HERBERT H. SCHAUMBURG, M.D.

Edwin S. Lowe Professor and Chairman of Neurology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York;
Chairman of Neurology
Montefiore Medical Center
Bronx, New York;
Attending Neurologist
Beth Israel Medical Center
New York, New York, U.S.A.

副主编:

ALBERT C. LUDOLPH, M.D.

Professor and Director of Neurology
University of Ulm
Ulm, Germany

翻译: (牛津大学出版社许可)

Dongren Yang, Ph.D.

Staff Scientist
Center for Research on Occupational & Environmental Toxicology
Oregon Health Sciences University;
Portland, Oregon, U.S.A.

Copyright © 2000 by OXFORD UNIVERSITY PRESS

第一章 化学物神经毒性的生物学原理

Peter S. Spencer

Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

化学物可以直接或者间接地干扰神经系统功能，从而引起神经毒性。目前研究发现，上百种化学物对人体都有潜在的神经系统毒作用。此外，很多其它化学物也常常作为工具药，在实验中可以选择性地干扰或者损伤实验动物神经系统的某一区域。在这些化学物中，一些可以直接作用于神经系统的构成成分，从而导致神经毒性；另外一些则是通过干扰神经系统依赖的代谢过程。化学物的神经毒性有其独特之处：首先，神经毒物作用于神经系统导致功能出现异常时，可以伴有或不伴有可见的结构改变；其次，神经系统的损伤可以在短时间内迅速出现或消失，也可能需要经过数天或数周缓慢发展，再经历数月或几年使损伤得以慢慢回复；最后，神经毒作用的损伤可以导致机体出现瘢痕，也可以完全愈合并恢复正常。

除了合成物质，很多天然物质对哺乳动物的神经系统也具有神经毒作用。这些天然的神经毒物包括来源于各类生物的毒性产物，例如：细菌（如白喉毒素）、藻类（类毒素- α ）、真菌（3-硝基丙酸）、植物（ β -N-乙二酰胺-L-丙氨酸）、腔肠动物（水螅毒素）、昆虫（蜂毒明肽）、蛛形纲动物（蝎毒素）、软体动物（蜗牛毒素）、两栖动物（蟾毒素）、爬行动物（树眼睛蛇毒素）、以及储存于鱼类（鱼肉毒素）和某些哺乳动物体内的某些物质（维生素A）。有些天然毒物可以存在于几种不同的物种中，如河豚毒素。这些天然毒物往往表现出极高的靶特异性，具有很强的毒性，明显的生物学作用以及明确的毒作用机制。而许多其它天然毒物常具有较弱的神经毒作用，只有大剂量长时间接触才会表现出明显的神经毒效应，例如金属（砷、锰、汞）及其化合物，以及一些常态下呈液态（甲醇、正己烷）或气态的物质（如一氧化碳、乙撑氧）。其中，某些物质（如吡哆醇、锰、硒）在低剂量时是机体发挥正常生理功能所必须的成份，只有在高剂量持续接触时才表现出神经毒性。研究表明，一些化学物可以通过干扰正常物质代谢从而导致神经系统疾患（如硫胺酶可以引起狐狸和狗的麻痹，尼日利亚人的季节性共济失调也是由摄入含硫胺酶物质所致）。而人工合成的、具有神经毒性的化学物质更多的是用作临床药物（如2',3'-二脱氧肌苷、乙胺丁醇），或非处方药物（如铋剂）、家用产品（如巯基吡啶）、芳香剂原料（如2,6-二硝基-3-甲氧基-4-特丁甲苯）、常规化学试剂（如丙烯酰胺）、杀虫剂（如氯丹）、环境污染物（如四乙基铅）、兴奋剂（脱氧麻黄碱）等。此外，还有一些特殊用途的化学物，如化学武器（如沙林）。

神经系统的易感性

神经系统对化学物的易感性主要依赖于神经系统的发育状态，以及发育后神经组织的构成和功能特异性。发育中的及成熟的大脑是机体在系统中毒状态下最易受到损害的器官之一。此外，一些以血液和造血系统、肝脏、肾脏和肺为原发靶器官的化学毒物都可以继发地引起神经系统功能异常。很多因素（神经系统内在的、外来的因素）都会影响外源化学物对中枢以及周围神经系统的易感性、毒作用类型和损伤程度。这里，我们首先介绍外来因素对神经毒性的影响。

外来因素

暴露、剂量和反应

暴露和剂量是相互关联但又是相对独立的概念。谈到暴露必然要提到暴露途径。暴露途径包括暴露源（化学物）、承载化学物到暴露者的载体以及化学物和暴露者的接触。剂量则是指暴露者接触到化学物的数量。一般人都会有暴露神经毒物的经历，但是暴露剂量通常小于阈剂量。

很多重要因素可以影响外来化学物的剂量、化学物在机体内的滞留时间和浓度、化学物对神经系统的可及性、抵达神经靶组织的化学物特性以及毒物作用于靶组织的结果。这些因素极大的决定了神经毒作用是否出现，毒作用类型和毒效应持续时间。如果毒物难以进入神经组织，或者是神经组织处于靶受体未表达的发育阶段，即使是毒性极强的、受体特异的神经毒物也不会引起神经毒性反应。

对于可以引起成人和成年动物神经生理功能异常的神经毒物来说，给药途径直接影响其神经毒性的。不同的给药途径可以引起不同的毒效应（如金属铝）。直接接触神经组织引起的毒性反应最强，损伤最大。研究证明铝化学物直接植入人和动物的大脑皮层会引起癫痫发作。对早产儿静脉注射铝污染的营养液，会导致神经发育障碍。透析液中过多的铝盐会导致肾透析病人出现明显的甚至是致命的退行性脑病。把氯化铝注入兔子的脑脊液中会出现急性神经微丝病变。与此相反，成人或成年动物通过呼吸道吸入含铝的物质，不会对神经系统造成任何已知的不良反应。

按照下述的染毒方式通常会逐渐降低化学物的毒性反应：组织直接接触，静脉注射，吸入，腹膜下注射，皮下注射，肌肉注射，皮内注射，口服（单胃动物），皮肤接触。外来化学物透过皮肤和肺粘膜的能力差别很大。例如，正己烷和 2-己酮都是六碳化学物，经过代谢均生成 2,5-己二酮，并且表现出相同的神经毒性，但是二者通过呼吸道吸收（滞留）的能力差别很大；正己烷通过呼吸道粘膜的能力很低，而 2-己酮则很高。一般情况下，虽然皮肤染毒引起的毒性反应最低，但是如果人的皮肤持续接触六氯酚（hexachlorophene），乙酰乙基四甲萘满（acetyethyltetramethyltetralin）通过皮肤对动物持续染毒，中枢和周围神经系统都会出现严重的病理改变。其他一些化学物，如某些用作化学武器的高效胆碱酯酶抑制剂（如 VX: ethyl S-2-diisopropylaminoethylmethylphosphonothiolate），经皮肤接触一滴，就会对神经系统产生短期甚至是长期的毒效应。对于一般的神经毒物，经口暴露也是一种非常有效的染毒途径。但是，对于某些蛋白类神经毒物（如蛇毒）情况就不同了，这些化学物在消化道经过水解，会失去生物活性。此外，经口染毒的神经毒物如果在胃肠道中分散不完全，可降低该毒物在胃肠道的吸收和肝肠循环，也会降低该毒物的毒性。通过消化道暴露的化学物，在经消化道进入全身循环之前，都要经过肝脏代谢；相反，通过皮肤和肺脏吸收的化学物则可在肝脏或其他代谢器官解毒前就进入大脑。

某些神经毒物或它们的毒效应可以被非神经组织降低或阻断。血液系统就是其中之一。血液中除了红细胞可以结合溴化物和氰化物外，金属硫蛋白（metallothionine）可以清除金属镉，丁酰基胆碱酯酶可以结合抗胆碱酯酶化学物。除了血液系统外，其他组织也可以阻断化学物对神经系统的毒作用，如眼睛的脉络膜层可以清除氯喹、骨组织可以结合铅和钡、脂肪组织可以结合亲脂类物质（如氯代烃，鱼肉毒素）。结合到非神经组织的化学物虽然不是被完全储存，但是可以大大降低化学物的周转率（如结合后会缓慢释放）。

对于任何一种化学物而言，暴露剂量、暴露频率和暴露时间都是决定神经毒反应的重要因素。在实验动物毒理学中，剂量的描述通常包括三类：急性暴露（24 小时内一次给药），亚慢

性暴露（1-3 个月）和慢性暴露（3 个月至终生）。急性暴露根据暴露时间和暴露剂量的不同，可以引起特异的神经行为改变。动物实验研究发现，同一化学物一次大剂量暴露引发的神经毒性反应与小剂量多次暴露引发的神经毒性反应大相径庭。例如，一氧化氮急性暴露可以引起麻醉，而反复多次暴露则引起周围神经与脊髓的损伤。这是因为在反复多次暴露情况下，一氧化氮可以干扰维生素B₁₂依赖的代谢酶，从而诱发一种近似于多系统疾病的损害。与此相反，在一定的剂量范围内，某些化学物无论是一次给药还是反复多次给药，都会引起相同的神经毒性反应。例如治疗剂量的竞争性覃毒碱受体拮抗剂阿托品可以作用于周围神经系统，大剂量则会导致明显的中枢神经系统兴奋。再如鱼肉毒素（Ciguatoxin），进入机体首先作用于周围神经，经过一段时间后进入脑组织，引起中枢神经系统症状。

神经系统毒性反应是否出现，依赖于毒物在靶器官的浓度，靶器官毒物的浓度则依赖于染毒剂量和机体清除毒物的能力。无论是体内还是体外，我们一般都用浓度—反应关系和剂量—反应关系来描述化学物和其毒效应之间的关系。在缺少剂量（浓度）—反应关系的情况下，推断某种化学物和其毒效应的因果关系，就显得证据很不充分。

化学物的分子结构和组成决定了化学物的神经毒性。在体外，植物毒素 BOAA（β-N-乙二酰胺-L-丙氨酸）是立体特异性神经毒素，其 L 型异构体有神经毒性，而 D 型则没有。3-乙酰基吡啶(3-acetylpyridine)对哺乳动物具有神经毒性，而 2-乙酰基吡啶(2-acetylpyridine)和 4-乙酰基吡啶(4-acetylpyridine)却都没有。1,2-二乙基苯(1,2-diethylbenzene)对啮齿类动物具有神经毒性，而 1,4-二乙基苯(1,4-diethylbenzene)则没有。正己烷也类似，己烷有四种同分异构体，通过呼吸道吸入，只有正己烷对啮齿类动物有神经毒性。一般情况下，长链烷烃和短链烷烃都没有神经毒性。对 PC12 细胞有很强毒作用的多氯联苯同系物一般都是邻位或邻位、对位氯取代的芳香烃类。

化学物神经毒性的强弱一般是指这种毒物所致毒效应的剂量。在某一特定的剂量范围内，一种外源性化学物常常诱发性质相同的毒性反应（如丙烯酰胺导致的周围神经病），并具有特殊的毒效应和剂量反应模式。超过这一特定的剂量，该化学物即诱发另一性质不同的毒效应（如癫痫），在一定剂量范围内，这种毒性也具有特殊的剂量反应关系。正己烷的神经毒性代谢产物（2-己醇、2-己酮、2,5-己二醇、5-羟基-2-己酮，2,5-己二酮）都可导致相同的慢性神经毒性（末端轴索病），但是毒作用的强弱与其生物转化生成 2,5-己二酮的能力成线性相关，因为 2,5-己二酮才是上述这些结构与代谢上相关的化学物最终的神经毒性产物。

暴露于两种或两种以上化学物所产生的生物效应可能会出现相互作用，从而改变化学物的单一毒性。两种化学物可能出现下列相互作用：1、相加作用(additive)（即 1+1=2），如两种氨基甲酸酯类药物急性暴露后的抗胆碱酯酶作用。2、协同作用(synergism)（即 1+1=5），如两种神经毒物合用后，毒性显著增强。3、增强作用(potentiating)（即 1+0=5），指的是一种没有神经毒性的化学物可以促进另一种毒物的特异神经毒作用，如甲基乙基酮（单独使用没有致退行性轴索病作用）可以显著提高正己烷的周围神经毒性。4、促进作用(promotion) 特指一种化学物可以增强急性有机磷所致神经病的严重程度，如暴露有机磷类前后染毒氟化磺酰苯甲烷（phenylmethanesulfonyl fluoride），会增强有机磷类的神经毒性。与这种促进作用相似的是诱导现象(induction)，即一种化学物可以增强另一种化学物毒性，使其在阈剂量以下诱发毒性作用，如甲基乙基酮可以诱导低于阈剂量的正己烷诱发周围神经病。5、拮抗作用（即 1+1=1），拮抗作用与增强作用相反，是指两种化学物相互干扰对方的生物学作用，或是一种化学物破坏了另一种化学物的生物学作用。如甲苯可通过处置拮抗作用（dispositional antagonism）来降低正己烷对实验动物的神经毒作用，以及正己烷的主要神经毒性产物 2,5-己二酮在人体内的排泄。

化学拮抗 (chemical antagonism) 是指两种或两种以上的化学物相互作用, 生成一种低毒的产物, 从而降低了毒性。如暴露重金属的同时染毒青霉胺可以降低各自的毒性。受体拮抗 (receptor antagonism) 是指两种化学物竞争同一受体, 从而导致总的毒效应低于任何单一化学物的毒效应, 也可以是一种化学物完全拮抗了另一种化学物的毒效应。后一种现象常常出现于神经毒理学的突触-受体实验研究中 (见后文的神经递质系统)。代谢拮抗 (metabolic antagonism) 是指两种化学物共同竞争, 从而阻断了有毒代谢物的产生, 如乙醇与乙二醇竞争, 从而抑制终毒物草酸的产生。

生物转化

对于外源性化学毒物, 机体主要是通过肝脏的代谢解毒来破坏其神经毒作用。然而有时肝脏的代谢也可能将化学物转化为神经毒物 (如肝脏可以把正己烷转化成 2,5-己二酮)。广义上讲, 生物转化是指肝脏将亲脂性物质转化成低毒的亲水性物质 (I 相反应), 通过结合反应 (II 相反应) 后排出机体。神经组织亦具有生物转化作用。外源性化学物经生物转化后, 主要通过尿 (水溶性物质), 肺脏 (气体) 和胆汁排泄其代谢产物, 但是毒物及其代谢产物也可通过脑脊液、汗液、泪液、唾液和乳汁排泄。

一些神经毒物在最终排出机体前, 可以在其它组织中暂时滞留一段较短或较长的时间。例如血浆蛋白 (狄氏剂), 红细胞 (索曼), 脂肪 (狄氏剂), 脉络膜 (氯喹), 骨骼 (铅), 肾脏以及肝脏 (金属硫蛋白镉, cadmium-metallothionein)。如果毒物在这些组织中的滞留和其在机体的最终清除速度低于吸收速度 (如在肾脏衰竭的情况下), 游离化学物就可以进入神经系统, 其生物利用率就可以进一步增加, 毒物在靶器官的浓度就可以达到较高水平 (如铝)。在某些罕见的情况下, 如临床上采用络合药物治疗重金属中毒 (铊) 时, 由于置换出来的重金属在血液中的浓度突然增加, 因而导致患者出现相应的神经毒性表现。另外一个与机体毒物清除机制有关的实际问题就是如何在停止接触毒物较长一段时间后, 监测接触者机体内毒物的负荷 (如有机氯农药)。

生物转化 I 相反应是把功能基团 (如羟基、巯基、氨基、羧基) 添加到毒物分子结构上, 或将这些功能基团暴露出来, 以促进代谢产物在 II 相反应中与内源性分子 (葡萄糖醛酸、硫酸) 更好地结合, 从而有利于毒物的排泄或促进其穿过肝脏和肾脏细胞膜。I 相反应主要包括两种酶系统: 微粒体细胞色素 P-450 多底物单氧化酶系统和内质网混合功能氧化酶 (MFO) 系统。人体 MFO 活性远高于大鼠, 肝脏中 MFO 活性远高于大脑 MFO 活性, MFO 可把叔胺转化为胺氧化物, 仲胺转化成羟胺和硝酮 (nitrones), 伯胺转化成羟胺和肟。MFO 诱导剂 (巴比妥类, 氯代烃类) 可以提高 I 相的生物转化; MFO 抑制剂 (增效醚 piperonyl butoxide) 则可以降低生物转化, 因而可增强某些毒物 (拟除虫菊酯) 的神经毒性。

P-450 混合功能氧化酶系统包括一系列的基因家族成员, 其中最大的是 P-450II 家族。P-450II 家族包括苯巴比妥诱导的细胞色素亚家族 IIB 和乙醇诱导的 P-450 亚家族 IIE。P-450 系统可以促进一系列酶促转化反应: 如可将正己烷亚末端 ω -1 碳原子氧化, 从而生成 2-己醇; 芳香烃的羟基化作用; 环氧化作用 (艾氏剂转化成狄氏剂); N-、O-、S-的去烷基化作用、去氨基作用、N-的羟化作用、硫氧化作用、脱硫作用和氧化脱卤作用。虽然肝脏是 P-450 介导代谢的最主要器官, 但是免疫细胞化学研究发现在啮齿类动物大脑的神经元胞体和纤维束中也存在有 P-450 活性物质, 证明大脑中也有显著的 P450 酶活性及多种 P-450 同分异构体。P-450 介导的生物转化主要具有以下两个重要特性: 1) 诱导剂和抑制剂可以分别增强或抑制该酶系统的活性, 2) 一氧化碳可以抑制 P450 介导的酶促反应。

其他生物转化酶还包括：环氧化物水解酶，该酶在多种组织，包括大脑中都有分布；各种各样的酯酶，包括胆碱酯酶。此类酶可被有机磷类和氨基甲酰酯类化学物结合并灭活；酮类和醛类氧化还原酶系统，其中最主要的是醇脱氢酶，该酶可以代谢乙醇，乙二醇二乙酸和甲醇。研究表明，甲醇可进而代谢转化成甲酸，甲酸是乙醇中毒所致视神经损伤和基底节损伤的主要物质。

生物转化 II 相反应是能量以及辅助因子依赖性的生物合成反应。II 相反应主要利用尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶（该酶大部分存在于肝，但在其他器官，如脑中也存在）合成葡萄糖苷酸。生成的葡萄糖苷酸主要依据分子中糖苷配基的大小，通过尿液（小分子）或胆汁（大分子）进行排泄。其他的生物转化 II 相反应还包括：硫酸化作用，如芳香基磺基转移酶催化的酚的结合反应；甲基化作用，包括硫化氢在 S-甲基转移酶作用下转化成硫酸二甲酯的反应；乙酰化作用，如异烟肼在 N-乙酰转移酶作用下转化为乙酰异烟肼的乙酰化解毒作用；氨基酸结合反应，如苯甲酸酯可与甘氨酸形成马尿酸盐的反应；谷胱甘肽-S-转移酶多基因家族催化的反应；硫氰酸酶催化的反应，该酶可以选择性的把氰化物转变为硫氰酸盐。

种属、基因型、性别、营养状况和年龄

动物的种属有时也是决定化学物的神经毒性、反应类型和反应程度的一个重要因素。有机磷酸酯类化学物可以诱导中枢及周围神经系统的神经束发生逆行性轴索变性（远端轴索病），该病变在鸡、猫和灵长类动物中比啮齿目动物更易发生。在谷氨酸盐类似物作用下，小鼠和大鼠易产生惊厥。对于 6-羟多巴胺（6-hydroxydopamine）的神经毒作用，猫比小鼠或大鼠更易出现去甲肾上腺素能神经的损害作用。这些现象的分子机制目前还不清楚。

基因多态性可能对某些物质在肝脏的生物转化（代谢）及可能的神经毒作用产生显著的影响，这可能是临床药理学报道的所谓特异质反应(idiosyncratic reaction)的原因。在神经毒理学实验研究中，使用遗传学上的纯种动物容易忽视基因型在调节化学物神经毒性方面的作用。有时，基因多态性是决定是否产生神经毒反应的一个因素，如：代谢性乙酰化作用速率的遗传异质性。该异质性可以影响某些药物如异烟肼(isoniazid)的代谢和其潜在的神经毒作用；常染色体显性的快速乙酰化作用（解毒）的遗传特性在亚洲人中比在白种人中更为普遍，因此，在白种人中异烟肼诱导的周围神经病发病率比亚洲人高。其他类型的基因多态性则可能使一些个体对特异质的化学物毒作用更易感。例如，一种罕见的线粒体DNA多态性（在 12S rRNA基因的 1555A 突变为G）可使个体对氨基糖苷类抗生素(aminoglycoside)导致的耳聋具有超敏性，这可能是由于该多态性增加了药物进入核糖体裂隙的机会，促进二者的空间结合。另一个不常见的例子是血清丁酰胆碱酯酶的基因二相性。这种酶的基因二相性可使一些个体对琥珀酰胆碱(succinylcholine)的作用高度敏感（琥珀酰胆碱在麻醉过程中用作神经肌肉去极化样肌松药）。据报道，丁酰胆碱酯酶的活性在一年中有很大的差别，该酶活性在男性中高于女性；在口服避孕药的女性中较低。另有研究推测，鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏的女性携带者可能对N,N-二乙基间甲苯甲酰胺(N,N-diethyl-m-toluamide)的神经毒作用更为易感。

作为生物转化决定因素之一的性别因素在人类中可能不及在大鼠中重要。在大鼠中已经证明：性别因素在影响某些具有神经活性的化学物（对硫磷）的新陈代谢和随后的功能反应方面有着显著的差异。雄性动物的生物转化能力一般较雌性动物强，对于不同性别的动物，生物转化的活性主要受睾酮水平的调节。在大鼠中已确认存在性别特异的细胞色素 P-450。某些 P-450 的表达随着发育阶段的不同而改变。雄性大鼠脑中总 P-450 水平较雌性大鼠的高。新出生动物细胞色素 P-450 的活性较低，但该酶活性在出生后迅速增加，生后 30 天达到最高，此后活性慢

慢减弱。人类 P-450 活性在出生时已发育成熟，与成人 P450 的差异之处是存在不同形式的同工酶谱。

在人类，衰老通常与某些神经毒性的危险性增加相关。这可能是由于老年人肝、肾循环功能减弱，生物转化能力降低及肾脏和胆汁排泄功能衰退所致。对于年老的病人，使用多种药物治疗（复方药剂）可能也是一个危险因素。这种对于化学物毒性的年龄差异可能是靶器官固有的特性所致，包括自由基的累积以及机体处理游离自由基的能力降低。3-硝基丙酸（*3-nitropropionic acid*）是线粒体复合物 II 的自杀抑制剂，在年老的啮齿动物中，3-硝基丙酸具有更大的神经毒作用，这与年老时线粒体复合物 II 的贮备能力降低和酶的再生能力有关。年龄也与某些类型的神经毒损伤的预后直接相关。中毒性轴索病的老年患者比年轻患者恢复慢，并且遗留有更多的临床后遗症。

营养状况是决定某些神经毒反应的发展和调控其程度的另外一个因素。例如，蛋白缺乏可以导致供硫氨基酸减少，而供硫氨基酸是硫氰酸酶将氰化物（*cyanide*）催化生成硫氰酸盐的转化反应中必需的物质。因此在某些营养不良的，主要依靠生氰的木薯生存的非洲部落中，供硫氨基酸的减少是他们易患运动系统疾病（痉挛性截瘫）的一个关键因素。而在食用大量木薯的，但是膳食丰富、营养状况较好的人群中，这种病的发病原因还不清楚。实验研究表明，在供硫氨基酸缺乏的情况下，大鼠优先将氰化物代谢为氰酸盐（*cyanate*），氰酸盐可诱导人和大鼠产生周围神经病，高剂量可导致恒河猴中枢和周围运动系统退行性病变。另一个例子是甲醇中毒时引起的视神经损伤，在这一过程中，视神经损伤显然是由甲醇代谢物甲酸引起的。但是在叶酸缺乏的灵长目动物中，甲酸可以进一步增加，因为甲酸盐转化为二氧化碳和水的代谢途径依赖叶酸，叶酸缺乏则导致甲酸的堆积。

神经系统的相关因素

神经微环境

细胞外液和脑脊液 某些化学物质难以进入成熟的脑和脊髓，这是因为这些组织在发育后期时可形成选择性的过滤或部分屏障以限制物质的自由运动。存在于脑、脊髓神经组织外的细胞外液通过血管内皮细胞与血管腔分隔。这些内皮细胞之间通过特殊的紧密连接（由星形胶质细胞诱导）形成屏障，以阻止有毒物质从血液进入中枢神经系统。血源性化学分子必须首先跨越毛细血管内皮细胞，然后通过星形胶质细胞终末伪足的细胞膜，才可以进入中枢神经系统。这一结构特性严格限制了那些离子化学物以及可与血浆蛋白结合的物质（无机汞盐）自由进入神经系统，但是却有利于脂溶性分子（有机汞）穿透。大鼠脑微血管存在很多 I 相酶（细胞色素 P-450 结合的单加氧酶、环氧水解酶），这些酶可阻止脂溶性化学物进入脑组织。

脑的大部分和整个脊髓有特化的血管，这些血管起着调节循环中的化学物自由出入神经系统的作用。在正常生理状况下，脉络丛和具有分泌功能（神经内分泌）的某些成熟脑区域不具有这样的“血-脑屏障”。脑组织的这些区域常被称作室周器官(Circumventricular organs, CVO)，包括第四脑室侧壁的舌状小区（*area postrema, AP*）、脑垂体、松果体、下丘脑区、穹窿下器（*Subfornical organ, SFO*）以及视上嵴(图 1.1)。不能进入脑组织的血源性物质可通过这些化学敏感区进入中枢神经组织。

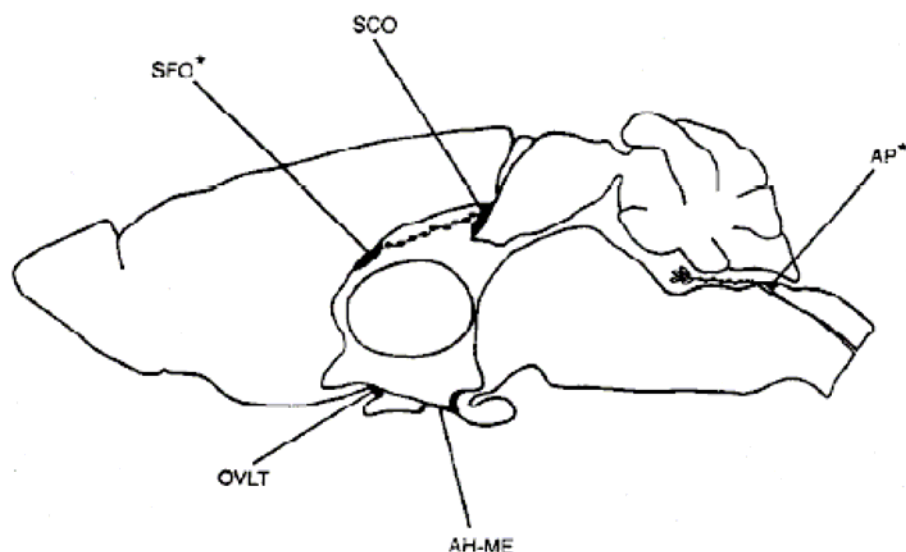


图 1.1 室周器官 (CVO) 在大鼠脑的矢状切片上所处部位。室周器官为临近脑室的特化脑区域, 包括第四脑室侧壁的舌状小区 (AP)、联合下器 (SCO)、穹窿下器 (SFO)、视上嵴 (OVL) 以及下丘脑弓状核内侧突起 (AH-ME)。星号所示为脑组织对兴奋性毒素破坏最为敏感的区域。

化学物对下丘脑和神经内分泌系统造成的损害可激发一系列病理级联反应, 这些病理反应对机体的代谢、生殖功能以及生长发育具有远期效应。例如: 新生大鼠出生后接触谷氨酸 (对下丘脑的弓状核具有损伤作用) 可导致成年期肥胖症。然而, 对于成年个体而言, 室周器官神经元究竟对化学物损害作用的易感程度如何, 目前还不清楚, 这主要归因于目前缺乏对这些脑区域的研究, 以及损害后所引起的功能后果可能较弱, 试验中难以观察到。

脑组织中, 室周器官的室管膜细胞之间存在有紧密连接, 除了这些部位外, 其它脑组织的细胞外液和脑脊液之间可进行自由的物质交换。脑脊液是由脉络丛下具有通透性的毛细血管网络将血液过滤, 并由脉络丛上皮细胞分泌产生。现已证明异硫氰硝胺苯酯 (*amoscanate*) 对室管膜细胞具有局部毒性作用; 金属 (镉) 可以在脉络丛中积累并对其产生损伤作用。脑脊液从脑室循环到蛛网膜下腔, 在蛛网膜下腔充盈整个脑组织。

由于脑的扩充能力被颅骨严格限制, 因此间质液体的压力是一个重要的因素。当存在轻微的、慢性的、弥漫的颅内压改变时, 神经系统功能可以受到轻度影响。但是, 一些化学物 (维生素 A、四环素、六氯酚 *hexachlorophene*) 可以显著地增加颅内压, 产生脑病, 损害视神经。使用维生素 A 和一些治疗性药物 (胺碘酮) 可以导致脑间质水肿, 间质水肿增加了脑脊液的压力, 可以引发头疼和视神经乳头水肿 (假脑瘤 *pseudotumor cerebri*)。

脑脊液分泌过度、吸收受损或者脑脊液循环通路受阻都可增加脑室的体积, 引发脑积水。用碲喂养怀孕大鼠, 胎鼠出生后可以表现出 (非阻塞性) 脑积水, 同时伴有第四脑室或中脑水管闭合, 最终导致脑脊液循环阻塞。镉的急性毒性可导致幼年小鼠和大鼠脑积水。

血脑屏障 血脑屏障的主要作用是阻止极性分子进入, 并且转运必需分子以维持脑组织微环境的相对稳定。脑的主要能量物质 D-葡萄糖是通过立体特异性、胰岛素非依赖型 GLUT-1 葡萄糖转运子来运输的, 该转运子在脑部毛细血管内皮含量丰富。在饥饿状态下, 低水平的葡萄糖

可以刺激一元羧酸载体（提供新生儿的能量需要）转运酮体（ β -羟基丁酸和乙酰乙酸盐）。二羧基氨基酸，包括谷氨酸、天冬氨酸以及中性和碱性氨基酸，都是由单一、可饱和、立体结构特异的载体进行双向转运，并优先进入脑。微量营养素（维生素、辅因子和胆碱）必须由脑外组织供给，通过脑内皮细胞进行转运。脑部微血管具有某些特殊肽（如转铁蛋白）的受体。内皮细胞极性侧对电解质的通透性较低，氯化物通过载体介导的机制进入脑；钾离子在内皮细胞管腔表面的钠钾泵作用下外流。一般的递质具有较弱的从血液到脑的渗透能力，但是某些神经递质前体（左旋多巴）可通过血液转运进入脑。氧和其它气体（二氧化碳、氧化亚氮）可快速扩散进入脑组织。脂溶性高的化学物容易进入脑。多肽（肉毒杆菌毒素、破伤风毒素）则不能进入脑组织。

血脑屏障本身的完整性可能被化学物破坏（如志贺氏毒素），从而引起血浆与红细胞外渗（如铅、一氯醋酸）。某些异常的生理状态，如诱导性的（血液高渗、麻醉）、代谢性的（肾上腺皮质类固醇性高血压）、病理性的（脑膜炎）、应急性的（在处于某些特殊条件下的大鼠），都可以促进血源性化学物渗透进入脑组织。例如，在临床上甘露醇常常用作抗肿瘤药物，其机制为甘露醇可以破坏血脑屏障，使药物进入脑组织从而发挥遏制脑部恶性肿瘤的作用，但是这一过程存在着潜在的神经毒副作用。

血神经屏障 周围神经组织也存在具有保护作用的微环境，用来调节来自于神经组织以外，尤其是来自血液的化学物进入神经组织。神经纤维束和其神经内膜结缔组织被几层神经束膜细胞包裹形成束膜鞘。这些神经束膜细胞之间的紧密连接限制了化学物渗透进入神经纤维束内的微环境。在神经束内，神经内膜毛细血管具有紧密连接形成的血神经屏障，限制化学物从血液进入到神经纤维周围的细胞外液。神经束内细胞外液通常维持正压状态，在某些情况下（如无机铅中毒），可使压力进一步增加，使得神经纤维对病灶内陷或者其它原因导致的局部压力变化诱导的神经损伤更为敏感。在正常情况下，对于循环小分子蛋白来说，血神经屏障比血脑屏障更容易渗透。猫和猴与大鼠或小鼠相比更是如此。

血源性化学物易于通过周围神经系统的某些区域，这些区域不具有由特殊血管内皮细胞形成的连接。在背根神经节和自主神经节内的许多毛细血管具有内皮开窗，允许循环化学物进入到神经节的间质液中，并在节内卫星细胞临近的突起之间传递。由于卫星细胞包绕在大的神经元周围，因此这些毒物最终可与它们的细胞膜接触。静脉内给药数分钟内，可在大鼠腰部的背根神经节的神经元和卫星细胞核内选择性地检测到药物，如阿霉素。某些化学物，特别是镉以及铟、铋、铊和汞的氯化物，可以损害新生或年幼大鼠的周围感觉神经节和自主神经节的毛细血管内皮细胞。

与周围神经类似，位于椎管远侧的周围感觉（背根）神经节由坚硬的神经束膜鞘包绕，但是他们的中枢投射和位于蛛网膜下腔的运动神经根却包裹了一层薄鞘，这层鞘允许物质在脑脊液和神经内膜之间进行自由交换。在无包膜的感觉神经末梢（肌梭传入神经纤维）和运动神经末梢（神经肌肉接头）的远端，缺乏神经束膜鞘，化学物可以直接进入神经纤维和它们未包裹的轴突末梢。这些神经末梢可以通过胞饮作用摄取化学物，一些生物类毒素（肉毒杆菌毒素、破伤风毒素）具有特殊的片段（重链），该片段可促进毒作用组分（轻链）向细胞内渗透。一旦进入轴突，毒作用组分便可结合神经末梢并发挥作用（肉毒杆菌毒素）；或者在轴突内被转运到脊髓（破伤风毒素）。运动系统特别容易受到毒物的损害，毒物可以先进入肌肉，然后被运输至脊髓前角运动细胞从而进入神经系统。破伤风毒素（轻链）这样的毒物就是利用这一途径从周围神经系统扩散进入中枢神经系统，但是许多其它化学物可以经过实验途径直接进入神

神经系统。例如，肌肉注射白喉毒素将引起运动神经元退行性变；但是自然感染的宿主却主要表现为脱髓鞘性神经病，因为毒素从周围神经的神经内膜血管渗透，选择性的作用于局部暴露的雪旺氏细胞，引起该部位的脱髓鞘样作用。同样的，肌肉注射阿霉素可导致脊髓前角细胞和背根神经节的退行性病变，而全身性给药，药物将选择性的到达背根神经节的神经元并对其产生毒作用。

很显然，从前面的叙述中可以得出结论：成熟的周围神经系统和中枢神经系统在结构和功能方面具有特化作用，这种特化作用可以控制化学物进入神经系统，因此在决定化学物对细胞损害的出现、定位和类型方面发挥着非常重要的作用。换句话说，外源性物质作用的细胞靶位点是由该物质进入组织的途径或化学物固有的特性而确定的。神经毒素或雪旺氏细胞毒素这样的概念可能仅仅反应了组织对化学物的反应特性，并不能反应神经毒作用的分子机制。

结构和功能的特化

哺乳动物神经系统的某些特性使神经组织易于受到化学物的侵害，这些特点包括以下几点：

血液供应和能量需要 成熟的神经细胞完全依赖氧的持续供给以产生大量的化学能，用以维持细胞膜离子泵正常功能，胞内运输以及需要能量的酶的活性，如氧化酶的活性。人脑对氧的需要量很大，达到全部心输出量的 15%。那些妨碍脑部氧供给（一氧化碳）、氧利用（叠氮化物）或者同时妨碍氧供给和利用（氰化物）的化学物可在敏感的脑组织部位，如基底核，产生非常严重的细胞坏死。新皮层 III、V、VI 层神经元、海马部位和小脑的浦肯野细胞都容易因缺氧/局部缺血而引起脑部的变性损害。此外，化学物中毒或其它原因诱发的癫痫发作亦可导致缺氧，从而引起脑损害。为了保持脑和脊髓结构和功能的完整，中枢神经系统组织需要大量的血液供给，因此，血源性有毒物质容易进入到脑和脊髓。

大脑也需要持续的葡萄糖供给来维持其能量需要。葡萄糖消耗量大的部位（通过来源于血液的 2-脱氧-¹⁴碳-葡萄糖的积累来判断）包括：前庭神经核和三叉神经脊束核、上橄榄核和下橄榄核、下丘、小脑核、一些丘脑核和大脑皮质第四层的细胞。用 6-氯-6-脱氧葡萄糖（6-chloro-6-deoxyglucose）、甲硝唑（metronidazole）、米索硝唑（misonidazole）或 6-氨基烟酰胺（6-amino-nicotinamide）对啮齿类动物染毒，或者用 1-氨基-3-氯丙醇（1-amino-3-chloropropanol）对灵长类动物染毒时，可在上述部位，特别是在脑干核引起损害。

外来化学物的新陈代谢 哺乳动物的脑组织能够独立地对外源化学物进行代谢；这种生物转化可能降低或增加化学物的潜在毒性。例如：大部分星形胶质细胞酶、B型单胺氧化酶能够活化神经毒物前体 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP）形成终毒素 N-甲基-4-苯基吡啶离子（N-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺）；该物质可通过多巴胺能神经元（特别是黑质纹状体）的多巴胺转运子选择性摄入。在多巴胺能神经元中，MPP⁺可进入神经元线粒体，抑制电子传递链中复合物 I 的形成。这一过程使氧化磷酸化作用降低，有毒自由基生成增加，促进了神经的退行性病变，使锥体外系的功能受到干扰，对中毒者可能造成不可逆的帕金森氏综合征症状。其它化学物（如三乙基胆碱 triethylcholine，氟代柠檬酸 fluorocitrate，6-氨基烟酰胺 6-aminonicotinamide）具有神经毒性，这是因为它们可取代在关键的合成代谢（乙酰胆碱合成）或分解代谢途径（糖酵解）中发挥作用的正常生理物质，这些毒物不像其生理类似物一样，因而不能发挥生理功能。细胞色素 P450 的异构体在脑组织，以及在神经元与胶质细胞之间的分布都是不同的；它们可在局部区域被化学物选择性诱导，如乙醇和甲苯。

特化区域 与大部分组织（肝、肾、睾丸）不同，神经系统可被有机地分成许多特化区域，这些特化区域执行特殊的功能，例如：协调、听觉、平衡、视觉和记忆。化学物对中枢神经系统各区域的损害可导致功能的变化，这种功能损害并不与受损面积大小成比例。例如，黑质的微小损害可引起严重的运动系统失调；周围前庭和听觉系统的损害（链霉素）可对机体产生严重的功能影响（眩晕、听力丧失）；毒物对视神经的损害（甲醇）可严重地损伤视力；散发的海马损害（软骨藻酸）影响新记忆滞留。相比之下，很多其它组织的小损伤，例如在肺或肝部，对机体和器官所造成的功能影响则显得微不足道，这些器官可通过受损组织的修复而得以恢复。在成人，机体的大部分神经元处于有丝分裂后期，因此不能修复损伤部位。通过存活神经细胞间突触的重新分布（神经元的可塑性）的方式，神经系统的一些功能可以得到恢复。一般认为，星形胶质细胞损伤后的活化和增殖可阻碍轴突细胞的再生和功能恢复。相反，在体外，神经胶质细胞可促进视网膜神经节细胞突触的传递功能。

结构 与大多数哺乳类细胞不同，成熟的神经元、少突胶质细胞、星形胶质细胞和雪旺氏细胞具有延长的细胞突起，这些突起使它们与细胞外液中的化学物具有更大的接触面积。此外，这些类型的细胞都有一个分隔的合成代谢区（核周体或胞体），这些区域负责提供与巨大容量的细胞浆（轴突、树突、髓鞘）成比例的代谢需求，其中一些区域还可能分布在与核周体相对较远的小突起或小室（突触泡，近轴突胞浆）(Fig.1.2)。神经组织的运输系统可将物质在核周体和产物利用部位之间进行转运，这也为化学物提供了另一重要的靶位点。目前有关化学物干扰顺行和逆行轴突运输的信息很多，而关于树突运输以及从成髓鞘细胞的胞体(少突胶质细胞、雪旺氏细胞)到利用部位间的物质转运的生理学机制及易感性却知之甚少。在成熟状态下，神经细胞的结构一般是稳定的，但是有研究显示，苦马豆素（swainsonine）可诱导皮层锥体神经元在轴丘处产生树突样生长。

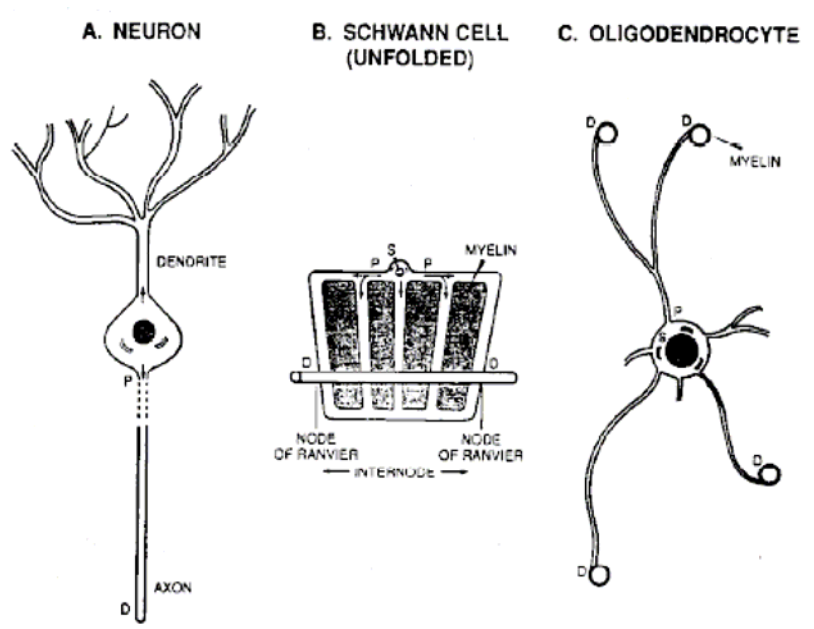


图 1.2 所示为神经元 (A)、雪旺氏细胞 (B)、少突胶质细胞(C)。这些细胞具有细胞体及延长的突起，突起可进而分为近端突起以及远端突起，易受化学物影响。

细胞连接和相互依赖性 神经细胞是高度相互连接的，互相之间依赖彼此的存在和生理活性以维持正常功能。例如，雪旺氏细胞和少突胶质细胞髓鞘的形成和维持依赖于轴突的完整性。有些化学物通过诱导髓鞘内水肿（六氯酚 *hexachlorophene*）或者远端轴索变性（呋喃妥英 *nitrofurantoin*），从而对神经系统功能产生影响；前者阻断了电子传递，后者则使神经细胞与它的感觉和运动终末器官分离。在这些情况下，尽管没有一个神经细胞缺失，但却引起了严重的功能障碍。

神经元的连接性也为某些化学物在细胞之间移动提供了先决条件。这一点在神经元与星形胶质细胞间代谢产物的交换，从而调节神经递质内环境的稳定方面有着重要的生理学意义。在病理条件下，当破伤风毒素（*tetanus toxin*）经由脊髓前角神经细胞进入到甘氨酸能神经元突触时，该毒素可干扰运动活性的正常抑制。目前也有报导，锰可在鱼的嗅觉途径中进行跨突触的逆行性转运。

电化学信息传递 神经细胞之间的信息传递依靠电化学反应之间的平衡，而这种平衡很容易被化学物破坏。不论电活动性降低（蛤蚌毒素 *saxitoxin*）还是升高（拟除虫菊酯 *pyrethroids*），扰乱的沿轴突传递的电脉冲都会对机体功能产生影响。到达神经末梢的电脉冲可激活一系列复杂的反应，这些反应最终导致神经递质的释放。神经递质可与附近神经元或靶细胞受体结合，或者过剩的神经递质被转移出突触间隙。这些反应特别容易受到化学物的干扰，产生神经毒症状。天然的毒素（肉毒杆菌毒素 *botulinum toxin*）和毒液（ β -黑寡妇蜘蛛毒素 *β -latrotoxin*）以及某些合成的化学物（抗胆碱酯酶制剂）能够利用上述机制产生神经毒作用。

功能的储备与衰老 神经系统看起来具有比维持其正常功能所需更强的细胞间连接能力。在出现功能障碍和临床症状之前，损害神经系统的化学物实际上已经降低了神经系统结构和功能的储备能力。然而，神经系统功能储备的实际能力目前还不清楚。如果具有比当前技术更为敏感的、可检测更微弱神经毒作用的技术手段，这一问题也可能得以解决。神经系统的功能在年老时仍可保留，但功能的精确度大大降低，例如四肢末段对振动及其他感觉刺激的感受能力随年龄增长而降低。这可能与神经末梢（环层小体）、脊神经根（髓鞘脂泡）和背束核（轴索管泡状膨大）等病理改变有关，这种病变在人类和哺乳动物类的研究中均有报道。老年性末梢神经纤维病变的分布和模式与化学法诱导的末梢轴索病变有相似之处。

神经毒反应的本质和病程

对于外来化学物的干扰，神经系统会出现多种功能反应，这些反应常常会导致许多神经或精神症状的出现，其中某些症状与其他非神经毒性疾病所致临床表现相似。

病程和潜伏期 一次大剂量接触某些化学物质，如有机溶剂（乙醇、甲苯）可引起成年机体的功能改变，这种功能性的改变可以随着代谢以及活性产物的排泄而迅速出现或消失。其它作用迅速的化学物质，例如抗胆碱酯酶制剂，也可以诱导功能的改变，当被抑制的靶蛋白被重新活化或置换时，这种功能变化可以得到恢复。潜伏期的长短有时与产生代谢物的过程快慢有关，如甲醇需代谢转化为甲酸盐才能引起细胞毒作用。一次暴露于某些化学物，例如某些金属（砷、汞、铊），出现结构和功能损害的潜伏期可能是数天或数周。有机磷酸酯类（*organophosphate*）诱导的迟发型神经病也属于这种现象。一般而言，迟发型但病程进展迅速的疾病仅见于严重的缺氧损伤，如一氧化碳中毒导致的昏迷。一些具有神经毒作用的化学物（米索硝唑 *misonidazole*、丙烯酰胺 *acrylamide*、二硫化碳 *carbonylsulfide*）引起的神经毒作用可在

反复给药数天，数周或数月后才产生症状；这是因为该神经毒作用的产生需要体内化学物达到较高浓度或者对组织的破坏达到一定程度的功能性损害才能表现出来。

恢复和持续状态 化学物可以破坏周围躯体或植物神经纤维轴突，从而产生功能性影响。这种功能性的损害可以随着组织结构的修复和再生而逆转。但是神经元的缺失或周围神经、脊髓或脑组织的严重损伤却可能产生永久的功能丧失。例如，严重的磷酸三甲苯酯（*triorthocresylphosphate*）中毒所致的神经病，患者神经功能丧失可以持续十年之久，其临床症状表现为皮质脊髓束（痉挛状态、伸肌跖反射）和背束（振动觉降低）的永久损伤，周围运动神经（肌肉萎缩和足下垂）、感觉神经（膝部以下感觉迟钝）和植物神经（冷、湿、足部青紫）功能的不完全恢复。另一个例子是在儿童中发生的 3-硝基丙酸（*3-nitropropionic acid*）急性中毒所引起的壳核坏死及由此引发的永久运动失调（肌张力障碍）。第三个例子就是维生素B6（*pyridoxine*）诱导的背根神经节细胞丢失所致的永久感觉丧失。

病程进展 当机体持续或反复暴露于毒物（锰、甲苯）时，神经毒性疾病通常可进一步发展。一般而言，在停止接触毒物后，化学物很少产生进行性的神经损害。在化学物贮存于某组织间隙并长期释放的情况下，机体可出现进一步的功能损害。长期使用氯喹（*chloroquine*）的视网膜毒性就是一个很好的例子。当氯喹与脉络膜色素层结合后，可以慢慢的从脉络膜滤过，进而损伤光感受器层。当暴露于甲基汞时，甲基汞可在患者脑组织中缓慢蓄积，患者可能在暴露数周后表现出中毒症状。据报导，一些慢性甲基汞中毒的日本病人，其损害的临床表现呈缓慢、渐进地发展，一般需 5 到 10 年。

以下两个新的但尚未证明的观点有助于理解关于神经毒损害是否进行性发展这一问题。

1. 脑、脊髓以及周围神经节选择性的、年龄相关的神经元丧失。这是一种已经明确的生物学现象。但是有研究提议，这可能是毒作用机制的一种表现方式，即在生命的早期阶段，由于神经毒作用所造成的亚临床损害将在年老时表现出来，并随年龄而进展。目前，这方面的研究主要集中于探讨含有甲基苯基四氢吡啶（*MPTP*）物质导致黑质纹状体损伤的亚临床个体，在年老时是否具有较高的患帕金森氏综合征的风险。研究表明在 *MPTP*-诱导的帕金森氏综合征发病十多年后，可以观察到患者黑质存在活跃的神经元退行性病变。
2. 暴露于某些非病毒环境因素。 这些因素可在暴露后数月、数年甚至数十年后诱发神经系统的变化，并表现出进行性神经病损害。这一假说仍然有待进一步证明。目前的研究集中在一些获得性可传播的（蛋白酶耐受的朊病毒蛋白 *protease-resistant prion protein*）和非传播的（基因毒素 *genotoxins*）神经退行性疾病。在关岛当地的查莫洛人中，食用含有苏铁素（*cycasin*，甲基氧化偶氮甲醇吡喃葡萄糖苷）的食物，与一种不常见的肌萎缩性侧索硬化症并伴有帕金森氏痴呆症高发病率显著相关。该种肌萎缩性侧索硬化症/帕金森氏痴呆在居住于西太平洋的其它两个不同的人种中高发，该地区居民常常将具有神经毒性的铁树目裸子植物用作药材。

神经元及其突起的易感性

本章对影响神经元功能、可兴奋生物膜、神经递质系统和轴突转运的物质做一介绍。

体细胞 DNA

实验研究证明抗肿瘤药物阿霉素（*doxorubicin*）具有选择性细胞毒性和神经毒性。抗真菌感染的抗生素蒽环毒素（*anthracycline*），可嵌入宿主 DNA 双链中，妨碍 DNA 和 RNA 的合

成，干扰 DNA 拓扑异构酶 II，引起 DNA 链断裂和姐妹染色体交换，并可与细胞色素 P-450 还原酶反应，产生氢氧根自由基和过氧化氢。该药物可以迅速与细胞核结合，在暴露药物几小时内，细胞即可出现染色质断裂，随后中央染色质溶解、细胞体出现退行性病变。在全身系统中毒（阿霉素不能通过血-脑屏障和血-神经屏障）的情况下，初级感觉神经元可出现选择性退行性病变；当肌内注射该药物时，感觉和运动神经元可出现变性，并且该药物可被逆行运输到神经元胞体。机体的其它细胞，例如心肌细胞和雪旺氏细胞，在全身和局部暴露于阿霉素时，也可能出现变性。一次性静脉注射一定剂量的阿霉素，大鼠可因感觉缺失而出现严重的共济失调。

据报道，单端孢菌素霉菌毒素 (*trichothecin mycotoxins*) 可抑制 DNA、RNA 和蛋白合成。家禽接触该毒素，可发生共济失调和异常姿态。

鬼臼毒素 (*podophyllotoxin*) 可诱导轴突性神经病，致病机理是抑制拓扑异构酶 II，从而抑制转录过程核酸合成。

许多用于干扰真菌、病毒、细菌、原虫和肿瘤细胞的 DNA 和核苷酸合成的药物，例如 5-氟尿嘧啶 (*5-fluorouracil*)、阿昔洛韦 (*acyclovir*) 和阿糖腺苷 (*vidarabine*)，对人类均有潜在的神经毒性，但是它们的靶分子和致病机制目前还不清楚。

蛋白合成和酶的抑制作用

毒物很少通过选择性干扰维持神经元完整性所需蛋白的合成来发挥作用。汞 (*mercury*) 的系统中毒机制是通过抑制硫醇依赖酶的活性，干扰蛋白合成，引起周围和中枢神经系统神经元变性。局部应用嘌呤霉素 (*puromycin*) 或环己酰亚胺 (*cycloheximide*) 可阻断初级感觉神经元的蛋白合成，减少从神经元胞体到轴突的物质转运。植物毒素蓖麻毒素 (*ricin*) 的逆行轴突运输可抑制神经元胞体中多肽链的延伸，引起轴突的变性。白喉毒素 (*diphtheria toxin*) 和假单胞菌外毒素 (*pseudomonas exotoxin*) 通过灭活延伸因子 2 的酶活性来阻断多肽链的延伸。

神经系统酶活性的抑制是化学物神经毒性的主要原因。以下举五个例子来说明这一机制。

- a. 用作化学武器、杀虫剂或药物的有机磷酸酯 (*organophosphate*) 或氨基甲酸酯 (*carbamate*) 类化学物可抑制突触的乙酰胆碱酯酶活性，导致中枢神经系统和/或周围神经系统快速出现与胆碱能毒性有关的临床症状。
- b. 神经靶酯酶 (NTE, *neuropathy target esterase*) 的抑制与迟发的轴突多发性神经病有关。NTE 是具有一个酯酶位点、生理功能还不清楚的一种蛋白。氨基甲酸酯和其它物质通过可逆性抑制 NTE 的酶活性保护或促进有机磷酸酯所致的神经病。
- c. 神经元线粒体能量转化相关酶复合物的抑制，可引发谷氨酸能神经元过度兴奋症状，并延迟与基底神经节组织坏死相关的锥体外束征的出现。
- d. 苦马豆素 (*swainsonine*) 是一种疯草生物碱，可抑制 α -甘露糖苷酶活性，导致神经元肿胀和功能紊乱，以及低聚糖在溶酶体内积累。
- e. 伏马菌素 (*fumonisin mycotoxins*) 抑制二氢神经鞘氨醇转化为神经鞘氨醇的酶反应，可引起马的白质病 (马脑白质软化) 的迅速发展。

线粒体和能量状态

用于艾滋病及前驱症状治疗的某些抗病毒药物 (2',3'-双脱氧肌苷 *2',3'-dideoxyinosine* 和 2',3'-双脱氧胞苷 *2',3'-dideoxycytidine*) 可导致轴突神经病，其发病机制可能与神经元和轴突线粒体的损伤有关。因为 DNA 聚合酶 γ 可以利用这些核苷酸类似物的 5' 端磷酸作为底物，从而

终止线粒体 DNA 链的延长。

许多化学物可以通过选择性干扰糖酵解、三羧酸循环、电子传递链或者激活 ATP 水解酶活性，来降低化学能的产生（腺苷三磷酸 ATP 和磷酸肌酸 CP）。这些化学物所致的病理过程虽然具有共性，但所导致的结果却大相径庭。神经元对 ATP 缺乏的反应差异不仅仅是因为细胞内在活性的不同，能量转化损害的部位、速度以及可逆性等因素也可能是一个潜在的原因。

能量转化阻断的化学位点可以部分决定神经功能维持时间。例如，在体外用氰化物(*cyanide*)或叠氮化物(*azide*)处理脱髓鞘的周围神经，能量依赖的快速轴突转运可以迅速停止。这是因为氰化物或叠氮化物可以阻断电子传递链的最后一步反应。相比之下，神经纤维若浸在碘乙酸盐(*iodoacetate*)中，轴突转运可持续一段时间。这是因为碘乙酸盐可抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶的活性，阻断糖酵解，但是允许下游的底物进入线粒体产生 ATP。在氟乙酸盐(*fluoroacetate*)的作用下，轴突转运可维持一定时间；在该期间内，氟乙酸盐浓度增加，与草酰乙酸盐形成氟代柠檬酸(*fluorocitrate*)，从而抑制三羧酸循环。

然而，目前对能量阻断速度的重要性还不清楚。有证据显示，具有谷氨酸介导的兴奋性传入纤维的神经元胞体对剧烈的、突然的能量改变敏感，而其他神经元和它们的轴突对这样的能量改变相对不敏感。在脑的某些特殊部位，例如基底核和海马回，导致神经元坏死的兴奋性毒作用机制目前还不清楚。相比之下，长时间、低水平暴露于干扰能量转化的化学物，似乎也不会对脑及其他神经元核周体的谷氨酸易感部位造成损伤，但可导致较大、较长的轴突产生变性，尤其是在周围神经。目前，对这些现象的因果关系的明确论证还不充分。

下面，以作用于糖酵解或三羧酸循环的四种化学物为例来说明迟发型轴突神经病与能量转化干扰之间的联系。其一，在甘油醛-3-磷酸形成二磷酸甘油酸的氧化反应中，无机砷（五价砷酸盐）可以替代磷酸参与反应。无机砷（三价砷）也可与硫醇（如硫辛酸）反应，而硫辛酸是丙酮酸脱氢酶复合物最后一步反应所需物质。因而单独暴露于无机砷在人类会引发神经病。其二，反复暴露于呋喃妥英(*nitrofurantoin*)，可以抑制丙酮酸形成乙酰辅酶 A，导致严重的多发轴突性神经病，特别是肾功能损伤的病人。其三，啮齿类动物反复暴露于烟酰胺类似物 N-3-甲基吡啶-N'-对-硝基苯脲(*N-3-pyridylmethy -N'-p-nitrophenylurea*)可产生同样的结果，可能是因为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)和它的磷酸化形式(NADP)在很多代谢途径中作为辅酶，包括糖酵解、三羧酸循环中能量转化步骤和由丙酮酸通过苹果酸产生草酰乙酸的苹果酸支路。最后，一次或多次无机砷化学物染毒可以导致线粒体损伤，从而产生感觉神经轴突性神经病。这是因为无机砷可与核黄素（两种辅酶形式，黄素单核苷酸和核黄素二磷酸腺苷酯，在丙酮酸、脂肪酸、氨基酸的氧化分解和电子传递中发挥作用）形成不溶性盐。

干扰线粒体电子传递链的化学物可以诱导基底神经节损害。这在很大程度上是由于表达谷氨酸受体的神经元受到超强生理刺激，能量依赖的脑组织稳态机制受到破坏以及神经细胞（兴奋性毒作用）产生变性的缘故。体外实验研究显示，偶联谷氨酸受体的离子通道的持续激活可使钠和氯离子内流，水沿着渗透梯度进入细胞内，从而导致细胞快速死亡（几分钟之内）。缓慢的细胞死亡（数小时至数天）与钙离子内流、蛋白酶的异常激活以及细胞内形成有毒的超氧自由基有关。能量缺乏可能导致脑组织的局部损害。线粒体酶复合物抑制剂（如 3-硝基丙酸 *3-nitropropionic acid*）或氰化物（抑制复合物IV）可导致急性全脑能量缺乏，进而损害豆状核和苍白球。已有研究表明，这些区域接受大量的神经兴奋性刺激，谷氨酸可能是其兴奋性神经递质。当通过外科手术手段干扰谷氨酸能输入途径而阻断神经递质活性时，组织坏死可得到缓解。化学物进入或侵袭某一脑区域时，该部位也可以发生脑损害。例如，甲基苯基四氢吡啶 (*MPTP*) 诱导的生化损害主要发生在黑质纹状体神经元。*MPP*的活化代谢产物 *MPP⁺* 可以被多巴胺能神经

元选择性吸收，并在该细胞内抑制NADH-泛醌还原酶(复合物 I)。MPP⁺-诱导的黑质细胞变性，可通过药理学手段来阻断谷氨酸能活性，以及应用捕获有毒自由基的化学物而得到缓解。普拉克索 (pramipexole) 是一种多巴胺激动剂，具有保护神经的作用，它可以减少氧自由基产生，并降低与细胞凋亡有关的线粒体穿孔。将培养的神经细胞用MPP⁺进行处理，神经细胞可以出现坏死和由caspase-3 样蛋白酶激活介导的细胞凋亡。

其它的化学物通过电子传递和氧化磷酸化之间的脱偶联来干扰能量产生和利用之间的平衡。2,4-二硝基酚 (2,4-Dinitrophenol) 可以刺激线粒体呼吸作用，因而耗氧量远远超过可利用氧量，导致组织缺氧、脑组织ATP和CP缺乏。6-羟多巴胺 (6-Hydroxydopamine) 可以使线粒体氧化磷酸化脱偶联，并通过选择性神经元摄取和MPP⁺的作用，诱导儿茶酚胺神经元变性。其它解偶联剂包括杀真菌剂五氯酚 (pentachlorophenol) 和杀鼠剂溴鼠胺 (bromethalin)，二者都可以引起急性神经毒性症状，包括震颤、亢奋和发热。氟哌丁苯来源的吡啶代谢物 (HPP⁺)，与MPP⁺类似，可抑制NADH维持的线粒体呼吸作用，并不可逆地耗竭纹状体多巴胺和 5-羟色胺。

有些化学物可以通过抑制 ATP-腺苷二磷酸载体，来限制核苷酸的跨线粒体膜转运，从而达到干扰氧化磷酸化作用。该类化学物包括苍术甙 (atractyloside)，这种物质是从北非和地中海蓟属植物(*Atractylis gummifera*)分离的羧基苍术甙的衍生物。另一种为米酵菌酸(*bongkrek acid*)，它是椰毒假单胞菌(*pseudomonas cocovenenans*)的产物，这种细菌经常污染用于食物制作的真菌(米根霉 *Rhizopus oryzae*)。该类真菌在印尼使用广泛，主要用来从椰汁糕中制作易消化、美味可口的豆豉。

维生素的功能

饮食或中毒引起的维生素缺乏，或在维生素过量的情况下，神经系统的功能都会受到影响。

维生素 A (视黄醛) 在视网膜功能方面有重要作用，维生素 A 缺乏与夜盲症有关。未加工大豆含有脂质氧化酶，脂质氧化酶可氧化和破坏胡萝卜素。维生素 A 也是哺乳动物的致畸剂。在成人，由于食用大量的富含维生素 A 的食物 (比目鱼肝) 或维生素治疗而导致的维生素 A 过多症可引起颅内压增高 (假脑瘤)，临床表现为瞌睡、易激惹、头疼、视神经乳头水肿和眩晕，并伴有肝脾肿大。

以焦磷酸硫胺素形式存在的维生素B₁可作为辅酶，在线粒体能量转化、转酮醇酶反应以及神经细胞膜钠离子的门控过程中起着主要作用。硫胺素的拮抗剂吡啶硫胺(*pyrithiamine*)可直接抑制动作电位，在啮齿类动物的膳食中加入此拮抗剂，可以诱导动物行为和运动功能发生改变。抗硫胺素活性在一些细菌(*Bacillus thiaminolyticus*)、真菌(*Lentinus edodes*)、欧洲蕨 (*Pteridium aquilinum*)、许多高级植物 (芥菜籽、多种可食用的浆果和叶类蔬菜) 和冷血动物 (螃蟹、蚌类、青鱼、旗鱼和鲤鱼) 中均有发现。食用蓄积有内源性硫胺酶的天然淡水鱼的银狐，可出现查斯特克麻痹症(Chastek paralysis)。

人类维生素B₁缺乏症 (脚气病) 主要表现为维生素B₁敏感的胃肠道症状，心血管功能不足并伴心脏肥大，以及神经系统症状。长期食用低维生素B₁膳食，会导致成人出现疲倦和易激惹症状，并进而发展成轴突多发性神经病。维生素B₁的缺乏可导致小脑变性，并伴有躯干共济失调、眼肌麻痹和精神错乱 (Wernicke综合症)。B₁的缺乏也可以影响中枢神经系统胆碱能途径，该途径可能在与慢性维生素B₁缺乏相关的记忆障碍 (顺行性和逆行性遗忘) 中起着作用 (Korsakoff综合征)。Wernicke-Korsakoff综合征，伴随或不伴随多发性神经病，常见于慢性酒精中毒/营养缺乏的情况。接触米索硝唑 (*misonidazole*) 的啮齿类动物具有与维生素B₁缺乏症类似的中枢和周围神经系统的神经病理特点。抗球虫药安丙噻吡啶(*amprolium*)是一种维生素B₁竞

竞争性拮抗剂，与家禽的多发性神经病有关。在很高剂量时可引起牛和羊的“脑脊髓灰质软化”。

核黄素(维生素B₂)参与两种辅酶的构成，即黄素单核苷酸(核黄素磷酸盐)和黄素腺嘌呤二核苷酸。黄素激酶可催化核黄素磷酸化，该反应可被氯丙嗪(*chlorpromazine*)和三环类抗抑郁剂抑制。阿的平(*quinacrine*)干扰核黄素的利用，硼酸与核黄素形成复合物并刺激核黄素的排泄。硼酸中毒与胃肠功能紊乱、皮肤出疹和脱落、脱发、头痛和抽搐等症状有关。核黄素缺乏可导致舌炎、唇干裂、皮炎、贫血症和神经病。

尼克酸(烟酸)存在于脑和其他组织中的关键辅酶(NAD和NADP)中，这些辅酶参与多种氧化还原反应。尼克酸可以降低血浆胆固醇，治疗剂量的尼克酸可引起血管舒张作用(脸红、麻刺感、痒)和其他一些较罕见的作用(弱视和肌痛)。人类尼克酸缺乏(糙皮病)影响胃肠消化系统(腹泻)、皮肤(皮炎)和脑(智力衰退)的功能。认知能力的改变常伴随着痉挛以及伸肌足跖反射、非自主抗拒和肌阵挛症状。尼克酸缺乏症在以高粱(*sorghum vulgare*)为食的狗类中多发。

抗尼克酸复合物，6-氨烟酰胺(6-aminonicotinamide, 6-AN)可通过NAD和NADP的合成途径，形成6-氨烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(6-ANAD)和磷酸化形式的6-ANADP。这些抗代谢物与神经元和神经胶质细胞中的生理性核苷酸相竞争，从而导致毒效应。例如：戊糖磷酸途径可通过6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶的抑制而被阻断，因而糖酵解的速率降低。酪氨酸水解酶活性被抑制后，多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素含量降低。动物可以表现为痉挛性轻瘫，损害部位累及纹状体、海马回、下橄榄核和其它部位。

另一种实验用抗尼克酸复合物是3-乙酰吡啶(3-Acetylpyridine, 3-AP)，该毒物造成的脑损伤分布与橄榄体脑桥小脑萎缩症中所观察到的分布模式相似。与3-AP不同，2-AP不与NADP形成抗代谢产物、不具有神经毒性。3-AP和6-AN都具有致畸作用。

N-3-吡啶甲基-N'-对-硝基苯脲(*N-3-Pyridylmethyl-N'-p-nitrophenylurea*)是一种尼克酸拮抗剂和杀虫剂，可以诱导尼克酸敏感的快速轴突转运损害和远端轴突变性。病人表现出严重的、速发性远端感觉运动轴索病，并伴有自主机能障碍以及急性糖尿病(胰岛β-细胞损害)。

泛酸是辅酶A的组成部分，辅酶A在碳水化合物的氧化代谢、糖异生、脂肪酸降解、以及吡啉、固醇和类固醇激素的合成中作为辅因子参与反应。泛酸缺乏会导致鸡(而不是鼠)出现生长缺陷、皮炎、“脊髓变性”和羽毛无光泽或脱落。据报道，在泛酸缺乏性膳食中补加ω-甲基泛酸(ω-methylpantothenic acid)，可以导致受试者出现“灼热感、肌无力、腹部不适、血管舒缩不稳定、感染和抑郁等症状”。过量泛酸引起的神经毒作用目前没有报导。

生物素是脂类与碳水化合物(丙酮酸和乙酰辅酶A)代谢过程中羧化反应的辅酶。生物素的拮抗剂包括磺基生物素(*biotin sulfone*)和脱硫生物素(*desthiobiotin*)。亲和素是存在于鸡蛋清中的一种糖蛋白，它可与生物素结合，阻止生物素吸收，可导致大鼠出现皮炎、脱毛、后肢麻痹。长期食用生鸡蛋的人可产生皮炎、脱发、感觉过敏、肌痛、倦怠和厌食症。研究表明，应用高剂量生物素长期治疗幼年型生物素酶缺乏症，不会导致毒性作用。

吡哆醇(维生素B₆)在脑组织中的浓度高于血液，它以磷酸吡哆醛的形式作为辅酶参与脱羧反应(如谷氨酸盐转变为γ-氨基丁酸，该反应中需要谷氨酸脱羧酶GAD)以及氨基转移反应(如α-酮戊二酸转化为谷氨酸盐)。维生素B₆中毒症在动物中可引起背根神经节神经元的损害，在人类中引起可逆的感觉神经病或者永久的感觉神经病(机制不明)。

吡哆醇拮抗剂包括脱氧吡哆醇(*deoxypyridoxine*)和酰肼(*hydrazides*)。学习障碍、易激惹、共济失调和癫痫发作等症状与吡哆醇缺乏有关，而且癫痫发作强度与GAD活性降低的程度相关。在摄入合欢属豆荚的动物中常可观察到强直性惊厥的发生，这是因为该种植物含有吡哆

醇的 4-甲氧基衍生物。此外，广泛应用于抗结核的药物，异烟肼（isoniazid）在人类中可引起吡哆醇敏感样效应：急性中毒以恶心、言语不清、眩晕、视乳头扩张、畏光和心动过速，随后出现反射亢进和强直-阵挛性发作或全身癫痫为特征。慢性异烟肼中毒，在遗传性乙酰化缓慢的营养不良患者和慢性酒精中毒者中更为常见，以多发性感觉运动轴索病为特征。在用致惊厥剂量和非致惊厥剂量的异烟肼对狗进行染毒时，可观察到中枢神经系统胶质细胞病变和髓鞘内水肿。鼠立死（*crimidine*, 2-氯-4-二甲氨基-6-甲基-嘧啶）是一种维生素B₆拮抗剂，被用作灭鼠药。鼠立死中毒可导致急性惊厥性癫痫发作。亚麻或亚麻子（*linum usitatissimum*）含有抗吡哆醇肽亚麻素（*linatine*），它的活性成分（L-氨基-D-脯氨酸）可以与磷酸吡哆醛形成腓。

维生素B₁₂，又称甲基钴胺素，它主要作为辅助因子，协同甲硫氨酸合成酶，将同源半胱氨酸转化成甲硫氨酸。该反应中甲基基团由甲基四氢叶酸提供。叶酸缺乏（慢性酒精中毒）或钴胺素缺乏（绝对素食者）可导致DNA合成受阻。维生素B₁₂（氰钴胺素）缺乏引起的神经系统疾病具有以下特征：认知障碍、胃肠综合症、伴有髓鞘空泡的脊髓长传导束变性、感觉运动轴索病，这些特征可伴或不伴有中央黄斑盲点暗点和视神经萎缩。这种“综合系统疾病”的临床表现可经反复吸入氧化亚氮（*nitrous oxide*）而得以复制（氧化亚氮可抑制维生素B₁₂依赖酶）。维生素B₁₂缺乏的患者，在麻醉过程中接触氧化亚氮气体时，可迅速出现脊髓神经病。

生理性离子

几种特殊的阳离子（Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Zn²⁺和其他离子）在维持神经递质功能，诱发动作电位，轴突转运和维持神经元及胶质细胞的其他功能方面发挥着重要作用。干扰可兴奋细胞膜上的Na⁺、K⁺和Ca²⁺通道的化学物将在后面的章节中介绍。

Zn²⁺具有特殊的神经毒理学意义。锌与半胱氨酸和组氨酸结合，可作为核受体（如类固醇和甲状腺激素受体）的DNA转录因子（锌指）；与铜结合的锌离子可调节铜锌依赖的过氧化物歧化酶，该酶可保护神经元不受过氧化物自由基的损害。锌还具有其它的生理功能，如：锌可作为N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体通道的负调控因子；可以调节快速轴浆转运；锌还是色觉相关酶（视黄醛脱氢酶）的一种成分。在发育阶段，锌缺乏与人类脑畸形和动物神经行为改变有关。

食肉动物的明毯（脉络膜红色色素上皮）具有较高的锌含量，对锌离子螯合剂特别易感。当反复用锌离子螯合剂，如二苯硫卡巴腓（*diphenylthiocarbazon*）、二乙基二硫代氨基甲酸盐（*diethyldithiocarbamate*）和巯基吡啶（*pyridinethione*，一种常用的抗脂溢性制剂）对动物（猫、狗）进行染毒时，该色素上皮层可发生变性，随后视网膜剥离导致失明。二乙基二硫代氨基甲酸盐和巯基吡啶也可在几种动物中诱发中枢-周围神经系统远端轴索变性。然而，目前尚无直接证据表明锌和其他金属离子的螯合作用在其发病机制中起着作用。

8-羟基奎林（*8-Hydroxyquinolines*），如氯碘羟喹（*clioquinol*），是很强的金属离子螯合剂，它们可能与罕见的锌缺乏肠病性肢皮炎（*acrodermatitis enteropathica*）儿童的视神经萎缩有关。灵长类动物长期口服氯碘羟喹可导致视束以及脊髓的上行和下行长神经传导束的远端轴索变性。氯碘羟喹对人类的神经毒性表现在患者舌和粪便排泄物中出现绿色的铁螯合物，但是金属螯合作用与轴索变性的因果关联，目前尚缺乏证据。抗结核药乙胺丁醇（*ethambutol*）可螯合锌和其它金属离子，可能导致色觉改变、视神经病变和周围神经病。

饮食中硫摄入过量与反刍动物（牛、羊）的神经毒性（脑脊髓灰质软化）和继发的代谢障碍有关。硒（如硒酸钠）可引起猪脊髓前角的大面积对称性损害。

G 蛋白

鸟苷酸结合蛋白（G 蛋白）是跨膜蛋白，介导很多影响神经系统功能的外源性物质发挥作用。这些异三聚体蛋白的 α 亚基携带有鸟苷酸结合位点，通过水解 GTP 发挥作用。这些重要的蛋白可以偶联许多细胞外介质的受体，这些介质包括激素、神经递质、生长因子、化学诱导物、有气味的物质和光，可以激活细胞内第二信使系统。G 蛋白可直接将一些神经递质的受体与离子通道偶联。它也可通过介导神经递质的作用，通过激活或抑制腺苷酸环化酶的活性，来控制细胞内的环腺苷单磷酸（cAMP）水平。所谓的小 G 蛋白可在脑组织介导信号转导（ras），调节神经突触小囊泡的胞外分泌和运输（rab3），高尔基体的装配和功能（腺苷二磷酸-核糖基化因子）和细胞骨架结构的装配(rho)，后者对肉毒杆菌毒素（*botulinum toxin*）诱导的腺苷二磷酸核糖基化作用敏感。其它的 G 蛋白在核糖体组装和蛋白延伸中作为始动因子和延伸因子。百日咳毒素（*pertussis toxin*）催化某些 G 蛋白的腺苷二磷酸-核糖基化作用，因而在受体被神经递质激活后，这些 G 蛋白不能进行鸟嘌呤二磷酸与 GTP 交换。霍乱毒素（*cholera toxin*）（霍乱弧菌 *Vibrio cholerae*）催化其它 G 蛋白的腺苷二磷酸-核糖基化作用，如视网膜转素的 β 亚基，该亚基被光活化的视紫红质激活，视紫红质是位于视杆细胞外段细胞膜的重要视色素。在霍乱和百日咳毒素不引发系统神经毒效应的情况下，这些毒物可用作神经科学研究的重要工具。

可兴奋生物膜

大多数天然神经毒物的靶部位是可兴奋生物膜上的离子通道，尤其是电压依赖型钠通道，其次还有钾通道、氯通道和钙通道。这些离子通道对维持神经元、轴突、各种类型的肌细胞以及胶质细胞正常的生理功能起着重要作用。作用于离子通道的化学物通过离子通道的激活或抑制作用，可对机体的感觉以及神经肌肉功能产生快速甚至有时是剧烈的影响。这些毒素多是脊椎动物或无脊椎动物自身产生、进行化学防御的复合物。由于这些物质通常作用于一种离子通道某一特殊部位，所以它们常常用于神经生理学，作为研究神经功能的特异工具药；有时，它们也用来预测与之相互作用的离子通道的立体结构。这些作用于离子通道的毒物通过毒液螫入（蛇、蝎）或者进食毒物蓄积的物种（河豚毒素、鱼肉毒素）而对人类造成很大的威胁。在某些植物体内也存在作用于离子通道的毒物（藜芦碱、QIN 木毒素）；其中，除虫菊酯是已经开发并被广泛应用的拟除虫菊酯类农药的化学基础。

钠离子通道

电压依赖型钠离子通道是镶嵌在可兴奋的神经元、轴突、肌纤维的生物膜上，并具有独立的四个结构域的跨膜糖蛋白。哺乳动物的钠离子通道是由 260kDa 的 α 亚单位和两个 30-32kDa 的 β 亚单位构成；其中 α 亚单位构成钠离子出入的孔道（见图 1.3）。钠离子通道的立体结构还没有完全研究清楚。cDNA 克隆已经确认存在以下几种类型的离子通道，其中 I、II、III 型离子通道位于中枢神经元上，m1 位于骨骼肌，h1 和 I 型位于心肌细胞，此外还有位于胶质细胞、周围神经元、神经分泌细胞以及上皮细胞的其它类型的钠离子通道。钠离子通道的胞外侧可以选择性的通过钠离子，电压依赖型的通道构像改变可以有效的开关胞浆侧的通道。钠离子的快速内流引起动作电位的上升期，导致细胞膜去极化。

感觉神经功能障碍通常可以预示作用于神经纤维钠离子通道的化学物所引起的功能障碍。这些化学物中，有的可以引起患病甚至致死。在日本，1955-1975 年，大约有 3000 人由于食用鱼的肝脏而导致河豚毒素中毒死亡；每年大约有 10000-50000 人由于食用鱼肉毒素(ciguatoxin) 污染鱼类导致鱼肉中毒；此外，还有一些人由于食用木藜芦毒素（grayanotoxin）污染的蜂蜜

导致中毒。

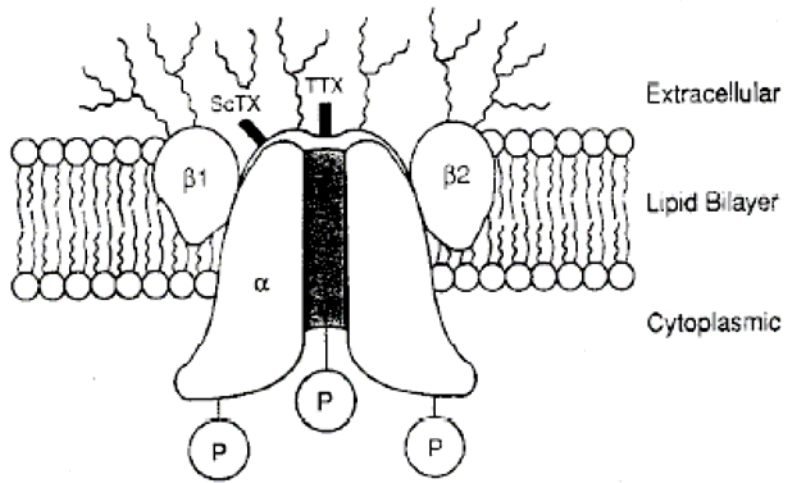


图 1.3 可兴奋膜上钠通道的结构模型。图示为钠通道的三个跨膜亚单位、寡糖链以及毒素结合位点。TTX 为河豚毒素结合位点，ScTX 为蝎毒素结合位点，P 为 cAMP 依赖性蛋白激酶的磷酸化位点。

一些化学物可与钠离子通道胞外侧结合，阻断钠离子内流，导致神经冲动传导阻滞。

- **河豚毒素** 最经典的钠离子通道阻断剂是存在于四齿亚目(tetraodontidea)中毒性极强的河豚毒素，最著名的是日本河豚 (Fugu rubripes) 和球状鱼 (Spheroides rubripes); 在其它一些贝类、海星、蝶螺、章鱼 (Hapalochaena maculosa) 和火蜥蜴 (Taricba torosa) 体内也发现存在结构类似的毒素。摄入日本美味河豚鱼及其相关制品后，会出现感觉异常，继而出现快速进行性麻痹直至死亡。该毒素摄入后，经胃肠道吸收，进入血液循环，穿过神经内膜血管，最后与轴膜的钠离子通道结合，尤其是郎飞式结周围的有髓神经纤维。石房蛤毒素 (saxitoxin) 与膝沟藻毒素 (gonyautoxin, GTX) 在结构上类似，化学性质与河豚毒素相近，主要存在于某些海生腰鞭毛虫体内。食入膝沟藻毒素污染的贝壳类食物，可以引起食入者麻痹。石房蛤毒素和河豚毒素都是含胍的杂环分子，可以和钠离子通道外侧的位点 1 结合，从而阻断钠通道。
- **海蜗牛毒素 (Geographutoxin)** 食鱼的海蜗牛 (Conus geographus) 的多肽类海蜗牛毒素 (μ -conotoxin、geographuoxin) 可以与钠离子通道的 1 号位点特异结合，从而阻断横纹肌上的钠通道。与河豚毒素和鱼肉毒素不同，海蜗牛毒素与轴索上的钠离子通道的亲和力较低。海蜗牛毒素中毒可以阻断动作电位的传导，从而引起弛缓性麻痹。
- **脂溶性胺类** 用作麻醉剂的脂溶性胺类 (普鲁卡因和利多卡因) 是另一类钠离子通道阻断剂。该类物质可以与钠离子通道的疏水端结合，从而干扰通道的门控机制。

许多天然或合成的化学物可以通过自发的打开或抑制钠通道的正常关闭，从而激活钠离子

通道。

能够使钠通道开放的物质包括许多亲脂性化学物，这些化学物位于脂质双分子层，可以使钠通道持续激活。举例如下：

- a. 植物来源的化学物：包括木藜芦毒素，一种来自杜鹃花科 (Ericaceae) 杜鹃属 (Rhododendron) 植物叶子的二萜化学物 (diterpenoid)；来源于白藜芦 (veratrum album, liliaceae) 根部的藜芦碱 (veratridine)；来源于乌头属 (aconitum spp) 的乌头碱 (aconitine)。
 - b. 蟾毒素 (batrachotoxin)：蟾毒素是一种来自南美青蛙 (phyllobates aurotaenia) 皮肤的脂溶性甾体类固醇。蟾毒素和木藜芦毒素与钠离子通道的 2 号位点结合，阻断钠通道的灭活。
 - c. 某些有机氯化学物：例如 DDT [1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane] 和 EDO[2,2-bis(p-ethoxyphenyl)-3,3-dimethoxyethane] 可以通过延长钠电流，从而引起突触前纤维的反复放电活动。此过程中，钠离子内流增强，钾离子外流降低。DDT 中毒动物表现为对外部刺激的超敏、震颤和痉挛（相同情况可见于静脉注射 I 型拟除虫菊酯）。
- 鱼肉毒素 (Ciguatoxins)：鱼肉毒素是一种高效的环聚醚类化学物，它可以引起钠通道的渗透性增高，导致部分膜去极化和重复的动作电位。短裸甲藻毒素类 (Brevetoxin) (来源于短裸甲藻的腰鞭毛虫类 dinoflagellate ptychodiscus brevis) 可以与钠通道 α 亚单位上的位点 5 结合，从而激活钠离子通道。鱼肉毒素可以抑制短裸甲藻毒素与钠通道的结合。研究表明，鱼肉毒素可以作用于神经细胞及其末梢以及肌肉细胞。这种作用通常是由于无柄藻类和腰鞭毛虫类 (尤其是岗比毒甲藻 gambierdiscus toxicus) 被食草鱼食入，食草鱼类被较大的食肉鱼捕食，藻类携带的毒素经过生物链转移而最终进入到机体。目前，有超过 400 种深海鱼与鱼肉毒素中毒有关，尤其在加勒比海和太平洋岛屿周围，这种现象更为明显。中毒的毒素至少有五种，包括鱼肉毒素(ciguatoxin)、刺尾鱼毒素 (maitotoxin)、鹦嘴鱼毒素 (scaritoxin) 和水螅毒素 (palytoxin)。然而，鱼肉毒素中毒威胁人类健康的程度，中毒后引起疾病的潜在后果，以及中毒后神经肌肉症状 (肌肉痛、感觉异常) 迁延数月的倾向，仍然尚未阐明。
 - 多肽类毒素 从某些海葵、漏斗网蜘蛛 (如 δ -atracotoxins 毒素) 和蝎子中分离出来的多肽类毒素可以阻断钠通道门控失活。从某些非洲和亚洲 (肥尾蝎属 Androctonus spp., 东亚钳蝎 Buthus spp.) 以及美国蝎子 (树皮蝎 Centruroides sculpturatus) 的毒液中分离出来的 α -蝎毒素可以与细胞膜蛋白外侧表面结合 (位点 3)，降低钠离子通道的失活速度，使离子通道稳定在开放状态，从而出现钠离子依赖型动作电位延长，导致广泛的神经元兴奋性增高。海葵属 (Anemonia spp.) 以及黄海葵中的肽类毒素，如海葵毒 A 和 B (anthopleurin A, B) 可以与钠离子通道的另一相关位点结合。 β -蝎毒素类 (树皮蝎 C. sculpturatus, 巴西钳蝎 Tityus serrulatus) 可以与钠通道位点 4 结合，使得电压依赖性的钠通道激活发生偏移，导致反复放电。树皮蝎中毒 (含有 α 、 β 蝎毒素)、亚利桑那尾纹蝎 (Vejovis spinigerus) 中毒和沙漠金蝎 (Hardurus arizonensis) 中毒的患者在伤口处会出现剧烈的叩击痛，麻木可从伤口遍及整个受伤肢体，会出现吞咽困难、大汗淋漓、头痛、眩晕、颈强直、舌震颤、肌阵挛和呼吸麻痹。
 - 除虫菊酯 (Pyrethrin) 除虫菊酯是一种来源于菊科除虫菊属 (Chrysanthemum cinerariaefolium) 的天然有机酯杀虫剂。除虫菊酯可能与钠通道的位点 6 结合，减慢钠通道的失活，引起昆虫发生致死性麻痹。合成的拟除虫菊酯类可以减慢钠离子通道的激活和失活，延长通道开放时间，使生物膜去极化。拟除虫菊酯类中毒患者会出现口周围感觉异常。缺少 α 氰基的拟除虫菊酯类，如 I 型拟除虫菊酯：氯菊酯、苜呋菊酯和天然除虫菊 (permethrin、

resmethrin、natural pyrethrum), 可以引起大鼠出现震颤, 对刺激超敏以及四肢进行性抽动加重。II 型拟除虫菊酯, 如: 溴氰菊酯、氯氰菊酯和氰戊菊酯 (deltamethrin、cypermethrin、fenvalerate) 可以干扰 GABA 和谷氨酸与其受体的结合, 中毒的动物会出现舞蹈徐动症、流涎、震颤和痉挛。

- 矢毒蛙生物碱 (Pumiliotoxins) 矢毒蛙生物碱存在于箭毒蛙类 (火火箭毒蛙 *Dendrobates pumilio*) 的皮肤, 矢毒蛙生物碱能够激活钠离子通道, 起到强心和肌强直的作用。

钾离子通道

钾离子维持轴索的静息电位。在钠离子诱导的去极化之后, 电压依赖型的钾通道开放, 钾离子外流从而使细胞复极化。心肌、随意肌、平滑肌、分泌细胞和神经元胞体都有一系列的钾离子通道, 其中一部分是电压依赖型, 另外一些则受钙离子、钠离子、ATP 以及细胞容量的调控。

迄今为止, 至少有六种已知的电压依赖型钾离子通道, 包括延迟整流钾离子通道(K_V , delayed-rectifier K^+ channel)。延迟整流钾离子通道在膜去极化后延迟激活; 快速延迟整流钾离子通道(K_{VR} , rapid delayed rectifier channel)、慢速延迟整流钾离子通道(K_{VS} , slow delayed rectifier channel) 和 A 型钾离子通道 (K_A , A-channels) 均在超极化后由膜去极化激活; 内向整流钾通道 (K_{IR} , inward rectifier channel) 在静息电位时开放; 肌浆网钾离子通道(K_{SR} , sarcoplasmic reticulum channel) 是一种电压依赖型极强的钾离子通道, K^+/Na^+ 选择性较低。

某些蝎子、蜜蜂和蛇类的毒液中含有钾通道毒素, 这些毒素对钾通道具有选择性阻断活性。很多化学物对几类钾通道都具有阻断活性, 包括四乙铵 (TEA, tetraethylammonium) 和 4-氨基吡啶 (4-aminopyridine) 等合成化学物、奎宁等植物来源化学物以及二价阳离子 (如 Ba^{2+})。急性钡中毒可以引起胃肠道功能异常, 口周感觉异常, 腱反射消失, 肌力减弱, 心功能不全, 呼吸麻痹甚至死亡。一价阳离子铊 (Tl^+ , thallium) 与钾离子具有相似的离子半径, 在钾离子撤除时可以代替钾离子使体外游离的心脏重新跳动; 曾经用作杀啮齿动物药剂的铊盐, 在体外可以诱导严重的线粒体肿胀, 在体内可以诱导远端轴索变性, 在人体可以诱导疼痛的感觉神经病变。

1. 合成的自主神经节阻断剂 TEA 可以在膜内外两侧阻断 K_{IR} 、 K_A 、 K_{SR} 和钙离子依赖型钾通道。严重的毒效应包括低血压、昏厥、麻痹性肠梗阻和便秘、膀胱松弛和尿潴留, 以及眼睫状肌麻痹。
2. 4-氨基吡啶 (4-AP, 4-aminopyridine) 常被用来治疗肉毒毒素中毒 (botulism) 和重症肌无力。4-氨基吡啶可以直接与钾通道孔道 (K_V) 的内侧前庭部位结合, 从而延长动作电位, 增强肌肉的收缩, 提高肌肉的力量。各种亚型的钾通道都可以被阳离子 Cs^+ 、 Ba^{2+} 、 Zn^{2+} 阻断。其它可以阻断钾通道的还有来源于巴西树皮蝎 (*Tityus serrulatus*) 的蝎毒 (tityus toxins); 来源于毒蝎 (*Centruroides noxious*) 的诺克休斯毒素 (noxiustoxin, 一种由 39 个氨基酸构成的多肽); 以及来源于某些树眼镜蛇 (mambas) 毒液的 α -树眼镜蛇毒素 (α -dendrotoxin)。来源于多种海葵的毒素, 包括 *anemone sulcata* 海葵毒素和向日海葵 (*Stichodactyla helianthus*) 毒素, 可以与树眼镜蛇毒素结合的钾通道上的位点竞争性地结合。Stichodactyla 毒素可以促进禽类神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放, 因此海蜗牛叮咬后会局部出现红、肿、热、痛、痒, 同时伴有发烧、寒颤、精神萎靡、腹痛、头痛, 和疲惫感。
3. 棉酚 (gossypol) 可以与膜磷脂结合, 影响钾离子的转运, 诱发低血钾, 并导致可逆性的神经肌肉 (软瘫) 和心脏 (心律失常) 功能改变。
4. K_A 通道的阻断剂有 4-AP、TEA、苯环己哌啶 (phencyclidine)、四氢氨基吡啶

(tetrahydroaminoacridine) 和来源于蜜蜂 (*apis mellifera*) 毒液的肥大细胞脱粒肽 (mast cell degranulating peptide)。被蜜蜂叮咬后的临床症状有局部红肿疼痛、风疹样反应 (urticarial reaction) 和皮肤苍白, 同时对于那些曾受毒液致敏原致敏者, 可能诱发过敏反应。

5. K_{VR} 通道可以被奎尼丁阻断。 K_{IR} 通道对镁离子敏感, 还可以被TEA、 Cs^+ 、 Sr^+ 、 Ba^{2+} 和加蓬蝥蛇毒液 (*bitis gabonica*) 阻断。 K_{SR} 通道可以被 4-AP、 Cs^+ 和TEA阻断。
6. 钙离子依赖型钾通道包括高电导性或巨大型钾通道 (BK_{Ca})、中电导性通道 (IK_{Ca})、低电导性通道 (SK_{Ca}) 以及非特异性阳离子通道 ($K_{Na(Ca)}$)。

BK_{Ca} 存在于多种组织中 (神经、肌肉和/或神经内分泌), 可以被TEA、 Ba^{2+} 、奎尼丁、筒箭毒碱 (tubocurarine) 以及来源于不同种类蝎子的多肽毒素, 如: 来源于*Buthus tamulus*蝎子的伊比利亚毒素 (iberiotoxin)、以色列杀人蝎 (*Leirus quinquestriatus*) 的卡律布德蝎毒素 (charybdotoxin) 和北非肥尾蝎 (*androctonus mauretanicus*) 的 α -kaliotoxin毒素。 IK_{Ca} 可以被TEA、奎尼丁、 Cs^+ 、 Ba^{2+} 、钙调蛋白拮抗剂和卡律布德蝎毒素阻断。 SK_{Ca} 对神经肌肉阻断剂如氯化筒箭毒碱 (d-tubocurarine) 敏感。含有 18 个氨基酸的多肽, 如源于意大利蜂 (*Apis mellifera*) 的蜂毒明肽 (apamin), 可以阻断成神经细胞瘤细胞、神经元、平滑肌细胞和骨骼肌细胞的 SK_{Ca} 通道。来源于黄蝎 (*Leirurus quinquestriatus hebraeus*) 的 31 氨基酸多肽毒素, 如毒素肽 scyllatoxin 可以抑制蜂毒明肽与大鼠脑细胞膜的结合。 $K_{Na(Ca)}$ 通道对 4-AP 和奎尼丁敏感。

受体偶联的 K^+ 通道包括以下三类: 蕈毒碱 (muscarine) 激活的钾离子通道 (K_M), 该类通道可以产生时间和电压依赖型的 K^+ 电流; 心房蕈毒碱激活钾通道 (K_{ACh}) (atrial muscarine-activated channels) 和 5-HT 灭活的钾通道 (K_{5-HT}) (5-HT-inactivated channels)。其它钾离子通道包括ATP调节的钾通道 (K_{ATP}); 电压、ATP、 Cs^+ 不敏感钾通道, 钠离子激活钾通道 (K_{Na}), 和细胞容量敏感钾离子通道 (K_{Vol} , cell-volume-sensitive channels)。 K_{Vol} 在细胞体积增大时开放。

K_M 通道对 Ba^{2+} 和 盐酸 N-(6-氨基己烷)-5-氯-1-萘酚-磺酰胺 (N-(6-aminoethyl)-5-chloro-1-naphthalene sulfonamide hydrochloride) 敏感。 K_{ACh} 通道可以被 Cs 、 Ba^{2+} 、4-AP、TEA和奎尼丁阻断。 K_{5-HT} 可以被 Ba^{2+} 阻断, TEA和 4-AP对 K_{5-HT} 的阻断能力较弱。 K_{ATP} 将细胞代谢与电活性偶联, 研究表明二氮嗪 (diazoxide) 和 cromakalim 可以开放 K_{ATP} , 优降糖 (glibenclamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、利多卡因、奎尼丁、4-AP和 Ba^{2+} 可以阻断 K_{ATP} 。毫摩尔浓度的TEA和 4-AP 可以阻断 K_{Na} 。 K_{Vol} 对奎尼丁和利多卡因敏感。

氯离子通道

神经细胞可以将氯离子由细胞内转运出去, 以平衡通过简单扩散从细胞外进入细胞内的氯离子。提高细胞膜对氯离子的电导可以降低动作电位的幅度, 神经细胞如感觉神经元可以利用此机制来发挥突触前抑制作用。

溴离子 (Br^-) 可以取代细胞外氯离子, 进入细胞内表现出一系列神经毒作用。以前, 溴化物 (1930-1970) 曾被大量用作镇静剂和抗癫痫药物, 但是具有明显的皮肤毒性 (卤素痤疮) 和神经毒性。无机溴具有毒性, 部分原因可能是因为 Br^- 离子比 Cl^- 离子具有更长的半衰期, 而且最终经肾脏排泄。研究表明, 机体缺盐时, Br^- 在狗体内的半衰期可以大大地延长 (数小时到数月), 脱水现象普遍存在于慢性溴中毒患者。类似精神病的综合症状可以进一步出现, 伴有迟钝、情绪障碍、错觉、幻觉和躁狂。溴中毒的神经病症状可能包括头痛、震颤、共济失调、视觉模糊、言语功能异常、吞咽异常、本体觉异常以及自主神经功能异常、长传导束体征、帕金森氏综合症。有机溴中毒则可以出现永久性听力损伤、小脑延髓综合症和持久的视神经病变。

目前，只有极少的几种化学物可以选择性与氯离子通道结合。阿维链霉菌 *Streptomyces avermitilis* 可以产生大环内酯二糖，如阿维链霉菌素 B_{1a} (avermectin B_{1a})，它既可以与配体门控的氯离子通道结合，又能与电压门控的氯离子通道结合，因此可以提高离子通道的开放速率。阿维链霉菌素对 GABA_A 和非 GABA 偶联的氯离子通道也有作用。阿维菌素 (abamectin) 是阿维链霉菌素 B_{1a} 和 B_{1b} 的混合物，常被用作杀昆虫剂和杀螨剂。阿维菌素对节肢动物具有致死性的致瘫作用，对于体积较大的动物，阿维菌素可以造成神经肌肉损伤。伊维菌素 B_{1a} (ivermectin B_{1a}) 是阿维菌素 B_{1a} 的二氢衍生物，广泛用作人和动物的驱虫剂，还可以用来预防盘尾丝虫病。

氯毒素 (chlorotoxin) 是一种来源于以色列杀人蝎 (*Leiurus quinquestriatus*) 的 36 氨基酸多肽，可以作为氯离子通道的阻断剂；氯毒素可以引起小龙虾和蟑螂的麻痹。

钙离子通道

人们已经认识的钙离子通道有四种 (L, N, P, T)，很可能还存在其它类型的钙通道。在平滑肌和心肌细胞上，L 型钙通道通过兴奋收缩偶联方式发挥功能；而在内分泌细胞和某些神经元上，L-型钙通道通过兴奋分泌偶联方式发挥作用。目前认为，L 型钙通道在脊椎动物中枢神经系统齿状回的分子层中密度最高。L 型钙离子通道主要分布在树突上，尤其是较大树突的基底部位。N 型钙离子通道局限分布在神经细胞，在神经递质释放过程中发挥重要作用。在中枢神经系统中，N-型钙离子通道主要分布在大脑皮层、海马（尤其是在起层和辐射层）、尾状核、壳核、孤束核以及嗅球的球层。N 型和 L 型电压依赖型钙通道在 NMDA 受体介导的膜去极化后的钙离子内流过程中均有作用。低电压激活型钙通道或 T 型钙离子通道比 L 和 N 型钙离子通道失活速度慢，在神经元和内分泌细胞的重复尖峰电位活动中起着作用，从而影响窦房结心脏起搏细胞。P 型钙离子通道分布于中枢神经系统神经元上，主要在浦肯野式细胞上；它们调节着去极化诱导的、钙依赖性的尖峰电位活动。

钙离子通道阻断剂存在于某些植物、昆虫、蜘蛛、蜗牛和蛇体内；很多合成的钙离子通道药物如二氢吡啶 (dihydropyridines)、苯烷胺类 (phenylalkylamines) 和苯硫氮卓类 (benzothiazepines)，可以用来治疗高血压、心绞痛和心率失常。

L-型钙离子通道由 α_1 , α_2 , β , δ 和 γ 亚单位构成； α_1 亚单位参与通道孔道的构成，同时 α_1 亚单位也是钙离子通道兴奋剂和拮抗剂的主要结合位点。L 型钙离子通道可以被来源于黑色树眼睛蛇 (*dendroaspis polylepsis polylepsis*) 的 60 个氨基酸的肽类毒素钙蛇毒 (calciseptine) 选择性阻断。来源于东非绿曼巴 (*dendroaspis angusticeps*) 的 calciclude 毒素与 L 型钙离子通道具有较高的亲和力，同时也可以阻断 H 型和 P 型钙离子通道。其它 L-型钙离子通道阻断剂还有苯烷胺类 (phenylalkylamine) 如维拉帕米 (verapamil)；苯硫卓类 (benzothiazepine) 如地尔硫卓 (diltiazem)；二氢吡啶类 (dihydropyridine) 如尼群地平 (nitrendipine)、尼莫地平 (nimodipine)、硝苯地平 (nifedipine)。这些钙离子通道拮抗剂可以放松血管平滑肌，降低周围血管的阻力，但是毒副作用一般较小，如轻度的扩血管作用，包括头痛、面部潮红、眩晕和周围水肿，其中硝苯地平作用尤其明显。钙离子拮抗剂可以引起局部神经功能缺失、抑郁、精神异常、以及椎体外系症状。

N 型钙离子通道是一种神经元特有的离子通道，它可以被 ω -芋螺毒素 (ω -conotoxins) 阻断； ω -芋螺毒素来源于某些捕食鱼类的锥形螺 (conus spp.)，由 24-27 个氨基酸构成。体外试验表明，这些作用于突触前的毒素可以阻断去极化诱导的钙离子摄入和突触体对同位素标记钙的摄入。现在已经可以合成 ω -芋螺毒素的肽类衍生物 GVIA (*C. geographus*) 和 MVIIA (*C. magus*)，并且用于几类物种的研究。GVIA 可以阻断鱼类、青蛙和禽类的神经肌肉的传导，但是对哺乳动物

则没有作用。幼年小鼠脑室内注入 GVIA 可以引起震颤；而在大鼠则产生运动缺陷、体温调节紊乱和心血管功能改变。GVIA 对 N 型钙离子通道的抑制作用也已经通过大鼠颈上神经节和背根神经节神经元与小鼠 F11 细胞的杂交细胞得以证实。GVIA 可以干扰 NMDA 和卡因酸(kainate)刺激的钙离子内流,大幅度的降低海马 CA1 区神经元突触后刺激动作电位。MVIIA 在脊椎动物神经元中,可逆性地阻断钙通道,小鼠脑室内注入 MVIIA 可以引起震颤。其它作用于 N 型钙离子通道的 ω -芋螺毒素类包括含有 27 个氨基酸的 N-、P-和 Q-型多肽钙离子通道拮抗剂 MVIIC 和 MCIID (*C. magus*),以及含有 24 个氨基酸的通道阻断剂 SVIA。SVIA 可以诱导鱼类出现麻痹,对哺乳动物作用较弱。还有一种 N 型钙离子通道阻断剂来源于蜘蛛(*Grammostola spatulata*),是由 36 个氨基酸构成的多肽 (ω -grommotoxin SIA)。

ω -Agatoxins 蜘蛛毒素来源于北美漏斗网蜘蛛 (*agelenopsis aperta*),是由 48-76 个氨基酸构成的肽类毒素。该类毒素可以阻断突触前钙通道,抑制神经递质释放。 ω -Aga-IA 可以使昆虫瘫痪,但是注入小鼠颅内未见任何反应。 ω -Aga-IIA 可使昆虫瘫痪,还可以阻断鸡和大鼠的突触体膜的钙离子通道。 ω -Aga-IVA 和 ω -Aga-IIIa 具有较低的通道亚型特异性,它们可以分别阻断哺乳动物的中枢和周围神经元的 L-型, N-型和 P-型钙电流。 ω -Aga-IVA 可以阻断大鼠脑内突触小体的谷氨酸的释放。

P 型钙离子通道可以被由 48 个氨基酸构成的蜘蛛毒素 ω -Agatoxin 类的 ω -Aga-IVB 阻断。来源于漏斗网蜘蛛且分子量小于 5090 Da 的多肽物质 FTX 也可以阻断 P 型钙离子通道。FTX 可以阻断浦肯野细胞的钙离子动作电位,还可以阻断乌贼巨大突触的神经传递,但是对哺乳动物的运动神经元则没有作用。

T 型钙离子通道可以被辛醇 (octanol) 和氟桂利嗪 (flunarizine) 非选择性地阻断。

其它可以阻断钙离子通道的多肽毒素包括来源于蜘蛛(*Agelena opulenta*)的 agelenin 毒素,蜘蛛(*hololena curta*)的 hololena 毒素和蜘蛛(*plectreurus tristis*)的 PLTXII 毒素,它们可以作用于甲壳类和昆虫类的神经肌肉接头。

钙离子通道激活剂: 来源于科罗拉多马龄薯甲虫 (*leptinotarsa haldemani*) 血液淋巴, 57kDa 的酸性蛋白 β -leptinotarsin-h 可以激活哺乳动物大脑突触小体的钙离子通道,刺激神经肌肉接头乙酰胆碱的释放。来源于腰鞭毛虫 *gambierdiscus toxicus* 的刺尾鱼毒素 (maitotoxin) 可以促进钙离子通过电压依赖的钙通道进入细胞。来源于西部菱形背纹响尾蛇 *crotalus atrox* 的 atrototoxin 可以提高哺乳动物心肌的钙电流,但 atrototoxin 是否可以作为钙通道激活剂,仍然存在争议。

离子载体

几种化学性质不同的物质在细胞膜上可以从头合成离子载体。从细菌极暗黄链霉菌 (*streptomyces fulvissimus*) 分离出的环十二肽缬氨霉素 (valinomycin) 是研究钾离子通透性常用的工具药,来源于肉桂地链霉菌 (*streptomyces cinnamomensis*) 的多聚醚类莫能菌素 (monensin) 是研究钠离子载体常用的工具药。莫能菌素还可以改变钙离子的转运,提高细胞内钙离子的水平,从而改变心肌的收缩力。

- 水螅毒素 (Palytoxin) 是一种存在于红藻 (树枝软骨藻 *chondria armata*)、腔肠动物、蟹类如绣花脊熟若蟹 (*lophozozymus pictor*) 和毒鳞斑蟹 (*demanina toxica*) 的毒性极强的聚环半酮缩醇类神经毒物,在菲律宾曾发生过食入含有该类毒素的食物引起的中毒死亡。水螅毒素能够在 Na/K-ATP 酶位点处形成阳离子载体,提高钠离子在静息时的通透性,从而改变有髓神经纤维的电流电压特性,促进细胞膜对其他阳离子 (Li^+ 、 Cs^+ 、 NH_4^+) 的通透性。水螅

毒素还能以钠离子依赖的方式使骨骼肌、心肌和平滑肌去极化。猴子静脉注入水螅毒素可以引起心脏毒性，导致共济失调、嗜睡、四肢乏力、衰竭甚至死亡。

神经递质系统

作用于神经递质系统的化学物质有很多，它们的神经毒作用一般均为提高或者降低神经递质系统的活性。神经毒物的作用机制包括影响神经递质的合成、转运、突触前释放、递质的再摄取、神经递质与突触后受体的相互作用以及突触间隙神经递质的清除。总而言之，神经毒物的作用机制包括以下三种：(a) 增加或减少突触前递质释放；(b) 改变神经递质在突触间隙的浓度或滞留时间；(c) 作为突触后受体的激动剂或拮抗剂。

神经递质可以与靶细胞的质膜受体结合，通过配体门控的离子通道或与胞内效应器偶联的鸟嘌呤核苷结合蛋白(G蛋白)发挥毒作用。与胞内效应器偶联的G蛋白受体包括代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluRs), γ -氨基丁酸受体(γ -aminobutyric receptor, GABA_B), β -肾上腺素受体(β -adrenergic receptor)和毒蕈碱型乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptor)。配体门控的离子通道包括抑制性神经递质GABA_A受体和甘氨酸受体, 5-羟色胺受体(5-HT₃, 5-hydroxytryptamine), 大多数谷氨酰胺受体以及烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor)。

胞吐作用

轴索末梢神经递质的胞吐作用和神经内分泌细胞分泌物的胞吐作用是通过细胞内钙离子浓度的增高引发的。突触囊泡首先在质膜上锚定、并与之融合，随后内吞的囊泡膜重新回收利用。在神经元和神经内分泌细胞中，有下述蛋白参与了胞吐作用：(a) 囊泡锚定蛋白 I (Synapsin I, 控制突触囊泡的可及性) 和囊泡纤夫蛋白(synaptotagmin, 与 N-型钙通道相关)；(b) 囊泡相关膜蛋白(synaptobrevin)、突触前膜阵列蛋白(syntaxin) 和突触体维系蛋白-25 (SNAP-25), 这些蛋白是胞吐作用的必须成分；(c) 参与神经递质释放的蛋白, 包括 N-乙基马来酰亚胺敏感融合蛋白(N-ethyl-maleimide-sensitive fusion protein, NSF)、可溶性 NSF 附着蛋白(soluble NSF-attachment proteins, SNAPs)。

- 肉毒杆菌毒素(botulinum toxin)按照血清型分类, 肉毒杆菌毒素可以分为A、B、C₁、D、E、F和G七类。从肉毒梭状芽孢杆菌(clostridium botulinum)分离的肉毒杆菌毒素是由100kDa的重链和50kDa的轻链构成的。重链与质膜结合, 促进轻链(锌内肽酶)进入轴索末端; 在轴索末端, 锌内肽酶剪切突触小泡融合蛋白, 阻止突触小泡转运, 从而抑制胞吐作用。SNAP-25在Gln197-Arg198被A型肉毒毒素切断; 在Arg180-Ile181可以被肉毒毒素E切断。肉毒毒素C₁可以切断syntaxin 1A的Lys253-Ala254; syntaxin1B的Lys252-Ala253; 肉毒毒素B可以切除synaptobrevin的Gln76-Phe77; 肉毒毒素D可以切除突触囊泡膜蛋白的Lys59-Leu6和Ala67-Asp68; 肉毒毒素F和G可以切除突触囊泡膜蛋白的Gln58-Lys59。

肉毒毒素阻滞去极化诱导的神经递质在神经肌肉接头处的释放, 从而引起弛缓性麻痹。食源性肉毒毒素中毒可以引起对称性头颈部神经支配肌肉的麻痹, 表现为复视、口吃和/或吞咽困难; 之后患者会出现颈部、上肢、胸部和下肢的肌肉乏力。在瘫痪出现前后, 有些患者会出现恶心、呕吐和腹部疼痛。眩晕、视力模糊、上睑下垂、口干、喉咙剧痛、肠梗阻、严重便秘和尿潴留也是常见伴随症状。肉毒毒素一般不会侵入脑, 所以中毒患者会呈现正常的警觉状态和方向感。肉毒毒素也可以阻断神经内分泌细胞的分泌活动, 食源性的肉毒毒素中毒主要影响哺

乳动物和鸟类。

临床上采用肌肉内注射小剂量的肉毒毒素 A 来治疗肌肉运动异常（如睑痉挛，颈肌张力障碍）、神经-肌肉传导障碍，如重症肌无力（myasthenia gravis）、癌性肌无力综合征（Lambert-Eaton syndrome）。绝大多数的病人可以忍受治疗，副作用主要包括局部疼痛、局部乏力、吞咽困难和臂丛神经病。

- 破伤风毒素(Tetanus toxin): 破伤风毒素来源于破伤风梭菌（Clostridium tetani），大小相似的重链和轻链，可以分别结合于突触前膜，并进入神经末梢。破伤风毒素的轻链可经轴索逆向快速转运，进入脊髓的运动神经元，并与脊髓的抑制性神经元末梢结合。破伤风毒素轻链片断可以切割 Synaptobrevin 的 Gln75-Phe77，以及细胞短蛋白（cellubrevin）。它可以阻断运动神经元和交感神经元的抑制，从而导致运动和交感活性增高。
- 黑寡妇蜘蛛毒素（ α -latrotoxin）：黑寡妇蜘蛛毒素是由黑寡妇蜘蛛（Latrodectus spp.）产生的 1401 个氨基酸多肽，它可以与突触前膜外伸蛋白（neurexin 1- α ）结合，参与突触结合蛋白（synaptotagmin），突触融合蛋白（syntaxin）和 N 型钙离子的活动，引起脊椎动物神经肌肉接头处神经递质大量释放。这种作用可能是由于黑寡妇蜘蛛毒素促进小泡与胞膜融合以及抑制小泡再循环所致。 α -黑寡妇蜘蛛毒素在体外还可以促进 GABA 和氨基酸神经递质的释放。

乙酰胆碱

乙酰胆碱作为神经递质，主要分布在周围神经系统、神经肌肉接头、自主神经节和副交感神经效应器连接，以及脊髓和大脑。胆碱能神经元在上行网状激活系统中起着非常重要的作用，该系统神经元的丢失与学习和记忆缺陷有关。影响胆碱能神经元的化学物可以是细菌产物、动植物产物和化学合成物；其中一些可以同时影响中枢和周围神经系统，而其他一些则不能穿过血脑屏障，因而毒作用只限制在周围神经胞体和自主胆碱能神经末梢。

与其他神经递质系统一样，化学物可以在多个位点干扰胆碱能神经系统。其一是神经细胞胞体。胆碱能神经细胞可与其它神经元、肌肉或靶器官相互交流，这种过程是通过兴奋性或抑制性神经递质的输入总合来进行自身调节的。例如脊髓中胆碱能运动神经元的功能极易受某些化学物的影响。这些化学物并不直接影响乙酰胆碱的合成、转运、释放、再摄取和清除，但是可以影响支配这些胆碱能神经元的谷氨酰胺能神经。兴奋性化学毒物卡因酸（kainate）可以通过模拟谷氨酰胺的作用，与谷氨酰胺受体结合，从而破坏胆碱能神经元及其它神经元，其中包括基底前脑。胆碱能神经细胞功能还可以被具有阻抑抑制性神经输入作用的化学物破坏，例如破伤风毒素。破伤风毒素可以通过抑制抑制性中间神经元钙离子依赖的甘氨酸释放，从而调节运动神经元的功能。其它可以非特异性阻断轴索转运和破坏正常正向轴索转运神经递质合成所需物质的化学物，如长春新碱（vincristine），都可以影响胆碱能神经元的功能。

已经知道许多物质可以干扰胆碱能神经末梢突触前部分的重要功能区域（Fig 1.4），包括质膜上钠离子依赖的高亲和力胆碱转运系统。密胆碱（Hemicholinium）可以通过与胆碱竞争胆碱载体和可逆性的抑制胆碱再摄取，产生神经肌肉阻断作用。胆碱芥吡丙啶类似物（Choline mustard aziridinium analogues），如 AF64A，可与胆碱竞争转运进入胆碱能神经元；在高浓度下，它可以不可逆地阻断胆碱的再摄取，并导致轴索逆向退行性病变，其机制不详。化学物作用的另一个靶位点是乙酰胆碱的合成，尤其是乙酰胆碱转移酶。在体外，很多物质是该酶的抑制剂，如萘

醌 (naphthoquinones) 和卤化胆碱 (halogenated cholines); 在体内, acetyl-sec-hemicholinium-3 可以减少脑内乙酰胆碱水平。乙酰胆碱的合成也可以被异常的胆碱能神经递质破坏, 包括环形胆碱类似物 (cyclic choline analogs) 如三乙基胆碱 (triethylcholine)、二乙胺基乙醇 (diethylaminoethanol) 和 3-羟基哌啶 (3-hydroxypiperidinium)。这些物质都是通过质膜上的胆碱转运体转运, 通过胆碱乙酰化酶乙酰化, 进入突触小泡, 并被突触释放。在释放部位, 这些物质只要较低的浓度就可以表现出胆碱能受体激动剂活性。某些化学物还可以通过抑制乙酰胆碱的储存发挥突触前毒作用。实验药物 vesamicol 通过选择性阻断乙酰胆碱转运进入小泡引起神经肌肉阻断, 但不影响已有突触小泡内神经递质的储存。另一种药物西替地尔 (cetiedil), 可以同时影响小泡的再摄取和突触乙酰胆碱的释放。

多种生物毒素可以作用于突触前乙酰胆碱的释放。肉毒杆菌毒素 (botulinum toxins) 可以完全破坏乙酰胆碱的量子释放, 在周围胆碱能突触中产生长时间的胆碱能阻断。有些蛇类毒液中含有多种毒素, 如β-银环蛇毒素 (β-bungarotoxin), 虎蛇毒素 (notexin), 泰攀蛇毒素 (taipoxin), 响尾蛇毒素 (crotoxin), 莫哈韦毒素 (mojave toxin), 蝮蛇毒素 (agkistrodotoxin), 安莫迪毒素 (ammodytoxin A), 可以干扰运动神经末梢乙酰胆碱的释放。这些作用于突触前的蛇毒具有磷脂酶活性的碱基亚单位, 该碱基亚单位与一个或多个酸性亚单位偶联, 共同构成毒素活性单位。这些化学物最初可以降低神经递质的自发释放, 促进转运; 随后, 逐渐不可逆的抑制自发性释放, 促发递质释放直到小泡耗尽。蜜蜂毒液 (Apis spp.) 是含有 128 个氨基酸构成的多肽毒素 (磷脂酶A₂), 可以抑制神经递质的释放。黑寡妇蜘蛛毒素 (α-latrotoxin) 可以极大提高乙酰胆碱和其它囊泡包含的神经递质在突触前的释放。两种新发现的蛋白神经毒素 Iotrochotin 和 β-leptinotarsin-h 也可促进突触前乙酰胆碱的释放。

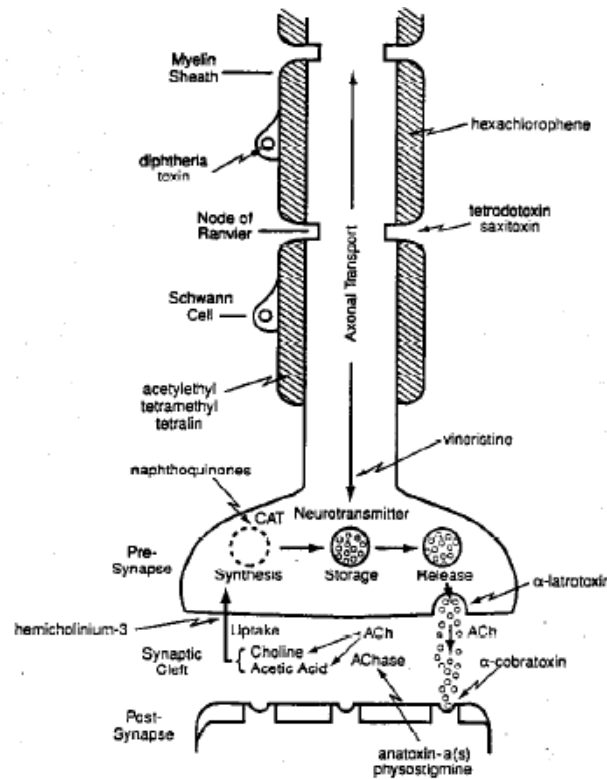


图 1.4 神经毒物作用于周围神经系统胆碱能纤维、末梢以及神经肌肉接头的靶位点。

乙酰胆碱酯酶 乙酰胆碱酯酶可以通过在胆碱能突触快速水解乙酰胆碱来终止突触传递活性，它是很多天然和人工合成化学物的重要毒作用靶。乙酰胆碱酯酶主要在突触后膜的外表面发挥作用。该酶的单体（来自 *torpedo californica*）是一个含有 537 个氨基酸的 α/β 蛋白，由 12 链形成一个 β 片层，周围环绕 14 个 α 螺旋。其活性位点位于一个狭长裂隙的底部附近，而该裂隙靠近蛋白的中心。某些抗胆碱酯酶剂（氯化腾喜龙 *edrophonium*）可以与该酶的活性中心直接结合，但作用短暂。其它一些化学物，如毒扁豆碱（*physostigmine*）、新斯的明（*neostigmine*）可以使该酶氨基甲酰化，因而具有更为持久的作用。有机磷农药可以与阴离子和/或活性中心的酯化位点相互作用，生成稳定的复合物。磷酸化的酶在丢失烷基后，稳定性进一步提高，即出现老化现象。这些化学物还可以直接作用于烟碱和蕈毒碱受体。

抗胆碱酯酶制剂（*anticholinesterase agents*），可以引起靶组织过度刺激。胆碱酯酶抑制后，机体不能水解乙酰胆碱，乙酰胆碱可以作为神经递质持续作用于烟碱和蕈毒碱受体。此外，抗胆碱酯酶制剂尚可以抑制胆碱的产生，而胆碱作为 GABA 的激动剂，可以促进神经系统的抑制作用。因而，抗胆碱酯酶制剂中毒后，神经毒性综合征（胆碱能危象）主要是由于对靶器官的持续刺激所致。周围自主神经蕈毒碱样症状表现为多汗、流泪、流涎、恶心、呕吐、腹泻、大小便失禁、心搏徐缓和血压过低。抗胆碱酯酶制剂进入大脑可以引起意识模糊、共济失调、谵语、反射消失、痉挛和中枢呼吸麻痹。周围神经的烟碱样症状主要表现为肌肉抽搐、易疲劳和全身肌肉乏力。

抗胆碱酯酶化学物具有不同强度的毒性，主要用于战争武器（高毒）、杀虫剂（中毒）和药物（低毒）。可逆的氨基甲酸酯类酶抑制剂包括毒扁豆碱（*physostigmine*）和溴吡斯的明（*pyridostigmine bromide*）。毒扁豆碱来源于毒扁豆，是一种广泛用于眼科的药物；溴吡斯的明不仅可以用于重症肌无力患者，促进患者神经肌肉传递，还可以用于高效胆碱酯酶抑制剂（索曼）中毒时，阿托品治疗的促进药物，降低索曼的毒性。大鼠皮下注射索曼可以引起乙酰胆碱的持续增高，抽搐和神经损伤（主要在梨状皮质、杏仁核、海马和丘脑核）。阿托品可以部分减轻抽搐以及神经损伤症状。具有中等毒性的抗胆碱酯酶剂，如氨基甲酸酯类的甲萘威（*carbaryl*）和有机磷类的对硫磷广泛用作杀虫剂。抗胆碱酯酶杀虫剂中毒后，胆碱能危象可以进而引起神经末梢和周围肌纤维的病理改变，病变几天后可以发展形成可逆的、跨接头的肌病。这可能就是“中间期综合征”（*intermediate syndrome*）的发病基础，该综合征主要表现为近端肌力降低、呼吸肌肌力减弱和颅脑运动神经受损。中间期综合征从发病时间和发病机制上都区别于多发性神经病，后者主要发生在一次或多次暴露于某些有机磷农药后的几周内。

其它胆碱酯酶抑制剂包括：类毒素- α （*anatoxin- α* ）、*onchidal* 和 *fasciculins*。*anatoxin- α* 是由藻清菌（*cyanobacterium*）产生的环-N-羟胍（*cyclic-N-hydroxyguanidine*）的磷酸酯类物质。*Onchidal* 是由某些软体动物产生的亲脂性乙酸酯类，对鱼类有毒性。*Fasciculins* 则来源于树眼镜蛇东非绿曼巴（*dendroaspis angusticeps*）。

烟碱样受体（Nicotinic receptor）：乙酰胆碱受体按照反应性不同，分为烟碱样受体和蕈毒碱样受体

3-(1-甲基-2-吡咯烷基)吡啶，又称烟碱，是一种广泛存在于许多植物家族，包括烟草植物的一种生物碱。烟碱可以提高下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子的水平，促进垂体激素的分泌和体循环中皮质类固醇激素和儿茶酚胺的含量，改变多巴胺和 5-羟色胺的生物活性。烟碱受体拮抗剂包括双苄基异喹啉生物碱（*bisbenzylisoquinoline alkaloid*）类的 D-筒箭毒碱（*D-tubocurarine*）

和吲哚碱类 (indole alkaloid) 的士的宁 (Strychnine), 这些拮抗剂具有阻断神经肌肉接头的效应。虽然烟碱肌肉受体 (N_1) 的活性容易被 α -蛇毒素 (来源于银环蛇的 α -bungarotoxin毒素) 阻断, 但是在周围自主神经节上的烟碱神经元受体 (N_2) 却对 α -蛇毒素不敏感。中枢神经系统和周围神经系统的烟碱受体都是由多个亚基构成; 来源于电鳗的电器官的烟碱受体由两个相同的 α 亚单位, 一个 β 亚单位, 一个 γ 亚单位和一个 δ 亚单位构成; 配体门控的离子通道位于中心, 五个亚单位包绕在周围。

突触后乙酰胆碱受体是许多生物毒素的毒作用靶器官, 如藻类 (类毒素 A)、植物 (箭毒碱) 以及动物 (α -银环蛇毒素)。目前, 关于烟碱型乙酰胆碱受体的研究较为深入。类毒素 A (anatoxin- α) 是来源于蓝藻 (Anabaena flos-aeuae) 的一种神经毒素, 它是神经肌肉接头、自主神经和脑组织烟碱受体的强激动剂。虽然有某些种类鱼腥藻 (Anabaean) 在美国是作为健康食品在市场上出售, 但是动物或人饮用了含有毒菌绒的水, 都可能出现胆碱能危象。带电荷的铵类化学物, 如 1,1-二甲基-4-苯基-哌嗪 (1,1-dimethyl-4-phenyl-piperazine)、甲基槟榔酮 (methyldarecolone)、methylferrugine 都是烟碱受体激动剂。

烟碱受体拮抗剂可以引起肌肉瘫痪, 降低士的宁 (Strychnine) 和破伤风引起的痉挛。可逆的烟碱受体拮抗剂包括从南美洲防己科植物 (chondrodendron tomentosum) 分离出来的含有双苄基异喹啉结构的四聚化物筒箭毒。其它可以阻断乙酰胆碱与其受体 α 亚基结合的箭毒碱类似物包括来源于 elapid 和 hydrophid 蛇毒液的肽类毒素 (α -神经毒素, α -neruotoxins); 该类毒素有来源于海蛇 laticauda semifasciate 的半环扁尾蛇毒素 (erabutoxin), 来源于眼睛蛇 (Naja naja siamensis) 的 (眼睛蛇毒 α -cobratoxin), 来源于银环蛇 (krait Bungarus multicinctus) 的剧毒 α -银环蛇毒素 (α -bungarotoxin) ($K_M 10^{-11}M$)。由于很多 α -神经毒素的三级结构已经阐明, 其对烟碱受体的毒作用的分子机制正在进一步研究中。其他筒箭毒类似物包括: (a) 来源于软体动物 conus geographicus 和 C.magus 的 α -芋螺毒素 (α -conotoxins); (b) 从某些太平洋角珊瑚中发现的环二萜烯的 lophotoxin 毒素; (c) 乌头碱 (aconite alkaloid) 类, 包括来源于飞燕草类植物种子的甲基牛扁碱 (methyllycaconitine) 和来源于刺桐树的二氢- β -刺桐啶碱 (dihydro- β -erythroidine)。通过变构部位来抑制乙酰胆碱受体功能的毒素有东莨菪碱 (scopolamine) 和箭毒蛙碱 (dendrobatid alkaloids), 如蛙毒 (histrionicotoxin)、矢毒蛙生物碱 (pumiliotoxin) 和桥虫毒素 (gephyrotoxin)。乙酰胆碱受体的选择性拮抗剂有 α -银环蛇毒素 (肌肉) 和来源于日本风螺 (babylonia japonica) 的糖苷 neosuragatoxin (神经节和中枢神经系统神经元); 相对应的非选择性通道阻断剂有十烃季铵 (decamethonium) 和加拉明 (gallamine), 以及六甲铵 (hexamethonium) 和四甲双环庚胺 (mecamylamine) (神经节和中枢神经系统神经元)。

覃毒碱受体: 人类覃毒碱受体 (M_1 - M_5) 由 460-590 个氨基酸构成, 可以通过与 G 蛋白相互作用, 从而转导跨膜信号。该类受体因为可以与覃毒碱反应得名, 这些受体主要位于自主神经效应细胞上 (平滑肌、心肌和腺体), 由节后副交感神经支配。覃毒碱受体还分布在脑、神经节和血管上。覃毒碱由某些真菌 (Muscaria、Inocybe、Clitocybe) 生成, 药理学上相关的咪唑碱类的普鲁卡因 (pilocarpine) 对中枢神经系统 (皮层唤醒), 眼睛 (缩瞳), 外分泌腺 (刺激腺体的分泌) 和心血管系统 (降低血压、心动过缓) 均有作用。覃毒碱受体拮抗剂包括阿托品 (atropine) 和东莨菪碱 (scopolamine), 这些拮抗剂可以作用于中枢神经系统, 引起的效应包括抑郁和健忘症, 高剂量会出现兴奋、烦躁、幻觉和燥狂。合成的拮抗剂如战争毒剂二苯羟乙酸-3-奎宁环酯 (quinclidinyl benzilate, BZ) 可以引起口干、视觉模糊、精神错乱、燥狂和昏迷。目前发现, 覃毒碱受体 (M_1 - M_5) 中的四类具有选择性拮抗剂: 哌仑西平 (pirenzepine) 和替仑西平 (telenzepine) (M_1); 加拉明 (gallamine)、methoctramine 和 himbacine (M_2); hexahydrosiladifenidol 和

p-fluorohydrosiladifenidol (M₃); 托品酰胺 (tropicamide) (M₄)。绿树眼睛蛇 (Green mamba) 的毒液中含有毒素 (Mtx1, Mtx2), 它可以选择性结合覃毒碱受体。

谷氨酸和天门冬氨酸

目前研究认为, 谷氨酸在调控成人中枢神经系统的兴奋性突触传递中起着主要作用。天门冬氨酸是一种非必需的二羧基二氨酸, 大量存在于大脑中, 也是重要的兴奋性神经递质。有些毒物可以直接或间接提高兴奋性冲动或其突触后效应, 使表达兴奋性神经递质 (谷氨酸) 受体的神经元发生变性 (图 1.5)。兴奋性毒性是根据中毒后的表现命名的, 可能的机制有: (a) 增加或干扰神经递质的突触前释放; (b) 降低靶神经元正常的抑制性输入; (c) 干扰细胞正常的能量代谢、提高突触间隙神经递质的浓度或者滞留时间, 从而降低细胞膜从去极化恢复正常的能力。神经末梢释放的谷氨酸被胶质细胞摄取, 转换成谷氨酰胺, 然后重新循环进入神经元; 这些环节也都可以被外来物质干扰。此外, 多种腰鞭毛虫和植物 (某些蘑菇、海藻和豆类) 都可以产生谷氨酸类似物, 进入大脑细胞外环境 (extracellular compartment), 与神经递质竞争神经元的结合位点, 作为激动剂使靶神经元表现出异常的兴奋效应。某些激动剂 (卡因酸) 的神经毒效应可能是由于突触前神经元受到刺激后, 释放过多的谷氨酸。谷氨酸拮抗剂可以阻断兴奋性神经毒效应导致的神经元变性。

机体可以严格控制中枢神经系统的谷氨酸和天门冬氨酸, 以预防兴奋性神经毒性。这两种氨基酸均为非必需氨基酸, 在脑中可以利用葡萄糖和其它前体物质合成。正常情况下, 血脑屏障可以阻断外源性的氨基酸进入大脑。不过在缺少血脑屏障的区域, 则容易发生兴奋性神经毒性所致的退行性变。如对未成年动物注入谷氨酸, 其下丘脑弓形核和视网膜会出现急性神经元变性。人们广泛应用谷氨酸钠作为调味剂, 过多的暴露可以导致恶心和前臂与颈部的灼热感, 伴有颧骨和心前区的压迫感, 一种可逆的感觉异常, 这就是所谓的中国餐馆综合征。中国餐馆综合征的发病机制可能与周围神经系统感觉神经节和自主神经节 (通常缺乏血神经屏障) 谷氨酸受体有关。人们通过食物也经常暴露于二肽的天门冬氨酸和苯丙氨酸, 它们通常用作人工甜味剂 (天冬氨酰苯丙氨酸甲酯)。与含谷氨酸和天门冬氨酸食物相关的人类疾病存在很大争议, 尤其是在婴幼儿和因为疾病、营养不良或其它原因导致血神经调控异常的人群中, 氨基酸兴奋性神经毒性这一问题显得更为紧迫。

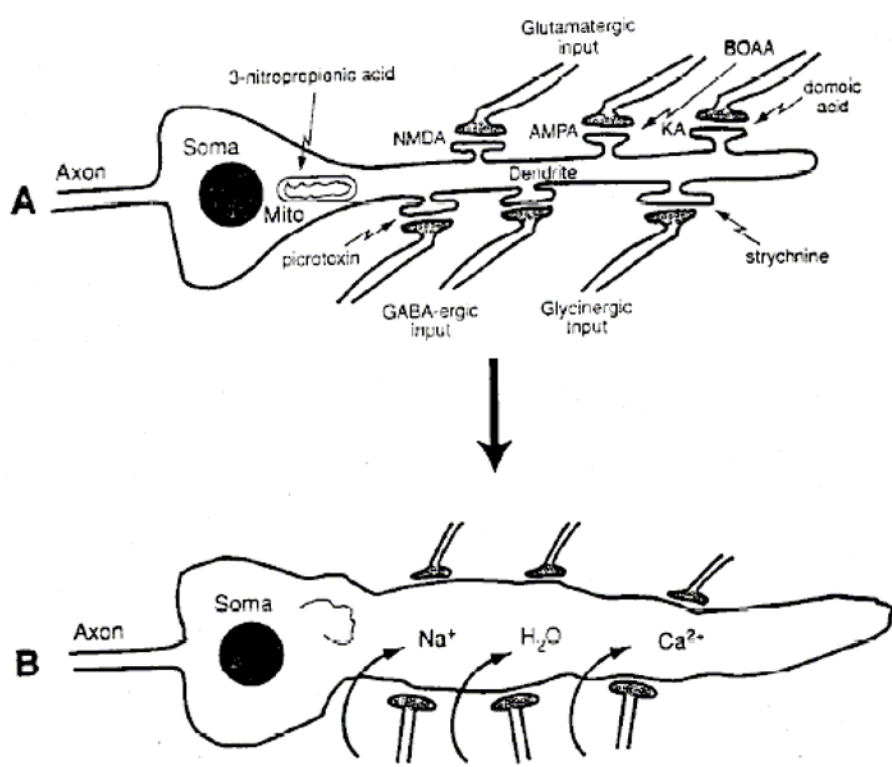


图 1.5 (A) 化学物可作为谷氨酸盐受体的激动剂、 γ -氨基丁酸或甘氨酸受体的拮抗剂、以及线粒体毒素，从而导致谷氨酸介导的兴奋毒性。(B) 能量耗竭后，阳离子和水大量涌入，树突和胞体发生肿胀，细胞内钙水平升高导致神经退行性变。NMDA: N-甲基-D-天门冬氨酸受体; AMPA: α -氨基羟甲基恶唑丙酸受体; KA: 红藻氨酸受体; Mito: 线粒体; BOAA: β -草酰氨基丙氨酸。

黄星蓟 (yellow star thistle) 是一种北美植物，含有高浓度的游离天门冬氨酸，谷氨酸以及其它一些物质 (倍半萜 sesquiterpenoids); 该植物可以引起马发生急性锥体外系疾病，并伴有黑质 (可能是网状部) 的大面积变性以及苍白球 (pallidum) 出现急性兴奋性毒性损伤。

受体亚型: 谷氨酸受体亚型的本质可以部分决定接受兴奋性突触输入的神经元的易感性。按照信号传导机制，谷氨酸受体可分为: (a) 代谢型谷氨酸受体 (mGlu1-mGlu8), 亦称为 mGluRs. 该受体由 871-1199 个氨基酸, 7 个跨膜结构域构成, 经由第二信使系统调控; (b) 离子型谷氨酸受体, 该受体具有配体门控的离子通道, 有很高的分子和功能多样性, 在爪蟾卵母细胞表达的重组受体研究中已有描述。促离子型谷氨酸受体和通道的详细结构还不清楚, 但是药理学和电生理学的研究发现有三个常见的亚型: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体、红藻氨酸 (KA) 受体和 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体。该类受体受多基因编码, 可被 NMDA (nmda1, nmda2A-2D)、红藻氨酸盐 (glu5-glu7, ka1, ka2) 或者 AMPA 激活。另外, 交替剪切模式也可增加受体亚型的种类。

谷氨酸受体的区域分布和激动剂 (NMDA、AMPA、KA) 诱导的神经变性易感性间的关系在海马的研究中较为深入。NMDA 受体富集在 CA1 区的基底层和放射层, AMPA 受体存在于 CA1 区的锥状细胞中, 红藻氨酸敏感区域存在于 CA3 的齿状回颗粒细胞投射区。这些化学物通过激活某

种机制，导致急性和亚急性神经元坏死，还可能激活凋亡形式的神经元变性。在某些情况下，激动剂诱导的兴奋水平不足以导致细胞变性的发生，但可以造成其他影响，这是因为谷氨酸可以调节神经蛋白的基因表达，如 tau 蛋白（微管相关蛋白）以及编码记忆的长时程增强。

AMPA 受体 AMPA 受体调节中枢神经系统的快速突触传递，它们被刺激的效应顺序是 AMPA > 谷氨酸盐 > 红藻氨酸盐。某些喹喔啉二酮(quinoxalinediones)在试验设计中常作为选择性的 AMPA 受体拮抗剂。使君子氨酸 (Quisqualic acid)，一种主要的使君子水果驱虫剂，是高效的 AMPA 和谷氨酸代谢型受体的激动剂。不像 NMDA，AMPA 激动剂可以诱导含一氧化氮合酶的神经元和 γ -氨基丁酸 (GABA) 能皮层神经元变性。这种毒性可能与人类的草酰氨基丙氨酸 (L-BOAA) 的神经毒性有关。L-BOAA 是一种天然立体特异性的 AMPA 激动剂，在草香豌豆内以游离氨基酸的形式存在。L-BOAA 可以诱导培养的鼠皮层神经元发生急性的变性，并可诱发啮齿类动物出现惊厥。长期给予恒河猴亚惊厥剂量的 L-BOAA，可以导致其出现异常的后肢伸肌姿态及肌阵挛。以草香豌豆为主要膳食的人中毒后，患者表现为强直性下肢瘫痪（山黧豆中毒）并伴有锥体束功能障碍。考虑到 BOAA 很难通过血脑屏障，营养好的人食用中等量的草香豌豆未见不良反应，而且山黧豆中毒症仅出现在以草香豌豆为主食且营养不良的人，因而，这类疾病的发生可能是由于营养不良导致血脑屏障渗漏有关。

红藻氨酸盐受体 红藻氨酸盐受体具有不同等级的激动剂反应能力（红藻氨酸盐 > 谷氨酸盐 > AMPA），并与另一种不同形式的神经毒性相关。红藻氨酸作为实验损伤试剂广泛应用在神经生物学研究中，东方人种也常用含红藻氨酸盐的海藻作为驱虫剂，但是其对人类的神经毒性至今尚未确认。相反，食用被海藻毒素和红藻氨酸盐类似物污染的哈贝类，却可导致食用者神经系统中毒的爆发，这主要是由于软骨藻酸的系统神经毒性所致。不像 L-BOAA，软骨藻酸很容易进入脑部。中毒个体会出现头痛、癫痫发作、轻偏瘫、眼肌麻痹和唤醒异常（从激惹到昏迷不等）。幸存者表现为渐进的记忆缺失，但保留其它认知功能。神经病理学的研究显示患者杏仁核和海马回的 H3 和 H1 区严重损伤，与大鼠红藻氨酸盐敏感的海马 CA3 和 CA1 区常见损伤一致。软骨藻酸染毒的小鼠可出现头部、前肢及全身的震颤以及惊厥，这可能是由于广泛的海马损伤及其它脑区（杏仁核、基底结、丘脑、嗅皮质、皮质膜）损伤所致。不具有血脑屏障的区域也可受到明显影响。由于软骨藻酸常存在于美国西海岸特定类型的海产品中，并呈周期性的浓度增加。目前，人类食用软骨藻酸的安全水平（无神经毒性）已有研究报导。

NMDA受体 NMDA受体参与调节神经可塑性、神经突起生长和神经信号转导。甘氨酸可以作为 NMDA受体通道复合物的协同激动剂，此外，多胺（精胺、亚精胺）、质子、氧化还原剂和锌离子也可调节该通道开启。 Mg^{2+} 以电压依赖方式阻断该通道， Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Mn^{2+} 亦可阻断此通道。在正常情况下，NMDA通道对 Ca^{2+} 通透性高，因而 Ca^{2+} 可以在瞬间激活一系列重要的胞内酶，如蛋白酶C、磷脂酶A2、钙调蛋白激酶 II、硝酸合酶等。一氧化氮是突触特异的逆向信使，能够增加神经递质释放。

NMDA 受体具有几种拮抗剂：一些作用在 NMDA 受体位点，另一些则作用在甘氨酸变构位点，如 D-丝氨酸、5,7-DCK (5,7-dichlorokyneurinic acid)或多胺位点，如腐胺(putresine)、尸胺(cadaverine)。拮抗 NMDA（和谷氨酸）的化学物可以与开放的离子通道结合，这些化学物包括外源性、电压依赖性 NMDA 离子通道阻滞剂，如氯胺酮、5-甲基二氢二苯并环庚稀亚氨马来酸 (MK801)、苯环利啉 (PCP)。苯环利啉不但与皮质和边缘系统的 NMDA 受体通道结合，而且也影响

其他的神经递质系统，如可作为变构效应拮抗剂，影响烟碱型乙酰胆碱受体。小剂量的苯环利啉会产生沉醉状态、蹒跚步态、言语不清、眼球震颤、深度麻木、出汗、紧张性肌强直、目光呆滞、思维混乱、困倦和情感淡漠。未知纯度的苯环利啉中毒会引发易攻击、困惑、精神错乱、妄想症、昏迷、长期精神分裂症症状、惊厥和死亡。

NMDA和AMPA受体存在于大部分中枢神经系统的神经元中，因为它们位于相同的突触后位点，因而可以被同时激活。这两个受体的活化会增加质膜通道对 Na^+ 和 K^+ 的渗透性，离子进入使细胞去极化，产生电流，形成动作电位。过度的受体刺激导致重复放电，从而引起癫痫发作。AMPA受体的拮抗作用可以阻止癫痫发作；NMDA受体拮抗剂可以降低癫痫发作的强度和持续时间。如果 Na^+ 和 K^+ 的内流不能被能量依赖性的阳离子外流平衡，或者由于过度的受体兴奋或质膜 Na^+/K^+ -ATP酶离子泵功能丧失，水就会沿着渗透压梯度流入，导致含有NMDA/AMPA受体的树突和神经元突触后水肿（图 1.5）。在此过程中， Ca^{2+} 的大量内流以及细胞内 Ca^{2+} 调控机制的失活，会进而激活胞内 Ca^{2+} 依赖性机制，从而加重神经元损伤或诱导细胞死亡。这些现象均与线粒体呼吸链受损和自由基产生的增多有关。

星形胶质细胞谷氨酸转运系统可以影响谷氨酸盐从突触间隙清除，从而终止兴奋性神经递质的传递。干扰这一转运系统，将会引起突触谷氨酸盐浓度升高或停留时间增加，导致潜在的兴奋毒性和神经变性。有研究报道，这一机制可能参与一些运动神经元病（ALS）的发病。L-BOAA可以抑制脑部突触小体谷氨酸和天冬氨酸的转运，这也可能是L-BOAA引起人类运动神经系统疾病（山黧豆中毒）的机制之一。

细胞的能量状态 离子型谷氨酸受体也在能量耗竭介导的神经细胞死亡中起着重要的调节作用。细胞的能量耗竭可能是由于呼吸气体改变而诱发的ATP降低，亦可能是由于能量转化的化学抑制所致。属于后一类的神经毒剂主要包括那些破坏线粒体电子传递链复合体I（MPP⁺）、复合体II（3-硝基丙酸）、复合体IV（一氧化碳、氰化物）的化学物质。神经元和胶质细胞储存能量的耗竭可促进酸中毒，自由基形成，细胞去极化，以及谷氨酸从突触末梢和星形胶质细胞释放。随后大量的神经元损坏就可能发生在这些接受谷氨酸能输入的区域，例如海马和纹状体。这个现象的典型例子就是：真菌毒素3-硝基丙酸（3-nitropropionic acid）中毒，可导致儿童肌张力异常，CT检查常见有双侧的尾状核坏死。在实验性脑缺血研究中，谷氨酸受体拮抗剂在缺血前、甚至缺血后应用都会显著减弱神经元损伤的程度。同样，谷氨酸拮抗剂和一氧化氮合酶抑制剂均可减弱或阻断1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）诱导的神经元变性。这些实验清楚地表明，内源性谷氨酸既可作为正常生理状态下中枢神经系统有序交流的重要递质，也可在异常状态下引起广泛的组织损坏。

代谢能受体 药理学定义的L-AP4（2-amino-4-phosphonopropionic acid）和APDC（trans-1-amino-1,3-cyclopentanedicarboxylate）代谢能谷氨酸受体可通过G蛋白与细胞内效应物偶联。在不同类型的细胞中，代谢能受体可通过改变磷酸肌醇水解，磷脂酶D激活的花生四烯酸释放，以及改变cAMP水平来调节细胞内 Ca^{2+} 浓度增加。代谢能受体活化通过调节兴奋性和抑制性神经递质传递，从而引起区域特异性的兴奋性改变。

APDC代谢能受体，具有促进电流通过NMDA受体的作用，它可以被谷氨酸和植物神经毒素使君子氨酸（quisqualate）和鹅膏蕈氨酸（ibotenate）激活。鹅膏蕈氨酸与其脱羧产物蝇蕈醇（muscimol）形成捕蝇蕈的活性成分。捕蝇蕈是一种蘑菇，曾被西伯利亚 Kamchatkan 半岛的部落们当作毒物使用。食用后患者开始会出现兴奋和肌阵挛（谷氨酸介导的神经兴奋），随后是

抑郁和意识丧失（GABA介导的中枢神经系统抑制）。

β -N-甲氨基-L-丙氨酸 (β -N-Methylamino-L-alanine, L-BMAA) 是存在于苏铁科植物的一种微小神经毒素，在生理浓度的碳酸氢盐环境中，可作为代谢能和离子能受体的激动剂。恒河猴经口给予 L-BMAA 会诱发运动神经元变性，并伴随行为改变、锥体及下运动神经元功能障碍和左旋多巴敏感样锥体外束征。另一种苏铁科植物毒素—苏铁素 (cycasin) 可以损坏神经元 DNA，并抑制 DNA 修复，这种毒素可调节谷氨酸激活的 tau 蛋白 mRNA 改变。tau 是一种微管相关蛋白，由于在苏铁科植物所致的关岛 ALS/PD 患者神经原纤维缠结中，常可观察到 tau 蛋白，因而，有一种假说认为，苏铁素暴露可以改变神经元对内源性谷氨酸的反应，从而诱发缓慢进展的神经元变性。

γ -氨基丁酸 (GABA)

GABA 是哺乳动物大脑中主要的抑制性神经递质，由谷氨酸合成，以 Ca^{2+} 依赖方式从神经末梢释放。该递质由突触前末端和胶质细胞的转运系统清除，并由 4-氨基丁酸-2-酮戊二酸氨基转移酶 (4-aminobutyrate-2-oxoglutarate aminotransferase) 降解。抑制 GAD (2-amino-4-pentenoic acid, 2-氨基-4-戊烯酸) 可以诱发惊厥，抑制氨基转移酶会引发抗惊厥作用。GABA 转氨酶抑制剂和抗抽搐药氨己烯酸 (vigabatrin) 可以引发试验对象唤醒及行为紊乱。

GABA_A 受体介导的快速抑制性突触后电位可以被 Cl^- 电导激活，被荷包牡丹碱 (*bicuculline*) 竞争性地抑制；GABA_B 受体存在于在突触前和突触后位点，对荷包牡丹碱不敏感。GABA_A 受体是杂五聚体糖蛋白 (约 275kD)，由多个不同的 α -、 β -、 γ -、 δ -、和 ρ -亚基组成。在不同的神经元中，受体具有不同的亚基组合，它们可以与 Cl^- 通道形成受体-离子载体复合体。该复合体具有 GABA、苯二氮卓类、巴比妥类、麻醉类固醇和印防己毒素 (picrotoxin) 的结合位点。药理学研究表明 GABA_A 受体活性可以受化学物调节，作用位点包括：(a) 竞争性位点：选择性激动剂 (异去甲槟榔次碱、蝇蕈醇) 或选择性拮抗剂 (荷包牡丹碱)；(b) 苯二氮卓类调节位点：选择性激动剂 (唑吡坦、氟硝基安定)，反相激动剂 (methyl-6,7-dimethoxy-4-ethyl- β -carboline-3-carboxylate) 或选择性拮抗剂 (氟吗西尼 flumazenil)。其他化学物亦可以拮抗 GABA 能递质传导，但作用位点是非氨基酸结合位点，这些化学物包括青霉素 G、戊撑四唑 (pentylentetrazole)、二环磷酸钠和印防己毒素。印防己毒素和 t-butylbicyclophosphorothionate 结合位点与 Cl^- 通道紧密相关。一些二价金属离子，如 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Mn^{2+} 和 Co^{2+} 也可以抑制某些生物体神经元对 GABA 的反应。

苯二氮卓类化学物增强 GABA 能神经递质传导，因此药理学上常作为镇静剂、抗惊厥剂和抗焦虑剂。它们代表了一些使用广泛的处方药，包括安定和氯氮卓 (chlordiazepoxide)。苯二氮卓类药物的神经毒性特征是困倦、瞌睡、疲劳和嗜睡；肌肉不协调、张力减退、发音困难、头晕和行为紊乱 (过度兴奋、攻击性)。另一类重要的中枢神经系统抑制剂包括具有抗惊厥作用的巴比妥酸盐。在高浓度时，巴比妥酸盐可以直接激活 GABA_A 受体。抗惊厥巴比妥酸盐可以引发一系列生物效应 (从镇静到全身麻醉)，在一些个体还会出现异常兴奋。重复服用会导致生物学耐受和剂量增加。其毒性特征是情绪、判断、运动技能异常；昏迷；呼吸减弱、血压消失、休克、低体温和死亡。

抗惊厥巴比妥酸盐和苯二氮卓类药物的中枢神经系统抑制效应与 GABA_A 受体拮抗剂和多环内酯印防己毒素的致惊厥特性恰好相反。从印度尼西亚的天然爬行灌木中分离出来的印防己毒素由两种复合物组成：印防己苦内酯 (*picrotin*) 和印防己毒内酯 (*picrotoxinin*)；后者能够强力刺激中枢神经系统，并引发大范围的癫痫发作。印防己毒素曾经一度作为杀虫剂使用，它的

这种毒效应还可被用来捕鱼。一些巴比妥酸盐可以和受体的印防己毒内酯结合位点相互作用，从而引发惊厥效应。青霉素的致惊厥效应主要源于它对GABA介导的神经传导的拮抗作用。

许多有机氯杀虫剂可以引发惊厥，这种作用可能是通过GABA受体的印防己毒内酯结合位点介导的。这些杀虫剂包括林丹(lindane)、毒杀芬(toxaphene)、氯化环戊二烯类杀虫剂艾氏剂(aldrin)、和狄氏剂(dieldrin)、异狄氏剂(endrin)和硫丹(endosulfan)。临床中毒效应包括震颤和癫痫发作。一些具有致惊厥特性的真菌毒素可以和GABA_A受体的氯通道结合。II型拟除虫菊酯也可影响GABA_A受体复合体，并诱发脊椎动物惊厥，但它们基本的靶位点是兴奋性膜上的Na⁺通道。除虫菌素(ivermectin)是一种大环内酯类杀虫剂和驱肠虫药，也能和GABA_A受体复合体结合，依据实验条件不同，它既能刺激又能抑制GABA与受体结合。

GABA_B(荷包牡丹碱不敏感型)受体以调控模式发挥其生物学作用。突触前GABA_B受体的激活会影响GABA和其他神经递质的释放，突触后的GABA_B受体则间接通过G蛋白而与K⁺通道偶联，从而调节晚期抑制性突触后电位。选择性的激动剂包括β-4-氯苯基-γ-氨基丁酸(β-4-chlorophenyl-GABA)，作为一种解痉剂，其毒效应包括困倦、失眠、眩晕、无力和精神混乱；长期使用后撤除会出现幻听和幻视。2-羟基巴氯芬(2-hydroxysaclofen)是GABA_B受体的拮抗剂。

甘氨酸

甘氨酸是另一种中枢神经系统抑制性氨基酸神经递质，主要分布在脑干和脊髓，通过中间神经元来抑制调节拮抗肌的运动神经元放电。甘氨酸能突触在脊髓感觉、听觉和视觉通路中也起着重要作用。甘氨酸是通过丝氨酸羟甲基转移酶催化丝氨酸合成而来的，在突触前以Ca²⁺依赖方式释放，在脊髓中由高亲和力的突触体转运系统消除。突触后番木鳖碱敏感的甘氨酸受体由一个48kD的配体结合α亚基和一个58kDβ亚基组成，每个亚基均有4个跨膜区。甘氨酸可与α亚基和β亚基结合。甘氨酸与α亚基结合后，可导致受体构象改变，促进Cl⁻通道开放。内源性的激动剂(甘氨酸>β丙氨酸>牛磺酸)激活受体后，可增加Cl⁻电导率，并使神经元超极化。

甘氨酸拮抗剂大多具有神经毒性，能够减少机体抑制性冲动，异常促进运动和其他神经元的活性。番木鳖碱(Strychnine)是马钱属树木中的一种吲哚生物碱，与甘氨酸受体有较高的亲和力，可以阻止甘氨酸能突触的抑制作用，引发反射亢进，强直性的肌肉收缩并伴有角弓反张，并可引起触觉、听觉、前庭和视觉功能的改变。番木鳖碱类似物(α-可鲁比因、2-氨基番木鳖碱)以及人工合成片段(β-spirpyrrolidinoindolines)具有甘氨酸受体亲和力和致惊厥特性。驱肠虫药除虫菌素B可以非竞争性的抑制3H-番木鳖碱与甘氨酸受体的结合。

一些植物生物碱可以阻滞甘氨酸受体，包括钩吻碱(gelsemine)、白毛茛碱(hydrastine)、长春胺(vincamine)、波尔定碱(boldine)、劳丹素(laudanosine)和石櫨碱(dendrobine)。吗啡和其他生物碱与甘氨酸受体的亲和力较低。蝇蕈醇类似物，如isoxazolols也能和甘氨酸受体复合体结合。

合成的甘氨酸受体拮抗剂和致惊厥剂包括1,5-diphenyl-3,7-diazaadamantan-9-ol和3α-hydroxy-16-imino-5β-17-azandrostan-11-one。

破伤风毒素可以抑制Ca²⁺依赖性神经递质的释放，影响的顺序是甘氨酸>GABA>天冬氨酸>乙酰胆碱。毒素轻链可由下运动神经元的轴突逆行性转运，这一过程首先需要毒素通过突触裂隙，并与甘氨酸能抑制性末梢结合。毒素可以减少突触前甘氨酸的释放，因而解除了正常状态下对α-和γ-运动神经元的抑制作用。来源于周围组织的传入刺激可以引发甘氨酸无衰减的释放，

导致全身性肌肉强直和痛性肌肉痉挛；后者可能涉及到颌、面、喉、腹、背肌以及呼吸肌。

儿茶酚胺

去甲肾上腺素和它的前体多巴胺是中枢神经系统的神经递质，去甲肾上腺素也是周围神经系统自主神经节的节后交感神经递质。肾上腺素是去甲肾上腺素 N-甲基化的形式，是一种肾上腺激素，少量存在于脑部，尤其是在脑干。

生物合成儿茶酚胺是从L-酪氨酸转化为L-多巴开始的，该反应由神经细胞内的酪氨酸羟化酶催化。L-多巴脱羧酶是一种维生素B6 依赖酶，催化羧基从L-多巴脱落形成多巴胺。多巴胺 β -水解酶催化多巴胺转化为去甲肾上腺素，它的活性可以被 α -甲基多巴和铜螯合剂（二乙基二硫氨基甲酸酯 diethyldithiocarbamate）抑制；去甲肾上腺素包裹存在于单独的突触小泡中，并通过 Ca^{2+} 依赖机制从神经末梢释放。儿茶酚-o-甲基转移酶 (catechol-o-methyltransferase) 和单胺氧化酶 (MAO) 可致儿茶酚胺失活。单胺氧化酶是存在于神经元与胶质细胞线粒体外膜的一种酶，能够清除细胞内游离的儿茶酚胺。单胺氧化酶有两种形式，单胺氧化酶A主要使去甲肾上腺素和 5-羟色胺去氨基，可以被 chorgyline 选择性地抑制；单胺氧化酶B特异性差，能被丙炔苯丙胺 (deprenyl) 选择性地抑制。肉豆蔻醚 (*Myristicin*) 是肉豆蔻的活性成分，可以抑制单胺氧化酶活性。由于单胺氧化酶化学抑制剂也可以抑制肝脏和胃肠道单胺氧化酶活性，而该酶在正常情况下主要作用是降解食物中的胺类物质，因而在接触了 MAO 抑制剂后，有些个体在食用富含酪胺的食物（红酒、鲱鱼、蓝乳酪）后就会出现高血压危象。具有血管收缩作用的胺类也存在于菠萝、香蕉、车前草、鳄梨、蚕豆、小麦、燕麦、坚果、西红柿中。另一种儿茶酚胺失活酶，儿茶酚-o-甲基转移酶，催化降解没有被突触末梢重新摄入的细胞外儿茶酚胺。多巴胺和去甲肾上腺素的重摄取系统应用不同的 12-跨膜 Na^+/K^+ 的质膜载体。 Na^+ 通道开放剂如藜芦定 (*veratridine*)、以及 Na^+ ， K^+ -ATP 酶抑制剂，如毒毛旋花子甙 (*ouabain*) 可以抑制儿茶酚胺转运。三环抗抑郁药和可卡因可以抑制儿茶酚胺转运，苯异丙胺/安非他明 (*amphetamines*) 可以与载体结合，竞争转运。氨苯甲异喹/诺米芬新 (*nomifensine*) 和氯苯咪唑啉 (*mazindol*) 也是选择性的多巴胺转运抑制剂。6-羟基多巴胺与 MPP^+ 可以选择性地经过多巴胺转运系统进入细胞，毁坏多巴胺神经元。

多巴胺 多巴胺是储存于一些重要中枢神经系统通路的神经末端，并在该处释放的神经递质。纹状体（尾状核与苍白球）含有大量的多巴胺，这些多巴胺多位于来自脑干黑质致密区的轴突末梢。基底神经节控制机体的精细运动功能，黑质纹状体通路的神经元作为基底神经节机制的重要组分，在帕金森氏病中可发生变性，在环境因素所致的关岛 ALS/PD 病中可发生神经原纤维缠结。其他多巴胺能神经元位于：(a) 中脑皮质，它源于黑质内侧，支配前脑、扣带回皮层、隔板、伏隔核和嗅结节。抗精神病药物可以阻断该系统的多巴胺效应，引起运动紊乱。(b) 下垂体结节，它起源于下丘脑的弓状核和室周核，支配正中隆起和脑下垂体，并在那里控制激素（催乳素）释放。

人类多巴胺受体家族由至少六个亚型的 G 蛋白偶联受体组成。它们由含有 387-477 个氨基酸的多肽和 7 个跨膜结构域组成。1 型多巴胺受体家族，包括受体 D1 和 D5，与激活腺苷酸环化酶的 G 蛋白偶联，它们主要在皮质和海马表达，与大部分抗精神病药物有较低的亲和力。多巴胺 2 型受体家族包括受体 D2a 和 D2b；它们定位在尾状核，与抗精神病药物（吩噻嗪类 *phenothiazines*、丁酰苯类 *butyrophenones*）有较高亲和力，这类受体与这些药物的锥体外束副作用有关。D3 和 D4 存在于边缘系统和大脑皮质，少部分存在基底神经节。氯氮平 (*clozapine*)

可以与 D3 和 D4 受体结合，但不引起椎体外束副反应。

长期服用 D2 拮抗剂和纹状体损伤(去神经性超敏现象)可以引起纹状体的 D2 受体密度增高。这种现象可能与药物引发的迟发性运动障碍有关，这种障碍也是一种最具破坏机体自理能力和常见的药物诱发神经毒性。此外，药物诱导的 GABA 耗竭可能是促发这种疾病的另一重要机制。早在 50 年以前，当抗精神病药物广泛应用时，研究人员已观察到迟发性运动障碍主要表现为无意识的、重复的咂嘴、皱唇、伸舌、舔舐和咀嚼动作，伴或不伴有躯干和四肢肌肉运动障碍。迟发性运动障碍在长期慢性的抗精神病治疗患者中有较高的发病率(20%)，这种迟发性运动障碍的可逆性具有可变性，有时很慢，有时也是不可逆的。另一种由抗精神病药物导致的病程持久的疾病-迟发性肌张力障碍，其主要特征表现为不随意的头部和/或颈部的肌肉运动，并伴有颈后倾和不完全的角弓反张。迟发型肌张力障碍有时可影响到四肢，这常见于食用节菱孢菌污染的甘蔗中毒后恢复期儿童，这些儿童常有壳核和其它基底神经节损伤(线粒体复合体 II 毒素 3-硝基丙酸所致)。急性的、迟发的、可逆的或持久的静坐不能是最常见的运动紊乱，这种运动紊乱与多巴胺拮抗剂阻滞受体或耗竭突触前多巴胺有关，病人主观感觉是坐立不安、不能保持安静、迫切的想动。这些药物和某些 Ca^{2+} 拮抗剂可以诱发缓慢的(几周几个月)，但可逆的帕金森氏综合征，这种综合征也是以静坐不能为前兆。抗精神病药物恶性症候群是一种危险的，而且治疗后果无法预测的疾病，以几天内发展为极端强直、发热、自主功能紊乱、意识消沉或波动为特征，直至死亡。

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)可以耗竭尾状核和壳核内的多巴胺，毁坏黑质神经元，诱发人类和哺乳动物帕金森氏综合征和其它动物的运动系统功能障碍。MPTP 常存在于合成的杜冷丁类似物中，几周的暴露或幼年时接触会导致发展成帕金森氏综合征。其它 MPTP 接触暴露个体，虽然不具有任何临床表现，但是通过衰变发射断层术可发现纹状体的氟多巴摄取降低。MPTP 主要在单胺氧化酶 B 催化下代谢为 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)；MPP⁺可被多巴胺转运载体运送到轴突/神经元，之后抑制 NADH: 泛醌氧化还原酶。动物种类、年龄和剂量不同会产生不同的神经毒效应：可逆的多巴胺缺失、黑质纹状体的轴突逆行性变性、神经元变性。MPTP 类似物试验提示 N-甲基基团是该化学物神经毒性的必需基团，烃基替代可以导致毒性的减少(如乙基取代)或缺失(丙基取代)。

去甲肾上腺素 去甲肾上腺素能神经元，成簇分布在延髓、脑桥和中脑，并形成两个互补的和重叠的投射系统。对大鼠而言，腹侧系统是从背侧延髓孤立细胞群和侧面被盖细胞群发出，并向下丘脑、视前核、侧隔膜、室周丘脑投射。背侧系统则集中在脑干的蓝斑和室管膜下区，投射到整个脑部。背侧系统对 6-羟基多巴胺毒作用较为敏感，该化学物对去甲肾上腺素能和多巴胺能神经元都有毒性。

去甲肾上腺素和肾上腺素受体在脑部和周围组织中均有存在，去甲肾上腺素是突触后交感能轴突的神经递质，受这些神经轴突支配的脏器包括胸、腹(腺体和平滑肌)以及头颈部(血管舒缩、瞳孔扩大、分泌、毛发运动)。每一效应器官(眼睛、心脏、小动脉、肺、胃、肠、肾、膀胱、输尿管、子宫、男性性器官、皮肤、脾、肾上腺髓质、骨骼肌、肝、胰脏、脂肪细胞、唾液腺和泪腺、松果体、垂体后叶)含有不同的单个或多个 α -和 β -肾上腺素受体亚型，这些亚型通过生化效应物(Ca^{2+} 或 K^{+} 通道、磷脂酶、腺苷酸环化酶)介导的 G 蛋白偶联活化，从而调节不同的器官功能。目前已经确定人类具有 6 种 α -肾上腺素受体，它们分别由 6 种不同染色体上的基因编码，其中 5 种分布在大脑皮层，另一个(α 2A)分布在脑和脊髓，作为突触前自身受体。目前发现 β -肾上腺素受体有 3 种，它们有调节心脏、平滑肌、肝糖元分解、脂肪的脂解

作用。β-肾上腺素能受体拮抗剂(β-阻滞剂)常用来治疗高血压、局部缺血的心脏病以及某些心律失常。β-阻滞剂对中枢神经系统的作用包括疲乏、睡眠紊乱和抑郁;β-阻滞剂也具有周围血管收缩作用及心肺功能的副作用。

化学物诱导的肾上腺素能功能紊乱可能发生在各种水平。α-甲基酪氨酸(*α-Methyltyrosine*)可以干扰神经递质合成,并耗竭去甲肾上腺素。甲基多巴可在肾上腺素能突触上替代正常的神经递质。利血平(*Reserpine*)可以阻止囊泡摄取胺类并引起延长的肾上腺素能阻滞。溴苄乙胺(*bretylium*)和胍乙啶(*guanethidine*)可以阻止去甲肾上腺素释放。酪胺和苯异丙胺(*amphetamine*)可促进神经递质释放,可乐定在突触后受体有模拟神经递质的作用;所有的这些物质都有拟交感(神经)的作用。酚苄明(*phenoxybenzamine*)和普萘洛尔/心得安(*propranolol*)可以分别在突触后α-和某些β-肾上腺素能受体处阻止内源性神经递质的作用。连苯三酚(*pyrogallol*)和环庚三烯酚酮(*tropolone*)可以抑制去甲肾上腺素裂解酶(儿茶酚-O-甲基转移酶),起着增强儿茶酚胺的作用。帕吉林(*pargyline*)和反苯环丙胺(*tranylcypromine*)可以抑制MAO诱导的胺类清除,并促进酪胺的毒效应。

动物长期给予苯丙胺可引起脑部去甲肾上腺素的长时程抑制,也会对多巴胺能及5-羟色胺能效应产生长时程抑制。研究发现,长期给与苯丙胺,受试猴子可发生脑血管改变并伴有微出血和神经元丧失。人类苯丙胺中毒会出现小动脉损伤和颅内出血、高烧和惊厥等症状。苯丙胺戒断症状多伴有烦躁不安、疲乏、兴趣缺失、严重抑郁和焦虑。

5-羟色胺

5-羟色胺是胃肠和心血管平滑肌的效应物,它能够促进血小板聚集,也是一种中枢神经递质。5-羟色胺能轴突遍布大鼠全脑,这些轴突起源于背侧和内侧中缝核的细胞群,从而为大脑和脊髓提供了重叠的神经输入。鼠脑中有两条主要的5-羟色胺能通路投射到前脑:大脑新皮层接受两个系统的神经支配,基底节主要接受来自于中缝背核(*dorsal raphe*)和海马的输入,而边缘结构接受来自中缝腹侧核的输入。5-羟色胺能通路在调控感情、情绪、知觉和认知中扮演重要角色。视网膜也含有5-羟色胺能纤维。

5-羟色胺在脑部由L-色氨酸合成;饮食中的色氨酸对调节脑部的5-羟色胺水平起积极的调节作用。色氨酸在5-羟色胺能神经元内转变成5-羟色氨酸,然后在芳香族氨基酸脱羧酶(也使多巴胺转变为多巴)的催化下转变为5-羟色胺。最初的水解反应是限速步骤,可以被对氯苯丙氨酸(*p-chlorophenylalanine*)和p-propyldopaectamide不可逆地抑制。5-羟色胺贮存在突触小泡中,该步骤可受利血平(*reserpine*)和丁苯那嗪(*tetrabenazine*)的干扰。在一般的突触(神经递质功能)和缺乏突触特化功能的区域(神经调质功能),5-羟色胺通过Ca²⁺激活的胞吐机制释放。中缝核神经元和末梢含有5-羟色胺自主受体,这些受体的功能分别是调控胞体的放电率和末梢5-羟色胺释放。5-羟色胺在细胞外液的清除(重摄取)需要能量和Na⁺/Cl⁻依赖性载体,这些载体与多巴胺和去甲肾上腺素的载体具有部分同源性。氟西汀(*fluoxetine*)和舍曲林(*sertraline*)常用作抗抑郁药,它们可以竞争性地抑制5-羟色胺的摄取。单胺氧化酶(MAO)能够使细胞内5-羟色胺转变为5-羟基吲哚乙醛,然后再被氧化为5-羟基吲哚乙酸。chlorgyline是一种MAO-A的选择性抑制剂,研究发现它可在大鼠脑中提高5-羟色胺水平。

非洲西部豆科植物(*griffonia simplicifolia*)的种子中含有6%-10%游离的5-羟色胺,常在当地用作药物。5-羟色胺对狗和大鼠的毒性主要表现是震颤、瞳孔放大、失明、瞳孔反射消失、明显的呼吸深快和心动过速。

5,7-羟色胺可以抑制5-羟色胺摄取,它可被转运入5-羟色胺能神经元,从而引起源于正中

和背侧中缝核系统的轴突明显损伤。苯丙胺的替代物如对氯苯异丙胺(p-chloroamphetamine)、甲撑二氧苯丙胺(MDA)和3,4-亚甲基双氧甲基苯丙胺(MDMA)可引起啮齿类和灵长目动物背侧缝5-羟色胺能投射系统的轴突损伤。

MDMA: MDMA(迷幻药、亚当)、Eve(3,4-methylenedioxyethamphetamine)、2,5-氧-4-溴基-苯丙胺和其他甲基苯丙胺替代物可以产生类似于苯丙胺和麦角酰二乙胺(LSD)的主观效应。急性反应包括恐慌、偏执狂、本体的失落和幻觉。持续的副作用包括焦虑、抑郁、幻觉重现、易激惹、急性焦虑症、精神病和记忆功能紊乱。

卡塔叶(Khat): 卡塔叶是从阿拉伯茶树的新鲜叶子提取而来,在东非、中东和澳大拉西亚被广泛用作刺激剂。它的活性成分卡西酮(cathinone)有中枢神经系统和周围神经系统的苯丙胺作用,在高剂量时能诱发精神病。甲卡西酮(Methcathinone)是合成的、具有卡西酮作用的街头毒品,它的主要成分是s(-)enantiomer。甲卡西酮能损坏5-羟色胺和多巴胺能神经元;其神经毒性具有对映体和物种依赖性。

神经肽

神经肽可作为神经递质和神经调质,在中枢和周围神经系统的突触释放。目前发现体内存在几十种生物活性肽。因为肽在神经细胞体合成,以分泌颗粒形式贮存,再运输到周围位点释放,所以它们正常的转运容易受到阻滞轴浆运输化学物的影响。一旦运输到神经末梢,神经肽就会通过分泌粒胞吐和外挤作用释放到细胞外。像其他神经递质系统一样,这一过程也是由动作电位传导所致膜去极化,从而引发Ca²⁺进入神经末梢而激活的。神经传递的终止受神经肽释放停止、神经递质从其受体处扩散、外肽酶的蛋白质水解(切除末端氨基酸和二肽),以及内肽酶作用(切断肽键)的影响。神经递质失活是否通过末梢对神经肽的重摄取,或者通过转运入胶质细胞,目前尚未有研究证实。

许多神经肽参与自主功能和神经传递。血管活性肠肽和神经肽Y,与ATP一起可以作为突触递质或去甲肾上腺素的共同递质。研究表明,神经肽Y与食物和水摄入、中枢自主控制和情绪调节有关。

阿片样肽和孤啡肽(*opioid peptides and orphanin-FQ*) 阿片样肽是三种不同蛋白的产物:脑垂体中叶产生的前阿黑皮原(preproopiomelanocortin)、脑啡肽原(proenkephalin)和强啡肽原(prodynorphin)。这些前体在肽能神经元经酶切后形成特定的阿片样神经递质。整个中枢神经系统都有释放阿片样物质(β-内啡肽、脑啡肽、强啡肽)的神经元。含β-内啡肽的神经元轴突可以从下丘脑弓状核和延髓孤束核投射到脑部的很多区域。脑啡肽主要集中在痛觉感受区域(脊髓薄板I和II、中脑导水管周围灰质、室周灰质、脊核),运动、情绪和行为调节区域(苍白球、终纹、蓝斑)和调控神经内分泌功能的区域(正中隆起);脑啡肽原也存在于调节肠蠕动的神经丛。强啡肽主要集中在下丘脑、垂体后叶、杏仁核、隔板、脊髓、中脑和纹状体,在海马、丘脑和脑桥也有少量存在。

除外脑啡肽,阿片样轴突及其末梢的分布与它们的假定受体(μ、δ和κ)关联程度不大。人类阿片样受体一般是含400(μ)、372(δ)和380(κ)个氨基酸的多肽,有7个跨膜结构域,通过G蛋白偶联系统起作用。以前曾有研究对阿片样受体进行过亚型区分。μ-阿片样受体参与阿片类的棘上痛觉缺失、欣快症和化学依赖。舒芬太尼(sufentanil)是μ-阿片样受体的选择性激动剂,吗啡是部分激动剂;阿片样受体拮抗剂,如纳洛酮(naloxone)和纳曲酮(naltrexone)对μ-阿片样受体选择性很低。

阿片样肽的功能效应基本上与植物生物碱（鸦片）的功能相同，这也是其得名的缘由。鸦片是从风干的罂粟乳状渗出物中提取出来的，它可以诱发中枢神经系统刺激症状，然后导致抑郁，它可作为安眠药和麻醉剂。从鸦片和它的提取物中能够提取 20 种不同的生物碱，这些包括苄基异喹啉类，如罂粟碱（papaveine）、那可丁（Noscapine）以及其它类，如吗啡、可待因、二甲氢吗啡。阿片样肽可以调节激素水平和神经递质（P物质、乙酰胆碱、多巴胺）的释放；调节中枢神经系统-免疫系统的相互作用；参与记忆功能；并与应激机制、疼痛感知、体温控制、利尿、心血管和其他周围功能有关。阿片样功能的灭活由膜结合酶—金属链内切酶介导，它可把细胞外的阿片样物质切成无活性的肽段。这个酶的抑制剂，如：1-氧-2-巯甲基-3-苯丙基甘氨酸（thiorphan）、醋托芬（acetorphan）、phosphoramidon具有促进脑啡肽的镇痛效应。

γ -羟基丁酸（ γ -HB），是一种中枢神经系统抑制剂，在一些国家可作为麻醉剂使用，但在美国主要被犯罪人员用作“约会强奸”药，它能增加脑部多巴胺水平，并通过内源性阿片系统起作用。急性的 γ -羟基丁酸毒性的主要表现为昏迷、癫痫发作、呼吸抑制、呕吐、健忘症和肌张力减退。

边缘系统、丘脑、纹状体、下丘脑、中脑和脊髓含有高丰度的吗啡结合位点。吗啡和相关的阿片类激动剂可以产生痛觉缺失、困倦、情绪改变、神志模糊、呼吸抑制、胃肠痉挛和机体依赖性。中毒剂量可引发惊厥。所有这些效应都可被纳洛酮和其他吗啡拮抗剂抑制。阿片戒断症状在持续时间和强度上各有差异；给予纳洛酮诱发突然的美沙酮戒断症状，这与阿片样配体从其受体被迅即置换有关。戒断症状包括烦躁不安、易激惹、坐立不安、疼痛、竖毛、潮热、肌肉颤搐和下肢运动。

孤啡肽受体与克隆的阿片样受体具有序列同源性，是新确认的、并广泛分布在中枢神经系统的受体，其天然的配体为孤啡肽。这种配体因其具有抗止痛特性曾被命名为痛敏肽。孤啡肽受体与应激反应密切相关。埃托芬（Etophine）是选择性的激动剂。

P物质和相关神经肽 (Substance P and related neuropeptides) P物质是一种由 11 个氨基酸组成的肽，广泛分布在中枢、运动、自主和肠道的神经系统，但是它在初级感觉神经元的功能方面具有更特殊的意义。初级感觉神经元一般具有直径较小的传导痛觉的传入纤维，并且对辣椒素（*capsaicin*）（辣椒属番椒的刺激性成分）敏感。辣椒素含有香草基团（4-羟基-3-甲氧基-苯甲基），该基团通过丙烯酰胺基，与烃链的 C-1 位置相联。当作用于皮肤或神经时，辣椒碱或多或少地选择性刺激传入纤维 C 和 A δ 纤维，从而引起痛觉和激活逃避反应。

辣椒素对哺乳动物的背根、颅脑感觉神经节有选择性的神经毒效应。在培养的感觉神经元，辣椒素可以激活香草酸受体，从而打开一个特别的、非选择性的阳离子通道。该通道促进Na⁺和Ca²⁺介导的内向电流，同时伴随K⁺外流。Cl⁻被动地伴随Na⁺流入细胞内，因此导致细胞内渗透压增加。神经元中Ca²⁺的内流很大程度上仅局限于小的感觉神经元，并不影响背根神经节中较大的神经细胞，或者交感神经元。Ca²⁺的摄取可以促进神经肽递质的释放，Ca²⁺的摄取可以被钆红阻断，但不能被常用的Ca²⁺通道抑制剂阻断。

辣椒素和它的类似物，树脂毒素（Resiniferatoxin）可以导致神经变性，潜在的作用机制可能类似于谷氨酸的神经毒作用机制。辣椒素促进细胞内NaCl的涌入，从而引起渗透压改变，神经病理上表现为细胞质的肿胀。此外，大量涌入的Ca²⁺如果不能很快清除，就会激活Ca²⁺敏感的蛋白酶以及其它破坏细胞的机制。谷氨酸的兴奋性神经毒性主要受突触离子型受体的介导，神经元变性一般不涉及轴突。相反，辣椒素受体存在于疼痛感觉神经元的核周体和轴突区域，因此辣椒素能够引起易感神经细胞的轴突和胞体的变性。

大麻素受体

目前发现人类大麻素 (cannabinoid, CB) 受体有两种: CB1 包含 472 个氨基酸, CB2 有 360 个氨基酸; 这两种受体都是 G 蛋白偶联受体, 有 7 个跨膜结构域, 可以抑制腺苷酸环化酶的活性。花生四烯酸乙醇酰胺(arachidonyl ethanolamide)是内源性配体。大麻素受体存在于海马、小脑、基底节和下丘脑。

印度大麻含有大量的生物活性的物质(大麻)。这些物质因具有显著的精神心理活性而广泛应用。四氢大麻酚(THC)是主要的精神心理活性成分。大麻素可以抑制腺苷酸环化酶活性, 对机体的知觉和记忆(海马)、协调(小脑)、葡萄糖瘾(下丘脑)等效应具有影响作用。大麻的中枢神经系统效应包括损坏短期记忆、注意广度、回忆、贮存信息的能力, 并抑制快速动眼睡眠。大麻亦可能损伤肌力、协调和平衡能力, 偶尔亦可发生嘴唇发干、心率增加、幻听和幻视、惊恐发作、被害妄想和人格解体。长期使用大麻素可能与动机缺乏综合征有关, 但尚未证实。轻度戒断症状也可以发生。

嘌呤受体和腺苷受体

ATP 和腺苷可能是胃肠道和泌尿生殖道嘌呤能神经的神经递质。在周围组织和脑中也存在几类 G 蛋白偶联嘌呤受体(Purinoceptors)和腺苷受体(Adenosine Receptors)。腺苷可以扩张脑血管, 并有镇静、抗焦虑和抗惊厥的特性。咖啡因能选择性地阻滞腺苷受体。

咖啡因和茶碱能模拟多巴胺受体激动剂引发的运动刺激。8-苯基黄嘌呤和 8-环烷基黄嘌呤是合成的、高效的腺苷受体拮抗剂。目前, 已经合成高效、选择性的非黄嘌呤腺苷_{A_{2A}}受体拮抗剂, 它的激活能够降低多巴胺_{D₂}受体激动剂与纹状体_{D₂}受体的亲和力。

咖啡因可能是最广泛使用的脑激动剂, 常发现在咖啡、茶、可乐、可可、巧克力和大量的非处方药中。咖啡因中毒的表现是焦虑、睡眠紊乱、情绪改变、心理和生理的不适。紧张能够放大这些效应。在停用 18-24 小时后, 大约有 30-50%的使用者会发生咖啡因戒断症状, 包括血管性头痛、困倦和疲劳感。

轴突转运

维持轴突的物质在神经胞体合成, 然后以不同的速度转运到远端利用。轴突转运的机制以及所涉及的分子是一些化学物的重要靶位点, 其毒效应随着被阻断的神经纤维功能的不同而表现不同。

不同物质的顺行转运(胞体到轴突/末梢)速度不同: 膜结合酶、神经递质前体、糖蛋白、脂类和氨基酸以 200-410mm/天的速度转运。其它物质, 包括线粒体成分以低速率转运(34-68mm/天)。近一半的快速转运蛋白可以调转方向, 主要以类似溶酶体的膜结合细胞器方式逆行转运。逆行快速转运(末梢/轴突到胞体)也运送外来物质(蓖麻毒蛋白、破伤风痉挛毒素、白喉毒素、阿霉素)到神经细胞体。一些金属(镉、铁、无机汞、铊和锰)也可在哺乳动物(啮齿类)和非哺乳动物(青蛙、梭子鱼)中进行逆行转运。

一些神经毒物可以阻止中枢神经系统和周围神经系统神经纤维的正常轴突转运。当干扰轴突转运机制的化学物影响到所有的神经纤维时, 最长和最大的轴突远端通常最先表现出病理改变, 人类系统中毒的临床后果通常是呈手套袜套样分布的感觉功能障碍, 其次, 运动障碍以同样的分布形式紧随其后(远端轴突病变, 见图 1.6C)。实验动物研究表明, 周围神经和长的脊髓

束远端对毒物特别易感。当受试动物出现肢体麻痹后，若继续给与毒物，动物脑中其它的神经通路远端也会出现广泛损伤。

化学物诱导远端神经纤维变性后，超微结构检查可发现有细胞器堆积（突触样的大囊泡、线粒体、致密的板层小体）。这些细胞器正常情况下在轴突内逆行转运。受损的细胞器可通过雪旺氏细胞（周围神经系统）或少突胶质细胞（中枢神经系统）的内陷过程从轴突清除。这一过程主要发生在结旁的远端，偶尔也会发生在结间区域。这一正常的吞噬过程在中毒性（丙烯酸胺、三邻甲苯磷酸酯tri-o-cresylphosphate、巯基吡啶锌zinc pyridinethione）和非中毒性远端轴突病中表现甚为突出。如果隔离和移除Ca²⁺满载的细胞器不能顺利进行，就会引起蛋白水解，伴随神经远端部分破解，神经元和靶器官之间解剖和功能的分离。

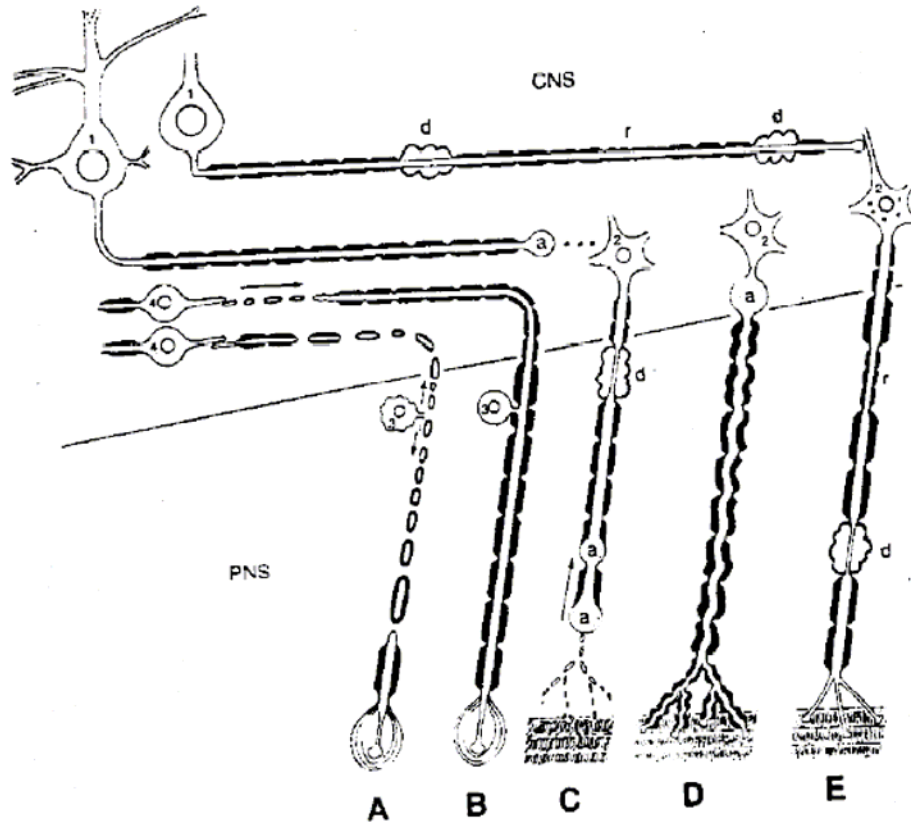


图 1.6. 一些神经毒物对上运动神经元(1)、下运动神经元(2)、背根神经节(3)以及延髓薄束核中二级感觉神经元(4)的细胞毒作用。中枢神经系统位于斜线上方，周围神经系统位于斜线下方。纤维 A 和 B 周围受体为环层小体。纤维 C-E 支配梭外肌纤维。(A) 神经元病：阿霉素不可逆地破坏背根神经节神经元，导致轴突顺行性迅速降解，髓鞘丧失。(B) 中枢远端轴突病：氯碘羟喹诱导背根神经节细胞中枢突逆行变性，但细胞体以及周围突完好无损。(C) 中枢-周围远端轴突病：2, 5-己二酮可以诱导较长、较大的中枢及周围轴突神经微丝聚集性远端轴突肿胀 (a)，以及逆行轴突变性。如果轴突不能再生，重新支配肌肉，可以导致肌肉萎缩。脊髓前角细胞一般完好，数月或几年后，腹侧神经根可以出现继发性脱髓鞘 (d)。(D) β,β' -亚胺基二丙腈可以引起脊髓内近侧轴突肿胀 (a)，远端轴突功能减弱，但不发生变性。(E) 髓鞘病：乙酰乙基四甲基萘满可以继发引起大直径中枢以及周围神经纤维的局部髓鞘空泡变性(d)。轴突剥落后，髓鞘可以再生 (r)。周围神经及其它部位脱髓鞘时，这种再生可以出现于腹神经根以及延髓。这一

再生过程也出现于髓鞘形成细胞的原发疾病，不同之处是，再生过程在化学物暴露时不出现。

囊泡

快速轴突转运是一个能量依赖系统。具有 ATP 酶活性的蛋白（驱动蛋白 kinesin）可以促进顺行转运，腺嘌呤酰亚胺二磷酸（5'-adenylymidodiphosphate），一种非水解的 ATP 类似物可以通过抑制 ATP-驱动蛋白活性，从而阻断顺行转运。另一种蛋白，细胞质的动力蛋白（MAP-1C）可以促进逆行快速转运。需要转运的细胞器就是利用这些“动力蛋白质”，与将被转运的细胞器以及具有导航作用的微管相连。这一联结过程可以激活 ATP 酶，水解 ATP，产生能量以推动细胞器/动力蛋白质复合体朝着微管的正向或者负向（即顺行和逆行转运）移动。

赤-9-3-2-羟基壬基腺嘌呤是腺苷的结构类似物，可以抑制 MAP-1C 的微管激活 ATP 酶活性，选择性地干扰龙虾轴突内的逆行转运。溴苯基乙酰脲（p-bromophenylacetylurea）可以选择性地干扰逆行转运，导致大鼠后肢瘫痪，其病理特征是在逆行神经纤维变性出现前，管膜状碎片在轴突末梢堆积。重复、局部给予巯基吡啶锌或重复地腹膜内注射 2, 4-二硫代双缩脲，可致啮齿类动物出现相似的远端轴突病的超微结构变化。有机磷酸酯（din-butyl-2, 2-dichlorovinyl phosphate）可通过不可逆地抑制神经病靶酯酶（NTE），引起轴突病变，阻止鸡坐骨神经内的逆行转运；磺化的苯甲磺酰氟可逆地抑制 NTE 活性，但并不影响轴突完整性。

植物中抽取的药物（秋水仙碱 colchicine、长春花碱 vinca alkaloids）可与微管蛋白亚单位结合，从而抑制微管的组装。这些药物可以剂量依赖性地阻滞逆行和顺行快速转运，破坏微管完整性，引发轴突变性。在体外，紫杉醇（taxol）预处理能够拮抗秋水仙碱诱导的微管破坏。紫杉醇与 β -微管蛋白结合，在轴突和雪旺氏细胞中拮抗微管的去组装，增加轴突中的微管密度；高剂量时，可诱导人体产生感觉神经病。鬼臼毒素（podophyllotoxin）与微管蛋白结合的位点与长春花碱结合的位点不同；鬼臼毒素的半合成品，鬼臼乙叉甙（etoposide）和鬼臼噻吩甙（teniposide）缺乏鬼臼毒素、长春花碱和秋水仙碱的纺锤体抑制能力，可与拓扑异构酶 II 和 DNA 形成三级复合体，但它并不导致轴突病变。

细胞骨架蛋白

亚细胞器可在轴突内双向快速转运，与此相反，细胞骨架和可溶性蛋白质却仅从神经胞体的合成处缓慢地顺行转运。神经丝和微管蛋白在哺乳动物视神经内以 0.2-0.5mm/天的速度缓慢转运，在坐骨神经的运动轴突内转运速度可达 1-2mm/天。大量多肽，包括糖酵解酶和细胞骨架蛋白肌动蛋白可沿轴突以较快的速度转运（3-4mm/天）。

阿霉素（Doxorubicin）可以延长胞体蛋白质合成的时间；大鼠静脉注射用药后，阿霉素可以杀死背根神经节的感觉神经元，诱导有髓感觉纤维出现由近端向远端推进的变性。这种非致死性损伤的主要表现为神经元染色质溶解和神经丝堆积。

一些化学物可以破坏神经微丝三联体蛋白沿轴突转运。家兔脑池内给予氯化铝或 N-丁基苯磺酰胺（n-butylbenzenesulfonamide）可导致运动神经元胞体甚至树突内神经微丝积聚。哺乳动物周围神经直接接触亚胺二丙腈（iminodipropionitrile, IDPN）、2, 5-己二酮（2, 5-HD）可导致微管和神经微丝的正常分布迅速改变；微管以成簇的形式出现在轴突中央，而神经微丝则失去纵向定位并出现在轴突周边。相似的现象也可见于这两种毒物的全身中毒情况下，但更突

出的异常是神经微丝积聚在郎飞氏节近侧和节间的中间肿胀处。这些神经微丝样肿胀可以选择性地阻滞神经微丝转运,这主要是因为神经微丝三联体肽或轴突转运所需要的蛋白/酶的化学改变所致。局部的神经微丝积聚可以出现在近端(1,2-二乙酰苯)或远端(2,5-己二酮);它们的发展可能与轴突远端到神经微丝阻滞处的神经萎缩(IDPN)或沃勒样变性(2,5-己二酮)有关。添加3-甲基或3,4-二甲基基团可以增加2,5-己二酮的神经毒性,这可能与这两种基团分别促进轴突中间和近端区域的局部肿胀有关。由于这些 γ -二酮的神经毒作用与它们形成吡咯和交联蛋白的能力相关,因而轴突中神经微丝聚集的部位(近端或远端)可能反映了微丝组成或相关蛋白被神经毒剂改变的速度。毒物尚可以干扰非神经微丝蛋白,这些物质包括轴突转运的酶类,这些酶为能量转化过程所必需。

神经胶质和髓鞘的易感性

星形胶质细胞和室管膜细胞

外胚层起源的神经胶质包括以下细胞:(a)顺脑室排列的室管膜细胞,(b)形成髓鞘的少突胶质细胞、雪旺氏细胞,以及(c)在血管和神经元之间提供连接的星形胶质细胞。神经胶质细胞,尤其是星形胶质细胞,可以优先摄取进入中枢神经系统的金属离子。星形胶质细胞通过电突触互相连接,它们可从细胞外间隙将特定的化学神经递质(谷氨酸)清除,调节间质的水容量和钾离子浓度,并可以形成精密的神经胶质膜作为中枢神经系统的保护层。星形胶质细胞对神经损伤的反应主要是细胞增殖、增加胶质纤维酸性蛋白产生、侵入组织空隙并进行纤维化。星形胶质细胞增生和小胶质细胞增殖是损伤的中枢神经系统组织的非特异性特征(一氧化碳)。乙醇能够抑制毒蕈碱激动剂刺激的大鼠星形胶质细胞的增殖。

大脑毛细血管的周边被星形胶质细胞足突紧密包围。当细胞外渗透压降低时,足突将会出现水肿。明显肿胀是水中毒的特征。足突肿胀也见于铅中毒性脑病、methionine sulfoxamine中毒、高碳酸血症所致的缺氧损伤,以及实验性接触6-氨基烟酰胺(6-aminonicotinamide)、异烟肼(isoniazid)、米索硝唑(misonidazole)、毒毛旋花子甙(ouabain)、谷氨酸钠后。接触6-氯-6-脱氧葡萄糖的小鼠,在葡萄糖高消耗的脑区可发现原发的星形胶质细胞肿胀。星形胶质细胞在损伤的情况下(如methionine sulfoxamine中毒),可以增加胞内糖原含量,在铅中毒时可形成嗜酸性的核内包含体,在肝性脑病的情况下,可以增加其核室的相对面积(阿尔茨海默II型神经胶质)。DL- α -氨基己二酸常被用作星形胶质细胞的特异性毒素。

在一些中毒情况下,室管膜细胞和脉络丛内皮,与其它的中枢神经系统细胞成分也会受到影响。据报道,叔胺可导致脉络丛上皮组织产生选择性的空泡改变。硝硫氰胺可致大鼠邻近脉络丛的侧脑室部位处室管膜细胞出现坏死。

少突胶质细胞和雪旺氏细胞

少突胶质细胞只存在于中枢神经系统,与神经胞体紧密连接,是有潜在形成髓鞘能力的中间细胞,也是围绕许多轴突(30-50根)周围并可形成致密质膜(髓鞘)的束间细胞。髓鞘的主要功能是分隔具有电兴奋性的区域(郎飞氏节),并增加神经冲动传导的速度。中枢神经系统纤维与细胞外液保持直接接触,该细胞外液与脑脊液相连续。毛细血管提供神经纤维的生理需要,除外室周器官,中枢神经系统内其它区域的毛细血管都具有紧密连接(血脑屏障)。在这些区域,具有紧密连接的室管膜细胞可以阻止血浆滤过物漏入脑脊液。

雪旺氏细胞仅存在于周围神经系统，它与许多小轴突一起形成无髓神经纤维，或者围绕在单独的、大口径的轴突周围形成有髓神经纤维。有髓和无髓神经纤维均由一层基膜包绕，这些基膜缠绕于雪旺氏细胞的外表面。神经纤维之间通过细胞外间隙彼此分隔，此间隙内含有胶原、弹性纤维以及具有紧密连接的小血管。神经纤维束通过结缔组织细胞形成弹性外鞘，该外鞘又称神经束膜，具有屏障功能，以防止外部因素的损害。除外背根和自主神经节（该处一些血管具有窗孔），运动神经纤维末梢和游离的感觉神经末梢，以及浸泡于邻近肌层血管渗出液中的肠系膜神经丛，周围神经系统中有髓和无髓神经纤维均分布于神经束膜中。

一些化学物可以干扰维持细胞和髓鞘完整性所需物质的合成、转运和插入，因而成髓鞘细胞可能很容易受到此类化学物的影响。然而，由于对神经胶质细胞内转运系统的认识还不甚清楚，因此，目前仅有可能发现、确认一些具有明显的髓鞘毒效应以及干扰神经胶质胞体功能的毒物。这两种毒物都可导致节段性脱髓鞘，最终干扰神经传导。髓鞘再生和神经传导的恢复都可自发进行。

白喉毒素 (*Diphtheria toxin*) 是外源性化学物诱导周围神经脱髓鞘的一个最好的例子，这主要是由于白喉毒素抑制雪旺氏细胞蛋白合成所致。白喉毒素实验性地注射于脊髓，也会引起少突胶质细胞脱髓鞘。溴化乙锭 (ethidium) 和放线菌素 D (actinomycin D) 也可通过抑制蛋白合成，从而引起髓鞘形成细胞病变。大鼠颅内注射放线菌素 D，可以导致白质区出现广泛的海绵状损害。水肿可在髓鞘内舌和其余部分之间形成、或出现在轴索周边间隙；水肿也可导致髓鞘膜分裂而表现为鞘内水肿。注射溴化乙锭可以导致少突胶质细胞变性以及髓鞘内水肿。双环己酮草酰二脲 (biscyclohexanone oxalylhydrazone) 染毒的小鼠也可出现少突胶质细胞变性和髓鞘内水肿。

某些物质（环亮氨酸）可以诱导中枢神经系统和周围神经系统髓鞘发生可逆的水肿，但并不导致明显的成髓鞘细胞的损伤和缺失。例如用作合成麝香的乙酰乙基四甲萘满 (acetyethyltetramethyltetralin, AETT)。AETT诱发的大鼠脱髓鞘伴有蜡样质沉着、易激惹和四肢无力。经皮和经口染毒大鼠也会引起明显的皮肤、神经、脊髓和脑组织的蓝色呈色反应。该呈色反应主要是由于AETT的二酮代谢产物与氨基酸（赖氨酸）反应所致。组织的呈色反应也常见于具有神经毒性的1, 2-二乙酰基苯 (1, 2-diacetylbenzene) 染毒的情况下，但是在没有神经毒性的 1, 3-二乙酰基苯 (1, 3-diacetylbenzene) 中不发生。这些复合物的产色特性和神经毒性紧密相关，最近的研究表明脱髓鞘可能是轴突损伤的继发反应。然而，具有呈色特性的烃类化合物的神经毒效应是否与广泛报道的（但是有争论）混合有机烃溶剂的慢性神经病效应相关，目前尚未见研究报道。

人类神经中毒性疾病常与以下因素有关：(a) 局部抗菌剂六氯酚 (hexachlorophene) (b) 接触作为药物的乙基锡类 (ethyltins)。动物研究表明，急性三乙基锡中毒可致脑和脊髓内水容量增加，但是血脑屏障对于高分子量蛋白质的通透性未见改变。轴突和星形胶质细胞的水肿先出现于髓鞘内， $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP酶的抑制可能是潜在的机制。三乙基锡喂饲的大鼠先出现厌食、然后发展为后肢力量减弱、震颤、抽搐。这些动物的脑部检查可发现视神经、基底节、丘脑、胼胝体、大脑皮质等处弥漫的海绵状损害。周围神经表现为髓鞘损害呈近端-远端梯度降低模式。三乙基锡中毒的患者表现为弥漫性脑病，并伴有严重的持续性头痛、恶心、呕吐、眩晕、视觉障碍、畏光、暂时无力、永久性麻痹、脑膜刺激征、视乳头水肿以及抽搐。

对化学物的系统易感性

神经毒理学的中心概念就是化学物通过干扰特定神经通路、回路、系统的结构或功能，从而影响神经生物学功能。通过对化学物在连接脑与周围的神经通路的作用位点分析，表明这一传递系统中的周围神经元通常是最常见的损伤部位，传入和传出的轴突末梢最易感。其它化学物干扰位点包括调节输出的脑神经回路。

特殊感觉

视、听、平衡、味和嗅这些特殊感觉依赖于周围感受器（眼、内耳、口、鼻）但终止于大脑皮层或脑干/脊髓（前庭系统）的神经通路。影响特殊感觉的化学物通常干扰这些周围感受器的结构或功能。一些特殊感受器（耳蜗毛细胞）或特殊感受器（视神经）的近端轴突常因所处生理结构并不具备弹性，因而容易受到某些导致水肿的化学物的继发损伤。味觉、嗅觉、听觉和平衡觉的传入通路依靠神经节内的感觉神经元，这些神经节正常情况下并不具备血神经屏障。

嗅觉

嗅觉功能依靠有纤毛的双极感觉神经元（感受器），这些神经元生长在后鼻腔的特殊神经上皮中（图 1.7A）。纤毛是气味传导所必须的。含纤毛的神经元正常寿命有限，大约只有 30-60 天，并由基底的干细胞层进行替换。系统暴露于抗增殖药物，如长春新碱（vincristine）和阿霉素（doxorubicin），可以影响正常的感受器细胞替换。腹膜内给予 2-戊烯腈（2-pentenitrile）或 β, β -亚氨基二丙腈（ β, β -iminodipropionitrile, IDPN）会损伤大鼠嗅上皮。

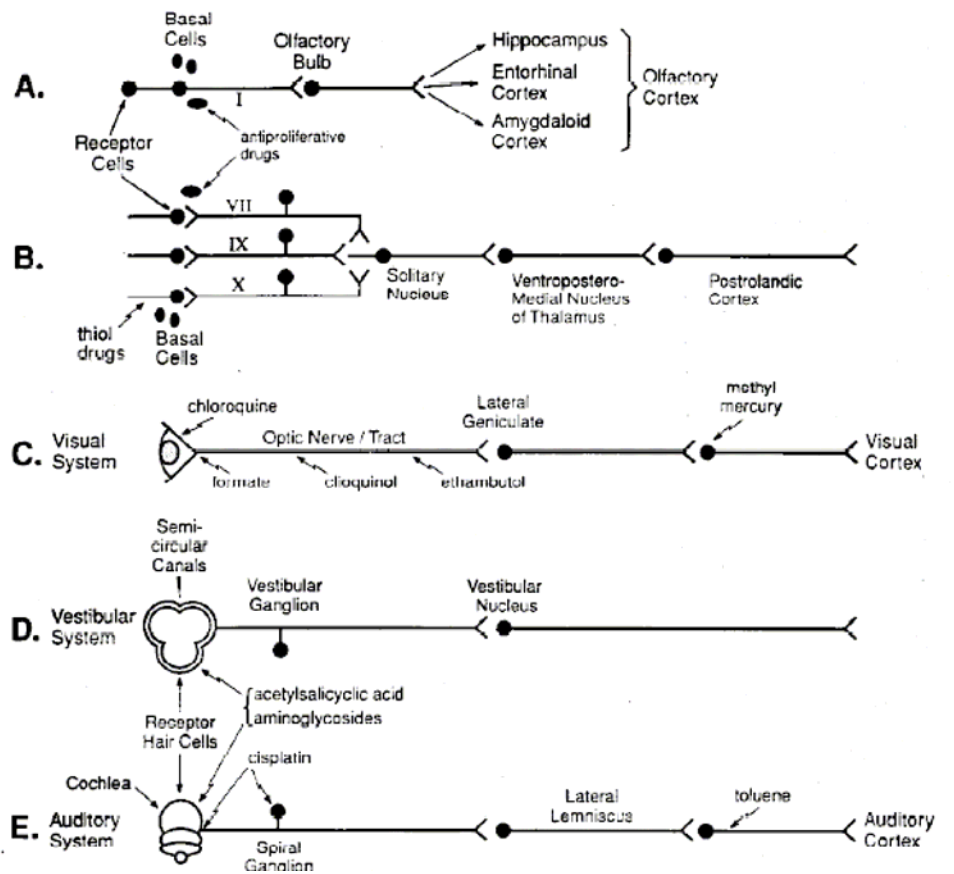


图 1.7. 作用于嗅觉(A)、味觉(B)、视觉(C)、平衡觉(D)或听觉(E)通路的化学物。图左侧为各通路的周围受体。图 A-C 以及 E 为投射至大脑皮层特定区域的传导通路。通路 D 中，从脑干至皮层部分的纤维束未显示。VII: 舌下神经；IX: 舌咽神经；X:迷走神经。

气味觉能力的暂时降低与嗅觉适应有关。甲苯可以导致气味觉的暂时降低。许多处方药、吸毒药品和职业化学物均会导致嗅觉障碍和嗅觉丧失，但是作用机制尚不完全清楚。钙通道拮抗剂硝苯地平 (nifedipine) 和地尔硫卓 (diltiazem) 可能引起短暂的嗅觉障碍。嗅觉能力降低与许多可吸入化学物有关，尤其是有机溶剂。可卡因有血管收缩作用，可能加重鼻中隔穿孔，导致嗅觉丧失。长期职业氧化镉暴露会导致嗅觉丧失。

感受器细胞发出细小的、无髓轴突，并沿着第一对颅神经到达嗅球。在嗅球，它们与中间神经元和输出神经元形成突触连结。输出神经沿着嗅束投射，并终止于嗅皮层。因此，嗅神经是某些因素从外环境进入到脑部的一个多突触通路。狂犬病毒很少经过嗅神经通路进入脑部，然而鱼和家兔的研究表明，铝、锰、镉可以经过轴突转运，经由嗅神经通路进入脑组织。毒物是否可通过此途径进入人脑，目前还不清楚。

嗅神经元对低浓度气味剂具有选择性反应。鼻腔上皮也含有三叉神经的游离末梢，这些末梢非选择性地感受许多挥发性化学物(有机溶剂)。游离神经末梢的放电可以认为是鼻腔刺激所致。

味觉

味觉由分布在舌、咽表面味蕾上的感受器细胞来实现。正常的味觉包括甜、苦、酸、咸；在人类中，后两种味觉可能受阿米洛利 (amiloride) 敏感的顶端Na⁺通道介导。感受器细胞寿命有限，在体内要经过不断的新陈代谢，对抗增殖药物敏感(图 1. 7B)。含巯基药物与味觉障碍相关，如：常用于治疗高血压的血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利 (captopril)；治疗类风湿性关节炎的青霉胺 (penicillamine)；抗甲状腺药物的硫尿嘧啶 (thiouracil)。砷中毒患者常主诉有金属味道，烟草使用者常有遗留的异常味觉。

视觉

光感受器(杆细胞和锥细胞)存在于视网膜的外核层；视网膜的此层细胞紧紧位于眼后部色素上皮(脉络膜)之前，该色素上皮含有黑色素细胞。脉络膜可以结合、隔离许多药物，包括视网膜毒素氯喹。隔离的氯喹暂时释放会对锥细胞和杆细胞产生药物损伤效应，患者会出现色觉(锥细胞)、暗视觉(杆细胞)、中央视觉(暗点)、周边视觉的渐进性改变。

杆状细胞和锥形细胞可以在视网膜的内层和外层之间，依靠水平细胞和无长突细胞，在水平方向传递冲动。冲动还可以垂直地从双极细胞传递到视网膜的输出神经元神经节细胞(图 1. 7C)。非神经节视网膜细胞内的电活性(视网膜电流图)可受许多物质干扰。如强心苷类和三甲双酮药物可以诱导可逆性的改变；其它物质，如氨苯氧基烃(aminophenoxyalkanes)和氯化十四烷基甲代吡啶(myristyl-r-picolinium chloride)可引起形态学的改变。失明草(stypantra glauca)中的Stipandrol 染毒可使啮齿类动物视网膜外核层光感受器丧失。在光能作用下，大鼠视网膜的杆状细胞比锥形细胞对2,5-己二酮的毒效应更为敏感。奎宁(quinine)可以致人类和灵长目动物的视网膜神经节细胞损伤。

神经节细胞轴突投射于视神经盘，在那里它们形成有髓纤维，并组成视神经。视神经在视神经交叉处融合。毒物可能主要损伤视神经纤维的中枢部分髓鞘(六氯酚)或损伤轴突(乙胺

丁醇)。Stipandrol 可以导致髓鞘内水肿，之后轴突变性。影响能量代谢的物质（铊、氰化物）会导致从视乳头黄斑束投射到视神经的轴突近段损伤。氯碘羟喹（Clioquinol）和乙胺丁醇等物质可以引起远端轴突变性，损伤视神经束。2, 5-己二酮染毒的啮齿类动物可出现外侧膝状核末端轴突肿胀。其它物质（如丙烯酰胺、二硫化碳）由于明显地干扰轴突转运，从而引起视神经病变和周围神经病变。在中枢-周围远端轴突病中，由于轴突长度和直径不同，因而其受到的影响程度亦不同。

三个平行通路可以从外侧膝状体核投射到视皮质。甲基汞中毒会引起视皮质神经元损伤。这种情况下，患者可表现为视野同心收缩或全皮质盲，但是视网膜电流图表现正常，视神经、视束或外侧膝状体核形态学未见改变。

平衡和听觉

前庭系统的周围感受器分布在内耳：半规管和耳石器官（椭圆囊、球囊）是两个具有平衡功能的重要器官。感觉感受器毛细胞可以对角加速度的线性改变（耳石）和三维方向（半规管）的改变产生反应。这些细胞被脑干神经元的传出轴突和投射于前庭核的前庭神经节的传入轴突神经支配(图 1.7D)。前庭核中的神经元与颈部姿势和眼球运动有关。前庭小脑接受前庭核的输入信号，参与控制平衡和眼球运动。动眼神经功能障碍，并伴有眼球运动紊乱（斜视性眼阵挛），是十氯酮（chlordecone）职业中毒的典型临床特征。米索硝唑（misonidazole）或甲硝唑（metronidazole）中毒可以损伤大鼠前庭核和上橄榄体，偶尔也可损伤蜗神经核和小脑顶核，导致姿态出现异常。前庭核和蜗神经核损伤也见于 6-氯-6-脱氧葡萄糖或 6-氨基烟酰胺（6-aminonicotinamide）染毒的啮齿类动物以及 1-氨基-6-氯丙烷（1-amino-6-chloropropane）染毒的灵长类动物。

化学物诱导的前庭功能紊乱可能会伴有听力损伤。链霉素（*Streptomycin*）可以严重损伤人类的前庭功能，并导致猫的支配平衡和听觉的感受器细胞发生退行性变。耳蜗 Corti 器的毛细胞可以传导声音。耳蜗内的不同区域对不同频率的声音具有选择性反应。卡那霉素（*kanamycin*）可以破坏豚鼠的基底外侧毛细胞，肾脏损伤的病人服用该药后可能会发生突然的听力缺失。双氢链霉素（*Dihydrostreptomycin*）也可导致严重的听力缺失，但是可能是在服药几个月后发病。听力缺失首先表现为高频音缺失，其次为低频音。其它耳毒性毒物包括乙酰水杨酸、顺铂（*cisplatin*）、卡铂去铁胺（*carboplatin deferoxamine*）、速尿/呋塞米（*furosemide*）、丙咪嗪/米帕明（*imipramine*）。动物实验也发现，一些有机溶剂也具有耳毒性。噪声可以加剧这些药物中某些药物的神经毒性。IDPN、2-戊烯腈（2-pentenitrile）、2-丁烯腈（2-butenitrile, 2-BN）染毒的动物可出现明显的听力、前庭和嗅觉的损伤。IDPN 或 2-BN 急性中毒可损伤大鼠前庭毛细胞，加剧转圈、点头、后退步态等症状；而且还可诱发听力缺失，提示耳蜗内毛细胞损伤。利尿酸（*ethacrynic acid*）和氨基苯磺酸钠（*atoxyl*）联合染毒，可导致大鼠耳蜗内毛细胞和血管纹耳蜗不可逆的损伤。

感觉运动功能

脑、脊髓和周围组织间的传入（感觉的）和传出（运动的）信息需要在很长的通路上传导，因此容易受到许多化学物的干扰(图 1.8)。一些化学物（拟除虫菊酯）可以干扰兴奋性神经膜（轴膜）的电活性，这种影响通常是迅速可逆的，并不诱导神经损伤。其它化学物（六氯酚、溴化乙锭）可以攻击周围神经系统（雪旺氏细胞）或中枢神经系统（少突胶质细胞）的髓鞘或成

髓鞘细胞。在这些情况下，神经纤维要经历局部脱髓鞘以及髓鞘再生等一系列级联反应，因而干扰了正常神经冲动传导，导致功能缺陷。当髓鞘再生发挥作用时，功能也就随之恢复。其它化学物质可以干扰或者破坏神经细胞的核周体。背根神经节的感觉神经元缺乏血神经屏障，因而比脊髓运动神经元更易受到损伤。感觉神经元的缺失可以导致其所执行功能的丧失。

大部分作用于感觉运动功能的化学物，一般并不破坏神经细胞核周体的结构完整，但却不能维持其中枢或周围轴突的正常长度，因为这些轴突要发生远端逆行性变性。中枢-周围远端轴突病（CPDA），或者简称为远端轴突病，是一种最普遍的慢性神经毒性损伤形式（图 1.6D），在人类和动物中，这个病理改变在功能上的表现是周围神经病。在这些功能紊乱中，与长脊髓束远端轴突变性相关的功能障碍常被相似的周围神经损伤掩盖。然而，当周围感觉和运动神经纤维再生和连接重建时，严重的中枢神经系统损伤所致的功能后果可能以持续的临床功能缺陷（痉挛状态、共济失调）形式表现出来。

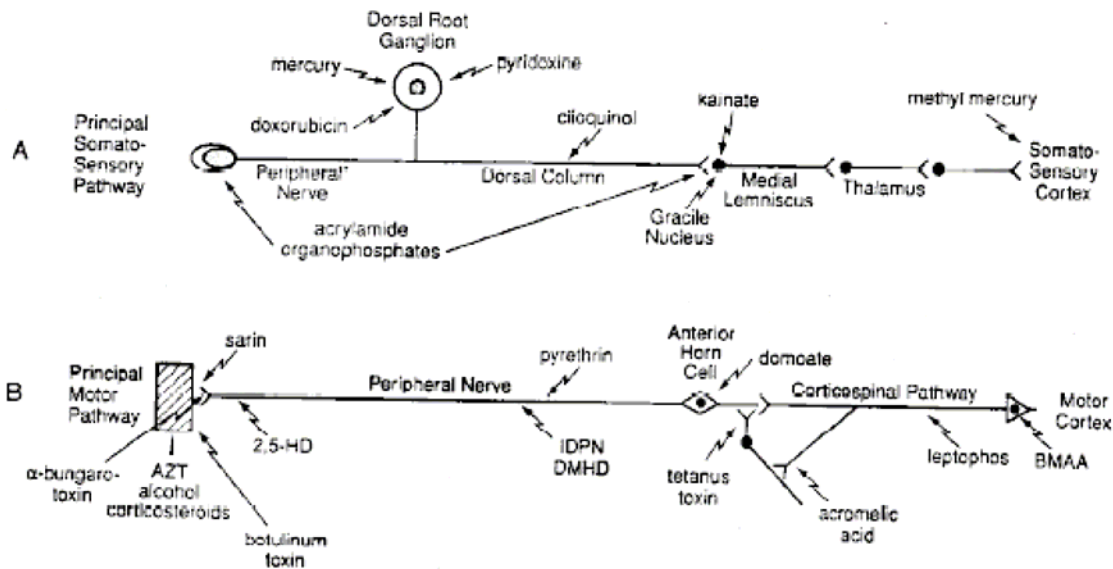


图 1.8. 作用在起源于触觉小体的主要体感通路（A）以及终止于横纹肌的主要运动通路（B）的化学物。AZT: 3'-Azido-3'-deoxythymidine. 2,5-HD: 2,5-hexanedione. DMHD: 3,4-Dimethyl-2,5-hexanedione. IDPN: β,β' -iminodipropionitrile. BMAA: β -N-Methylamino-L-alanine。图 A 中星号*表示对图 B 所列化学物亦易感。

主要的感觉通路

许多化学物可以改变初级感觉神经元的结构或功能，从而干扰躯体感觉功能。这些神经元支配表皮（触觉小体、梅克尔细胞）、深层皮肤（环层小体和Ruffini细胞）、肌肉（梭内纤维）和肌腱（高尔基器）传导运动的周围感受器。机械传导可以引发启动电位，但是系统的丙烯酰胺暴露会减弱环层小体的启动电位(图 1.8A)。在正常状态下，机械性刺激感受器的启动电位达到刺激动作电位的强度后，动作电位就会传送到背根神经节近端，以及背束核、丘脑和躯体感觉皮

质。DDT、鱼肉毒素(ciguatoxin)、除虫菊酯和河豚毒素等毒物可与Na⁺通道相互作用,干扰兴奋性膜,破坏冲动传导,引发颅神经(三叉神经)和周围神经支配部位的反常感觉。

初级感觉神经元的胞体周围具有可渗透的血管,因而血液循环中的物质可以持续地接触这些神经元。阿霉素、甲基汞或维生素B₆可以引起受试动物神经细胞及其中枢和周围轴突消失。吡哆醇中毒,或者给予反应停或顺铂会引起成人远侧末端感觉缺失。CPDA型感觉运动多发性神经病一般并不对初级感觉神经元造成严重损伤,毒作用的表现形式主要是远端轴突逆行变性。实验研究表明,系统的丙烯酰胺、三邻甲苯磷酸酯或异烟肼中毒可以引起背根神经节周围和中央轴突的远端末梢同时损伤。氯碘羟喹则主要引起初级感觉神经元中央轴突的远端变性(图1.6C)。较长的薄束末端常可观察到轴突肿胀和变性,这种相似的变化亦可见于楔束核,但是出现较晚。

在CPDA中,背束核神经元以及其它躯体感觉通路上的神经元并不受影响,这可能是因为这些神经元仅支持相对较短的轴突。然而,如果延长毒物接触时间,远端轴突病变也可见于这些较短的中枢神经系统通路。所以,在CPDA中,轴突的易感性理论上可能是全身性的。同样情况, β, β' -亚氨基二丙腈(IDPN)可以干扰神经微丝蛋白的顺行轴突转运。近端轴突肿胀并伴随神经微丝堆积可出现于神经系统的许多位点,尤其在周围感觉和运动神经元处更为明显。

当海藻氨酸(kainate)注射到侧脑室时,大鼠薄束核中二级神经元可以出现兴奋性毒性的病理改变。其特征为突触前神经末梢完整,但突触后毒素影响的神经元树突严重水肿。

痛觉通路

激活感受伤害的通路可以导致疼痛的感知。伤害性感受器对冷、热和机械刺激均起反应;它们通过细的有髓A δ 纤维(温度性/机械性伤害性感受器)和小的无髓C纤维(多觉型伤害感受器)输送传入冲动到中枢。组织损伤可以通过局部释放血源性产物(5-羟色胺、缓激肽、组胺、前列腺素、白三烯)以及在感觉神经末梢释放P物质,致敏并激活伤害性感受器(痛觉过敏)。P物质(作为神经递质)富集在脊髓背角内伤害性传入神经纤维的中枢端。伤害性信号输入到脊髓背角,然后经5个上行投射通路传递到脑部,其中最显著的是脊髓丘脑的通路。丘脑神经元投射到躯体感觉及相关的皮质。下行通路可以抑制脊髓内的伤害性感受神经元,该通路起源在中脑室周以及导水管周围灰质,在这些位点上,吗啡样镇痛作用可被纳洛酮阻断。

慢性局部疼痛可能通过含辣椒素的制剂局部治疗而缓解。在动物研究中,皮肤反复地应用辣椒素可以导致持续数小时或数天的可逆的功能性脱敏。周围神经直接应用可以导致其传导阻滞,并伴有局部P物质和生长抑素的顺行轴突运输停止,以及辣根过氧化物酶的逆行运输停止;无髓轴突的远端和近端可出现肿胀;无髓纤维和背根神经节的神经元部分丢失;受影响的感觉神经末梢支配的相应区域出现延长的或永久的痛觉消失。成年大鼠的系统暴露可以导致神经肽贮存耗竭,剂量增高时,尚可导致感受痛觉的轴突远端以及感觉神经节内一些相关的神经细胞体变性。部分或全部恢复(大概通过存活的神元体的轴突再生)可能要在几个月后发生。

主要的运动通路

机体的运动功能主要由皮质运动神经元执行,这些神经元的轴突向脊髓投射,一些可以直接与脊髓的前角细胞形成突触,一些则与脊髓中间神经元形成突触,间接调控这些下运动神经元的功能。研究表明,大鼠的中间神经元对一种环状的谷氨酸类似物黑顶杯伞酸(acromelic acid)易感。

运动神经元的胞体对一些兴奋性毒物或者可影响兴奋性毒效应的物质也很易感。运动通路的功能障碍表现很明显，但是病理性改变通常罕见。灵长类动物经慢性 β -N-甲基氨基-L-丙氨酸染毒后，主要表现为锥体功能障碍，并伴有皮质运动神经元染色质溶解以及其它改变。软骨藻酸的系统中毒可以干扰前角细胞和促进肌无力症状。破伤风毒素在脊髓中与甘氨酸能神经末梢结合，降低对运动神经元的抑制性调节，从而导致兴奋性增高和肌肉痉挛。编码谷氨酸载体基因序列的反义核苷酸可以引发实验动物的神经退行性变，这可能是由于细胞外谷氨酸浓度增高，并导致兴奋性毒性。

一些干扰轴突转运的物质可以对脊髓前角细胞以及初级感觉神经元产生明显的作用。能够阻断顺行、慢速转运的化学物质可以导致神经微丝在神经细胞体(铝)、轴突近端(3,4-二甲基-2,5-己二酮, IDPN)、中间(3-甲基-2,5-己二酮)或远端(2,5-己二酮)积聚。然而这一现象是由于转运物质特性改变，还是由于转运系统的特性改变目前尚不清楚。其它物质可以可逆地(丙烯酰胺)或不可逆地(有机磷)干扰快速轴突转运；一些物质在逆行轴突变性之前，可以导致管泡状结构在末梢(巯基吡啶锌)和远端(磷酸三邻甲苯酯)积聚。相似的变化也可见于脊髓的锥体束中皮质脊髓纤维的远端末梢。如果周围神经变性严重(鼠李中毒)，脊髓前角细胞亦可出现染色质溶解。通常情况下，末梢轴突再生和轴突芽生的髓鞘化在中毒期就已经开始。然而，丙烯酰胺可以阻止或延缓周围神经的轴突再生，但目前机制还不清楚。

运动神经元也容易受到一些干扰冲动传递(河豚毒素)或神经肌肉接头突触传递的毒物的损伤。一些毒物作用在突触前，降低(肉毒杆菌毒素)或增加(α -黑寡妇毒蛛毒素)神经传递；一些物质(氨基甲酸酯)抑制乙酰胆碱酯酶的酶活性，该酶正常情况下终止突触后活化；其它物质(α -银环蛇毒素)干扰突触后乙酰胆碱受体激活。促进突触传递的物质(胆碱酯酶抑制剂)可以导致局部的接头下肌肉纤维破坏，并伴有继发的运动神经末梢损伤。主要影响横纹肌的药物(皮质类固醇类)与化学物(酒精)将在第二章讨论。

许多物质通过干扰髓鞘完整性(六氯酚)，进而破坏运动神经功能。脊髓神经根较周围神经更容易受到影响，目前原因尚不清楚。通常情况下，大口径有髓纤维的长结间以及具有厚髓鞘的部位最先发生节段性脱髓鞘。脱髓鞘后，即使中毒还在继续进行，雪旺氏细胞通常立即占据轴突的裸露部位，建立缩小的轴突区并生成髓鞘。节段性脱髓鞘和髓鞘再生可能在单个神经纤维中同时发生。髓鞘缺失一般对称性发生，在金硫丁二钠(Sodium Aurothiomalate)治疗期间突然出现非对称的肌力减弱，提示有免疫调节的脱髓鞘发生。

小脑

小脑中包含超过大脑半数以上的神经元；它通过影响主要运动通路的输出来间接控制运动和姿势。小脑损伤可能导致运动的错误编制和执行。肢体运动和眼球运动的协调可能丧失，平衡功能也会受到损伤。

躯体感觉信息通过苔状纤维通路到达小脑，这一通路包括脊髓小脑束末端，在实验性毒物所致的中枢-周围远端轴突病(丙烯酰胺)中容易受到损伤(图 1.9)。颗粒细胞和高尔基氏细胞可以形成局部回路，以降低颗粒细胞对浦肯野细胞的兴奋性驱动。甲基汞中毒可以影响人、猫、大鼠的颗粒细胞及高尔基细胞，导致全身明显共济失调。L-2-氯丙酸(L-2-Chloropropionic acid)经口染毒可致大鼠出现运动异常并伴随颗粒细胞坏死。攀缘纤维起源于下橄榄核(延髓)，它为浦肯野细胞提供了另一兴奋性传入途径。3-乙酰吡啶(3-acetylpyridine)可作用于下橄榄核，染毒的大鼠和小鼠均可表现出共济失调、肌肉动作失调和肢端震颤。橄榄小脑投射也参与

调节伊波加因 (ibogaine) 诱导的浦肯野细胞变性。浦肯野细胞是小脑的唯一输出细胞，对缺氧和相关的状态（急性氰化物中毒）非常敏感。在铊中毒和急性铅中毒性脑病中，浦肯野细胞的数量均可减少。

基底神经节

5 个较大的皮层下神经核参与组成基底神经节：尾核和壳核（纹状体）、苍白球、下丘脑核和黑质，它们的作用是控制运动功能的质量。这些核团共同调控额叶皮层的运动功能。尾核和壳核（纹状体）损伤尤其与舞蹈症（不可预知的、简单的、突然运动）有关；下丘脑核损伤表现为对侧偏侧抽搐症（四肢的投掷动作）；黑质的密部损伤表现为帕金森综合征（运动不能-强直综合征）。

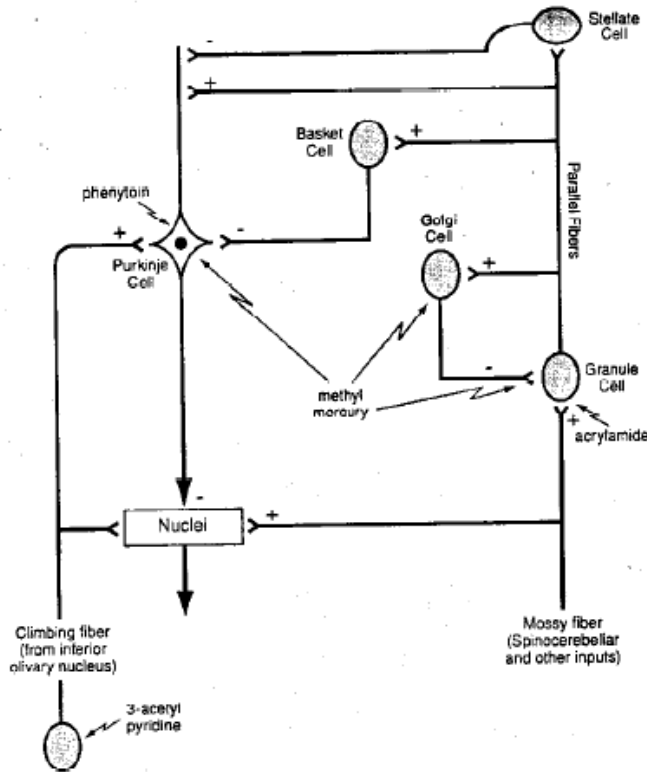


图 1.9. 作用于小脑通路的化学物。+为兴奋性通路，-为抑制性通路。

皮质纹状体纤维向基底神经节提供主要的兴奋性（谷氨酸能）输入。阻碍能量代谢和促进谷氨酸介导的兴奋性毒性（3-硝基丙酸）的物质能引起壳核神经元损伤和组织坏死。一氧化碳中毒可以影响苍白球和黑质网状部；在甲醇中毒中，壳核特别容易受到损伤。锰中毒可以损伤除黑质纹状体途径以外的所有基底神经节皮质下细胞核团。MPTP 可选择性地损伤人类和灵长类动物的黑质致密部。破坏基底神经节可能损伤不随意运动（震颤、舞蹈病、偏身颤搐），导致姿势和肌肉张力改变（张力障碍），和/或运动不能和迟缓（帕金森氏综合征）。神经中毒性运动紊乱包括帕金森氏综合征（二硫化碳、乙醇、锰、汞、MPTP），震颤（酒精戒断、砷、咖啡因、铅、汞），舞蹈病（酒精戒断、一氧化碳、锰、汞、铊、甲苯），以及张力障碍（3-硝基丙酸）。

许多医疗实践中常用药物可致锥体外系的功能性紊乱。与这些药物毒副作用相关的运动紊

乱包括静坐不能:坐立不安,尤其腿;颤搐(苯妥英);舞蹈病(苯丙胺、抗抽搐剂、抗胆碱能药物);张力障碍:持续肌肉收缩伴随缓慢扭动(抗抑郁药,如 amitryptaline);肌阵挛:突然、短暂的休克样无意识动作(单胺氧化酶抑制剂);帕金森氏综合征:肌肉强直,运动的幅度和速度降低(锂、多巴胺耗竭剂/受体阻滞剂);迟发性运动障碍:口面部、舌部、咀嚼运动迟缓性发作(精神抑制药);震颤:部分身体有节奏的振颤,通常有固定的周期(多巴胺激动剂,神经镇静药,三环抗抑郁剂);局部抽搐症:突然、习惯性肌肉运动和发声(L-多巴、神经镇静药、苯妥英)。

自主的运动系统

自主神经系统(肠道、副交感神经、交感神经)的功能是维持内环境稳定和对外部环境的需要作出快速反应。不像脊髓中的神经元,自主神经系统的效应神经元存在于具有渗透性血管的周围神经节。交感神经和副交感神经的神经元调节着瞳孔、泪腺和唾液腺、气道、心脏、胃肠系统、膀胱、外生殖器、血管、以及毛囊的功能。这些节后神经元可被脑干核团以及脊髓的节前神经元所激活。节前神经元接受来自下丘脑的输入信号;下丘脑也可经由内分泌系统,通过激素调节自主功能。

乙酰胆碱是所有的节前自主神经纤维,所有的节后副交感神经纤维,和一些节后交感神经纤维的主要神经递质(图 1.10)。具有选择性阻断烟碱样乙酰胆碱受体(箭毒,六烃己胺)作用的药物可以降低神经节的输出。二甲基苯基哌嗪(Dimethylphenylpiperazinum)可以激活乙酰胆碱受体活性。毒蕈碱受体可以调解乙酰胆碱对自主效应细胞的影响,该受体可被阿托品阻断,被某些蛇毒中的毒蕈碱毒素所激活。具有抗胆碱酯酶作用(fasciculins、有机磷)的物质能够刺激交感神经和副交感神经的活性,有时(沙林)可以造成严重的临床后果(胆碱能危象)。

去甲肾上腺素是节后交感神经纤维的主要神经递质。 α -甲基酪氨酸可以阻断神经递质合成。胍乙啶(guanethidine)能够阻断去甲肾上腺素释放。酪胺和苯丙胺可以促进神经递质的释放,同时引发类交感效应。利血平(reserpine)阻碍突触小泡对胺的重吸收,因此可以耗竭突触递质。实验中发现,系统给予6-羟多巴胺可以损伤肾上腺素能的神经末端(化学性交感神经切除术)。

实验研究表明,除外乙酰胆碱和去甲肾上腺素,自主神经元尚能合成、释放并感应其它神经递质。除了ATP,肠道血管活性肽(VIP)和神经肽Y族已确定具有递质功能,其它的候选递质和神经调质包括脑啡肽、生长激素抑制素、胆囊收缩素、降钙素基因相关肽(CGRP)、P物质。辣椒辣素可在脊髓神经末梢刺激释放P物质、生长抑素、CGRP(非传统神经递质),并通过其它机制影响心血管功能、内分泌控制机制、体温调节(经由下丘脑视前区的辣椒辣素敏感的热敏神经元起作用)。辣椒辣素敏感的初级感觉神经元含有P物质、CGRP、神经激肽A、生长抑素和VIP;这些递质或调质在接受辣椒辣素刺激后,可从周围感觉神经末梢释放。其主要功能是在周围感觉神经末梢处调节血流速度、血管渗透性和节后交感传入纤维的活性。

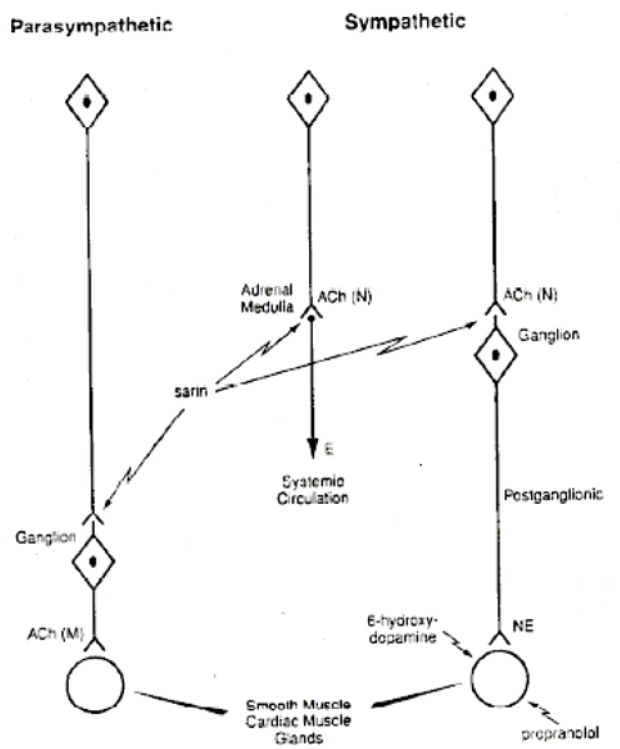


图 1.10. 作用于自主运动系统的化学物。ACh(N): Acetylcholine/nAChR; ACh(M):Acetylcholine/mAChR; E: Epinephrine; NE: Norepinephrine.

几种中毒性神经病可以影响机体自主神经系统，其临床表现可能轻微或者明显。由于自主神经纤维轴突一般比较小，因而和中毒性远端轴突病的感觉运动纤维相比，可能易感性较低。猫丙烯酰胺中毒的试验研究证实了这一观点，即只有当周围神经严重损伤时，才会出现迷走神经（比内脏神经更易受影响）的病理改变。受影响的功能包括主动脉弓压力感受器反射和肠系膜血管床的血管运动控制。丙烯酰胺、砷和无机汞慢性中毒的特点是出汗异常。有报道表明，马来酸哌克昔林(perhaxiline maleate)接触，可能引起体位性低血压和乏氏指数(Valsalva ratio)异常。当使用长春新碱治疗恶性肿瘤时，患者可在数天内出现自主功能紊乱，这可能是由于无髓轴突对该药尤为敏感所致。

下丘脑、海马和边缘系统

下丘脑和与其相关的边缘结构可以调节内分泌和自主神经系统，从而直接维持内稳态，它也可通过新皮质来控制唤醒、情绪和动机行为功能而间接维持内稳态。下丘脑调节机体的一些重要功能，可受到许多化学物非特异影响。这些功能包括温度、心率、血压、血渗透压、昼夜节律控制和水、食物的摄取。小鼠在幼仔期给予谷氨酸、天冬氨酸或磺丙氨酸，可以导致下丘脑弓状核损伤并且发展为肥胖症、骨骼发育障碍、不孕不育、腺垂体和生殖腺发育不全，并伴随生长素、催乳素和泌乳素在下丘脑、脑垂体或血浆中的浓度异常降低。目前还没有研究探讨人类的肥胖症是否与早期接触食物中兴奋性氨基酸有关。利血平可以影响下丘脑和边缘结构的5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经输入，在受试者中可以引发有害的中枢神经系统效应（抑郁、困

倦、疲惫、意识错乱)。

下丘脑从海马接受主要的神经输入，海马有储存陈述性记忆的功能。海马神经元接受到一系列兴奋性刺激之后，可以表现出长时程增强（一种可能的记忆基础）。兴奋性的输入由海马下脚发出，之后到达齿状回的颗粒细胞，然后从颗粒细胞经由穿行通路到达 CA3 区域的锥体细胞，最后经 Schaffer 侧枝从 CA3 神经元到达 CA1 的锥体细胞。CA1 和 CA3 神经元富含谷氨酸受体，因此对缺氧和谷氨酸类似物敏感。软骨藻酸(Domoic acid)是红藻氨酸的类似物，能破坏人脑相应的 H1、H3 区域，从而干扰记忆功能。其它可以破坏海马神经元的化学物质包括三甲基锡，三甲基铅和索曼。它们的毒效应可能是间接来源于药物诱导的癫痫发作（导致缺氧），而不是由于药物直接的神经毒作用。神经毒剂索曼可以破坏海马神经元，这主要是通过干扰突触前胆碱能调节，从而影响谷氨酸能和 GABA 能神经输入所致。

海马的神经输出是一个较长的、具有髓鞘的通路，主要投射到乳头体和下丘脑。经 2, 5-己二酮染毒处理的猫，其乳头体可表现为六碳类毒物神经病的典型轴突肿胀。氨己烯酸(Vigabatrin)是一种 GABA 转氨酶抑制剂，狗经氨己烯酸染毒，可以出现穹窿和视神经束髓鞘内水肿。

发育神经毒性

影响人类对外源性化学物反应的主要宿主因素是发育阶段。对于胎儿，母体血液是外源性化学物的主要来源；内部的化学物可能通过胎盘扩散，进入胎儿的循环系统，到达发育的神经系统。一些化学物质（如有机砷）可以在胎盘中累积，因而可使子代免受毒物暴露接触。在胎儿表皮角质化之前，大约从怀孕的 20 周开始，有毒物质可以通过羊水扩散进入到发育期的胎儿。出生后机体则可通过胃肠、肺和皮肤所提供的部分或全部屏障，使其免受外部化学物的接触。

在发育期，成熟期和生命晚期，决定或影响对化学物反应的内在神经因素是不同的。在发育期，组织对化学物的反应主要由胎儿的生长阶段和组织构成所决定。当组织内细胞正在进行有丝分裂，迁移或分化时，化学物可对组织形成产生明显的影响。然而，若在这些组织形成事件发生之前或之后给与同样的毒物，则并不诱导类似的组织变化。对化学物易感的另一发育阶段是神经连接建立，突触发生和髓鞘形成时期。在正常发育过程中，多余神经细胞可以通过程序性细胞死亡（细胞凋亡和非细胞凋亡）得以消除，这一过程也是化学物干扰的另一潜在靶作用位点。

发育阶段可决定人类对具有潜在神经毒性化学物的反应。例如，怀孕母体服用抗抽搐剂丙戊酸钠，可致婴儿出现先天性畸形，包括神经管缺陷；而成人丙戊酸钠神经毒性的特征则是震颤、精神错乱、帕金森综合征。母体使用镇静剂有引起周围神经病的危险，而母体服用反应停可导致婴儿缺肢(畸形)和短肢。

神经发育的敏感期

化学物、剂量以及暴露持续时间是决定成年动物与人体对神经毒物反应的主要因素，但是对处于发育中的机体而言，暴露时间是决定外源性化学物影响的重要因素。这是由机体的发育阶段以及器官对存在于出生前后的任一阶段化学物的易感期决定的。化学物可能引发胎儿死亡，生长迟缓，早产，后代行为或功能紊乱。致畸化学物可以导致神经系统和其他器官的结构异常，这些结构异常可在出生时或出生后表现出来。

在大脑发育的敏感期（大鼠怀孕的 5~10 天）接触特定的化学物（维生素 A），可能导致明显的永久异常，包括无脑畸形和脊柱裂。相反，给予怀孕 12 天的大鼠相同的化学物就不会影响大脑的发育。同样，若在神经管闭合期（怀孕第四周），发育的胎儿接触某些化学物，可能导致尾部（脊柱裂）或颅部（无脑畸形）缺陷。但是，一旦神经管闭合，脑组织正在进行区域性分化，毒物则可能导致脑部大体结构异常，如前脑无裂畸形(prosencephaly)。

在神经发育的胚胎阶段，细胞增殖、迁移和分化使得胎脑逐渐增大。化学物干扰可以显著影响并限制大脑的生长（小头畸形）。甲基氧化偶氮甲醇（MAM）是具有较强遗传毒性的化学物质，对怀孕 14~16 天（但不是 17 天）的雌性大鼠进行MAM肠道外注射染毒，可致子代大鼠大脑生长受限。生后 28 天病理检查时，可见大脑半球体积呈剂量依赖性减小。孕鼠于 12~14 天接触乙基亚硝基脒（ENU），同样可致子代脑体积呈剂量依赖性减小。乙基亚硝基脒像MAM一样，通过形成永久加合物（O⁶-烷基鸟嘌呤）使得DNA烷基化。大鼠胚胎于第 14 或 15 天时接触ENU，其大脑皮层仍可正常分化为六层，但是大脑皮层比较薄，神经元的数量降低。相反，怀孕 20 或 21 天时接触ENU，神经元数量仅见少量减少。

人脑的最后发育阶段，尤其是小脑，主要是在怀孕的后期以及生后继续进行。从怀孕 6 个月到出生后的一年半，小脑的外部颗粒细胞层开始释放不同的细胞类型，这些细胞朝着分化的浦肯野细胞层内向移动，相继可形成颗粒细胞、篮状细胞和星状细胞。在啮齿类动物中，像 MAM 这样的化学物质，可以干扰外颗粒层细胞的增殖，因而减少了可以向内移动并形成内颗粒细胞层的细胞数，导致小脑发育不全，并伴随异位和多核的细胞。

出生后的神经发育，主要以树突分支、突触发生和髓鞘形成为主，这些都可能被外源化学物所破坏。

神经元分支的敏感性 当大鼠甲状腺功能不全、接受电离辐射或是在新生期禁食，可以导致其树突和树突棘的发育缺陷。给新生期大鼠以 MAM 染毒，浦肯野细胞树突棘上可具有正常的突触后密度，但是这些树突棘缺乏相邻的突触前成分。营养不良和慢性铅中毒均可延缓神经元/轴突的生长与成熟。

受体可随发育而变化 甘氨酸受体的 α -亚基具有几个异构体，在发育期受转录调节。所以，成熟啮齿类动物的脊髓甘氨酸受体对于番木鳖碱比新生期有着更高的亲和力。

发育期神经毒性反应不同于成熟期 成熟的突触前和突触后环路似乎是启动出生后啮齿类动物纹状体和小脑对谷氨酸盐类似物—红藻氨酸敏感性的必需条件。发育未成熟的鼠脑对NMDA神经毒性的反应较成熟大鼠强，该毒性反应在生后7天就可发生。新生大鼠（1-12天）皮下注射辣椒辣素可以引起背根和脑神经节内含有P物质、神经肽的小感觉神经元完全丧失，因此中枢和周围轴突消失。这可以导致伤害感受和神经元局部效应器功能的永久缺失，包括膀胱壁含P物质的神经元介导的膨胀性排尿反应。其他的异常功能可以表现在以下方面：疼痛避免反应、体温调节、神经内分泌、内脏反射以及饱食感。

发育期髓鞘形成的敏感性 神经胶质细胞和髓鞘形成细胞的发育受生长激素的控制。髓鞘的形成主要发生于孕后期和出生早期。胆固醇代谢的抑制剂可以诱发少突胶质细胞和中枢神经系统髓鞘的退行性改变。曲帕拉醇（triparanol）或反式 1,4-二（p-氯苯氨基甲基）环己烷二氢氯化物(trans-1,4-bis(p-chlorobenzylaminomethyl)cyclohexane dihydrochloride)可以阻断胆固醇的生物合成，染毒的动物可出现少突胶质细胞变性，以及邻近轴突处细胞断裂，并出现

髓鞘空泡、脱髓鞘以及轴突退化。断乳大鼠进食含砷饮食，可出现周围神经节段性脱髓鞘和髓鞘再生，这可能与胆固醇生物合成的破坏相关。因为砷抑制角鲨烯环氧酶（squalene epoxidase），此酶参与胆固醇的生物合成，因此，坐骨神经内的固醇合成可明显受到抑制，新合成的角鲨烯在雪旺氏细胞中积聚。年老的动物并不出现砷诱导的神经病变，这可能是由于老年动物胆固醇和髓鞘的生物合成降低，因而对砷的易感性也就消失。怀孕的母羊若在整个怀孕期到小羊出生一个月内一直进食金属钼，则会导致幼仔发生“共济失调”，这与运动神经元的损坏和髓鞘的缺失有关。

胎儿及新生儿中毒综合征

化学物很容易进入发育期的神经系统，这是因为具有特殊保护作用的微环境只有在出生后才具有完整的隔离保护作用。发育期中的 CNS 和 PNS 的各种构成组分也最终要在这一具有特殊保护作用的微环境中独立开来。系统分布的化合物，例如铅盐，一般来说在成人中不会引起脑损伤，但很容易进入新生的动物和婴儿脑部，并导致严重的脑病。6-羟基多巴胺对新生儿的毒效应也较成人高出许多。啮齿类动物接触六氯酚，可致幼仔出现脑积水、无眼、眼小畸形以及腭裂。胎儿接触化学物质可能引起脑组织和其他器官的结构和/或功能的改变。

在动物中，大约有 1300 种化学物已被确认为致畸原；在人类中，大约也有 20 种左右。乙醇至少是 9 种哺乳动物和人类的致畸原（胎儿酒精综合症）；有报导表明，千分之七的活产儿具有不同程度的胎儿酒精综合症。母体吸烟与子代的“胎儿烟草综合症”有关。对于人类和动物，过量的维生素 A 和 D 也是致畸原；对于小鼠，过量的维生素 D、维生素 E、维生素 K 会导致子代畸形。无机汞和有机汞对于人和动物都是致畸原。脐带血铅水平与轻度致畸的风险呈剂量反应关系，出生后神经行为发育以及智力测试均有可能降低。孩子的智力发育迟缓可能与父母亲的铅或铬暴露相关；这也在汞中毒的病例中得到证实。

多种致畸效应已在实验动物研究中有所报道，这可能与一些物质的过度暴露有关。这些物质是金属硼（脑与骨骼缺陷），氯化镉（脑积水，眼睛和骨骼缺陷），砷酸铊（多种畸形）和氯化铬（露脑畸形和骨骼缺陷）。

- 1、母体接触汞化合物可以引起出生缺陷，缺陷可能涉及神经系统。胎龄 6-8 个月时接触，后果最为严重。怀孕妇女经口接触有机汞（硫化甲基汞，氯化甲基汞，双氰胺甲基汞），可能没有任何症状或者表现出一些症状，但是子代在出生后早期，可以出现严重的神经损坏体征。小头畸形表现较为明显。抽搐、脑性麻痹、智力迟钝、自主运动损伤、失明、耳聋、易激惹、不正确的情感表达以及语言障碍，这些都是婴儿甲基汞中毒（Minamata 水俣病）可能出现的一系列症状。氯化甲基汞(Methylmercuric chloride)是许多不同种属动物的中枢神经系统致畸原。给怀孕的小鼠施以双氰胺甲基汞(Methylmercuric dicyandiamide)，可以诱导脑和腭的缺陷、腭裂以及出生后行为变化。乙酸苯基汞(Phenyl mercuric acetate)可引起小鼠中枢神经系统、眼睛和尾部缺陷。
- 2、母体接触各种化学物质能导致胎儿异常。最普遍的例子是胎儿酒精综合症，过度饮酒的母亲所生育的孩子中 10%~15%可患有酒精综合症。这些儿童认知功能可受到损害，表现为智力障碍和学习能力差，并伴有生长缺陷、面部畸形、偶发的心脏和骨骼异常。若在怀孕期间过度饮酒，估计约有 40%的母亲所生育的孩子出生后会出现认知和行为（注意力分散）异常但没有生理畸形。
- 3、母体使用抗抽搐剂（苯妥英、卡马西平、扑米酮或丙戊酸盐），可能导致胎儿出现抗癫痫药

物综合征，包括脑（小头畸形）、认知或运动功能、颅面部、四肢和其它异常。

- 4、胎儿暴露于母体内的可卡因可能引起小头畸形，脑结构异常或者脑部出血性损害。新生儿可卡因暴露综合征表现为喂养不良、易激惹、震颤以及睡眠方式异常。
- 5、人类和灵长类(动物)暴露于大麻，其后代可能会出现视反应降低和听觉反应增强，这些现象在出生后的几周到几个月内会消失。

对动物有潜在致畸性的娱乐性违禁药品包括麦司卡林(mescaline)、大麻和可卡因。对农场动物有致畸性的农场植物包括紫云英属(*Astragalus*)和棘豆属(*Oxytropis*)疯草，毒茴属毒芹(*Comum-coniine*)、曼陀罗(曼陀罗属)、银合欢属(*Leucaena*)、羽扇豆属(*Lupinus*)、烟草(烟草属)以及假藜芦类(藜芦碱)。被人类用来做药的植物(蛇根碱、长春药碱、秋水仙碱、阿托品、莨菪碱、东莨菪碱、筒箭毒碱、麦角胺、毛果芸香碱、毒扁豆碱、麻黄碱、可待因、吗啡、可可碱)对小鼠或大鼠，或是两者都是致畸原。奎宁与南美栗鼠的中枢神经系统异常，兔子的颅神经缺陷，豚鼠的内耳缺陷，以及人类的听觉神经发育缺陷有关。从西印度西非荔枝果提取的次甘氨酸 A 和 B 对大鼠是致畸原，对人类的作用尚未确定。马铃薯含有一种对大鼠和仓鼠有致畸性的物质(澳洲茄胺(solasodine))。但对人类而言，母体进食腐烂马铃薯与后代神经管畸形之间的关联还没有被证实。

尽管大部分实验动物对此并不敏感，但是把含有龙葵胺(Solanidine)(茄属苷类生物碱 α -茄啶和 α -卡茄碱的糖苷配基)的马铃薯芽，或是含有螺旋甾碱烷的野生茄属对仓鼠进行经口染毒，这些田鼠所生子代会出现露脑畸形，脑膨出(脑疝)，猴头畸形(鼻腔缺陷)，单侧无眼(单眼)和裂腭等颅面畸形。

从结构上说，螺旋甾碱烷在甾体的框架上结合了 oxazaspirodecane 组分，因而该物质是否具有致畸性取决于 F 环上的氮及其所处构象位置。澳洲茄胺是致畸化合物，存在于可食用的茄属植物(*S. melongene*, *S. quitoense*)和一些栽培的马铃薯(*S. tuberosum*)中，其啶啶环上的 N 原子位于甾体平面下边；相反，番茄碱的 N 原子位于 β 位置(在甾体平面上边)，所以没有致畸性。番茄碱是番茄属植物番茄素的甾类配基。然而， α -茄碱， α -卡茄碱和茄啶的氨基氮和不共享的电子对位于甾体平面上方，这三种物质对仓鼠都有致畸性。由于等摩尔甾体甾类生物碱和它们的甾类配基所致畸形的发生率相同，因而甾类生物碱的低聚糖成份看来并非是致畸原传递给胎儿所必需。

化学物致中枢神经系统和周围神经系统的肿瘤生成

接触外源化学物是否引起人类中枢神经系统肿瘤，目前这一结论尚未证实。成年人的原发恶性肿瘤普遍源于神经胶质细胞，尤其是星形胶质细胞(星形细胞瘤)。源于神经元的肿瘤(神经节细胞瘤，神经细胞瘤)，以及兼具神经元和神经胶质特性的肿瘤(神经节细胞瘤)则较为罕见。在儿童中，头颅照射是唯一与恶性脑瘤(主要是神经鞘瘤和脑脊膜瘤)风险增加相关的因素。在成人中，危险因素包括职业的氯乙烯或二氯甲烷暴露。人群和实验动物研究证实铅暴露与神经胶质瘤发生的风险存在相关。对于不同品系大鼠的实验研究也发现，饮用含有高浓度丙烯腈的水(500ppm)可以增加镜检下原发脑肿瘤的数量，但是对丙烯腈接触工人的流行病学调查研究却没有发现过度的“脑癌”发生。恶性肿瘤患者采用具有潜在致癌性的抗肿瘤药物治疗后，似乎并不增加其后期出现对化学物引发的原发中枢神经系统肿瘤的危险。

局部或系统接触各种化学致癌物，能够诱发神经细胞恶性转化，并导致肿瘤形成。例如，在啮齿类动物的颅内直接注入甲基胆蒎(*methylcholanthrene*)，神经胶质细胞和脑膜细胞可以转变为高度间变的肿瘤。在发育期、出生后或成年时，系统给予某些化学物可能诱导肿瘤形成；这些活性化学物包括芳基二烷基三氮烯(*aryldialkyltriazenes*)、烷基亚硝基脲(*alkylnitrosoureas*)和大量的其他烷化剂，例如二烷基硫酸盐 *dialkyl sulfates*、烷基甲磺酸盐(*alkylmethanesulfonates*)、丙烷基磺酸盐(*propanesulfone*)、丙烯亚胺(*propyleneimine*)、丙烯腈(*acrylonitrile*)、氯乙烯、氧化乙烯和二氯甲基醚(*bis(chloromethylether)*)。某些化学物一次接触，就会穿过胎盘屏障引起大鼠神经系统的恶性肿瘤，如乙基亚硝基脲(*ethylnitrosourea*)、二乙基肼(*hydrazoethane*)、氮乙烷(*azoethane*)和偶化氧氮乙烷(*azoxyethane*)等。

形成活性组分、亲电子剂或自由基的致癌物，可与含有亲核位点的大多数细胞大分子，包括DNA发生共价反应。这些遗传毒物通过共价反应对DNA进行化学修饰，导致DNA加合物形成，从而引发恶性转化。DNA修复酶系统可清除DNA加合物，因而可使致癌物影响的细胞得以恢复。然而，如果在酶诱导的修复发生之前，具有损伤DNA的细胞进入DNA复制S期，则可能引起永久性的基因组改变(点突变)。新生儿、幼小动物和人类对致癌物比较敏感，很大程度上是由于它们具有较高的细胞复制率。在发育期，限制食物摄入可以降低细胞复制率和肿瘤的发生频率，特别是在非神经内分泌敏感的器官。

实验研究表明，以乙基亚硝基脲(ENU)在妊娠期13~23天对大鼠进行染毒，可以导致子代出现恶性肿瘤，并呈剂量依赖反应关系。这些恶性肿瘤主要出现在脑部、脊髓、颅部和周围神经。对具有潜在致癌性的ENU，大鼠胚胎脑组织对它的敏感度大约是成熟神经组织的50倍，而小鼠在发育期和围产期有着相对较低的敏感度。灵长类动物妊娠早期接触ENU，可致子代大脑、脑干和小脑处发生肿瘤。

神经系统对遗传毒性致癌物的反应遵循两条主要原则。一是神经细胞修复DNA损伤的能力；第二条是神经胶质细胞相对于神经元的差异敏感性。由于大部分神经细胞处于有丝分裂后期，它们对于遗传毒物诱发肿瘤的形成并不敏感，因而通常情况下，神经元性的肿瘤可能要比神经胶质细胞肿瘤更为少见。体现该原则的一个例子就是：产前或产后暴露接触亚硝胺类物质可致大鼠神经性瘤。在这一方面，虽然偶有神经元瘤性转化的报道，但是大部分中枢神经系统肿瘤是由少突神经胶质细胞、星形细胞或室管膜细胞转化来的，大多数周围神经系统肿瘤由瘤性的雪旺氏细胞转化而来。在体外，神经细胞中的DNA修复系统受氮芥影响的程度强于星形胶质细胞中DNA修复系统。第二个原则是脑与其他器官DNA损伤修复的效率不同。具有遗传毒性的烷化剂可以引发各种DNA加合物的形成，它们中的一些(例如7-甲基鸟嘌呤)相对来说是无毒的，因为非酶的脱嘌呤作用可使其毒性自发消失；相反，另外一些(O^6 -甲基鸟嘌呤)是促诱变剂，它们在DNA合成后可引发点突变。受这种形式损伤的DNA可通过选择性地转移烷基得以修复，该烷基在 O^6 -烷基鸟嘌呤转移酶的作用下，从鸟嘌呤的 O^6 位置转移到修复酶的半胱氨酸组分上，并将修复酶灭活。 O^6 -烷基鸟嘌呤转移酶广泛分布在组织中，在经过甲基亚硝基脲(MNU)或ENU染毒的幼年或成年动物中， O^6 -甲基鸟嘌呤加合物在肝和肾清除的速度要比脑快得多。MNU一次染毒，6个月后，在其大脑的DNA中仍可检测到四分之一的 O^6 -甲基鸟嘌呤加合物。这说明大鼠中枢神经系统肿瘤是由烷化剂(如亚硝基脲)选择性地引发的。这可能是因为在细胞复制过程中，神经胶质细胞的DNA结构一经改变，则变得比较固定，这一点与肝、肾细胞中DNA损伤的快速修复恰好相反。然而，沙鼠虽然具有MNU诱导的DNA加合物的持久性，但是对脑肿瘤并不敏感。

结合这两条原则，说明神经细胞修复DNA损伤是一缓慢的过程。神经胶质核DNA与神经

胞核 DNA 受 MNU 烷基化的程度相同, 但 DNA 修复速度是否相同还不为所知。事实上, 处于分裂后期的神经元 DNA 修复问题还没有引起肿瘤生物学家们的关注, 因为这些细胞很大程度上对肿瘤转化不甚敏感。目前, 生物学家正在对具有 DNA 过度损伤但修复不足的成熟神经细胞的远期效应进行研究, 这可能与神经变性疾病的年龄相关变化及诱导有关。

(段化伟 刘清君 译; 杨东仁 校)

参考文献

- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (1996) *Neurology in Clinical Practice*. 2nd Ed. Butterworth Heinemann, Newton, MA.
- Brust JCM (1993) *Neurological Aspects of Substance Abuse*. Butterworth-Heinemann, Boston.
- Chang LW, Dyer RS (1995) *Handbook of Neurotoxicology*. Marcel Dekker, New York.
- Dukes MNG (1997) *Meyler's Side Effects of Drugs. An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions*. 13th Ed. Elsevier, Amsterdam.
- Falconer IR (1993) *Algal Toxins in Seafood and Drinking Water*. Academic Press, New York
- Feldman RG (1998) *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Fowler MEF (1993) *Veterinary Zootoxicology*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- Grant MW, Schulman JS (1993) *Toxicology of the Eye*. 4th Ed. Charles C Thomas, Springfield, IL.
- Hardman JG, Limbird LE (1996) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Ed. McGraw Hill, New York.
- Herken H, Hucho F (1994) *Selective Neurotoxicity*. Springer Verlag, Berlin.
- Kandel ER, Schwartz JA, Jessell TM (1992) *Principles of Neural Science*. 3rd Ed. Elsevier, New York.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1995) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Keeler RF, Tu AT (1983) *Handbook of Natural Toxins*. Vol I. Marcel Dekker, New York.
- Klassen CD (1996) *Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. McGraw Hill, New York.
- Niesink RJM, Jaspers RMA, Kornet LAW et al. (1999) *Introduction to Neurobehavioral Toxicology. Food and Environment*. CRC, Boca Raton, FL.
- Schardein JL (1993) *Chemically Induced Birth Defects*. 2nd Ed. Marcel Dekker, New York.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (1994) *Basic Neurochemistry*. Raven, New York.
- Slikker W, Chang LW (1998) *Handbook of Developmental Neurotoxicology*. Academic Press, New York.
- Spencer PS, Butterfield PG (1995) Environmental agents and Parkinson's disease. In: *Etiology of Parkinson's Disease*. Ellenberg JH, Koller WC, Langston JC eds. Marcel Dekker, New York p.

319.

Spencer PS, Schaumburg HH (1980) *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Williams & Wilkins, Baltimore.

Strobel HW, Geng J, Kawashima H, Wang H (1997) Cytochrome P450-dependent biotransformation of drugs and other xenobiotic substrates in neural tissue. *Drug Metab Rev* 29, 1097.

Tu AT (1984-1992) *Handbook of Natural Toxins*. Vols 2-7. Marcel Dekker, New York.

Vinken PJ, Bruyn GW (1994-5) *Handbook of Clinical Neurology*. Intoxications of the Nervous System. Vols 64-5. Elsevier, New York,

Yasui M, Strong MJ, Ota K, Verity MA (1997) *Mineral and Metal Neurotoxicology*. CRC Press, Boca Raton, FL.

第二章 人类神经中毒疾病

Herbert H. Schaumburg

Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

人类的神经中毒疾患通常具有以下五种来源：（1）药剂，包括临床治疗用药（医源性的）以及自行配药；（2）接触生物制品，包括植物、动物和细菌制品；（3）工作场所中职业性化学品暴露；（4）环境化学品暴露，包括家用化学品和普通化学品；（5）自服（药物滥用、自杀和他杀）。

由药品引起的神经中毒在北美较为常见，大部分是临床治疗引起的。临床治疗引起神经疾病，其因果关系一般容易判定。偶然情况下，自己服用神经毒性药物或营养补品也可以引起不明原因的机能失调。但是，在类似其它病例被鉴别出来之前，这种药品性神经中毒疾患很少能够达到小流行的规模。

生物性神经毒剂可以引起地域特异性神经病，甚至引起急性或慢性的神经中毒流行。

尽管每天都会接触大量的化学品和制剂，环境与职业性神经中毒在北美相对较为少见。

自服引起的神经毒性与长期溶剂吸入滥用有关，同时可能伴有酒精和毒品的过量使用。在不发达国家，农药常被用作自杀药物。应用神经毒物进行自杀和他杀在北美很少见。

判定神经毒性因果关系的标准

满足下列五个条件可认为有因果联系（这些标准的概念基础和扩充将在本章各节进行讨论）。

- 1、疾病史、环境或者临床化学分析能够证实可疑物质的存在；
- 2、神经毒性严重程度、出现时间与暴露持续时间以及暴露水平相关；
- 3、神经毒性具有自限性，脱离暴露后临床症状有所改善；
- 4、临床特征与以往病例表现一致；
- 5、复制出体内或体外相应的实验模型是判定因果联系的绝对证据。

准确的病史是诊断急性、慢性神经中毒性疾病的最有用依据。在急性中毒时，标准 2-4 显得非常重要，因为这种情况下，很难进行实验室快速分析。

神经中毒疾病的主要原则

明显的剂量-反应关系

损害神经系统结构的大多数化学品均可导致一定模式的疾病，这些疾病与暴露持续时间及剂量相关。神经系统暴露于某一神经毒物，常常引起多数个体产生相似的功能损害症状。除了内源性因素，如年龄、性别、体重、肾脏/肝脏的功能和结构完整性能够影响病症的程度外，人类对神经毒物的反应没有较大的遗传变异。这些毒性综合症也不存在间接的免疫学基础。

毒物暴露与疾病出现的紧密性

神经中毒疾病常与毒物暴露接触同时出现，或者经过一个较短潜伏期后出现。但是，三种情况例外，如有机磷暴露后 2-6 周出现迟发性神经病；顺铂暴露 2 个月后，偶尔可见神经病出现；甲基汞中毒症状可于 2 个月后出现。但这三种情况与石棉暴露多年后引起的间皮瘤还不相同。一些化学物质能够引起迟发的中毒性神经效应，因为他们储存在非神经组织中，可以缓慢释放（眼脉络膜中的氯喹），或者在发病或螫和治疗时突然大量释放（骨骼中的铅）。其他物质（鱼肉毒素 *ciguatoxin*）能引起疾病反复发作，这可能是由于毒素在体内长期停留。一些可在脂肪中存储的物质，暴露后多年仍可于脂肪组织活检中检测到。尽管这可以作为以前暴露的生物标志物，但没有证据表明这种状态与将来神经中毒性疾病的危险性相关，因此试图清除或动员体内这些物质似乎并无合理依据。

脱离暴露后症状有所改善

神经毒性疾病一般在脱离毒物暴露后，症状会逐步改善。如果细胞仅有生化或神经生理的改变，而并不引起细胞或其突起的结构变化，这种改善通常是很迅速的（几天）。当细胞或其突起存在结构上的变化时，如轴索变性相关的周围神经病，机体则可能在恢复过程开始前出现临床表现加重现象。然而，在脑或脊髓出现显著的神经元丢失或出现不能修复的损伤情况下，恢复就变得不可能或不完全。有报道显示，无机汞暴露后，感觉功能丧失可能在停止接触多年后出现。这有可能表明这种体征的出现是继发于年龄相关的神经元丢失，这一过程常与毒物诱导的退行性改变重叠。

毒物的不同暴露方式可导致多种不同临床症状

一些化学物质的不同水平暴露可以导致大不相同的临床症候群。这个基本原理常常在处理一些紧急复杂的临床问题时被医务人员忽视。例如：急性大量摄入氯碘羟喹可以引起毒性脑病，该病以类似健忘症的明显近期记忆丢失为特征。而当低剂量长期暴露氯碘羟喹时，则可以引起实验动物和人的髓鞘病。过量暴露有机磷可以抑制乙酰胆碱酯酶活性，导致急性胆碱能危象，或者通过其它机制引发迟发型远端轴索病。有时，一些异常的临床症状则可能是由于偶然、非寻常的暴露引起。例如，丙烯酰胺的急性、高浓度暴露可以引起以癫痫发作为特征的中毒性脑病；长期低剂量暴露时，导致远端轴索周围神经病；但是饮用中等剂量的丙烯酰胺污染的井水，则可能引起幻觉症状，意识错乱和认知紊乱，并伴有远端肢体感觉损伤。这一现象曾经报道发生于一个日本家庭。

一些物质，如维生素 B6，无论暴露时间长短，高剂量和低剂量暴露均可引起相似的神经系统功能障碍；大剂量静脉注射维生素 B6，可在几天内引起弥漫性的感觉神经病，而每日口服大剂量维生素，可于一年后引起远端四肢感觉丧失。

隐性疾病

神经系统隐性中毒性疾病的某些情况下很普遍。除非一个人从事的是一项极高难度的技术

工作，或者此工作需要连续的、高水平的智力活动，否则技术水平的有所下降，通常很难察觉。类似现象也存在于具有亚临床中毒神经病的工人中，尽管存在感觉障碍，他们的配偶也能明显感觉到，但是这些工人通常否认具有感觉功能障碍。相似情况也发生在有轻度山黧豆中毒的印第安农民，这些农民常伴有轻度的痉挛性麻痹。

其它物质的调节作用

一种没有神经毒性的化学物质可以影响（促进或抑制）另一种化学物的神经毒性。许多人对于有害废物处理点化学混合物的影响存在严重的恐惧心理，可能就是源于这一观点。在柏林，许多年轻人抽吸油漆稀释剂以获取欣快感，因而常导致周围神经病的局部小流行。这是无毒化学物引起另一化学物增毒现象的一个很好例子。因为有机溶剂成分中含有潜在的神经毒性物质正己烷，但是这一水平下并不能引起神经病。当低浓度的正己烷中加入 MEK（甲基乙基丁酮）时，少数人均可出现严重的周围神经病。实验研究表明：MEK 单独不能引起实验性神经病，但是复合物可以增强正己烷的神经毒性。

化学式并不能准确预测毒性

化学物的神经毒性通常很难用其化学式来作出可靠预测。这在评价职业接触一种与已知神经毒物类似的化学物质时，成为一个非常棘手的问题。丙烯酰胺聚合物是一种无毒物质，而其单体具有很强的神经毒性。但是当工人接触丙烯酰胺聚合物时，仅通晓其单体副作用的职业医师往往会对接触工人提出不必要的警告。化学物的毒性之所以不可预见，部分上是由于许多神经毒物的生化机制和活性代谢产物还不清楚。结构-效应关系清楚的化学物仅为少数几类，如有机磷、拟除虫菊酯和具有产生 γ -丁酮代谢物的烃类。烃类的两个酮基的间距稍有不同，其神经毒性则可能有很大变化（例如 2,5-甲基戊二酮有神经毒性，2,6-甲基戊二酮则没有）。

年龄、原有疾病或代谢的遗传变异偶尔亦可影响毒效应

胎儿神经系统对神经毒物暴露非常敏感，尤其是在细胞迁移的主要时期。幼儿或青少年对一些神经毒物（如有机磷）的易感性则有所降低，并且比老年人恢复更快。一些报道表明，老年工人更易患中毒性神经病（正己烷）和脑病（铅、有机溶剂）。

患有遗传性神经病的个体对致周围神经病作用的化疗药更为敏感；一些亚裔美国人对氨基糖甙抗生素所致的耳毒性有遗传易感性。

神经中毒疾病的本质

一般来讲，急性神经中毒比慢性神经中毒易于理解，因为在急性神经毒性方面，存在的实验研究以及动物模型很多，而且急性毒性大多可采用特殊疗法进行处理，临床表现变异少，易于识别，不同物质的毒效应大不相同。

神经毒性的临床综合症（相对应于临床神经毒性的分级标准）

假性神经中毒综合症 (Pseudoneurotoxic syndromes)

一些化学物质确实具有真正的神经毒效应，但是有时也被错误地认为对神经系统具有其它有害作用。MEK 就是一个很好的例子：高剂量暴露于 MEK 可以引起急性脑病；但长期低剂量暴露并不引起周围神经病。以前曾有报道，接触有机溶剂混合物可以引起 MEK 诱导的神经病，其实这些病例很可能是由于接触了混合物中其他物质所致，如正己烷。因此在神经毒性分级中，MEK 对于急性脑病分级为 A（暴露物和疾病之间有很强的联系），而对于周围神经病分级则为 C（似乎非因果关系）。

某些物质被广泛认为具有神经毒性，但实际上这些物质可能对外周神经系统和中枢神经系统并没有毒效应。之所以产生这一错误概念，可能是由于日常接触环境化学物质或者药物常常与非典型或诊断不确切的自发疾病同时发生，因而人们错误地将其联系起来。以下两个例子可以很好地说明为什么这种联系容易被人们接受，即使大量实验结果和临床经验并不支持这一联系。

(1) 在接触暴露正己烷的工人中偶发非典型帕金森病。这一结果其实是不可信的，因为帕金森病是神经退行性病变中的常见病，无论在长期慢性、还是急性正己烷暴露的实验动物和人群研究中均没有这种疾病的发生。(2) 暴露少量二氯苯氧乙酸 (*dichlorophenoxyacetic acid, 2,4-D*) 可以导致亚急性运动神经病。其实，这种病症可能反映的是同时发生的格林巴利综合症 (Guillain-Barre Syndrome)。

偶然情况下，一些具有神经毒性的物质可被误认为与一些难以解释的假性神经中毒爆发有因果联系。例如在 1991 年海湾战争中的美国退伍军人中，几次口服溴化吡斯的明 (pyridostigmine bromide) 30mg 被认为是引起身体长久不适的原因。其实，吡斯的明并不能透过血脑屏障，几十年来临床上一直采用每天 300 毫克的剂量治疗肌无力，因而吡斯的明引起退伍军人出现疾患这一观点似乎并没有充分依据。少数应用剂量较大的人有可能发生溴中毒(含溴组分能透过大脑)。具有遗传性血清丁酰胆碱酯酶缺陷的人，则可能由于吡斯的明的抗胆碱酯酶作用，出现急性胆碱能症状。然而，溴化吡斯的明与海湾战争中一些美国退伍军人的持久认知能力和肌肉骨骼损害的因果联系似乎不大可能。

假性神经毒性这一现象可以用近年来出现的行为综合症来说明，这一综合症可能以多器官耐受为特征，并与少量环境化学物质接触有关。这些模糊不清的综合征有多种叫法，如“先天/自发的环境耐受(idiopathic environmental intolerance)”、“多化学物质敏感(multiple chemical sensitivity MCS)”、“恶臭综合症 cacosmic syndromes”(与嗅觉相关)，在慢性暴露于烃类溶剂或任何类型的农药时最为常见。

概念上最简单且少见的一种假性神经毒性，常出现在曾经历过神经中毒，出现功能障碍，但具有部分恢复的一些人。这些人在日常生活中再次遇到此物质或相关物质（有时甚至是不相关的物质）时，会出现相似的症状或焦虑。例如，从正己烷中毒神经病或甲苯中毒脑病后康复的病人，在闻到汽油、香水和香烟时会出现短暂焦虑，远端肢体麻木和头痛。对一些人而言，这可能是由于刺激泛化性条件反射所致。这些人通过有意识的反复接触可以改善此症状。对其他的人而言，这种反应伴有高度焦虑，表现为一种非典型的创伤后应急紊乱，且预后不好。

最为普遍的一种多化学物质敏感综合症 (MCS) 常发生在一些曾经微量接触一种已知或未知的神经毒物的个体。当再次接触暴露这种物质或不相关的化学物质时，这些个体可以出现多器官症状及心理不适。尽管这些人并不具备任何一种可以认定的医学疾病，但他们可能由于这些症状或对再次暴露接触的恐惧而出现机体功能残疾。一些人甚至觉得不得不进行繁琐费力的解毒

治疗，或对生活方式采取根本性的改变。这种假定疾病的多变症状（头痛、瞬时迷糊、头晕、疲劳、关节痛、上呼吸道抑制、腹泻和胀气），也常常使得实验室分析或病床辅助检查无从进行。这种假定疾病的病理生理机制目前还不清楚，治疗效果一般也不理想。目前已有的研究尚不能表明 MCS 个体的症状是由于化学物暴露选择性引起。一项针对 17 例具有 MCS 症状病人的神经行为学对照研究发现，这些所谓的病人并没有神经系统功能的下降（4）。一篇权威性综述认为这些个体可能是一个异质群体，这个群体包括：a) 对大多数化学物异常敏感的人，尽管这种敏感不是基于免疫学基础或严格意义上的过敏；b) 个体在化学物接触暴露后，正常的躯体感觉放大。c) 个体对环境物质所致正常或轻微刺激反应具有放大效应，这些个体表现为病态，而不止是机体的轻度激惹；d) 具有原发心理障碍的人；e) 继发于 MCS 后患有心理障碍的人（5）。

一些与轻微神经毒性有关的化学物质常被误认为对人类神经系统有严重的影响。例如，尽管三氯乙烯、MEK、正庚烷和苯乙烯能够在急性高浓度暴露时引起急性脑病，但它们却不可能引起周围神经病。这些具有假性神经毒性的复合物在周围神经毒性分级中为 C 级。

生理依赖/成瘾/滥用(Physical dependence/ Addiction/ Abuse)

药物依赖与成瘾是药物作用于神经系统后我们所不期望出现的效应。从广义上讲，它们可以解释为神经毒性反应的一种，值得进一步探讨。但是这一领域涉及广泛的药理学、政治以及社会问题，已经超越了本章讨论的范畴。有关这方面的内容，一个扼要的学术性综述可供参阅（6）。

由于这些术语在日常临床工作中应用并不严谨，所以有必要在这里给出这些术语的明确定义（6）。生理依赖是指在药物戒断或应用拮抗剂后，机体出现的一种明显的生理反应状态。

成瘾是一种心理依赖，不一定伴随生理依赖。例如，戒烟者常常有强烈的愿望，但并没有明显的身体改变。相反，许多用鸦片来镇痛的人常出现戒断综合症状，但并不产生对药物需求的渴望。成瘾者是指一个人具有不断的寻找毒品的强烈愿望。

滥用是一个不严谨的社会或法律术语，并非医学或生物学术语。一个人在一次非法吸入可卡因或使用合法药物远远超量（如酒精）都可以被认为药物滥用。

精神生物学反应(Psychobiological Reaction)

精神病的药物治疗常伴随非特异的精神症状，如情感淡漠、情绪波动、欣快感、易怒、噩梦和精神运动的轻度损害。

神经中毒疾病均伴随严重的焦虑或/和抑郁；这些症状常常是机体对应急的精神生物学反应，而不是化学物作用于神经系统的直接效应（如对儿茶酚胺的影响）。

某些物质能够通过生化反应诱导焦虑（苯丙胺）、抑郁（铅、甲基多巴、利血平）、或躁狂症（皮质激素）。一些致幻药可以模拟出一种精神分裂症样的精神病反应。但是这些症状是瞬时的，药源性疾病和恢复的患者常常可以回复到他们在用药前的精神心理状态。换言之，一个从急性神经中毒病中恢复的病人很少出现可以反映该化学物生化效应的、持久的、定义明确的精神症或精神病样的精神失常。

易怒、情感淡漠、精神病等混合行为症状是一些有毒化学物引起的弥漫性中枢神经系统机能失调的早期表现（二硫化碳、锰、甲苯、溴）。在这种情况下，精神生物学反应和急性脑病的区分是很随意的。一般来讲，多数神经中毒疾病不会单纯引起精神病而不出现中枢神经系统机

能失调的其它体征（如震颤常伴随锰或甲苯中毒相关的行为症状）。

可以引起精神生物反应的物质见表 2.1。

表 2.1 与精神反应有关的物质

伞形毒菌毒素	麦角酸
苯丙胺	甲氟喹
二硫化碳	汞
阿拉伯茶树	麦斯卡林(仙人球霉碱,三甲氧苯乙胺)
皮质类固醇	甲基黄嘌呤
曼陀罗草	苯环己哌啶
吡啶烷胺	磷酸羟基二甲色胺
吡啶美辛	奎纳克林（阿的平）
番薯植物	利血平
异恶唑	三环抗抑郁药
左旋多巴	唑吡坦

急性脑病综合征（Acute Encephalopathy Syndromes）

绝大多数的急性中毒性脑病主要反映皮质或皮质下（脑干、基底核）的神经元机能失调；而脑白质病的临床表现主要反映的是皮层下白质受损，这种疾病并不常见。

在日常临床工作上，急性皮质-皮质下神经元脑病（Acute cortical-subcortical neuronal encephalopathy, ACE）常常与精神错乱混为一谈。ACE 的定义为瞬时的（几小时、几天）中枢神经系统功能症候群的改变（意识紊乱），它常常由内源性的代谢紊乱或接触暴露一种外源化学物质后引起。突然戒掉一些外源性的中枢皮质和脑干抑制物也可以引起 ACE。

整体认知功能、注意力和意识程度的改变（伴随精神病、意识混乱）是 ACE 的标志。内源性急性脑病在北美的三级康复保健中心甚为常见，发病原因包括有发热、严重肾或肝脏功能紊乱，血糖水平或氢离子水平的迅速改变。大多数急性中毒性脑病并不以中枢神经系统组织破坏为特征，多数可以得到改善。

大多数引起 ACE 的化学物质可以导致轻度或重度疾病，这与暴露的剂量和持续时间有关。如果没有明确的暴露史，急诊室的医务人员很难判定一个 ACE 病人的发病原因。只有很少数的物质（阿托品、乙酰胆碱酯酶抑制剂、亚硝酸盐、可卡因、苯环己哌啶）可以引起特征性的行为、神经病学或体检症状的改变，以利于检查者确定病因。

头晕和步态不稳是轻度中毒性 ACE 的特征。偶尔也可有轻微的正常头痛。病人表现正常，神经功能检查也常常无显著变化，偶尔出现水平方向的眼球震颤。大多数情况下，在脱离接触化学物 24 小时后会完全恢复。酒精和甲苯中毒的早期既是如此。

一些高剂量引起的急性中毒性 ACE，其最早的症状是精神错乱，包括明显的意识混乱、判断力差和步态不稳。有些人可以出现激动和活动增加。如果中毒继续，平衡失调进一步恶化，意识消失到无感觉水平，病人就可以出现癫痫发作。某些极端的情况下，病人可出现严重的 CNS 抑制以及昏迷，并伴随威胁生命的呼吸系统抑制。多数的催眠药和镇静药可以产生这类脑病，恢复需要几天，有时恢复也不完全，并与缺氧性 CNS 组织损坏相关。其他类型的脑病可在昏

迷之前出现癫痫发作、震颤、肌阵挛和共济失调。锂和阿昔洛维(acyclovir)中毒就是这类 ACE 中毒的典型例子。

5-羟色胺综合症是最近确认的一类具有典型特征的 ACE (16)。这种病偶尔出现在接受合并 5-羟色胺能药物治疗的患者中。常见的合用药物情况包括单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 和选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂, MAOIs 和三环抗抑郁剂, MAOIs 和色氨酸, MAOIs 和哌替啶。5-羟色胺综合症以给予 5-羟色胺能制剂后, 出现以意识混乱、体温过高、打颤、发汗、共济失调和肌阵挛为特点的临床症状。疾病一般是轻微的、伴有轻度体温上升。在停止服用药物后几个小时内会出现上述症状。如果体温升高极其严重, 就有必要采用降温 and 致瘫制剂, 以预防死亡。

中枢神经系统的白质很少是药物 (环孢霉素 A、他克莫司、氨甲喋呤) 和职业暴露 (三乙基锡) 的作用靶点, 这些药物及毒物能够引起急性脑白质病综合症。一些药物对枕骨/顶骨处的白质有特殊的作用 (后位脑白质病综合症)。这种情况下, 精神错乱发作常伴有早期视觉损害和僵直。

一些物质的高水平暴露所引起的脑病有时只是临床问题的一小部分, 然而, 一种毒物的系统毒作用可能促进中枢神经系统功能紊乱。例如一些吸入物 (见表 2.3 和 2.4) 引起的严重呼吸刺激和肺水肿能够引起心血管衰竭和中枢神经系统血流灌注不足。

表 2.2 与急性脑病有关的药物 (A 级)

苦艾	甲硫醚	甲基乙基酮
丙酮	软骨藻酸	碘甲烷
阿司匹林	麦角生物碱类	甲泛葡胺
阿西维辛	乙醇	甲硝唑
无环乌苷	乙氯维诺	米索硝唑)
阿拉诺新	乙二醇	吗啡
铝	芥太奴	芥子气
苯异丙胺	氟卡胺	萘啶酸
阿托品	氟达拉滨	尼古丁
唑类	氟乙酸	3-硝基丙酸
巴氯芬	氟尿嘧啶	亚硝(基)脲
巴比妥类	汽油	有机溶剂混合物
苯	苯乙哌啶	苯异妥英
苯并咪唑	氯金酸钠	戊硼烷
苯并二氮	木藜芦毒素类	戊唑辛
溴化物	n-庚烷	百日咳菌苗
2-特-丁基偶氮-2-羟基-5-甲基己烷	海洛英	苯环己哌啶
大麻	胍	哌嗪
氨基甲酸酯类农药	硫化氢	普萘洛尔
氨甲酰氮草	鹅膏蕈氨酸	二甲-4-羟色胺磷酸/二甲-4-羟色胺
一氧化碳	异环磷酰胺	吡米诺尔
四氯化碳	吡啶美辛	奎纳克林
羧基苍术甙	异丙醇	利血平

水合氯醛	铅	镉螺胺
西米替丁	有机铅	洋醉马茅
桂利嗪	MDMA	苯乙烯
可卡因	氮芥	四氯乙烷
环苯扎林	哌替啶	四氯乙烯
环戊通	美沙酮	甲苯
环丝氨酸	安眠酮	三氯乙烯
环三亚甲基三硝胺	甲氨蝶呤	三甲基锡
阿糖胞苷	溴代甲烷	丙戊酸
洋地黄	氯甲烷	水
	二氯甲烷	

MDMA: 3, 4- 亚甲二氧甲基苯丙胺

表 2.3 与急性脑病有关的药物 (B 级)

乌头碱	双硫仑/戒酒硫	萘
金刚烷/胺	恩氟烷/安氟醚	硝基苯
氨基己酸	乙硫异烟胺	亚硝基铁氰化物/硝普盐
戊醇	氟卡尼/哌氟酰胺	苯酚
门冬酰胺酶	氟喹诺酮类	卡瓦胡椒
溴隐亭/溴麦角环肽	更昔洛韦	丙二醇
镉	灰黄霉素	奎宁
先锋霉素类, 头孢菌素类	鹿花菌素	Rhodactus howesi
氯霉素	六甲嘧胺	磺胺类药物
氯喹	α -干扰素	胸腺嘧啶脱氧核苷
可乐定	羽扇豆属	佩兰毒素/白蛇根毒素
氯氮平	二甲基麦角新碱	苯海索
野百合属(Crotalaria spp)	米索硝唑/甲氧甲基硝基咪唑	阿糖腺苷
	乙醇	
二氯代乙炔	米托坦/邻对滴滴涕/二氯苯二	长春花生物碱
	氯乙烷	

抗精神病药恶性综合征 (neuroleptic Malignant Syndrome)

抗精神病药恶性综合征是硫杂蒟类、吩噻嗪类和丁酰苯类药物治疗中常见的严重威胁生命的并发症；接受具有多巴胺能阻断作用的抗精神病药物治疗的病人中，约有 1% 的人会在开始治疗后的 6 个月内出现此症状。如果这种病不能及时诊断和治疗，30% 的病人将会死亡。当大剂量注射用药时（如吩噻嗪类和丁酰苯类），抗精神病药恶性综合征的发病率将会大大增加。

这种恶性综合征的最初体征表现为紧张性肌强直与镇静，然后是血压不稳，高烧以及昏迷。肌酐激酶的水平极高（肌酐大于 60,000 U/L，正常小于 175 U/L），表明机体有严重的肌肉坏死，并伴随肌红蛋白尿和肾衰。早期采用多巴胺能激动剂溴隐亭 (bromocriptine) 或者硝苯呋海因

(dantrolene) 治疗, 并停用药物, 是有效的治疗措施。

此病的发病机理目前还不清楚。与恶性高热综合症不同, 肌肉钙离子调节失调可能不是其致病原因, 该综合症可能反映的是伴有帕金森氏样僵直的病人的一种发热反应, 以及药物诱导的温度自主调节损害。

恶性高热综合症 (Malignant Hyperthermia Syndrome)

恶性高热综合症是肌肉的一种常染色体显性遗传疾病。当易感患者在合并使用卤代烃类吸入麻醉药和去极化肌松剂(如琥珀酰胆碱)时, 这种综合症常于麻醉诱导期间出现。病人一般出现突然的肌肉收缩, 体温升高至 42 度或更高。除非立即应用硝苯呋海因或支持疗法, 否则患者循环系统便会衰竭, 直至死亡。

这种疾病可能是由于刺激引起的钙离子从肌浆网过度释放所致。许多患者的钙离子释放通道, 又称 ryanodine 受体, 均具有突变。由于这种疾病具有遗传杂合性, 因而对可疑患者的易感亲属进行活检肌肉的药物体外试验是有必要的。

慢性脑病综合症 (Chronic Encephalopathy Syndromes)

慢性脑病 (CE) 是一种特别模糊且不能确切诊断的脑病。这个术语一般用于描述特异的代谢紊乱 (如隐匿发病的肝性或尿毒症脑病) 或慢性药物中毒 (溴中毒), 在神经病学中并不常用。大多数情况下, 这种疾病反映的是患者皮层功能障碍。但是该病是否影响皮层下功能, 如何进而区分皮层与皮层下功能障碍目前尚不清楚。

狭义上讲, 慢性脑病这个术语指的是中枢神经系统结构的变化或功能障碍, 并意味着中枢神经系统功能的持续改变, 一般以认知损害为主要特征。意识的改变可在 CE 中频繁出现。意识混浊常常出现在 CE 的开始阶段, 并在疾病的某一时刻可能再次出现, 或者意识混浊逐渐消失, 患者出现轻微痴呆。CE 在定义上通常可与慢性痴呆区别开来, 慢性痴呆指的是智力功能的进行性下降, 但不伴意识改变。然而, 在一些特殊病例中, CE 与慢性痴呆的界限并不清晰。例如, 氧化乙烯(ethylene oxide)中毒可导致明显的慢性中毒性脑病 (CTE), 它的特征是认知功能的稳定下降但不伴随意识改变。这种状态在停止接触毒物后还会持续。

CTE 与长期、持续接触某一物质有关。在停止接触后, 患者症状改善的程度则有所不同。这个术语常常被误用, 并很不严格地应用于一些心理性疾病 (如抑郁、装病) (11)。CTE 的临床症状是持续的、模糊的、轻微并具有非特异性。职业因素引起的 CTE, 临床症状可在停止接触后的周末或长假后, 出现初期改善, 并在几个月后消失。最明显的症状是头晕、注意力不集中、易怒、记忆出错、头痛、性欲下降和无欣快感。这些症状也常见于抑郁症和其他疾病 (如痴呆)。目前, 对于患有 CTE 工人的研究, 尤其是对有机溶剂暴露个体的研究, 缺乏足够的手段来控制混杂因素。因而这些研究并未观察到机体的变化, 神经行为标志物亦定义不清, 没有任何实际意义。

在一些特殊情况下, 接触职业性毒物和药物可以引起 CTE。CTE 也可由长期吸入一些物质, 尤其是甲苯后引起。最好的例证就是, 在服用抗惊厥剂药物, 如溴化物、苯妥英、苯巴比妥, 或长期酗酒, 患者可以出现轻微的认知能力下降和主观能动性消失。脱离接触这些物质后, 受损中枢神经功能可以部分或完全恢复。高浓度、晚期的甲苯滥用导致的 CTE 可以引起多病灶及弥散性脑白质病综合症, 其临床特征是自发的脑白质营养不良和脱髓鞘病。这些特征包括小

脑共济失调、辨距障碍、僵直，视觉损害，皮质下痴呆型认知缓慢。

痴呆 (Dementia)

痴呆的定义为记忆障碍，并伴有以下四个症状之一（失语症、失用症、失认症和执行功能障碍），但患者意识清醒。这种疾病可以是永久的，也可以是可逆的。对一种智力功能的选择性损害一般并不认为是痴呆症（如选择性的语言功能下降为失语症，选择性的记忆能力下降是健忘症）。以痴呆为主要特征的神经中毒疾病很少见。

痴呆症可分为皮质型和皮质下两类。皮质型痴呆是由于弥散的神经元机能异常（如长期过量接触铊）所致，其特征为进行性的记忆和语言功能下降，但情感正常。皮质下型痴呆涉及弥散的白质机能异常（多发性室周缺血性梗塞），其特征以感情冷漠、自主意识丢失，但是记忆丢失不明显，语言功能不受影响。痴呆症的临床特征很少与其相应解剖部位吻合。皮质下型痴呆症也许会有严重的记忆丢失，语言障碍也可能伴随基底核的功能紊乱。

癫痫发作 (Seizure Disorders)

癫痫发作是由于突然的、无序的大脑神经元放电引起的间歇性神经系统紊乱。广义上癫痫发作可分为全身性发作和部分发作。全身性癫痫发作是双侧、对称性发作，一般没有可辨认的病灶。开始的症状是意识丧失，接下来是肢体短暂的僵直过伸（强直期）。随后躯干和四肢出现屈肌痉挛（阵挛期）。全身性发作连续发生，患者持续昏迷，则称为癫痫持续状态，为危重急症。部分性发作限于局部病灶，并伴随有运动和感觉的变化，部分性发作可转变为全身性癫痫发作。

在毒物诱导的癫痫中，放电损伤的本质在某些方面与多数慢性癫痫患者有所不同；毒物诱导的癫痫起源于原本功能正常的神经元，而癫痫患者异常放电起源于异常皮质区域。

正常人的癫痫发作可能是由于药物和一些职业性化学物中毒（如重金属）引起。毒素诱导的癫痫常常是全身性的，部分性发作很少发生，除非病人有癫痫易患倾向或具有局部皮层损害。癫痫全身性发作也可能由于突然停用长期服用的中枢神经系统抑制药物引起（如巴比妥类、乙醇、地西洋、抗癫痫药）。静脉内或鞘内给药引起癫痫的可能性很高。许多药物引起的癫痫是剂量依赖的，增加血浆浓度容易导致惊厥发生。

表 2.4. 与癫痫病有关的药物

丙烯腈	毒芹素	甲基黄嘌呤
烯丙基甘氨酸	氯氮平	萘啶酸
伞形毒菌毒素	可卡因	青霉素类
氨基吡啶	氰化物	戊硼烷
安吡啶	环丝氨酸	苯乙肼和其它单胺氧化酶抑制剂
邻氨基苯甲酸	环三次甲基三硝胺	合成除虫菊酯
阿托品	二氯二苯乙烷	奎纳克林
巴氯芬	安氟醚	沙林
六氯化苯	异烟肼	锆螺胺
铊	林丹	士的宁

丁酰苯	亚甲基二氧甲基苯丙氨	他克莫司
卡马西平	甲氟喹	破伤风毒素
头孢菌素	3-巯基丙酸	毒杀芬
氯代环二烯类	甲硫氨酸亚砷胺	三环抗抑郁药
氯丙嗪和其它神经镇静药		

头痛综合症 (Headache Syndromes)

头痛在传统上分为两大类：血管性头痛和紧张性头痛。

血管性头痛是周期性的，持续几小时，常常有家族性，以搏动痛为特征，常伴有恶心。偏头痛一般认为是血管性的，涉及颅内和颅外血管。经典的偏头痛很少见，其发病有先兆，常常局限于头部一侧。普通偏头痛发病没有预兆，疼痛是泛发的。血管性头痛的发病机理目前不清楚。一般认为，经典偏头痛始于皮质神经元的电生理功能抑制，这种抑制可以触发脑膜血管的痛觉神经末梢，并扩散到三叉神经支配的其他血管组织。普通偏头痛则是由于疼痛敏感的颅外血管改变所致。药物治疗通常可以有效抑制和防止头痛发作，这些药物包括血管收缩药（麦角胺 *ergotamine*）， β -阻断剂（普萘洛尔 *propranolol*），或 5-羟基色氨酸激动剂，如 *sumatriptin*。简单的镇痛药，如阿司匹林、可待因也可以有效地缓解疼痛。

紧张性头痛是双侧的、弥漫的、持续几天，以头部发木和疼痛为特征，其疼痛常描述为绷带样的。这样的疼痛尤其在焦虑和抑郁的人中出现较普遍。发病机制以前认为可能涉及头皮肌肉收缩（肌肉紧张头痛），但是几项针对发作期头皮肌肉活动的研究并没有证实这个假说。低效镇痛药（阿斯匹林）几乎没有效果。某些情况下，抗焦虑剂和抗抑郁药有一定疗效。

许多药物和工业化学物急性中毒可以导致头痛，且常常是血管性的。一些具有血管活性的化学物质引起的毒性综合症常以头痛为其主要的和持续的特征。如亚硝酸盐（甘油炸药、硝酸甘油、香肠）、一氧化碳、溶剂吸入（甲苯）、可卡因、阿司帕坦、苯乙胺、组氨酸、有机磷、锂和口服避孕药物。据称偏头痛对血管活性物质比较敏感，如硝酸钠单次暴露可以促进偏头痛的持续发作。在非偏头痛患者中，这些物质可引起短暂的头痛，或者持续几天的头痛。

镇痛剂或血管活性药（麦角胺、咖啡因）的慢性中毒可以引起慢性头痛综合症，逐步脱离接触或戒断药物可以达到治疗目的。

在某些情况下（食用含酪氨酸的食物），一些药物（MAOI）可以刺激引起高血压发作，头痛是该综合症主要特征。

毒物暴露引起的焦虑和抑郁可以在易感人群中引发紧张性头痛。

锥体系综合症 (Pyramidal Syndrome)

锥体束（皮层脊髓束）疾病的主要临床表现为无力、腱反射亢进、巴彬斯基(Babinski)阳性。肌无力涉及上肢伸肌和下肢屈肌，常常伴有张力增加和伸肢抵抗（僵直状态）以及踝、髌阵挛。肌肉由于不活动可出现轻微萎缩。步态僵硬，如果内收肌张力过高，可出现剪刀步态。

纯粹的锥体系综合症在神经病学上很少见，因为只有很少的退行性疾病（原发性侧索硬化、遗传性痉挛性下肢轻瘫），其损害局限于上运动神经元胞体或下行皮质脊髓束（锥体）。多数具有锥体束损害的神经病是以局部和多发性损害为特征（如多发性侧索硬化、脑软化），常涉及感

觉、小脑、自主传导通路。两种中毒性疾病，如 konzo 病与山黧豆中毒，是以锥体外系功能紊乱为主要特征。

锥体外系综合症 (Extrapyramidal Syndromes)

中毒性锥体外系综合症一般是在接触暴露几类药物后发生。一些药物（尤其是精神病药物）可以引起日常临床工作中常见的特征性综合症。某些职业化学物暴露可以引起锥体外系损害（一氧化碳、二硫化碳、锰），但是这类疾患较为少见。一些药物诱导的锥体外系疾病常存在较大个体差异，尤其是急性肌张力障碍。中毒性锥体外系综合症几乎包含临床上所有可辨认的运动障碍，然而其病理生理学机制还不清楚。按发生频率大小为序，这些疾病为：帕金森氏综合症、急性肌张力障碍、迟发性运动障碍、静坐不能、舞蹈病、抗精神病药恶性综合症、局部抽搐症、肌阵挛 (9)。

帕金森氏病综合症(Parkinsonism) 该病类似神经抑制药治疗过程中出现的自发性帕金森病，并具有帕金森病的所有特征，如面具面容、静息时迅速的搓药丸样震颤、僵硬以及运动徐缓。这种障碍常常出现在开始治疗 2 个月内，当剂量下降时症状有所减轻。老年人的发病率较高。目前认为，药物诱导的帕金森氏病是由于纹状体多巴胺储备受到抑制，类似于自发疾病中黑质细胞丢失的现象。

急性肌张力障碍(Acute dystonias) 肌张力障碍是由于一组肌肉持续收缩而引起的异常姿态。药物引起的急性肌张力障碍常局限于颈部、眼或面部肌肉，从而呈现稀奇古怪的姿态。急性肌张力障碍常见于吩噻嗪(Phenothiazine)、丁酰苯类(butyrophenones)、甲氧氯普胺(metoclopramide)用药后，它们常在开始治疗的几天内突然发作。静脉点滴苯海拉明(diphenhydramine)可导致肌张力障碍，但由于这种异常姿态常被误归于其他情况如癔病、破伤风，所以有时治疗往往被延迟。

急性运动障碍 (Acute dyskinesias) 运动障碍指肌肉的强烈抽搐，常涉及唇、面部和舌头。帕金森氏病早期的左旋多巴治疗可能伴随急性运动障碍，并呈剂量依赖性。减少药物用量可有效减少反应程度。药物的迁延治疗可导致抽搐出现“开-关”现象。

迟发性运动障碍(Tardive dyskinesia) 这种疾病常在抗精神病药物治疗的晚期出现。最明显的特征是口颌面-舌部运动，包括咂嘴、吮吸、扮鬼脸、张颚、语言和吞咽困难。该病一般发生在治疗后 1 年，据估计，接受吩噻嗪治疗后，50%的人可出现此症状。该病在药物停止后有所改善，但当药物治疗重新开始时再度出现。偶然情况下，运动障碍可在停药几年后重新出现。目前，对于该病尚无一致的有效治疗手段。发病机制可能是由于抗精神药长期阻断后，基底神经节多巴胺受体超敏所致。

静坐不能(Akathisia) 静坐不能是一种强迫性运动引起的坐立不安。坐着的病人不停的移动并交叉其双腿，站立后漫无目的地走动。这种情况仅见于吩噻嗪治疗中，常常在药物治疗几周后即可出现。降低药物剂量可有效减轻症状。

舞蹈病 (Tics) 又称习惯性痉挛，该病为一种可随意控制的、刻板的、不可压制的习惯性运动。

典型的舞蹈病症状是清喉、面部歪扭、吸闻、颤搐、嘴和下颚伸出、眨眼。这些症状在正常人中也可出现，但在焦虑发作期更为频繁。氟哌啶醇 (*Haloperidol*)、可卡因的大量使用以及苯丙胺 (*amphetamine*) 治疗常与严重的新发舞蹈病相关。该病在药物停用后消失。

肌阵挛 (*Myoclonus*) 肌阵挛抽动是短暂的、类似冲击式、不同步的、不对称的肌肉群运动。该病尤其在一些癫痫患者中常见，并可能为癫痫的一种独立表现。肌阵挛也与弥漫性的皮质神经元退行性病变有关。锂和铋中毒常伴有肌阵挛以及认知损害，这种认知损害常被误认为是退行性神经病变的一种表现。

小脑综合征 (*Cerebellar Syndromes*)

小脑功能失调的主要体征是步态不稳 (失平衡、共济失调)、肌张力减退和不协调。一侧小脑半球或深部核团损伤可引起同侧的肢体不协调和意向性震颤 (对指试验阳性)。局限于小脑蚓部的损伤可引起身体不稳和宽幅步态，但很少出现肢体功能失调。许多中毒性和营养性疾病常常引起小脑功能失调，这种小脑功能失调常常是弥漫性的，特征是肢体不协调和共济失调性步态 (如苯妥英、乙醇中毒/营养缺乏状态、汞中毒)。

脑积水 (*Hydrocephalus*)

脑积水很少由外源性毒素引起。临床上脑积水分为两种类型。一种类型为张力型脑积水，在这种情况下，脑室扩大是继发于中脑导水管狭窄，或局部脑膜炎症时脑脊液 (CSF) 吸收机制出现障碍，以及鞘内注射刺激性药物 (氨甲喋呤 *methotrexate*) 所致纤维化导致的 CSF 压力增加。另外一类是真空性脑积水，这类情况下，脑室被动扩大常继发于诸如阿尔茨海默病等情况下神经元变性以及皮层萎缩所致的轴突丧失。

良性颅内高压/大脑假瘤 (*Benign Intracranial Hypertension / Pseudotumor Cerebri*)

这种不常见的、具有自限性的原因不明疾病是由缓慢的、进行性颅内压增高所致。其发生可不伴有脑积水 (侧脑室膨大)，明显的脑病，或 CSF 动力学异常。大多数自发的病人常为肥胖妇女，她们可伴有轻微头痛和瞬时的视力模糊。神经功能检查通常仅可发现视盘肿胀 (视乳头水肿)。神经影像学检查显示侧脑室偏小或正常。大约 1/3 的病人在重复腰椎穿刺后，症状即有所改善。其他的患者则需要更长的恢复过程，如果不仔细处理，这些患者常有视力丧失的危险。这种疾病可能与药物治疗有关，这些药物包括维生素 A 中毒、四环素、顺丁烯二酸环己哌啶 (*perhexilene maleate*)，以及口服避孕药。

无菌性脑膜炎 (*Aseptic Meningitis*)

无菌性脑膜炎的症候群包括发烧、头痛、颈部僵硬、肌痛、CSF 淋巴细胞增多但葡萄糖水平正常。这是一种常见的、具有自限性的疾病，大多数病人与肠病毒感染有关，在对症治疗 2 周后可完全恢复。患有结缔组织病的个体，可由于患者的超敏反应而出现无菌性脑膜炎。在这些个体中，采用非甾体抗炎药 (布洛芬、舒林酸) 治疗常会激发此反应。

脑软化/中风 (Encephalomalacia/Stroke)

在北美医院神经科住院病人中，中枢神经系统局灶性缺血或出血性疾病是最为常见的严重疾病。但这些疾病很少是由于接触神经毒物所致。

大小血管栓塞病与口服避孕药有关，大脑栓塞在老年男性和服用己烯雌酚(stilbestrol)的妇女中多发。静脉药物滥用，尤其是海洛因和镇痛新，可以导致中枢神经系统的多灶性小血管阻塞性疾病，这通常归因于特殊物质注射或过敏性血管炎。滥用或过度使用具有血管加压/收缩（麦角胺、苯丙胺、可卡因）副作用的药物能够促进脑血管痉挛或出血。可卡因吸入滥用可以引起大脑动脉炎和多灶性梗塞。

患有血管疾病的老年人对抗高血压药物的降压作用，或者对青年人能够耐受的某些具有自主系统不稳定作用的生物物质特别敏感。老年人长期应用抗血栓药物，尤其在监测不及时的情况下，常与自发性和创伤后的颅内出血有关。

震颤(Tremor)

震颤的定义为节律性摆动样运动紊乱，依其节律性质，可以将震颤与其他运动紊乱区别开来（舞蹈病、痉挛和肌张力障碍）。震颤一般分为五类：生理性震颤，静止性震颤，共济失调性震颤，特发性（动作）震颤和扑翼样震颤。

生理性震颤(Physiological tremor)可见于正常人，可能由肌肉 β 肾上腺素能受体控制，包括精细运动，频率为 8-10 赫兹，肉眼很难看到。在焦虑、运动、甲状腺功能亢进症和服用某些药物（锂、黄嘌呤、酒精/镇静剂戒断）时加重。

静止性震颤(Resting tremor)发生于静息时的肢体，频率在 3-5 赫兹，常见于手和手指，运动时则消失；它是帕金森的主要特征。

共济失调性震颤(Ataxic tremor)（“小脑意向性/动作震颤”）发生于随意运动之后，是一种不规则的（通常是粗大动作）节律性颤动，常见于上肢远端，干扰精细技巧动作，静息时消失。这种震颤是小脑功能紊乱的典型特征，常见于影响小脑结构的化学物中毒（苯妥英、锂、环孢素 A）。

特发性震颤(Essential tremor)又称良性动作震颤，频率在 4-8 赫兹，可能有家族性，类似于生理性震颤的加重，可以由几种物质消除（乙醇、扑痫酮、氯硝西洋）。这种震颤很可能源于小脑—橄榄。许多物质可诱导动作震颤，包括丙戊酸盐(valproate)、西米替丁(cimetidine)、三环抗抑郁药(tricyclic antidepressants)和吩噻嗪(phenothiazine)。

扑翼样震颤(Asteroid)是某种姿势间歇性固定的一种运动障碍。病人表现为手向外伸展且背屈运动时扑翼样颤动。这种疾病常与肝和尿毒症的脑病有关。有关的化学物包括苯妥英(phenytoin)，丙戊酸盐(valproate)和妥卡尼(tocainide)。

神经视觉系统(Neural Visual System)

化学物诱导的视觉障碍可能是由于对眼部非神经结构（晶体、角膜，可折射的液体）、神经支配的以及神经外胚层结构的影响。这一小节简要地概括了视觉系统神经毒理学的几个突出特点。Grant 和 Shulman 的眼毒理学（第 4 版）是一本较好的权威文献（8）。

瞳孔收缩（缩瞳）是一种不常见的神经毒效应，它常在应用拟副交感神经药物（新斯的明）、鸦片、吩噻嗪后发生。化学物引起的瞳孔扩大（散瞳）则更为常见，常在全身性应用抗胆碱能药物（阿托品、三环抗抑郁药）以及全身或局部应用拟交感神经药（苯丙胺、含去氧肾上腺素的眼药水）后出现。对敏感个体而言，瞳孔散大可导致急性闭角青光眼及其视觉损害。

除了眼球震颤（节律性的、快速的眼部运动），眼外运动障碍一般很少是由毒物造成。一些药物通过引起隐性斜视（安定、三环抗抑郁药）可以导致急性视物双影（复视）。毒物所致眼球震颤很常见，且常为水平方向，显示前庭小脑功能障碍（苯妥英、巴比妥盐、耳毒性的抗生素）。眼阵挛（眼无序运动）常与十氯酮毒性有关。

眼球视网膜主要有四层：色素上皮细胞层、光感受器层、双极细胞层和节细胞层。视觉系统毒物常常影响多层结构，并产生非特异性的视觉障碍，包括中枢和周围视野缺损，中央视觉下降，色素层黄斑变性。有几类化学物主要对某层细胞产生生化影响，这些物质包括氯喹（色素层上皮细胞）、强心甙（光感受器）和甲醇/甲酸（视网膜节细胞）。视网膜节细胞的破坏可以引起继发性轴索变性和视神经萎缩。

原发的视神经变性可能是毒物对轴索或者髓鞘的直接作用所致。目前，对于毒物引起的视神经轴索病有较多的认识，这种疾病常常是在人和/或动物系统暴露于一些物质后引起（如乙氨丁醇、氯碘羟喹、2,5-己二酮）。视神经脱髓鞘常见于中枢神经系统的炎症免疫病。除长期有意吸入甲苯外，原发的中毒性视神经脱髓鞘很少见。能够导致中枢神经系统髓鞘空泡广泛形成的物质（六氯酚）可以损害视神经和视束的轴索与髓鞘。

视神经肿胀、视乳头水肿常常反映颅内压力增加。视乳头水肿单独存在时，很少为神经毒效应的表现。与颅内压力增加有关的药物（顺丁烯二酸环己哌啶、维生素 A），以及与脑肿胀相关的严重急性毒性脑病（亚乙基乙二醇 *ethylene glycol*）均可能伴随视乳头水肿。视乳头水肿致病机制的关键因素是视神经鞘上的压力增加，这种压力可以直接传递到大脑蛛网膜下腔。令人奇怪的是，颅内压增高所致的乳头水肿，与严重的视觉功能障碍在病程早期并不相关。视神经萎缩时，视觉功能才出现严重障碍。降低颅内压，视乳头水肿也随之减轻。

表 2-5 与视神经病有关的因素

胺碘酮	乙胺丁醇
蜂毒明肽和膜翅目昆虫毒液	甲醇
氯霉素	溴代甲烷
氯碘羟喹	铊

神经听觉和前庭系统（耳毒性）(Neural Auditory and Vestibular Systems/Ototoxicity)

几乎所有神经毒物均损害耳蜗和前庭外周（内耳）传导器官或他们的脉管支持系统。对神经节细胞（一级神经元）、听神经或对 CNS 投射的原发毒效应一般很少见。静脉注射耳毒性抗生素和利尿药之后，它们在外淋巴和内淋巴液中的浓度会很快升高，并对毛细胞产生局部毒效应。目前耳蜗管血管纹内的转运和排泄机制还不清楚（13）。

耳蜗血流下降，并伴随暂时性耳鸣和听力丧失是水杨酸盐和奎宁的毒作用特征。长期高浓度暴露于这样的物质能够引起毛细胞退化和永久性听力损害。

耳蜗管血管纹是分泌内淋巴的主要结构，髓祥利尿剂（速尿/呋塞米 *furosemide*、依地尼酸

ethacrynic acid) 中毒可导致其机能障碍、水肿和永久性退化。长时间高水平暴露可导致毛细胞丢失。暂时性高频听力丧失较为常见, 有时可发展为永久的听力损害。

氨基糖甙抗生素治疗可以导致耳蜗和前庭毛细胞的机能障碍与退化, 这也是最常见的神经耳毒性反应。据推测, 细胞膜和传感器的机械方面均可受到影响。一些氨基糖甙药物具有更强的耳蜗毒性(新霉素、卡那霉素), 其他药物则具有较强的前庭毒性(链霉素)。前庭毒性可引起平衡失调、眩晕和降低热反应, 眼的垂直震动是其特征表现。听力损伤开始仅局限于高频率, 如果不停用药物, 最终会发生听力损失, 听力损失通常是不可逆的。

一些化疗药物如顺铂, 对毛细胞有直接的毒作用, 而不影响节细胞(相对于其对外周感觉节细胞的直接神经毒效应而言)。长春花碱直接损害双极螺旋神经节细胞, 引起听神经退化。

长期高浓度甲苯吸入与远端 CNS 听觉投射的选择性机能障碍和脱髓鞘有关。起初可见脑干听觉诱发电位末端成分无症状丢失, 最终可出现严重的不可逆中心听力损失。

表 2-6 与耳毒性相关因素

乙酰水杨酸/阿司匹林	顺铂/施铂锭	萘普生
氨基糖苷类抗生素	红霉素	奎尼丁
葡萄糖酸洗必太	利尿酸	奎宁
氯喹	速尿	

嗅觉和味觉 (Olfaction and Taste)

嗅觉感受器细胞实际上是双极神经元。他们的外周突包埋在嗅粘膜中, 中枢突集中形成嗅束。嗅觉神经元有两个独特的特性: 1) 他们与外界环境直接接触, 并且每 30-50 天不断重新生长。2) 在毒性损伤后, 细胞恢复较好, 这是因为嗅球部的僧帽细胞易于形成新的突触, 即使在年老阶段也是如此。

在一般神经科工作中, 双侧嗅觉丧失是一种偶然现象。尽管多数嗅觉缺失的人也常伴有味觉损害, 但味觉的同时丧失(失味症)甚为少见。这一现象反映了嗅觉通过识别食物气味在辨别精细风味中的重要性。在这些人中, 味觉的基本定性测验(咸、甜、苦、酸)是正常的。“由于双侧嗅觉丧失是北美保险公司认可的可赔偿残疾, 因而在临床工作中, 这种嗅觉丧失也成为装病的常见表现”(2)。因为嗅觉丧失患者主诉味觉丧失, 但味觉功能测试却正常。因而味觉的试验检测(口尝溶解的盐、糖、咖啡和枸橼酸)有助于帮助将真正的病例和装病区别开来。目前, 已有可行的定性嗅觉检测方法, 但在常规临床检验中, 尚缺乏一个可靠的味觉或嗅觉的定量检测方法。

味觉和嗅觉通路与控制身体情感状态和某种记忆的神经元回路相通。味觉或嗅觉幻觉常常具有中枢神经系统或心理起源, 尤其是心理运动(部分-复杂型)癫痫的典型特征。在一些精神病情况下, 患者常主诉有持续的令人不愉快的味觉和气味出现。对某种气味的强烈厌恶是 MCS 的一个重要特征。

尽管一些具有神经毒性的化学物与嗅觉损害有关(有机溶剂、强力霉素、红霉素、硫化氢), 但是这种损害的病理生理机制还不清楚。一般认为, 这些物质可能影响嗅粘膜双极神经元的化学感受传导。动物试验研究也部分证实了这个假说。

有报道表明, 许多接受药物治疗的病人常有味觉紊乱, 如长春新碱、长春碱、灰黄霉素、

阿米替林 (amitryptaline)、抗甲状腺药、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、消胆胺 (cholestyramine)、金、别嘌呤醇(allopurinol)。L-多巴和布洛芬的治疗常伴有味觉丧失 (通常是对甜味的感觉)。目前, 对于味觉丧失的特效治疗仅有一个特例, 即: 铜可逆转青霉胺治疗引起的味觉丧失。药物所致失味症的机制还不清楚。

脊髓病(Myelopathy)

在一般神经科工作中, 局限于脊髓的神经系统病变较为常见, 这类病变常是局灶性 (髓外压迫) 或多灶性 (脱髓鞘) 的。痉挛性截瘫和下肢感觉丧失是与脊髓疾病相关的常见临床综合征。这种类型的局灶性/多病灶病变很少是由于神经毒性所致。与神经毒性疾病相关的“脊髓背束感觉”和“脊柱痉挛”综合征, 实际上是由于上行感觉传导束 (丙烯酰胺) 和下行运动通路的 (山黧豆中毒、氯碘羟喹、有机磷) 长 CNS 轴索远端部分变性所致。这些疾病可能反映了感觉神经节细胞和/或皮质运动神经元代谢机能障碍, 而不是脊髓的局部病变。

鞘内注射治疗药 (化疗药、皮质激素) 或诊断试剂 (脊髓造影) 可能会导致脊髓梗塞或蛛网膜炎。大量的局麻药进入蛛网膜下腔能够引起腰部神经根的变性。局部作用的神经毒物 (乙醇、酚) 有时被置于蛛网膜下腔来破坏脊神经根, 以缓解脊柱痉挛。

有两个全身中毒性疾病以局灶/多病灶脊髓损伤为特征。一个是静脉用药所致多病灶血管脊髓病 (海洛因脊髓炎), 这可能是由于注射制剂污染物所致的超敏反应血管炎。另一个是由于慢性、高剂量一氧化二氮中毒引起的胸部脱髓鞘脊髓病, 该病继发于维生素 B12 利用障碍, 是一种合并的系统性疾病。

周围神经病(Peripheral Neuropathy)

远端轴索病(Distal axonopathy) 远端轴索型周围神经病是一种很常见的、研究较为清楚的人类神经中毒疾病。除感觉神经元病外, 在神经科工作中, 常见的不同周围神经病 (单一神经病变、血管炎、脱髓鞘) 很少是神经毒性所致。

单一神经病变(Mononeuropathy) 药物 (常为抗生素) 直接地注射于周围神经是一种偶发的意外情况。常见的损伤部位为儿童或消瘦成年人臀部的坐骨神经。患者常于注射后立即出现剧痛, 随之为腿窝无力和连枷足。在这种情况下, 严重的轴索破坏和纤维化很常见, 大部分患者留下瘫痪残疾, 有时伴有灼痛综合征。

血管炎/筋膜炎(Vasculitis/fasciitis) 目前为止, 曾有两起伴有结缔组织及肌肉疾病的多灶性神经病流行: 一个是由于使用掺假的菜子油 (“毒油”) 烹调食物所致, 另一个则是由于色氨酸类似物的自行用药 (嗜伊红细胞性肌痛综合征)。二种情况均为免疫介导。

脱髓鞘病(Demyelinating neuropathy) 几种物质 (白喉毒素、砷) 可能与急性中毒性脱髓鞘神经病有关。暴露于这些物质能够导致急性或亚急性弥漫性运动神经病, 并伴随反射消失和颅神经机能障碍。这种情况类似于格林巴利综合征, 一种由免疫介导的脊神经根和脊神经炎性脱髓鞘所引起的神经根神经病。中毒性脱髓鞘病恢复一般较好, 在轻微病例中很快可以恢复。

顺丁烯二酸环己哌啶 (心舒宁, perhexiline maleate) 和胺碘酮 (amiodarone) 药物治疗常伴

随急性或慢性脱髓鞘神经病，并伴有中度轴索变性。

远端轴索病（中枢-周围远端轴索病）是亚急性或慢性暴露于药物和职业毒物引起的常见形态学反应（逆向轴索变性）。一些物质可引起严重的全身性疾病（铊），另一些物质则可以很好耐受，病人感觉比较好（丙烯酰胺、维生素 B6）。大多数远端轴索病与慢性低剂量暴露有关，发病具有隐匿性，以感觉症状为主，常见感觉和运动体征。有些患者发病迅速，主诉无力是常见症状（正己烷粘合剂、氨苯砷、有机磷）。

远端轴索病的神经病理基础是 CNS 和 PNS 轴索远端非特异性变性。在 PNS，只要毒物暴露持续下去，变性可从远端向近端神经细胞体发展；相反，受损轴索可以沿着远端雪旺氏细胞缓慢地向神经末端再生。长的 CNS 轴索（背束、皮质脊髓束）远端末梢也可发生变性，但再生很少见。

以下九个主要临床特征与组织病理变化密切相关(14):

1. 渐进隐匿发病。慢性代谢病或长期的低剂量中毒，常导致迁延的亚临床疾病，其体征和症状逐渐出现，并且较晚。在一些亚临床病例中，轴索的生化和生理异常发生于神经纤维退化之前，并能快速恢复。高剂量中毒与亚急性发病相关。
2. 最初异常多见于下肢末端。大而长的轴索通常最先受累，因此坐骨神经分支纤维特别易感。
3. 手套样感觉和运动丧失。轴索变性始于远端，之后缓慢累及神经细胞体，导致腿部和手臂远端对称性临床体征出现。早期症状主要以感觉为主：趾尖的麻刺感和针刺感是常见的早期主诉。
4. 早期、对称性踝反射消失。支配小腿肌肉的轴索直径较大，在实验性六碳化合物和丙烯酰胺中毒神经病中最先受损。
5. 相对于运动神经或神经根弥漫性受损的脱髓鞘病而言，运动神经传导正常或轻度减慢。因为在轴索神经病中，一些运动神经纤维完好无损，尽管临床上有神经病体征，运动神经传导速度可能正常或轻微减慢。感觉波幅常常下降并伴随轻微的传导减慢。例外情况：严重的神经冲动传导减慢可能见于轴索肿胀且局灶脱髓鞘的远端轴索病。
6. 正常的 CSF 蛋白水平。因为病理变化常常限于远端，而神经根并未损伤，因而许多轴索神经病患者 CSF 蛋白值正常或轻度增加。
7. 恢复缓慢。因为轴索再生（与髓鞘再生相比）是很慢的过程，速度是 2mm/天，因此恢复需数月、数年，或不能完全恢复。功能恢复的顺序与损伤相反。
8. 脱离毒物接触后，在恢复开始前几周内，症状和体征可能加重。这并不意味着毒物在体内的持续作用，而是很可能反映持续性的轴索变性和重建。
9. CNS 疾病体征。常见于某些中毒性神经病恢复期的个体。大多数中毒性中枢-周围远端轴索病患者 CNS 中，可见长、大纤维远端末梢束状变性，与 PNS 改变一致。因此在疾病早期，皮质脊髓束、脊髓小脑束通路变性的临床体征通常并不显著。然而，从某些严重神经病恢复时（例如正己烷神经病），病人可能表现为反射亢进，巴宾斯基反应阳性，以及腿僵硬，共济失调步态。

表 2-7 与周围神经病有关的因素

丙烯酰胺	乙胺丁醇	有机磷化合物
烯丙基氯	环氧乙烷	顺丁烯二酸环己哌啶, 冠心宁
胺碘酮	氯金酸钠	苯酚
蜂毒明肽和膜翅目昆虫毒液	六氯酚	鬼臼毒素
砷	正己烷	维生素 B6
2-丁基偶氮-2-羟基-5-甲基己烷	胂苯哒嗪	吡米诺尔
辣椒素	胂类	狂犬疫苗
二硫化碳	异烟肼	苏拉明
氯霉素	鼠李科灌木	他克莫司
顺铂	铅	紫杉烷
秋水仙碱	汞, 有机质	镇静剂
氰酸盐	甲基溴化物	铊
氨基砷	甲基丙烯酸甲酯	L-色氨酸
双脱氧胞苷&其他核苷类似物	灭滴灵/甲硝哒唑	阿糖腺苷
二甲氨基丙腈	醚醇硝唑	长春碱
白喉毒素	呋喃妥因	乙烯基氯
	一氧化二氮	

2-8 与周围神经病有关的药物 (B 级)

氨基甲酸盐杀虫剂	神经节苷脂	青霉胺
岩石蕨	二氧化锆	苯妥英
氯喹	格鲁米特/导眠能, 多睡丹, 苯乙哌啶酮	风疹疫苗
鱼肉毒素	六甲密胺	沙林/甲氟磷酸异丙酯
环亮氨酸	利多卡因	柳氮磺胺吡啶
阿糖胞苷	汞, 无机物	磺胺类药
二氯醋酸	甲喹酮/安眠酮	四氯乙烷
双硫仑	甲基丙烯酸甲酯	毒油
乙硫异烟胺	莫唑胺	三甲硫苯嗪
大戟属	萘普生	齐美定

感觉神经元病综合征 (Sensory Neuronopathy Syndrome)

“神经元病”指的是最初形态或生化的改变发生于神经元胞体上的一类疾病。周围神经系统神经元病的临床表现一般局限于受损的神经元胞体支配的节段。临床表现可能为局部的，仅涉及一个节段（带状疱疹）；也可能是多病灶的，涉及多个感觉或运动节段（小儿麻痹症）；或者

为弥漫性的（维生素 B6）。神经元病是一组表现不一、研究较少的疾病。广义上讲，它包括运动、感觉、自主神经紊乱等许多疾病。他们可能于出生前、或在婴儿期、青少年或成人时期发病。感染性的神经元病包括小儿麻痹症或带状疱疹性神经节炎。

在人群中，中毒性感觉神经元病可能由大剂量静脉注射维生素 B6 或顺铂引起。中毒性 PNS 感觉神经元病模型，很容易通过阿霉素和甲基汞在实验动物中复制出来。目前，尚未发现已知的人类中毒性运动神经元病。

维生素 B6 感觉神经元病的七个临床特征与弥漫性感觉、神经节细胞丢失密切相关：

1. 大剂量静脉给药后，迅速或亚急性发病；
2. 起始的感觉丧失可能发生于任何部位。这种疾病的临床特征是：早期出现脸部麻木，并伴随肢体弥漫性感觉消失。这种现象可能是由于三叉神经节神经元与背根神经节同时受累。
3. 弥漫性的感觉消失、共济失调但肌力正常。感觉丧失、感觉型共济失调和感觉迟钝反映了感觉神经元的丧失。在大多数亚急性感觉神经元病中，大纤维受损程度大，以至于本体感受缺陷比痛温觉丧失更严重。前角神经元正常，因而肌力保持不变。
4. 腱反射消失。这是感觉神经元病综合征的特征之一，反映了大纤维感觉丧失。
5. 运动神经传导正常，感觉传导异常或消失。这个更好地反应了选择性的神经元损伤。
6. 恢复程度的差异。这反映了神经元胞体的死亡和随后的轴索永久性丧失。一些细胞也许只是轻微受损，功能暂时丧失，但是由于不能很快恢复重建，因而轴索丧失。存活的轴索侧枝出芽这一现象可以解释这种疾病情况下恢复的差异。
7. 没有 CNS 病的体征。单纯的感觉神经元病综合征，除具有感觉神经元的中枢投射区神经纤维丢失外，并不伴随 CNS 变性。

颅神经病 (Cranial Neuropathy)

除视神经和听神经损害外，局限于单根或多根颅神经的功能紊乱一般很少是由神经毒性引起。仅有少数化学物可以损伤单根颅神经，如：二氯乙烯(*dichloroacetylene*)和二肼替(*stilbamidine*)可引起三叉神经病，亚乙基乙二醇脑病可能累及面神经损伤。肉毒杆菌中毒的发病早期，眼球运动和咽部功能失调常被误认为弥漫性颅神经损害，如格林巴利综合症。

单独的颅神经功能紊乱常常和局部炎症（莱姆氏病）或肿瘤形成（听神经肿瘤）有关。多发的颅神经病常是由于弥漫性周围神经病，或弥漫性炎症或蛛网膜下腔肿瘤浸润所致。

离子通道综合征(Ion Channel Syndromes)

急性或亚急性的离子通道病与神经元，尤其是轴索上钠通道机能失调有关。在北美，大多数病例是由于鱼肉毒素（珊瑚鱼）和贝类毒素（甲壳类动物）中毒所致。在日本，食用河豚鱼（河豚毒素）同样也是个严重问题。

这种神经疾病的先兆是咽和口感觉突然异常，尤其是舌和齿龈，之后感觉异常迅速发展至颈部和四肢。腹部绞痛、呕吐、腹泻和弥漫性弛缓性无力（常累及呼吸麻痹）是大多数河豚鱼和许多甲壳类动物中毒的特征表现。神经机能失调是贝类毒素和河豚毒素中毒的最初表现。鱼

肉中毒时，通常在神经体征出现前几个小时，可有恶心和腹泻，病情常常很轻。这种毒素一般很少引起无力，除非重复食用有毒鱼。这种疾病没有特效解毒药；疾病自限性较强，治疗以支持治疗为主。

自发的遗传性肌肉离子通道功能紊乱包括：氯通道（先天性肌强直病）、钠通道（高血钾周期性麻痹）或钙通道（低钾性周期性麻痹）。神经中毒所致肌肉离子通道障碍较为少见。恶性高热综合症（钙通道）和芋螺毒素（conotoxin）中毒（钠通道）是两个较好的例子。

表 2.9 与轴索离子通道综合征有关的药物

短裸甲藻毒素	山月桂	蝎毒素
蝎毒素(buthotus hottentota)	刺尾鱼毒素	河豚毒素
鱼肉毒素	拟除虫菊酯	蝎毒素
二氯二苯乙烷	蛤蚌毒素	藜芦定（无定形藜芦碱）
明胺(生物碱)		

神经肌肉传递综合症 (Neuromuscular Transmission Syndromes)

神经肌肉传递紊乱在临床上常常分为突触前和突触后紊乱。一些毒素能同时影响突触前和突触后传递。两种类型都是以某些肌群进行性、对称性肌无力为临床特点。眼外肌及其他颅神经支配的肌肉尤其易感。复视、讲话或吞咽困难等初始症状，常常标志疾病的开始。之后患者可出现胸部和肢体肌肉的进行性、无痛性无力，感觉和精神状态一般并不受到影响。在发病早期，腱反射有时存在，这一体征有助于将该病与急性脱髓鞘性多发神经病鉴别开来。胆碱能体征（如流泪、肌束震颤、腹泻、心动过缓、瞳孔缩小）为一些突触后疾病的特征（如有机磷中毒），亦有助于神经肌肉传递疾病的诊断。大多数此类疾病，其肌无力随时间变化而变化，锻炼可使肌力增加。一些严重的病例需要入院进行特殊的康复治疗。在有些偶然情况，如动物毒液侵入、肉毒中毒、严重有机磷中毒，若不能很快诊断并采取相应的特殊治疗措施，常常可能致命。许多情况下，机体若对相应治疗措施有所反应，则有助于紧急情况下鉴别诊断。在有些疾病情况下，化学物与突触位点结合非常紧密（肉毒中毒），因而这种疾病的恢复可能需要几个月的时间。重症肌无力是一种免疫介导的突触后神经肌肉传递障碍，这种疾病可以通过临床特征以及神经肌接头受体的抗体检测很容易地鉴别出来。

一般来说，如果病史准确，医生对于神经肌肉病有丰富的临床经验，神经肌肉传递障碍的迅速诊断和治疗是比较简单的临床过程。特殊的肌电图检查能够帮助鉴别这种障碍是突触前还是突触后的。重复刺激后加强表明是突触前障碍；而减弱则表明紊乱是突触后引起的。药物干预的效果与传递障碍的部位和原因有关。应用药物干预最好在特护室内由熟练的技师来实施给药，气管内插管和辅助呼吸是必要的。

药物诱导的神经肌肉传递障碍在日常医疗工作中经常出现。抗生素引起的障碍在感染疾病治疗中常见。药物相关的神经肌肉疾病可能是诊断上比较棘手的问题。一些药物，如卡那霉素可引起难以预料的术后呼吸抑制，其它药物，如甲氧氟烷（麻醉剂）可引起重症肌无力的亚临床表现，而青霉素、干扰素- α 则能够引起免疫介导的肌无力综合征。

除了有机磷中毒（农药和神经毒剂），环境相关的神经肌肉病在北美的医疗中心很少见到。除了散发的肉毒杆菌中毒以外，环境相关的神经肌肉疾病的鉴别诊断是比较容易的。

引起突触前紊乱的物质主要有肉毒杆菌毒素、蜚唾液、黑寡妇蜘蛛毒液。引起突触后紊乱

的药物主要有抗胆碱酯酶制剂、干扰素- α 、甲氧氟烷、青霉素、四环素抗生素、咪噻吩 (trimethaphan)。多数神经肌肉接头中毒疾病涉及突触前和突触后，包括蛇毒、氨基糖甙抗生素、抗惊厥药、多粘菌素类抗生素、奎宁、锂与锰。

表 2.10 与神经肌肉传导综合征有关的药物

氨基糖苷类抗生素	成束蛋白	长吻海蛇毒
黑寡妇蜘蛛毒	海蛇毒素	青霉胺
肉毒杆菌神经毒素	α -干扰素	多粘菌素
氨基甲酸酯类杀虫剂	林可霉素	奎宁
马来环蛇毒素	冠柳珊瑚毒素	琥珀酰胆碱
眼镜蛇神经毒素	树眼镜蛇毒素	太攀蛇毒素
响尾蛇毒素	曼德拉毒素	四环素类
翠雀属	甲基牛扁亭碱	曲美芬/咪噻吩
树眼镜蛇毒素	莫哈维毒素	氯筒箭毒碱
半环扁尾蛇(海蛇) 毒素	有机磷化合物	维库溴铵

肌病 (Myopathy)

中毒性肌病的确切发病率目前还不清楚。在过去的十年里，大量物质被发现具有肌肉毒性，这些物质导致的肌肉疾病在北美的各医疗中心甚为常见。由于这类疾病具有致残性和可逆性，因而尤其在早期阶段，迅速识别肌病显得非常重要。

近端肌肉无力是肌病的标志，常常是大的肢体肌肉群受损严重。进行性近端肌肉无力且不伴有感觉障碍是肌病的典型特征。以下几个临床特征可以帮助我们鉴别肌病是否是由于中毒引起 (17)：a) 先前没有肌肉损害的症状；b) 暴露于一个公认的毒素 (HAFF 病) 后发病迟缓；c) 没有其它病因；d) 停止接触后有一定程度的缓解。严重的中毒性肌病能够导致横纹肌溶解症和肌红蛋白尿，这足以引起急性肾衰。肌红蛋白尿症可见于继发的中毒性肌肉疾病以及直接的化学物损伤。两个主要的间接原因是昏迷病人 (海洛因过量) 长期静卧所致的肌肉压迫坏死，以及癫痫和精神错乱病人的过度肌肉运动。表 2.11 描述了中毒性肌病的主要类型，引起肌病的物质和危险因素。坏死性肌病是肌病中最主要的类型。在北美临床中心，其它类型的肌病是少见的。

表 2.11. 与肌病综合症相关的物质

类型	药物	危险因素
坏死性肌病	1、洛伐他汀、普伐他汀，辛伐他汀	1、环孢霉素/吉非罗齐
	2、降固醇酸、吉非罗齐	2、肾衰
	3、 ϵ -氨基己酸	3、治疗持续时间 >4 周
	4、酗酒	
	5、维生素 E 过多症	5、无控制的自我用药
	6、阿维 A 酯，异维 A 酸	
	7、有机磷酸酯	7、农药误服

	8、蛇毒	
	9、皮质类固醇肌病：急性	9、高剂量类固醇静脉给药；应用溴化双哌雄双酯的病人进行机械通气 禁食，锻炼
低血钾性肌病	利尿剂 缓泻药 甘草，生胃酮 两性霉素 B，甲苯 酗酒	
双嗜性阳离子药物性肌病 (脂沉积症)	氯喹，羟氯喹，奎纳克林/阿的平，抗疟素 胺碘酮 冠心宁/顺丁烯二酸环己哌啶， 心舒宁	氯喹日用量>500mg
蛋白质合成损伤	吐根糖浆，吐根碱	进食障碍，10天内>600mg
抗微管性肌病	秋水仙碱 长春新碱	慢性肾衰
炎症性肌病	D-青霉胺 盐酸普鲁卡因酰胺	
筋膜炎、肌周围炎、微血管病	毒油综合症 嗜曙红血球增多性肌痛	伪劣菜籽油，西班牙合成色氨酸
线粒体性肌病	叠氮脱氧胸苷 锗	
肌肉注射性肌病	急性：不同药物的肌肉注射， 如头孢菌素、利多卡因、安定 慢性：重复肌肉注射，如度冷丁、镇痛新、静脉滥用药物、 儿童使用抗生素	遗传因素
各种	1. 皮质类固醇肌病；慢性蒺环类抗生素 2. 明显的肌强直肌病	1. 每日强的松>10mg 2. 20, 25-重氨基胆固醇

坏死性肌病的临床特征是局部或全身性疼痛（肌痛）的急性发作，触诊有压痛，近端肢体无力、血清肌酐激酶增加（肌肉坏死的标志）。最常见的病因是酒精和降脂或降胆固醇药（CLAM综合症，胆固醇降低药物引起的肌病）。如果不能迅速识别或停用降脂降胆固醇药，肌肉坏死以及威胁生命的横纹肌溶解会接踵而至。洛伐他汀(lovastatin) 和环孢霉素 (cyclosporine) 的合并用药，可导致致命的中毒性肌病。

肾上腺皮质类固醇/神经肌肉阻断剂引起的肌病（维库溴铵 vecuronium、类固醇无力综合症）常见于麻醉和肺部临床工作中。手术后苏醒的病人或在哮喘发作治疗后，病人会呈现严重的肢体和眼球运动无力，并伴有轻微肌肉坏死和肌酐激酶增加。

低血钾肌病有三个主要征候群。首先是弛缓、短暂或永久的肌肉无力，主要影响四肢近端

肌肉，但腱反射正常，肌酐增高；组织病理学无变化。第二群症状为亚急性近端肢体无力、不伴有痛觉，组织病理特点为阶段性低血钾瘫痪；肌纤维弥漫性空泡化和变性。第三组症状为肌肉坏死和横纹肌溶解，但较为少见。

阳离子双嗜肌病(amphophilic-cation myopathy)的特点是进程缓慢、近端肢体无力，但不伴有疼痛及明显的肌酐增加。肌肉活检包括坏死和胞质板层状包含体。引起此病的常见药物为氯喹(chloroquine)和胺碘酮(amiodarone)，二者也能引起多发神经病。

食用掺假的菜子油或合成酪氨酸引起的筋膜炎—微血管病综合症具有一定的理论意义。这两种物质是化学物诱导、免疫介导的神经损伤的典型例子。

几种化学物(如 2,4-二氯苯氧乙酸，20,25 重氮基胆固醇)与肌强直性肌病相关。肌强直指的是骨骼肌保持持续收缩状态，且该状态消失缓慢。自发的肌强直性肌病是一组遗传性肌病，病因可能是肌肉离子通道障碍。

在有机磷暴露后 24 小时或更长时间内，可能会出现一种迟发的烟碱型神经肌肉接头瘫痪性肌病。其临床特征是颅神经支配的肌肉、膈肌、颈部和四肢近端肌肉无力。如果呼吸功能维持及时，大多数患者一般可在两周内恢复。实验研究表明这是一个接头性肌病（肌肉损害源于终板区）。

与神经毒素高度相关的特殊综合症

神经中毒疾病很少具有特异的体征（如：角膜的 kayser-Fleischer 环可表明为铜蓄积症）。但是根据症状、体检和一些情况综合考虑，可以对疾病进行一些猜测性判定：

1. 一个健康人突然脱发，并出现疼痛的周围神经病，则可能为铊中毒
2. 长期酗酒的人出现共济失调、酸中毒和肾衰，可能为亚乙基乙二醇中毒。
3. 泌尿外科治疗过程中突然失明，可能为甘氨酸中毒
4. 吃海鲜后腹泻和口角麻木，可能为鱼肉中毒
5. 心律失常、头痛、记忆丧失，可能为慢性一氧化碳中毒
6. 拔牙过程中肢体感觉异常，可能为一氧化氮的欣快效应所致。
7. 自我意识清醒的女性出现感觉性共济失调、脚部麻木，可能为维生素 B6 中毒。
8. 胃肠道病人出现肌阵挛，震颤、认知损害，可能为铊过量
9. 慢性皮肤病患者手部出现运动神经元样无力，可能为氨苯砞(dapsone)中毒

神经中毒疾病的鉴定

方法和步骤

神经中毒性疾病诊断的方法和步骤与神经科日常工作中常规的诊断程序一致。临床详细的

病史和高度可疑的指标对于中毒性疾病的判定至关重要。其它一些检查方法包括体检、神经心理测试、特殊肌电图检查、影像学检查。

病史

详细的病史是神经中毒性疾病鉴定之基本。在询问病史时，首要的问题是获取有关暴露物质、暴露途径和暴露时间的准确信息。调查时，询问应该集中于烟尘、挥发性溶剂、化学性粉尘、熔铸物质暴露的可能性，以及同事是否也同样受到影响。问题应该集中在可能的物质滥用、食物偏好、业余爱好、污染环境的暴露、自杀倾向和服毒。问卷还应包括家庭成员，甚至家养宠物的健康状况，因为这可能揭示暴露源和暴露程度。由于自发性疾病，如营养失调、内分泌机能失调和遗传性退行性疾病均可能导致类似于中毒疾病的症状，因而病史询问应该详尽纪录患者的既往健康状况。创伤性的神经和脊柱损伤也要正式记录，因为如果损伤是双侧的，其症状类似于中毒性远端轴索病。病史的另一关键部分就是列出所有现在和最近服用的药物，包括维生素和营养添加物。在一些情况下，去家中或工作场所了解情况也是有必要的(11)。

体格检查

从病史中获得的信息可直接用于指导体格检查，从而找到易感的作用终点（如果汞是主要可疑毒物，临床检查重点应该在神经行为和震颤分析；如果是丙烯酰胺，重点是周围感觉功能）。

标准的检查从对病人精神状态的简单评估开始，包括意识水平、定向、语言、注意力、记忆、心情和情感。如果病史表明患者具有认知障碍，则有必要进行定量的神经心理学检查。体格检查还包括一系列的颅神经功能检查，其中视神经和三叉神经值得特别注意。运动系统评价包括肌肉萎缩、异常运动、震颤、步态异常状况。其它测试还包括协调性、肌肉张力、对抗肢体被动牵张以及肌力评估。肢体近端、远端感觉功能检查包括针刺感、位置觉、震动觉、浅触觉和温度觉。腱反射的引出情况也应在肢体远、近端进行测定。对表皮刺激的跖反应通常最后进行。

神经心理测试

许多物质在接触暴露后，可以引起记忆、注意力、精神和心理运动速度方面的缺陷，这也是常见的病人有关注意力分散、记忆困难和思考减慢等主诉的生理基础。神经心理测试应该包括针对上述功能的多项测试，以获得损伤的综合证据。另外，测试内容还应该包括对发病前和当前智力功能、视知觉、推理和语言能力的测试，以利于识别神经毒物暴露可能引起的表现模式。神经中毒所致认知损害的病人可以表现为轻度到中度的记忆、注意力或信息处理速率的下降，但如果给他们足够的时间来阅读、分析资料，他们在视知觉、语言、推理方面的测试可以相对保持正常水平。同样，如果不限时间，采用阅读测试和人口统计学信息进行评估，他们当前的智力水平也不低于病前水平。因此，患者具有感知障碍或语言缺陷，但记忆和注意力水平正常，可能反映的是以前存在的发育疾患，而不能作为神经毒性损害的表现。

刺激和数据捕获过程自动化的计算机辅助测试对于神经心理测试是非常有用的，因为计算机很容易准确测量受神经毒物影响的反应时间。机体针对刺激的潜伏期资料在评价测试者信息加工速度上具有一定的敏感性和精确度，这一过程基本不可能用手工计时的方法得到准确数据。

因此，对于同一患者的信息加工速度测试，在常规纸笔测定中常在正常范围，而在计算机辅助测试中则为异常。另外计算机辅助测试的动态过程也为病人提供了轻松的环境，这有利于鼓励他们积极参与测试，从而降低情绪和精神疾病对测定的影响。

在神经心理评价中还需要强调两个问题。其一，因为情绪和精神干扰可能由神经毒物暴露所致，并可以影响测试结果，因而有必要对患者进行抑郁和人格功能的评估。其二，保证评估过程中获得数据的可靠性也是十分重要的。因为有的病人试图通过装病，以获得原发或继发受益。这可以通过在测试组合中加入测谎项以及通过审查全部测试结果，来辨认不合逻辑的或非正常的测试模式，以达到鉴别目的。

专业实验室检查

环境样品分析是诊断非药物神经中毒性疾病的基本要素。在这一方面，临床实验室检测几乎没有什么帮助，因为除了金属、酒精和药物外，目前几乎没有可行的神经毒物体内负荷测定方法。开展对血液、尿、脂肪和毛发中低浓度化学物的常规全面分析，以及对假定神经毒物抗体检测的实用价值值得商榷，不应鼓励开展。

病史收集与体格检查后，通常还要进行某些专科检查。这些检查并不能确诊神经中毒疾病，但它们可以鉴别和显示功能失调。除了定量的感觉检测外，这些检查是直接针对 PNS、肌肉、或 CNS 疾病的检测，相互间基本并不重叠。对视觉、听力/前庭功能的专科检测最好由耳鼻喉科专业医师和眼科医师来进行。

周围神经系统实验室检查 电生理方法（神经传导速度、针刺肌电图）是广泛用于评价周围神经和肌肉功能的定量神经病学检测手段。肌电图在鉴别肌无力是否为肌肉功能障碍所致时非常有用。

感觉电位的波幅改变是轴索功能障碍最敏感的检测指标。神经传导速度检查可以测定单根神经内最大直径轴突的最大传导速度。轴索功能的损害类型（近端或远端）也可通过电生理检查来确定，电生理检查是神经中毒性疾病检测的关键方法。动作电位的波形（临时扩散）和传导速度的改变是检测周围神经脱髓鞘的敏感方法，但是在中毒性轴索病中这两项指标相对正常。即使仅有少部分直径较大的纤维保持正常的传导速度，神经传导速度也会在正常范围。在中毒性神经病的诊断中，NCV 对轴索病的诊断具有重要价值，并有助于排除周围神经功能失调的其它原因。有关单一神经病和神经受压/卡压的电诊断也有很多研究。

定量的感觉功能测试，周围自主功能、出汗和心律变化的测试，在单个病例监测中偶尔有用，但对诊断没有帮助。

神经或肌肉活检对于分辨中毒性神经病和肌病基本没有帮助，因为大多数检测最终归结为非特异轴索或肌纤维退化。

在个案病例诊断鉴别中，震颤、平衡、嗅觉、味觉的分析很少应用。

中枢神经系统实验室检查 脑电图对于癫痫发作的评价和分类有着重要作用。虽然脑电图在急性中毒性或代谢性脑病患者的监测中也很有帮助，但是其异常模式很少为特定化合物中毒所特有。急性脑病具有几种脑电图变化特征，包括纺锤体样昏迷波型、爆发抑制和非特异快-慢波活动。肝昏迷在脑电图上主要表现为三相波；锂中毒表现为尖峰样慢波活动；苯环利定中毒则以周期性节律样慢波形为特征。

定量脑电图是将数字化记录的脑电图进行数学处理以突出特异的波成分，并将脑电图转换成一种易于解释相关信息的模式过程。以电压或频率绘制的“脑地图”，能直观地将不同脑区的脑电图原始数据转换成视觉上可以识别的空间图形。这个术语有时易被误解，常常与直接刺激皮质功能图或神经影像技术混淆（如：核磁共振成像 MRI、正电子发射断层照相术 PET），对定量脑电图的严格评价表明，这项技术在临床上基本没有用处，而且常常由于其假阳性率较高而不能在法律纠纷中提供证据(10)。由于这种检查技术可证明性、重复性差，因此滥用的可能性很高。

多功能睡眠记录仪能够测定夜间，有时甚至是白天睡眠的脑电频率、心电、呼吸和眼外运动的变化。一些高级的睡眠实验室可以监测上呼吸道功能、阴茎增大以及周期性静脉血样内分泌测定。急性与慢性中毒/代谢性脑病可以使人产生失眠或者睡眠过度。但是，一种特殊化学物质并不具有典型的睡眠干扰模式。许多神经病和精神疾病均与异常睡眠有关。多功能睡眠记录仪在神经中毒性疾病的诊断方面几乎没有帮助。

最近电生理和显微计算机技术的进展，使得诱发电位成为测定 CNS 感觉通路整合性的一个指标而被广泛使用。如果操作和解释比较恰当，诱发电位可用于从受体到大脑皮质的整个感觉系统的监测。尤其是在诊断不明显的临床损害时，更具重要价值。诱发电位也被广泛地应用于神经中毒性疾病的诊断，但在解释结果时必须慎重。因为许多报告显示诱发电位结果仅有细微差别，因而易受质疑。目前最明确的改变是：甲苯相关的听觉诱发电位，汞相关的视觉诱发电位，与中毒性远端轴索病中枢表现相关的体感诱发电位的短潜伏期改变。

长潜伏期（P300 认知诱发）电位变异较大，因而对于诊断和监测疾病进程作用有限。

影像学方法 计算机辅助断层扫描术和常规的 MRI 可以帮助排除自发性疾病，这些影像学技术很少能显示神经中毒性疾病引起的特殊损伤。动态影像术如 MRI 光谱分析技术，平面回波 MRI（功能性 MRI），单光子发射计算机断层摄影术（SPECT）和 PET 是血流和代谢监测的敏感方法，并有可能在将来应用于临床，现在它们主要用于研究中。SPECT 扫描在临床上已经用于脑软化患者的纵向监测，但它作为神经中毒性疾病的诊断前景并不可观。

临床病例讨论

假性神经中毒综合征

病例 1

一位 30 岁的女性指甲修剪师，在过去的 12 个月内，手部逐渐出现麻木感与轻度无力，3 个月後，脚部出现相似症状。这些症状的出现正好与她使用有机溶剂清除指甲黏合剂同期发生，但并未致残。一位有经验的临床神经毒理医生对她进行了检查，发现远端肢体所有感觉功能均有轻度损害，跟腱反射消失，但肌力和步态正常。在断定此周围神经病与溶剂无关后，通过详尽的病史询问发现病人在近 4 年内每天食用 100 毫克维生素 B6。神经毒理医生告知病人，她的病并非是由于职业暴露引起的，如果停止服用维生素，病情将会好转。例行的肌电图检查显示肢体神经的远端和近端传导速率减慢。随后的腰部穿刺表明脑脊液的蛋白水平为 82 mg/dL，因此，医师将其诊断为慢性炎性多发神经病（一种自发的、免疫介导疾病）。

病例 2

一个 2 个月的婴儿，在托儿所接触有机磷（毒死蜱 chlorpyrifos）两周后，出现右膈肌瘫痪及呼吸困难。在随后四个月的住院治疗中，逐渐出现进行性肌无力，最终导致四肢瘫痪和呼吸麻痹。这种情况五年后还没有改善。检查发现，患者精神状态完好，感觉功能全部正常，四肢瘫痪无力，舌头肌束震颤，完全呼吸依赖。神经传导功能检测表明四肢无运动反应，腓肠神经与腓浅神经感觉电位缺失，上肢神经感觉波幅减低。尽管儿科医生将其正确诊断为先天性疾病（脊髓性肌萎缩），但是一场有关毒物的民事诉讼还是开始了。

点评：这些病例代表了北美神经毒理实践中最普遍的情况，也就是说，将自发疾病错误地归因于神经中毒，尽管假定或真正神经毒物的接触可能微乎其微。多发性神经病常常处于这一情况，这是由于大约 40%的病例病因不明。对神经中毒疾病原理不十分熟悉的临床医生容易将这些病例归因于化学物暴露。

病例 1 中，检查者认为有机溶剂无害，但忽视了症状从手开始这一特点，这个症状与维生素 B6 远端轴索病的特征不吻合（目前，还没有遇到每日剂量为 100 毫克的病例）。

病例 2 中，在脊髓性肌萎缩中，膈肌麻痹非对称性出现为非典型表现，这种情况以前曾有描述。但是，不对称、由近端开始且在暴露后几个月进展，这一表现与有机磷神经病不一致。下肢感觉反应缺乏反映的是长期静卧所致神经卡压。

中毒性周围神经系统综合征

病例 1

一位 25 岁的家具清理工来到医院，主述近 3 个月来感觉下肢进行性无力、麻木和拖足。检查发现足背屈无力，呈跨阈步态，下肢胫骨中部以下全部感觉减弱，并伴腱反射消失。神经传导速度检查发现腓肠神经反应消失，腓神经运动传导严重减慢。该患者在住院治疗期间，症状进一步加重，于是医院开始对其家庭成员进行遗传性神经病评价。两周以后，其同事也发生了同样的疾病，并于门诊部就诊。对工作场所的调查发现，这两个病人都曾经在一个放有 50 加仑正己烷圆筒的密闭小房间工作过，作业场所测定显示空气中含有 400ppm 的正己烷。

病例 2

一位患有慢性轻度肾病，但尚不需要血液透析治疗的 55 岁女性，发现其下肢开始出现麻木和无力，并于最近一周内迅速加重。肾病科医生检查发现，她的足部背屈重度无力，足部触觉和振动觉中度减弱，腱反射消失，并呈现不稳定的跨阈步态。医生将其诊断为 Guillain-Barre 综合征，并收进神经病科重症监护病房。如果她的步态进一步恶化，则有必要进行血浆置换。一个在神经肌肉疾病方面富有临床经验的神经科医生给她作了急症神经生理学检查，结果表明腓肠神经波幅降低，近端神经或神经根没有变化。由于这位医生坚持认为这是一种轴突性神经病，而不是 Guillain-Barre 综合征，因而又对患者的病史作了详尽的调查。结果发现，一位内科医师，由于不了解她的慢性肾衰情况，曾使用了 3 个月的呋喃妥因（nitrofurantoin）来治疗泌尿道感染。治疗两周后，她的症状有了明显的改善。

点评： 病例 1 说明，如果具有相似病症的患者集群出现，外源性物质很可能是疾病的诱因。假如第二个病例不去同一个医院就诊，那么这种疾病很可能会被认为是自发性疾病；如果没有工作场所调查，致病物质很难确定(11)。

病例 2 强调了富有经验的神经病专科医师与准确的全面病史在疾病诊断中的重要作用。

中毒性中枢神经系统综合征

病例 1

一位 54 岁的教师于近 6 个月内，逐渐出现进行性的记忆力损害和注意力下降。他认为可能患了抑郁症，并且看过几次精神病医师。该患者没有职业或家庭有毒物质接触史，并且否认有药物滥用或自我服用药物史。

入院前一个月，患者出现上下肢阵挛性抽搐以及间歇性意识模糊。检查发现，患者仪容不整，身体消瘦。对地点、时间、人物具有正确判断能力，语言功能也未受到影响。然而，患者表现出抽象思维能力、近期和远期记忆受损，同时伴有意向性手指震颤，以及肢体频繁的非同步阵挛性抽搐。EEG 检测显示轻度的弥漫性慢波。

该患者以朊病毒病（海绵状脑病）收治住院，拟作进一步评价和可能的脑部活检。在术前检查期间，该患者意识变得清晰，肌阵挛性运动减弱。经毒理咨询后，医师建议对患者尿液和血液铋进行筛查，结果显示铋浓度总体升高。通过直接询问患者妻子，发现患者每日口服 1 品脱含铋抗酸剂，到症状出现已经有 2 年的时间。停药后两月，患者症状有了明显的改善。

病例 2

一个 29 岁的兽医助理逐渐出现记忆力丧失和步态不稳。尽管对其抑郁表现进行了精神病方面的治疗，但是症状仍在恶化。在近两年当中，她常常不能够记住简单任务或者开车迷路。为了维持日常生活，她不得不列出清单。因为不稳步态和记忆力损害，她曾多次进行酒精中毒的评价；她和她的丈夫强烈否认药物滥用或自我用药，其家人和朋友亦未见发病。神经病学检查发现下肢远端感觉轻度损伤，以及严重的近期记忆损害，但其它认知功能相对正常。

对工作场所环境调查发现，她经常独自在一个通风不良的小屋内，紧挨着一台有功能故障的灭菌器进行工作，空气检测发现该室含有 900 ppm 的环氧乙烷。离开工作场所 6 个月后，她的记忆力有了明显的改善，并且感觉也回复到正常。

评论： 这两个病例均反映了临床误诊。除非有特征性事件出现，如第一个病人癫痫发作，第二个病人明显的记忆丧失，中青年出现认知能力下降经常被归咎于抑郁或长期过度的饮酒。第一个病人否认自主用药，他和他的妻子都没有把专卖药当作药品，因为这类药品常常没有标签警示长期服用铋的危害。

第二个病例对于临床医师是一个棘手的问题，因为病人将环氧乙烷脑病首先与发生故障的灭菌器联系起来。这种可疑性最终在查阅灭菌器常规维修保养记录后得以确定。一个敏锐且有责任感的主管人，由于知其不是酗酒者，才提出应该进行空气环境样品分析。

大样本人群的神经中毒性疾病的评估

在着手进行一项耗费巨大人力、财力的流行病学调查来推测神经中毒性疾病的发病原因之前，有必要在现场先进行一个小范围受染人群的预调查以及临床检查。这种预调查需要多学科人员组队（如传染病学、流行病学、神经病学和临床毒理学），共同配合完成。人员要求公正，富有经验。这样一项预调查可以为随后的大规模调查提供毒物作用靶器官的有用信息。例如，曾经对某一非洲人群进行过一项疑为汞中毒引起的僵直病的环境与临床预调查，就是一个很好的例子。通过这一预调查，研究人员设计了一项病例对照研究，从而排除了神经毒性的病因，最后调查表明，发病原因是人类 T 细胞淋巴滋养型 1 型逆转录病毒所致(12)。

调查设计

对一个大范围人群进行神经中毒性疾病的评估时，调查设计可以基于前瞻性研究或者基于回顾性研究。准确的前瞻性研究，设计时应充分考虑所选用的测定终点、研究人群和分析方法。流行病学专家在设计一个大范围人群研究时，应当综合考虑来自以下多方面的意见：(a) 对于神经毒物暴露后，对中毒个体的临床特征富有经验的临床医师的意见；(b) 对于可能使用的测定方法的可靠性、灵敏度以及特异性熟知的科研人员意见；(c) 能够对人群中暴露水平作出评估的环境毒理学家们的意见。统计学专家的意见对于评估所选方法的效能以及统计分析所需样本大小也很关键。这个设计小组必须综合考虑拟采用的毒性筛检测试组合的广度和实际检验效能之间的平衡关系。在调查研究设计中应该考虑的一个主要因素是选用适当的对照人群。神经中毒性疾病的前瞻性研究应该包括一个人口学变量匹配的对照人群。研究设计的另一个重要方面就是在收集实验数据，甚至数据的分析上应该采用盲法。最后一点就是，前瞻性研究的设计者必须具有一个明确的假说和分析策略。对研究结果的分组或人群分组分析结果的解释要谨慎。如果考虑充分，一定会得到统计学上的显著性。

神经中毒性疾病的回顾性调查研究在调查设计上更难，更容易出现错误的解释。在这些情况下，很难得到有关暴露的准确信息，充分的测量数据，合适的对照人群以供研究使用。虽然回顾性调查研究能够清晰地显示各种测定结果之间的关联，但是不能说明暴露与临床结果之间的因果关系。尽管有这些不足，回顾性调查研究仍然是评价一些急性暴露引起的神经毒性损害的唯一行之有效的工具（例如化工设备的爆炸）。通过纵向多点的数据分析可以使回顾性调查研究的效能提高。从某一确切时段分析损害进展以及恢复，也有助于加强因果关系的推断。另外，从一个设计完整的回顾性调查研究获得的信息，也可以用来做出假说推论，利于指导以后的前瞻性研究。

在缺乏暴露信息的情况下，调查者可以利用已有数据来寻找分析途径。例如，有研究显示，参加美国海湾战争的老兵中存在一种难以解释的疾病，该病与军事行动的时间没有关联，在实际军事冲突发生之前、期间和之后服役的退伍老兵中均有此病出现。由于这三段军事部署时期具有截然不同的环境物质、疫苗和药品接触暴露模式，因而，这三种接触物质似乎可能均不是该病的发病原因。这种疾病很可能不是神经中毒性疾病(15)。

方法和步骤

现场研究的方法和步骤与实验室评价相比有显著的区别。在现场，神经病学专家要想获得详细的临床检查和病史资料是不切实际的，只得借助于定量的筛检工具。理想的筛检工具应该是一个针对毒物靶位点功能障碍的有效指标，具有快速、可靠、易于标准化、定量、无害、经济，并易于实施的特点。一些更实用的人群筛检工具包括：问卷调查、定量感觉测试、颤抖分析、计算机辅助神经行为测试以及生物标记物。在老年人中，QST 颤抖检测和神经行为检测的结果在解释时应谨慎，因为存在较大的年龄相关变异。

问卷

问卷调查是针对可疑中毒性疾病的人群开展调查的适当的首要工具。通过问卷，研究者有可能获得广泛的资料内容，并且对量化的问题进行统计分析。在调查研究开始之前，应该对问卷中一些具体问题预先进行评价。虽然两个问题反应的是同一种情况，但是询问脚部“烧灼”比询问“痛性痉挛”更易诱使回答者做出完全不同的反映。与腹泻、多汗、阳痿相关的自主症状更易受到问卷调查措辞的影响。调查应尽可能采用标准化的、验证过的有效问卷。如果想要评价症状的强度，应该用数字或线性的分级来标示。

定量的感觉测试(QST)

QST 是源于实验心理学和人类因素测试的一种方法。近十年来，便携的、相对经济的用于测量温度阈和振动阈的 QST 设备有了很大的发展。这些发展的动力大多是基于多中心、纵向研究中毒性或代谢性神经病的需要。振动阈是主要针对与大直径有髓纤维相关的受体和传导通路完整性的一个量度指标；而高温阈则主要是针对小直径有髓和无髓纤维功能的一个量度指标。此外，尚有一些心理物理学算法可以应用于周围神经病的现场研究，包括限度法、缩放比例法、信号探测法、强迫选择范例法。

震颤分析

虽然震颤常出现于许多神经系统疾病，但很少是由于化学物暴露所致（某些药物和重金属除外）。然而，有时对暴露于化学物的病人也需要评价其异常的自主运动。运动紊乱的分类应该包括两种情况：一是运动紊乱程度最大化的临床情况，二是各种生理性的运动。三维加速度测量术可以记录震颤状况，且能准确测量震颤的频率和波幅。对抗肌表面 EMG 记录虽然也可用于判定震颤频率，但其最大用途是记录运动单位放电的模式。传统的肌电图设备很容易对震颤作出分析，它可以将正常的生理性震颤与静息性和动作性震颤鉴别开来。

计算机辅助神经行为学测试

计算机辅助神经行为学测试极大地提高了神经心理学检测方法的效能、标准化程度以及实施的可操作性。一般来讲，神经行为学测试主要应用计算机程序训练实验对象，管理测试和记录数据。计算机可以准确地对测试过程计时，并能准确地测量反应的潜伏期。同时，一些计算机程序还可以评价注意跨度、知觉运动技能、记忆和学习、认知和情感。利用这些日益规范的数据库，研究人员可将单个及一群病人与适当的亚人群比较，并得到较准确的结果。

生物标志物

生物标志物可以分成三大类：易感性、暴露性和效应性标志物。易感性生物标志物是指当机体暴露于特定的环境因素后，器官对其反应能力限度（先天遗传或后天获得）的标识；暴露性生物标志物是指外源性物质（如铅）及其代谢物、或其与靶器官相互作用的产物，一个较好的暴露性生物标志物是指那些可以从体液中测量的物质及其特定的代谢产物。效应性生物标志物是指机体内任何可测量的生化、生理或其它改变，这种改变与健康损害或疾病相关联。许多效应性生物标志物(如血压、肺活量)不具有化学物质特异性。

目前我们已经知道神经毒性易感性的几个标志物。药物遗传学已经发现几种外源性化学物质代谢酶具有遗传多态性。它们包括细胞色素 P450 家族、谷胱苷肽转移酶和 N-乙酰转移酶，其中 N-乙酰转移酶突变可使乙酰化过程减慢，携带此基因型的 40%-60%的白种人在服用抗结核药异烟肼（isoniazid）后神经中毒的危险性增加。CYP2E1 是乙醇诱导的代谢酶。氨基糖甙类药物的耳毒性与线粒体 DNA 上 12S 核糖体 RNA 基因 1555 位点 A-G 的点突变有关。携带血清胆碱酯酶（丁酰胆碱酯酶 BChE）变异型的个体，对抗乙酰胆碱酯酶药（溴吡斯的明）具有异常的反应。在白种人中，BChE 变异纯合子的频率是 1/3500，杂合子为 4-5%，在非洲裔美国人中频率更高。

有价值的神经中毒暴露性标志物包括血液、尿液和毛发中的重金属；血液、唾液和脂肪中的有机氯杀虫剂，以及尿液中有机磷代谢物。短期存在的（20-25 天）白蛋白加合物和长期存在的血红蛋白加合物（四个月）可用于监测诱发周围神经病的化学物的暴露情况（正己烷、丙烯酰胺）(7)。血影蛋白，一种红细胞蛋白，在正己烷的代谢物 2,5 己二酮和二硫化碳存在的情况下，可以形成二聚体，这个二聚体能够在轴索变性的临床表现和形态学症状出现前检测到。淋巴细胞神经病靶酯酶的活性已被用来监测有机磷毒死蜱的暴露情况(chlorpyrifos, 一种已知的可诱导人和动物周围神经病和中枢神经系统病变的物质)。红细胞- δ -氨基- γ -戊酮酸脱水酶和原卟啉锌也被广泛用作铅暴露的标志物。

红细胞乙酰胆碱酯酶活性是神经中毒效应性标志物的较好例证。它已被广泛应用于有机磷杀虫剂和有机磷类化学战剂暴露的监测。血液中乙酰胆碱酯酶活性通常作为胆碱能突触乙酰胆碱酯酶的替代标志物(7)。

数据分析

数据分析是前瞻性和回顾性人群研究的一个重要方面。在大多数情况下，它们决定一个研究的敏感性和假阳性结果出现的可能性。正如上面所提，数据分析首先要考虑人群动态变化过程和选择分析方法的统计效度。理想情况下，分析方法和范围应该在研究开始之前确定。如果要对测量指标分组、简化，或者聚类，分析方法应该在数据收集以前决定，而不是在预分析后决定。在选择统计测试组合时，数据的性质（参数和非参数）和分布（高斯-非高斯）必须要加以考虑。统计学比较的次数也应该考虑，在使用多个效应终点的研究中，亦应该合理调整 P 值。

人群研究中，数据分析一般有三个目标：

- 1、辨别组间差异；
- 2、判断识别不同于正常人群的个体；
- 3、决定预测神经中毒结局的变量。

在一个人群中，虽然没有个体患病，但可能存在轻微的功能异常。因此，在这种情况下，

人群的集中趋势分析（均数、众数、中位数）是必要的。如果数据复合近似正态分布，可以用t-检验和方差分析进行数据处理。在现场研究中，统计学分析常常可以揭示出显著的功能异常，而这些功能异常在临床实验室检查中，一般可能认为正常。例如，对于一个病人来讲，神经传导速度降低 1.5m/s 可能没有意义，但是对于一个由 500 个观察对象组成的一个群体来讲，意义就很重大。

还有一种情况就是，一个人群中大多数人没有出现某种效应，但一少部分研究对象显示有明显的中毒性神经病。在这种情况下，人群的偏态分布的判断是十分重要的。这时，相对于整个人群的异常值的卡方检验是比较合适的一种分析方法。如果不考虑方差，人群中某一亚群的真正毒性效应将可能被掩盖。当研究的人群样本非同质时，对危险人群（孩子、老人）的单独分析是非常关键的。

在回顾性的研究中，找出预测神经中毒结局的危险因素尤其重要。年龄、性别、教育、先前的神经系统疾病是必须考虑的单独或联合危险因素。在这类研究中，线性和非线性回归分析是推荐的分析方法。但是研究者须在辨别相关和因果关系时慎重。

现场研究数据的解释很大程度上受选择对照人群的影响。许多研究采用历史对照，因此降低了研究结果的特异性。更为糟糕的例子就是从一个不合适的人群中选择对照，如从医学生和研究生中选择对照。对照应该尽可能地与研究人群的变量匹配，并且尽可能从与暴露或研究人群特征近似的人群中随机抽取。

在现场研究中，其次要关注的一个问题是研究结果的偏倚，这种偏倚可能是由于剔除了具有其它原因所致的神经系统疾病的研究对象而引起。虽然鉴别和剔除这些研究对象，表面上似乎提高了效度，但是许多其它原因所致神经系统疾病与年龄高度相关。通过剔除这些研究对象，许多对中毒因素易感的个体不可避免的被剔除。而且，更重要的是，现患的神经系统疾病可能会使化学物的神经毒作用更为敏感。这种情况在周围神经疾病研究中最常见，因为中毒性神经病可能具有相加作用，或者可以促进自发疾病的出现（亚临床的糖尿病性神经病）。

最后，数据分析实际上相当于数据处理。数据的聚类、转换或统计处理并不能够去除在数据收集过程时产生的“噪音”。所以，数据的收集过程应该最大程度标准化，以减少个体测量的变异系数。研究人员强烈推荐在数据收集和录入的每一步进行质量控制。

大样本人群筛查实例

在对一个大样本人群进行化学物暴露的评估时，以下三种情况比较常见。

情况 1

普通人群中的一部分人暴露于一种已知的神经毒物（丙烯酰胺单体或汞），这种情况下，有必要对与该物质有关的异常进行调查（周围神经病或震颤）。调查方法应简明易懂。选择的筛查方法应该是特异的，并集中于已知的主要毒效应。因此，对暴露于丙烯酰胺单体的工人，应以震动阈值进行筛查，因为环层小体的失神经支配是实验动物暴露的早期效应。而对于汞暴露工人，应该主要检查认知功能、震颤和感觉丢失等指标。

情况 2

暴露于一种化学物，但不知道其是否具有神经毒性，接触人群健康状况似乎正常。在这种情况下，首先需要判定疾病是否存在，或者消除接触人群与管理机构对此次毒物暴露的不必要疑虑。

在这种情况下，由于调查并未发现毒素或疾病的症状存在，因此，临床医生似乎并没有作用。调查研究存在一无所获的高风险，更糟糕的是，阳性的初步结果可能最终被证明是谬误的。基于这一原因，这种探险式的调查应该尽量避免。

然而，如有特殊病例出现，调查研究则有必要继续进行，特别是在对暴露人群高度关注的情况下。由于毒物暴露后，可出现亚临床或无症状的神经毒性，因而，调查人员不能仅仅根据暴露人群中没有症状出现，就轻率地下结论，否定疾病的存在。在这种情况下，应对暴露水平较高的人群，进行神经系统功能障碍相关症状和体征的筛查。筛查办法是选择一个适当的样本（30-60人），由有经验的神经科专家小组对其进行评估。上述这一方法不适合大样本人群的快速、定向筛查，因为该方法涉及全面详尽的神经病史询问和体格检查，强调高级的临床检查，而不是电生理和实验室检查的筛选。如果在这个有代表性的样本中，调查结果为阴性，那么就表明人群中并不存在神经毒性问题。如果在这个样本中出现了可能无法解释的问题，必须进一步探究这个问题，这在情况3中要进行讨论。

情况3

暴露于一种神经毒性不明的化学物，但是有些个体出现明显的神经病学异常。在这种情况下，神经毒理学人员需要对该疾病进行定义，判断其是否与化学物暴露有关，并判定该病是否为自发疾病的偶然聚类发生。情况3是比较困难的，它需要一个多学科团队的合作努力，并与患者、管理组织和企业保持良好的关系。

对于接触暴露神经毒性不明的工业物质后，人群爆发严重的神经病功能障碍，目前已有实例。这些例子均体现了调查分析在确定毒物，并终止毒物接触方面的重要作用。下面这一个偶发事件，我们可能对其并不陌生：俄亥俄州哥伦比亚的一个工厂曾爆发了一起甲基-乙基丁酮周围神经病流行，这一事件常被作为一个采用正确方法，处理神经毒性不明化学物引起的神经系统疾病爆发的典型范例(3)。社区医生在发现几例散发的周围神经病后，开始注意到这些病人都有从事纤维浸渍作业的共同特点。对神经肌肉病富有经验的临床医生对1157名雇员进行了肌电图筛查，结果发现194人有可疑的神经病。在细致的临床检查后，医生又排除了一些具有自发疾病的个体。体检资料、雇员工作地点信息以及工作场所内化学物浓度测定数据的综合分析表明甲基-乙基丁酮为可疑毒物，实验动物模型的建立也验证了这一假设。

(张艳淑 译; 杨东仁 校)

参考文献

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH (1997) Disorders of motility. In: Principles of Neurology. McGraw Hill, New York p37.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH (1997) Disorders of smell and taste. In: Principles of Neurology. McGraw Hill, New York, p231.

3. Alien N (1980) Identification of methyl n-butyl ketone as the causative agent. In: Experimental and Clinical Neurotoxicology. Spencer PS, Schaumburg HH eds. Williams & Wilkins, Baltimore p. 834.
4. Bolla K (1996) Neurobehavioral performance in multiple chemical sensitivities. Res Toxicol Pharmacol 24, 352.
5. Bolla KL, Roca RP (1994) Neuropsychiatric sequelae of occupational exposure to neurotoxins. In: Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology. Bleeker M ed. Williams & Wilkins, Baltimore p.148.
6. Brust JCM (1993) Neurological Aspects of Substance Abuse. Butterworth-Heinemann, Boston p.1
7. Costa LG (1996) Biomarker research in neurotoxicology: the role of mechanistic studies. Cobridge the gap between the laboratory and epidemiological studies. Environ Health Perspect 104 (Suppl), 55.
8. Gran WM, Shuhman JS (1993) Toxicology of the Eye. Charles C Thomas, Springfield, IL.
9. Mastaglia FL (1995) Iatrogenic (drug-induced) disorders of the nervous system. In: Neurology and General Medicine. Aminoff MJ ed. Churchill Livingstone, New York p.587.
10. Newer M (1997) Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEC brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. Neurology 49, 284.
11. Parry GJG (1995) Neurological complications of toxin exposure in the workplace. In: Neurology and General Medicine. Aminoff MJ ed. Churchill Livingstone, New York p.641.
12. Roman GC, Schoenberg BS, Madden DL et al. (1987) Human T-lymphotropic virus type 1 antibodies in the serum of patients with tropical spastic paraparesis in the Seychelles. Arch Neurol 44, 605.
13. Rybak, LP (1993) Ototoxicity. WB Saunders, Philadelphia.
14. Schaumburg HH (1994) Anatomical classification of peripheral nervous system disorders. In: Disorders of Peripheral Nerves. Schaumburg HH, Berger A, Thomas PK eds. FA Davis, Philadelphia p.11.
15. Spencer PS, McCauley LA, Joos SK et al. (1998) U.S. Gulf War veterans: Service periods in theater, differential exposures, and persistent unexplained illness. Toxicol Lett 102-103,515.
16. Sporer KA (1995) The serotonin syndrome. Drug Safety 13, 94.
17. Victor M, Sieb JP (1994) Myopathies due to drugs, toxins, and nutritional deficiency. In: Myology. Engel A ed. McGraw Hill, New York p. 1698.

第三章 动物神经毒理学

Anthony A. Frank¹; Linda L. Blythe²; Peter S. Spencer³

1. College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University, USA
2. College of Veterinary Medicine, Oregon State University, Corvallis, Oregon, USA
3. Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

临床动物神经毒理学研究的主要内容是鉴别和治疗化学物质接触对家畜产生的毒副作用。这里所指的化学物质主要包括真菌类制品、植物制品、某些动物产品、杀虫剂、饲料添加剂、治疗用药品、违禁药品、日常生活用品和环境污染物等等。

有毒因素对家畜神经系统的直接和间接毒作用是本章的重点。由于哺乳动物（牛、犬、山羊、马、猫、绵羊、猪）以及其它种类动物的年龄和营养状况在不断变化，且常暴露于化学物质不断变化的藻类、植物性制品、动物饲料或其它商业制品等非可控制条件，故目前对化学物质的结构、剂量以及效应之间的关系还不完全了解。此外，合成化学产品中杂质的存在使得病因的分析和鉴别过程更为复杂。对可疑动物中毒的研究也可能进一步受到实际情况和经济条件的制约。尽管存在这些制约因素，家畜的化学性神经毒作用仍可视为人类健康危害的警示信号。如猪的有机汞中毒就可用于预示儿童有机汞中毒时类似的神经毒作用（29）。

有毒植物对动物的健康危害效应是动物神经毒理学研究的重要组成部分，对此类效应的研究也是实验和人类医学研究领域的一部分。例如，一些有毒植物，如：杜鹃花属（*Rhododendron* spp.），小石楠属（*Andromeda* spp.），杜鹃属（*Azalea* spp.），山月桂属（*Kalmia* spp.），木藜芦属植物（*Leucothoe* spp.）中，就含有一些可用于研究神经功能（Na⁺通道）的物质（如木藜芦毒素 *grayanotoxins*）。其它一些有毒植物（矢车菊属 *Centaurea* spp）可以诱导动物产生与人类神经病类似的疾病（马黑质苍白球脑软化）。某些有毒植物（山豆属 *Lathyrus* spp.）可以对动物及人类引起相同的疾患（山豆中毒），而另外一些有毒植物（苏铁属 *Cycas* spp.）由于对动物具有神经肌肉效应，提示当暴露于相同情况时，人类也可能出现类似疾病。了解植物的毒性，对于那些常以植物制品作为保健品或治疗性药品的社会团体也很重要。

宿主因素

家畜在行为、解剖、生理或代谢方面的差异影响其对化学物质的个体反应（102）。与其它脖颈较短的家畜相比，马的喉返神经更易受到化学物质的损害。鸟类呼吸系统较为复杂，其对有毒气体比哺乳动物更为敏感。单胃动物（猫、犬和人）对许多食源性毒物的毒性反应相似，而反刍类动物（牛、绵羊、山羊）则毒性反应不同。某些病症可以广泛影响许多反刍类动物（棒曲霉菌毒素中毒），而另一些则仅限于牛，如洋甘菊属植物（*Matricaria nigellifolia*）可以诱导神经系统疾病（*pushing disease*）、腊菊属植物可致绵羊视网膜/视神经盲，*geigeria* 属可致绵羊和山羊出现肌病。某些中毒是马等非反刍类动物所特有（伏马菌毒素 *fumonisin B1* 诱导的脑白质软化，黄星菊诱导的马黑质苍白球脑软化）。

进食习惯可影响动物对毒物的易感性。犬类一般不经充分咀嚼就可快速食入大量食物。猫

进食则比较谨慎，食量小且比犬类对食物的咀嚼更为充分。反刍类动物对食物的反刍更有利于原生物对食物的分解利用。反刍类和单胃动物的不同进食行为特点影响化学物质的暴露效应。

有无瘤胃是影响化学物质对家畜毒效应的主要因素。瘤胃可通过其厌氧菌群辅助消化复杂的碳水化合物。大多数食物在进入胃之前需要在瘤胃中进行初步消化。瘤胃中的微生物具有修饰改变摄入化学物的潜能。一方面，瘤胃的解毒能力使得反刍动物可以耐受较高剂量的摄入毒物，另一方面，在反刍的过程中也可产生新的毒性成分，无毒的前体物质（生氰糖甙、硝酸盐）可以被转化为有毒物质（氰化物、亚硝酸盐）。因此，牛对硝酸盐类中毒比较易感，而犬则有较好的耐受性。由于马消化道的后段可将未吸收的硝酸盐转化为亚硝酸盐，因而马对大剂量的硝酸盐类毒性易感（124）。相反，牛对某些有机磷农药不敏感，这是因为这类毒物可在瘤胃中通过酶促反应转化为非神经毒性物质（23）。某些植物（美国黄松 *Pinus ponderosa*）可以减少瘤胃中正常原生物，因此可以影响营养成分的利用和毒物的解毒。

生理和代谢特点的不同也可影响不同种属品系动物对神经毒物的反应。马、兔、鼠等哺乳动物不能通过呕吐反应将摄入毒物排出。生物转化和排泄速率在不同种属动物中也有所差别：如氟乙酸对犬类的毒性大于鼠类，这是因为犬类可更快地将该物质转化为毒性形式（氟枸橼酸）。犬类不能对芳香胺类化合物进行乙酰化作用，而且由于肾脏不具有完善的有机酸转运系统，因而犬对苯氧乙酸除草剂排泄缓慢。由于猫体内乙酰氨基酚与葡糖醛酸结合能力有限，所以人类治疗剂量的乙酰氨基酚一次给药，可造成猫的高铁血红蛋白血症。

性别、年龄、剂量、营养状况、环境温度也可影响动物对化学物质的反应。雌猫对含有二乙基甲苯酰胺（N,N-diethyl-m-toluamide, DEET）及氰戊菊酯（fenvalerate）的喷杀剂特别易感。钼中毒/铜缺乏时可影响新生绵羊。蛋白质和抗氧化剂（硒）缺乏时可影响生物转化作用，加速毒性自由基的形成。杀虫剂在高温条件下可更快被吸收，是因为在高温环境中更多的血液流经体表以降低体温。毒物剂量的变化可产生急性或慢性中毒：如含有蟾蜍二烯羟酸内酯（bufadienolide）的景天科植物（crassulaceae）可以引起绵羊和山羊的急性强心甙中毒，而在小剂量重复给药时，仅引起瘫痪症状但不伴有临床心脏功能的改变（93,94）。

非生物毒性因素

饲料、化学物质和饮水

家畜的饲料中可能包含一些以添加剂形式存在的潜在毒物，如抗生素、抗寄生虫类药物、生长或体能促进剂以及金属类物质。长期以来，用硝基呋喃作为抗生素广为人们所关注，这种物质可引起小牛的角弓反张、震颤、打转以及间歇性癫痫发作，并可引起猪的后肢无力和共济失调。磺胺类药物可引起猪的周围神经病变。过量的抗硫胺球虫类抑制剂安普罗铵（amprolium）可引起家禽的多发性神经病变、小牛和羊羔的脑灰质软化。生长与体能促进剂，如莫能菌素（monensin），在喂饲家禽的常用剂量下，可以引起马大量出汗、进展性共济失调和后肢局部麻痹。

添加于反刍类动物饲料中的非蛋白氮物质（如尿素）可引起动物中毒。在饲料摄入后的几小时内，血氨浓度的增高可导致动物出现泡沫性流涎、磨牙、肌肉震颤、脸痉挛、动作不协调和肌肉无力等一系列的临床表现。糖化饲料中碳水化合物的氨化作用可导致4-甲基咪唑的形成，

这种物质可引起母牛和哺乳期小牛的耳朵颤搐、身体颤抖、烦躁性咀嚼、流涎以及惊厥等临床表现(36, 88, 153)。摄食生大豆可使牛出现腹泻、共济失调、肌肉无力、震颤以及倦怠等症状。

水中毒与水缺乏也可引发神经疾患。水缺乏是钠中毒的一种表现形式, 可见于猪、牛和家禽, 主要表现为口渴、便秘、间歇性惊厥样癫痫发作、旋转、中枢神经系统抑制、失明、头部压迫等症状。水肿和坏死可见于大脑皮质深层并邻近白质的部位。小牛水中毒的主要表现为脑水肿(101,102)。

金属、非金属和其它元素

为家畜必需但又具有潜在毒性的金属及其它元素包括铬、钴、铜、铁、镁、锰、钼、硒、锶和锌。其中仅镁、锰、钼具有明显的神经毒性。金属失衡和金属之间的相互作用是普遍存在的。蛋白质缺乏可加重硒中毒, 提高硒的摄入量能对抗汞中毒; 钙、磷、铁或锌的缺乏可促进铅中毒; 牛的钼中毒可促进铜排泄, 从而引发铜缺乏。硫胺缺乏可导致硫化物诱导的反刍动物的脑灰质软化。砷、硼、镉、铅、汞和铊都是具有神经毒性的非必需金属。

砷

某些除草剂和杀虫剂中含无机砷。杀虫剂中含有的无机砷是牛砷中毒的常见原因。严重胃肠功能紊乱、轻微中枢神经系统改变是这一进展迅速的致命疾病的显著特点(124)。猪和家禽饲料中的苯胂类化合物可引起周围神经疾病的隐匿发病, 并伴随有后腿及臀部的共济失调和瘫痪(50,70,114)。苯乙酸的衍生物常用于控制猪痢疾, 并作为猪的生长促进剂使用, 其中最常用的两种化合物是对胺苯胂酸和 3-硝基-4-羟基苯胂酸。饲料成分混配失误、饮水不足、排泄减低以及使用对胺苯胂酸用量超标, 通常可导致中毒。动物实验研究表明, 只有猪可受砷类化学物的影响。强迫运动时, 猪可以出现阵挛性癫痫发作, 并进展为后肢轻瘫或瘫痪。有报道认为, 在未发现脑组织损害且脑电图正常的情况下, 猪可以出现失明、发声异常等颅内功能障碍症状。典型的组织病理改变是脊髓背束轴突变性, 特别是薄束和楔束, 提示可能存在周围神经系统的轴突病变。视神经脱髓鞘可以解释在缺乏其它中枢神经系统病变的情况下失明症状的出现。目前对于砷中毒的机制虽然不明, 但是其原形化合物可能是中毒的主要原因, 因为砷类物质在体内几乎不进行生物转化。一些研究认为 B 族维生素代谢紊乱可能是砷中毒的主要发病机制, 但实验证据不足。

硼

临床兽医学文献中有关硼中毒的大多数报道都与反刍类动物摄入含硼化肥有关(130,131)。硼中毒可能导致行为改变、震颤或者肌束颤动, 之后出现癫痫发作。目前很少有完整的硼中毒记录, 也少有对该类病变的描述。虽然硼中毒的作用机制还不清楚, 但是可能与 5-羟色胺能神经元和多巴胺能神经元的刺激相关。虽然硼的催吐作用限制了非反刍类动物中毒的危险, 但家庭中使用硼酸作为天然除蚤剂仍可引起猫、犬等动物发生硼中毒。

铅

兽医学中, 铅中毒通常多见于牛急性高水平暴露的情况, 其临床症状常出现在与明显的脑毛细血管破坏以及脑水肿相关的板状皮层坏死之后。猫和犬的慢性低剂量暴露可产生不同的临床特征。马的周围神经病变主要表现为咽、喉麻痹所致的喘鸣症和吸入性肺炎。有时也会出现

面神经瘫痪以及肛门括约肌失控。在中毒晚期，马可能出现共济失调、震颤和吞咽困难等 (72)。铅暴露通常都是慢性的，而且与熔炼厂空气排放污染牧场有关。一些研究试图通过在控制条件下复制该类疾病，但尚未成功。

汞

无机汞和有机汞类化合物均有神经毒性 (29,108,136,148)。甲基汞易在脑中，特别是大脑和小脑中蓄积。兽医学中，甲基汞中毒通常多见于猪，如 1960-1979 年出现在美国新墨西哥州南部城市阿拉莫戈多的一起猪中毒事件。该事件很好地说明了动物的神经毒性反应可以作为人类疾病的重要预兆。在此次事件中，猪由于食用了处理过的废弃种麦而出现失明、平衡失调、后肢瘫痪等症状，大多数最终死亡。吃了此类病猪肉的女童出现共济失调、视力下降、中枢神经抑制和昏迷症状。她的兄弟姐妹也相继出现类似症状。新生儿在出生后即出现全身震颤性运动，6 个月时出现肌阵挛样抽动，8 个月时出现肌肉张力减退、激惹、眼球震颤。在严格控制的实验条件下，给猪喂饲低剂量的甲基汞氰基胍后，动物出现厌食、平衡失调、无目标走动、失明、空口咀嚼、局部麻痹、声音变化、震颤、划舟样运动、昏迷、直至死亡。与其它种属动物相比，猪的脑皮层病变更为严重；小脑颗粒细胞病变较轻。

钼中毒/铜缺乏

铜缺乏或钼过量可以影响铜在瘤胃中的吸收，以及铜作为辅因子的酶功能。铜缺乏可引起大脑白质疾病以及脊髓运动束变性。羊羔对铜缺乏最为易感 (13,25,37,55,117)。若由于新生儿期缺铜，这种神经病称为“羔羊地方性运动失调 (enzootic ataxia)”，若是由于宫内缺铜，则称为“羔羊摇背症/摆腰痛/ (swayback)”。羔羊摇背症/摆腰痛通常与大脑白质空洞病变有关。羔羊地方性运动失调则以弥漫性中枢神经系统脱髓鞘为特征。然而，一些特定脑神经核团的神经元变性表明这种疾病可能为一种原发性神经轴突病。山羊的这种疾病以小脑浦肯野细胞和内颗粒细胞坏死为主要表现，其中以小脑蚓部最为严重。羔羊地方性运动失调的临床表现多样，但通常会表现出局部麻痹、不能起立、精神抑制、失明。细胞色素氧化酶功能障碍可能与脱髓鞘有关。铜也是超氧化物歧化酶的辅因子，神经元的氧化损伤可能与神经轴突变性有关。

硒

对于大多数动物，长期食入含硒植物所致的低剂量硒中毒(碱毒病 alkali disease)主要表现为肺水肿或者毛发与蹄的异常(156,157,159)，而猪则主要表现为脊髓腰部腹侧角坏死和空洞性病变(15)。有时也可出现尾椎和颈椎腹角病变，特定脑干核群的神经元损伤（面核、第五颅神经的运动核、薄束核与楔束核）。这种缓慢进展性疾病主要以神经元染色质溶解、神经元丧失、明显的小胶质细胞浸润以及微小空洞病变为特征。下肢轻瘫为仅有的神经病症状，大多数动物仍保持警觉状态，可以进食和饮水。动物后肢可以出现软瘫性局部麻痹，而前肢仍保留收缩反射。实验研究显示，这种病变可以迅速出现，一般在 3-20 天内以剂量依赖性的方式发病。一些研究表明 6-氨基烟酰胺（烟酸的抗代谢物）可以诱导相似的病变损害，提示硒过量有可能引起猪的烟酸缺乏，但是硒中毒的作用机制目前仍不清楚。补充烟酸可延迟疾病出现，但并不能彻底预防疾病发生，硒中毒时，组织中的烟酸浓度保持正常。值得提到的是，有报道表明人类的硒暴露与散发的肌萎缩性(脊髓)侧索硬化有关 (60,68,87,151)。

硫化物/硫酸盐诱导的脑灰质软化

在兽医学中，脑灰质软化与多种疾病有关，包括铅中毒以及脱水或钠离子中毒引起的板状皮层坏死。该病变可能是由于瘤胃内的硫化氢或者可溶的离子性硫酸盐过度产生或吸收所致(44,45,83)。起初的病变表现为深层和中层皮质神经元的坏死，继而出现空洞性病变、吞噬细胞积聚以及明显的伪层(pseudolaminar)坏死。研究认为硫胺缺乏可能是这一疾病的原因，主要基于四方面：(1) 脑灰质软化症中血液和组织中的硫胺含量有时降低。(2) 绵羊食用某种含有硫胺酶的植物(Marsilea drummundi)时可产生该病变。(3) 硫胺具有非特异性的治疗作用。(4) 流行病学调查显示高硫酸盐饮食与脑灰质软化相关，推测高硫饮食可将硫胺灭活。

膳食硫酸盐相关的脑灰质软化是这种疾患的常见形式，高硫酸盐饮食可实验性地诱导脑灰质软化的发生。瘤胃中硫化物浓度的显著增加与临床症状的出现高度相关。然而，目前尚不清楚硫化物的吸收是主要经由胃肠道途径，还是经由吸入嗝出的硫化氢气体。对反刍动物而言，大约60%的嗝出气体可被重新吸入。血液和脑脊液中硫胺浓度并无改变。

硫化钠直接胃内给药可以诱导绵羊的脑灰质软化。许多因素可以影响瘤胃中硫化物的产生：(1) 瘤胃中硫酸盐还原菌的状态；(2) 饮食中可与硫化物形成不溶性沉淀的某些金属的含量，如铜、锌、铁等。(3) 饮食中易酵解的碳水化合物含量，这些碳水化合物可以影响硫酸盐还原菌的代谢以及瘤胃中氢离子的水平。

杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、诱饵类物质和驱虫剂

通常用于杀灭真菌(杀菌剂)、植物(除草剂)和害虫(杀虫剂、杀螺剂、杀鼠剂)的化学物是引起动物神经中毒性疾患的主要原因。五氯苯酚常用作杀菌剂、除草剂和木材防腐剂，它可使氧化磷酸化解偶联，增加耗氧量，引起猪和牛发烧、震颤和肌无力。对反刍类动物具有相对毒性的三嗪类除草剂，可通过刺激中枢神经系统引起震颤、癫痫发作、共济失调以及肌肉无力。杀虫剂通常对小型家畜有毒，如猫比狗对有机磷、氨基甲酸酯类和有机氯杀虫剂更易感。有机磷或氨基甲酸酯类杀虫剂引起的急性中毒，可导致胆碱酯酶抑制以及副交感神经和神经肌肉接头的过度刺激症状。有机氯中毒主要表现为神经过敏、激动不安、震颤、高度兴奋、平衡失调和间歇性阵挛-强直样癫痫发作。牛可出现姿态异常、后退行走、过度咀嚼或舔食等症状。拟除虫菊酯中毒可以引起动物出现过度流涎、呕吐、高度兴奋、震颤、痉挛、呼吸困难和肌肉无力。狗的局部杀螨剂双甲脒中毒(amitraz)可以表现为腹泻、共济失调、定向障碍、癫痫发作和其它症状。适宜剂量的柑橘油萃取物可用于控制狗身上的虱子、跳蚤以及蜱类，但同样剂量的该物质则可以引起猫出现共济失调、肌肉无力、全身瘫痪和中枢神经系统抑制等作用。猫也对驱虫剂DEET比较敏感，DEET可引起猫的震颤和癫痫发作。杀螺剂四聚乙醛可以代谢为乙醛，它可以引起猫、狗、牛和绵羊的神经功能失调(101,102)。

灭鼠剂中毒通常见于小动物，特别是犬类。亚磷酸金属盐可以激发抑制、震颤和肌肉无力。士的宁(strychnine)可以引起犬类和较大家畜(不包括家禽)的急性毒性效应，包括神经过敏、肌肉震颤、僵直性痉挛、僵硬和肌红蛋白尿。猫和犬比豚鼠对灭鼠剂溴灭鼠灵(bromethalin)更为易感，这种毒物可使氧化磷酸化反应解偶联。急性中毒症状包括发烧、高度兴奋、肌肉震颤，随后出现后肢局部麻痹和进行性的共济失调，这可能与脑水肿以及脑、脊髓、视神经的白质海绵样变性有关。氟乙酸钠可以抑制顺乌头酸酶，阻断ATP的生成，引起兴奋、癫痫发作、甚至死亡。犬、猫和家畜的致死剂量低于啮齿类和鸟类的致死剂量(101, 102)。

属于这一类的其它神经毒剂包括驱鸟剂4-氨基-吡啶、灭鼠剂氯醛糖(chloralose)、DEET和氰戊菊酯(fenvalerate)混配制剂、跳蚤和蜱的喷雾剂活性成分d-柠檬烯、用作蜗牛和蛭蚰

诱饵的四聚乙醛，以及用作吐酒石、兴奋剂、杀虫剂的士的宁(102)。

4-氨基吡啶

鸟类摄入含有 4-氨基吡啶的驱鸟剂时可以出现定向障碍、抑制，并偶尔出现癫痫发作(125)。使用含有 4-氨基吡啶作为诱饵是因为它可引起禽群飞散但不具有致死效应。4-氨基吡啶可与钾离子通道的内腔结合，增加神经递质释放，特别是乙酰胆碱。所有哺乳动物均对 4-氨基吡啶中毒易感，症状包括高度兴奋、流涎、震颤、全身性癫痫发作、心律不齐、肝功能失调以及代谢性酸中毒。由于 4-氨基吡啶可延长动作电位、加强肌肉收缩张力、增强肌力，因而这一物质有时也用于治疗人类重症肌无力。

溴灭鼠灵(bromethalin)

N-甲基-2,4-二硝基-N-(2,4,6-三溴苯基)-6-三氟甲基-苯胺常作为抗凝血性灭鼠剂的替代品，这种化学物质是一种氧化磷酸化过程的解偶联剂，通常对犬和猫类动物有毒(26,31,32)。Na⁺-K⁺-ATP酶功能失调可致细胞肿胀(主要为胶质细胞)，从而ATP生成减少，出现脑水肿和中枢神经系统缺氧症状。急性大剂量中毒后，动物通常在一天之内可出现震颤、高热、过度兴奋和癫痫发作。存活动物或摄入量较低的动物通常在 5 天后可出现中枢神经系统抑制和后肢局部麻痹等症状。病变包括从轻度的髓鞘内水肿到不同类型的白质海绵样变。

α-氯醛糖；(R)-1,2-O-(2,2,2-三氯乙缩醛)-α-D-呋喃(型)葡萄糖

α-氯醛糖是氯醛和五碳糖或六碳糖的缩合产物，常用作室内灭鼠剂(102)。鸟类比哺乳类动物更为易感，猫比狗更易感。在体内，α-氯醛糖首先代谢为氯醛，然后进一步代谢为三氯乙醇。三氯乙醇是一种中枢神经系统抑制剂，它可以增加皮质神经元的活性，同时选择性地抑制上行网状系统。猫暴露于α-氯醛糖后，首先可出现过度兴奋、轻度共济失调和攻击行为，继而可进一步发展为严重中毒。在这种情况下，动物对触觉与声音异常敏感，可出现后肢无力、大量流涎和体温降低等症状。

DEET 和氰戊菊酯的混配制剂

虽然氰戊菊酯和 DEET 单独使用时都是安全的，但将其混和使用作为控制跳蚤和蜚的喷雾剂时，却可引起猫和狗中毒(30,90)。中毒动物可出现流涎、心动过缓、散瞳、共济失调、震颤、抑制以及癫痫样发作，这些症状提示可能存在胆碱酯酶抑制，但是实际检测未见胆碱酯酶活性改变，神经系统也未见损伤。有研究表明，排泄途径竞争可能是中毒的原因之一。雌性幼猫对此类毒物特别易感。

氟乙酸盐

氟乙酸钠是一种商品化的用于控制啮齿类动物和山狗的诱饵。中毒具有种属特异性，临床症状包括心率不齐(可引起室颤)和一系列神经症状(20,106)。猪、绵羊和猫中毒时可以出现上述两类临床症状。牛和马中毒时则不出现神经症状，犬类中毒时仅表现为心功能失常。神经症状一般包括明显的烦躁、抑制，最终出现强制性癫痫发作。动物一般死于呼吸停止。犬类中毒表现为特征性的狂奔发作，直至撞到障碍物为止。氟乙酸盐可与乙酰辅酶 A 反应生成氟代柠檬酸，氟代柠檬酸通过灭活顺乌头酸酶而抑制三羧酸循环，从而导致柠檬酸、乳酸积聚，ATP 合成阻断。

d-柠檬烯

图 3.1 所示的化合物是一种精炼的柠檬油萃取物，通常用于杀灭跳蚤、虱子以及蜚。猫科动物对含有柠檬烯的产品很敏感，浓缩的浸洗液是常见的暴露源(54,110)。临床症状一般很轻，主要包括共济失调、震颤、过度流涎等，很少引起死亡。症状通常在停止接触药物后的 6 小时内逐渐减轻。目前未见中毒相关的形态学描述，作用机制不清。由于大鼠 d-柠檬烯的 LD₅₀ 很高，美国食品和药品监督管理局认为这种物质是比较安全的。

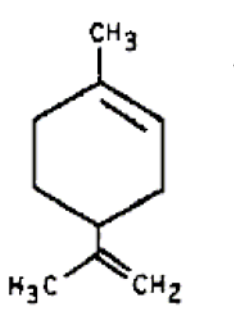


图 3.1 柠檬烯

聚乙醛

聚乙醛为乙醛的聚合物，通常用作蜗牛和蛭蚰的颗粒剂诱饵，家畜好食此物。该物质对单胃动物和反刍动物均易引起中毒。犬类中毒更为常见，也有猫、绵羊和马中毒的相关报道(8)。乙醛的代谢物可以引起酸中毒，一般认为是主要的毒性成分。聚乙醛对代谢的影响主要为降低 γ -氨基丁酸 (GABA)、去甲肾上腺素和 5 羟色胺的浓度。单胺氧化酶的活性也可降低。猫与狗中毒时的临床症状包括烦躁、平衡失调、共济失调、严重震颤、眼球震颤，在疾病的晚期，可出现癫痫发作、角弓反张以及发绀。心动过速和体温过高是常见症状。这种物质中毒时，临床症状出现迅速，通常在摄入毒物后的 1-2 个小时内。急性致死病例中未见特异病变。动物在存活 2-3 天后，一般死于肝衰竭，并可见肝坏死和大脑神经元变性。

士的宁 (Strychnine)

商品化的该类吲哚类生物碱是从东南亚的某些植物中提取的，如番木鳖树 (Strychnos nuxvomica)，吕宋豆树 (S. ignatii)。这类物质主要用于控制大鼠、囊地鼠、鼯鼠和山狗等。士的宁的作用具有可逆性与选择性，它可对抗脊髓和延髓中的抑制性神经递质甘氨酸，从而降低感觉运动反射的正常衰减，促进受影响神经通路的活性增强 (102)。大多数家畜 (特别是犬) 对这种高毒物质易感。中毒症状可在数分钟到数小时内出现。动物表现为恐惧、紧张、僵直、血压升高、心率加快。剧烈的强直性癫痫发作可以自发出现，或由环境因子 (触摸、声、光) 突然触发。伸肌僵直是主要的临床表现，可伴有间歇性松弛，但随着病变加剧，间歇性松弛的频率减低。惊厥时瞳孔扩大。动物最终死于衰竭或缺氧。目前尚无有关该病的微观描述。

生物性的神经毒性因子

细菌

动物细菌毒素中毒可能源于摄入被污染的食物和饲料。觅野食的犬类最易发生细菌性中毒。在特定条件下，绵羊、山羊和牛都可能发生产气荚膜梭菌中毒。肉毒梭状杆菌可引起肉毒中毒。反刍动物和单胃动物均可由于接触鸭茅蜜穗病菌（*Corynebacterium rathayi*）产生的棒状杆菌毒素而出现神经疾患（黑麦草中毒）。

D 型产气荚膜梭菌

该种厌氧菌是正常的胃肠道寄生菌，在碳水化合物摄入较多和酸度增高的条件下可以繁殖并产生外毒素而致病。不像 C 型产气荚膜梭菌只能引起肠道疾患，D 型产气荚膜梭菌可以产生 epsilon 毒素，增加全身包括一些特异的脑部核团的毛细血管通透性 (12, 42, 52, 84, 103)。这些部位的坏死性病变可以在实验条件下复制。大脑受损部位的原发病灶主要是小静脉毛细血管内皮损伤。随后的水肿和出血可以引起缺血性坏死，最终出现液化和软化。牛在毒素中毒后，可以出现两种病变：(1) 病变涉及背侧丘脑、黑质、基底节、内囊。(2) 病变严重破坏前脑回的白质。这两种病变均为双侧对称性分布，疾病称为“局部对称性脑软化”。小牛可以产生类似的神经病变，而山羊中毒后一般会出现脑水肿，但不出现特征性的局部对称性脑软化。病理改变与临床症状相关，这些症状包括行为改变、抑郁、共济失调以及偶尔产生的癫痫发作和/或失明。

鸭茅蜜穗病菌(*Corynebacterium rathayi*)

鸭茅蜜穗病菌产生的棒状杆菌毒素是造成澳洲和南非的绵羊、牛以及马的年度性黑麦草中毒的主要原因(7, 39, 111)。家畜因摄入被产毒菌污染的籽头五倍子（seedhead galls）而发病。棒状杆菌感染的临床症状包括震颤、共济失调、僵硬、眼球震颤、角弓反张，当家畜处于应急状态或被赶在一起时，也可出现持续较短的癫痫发作。于污染牧场放牧的动物，其死亡率接近 100%。中枢神经系统微血管损伤的病理特征为水肿以及血管周围神经网的局部变性。

棒状杆菌毒素也是核苷酸类抗生素亚类 tunicaminylluracil 的一个亚群。这类毒素由 C11 氨基糖、尿嘧啶以及乙酰氨基葡萄糖组成基本骨架，并在该骨架上连接了许多脂肪酸而构成(图 3.2)。棒状杆菌毒素可以抑制糖基化反应，并耗竭基底膜糖蛋白，从而引起内皮细胞的跨细胞摄入增强。结构上相关的 tunicaminylluracil 抗生素是由不同的链霉菌产生的。猪在食用了含有 tunicaminylluracil 类抗生素的发霉小麦后，会出现类似的临床症状，如震颤、共济失调和惊厥(21)。

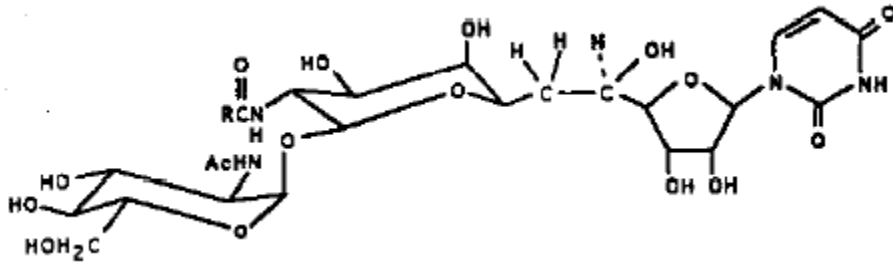


图 3.2 tunicaminylluracil 抗生素的结构

蓝-绿藻

淡水中的蓝绿藻由无核的、有色植物细胞组成，这些细胞可以形成群落、细丝或凝胶状集合。蓝绿藻在温暖的夏季开花，特别是在富含高营养物质的淡水域中更易开花。在美国和其它国家，蓝绿藻曾经造成鱼类、水禽、宠物和家畜的大范围死亡。一般而言，当有毒生物体开花非常密集时，中毒便会时有发生。毒性物质一般浓缩于厚厚的绿色浮渣中。一些中毒效应常与藻类内毒素的肝毒性和/或神经毒性相关，其它中毒则与肉毒中毒有关，这是因为肉毒杆菌常存在于腐败的浮游生物中。

项圈藻/鱼腥藻 (Anabaena) 和束丝藻属 (Aphanizomenon) 与神经疾病相关。水华束丝藻 (Aphanizomenon flos-aquae) 可产生钠通道阻断剂石房蛤毒素 (saxitoxin) 和新石房蛤毒素 (neosaxitoxin)，造成呼吸肌神经肌肉瘫痪，从而引起死亡。念珠藻可以产生两种主要的毒素，即类毒素-a 和类毒素-a(s) (14,79,80)。类毒素-a(s) 是一种有机磷胆碱酯酶抑制剂，它不能通过血脑屏障，但可引起副交感神经兴奋性增强。虽然蕈毒碱样症状较为常见，但一些致死病例也表现出烟碱样激活症状。组织缺氧也可能引起癫痫发作和死亡。类毒素-a，以前曾被称作“极快致死因子”，是一种较强的突触后去极化生物碱。中毒的临床症状包括快速出现僵直、震颤以及瘫痪，呼吸衰竭是致死的常见原因。目前尚未有这两种毒素的相关病理报道。

真菌类神经毒素

霉菌毒素（霉类的次生有毒代谢产物）是由有毒真菌如曲霉菌、青霉菌和镰孢菌所产生的毒素。它们通常可从谷类和玉米中分离出来。霉菌毒素的形成与环境因素（如温度和湿度）、虫害、收割时的机械损伤等密切相关。饲料可被霉菌侵染的谷物污染。与霉菌毒素中毒相关的神经毒效应表现不一，范围很广，既可因食入发霉玉米而出现马致死性中枢神经系统病变，又可由接触震颤性真菌毒素而引起特征性病理生理改变。

震颤毒素

真菌性的震颤毒素是由支顶孢属霉菌、麦角菌、曲霉菌、青霉菌合成的。这些来源不同但化学上相关的毒素与家畜的一系列神经疾患有关(蹒跚病)。临床症状通常在兴奋或运动后加重，包括肌肉震颤、平衡失调、全身无力以及瘫痪。动物通常在停止接触震颤毒素后症状可以恢复。脑部损伤未见报道。虽然许多研究报道认为震颤毒素可能与农民和锯木工人的职业病有关，但

是目前尚没有足够的证据表明该毒素对人类同样具有神经毒性 (74)。

按照化学结构与性质, 震颤毒素可以分为六类 (141)。最大的一类为色氨酸衍生物, 其特征为具有吡啶萘烯组分, 这类毒素包括 penitrems、janthitrems、lolitrems、aflatrems、paxilline、paspaline、paspalicine、paspalinine、paspalitrems A 与 B。其中一些毒素可能与某些神经疾患发病相关, 如多年生黑麦草蹒跚病以及雀碑草蹒跚病。其它真菌毒素包括 diketopiperazines、tryptoquivaline 以及非生物碱 territrems。

震颤毒素的神经毒作用可能与干扰兴奋性和抑制性神经传递有关。圆弧青霉 A (penitrem) 和疣孢漆斑菌原 (verruculogen) 可增加突触小体自发性释放谷氨酸盐和天门冬酸钾盐 (9,95)。小鼠静脉给予疣孢漆斑菌原, 可以导致中脑与延髓的兴奋性神经递质浓度增加。降低 GABA 的抑制作用, 可以减少震颤发生。Aflatrem、paxilline、paspalinine、verruculogen、疣孢漆斑菌毒素 (verruculotoxin) 可以与 GABA_A 受体氯通道紧密结合, 抑制受体功能 (41)。低浓度接触则可易化 GABA 诱导的氯电流 (161)。圆弧青霉 A 可以增加大鼠和绵羊突触小体内 GABA 的自发性释放。疣孢漆斑菌毒素可直接作用于肌肉, 增加收缩时的张力。

支顶孢属霉菌 (*Acremonium spp*) 多年生黑麦草中毒或蹒跚病是家畜的一种神经系统疾病, 多见于新西兰、澳大利亚、英国以及美国西北部地区以多年生黑麦草或种子稻草为牧草的绵羊、牛、鹿 (11,62,91,147)。美国俄勒冈州 willamette 山谷生长着世界上种类最多的黑麦草草种, 在当地, 农民们有效地使用一些内生性真菌 (*Acremonium lolii*) 感染的变种, 以增强黑麦草的抗虫害和抗旱性。这类真菌大约每天产生 2000ppb 的震颤毒素 (lolitrem B), 可以引起动物头部细微颤动、点头、肌肉张力增加, 不情愿移动。如果强迫动物运动, 则会出现痉挛步态, 强直性发作, 引起动物即刻摔倒, 但迅速恢复。这种临床表现的频度和严重程度会通过运动而加剧。该病发病率接近 100%, 但死亡率较低, 死亡一般主要是由于肌无力引起。去除毒素后, 神经毒性症状可在不到 3 周的时间内逆转, 但体重仍持续减轻。在急性发病情况下, 未见中枢神经系统病理改变, 在慢性病变情况下, 可见浦肯野细胞的近端轴突呈纺锤体样扩大, 偶尔也会出现中枢神经系统的轴突肿胀。

南部非洲也有一种与多年生黑麦草中毒相似的情况, 当地动物食入一种草 (*Melica ecumbens*) 后, 可出现相似的中毒。另一种内生真菌引起的疾患可见于墨西哥与美国的新墨西哥州, 当地马与其它草食动物的中毒由食入洋醉马茅 (*stipa robusta*) 引起。摄入中等量的该种草即可产生复杂但不致死的嗜睡或昏迷样症状, 并可持续数天 (33,133)。在过去, 这对于使用马作为基本交通工具的当地居民是非常不便的 (69)。轻度中毒时, 动物可以出现回避性行为、表现不活跃。

棒曲霉 (*Aspergillus Clavatus*) 棒曲霉可以引起牛的致死性震颤, 在南非该种疾病主要与发霉的高粱啤酒残渣、发芽玉米、商业口粮的棒曲霉菌污染有关 (65)。目前相关的毒性成分尚未鉴别出来, 但是它与已知的棒曲霉震颤毒素 (tryptoquivaline、tryptoquivalone、nortryptoquivalone、tremortin A) 有所不同 (66)。临床症状包括便秘、高度兴奋、震颤、平衡失调、僵直步态、进行性局部麻痹、瘫痪, 直至死亡。病理检查显示, 在脊髓前角、延髓、中脑、丘脑的多核大神经元中具有中央染色质溶解和神经元的空泡样变性。另有报道表明, 相同的病症也出现于其它地区进食棒曲霉污染饲料的牛群和羊群 (45, 65, 128)。

青霉菌属 (*Penicillium spp*) 多种青霉菌 (特别是 *Roquefortii* 青霉菌) 产生的毒素 (Roquefortine)

可以诱发癫痫发作与呕吐，并对犬类具有致死毒性（76,126）。实验条件下，小鼠和小鸡同样可以受到感染。在以往的一项研究中，曾经对怀疑为土的宁生物碱中毒致死的狗进行尸检，结果其胃内容物中未检出土的宁，却在 23% 的样本中检出了青霉菌毒素。这表明该类中毒情况可能有所低估（76）。目前尚未有组织病理学的研究检测。

雀稗麦角菌(*Claviceps paspali*) 许多麦角菌属子囊类真菌可以寄生于种植的谷物（大麦、小麦、黑麦）或杂草上，如雀稗草（*dalligrass*）、毛花雀稗（*Paspalum dilatatum*），阿根廷百喜草（*bahigrass*），百喜草（*Paspalum notatum*），黑拉禾（*hilaria mutica*）。在美国该类真菌均可致病（69）。牛在进食雀稗麦角菌感染的热带或亚热带种类的雀稗属牧草时可出现神经疾患，羊也可被累及。毒素 Paspalinine 和 paspalitrems 可能与这类中毒有关，paspalitrems 最为多见（112）。雀稗麦角菌也可以产生化学上相关的一些非震颤性物质，如 paspaline 与 paspalicine（22）。

其它真菌性神经毒素

其它几种非震颤性真菌毒素对家畜的神经功能也有不利影响，对人而言，则可引起麦角病。真菌性化学物也是马在进食嗜睡草后出现嗜睡症状的原因。

紫癍麦角菌 (*Claviceps purpurea*) 这类真菌可以侵染黑麦、燕麦、小麦以及大叶烟类蓝草（102）。牛可以出现两种主要症状：一种为反复暴露于具有血管收缩作用的小剂量麦角碱后出现的坏疽，另一种为每天摄入较大剂量的源于紫癍或雀稗麦角菌的麦角碱后出现的惊厥发作。牛在摄入含有麦角碱的干草约一周后可出现紧张和踏蹄症状。动物变得好斗，进而出现颤抖、平衡失调、奔跑时摔倒等现象。间歇性的踢腿，并伴有强直性的僵硬以及角弓反张，则预示严重中毒。除牛外，马、绵羊、人类也对惊厥样麦角病易感。麦角生物碱是麦角酸的衍生物，可作为多巴胺D₂受体的激动剂。

黄绿青霉菌 (*Penicillium citreoviride*) 该种霉菌可以产生神经毒素 citreoviridine，在日本，这种毒素由于来自发霉的大米，因而也被称作黄色稻米毒素。Citreoviridine 为碳环状多烯，有报道称该毒素可以引起实验动物的上行性瘫痪，有时还可继发惊厥和呼吸停止。目前未见有颤抖症状的报道（152）。

玉米色二孢 (*Diplodia maydis*) 干腐病(diplodiosis)是指南非牛群和羊群因食用被真菌污染的玉米穗后所产生的一种神经毒性疾患。一般在染毒 2-5 天后出现临床症状，并可于数日后消失。症状主要表现为不愿活动、阔步、僵腿高抬步态、反复摔倒、局部麻痹或瘫痪、便秘和流涎。两例感染较长时间的动物曾出现皮层下海绵状脑病变。实验条件下诱导的干腐病未发现有此改变（67）。

串珠镰刀菌 (*Fusarium moniliforme*) 马的脑白质软化症，以往又称霉变玉米中毒，长期以来一直认为是与玉米膳食的镰刀霉菌污染有关（10,51）。伏马菌毒素B₁(Fumonisin B₁) 中毒，对于除马之外的其它种属动物，可致肝细胞破坏和内皮细胞损伤，通常对肺血管损害严重，以致引起肺水肿（158）。对马科动物而言，血管损伤部位以辐射冠（*corona radiata*）最为严重。显微镜改变包括水肿、出血、液化和坏疽。

被感染的动物通常表现为神经疾患的突然发作，并可持续数小时至数天。临床症状表现多样：如脾气性情的改变（由高度兴奋转入抑郁）、运动障碍（共济失调和局部麻痹）、舌肌瘫痪、出汗、惊厥（65）。内皮细胞损伤的机制目前尚不清楚，但可能涉及影响膜完整性的脂质代谢改变。大鼠在喂饲伏马菌毒素后，可出现 5 羟色胺的代谢改变，但未发现脑部病变（109）。

豆类丝核菌(*Rhizoctonia leguminicola*) 该种真菌主要滋生于红三叶草，并产生与苦马豆素 (swainsonine) 有关的吲哚类生物碱 (流涎腰 slaframine)。这类生物碱可以代谢激活，转化为酮亚胺 (图 3.3)。虽然这类毒素主要影响草食动物，但是所有种属动物对豆类丝核菌流涎腰 (slaframine) 均易感。临床症状包括典型的副交感神经激动表现 (淌口水、流泪、腹泻和多尿)。目前未见有关病变损伤方面的报道。

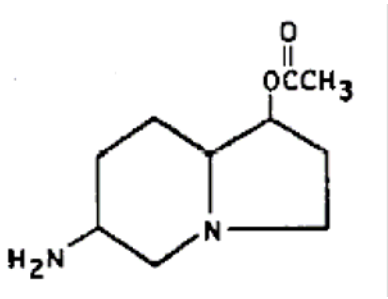


图 3.3 流涎腰 slaframine 的结构

神经毒性植物

植物是化学物质的复杂混合体，任何植物内的某种或多种化学成分均可能对神经系统产生直接或间接的毒作用。目前仅有一小部分植物毒素已被分离出来，其毒作用机制也比较清楚。这些有毒的植物化学成分可能是植物的中间代谢产物（如硝酸盐为氮循环的一部分），一般由植物本身产生，用以螯合金属或者对抗捕食动物（如生氰糖甙）。反刍动物由于其瘤胃中含有高浓度的 β -葡萄糖苷酶，该酶可以将毒性成分与糖基部分切开，因而对以糖甙形式储存的一些有毒化学物质（如苏铁苷 cycasin、蜀黍苷 dhurrin）异常敏感。

有毒植物通常味道较苦，但是动物可能由于饥饿、营养缺乏异食癖、过度放牧、或在非寻常地点圈养而不得以进食此类植物。有时，动物可能会由于成瘾而特意寻找某种有毒植物（苏铁类植物）。植物中有毒成份的浓度可能会随着植物年龄、土壤类型、环境条件和季节等因素而变化。动物体内植物毒素的代谢可能会受除草剂等其它物质的影响。

植物中与动物神经毒性相关的化合物包括氨基酸、蛋白质、配糖类和生物碱。例如，接触暴露于燕草属植物的二萜生物碱 diterpenoid alkaloids（如甲基牛扁碱 methyllycaconitine），或者毒茴草中的吡啶生物碱（如毒芹碱 coniine），或者烟草中的嘧啶生物碱（烟碱）时，可破坏神经肌肉功能。与多巴胺类生物碱相关联的化合物存在于真菌、植物和动物中。生氰类糖甙和心肌糖甙存在于数百种植物种属中。植物中具有潜在神经毒作用的非蛋白质氨基酸可以螯合来源于土壤的金属或非金属。某些蛋白质可间接引起神经症状，如某些外源凝集素可破坏维生素 B_1 的硫胺酶等。反刍动物一般不受含有硫胺酶植物的影响，这是因为反刍动物体内的微生物可释放硫

胺。马摄入呈干草状的欧洲蕨或马尾草可引起共济失调，并最终导致瘫痪。这些动物对硫胺治疗非常敏感。

具有神经毒性成分的植物对神经系统有着广泛的影响。有些毒性成分可引起神经元、神经胶质细胞、或细胞突起的变性。有些可破坏周围神经的自主神经或体神经成分，还有一些可以引起中枢神经的激动或抑制。另外一些则可以引起骨骼肌或心肌的疾患。这些不同的作用靶点也是最初神经毒性植物分类学的基础。随着对情况的理解，分类的精确度会不断增加。

神经退行性病变：视神经损伤

失明草 (*Stypandra glauca*) 现场与实验研究均表明，动物于每年的某一时期摄入满江红后可引起急性发病，从而导致永久性失明 (59,181)。这种毒效应通常是由植物中的 *stypandrol* 所造成 (图 3.4)。啮齿类动物在摄入失明草后仍可保持警觉性和反应性，但可逐渐出现下肢轻瘫，并进展为后肢弛缓性瘫痪以及侧卧。病理改变以中枢神经鞘内水肿为主要表现，其中视神经病变最为突出，并可出现继发性轴突变性。最初的神经症状可于随后几天内消退，最终导致动物失明。明显的病理改变为多病灶外核区光感受器丧失 (58)。

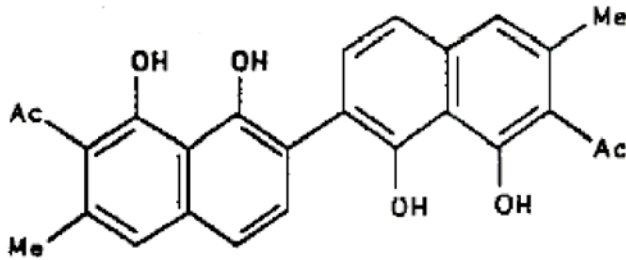


图 3.4 *Stypandrol* 的结构

锥体外系和运动损伤

干扰神经元能量代谢的化学物质可以严重损伤哺乳动物的基底神经节。例如人类和啮齿类暴露于 3-硝基丙酸(3-NPA, 一种线粒体琥珀酸脱氢酶自杀式抑制剂), 可以导致壳核坏死。3-NPA 与其它植物来源化合物的神经毒性可以导致家畜出现严重的、不可逆的神经退行性疾病。球茎草芦 (*Phalaris tuberosa*) 可以引起持续性的运动功能失调。

黄芪属 (*Astragalus spp.*) 植物中含有有毒的脂肪族硝基类化合物。豆科中黄芪属植物与家畜的中毒关系最为密切(28, 61, 105)。线粒体酶抑制剂 3-NPA 直接存在于该种植物中, 或者可由另一种植物化合物, 如含羞草素 (mimosine) 代谢转化而来。含羞草素是 3-硝基-1-丙基糖甙, 反刍动物瘤胃中的微生物可将含羞草素转化为 3-硝基丙醇 (3-NPOH), 3-NPOH 可被吸收并由肝脏转化为 3-NPA。反刍动物对含有含羞草碱的植物较为易感, 就是因为该化合物可被反刍动物体内的微生物转化为 3-NPOH。相反, 如果剂量不太高, 它们对含有 3-NPA 植物的易感性也就不高, 因为此时反刍动物体内的微生物可将其转化为非毒性代谢产物。家畜的急性中毒症状包括激惹、共济失调、运动无力、呼吸困难、昏迷直至死亡。慢性中毒时, 主要表现为体重减

轻和下肢轻瘫。

3-NPA 是一种自杀式的线粒体琥珀酸脱氢酶抑制剂。酶活性受到抑制后,可以减少神经元的能量生成,从而引发谷氨酸盐介导的兴奋性毒性细胞死亡。人类的 3-NPA 神经毒性主要是因为进食真菌毒素污染的霉变甘蔗所致,以急性脑病为特征,在一些情况下,尚可导致壳核坏死以及不可逆肌张力障碍(77)。虽然家畜的大体和显微病变尚未完全了解,但是羊和牛的急性症状与脊髓的 wallerian 变性以及脑部的点状出血相关。啮齿类动物慢性中毒时,较为一致的病理损伤为尾核的双侧坏死,并伴有海马、丘脑、苍白球、脚内核、前侧黑质以及网状部的损害。

黄星蓟 (Yellow star thistle) 和俄罗斯矢车菊 (Russian Knapweed) 目前报道,马在摄入该种植物后会出现黑质苍白球脑软化。动物在被污染的牧场放牧一段时间后,即可突然发病,主要临床表现为采食及咀嚼食物障碍。如果食物和水已达咽后部,吞咽可不受影响。唇、舌僵直有时也可发生。组织病理学表现为黑质和/或苍白球坏死。一旦临床症状出现,治疗一般无效。

目前对于这种疾病的病理生理机制和致病物质尚不清楚。几项研究已经分离出几种极性与非极性物质,但尚未对这些物质的致病性进行测试。体外小鼠大脑皮质培养表明,水溶性的黄星蓟成份具有兴奋性神经毒性,这些成分包括游离的天门冬氨酸盐和谷氨酸盐。虽然植物中存在的高浓度兴奋性氨基酸可能导致兴奋性中枢神经疾患,但是这些植物尚含有其它有毒成份。脂溶性倍半萜烯化合物包括 solstitialin 与菜蓟苦素 (cynaropicrin)。这些成分对来源于黑质、前脑皮层、纹状体、缝核的培养细胞具有毒性。目前,已有三种倍半萜烯毒素通过 X 线结晶的方法从俄罗斯黑矢车菊中提取出来,如: repin、acroptilin、chlororepdiolide。其中 repin 可以对鸡胚感觉神经元产生神经毒作用。目前,鸡胚背根感觉神经元已被用来定量检查由俄罗斯黑矢车菊以及黄星蓟提取出来的 7 种倍半萜烯内酯的神经毒性 (115)。其中 repin 的毒性最强,可进入大鼠脑部非选择性的破坏细胞结构。

球茎鹌草 (Phalaris tuberosa) 球茎鹌草和其它禾本科的植物含有吲哚类原生物碱和 β -咔啉,包括禾胺、甲基色胺、5-甲氧二甲基色胺 (24)。除了对心脏有影响,这些生物碱胃肠外给药可引起羊高度兴奋、多尿、瞳孔放大、舔唇、点头等症状。目前对于该种植物中特定成分的特定毒作用还不清楚。 β -咔啉可能与异常运动相关,而心脏病变、瞳孔反应和兴奋性毒作用等可能与吲哚类生物碱有关。

牛和羊摄入该种植物后可能产生下列三种综合症之一:(1)超急性综合症,表现为突然的心力衰竭或突然恢复。(2)类似黑麦草蹒跚病的一种急性综合症,脱离污染的草场后,症状可恢复。(3)慢性持续性综合症,症状以点头、共济失调、虚弱和神经病理改变为特征 (56)。

运动神经元和运动病

家畜摄入某些植物后可出现持续性的运动疾患。对于这些患病动物的神经病理检查,通常不足以充分说明中枢神经系统和周围神经系统损伤的分布、性质以及病程。上运动神经元和长脊髓束可以受到严重损伤,这种损伤可以伴有下运动神经元损伤(如苏铁属),或不伴有(如山黧豆属、高粱属)。其它植物相关性运动病,如假蒲公英 (*Hypochoeris radicata*)、洪堡鼠李 (*Karwinskia humboldtiana*) 的神经病理则主要表现为对周围运动神经元、轴突以及髓鞘的损伤。

苏铁属 (Cycad genera) 苏铁属中毒是因摄入苏铁属植物叶子与其它成分而发生于热带与亚

热带地区牛羊群的一种运动病 (49,63,162)。在澳大利亚, 波温铁 (Bowenia)、苏铁、大泽米 (macrozamia) 等种类是主要的致病植物, 在多米尼加共和国与波多黎格则主要是泽米属, 在墨西哥, 主要是双子铁 (Dioon edule)。给牛喂食新鲜的旋叶苏铁 85 天后可出现运动病。

动物的急性苏铁类中毒反应包括肝毒性、肠毒性和死亡。有报道称, 绵羊急性中毒可出现眼球、嘴唇、鼻孔、颞肌的快速抽动, 并伴有间歇性的身体颤抖 (115)。苏铁类植物的迟发中毒效应则主要表现为后肢进行性、不可逆瘫痪, 并伴有肌肉消瘦。起初, 中毒动物表现为摇摆迂回步态、腿部交叉、平衡失调和共济失调。之后, 严重症状可以表现为躯体后部运动无力、后肢拖动, 偶尔可出现后踝跛行。膀胱、肛门以及尾部功能不受影响 (53)。神经病理检查表明下行脊髓束变性, 常见于腰椎部。楔束与背侧脊髓小脑束也可受到影响, 以颈段病变最为显著 (62)。目前没有对大脑、周围神经和肌肉的详细病理检查。

目前对于导致牛、羊出现这种神经病的致病成分尚不清楚。苏铁类含有氧化偶氮糖苷 (苏铁素), 这种毒物为甲基氧化偶氮甲醇的糖基配体, 是一种很强的肝毒素、实验性致癌物以及发育神经毒物。苏铁素在体外具有神经毒性, 并可引发大动物的苏铁中毒样疾患, 同时在流行病学上与肌萎缩脊髓侧索硬化、巴金森氏病以及痴呆综合征密切相关, 这种综合征是一种进行性神经退行性病变, 主要影响以含有苏铁素的旋叶苏铁植物面粉为食物的关岛土著居民 (chamorros) (71,163)。旋叶苏铁也含有兴奋性与神经毒性氨基酸, 如 β -N-甲基氨基-L-丙氨酸, 反复大剂量经口摄入该种化合物可引起灵长类的运动系统疾患和行为缺陷 (139)。

高粱属 (*Sorghum spp*) 有报道表明, 牛和马在摄入某些杂交品系高粱属草类后, 可能出现后肢共济失调及伴有膀胱炎的尿失禁。这些草类包括 *S. vulgare* 与其变种 (*S. vulgare Sudanese*)、*S. alnum* 以及 *S. halepense* 的杂交草。强迫受染动物运动会引起动物蹒跚或摔倒。所有年龄和种系的动物都可能受到这种不可逆的神经病综合症的影响。病理学特性包括脊髓延伸至脑干的神经纤维的侧支, 尤其是腹侧索神经纤维的弥漫性变性。高粱属植物含有生氰配糖物蜀黍甙 (dhurrin), 其水解后可以产生氰氢酸。亚麻苦甙 (linamarin) 是一种存在于木薯块茎和叶子中的主要生氰配糖物, 常被热带或亚热带地区的人们用作主食。这种物质与南非蛋白质缺乏居民的不可逆、亚急性痉挛性下肢瘫痪有因果关联 (34)。尽管直接的神经毒素还没有确定, 但是饮食中含硫氨基酸缺乏的老鼠经氰化物处理后, 血液中氰酸盐浓度有所增加。氰酸盐能引起慢性氰化物处理的老鼠、灵长类及人类的 CNS 及 PNS 的运动系统疾病。

山豆属类神经毒物 (*Lathyrus sativus*, *L. Latifolius*) 长期摄入山豆属植物可以引起多种动物的运动神经元疾患, 特别是马 (跛行症) 和人类 (痉挛性下肢截瘫)。虽然只有当有毒植物在饮食中占有较大比例时才能引起中毒, 但长期进食低剂量的该类植物也可产生临床症状。马山豆中毒时发病突然, 主要表现为暂时性的喉瘫 (56)。跛行症为下肢的不随意屈曲过度, 有时也可涉及前肢 (5,27,47,57,118,120,132)。有报道称, 牛、羊和马可出现椎体束变性, 马还可出现喉返神经的变化, 并伴有喉肌的变性。兴奋性氨基酸, 如 β -N-草酰氨基-L-丙氨酸, 可能是引起山豆中毒的主要物质。

假蒲公英 (*Hypochoeris radicata or false dandelion*) 放牧于该草种污染牧场上的马常可出现一种可逆的跛行症。虽然喂养试验并没有成功地复制出这种疾病, 毒素迄今也没有分离出来, 但是明确的流行病学证据显示, 这种植物或者一种相关的土壤真菌神经毒素可能是这种神经退行性疾病的致病原因。欧洲蒲公英 (*Taraxacum officinale*) 以及锦葵属植物 (*Malva parviflora*) 则可

能与这种疾病关联程度较低。与假蒲公英草场中毒相关的澳大利亚马跛行症，其病理特征包括周围神经远端轴突病变，并伴有相应肌肉的继发性神经源性萎缩。最常受累的为支配下肢的神经以及喉返神经。

蓬草树属 (*xanthorrhoea spp.*) 牛在食用某些种类的蓬草树嫩花之后，会产生神经疾患，其特征为动物丧失平衡，向一侧倾倒，并发出叫声。在离开被该种植物污染的区域以后，大约数周内动物即可恢复正常。病理检查显示为脑干、脊髓和周围神经的散在脱髓鞘病变。目前致病成分尚未明确。

洪堡鼠李 (*karwinskia humboldtiana*) 洪堡鼠李是生长在北美洲沙漠地区的一种灌木。一次摄入该种植物的果实可引起人类、其它哺乳类、鸟类、爬行类和两栖类动物的神经肌肉疾病 (6,92,154)。牛、山羊、绵羊、猪等家畜在食用了它的果实后可导致弛缓性下肢截瘫。从摄入到症状出现可能间隔数天、数周或数月的时间。临床表现主要为肢体虚弱、平衡失调和共济失调。最终动物出现不能由侧卧体位站起，并死亡。受累较轻的动物可在数月或数年后恢复正常。病理学检查显示，实验性中毒的山羊可出现节段性脱髓鞘及髓鞘再生、轴突退化以及脊髓前角细胞的染色质溶解，背根神经节受累较轻。神经纤维再生通常发生于恢复期 (17-19)。目前研究已从毒灌木(*coyotillo*)的果实、种子、根部提取出四组蒽醌毒素(*bianthracene toxins*)，但尚未找到致病物质成分。

神经元存储障碍

某些植物中含有的物质可以干扰家畜的代谢，因此导致代谢产物在神经元或其它细胞内积聚。这种疾病通常具有全身影响，但以神经功能障碍为突出表现。这类疾病一般需要连续暴露于致病物质一段时间后才可出现。

苦马豆 (*swainsona*)、**斑荚黄芪**(*astragalus lentiginosus*)、**棘豆** (*oxytropis*) 苦马豆素是存在于美国黄芪属、棘豆属有毒植物以及澳大利亚棘豆中的一种三羟基吲哚啉生物碱。苦马豆素可抑制甘露糖苷酶的活性，从而影响糖蛋白的处理，导致不完全处理的寡糖类在细胞内累积。持续胃饲苦马豆素 4 周可引起动物免疫系统、胃肠道系统和生殖系统的改变。神经系统功能障碍最具危害性，其临床症状包括抑郁、失明、意向性震颤、本体感觉缺失、共济失调，直至死亡。这种情况（疯草中毒）是美国家畜有毒植物中毒最常见原因。病理特征为轴突萎缩和神经元空泡变性，以及含甘露糖的寡聚糖在空泡中集聚。这种疾病可以通过测量血清中毒素的水平或 α -甘露糖苷酶的水平来诊断 (140)。该疾病在病理生理上类似于人类以及某些种类的牛和波斯猫的自发性 α -甘露糖化 (150)。

茄属植物 (*S. bonariensis, S. dimidiatum, S. fastigiatum, S. Kwebense*) 给牛实验性地喂饲 *S. kwebense* 时，可以引发一种类似于南非牛群常见的神经疾患 (*maldronksiekte*) (107)。动物一般表现正常，当受到惊吓、运动或者驱赶时，可出现暂时性的平衡失调和短暂的癫痫发作。病理检查可见小脑萎缩，并伴有分子层、颗粒层，特别是浦肯野细胞层的神经元胞浆空泡样变性。据报道，*S. dimidiatum* 与 *S. fastigiatum* 中毒可使动物产生同样的病变。然而，由于空泡中的内容物尚不清楚，因而这种疾病是否为贮存障碍疾患有待进一步考证。茄属植物较苦

马豆属含有更复杂的吲哚嗪生物碱（40）。

土的宁和其它惊厥样效应

这是一组以急性、可逆性神经兴奋变化为特征的不同植物性中毒的总称。

常绿钩吻 (*Gelsemium sempervirens*) 这种北美洲的常绿藤状植物含有与土的宁结构相关的钩吻无定形碱、卡罗来维黄素馨素精(gelseminine)以及其它吲哚类生物碱（101）。牛中毒时可以表现为虚弱、平衡失调和癫痫发作。鸟类中毒（如火鸡）可以出现昏睡（56）。据报道，美国南加州曾发生人类因食用该种植物所酿的蜜后出现的中毒现象（69）。

毒芹属(*Cicuta spp.*) 该种属植物多见于温度适宜的沼泽地。它的根和茎含有一种黄色的刺激性汁液，该汁液中含有树脂样强力致惊厥剂（毒芹素）。该种植物对人类和家畜的毒效应相似并早已被人们所知。中毒症状通常于摄入的半小时内出现，包括过度流涎、震颤和痉挛性惊厥，并伴有角弓反张。牛和马中毒也可出现土的宁样的临床症状，如流涎、肌肉抽搐和剧烈的强直性痉挛，甚至由于窒息致死（101）。每年春季，当新生植物长出时，可有大量牲畜死亡。尸检未见有特殊病变。

茉莉花属（如*Brunfelsia calcyina var. floribunda* 及 *Brunfelsia pauciflora*） 这些装饰性的热带、亚热带常绿植物含有几种莨菪烷生物碱（tropane）。它们所导致的临床症状与土的宁中毒症状很难区分（75,137）。整体和光镜微观水平均未发现病变。虽然一些纯化物质的作用机制尚不清楚，但是最重要的一种毒性成分可能是 *brunfelsamidine*。

蕨类植物 (*Cheilanthes sinnata*) 该植物原产于南部美国，牛、绵羊和山羊摄入该种植物后会出现剧烈的震颤。症状可因运动加剧，以呼吸肌麻痹以及死亡而终止。其它种属含有硫胺酶，它可以引起单胃动物硫胺缺乏（56）。

紫堇属(*Corydalis spp.*)与荷包牡丹属(*Dicentra spp.*) 这类常见的林地植物含有异喹啉生物碱，摄入后可以快速引起胃肠道反应、震颤、共济失调、惊厥样阵挛性痉挛，并经常导致死亡（135）。这类中毒常可出现特征性的撕咬动作。目前对于痉挛发作的机制尚不清楚，整体和微观水平均未见明显病变。绵羊喜食紫堇属植物，因而对此类毒素比牛更为易感。实验性喂饲公牛勺状荷包牡丹植物，可致动物出现颤抖。中毒动物表现为头部高抬，来回跑动，直至摔倒。中毒动物通常出现特征性的姿态，如头后仰，腿僵直外伸。大多数中毒动物可完全恢复。

鹅绒藤属 (*Cynanchum spp.*) 孕烷糖苷是毒物的主要成分，它可以引起南非的某些动物出现中毒，包括中枢神经系统刺激、平衡失调、僵直样癫痫发作和局部麻痹（65）。

欧洲七叶树 (*Aesculus hippocastanum*) 与光花七叶树(*Aesculus glabra*) 马栗树与七叶树均与神经系统功能障碍相关，如震颤、感觉过敏、瘫痪、昏迷、惊厥、伸肌僵直（73,78）。目前尚未见报道有关宏观与微观水平的病理改变。一般认为七叶苷是这类植物的有毒成份，但作用机制尚不清楚。

合欢属 (*Albizia* spp) 在南非, 当牛摄入该属植物 (*A. versicolor*, *A. tanganyicensis*) 的豆荚后, 可出现间歇性的、强直性痉挛。这种症状为吡哆醇的甲氧基衍生物所致, 该种物质是维生素 B6 的抗代谢物 (65)。

对胆碱能神经传递的影响:

抗胆碱酯酶作用

马铃薯 (*Solanum tuberosum*) 马铃薯植物可以合成糖苷类固醇生物碱 (α -solanine, α -chaconine), 从而引起血液、周围神经和中枢神经系统的抗胆碱酯酶效应。虽然正常块茎中含有很少量的此类物质 (图 3.5), 但是光暴露或机械损伤可以诱导糖苷生物碱的合成。绿色马铃薯毒性较强, 摄入它可引起人类和动物中毒。动物的中毒表现为胃肠道和神经症状, 其中神经症状主要包括冷漠、嗜睡、流涎、呼吸困难、震颤、进行性虚弱或者瘫痪、俯卧、意识丧失 (69)。人类中毒会出现头痛、腹部痛, 并进而出现腹泻和呕吐。临床症状包括冷漠、不安、嗜睡、神志不清、漫游、语无伦次、昏迷、幻觉、头晕、震颤和视觉的紊乱 (86)。

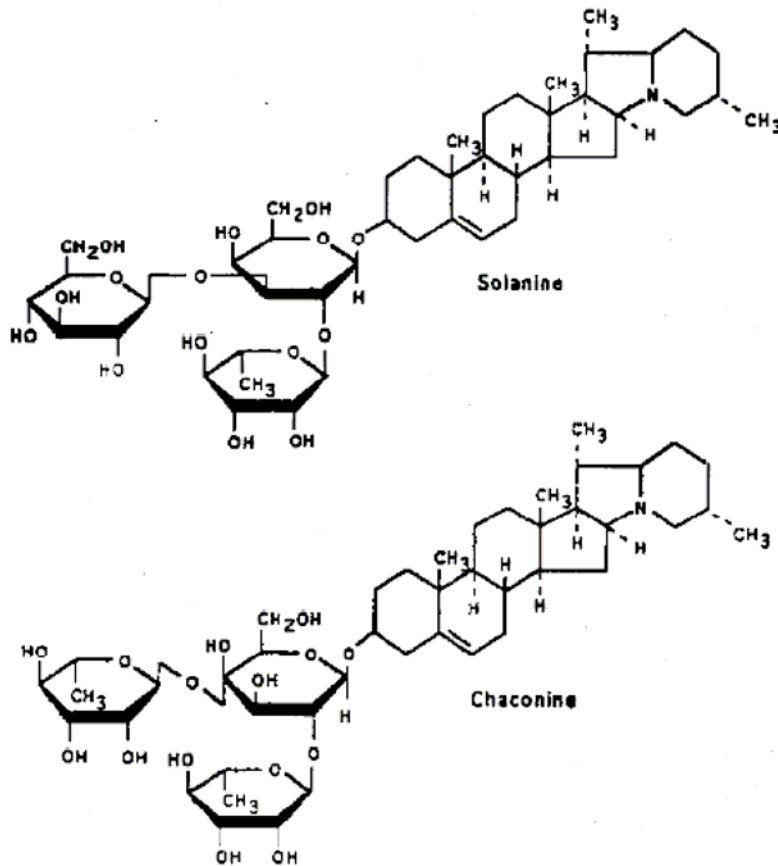


图 3.5 α -solanine 与 α -chaconine 的结构

烟碱样受体阻断

大花飞叶草 (*Delphinium*) 与乌头属 (*Aconitum*) 在北美西部山区中生长的飞叶草含有 40 多种不同毒性的非二萜烯类生物碱。类似的生物碱可能也存在于乌头属植物中。牛比绵羊易感，中毒后表现为全身虚弱、僵直步态以及后肢向外分立。口鼻、肩部、腰窝和臀部的肌肉可以出现不自主抽搐。动物不能长久站立，间歇性摔倒。这种疾病恢复过程较慢，动物表现为不断尝试地站立 (69)。

甲基牛扁碱(methyllycaconitine)是一种常见的燕草属植物生物碱。对牛而言，它是一种强有力的神经肌肉阻断剂。然而，甲基牛扁碱与 nAChR 之间的竞争性结合实验表明，这种生物碱对神经性 nAChR 有较高的结合特异性，强于对肌肉型 nAChR 的结合力。这一现象的病理与生理意义尚不清楚。

烟碱样毒素

毒参(*Conium maculatum*) 毒参最初源于欧洲，之后被引进北美和亚洲。这种大的多年生草本植物自古以来就为人们广泛关注。古希腊人曾用其处决犯人，植物吡啶生物碱，如毒芹碱就是最初从这种植物中分离合成的。毒参属生物碱对神经肌肉接头具有筒箭毒样效应 (116)。牛、绵羊、山羊、马、猪等均可中毒。临床症状包括肌肉无力、震颤、淌口水、膜发绀、脉搏快弱、瞳孔扩大、蹄部球节出现突球、频繁打嗝以及大小便失禁。人类中毒可出现上行性肌无力，胳膊与腿完全瘫痪，咀嚼无力、瞳孔固定、呼吸麻痹，直至死亡，一般不出现惊厥或精神错乱 (104)。人类毒芹中毒时，神经毒性表现可伴有横纹肌溶解以及管状坏死 (116)。有报道表明，在怀孕的特定期限，毒参对家畜有致畸作用，但对人类并未发现明显的致畸作用。

横纹肌病变

许多种不同的植物均含有某种化学成分，这些化学物质可对家畜的骨骼肌发挥直接或间接的作用。

伞房决明属 (*Cassia spp*) 这种广泛分布的豆类作物是引起澳大利亚和美国牛、马、猪、绵羊、山羊和家禽退行性肌病爆发的主要原因。在摄入 *C. occidentalis* 之后的几天内，牛可出现腹泻、肌红蛋白尿、无力、共济失调和侧卧症状。中毒动物在心肌衰竭导致死亡前的几小时内，仍可保持警觉状态，并且正常进食。尸体病理检查表明，骨骼肌呈苍白色、肌纤维变性。在受累较轻的心肌中可见线粒体变性。生物化学检测表明，毒参中的未知毒素可以使线粒体氧化磷酸化解偶联，从而导致能量耗竭以及肌纤维损伤 (119)。

荨麻叶泽兰 (*Eupatorium rugosum*)，又称白蛇根 这种植物是美国北部菊科植物的一种，它含有佩兰毒素 (tremetol)，这种毒素可经动物和人的乳汁分泌 (100,134,145)。一般而言，干草要比鲜草毒性减低许多。在 19 世纪，美国东部的北美殖名者曾经发生过白蛇根引起的中毒 (milk sickness)，这种疾病近乎达到流行的规模，并引起许多死亡病历，其中也包括林肯的母亲。人类的这种疾病主要表现为渐进性的无力、衰弱、食欲不振、腹痛、严重的反复呕吐。便秘、极度口渴、肌肉震颤或颤抖是常见症状。呼出气中含有丙酮味是典型的表现。中毒患者可出现精神狂乱，继而昏迷、死亡 (69)。

这种植物的毒性（颤抖）常见于牛。将植物喂饲给绵羊、牛、马、家禽、猪以及人类时，可引起实验性的抽搐症（69）。乳汁中的佩兰毒素是引起幼小动物颤抖症流行性发病的主要毒性成分。中毒的表现为脸部、颈部、肋腰、后肢肌肉的震颤。兽医学上比较有趣的一点是，只有马暴露于该种植物时可出现心肌坏死，长期摄入该植物，可以引起心肌变性以及轻度骨骼肌变性。

佩兰毒素也可存在于美国西南部的其它植物中，如不需光线的秋麒麟草属植物 (*Haplopappus heterophyllus*)。这种植物同样可以引起牛群的颤抖症状（69）。

蒙大拿黄华属 (*Thermopsis Montana*) 此种豆类植物广泛分布于美国西部。牛在受侵染的牧场放牧后，可以出现以持续性侧卧为特征的临床表现。随着受损骨骼肌纤维的修复，临床症状可以有所恢复。心肌一般不受累。

目前研究已经发现 5 种稳定的喹啉生物碱 (quinolizidine)，如：cytisine（野靛碱），N-methylcytisine（N-甲基野靛碱）、(-)-anagyryne（臭豆碱）、(-)-thermopsine（野决明碱）、5,6-dehydrolupanine（图 3.6）。给予动物纯化的此类生物碱，可导致动物出现全身性震颤、肌束颤动以及异常步态，随后动物可出现持久侧卧，骨骼肌纤维的透明样变。喹啉生物碱的 α -吡啶酮 A 环可能是肌病的致病成分。

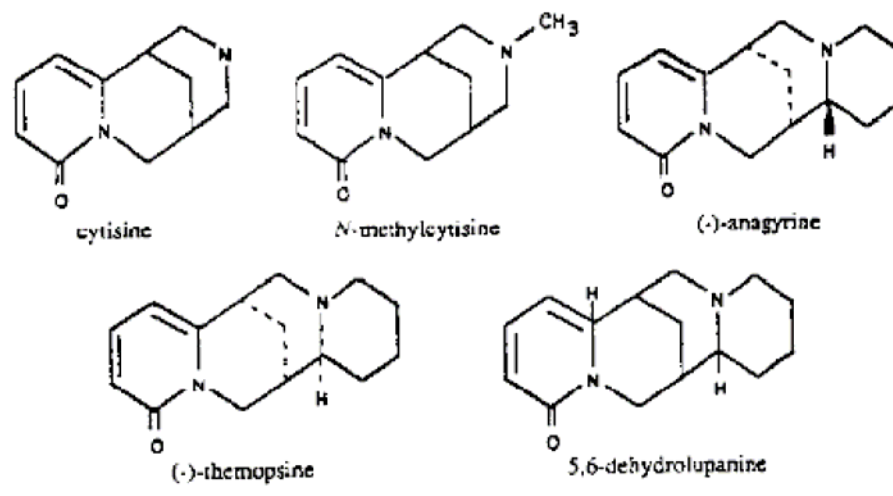


图 3.6 蒙大拿黄华属中的喹啉生物碱

苏格兰金莲树 (*Laburnum anagyroides*) 这种有毒豆类植物也含有野靛碱。中毒后临床症状首先表现为兴奋，随后出现平衡失调、出汗，一些严重的病例可出现惊厥、昏迷以致窒息死亡（56）。小母牛乳汁可分泌野靛碱。给予动物灌饲纯化的此类生物碱，可致动物出现口吐白沫、厌食、异常步态。显微镜检可见骨骼肌纤维损伤（4）。

羽扇豆属 (*Lupinus spp*) 羽扇豆是豆科植物中较大的一类，主要用作饲料作物。这类植物耐贫瘠土壤以及干旱，是动物与人类潜在的主要蛋白来源。羽扇豆含有多种喹啉生物碱，如羽扇烷宁 (lupanine)、臭豆碱 (anagyryne)、哌啶以及其它生物碱，种子中浓度最高，干豆仍具有毒性。羽扇豆可导致急性或慢性中毒。急性中毒多见于美国羊群，特征表现为呼吸费力、过度兴奋、惊厥、昏迷以及死亡（69）。给牛灌饲提纯的羽扇豆提取物，可致动物出现全身震颤、

眼部瞬膜突出，单个肌群颤动、暂时的不自主侧卧，病理检查显示有骨骼肌变性（4）。

Geigeria 属植物 中毒的绵羊与山羊可以出现以骨骼肌坏死、肌肉僵硬、麻痹为特征的症状。食管肌肉变性、萎缩以及纤维化可以导致食管扩张（93,94）。目前有毒成份尚不清楚。

心肌疾患

以下这组异源性植物含有一些物质，这些物质可作为强心苷，也可干扰心肌以及其它功能。

马利筋属 (Asclepias spp.) 在美国，马利筋属又称为“乳草属”，因为该种植物在折断时，植物表面裂隙中可以流出乳白色汁液。此种植物含有洋地黄毒苷样效应的强心甙类（cardenolides）和其它毒性成分(galitoxin)。干草也同样具有毒性。绵羊、牛、山羊、马和家禽对该植物均易感。1900年早期，在美国的科罗拉多州曾出现绵羊中毒后大批死亡的现象。中毒症状首先表现为抑郁、无力并伴蹒跚步态（69）。反刍动物中毒时，可以表现为心率不齐、低血压、体温过低、大量流涎、平衡失调和剧烈的痉挛（56,101）。

以绵羊为对象的实验性研究表明，不同种类植物可以产生不同的临床症候群：嘴唇颤抖、间歇性的伸肌僵直是神经综合症的特征表现，呼吸时的呼噜或呻吟声则提示是心血管系统/胃肠道综合症的表现。大多数种属的毒性作用表现可能与强心糖苷有关，包括 P-R 间期延长和 Q-T 间期缩短、室性心率不齐易发。马利筋属植物（*A. subverticillata* 以及 *A. verticillata*）对羊群具有明显神经毒性（96,97）。给鸡喂饲其中任何一种植物，数小时内可出现严重腹泻，之后出现兴奋症状以及间歇性剧烈惊厥（以后空翻为特征）。此后尚可观察到抑郁、颤抖、痉挛、斜颈、不能站立等症状。目前致病成份尚不明确。

银波锦(cotyledon)、奇峰锦(Tylecodon)、长寿花(kalanchoe) 这些植物为多汁型、半荒漠植物，在食物缺乏时也可作为动物的食物。摄入相对较大的该类植物可以引起牲畜的慢性瘫痪（子叶中毒病），这主要是由于蟾二烯羟酸内酯强心糖苷的积累而造成。有报道表明，犬和人可发生继发中毒。该类植物中毒后，临床症状于摄入后的数天内出现。受累的动物会出现易于疲劳、弓背伴四脚并拢、头松弛下垂，经常可出现躺卧，起坐费力等症状。中毒动物不能吞咽和咀嚼。目前已确认了四种不同的有毒蟾二烯羟酸内酯强心苷，它们是 cotyledoside、lanceotoxin A/B、tyledosides、orbicisides。红海葱苷元(Scillirosidin)是一种非累积性的蟾二烯羟酸内酯(图 3.7)。急性心肌糖苷中毒时主要症状为共济失调和后肢局部麻痹，并最终发展成全身瘫痪。此外还可出现胃肠道症状（瘤胃郁滞、腹泻）、呼吸系统症状（呼吸困难、呼吸停止）以及心血管系统的症状（心律不齐、异位节律、室性心动过速）。

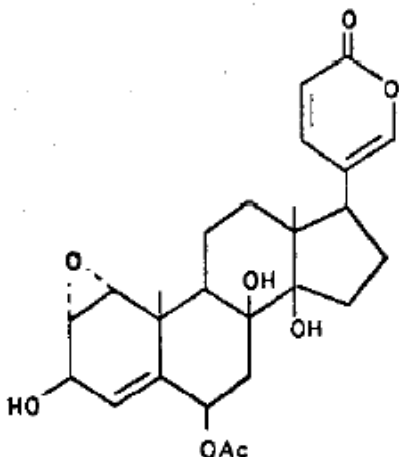


图 3.7 1 α , 2 α -Epoxy Scillirosidin 的结构

夹竹桃 (*Nerium oleander*) 夹竹桃生长在温带，并含有高效的洋地黄样糖苷，如：欧夹竹桃甙 (oleandrin)、洋地黄毒甙 (digitoxigenin)、以及 nerium。牛和马摄入几片树叶后即可出现呕吐、腹泻、阿托品抗性痉挛。一片树叶即可致人于死命。有时，当进食夹竹桃树枝串扦烧烤后的肉食，也可引起致死性中毒。人类中毒时主要表现为严重胃肠炎和心脏毒性，并伴有发汗、眩晕、嗜睡、呼吸困难和昏迷症状。夹竹桃的毒性最早是由 Pliny、Dioscorides、Galen 等人报道发现的(69)。

(孙耀峰 译; 杨东仁 校)

参考文献:

1. Adams LG, Dollahite JW, Romane WM et al. (1969) Cystitis and ataxia associated with sorghum ingestion by horse. J Amer Vet Med Assn 155, 518.
2. Alkondon M, Pereira EFR, Wonnacot S, Albuquerque EX (1992) Blockage of nicotinic currents in hippocampal neurons defines methyllycaconitine as a potent and specific receptor antagonist. Mol pharmacol 41, 802.
3. Bai Y, Benn MH, Majak W (1992) The alkaloids of *Delphinium nuttallianum* : the cattle-poisoning low larkspur of interior British Columbia. In: Poisonous plants, proceedings of Third international Symposium. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr et al. eds. Iowa state University Press, Ames, Iowa p.304
4. Baker DC, Keeler RF (1992) Myopathy associated with *Thermopsis montana* ingestion in cattle. In: Poisonous plants, proceedings of Third international Symposium. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr et al. eds. Iowa state University Press, Ames, Iowa p.264
5. Barrow MV, Simpson CF, Miller EJ (1974) Lathyrism: a review. Quart Rev Biol 49, 101.
6. Bermudez MV, Gonzalez-Spencer D, Guerrero M et al. (1986) Experimental intoxication with fruit and purified toxins of buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*). *Toxicon* 24, 1091.
7. Berry PH, Howell JC, Cook RD (1987) Morphological changes in the central nervous system

of sheep affected with experimental annual ryegrass (*Lolium rigidum*) toxicity. *J Comp Pathol* 90, 603.

8. Booze TF, Oehme FW (1985) Metaldehyde toxicity: a review. *Vet Hum Toxicol* 27, 11.
9. Bradford HF, Norris PJ, Smith CC (1990) Changes in transmitter release patterns *in vitro* induced by tremorgenic mycotoxins. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 10, 17.
10. Brownie CF, Cullen J (1987) Characterization of experimentally-induced equine leukoencephalomalacia (ELEM) in ponies (*Equis caballus*): preliminary report. *Vet Hum Toxicol* 29, 34.
11. Bryden WLK (1994) Neuromycotoxicoses in Australia. In: *Plant-Associated Toxins. Agricultural, Phytochemical and Ecological Aspects*. Colegate SM, Dorling PR eds. CAB International, Wallingford, UK p. 363.
12. Buxton D, Morgan KT (1976) Studies of lesions produced in the brains of colostrum-deprived lambs by *Clostridium welchii* (*C. perfringens*) type D toxin. *J Comp Pathol* 86, 435.
13. Cancilla PA, Barlow RM (1966) Structural changes of central nervous system in swayback (enzootic ataxia) of lambs. *Acta Neuropathol* 6, 251.
14. Carmichael WV!, Biggs DF, Peterson MA (1979) Pharmacology of anatoxin-a, produced by the freshwater cyanophyte *Anabaena flos-aquae* NRC-44-1. *Toxicon* 17, 229.
15. Casteel SW, Osweiler GD, Cook WO *et al.* (1985) Selenium toxicosis in swine. *J Amer Vet Med Assoc* 186, 1084.
16. Cerami A, Allen AT, Graziano JH *et al.* (1973) Pharmacology of cyanate. 1. General effects on experimental animals. *J Phamacol Exp Ther* 185, 653.
17. Charlton KM, Pierce KR (1970) A neuropathy in goats caused by experimental coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) poisoning; II. Lesions in the peripheral nervous system-teased fiber and acid phosphatase studies. *Pathol Vet* 7, 385.
18. Charlton KM, Pierce KR (1970) A neuropathy in goats caused by experimental coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) poisoning; III. Distribution of lesions in peripheral nerves. *Pathol Vet* 7, 408.
19. Charlton KM, Pierce KR (1970) A neuropathy in goats caused by experimental coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) poisoning; IV. Light and electron microscopic lesions in peripheral nerves. *Pathol Vet* 7, 420.
20. Clarke EGC, Clarke ML (1975) Organic compounds (LL) pesticides. In: *Veterinary Toxicology*. Bailliere Tindal, London p. 179.
21. Cockrum PA, Edgar JA, Payne AL, Jago MV (1992) Identification of tunicaminyluracil antibiotics in waterdamaged wheat responsible for the death of pigs. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p. 615.
22. Cole RJ, Dorner JW (1986) Role of fungal tremorgens in animal disease. In: *Mycotoxins and Phycotoxins*. Steyn PS, Vleggaar R, eds. Elsevier, Amsterdam p. 501.
23. Cook JW (1957) *In vitro* destruction of some organophosphate pesticides by bovine rumen fluid. *J Agr Food Chem* 5, 859.
24. Corcuera LJ (1989) Indole alkaloids from *Phalaris* and other Gramineae. In: *Toxicants of*

- Plant Origin, Vol. 1, Alkaloids*. Cheeke PR ed. CRC Press, Boca Raton, Florida p. 169.
25. Cordy DR, Knight HD (1978) California goats with a disease resembling enzootic ataxia or swayback. *Vet Pathol* 15, 179.
 26. Corman DC, Zachary JF, Buck WB (1992) Neuropathologic findings of bromethalin toxicosis in the cat. *Vet Pathol* 29, 139.
 27. Crabill, MR, Honnas DM, Taylor DS *et al.* (1994) A review of medical records used to identify 10 horses in which stringhalt developed subsequent to trauma to the dorsal metacarpus. *J Amer Vet Med Assn* 205, 867.
 28. Craig AM (1995) Detoxification of plant and fungal toxins by ruminant microbiota. In: *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction: Proceedings of the VII International Symposium on Ruminant Physiology*. Ferdinand Enke Verlag. Stuttgart, Germany p. 269.
 29. Curley A, Sedlak VA, Girling ED *et al.* (1971) Organic mercury identified as the cause of poisoning in humans and hogs. *Science* 172, 65.
 30. Dorman DC, Buck WB, Trammel RD *et al.* (1990). Fenvalerate/N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) toxicosis in two cats. *J Amer Vet Med Assn* 196, 100.
 31. Dorman DC, Cote LM, Buck WB (1992) Effect of an extract of *Gingko biloba* on bromethalin-induced cerebral lipid peroxidation and edema in rats. *Amer J Vet Res* 53, 138.
 32. Dorman DC, Parker AJ, Buck WB (1991) Electroencephalographic changes associated with bromethalin toxicosis in the dog. *Vet Hum Toxicol* 33, 9.
 33. Epstein W, Gerber K, Karler K (1964) The hypnotic constituent of *Stipa vasey*, sleepy grass. *Experientia* 20, 390.
 34. Essers AJA, Alsen P, Rosling H (1992) Insufficient processing of cassava induced acute intoxications and the paralytic disease konzo in a rural area of Mozambique. *Ecol Food Nutr* 27, 17.
 35. Evans CA, Carlson WE, Green RG (1942) The pathology of Chastek paralysis in foxes. *Amer J Pathol* 18, 79.
 36. Fairbrother TE, Kerr LA, Essig HW (1987) Effects of 4-methyl imidazole in young calves. *Vet Hum Toxicol* 29, 312.
 37. Fell BF, Mills CF, Boyne RM (1965) Cytochrome oxidase deficiency in the motor neurons of copper-deficient lambs: a histochemical study. *Res Vet Sci* 6, 170.
 38. Field DJ, Bowen JM, Cole RJ (1978) Verruculotoxin potentiation of twitch tension in skeletal muscle. *Toxicol Appl Pharmacol* 46, 529.
 39. Finnie JW (1994) Pathogenesis of corynetoxin poisoning. In: *Plant-Associated Toxins. Agricultural, Phytochemical, and Ecological Aspects*. Colegate SM, Dorling PR eds. CAB International, Wallingford, UK P. 405.
 40. Gaffield T-Keeler RF, Baker DC (1991) Solanum glycoalkaloids: plant toxins possessing disparate physiologically active structural entities. In: *Toxicology of Plant and Fungal Compounds, Handbook of Natural Toxins, Vol. 6*. Keeler RF, Tu AT eds. Marcel Dekker, New York p. 135.
 41. Gant DB, Cole RJ, Valdes JJ *et al.* (1987) Action of tremorogenic mycotoxins on GABA,,

receptor. *Life Sci* 41, 2207.

42. Gardner DE (1973) Pathology of *Clostridium welchii* type D enterotoxaemia. II. Structural and ultrastructural alterations in the tissues of lambs and mice. *J Comp Pathol* 83, 509.
43. Gilmour JS, Inglis DM, Robb J, Maclean M (1989) A fodder mycotoxicosis of ruminants caused by contamination of a distillery by-product with *Aspergillus clavatus* *Vet Rec* 124, 133.
44. Gooneratne SR, Olkowski AA, Christensen DA (1989) Sulfur-induced polioencephalomalacia in sheep: some biochemical changes. *Can J Vet Res* 53, 462.
45. Gould DH, McAllister MM, Savage JC, Hamar DW (1991) High sulfide concentrations in rumen fluid associated with nutritionally induced polioencephalomalacia in calves. *Amer J Vet Res* 52, 11649.
46. Guengerich FP (1977) Activation of the parasympathomimetic alkaloid slaframine by microsomal and photochemical oxidation. *Mol Pharmacol* 13, 185.
47. Haimanot RT, Kidane Y, Wuhib E *et al.* (1990) Lathyrism in rural northwestern Ethiopia: a highly prevalent neurotoxic disorder. *Int J Epidemiol* 19, 664.
48. Hakim AM, Pappius HM (1983) Sequence of metabolic, clinical, and histologic events in experimental thiamine deficiency. *Ann Neurol* 13, 365.
49. Hall WTK (1987) Cycad (*Zamia*) poisoning Australia. *Aust Vet J* 64, 149.
50. Harding JDJ, Lewis G, Done JT (1968) Experimental arsenillic acid poisoning in pigs. *Vet Rec* 83, 560.
51. Harrison LR, Colvin BM, Greene JT *et al.* (1990) Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B₁, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J Vet Diagn Invest* 2, 217.
52. Hartley WJ (1956) A focal symmetrical encephalomalacia of lambs. *N Z Vet J* 4, 129.
53. Hooper PT (1983) Cycad poisoning. In: *Handbook of Natural Toxins. Pt. 1. Plant and Fungal Toxins*. Keeler RF, Tu AT eds. Marcel Dekker, New York p. 463.
54. Hooser SB, Beasley VR, Everitt J (1986) Effects of an insecticidal dip containing d-limonene in the cat. *J Amer Med Assoc* 189, 905.
55. Howell JMcC, Davidson AN, Oxberry J (1969) Observations on the lesions in the white matter of the spinal cord of swayback sheep. *Acta Neuropathol* 12, 33.
56. Humphreys DJ (1988) *Veterinary Toxicology. 3rd Ed.* Balliere Tindall, London.
57. Huntington PJ, Jeffcott LB, Friend SC *et al.* (1989) Australian stringhalt-epidemiological, clinical and neurological investigations. *Equine Vet J* 21, 266.
58. Huxtable CR, Colegate SM, Dorling PR (1989) Stypanrol and *Stypandra* toxicosis. In: *Toxicants of Plant Origin. Vol. IV. Phenolics*. Cheeke PR ed. CRC Press, Boca Raton, Florida p. 83.
59. Huxtable CR, Dorling PR, Slatter DH (1980) Myelin oedema, optic neuropathy, and fetinopathy in experimental *Stypandra imbricata* toxicosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 6, 221.
60. Ince PG, Shaw PJ, Candy JM *et al.* (1994) Iron, selenium and glutathione peroxidase activity are elevated in sporadic motor neuron disease. *Neurosci Lett* 182, 87.
61. James LF, Hartley WJ, Williams MC, Van Kampen KR (1980) Field and experimental studies in cattle and sheep poisoned by nitro-bearing *Astragalus* or their toxins. *Amer J Vet Res* 4, 377.

62. Jubb KV, Kennedy PC, Palmer N (1992) *Pathology of Domestic Animals*. Academic Press, San Diego.
63. Jubb KVF, Huxtable CR (1993) The nervous system. In: *Pathology of the Domestic Animals. 4th Ed. Vol 1*. Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N eds. Academic Press, San Diego, California p. 267.
64. Jubb KVF, Saunders LZ, Coates HV (1956) Thiamine deficiency encephalopathy in cats. *J Comp Pathol* 66, 217.
65. Kellerman TS, Coetzer JAW, Naude TW (1992) Plant poisonings and mycotoxicoses of livestock in Southern Africa. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa
66. Kellerman TS, Pienaar JG, van der Westhuizen GCA *et al.* (1984) A highly fatal tremorgenic mycotoxicosis of cattle caused by *Aspergillus clavatus*. *Onderstepoort J Vet Res* 51, 271.
67. Kellerman TS, Rabie, CJ, van der Westhuizen GCA *et al* (1985) Induction of diplodiosis, a neuromycotoxicosis in domestic ruminants with cultures of indigenous and exotic isolates of *Diplodia maydis*. *Onderstepoort J Vet Res* 52, 35.
68. Kilness AW, Hochberg FH (1977) Amyotrophic lateral sclerosis in a high selenium environment. *J Amer Med Assn* 237, 2843.
69. Kingsbury JM (1964) *Poisonous Plants of United States and Canada*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ.
70. Kennedy S, Rice DA, Cush PF (1986) Neuropathology of experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Vet Pathol* 23, 454.
71. Kisby GE, Ellison M, Spencer PS (1992) Content of the neurotoxins cycasin (methylazoxymethanol-D-glucoside) and BMAA (P-N-methylamino-L-alanine) in cycad flour prepared by Guam Chamorros. *Neurology* 42, 1336.
72. Knight HD, Buraw RG (1973) Chronic lead poisoning in horses. *J Amer Vet Med Assn* 162, 781.
73. Kornheiser KM (1983) Buckeye poisoning in cattle. *Vet Med Small Anim Clin* 769.
74. Land CJ, Hult K, Fuchs R *et al.* (1987) Tremorgenic mycotoxins from *Aspergillus fumigatus* as a possible occupational health problem in sawmills. *App/ Environ Microbiol* 53, 787.
75. Lloyd HA, Fales HM, Goldman ME *et al.* (1985) Brunfelsamidine: a novel convulsant from the medicinal plant *Brunfelsia grandiflora*. *Tetrahedron Lett* 26, 2623.
76. Lowes N (1992) Roquefortine identified as a major differential diagnosis in suspected strychnine poisoning in dogs. *Can Vet J* 33, 193.
77. Ludolph AC, He F, Spencer PS *et al.* (1991) 3-Nitropropionic acid-exogenous animal neurotoxin and possible striatal toxin. *Can J Neurol Sci* 18, 492.
78. Magnusson RA, Whittier WD, Veit HP *et al.* (1983) Yellow buckeye (*Aesculus octandra* Marsh) toxicity in calves. *Boy Practice* 18, 195.
79. Mahmood NA, Carmichael WW (1986) The pharmacology of anatoxin-a(s), a neurotoxin produced by the cyanobacterium *Anabaena flos-aquae* NRC-525-17. *Toxicon* 24, 425.
80. Mahmood NA, Carmichael WW (1987) Anatoxin-a(s), an anticholinesterase from the

- cyanobacterium *Anabaena flos-aquae* NRC-525- 17. *Toxicon* 25, 1221.
81. Main DC, Slatter DH, Huxtable CR *et al.* (1981) *Stypandra imbricata* (blindgrass) toxicosis in goats and sheep-clinical and pathologic findings in four field cases. *Aust Vet J* 57, 132.
82. Manners, GD, Panter KE, Ralphs MH *et al.* (1994) The toxic evaluation of nonditerpenoid alkaloids in three tall larkspur (*Delphinium*) species. In: *Plant-Associated Toxins. Agricultural, Phytochemical and Ecological Aspects*. Colegate SM, Dorling PR eds. CAB International, Wallingford, UK p. 178.
83. McAllister MM, Gould DH, Hamar DW (1992) Sulfideinduced polioencephalomalacia in lambs. *J Comp Pathol* 106, 267.
84. McDonel JL (1980) *Clostridium perfringens* toxins (type A, B, C, D, E). *Pharmacol Ther* 10, 617.
85. McKenzie RA, McMicking LI (1977) Ataxia and urinary incontinence in cattle grazing sorghum. *Aust Vet J* 53, 496.
86. McMillan M, Thompson JG (1979) Outbreak of suspected solanine poisoning in schoolboys-examination of criteria of solanine poisoning. *Quart J Med* 48, 227.
87. Mitchell JD, East BW, Harris IA, Pentland B (1991) Manganese, selenium and other trace elements in spinal cord, liver and bone in motor neurone disease. *Eur Neurol* 31, 7.
88. Morgan SE, Edwards WC (1986) Bovine bonkers: new terminology for an old problem. A review of toxicity problems associated with ammoniated feeds. *Vet Hum Toxicol* 28, 16.
89. Morgan SE, Johnson B, Brewer B (1990) Sorghum cystitis ataxia syndrome in horses. *Vet Hum Toxicol* 32, 582.
90. Mount ME, Moller G, Cook J *et al.* (1991) Clinical illness associated with a commercial tick and flea product in dogs and cats. *Vet Hum Toxicol* 33, 19.
91. Munday BL, Mason RW (1967) Lesions in ryegrass staggers in sheep. *Aust Vet J* 43, 598.
92. Munoz-Martinez EJ, Cuera J, Joseph-Nathan P (1983) Denervation caused by tullidora (*Karwinskia humboldtiana*). *Neuropathol App/ Neurobiol* 9, 121.
93. Naude TW, Anderson LAP, Schultz RA *et al.* (1992) A chronic paralytic syndrome of small stock caused by cumulative bufadienolide cardiac glycosides. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p.392
94. Naude TW, Coetzer JAW, Kellerman TS (1992) Variation in animal species' response to plant poisonings and mycotoxicoses in southern Africa. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p. 11.
95. Norris PJ, Smith CCT, De Bellewoche J *et al.* (1980) Actions of tremorgenic fungal toxins on neurotransmitter release. *J Neurochem* 34, 33.
96. Ogden L, Burrows GE, Tyr! RJ, Ely RW (1992) Experimental intoxication in sheep by *Asclepias*. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p. 495.
97. Ogden L, Burrows GE, Tyr! RJ, Gormham SL (1992) Comparison of *Asclepias* species based on their toxic effects in chickens. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International*

Symposium. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa P. 500.

98. Okada HM, Chihaya Y, Matsukawa K (1987) Thiamine deficiency encephalopathy in foxes and mink. *Vet Pathol* 24, 180.

99. Olsen JD, Manners GD (1989) Toxicology of diterpenoid alkaloids in rangeland larkspur (*Delphinium* spp.). In: *Toxicants of Plant Origin. Vol. 1, Alkaloids*. Cheeke PR ed. CRC Press, Boca Raton, Florida p. 291.

100. Olson CT, Keller WC, Gerken DF, Reed SM (1984) Suspected tremetol poisoning in horses. *J Amer Vet Med Assoc* 185, 1001.

101. Osweiler G (1996) *Toxicology, National Veterinary Medical Series*. Williams & Wilkins, Philadelphia.

102. Osweiler GD, Carson TL, Buck WB, Van Gelder GA (1985) *Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. 3rd Ed.* Ken-dall Hunt, Dubuque, Iowa.

103. Oxeer DT (1956) Enterotoxaemia in goats. *Aust Vet J* 32, 62.

104. Panter KE, Keeler RF (1989) Piperidine alkaloids of poison hemlock. In: *Toxicants of Plant Origin. Vol. 1, Alkaloids*. Cheeke PR ed. CRC Press, Boca Raton, FL p. 109.

105. Pass MA (1994) Toxicity of plant-derived aliphatic nitrotoxins. In: *Plant-Associated Toxins. Agricultural, Phytochemical and Ecological Aspects*. Colegate SM, Dorling PR eds. CAB International, Wallingford, UK p. 541.

106. Peters R (1954) Biochemical light upon an ancient poison: a lethal synthesis. *Endeavor* 13, 147.

107. Pienaar JG, Kellerman TS, Basson PA *et al.* (1976) Maldronksiekte in cattle: a neuronopathy caused by *Solanum kwebense* N. E. Br. *Onderstepoort J Vet Res* 43, 67.

108. Pierce PE, Thompson JF, Likowsky WH *et al.* (1972) Alkyl mercury poisoning in humans. *J Amer Med Assn* 220, 1439.

109. Porter JK, Voss KA, Bacon CW, Norred WP (1990) Effects of *Fusarium moniliforme* and corn associated with equine leukoencephalomalacia on rat neurotransmitters and metabolites. *Proc Soc Exp Biol Med* 194, 265.

110. Powers KA, Hooser SB, Sundberg JP, Beasley VR (1988) An evaluation of the acute toxicity of an insecticidal spray containing linalool, d-limonene, and piperonyl butoxide applied topically to domestic cats. *Vet Hum Toxicol* 30, 206.

111. Purcell DA (1985) Annual ryegrass toxicity: a review. In: *Plant Toxicology*. Seawright AA, Hegarty MP, James LF *et al.* eds. Yeerongpilly, Queensland, Queensland Poisonous Plants Committee.

112. Raisbeck MF, Rottinghaus GE, Kendall JD (1991) Effects of naturally occurring mycotoxins on ruminants. In: *Mycotoxins and Animal Foods*. Smith JE, Henderson RS eds. CRC Press, Boca Raton, FL p. 647.

113. Read DH, Harrington DD (1981) Experimentally induced thiamine deficiency in beagle dogs: clinical observations. *Amer J Vet Res* 42, 984.

114. Rice DA, Kennedy S, McMurray CH, Blanchflower WJ (1985) Experimental 3-nitro-4-hydroxyphenylarsonic acid toxicosis in pigs. *Res Vet Sci* 39, 47.

115. Riopelle RJ, Boegman RJ, Little PB, Stevens KL (1992) Neurotoxicity of sesquiterpene lactones. In: *Poisonous Plants*. Proceedings of the Third International Symposium. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p. 298.
116. Rizzi D, Basile C, Di Maggio A *et al.* (1991) Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 6, 939.
117. Roberts HE, Williams BM, Harvard A (1966) Cerebral oedema in lambs associated with hypocuprosis and its relationship to swayback. *J Comp Pathol* 76, 279.
118. Robertson-Smith RG, Jeffcott LB, Friend SCE *et al.* (1985) An unusual incidence of neurological disease affecting horses during a drought. *Aust Vet J* 62, 6.
119. Rowe LD (1991) Cassia-induced myopathy. In: *Toxicology of Plant and Fungal Compounds. Handbook of Natural Toxins, Vol. 6*. Keeler RF, Tu AT eds. Marcel Dekker, New York p. 335.
120. Roy DN (1981) Toxic amino acids and proteins from *Lathyrus* plants and other leguminous species: a literature review. *Commonwealth Bureau of Nutrition: Nutrit Abstr Rev-Series A*. 51, 691.
121. Roy DN, Craig AM, Blythe LL (1993) Equine nigropallidal encephalomalacia and *Centaurea solstitialis* (yellow star thistle): partial isolation and identification of neurotoxins. *Neurodegeneration* 2, 51.
122. Roy DN, Peyton DH, Spencer PS (1995) Isolation and identification of two potent neurotoxins, aspartic acid and glutamic acid, from yellow star thistle (*Centaurea solstitialis*). *Nat Toxins* 3, 174.
123. Roy DN, Spencer PS (1989) Lathyrogens. In: *Toxicants of Plant Origin, Vol III. Proteins and Amino Acids*. Cheeke PR ed. CRC Press, Boca Raton, FL p.169.
124. Rumble WK, Oehme FW (1993) Veterinary toxicology. In: *General and Applied Toxicology, Vol. 2*. Ballantyne B, Marrs T, Turner P eds. Stockton Press, New York p. 1287.
125. Schafer EW, Burtong RB, Cunningham DJ (1973) A summary of the acute toxicity of 4-aminopyridine to birds and mammals. *Toxicol Appl Pharmacol* 26, 532.
126. Scott PM (1984) Roquefortine. In: *Mycotoxins -Production, Isolation, Separation and Purification*. Bertina V ed. Elsevier, Amsterdam p. 463.
127. Shaw C-M, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulos G (1974) Neuropathology of cyanate toxicity in rhesus monkeys. *Pharmacology* 12, 166.
128. Shlosberg A, Zadikov I, Pen i S *et al.* (1992) A lethal mass neurotoxicosis in sheep caused by *Aspergillus clavatus* contaminated feed. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey EM Jr *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p. 397.
129. Siemion RS, Raisbeck MF, Waggoner JW, Tidwell MA (1992) *In-vitro* ruminal metabolism of larkspur alkaloids. *Vet Hum Toxicol* 34, 206.
130. Sisk DB, Colvin BM, Bridges CR (1988) Acute, fatal illness in cattle exposed to boron fertilizer. *J Amer Vet Med Assn* 193, 943.
131. Sisk DB, Colvin BM, Merrill A *et al.* (1990) Experimental acute inorganic boron toxicosis in the goat: effects on serum chemistry and CSF biogenic amines. *Vet Hum Toxicol* 32, 205.

132. Slocombe RF, Huntington PJ, Friend SC *et al.* (1992) Pathological aspects of Australian stringhalt. *Equine Vet J* 24, 174.
133. Smalley HE, Crookshank HR (1976) Toxicity studies on sleepy grass, *Stipa robusta* (Vasey). *Southwest Vet* 29, 35.
134. Smetzer DL, Coppock RW, Ely RW *et al.* (1983) Cardiac effects of white snakeroot intoxication in horses. *Equine Pract* 5, 26.
135. Smith RA, Lewis D (1990) Apparent *Corydalis aurea* intoxication of cattle. *Vet Hum Toxicol* 32, 63.
136. Snyder RD (1971) Congenital mercury poisoning. *N Engl J Med* 284, 1014.
137. Spainhour CB Jr, Fiske RA, Flory W, Reagor JC (1990) A toxicological investigation of the garden shrub *Brunfelsia calycina* var. *floribunda* (yesterday-today-andtomorrow) in three species. *J Vet Diagn Invest* 2, 3.
138. Spencer PS (1995) Lathyrism. In: *Handbook of Clinical Neurology, Pt. 2. Vol. 21*. Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL eds. Elsevier, Amsterdam p. 1.
139. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J *et al.* (1987) Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 237, 517.
140. Stegelmeier BL, James LF, Panter KE, Molyneux RJ (1995) Serum swainsonine concentration and α -mannosidase activity in cattle and sheep ingesting *Oxytropis sericea* and *Astragalus lentiginosus* (locoweeds). *Amer J Vet Res* 56, 149.
141. Steyn PS, Vleggar R (1985) Tremorgenic mycotoxins. *Fortschr Chem Org Naturst* 48, 1.
142. Swenne I, Eriksson U, Christofferson R *et al.* (1996) Cyanide detoxification in rats exposed to acetonitrile and fed a low protein diet. *Fund Appl Toxicol* 31, 66.
143. Tellez-Nagel I, Korthals JK, Vlassara HV, Cerami A (1977) An ultrastructural study of chronic sodiumcyanate neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 36, 351.
144. Tewe OO, Iyayi EA (1989) Cyanogenic glycosides. In: *Toxicants of Plant Origin, Vol. II, Glycosides*. Cheeke PR ed. CRC Press, Boca Raton, FL p. 43.
145. Thompson W (1989) Depression and choke in a horse: probable white snakeroot toxicosis. *Vet Hum Toxicol* 31, 321.
146. Tor-Agbidye J (1997) Cyanide metabolism in sulfur amino acid deficiency: relevance to understanding cassavarelated neurodegenerative diseases. Ph.D. Thesis. Oregon State University, Corvallis, Oregon.
147. Tor-Agbidye J, Blythe LL, Craig AM (1994) Correlation of quantities of ergovaline and lolitrem B toxins to clinical cases of tall fescue toxicosis and perennial ryegrass staggers. In: *Plant-Associated Toxins. Agricultural, Phytochemical and Ecological Aspects*. Colegate SM, Dorling PR eds. CAB International, Wallingford, UK p. 369.
148. Tryphonas L, Nielsen NO (1973) Pathology of chronic alkylmercurial poisoning in swine. *Amer J Vet Res* 34, 379.
149. Van Kampen KR (1970) Sudan grass and sorghum poisoning of horses: a possible lathyrogenic disease. *J Amer Vet Med Assn* 156, 629.
150. Vandevelde M, Fankhauser R, Bichsel P *et al.* (1982) Hereditary neurovisceral mannosidosis associated with α -mannosidase deficiency in a family of Persian cats. *Acta Neuropathol* 58, 64.

151. Vinceti M, Guidetti D, Pinotti M *et al.* (1996) Amyotrophic lateral sclerosis after long-term exposure to drinking water with high selenium content. *Epidemiology* 7, 529.
152. Wannemacher RW Jr, Bunner DL, Neufeld HA (1991) Toxicity of trichothecenes and other related mycotoxins in laboratory animals. In: *Mycotoxins and Animal Foods*. Smith HJE, Henderson RS eds. CRC Press, Boca Raton, FL p. 499.
153. Weis WP, Conrad HR, Martin CM (1986) Etiology of ammoniated hay toxicosis. *J Anim Sci* 63, 525.
154. Weller RO, Mitchell J, Doyle Daves G Jr (1980) Buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*) toxins. In: *Experimental and Clinical Neurotoxicology*- Spencer PS, Schaumburg HH eds. Williams & Wilkins, Baltimore, MD p. 336.
155. Whiting MG (1963) Toxicity of cycads. *Econ Bot* 17, 271.
156. Wilson TM, Cramer PG, Owen RL *et al.* (1989) Porcine focal symmetrical poliomyelomalacia: test for an interaction between dietary selenium and niacin. *Can J Vet Res* 53, 454.
157. Wilson TM, Hammerstedt RH, Palmer IS, DeLahunta A (1988) Porcine focal symmetrical poliomyelomalacia: experimental reproduction with oral doses of encapsulated sodium selenite. *Can J Vet Res* 52, 83.
158. Wilson TM, Ross PF, Rice LG *et al.* (1990) Fumonisin B, levels associated with an epizootic of equine leukoencephalomalacia. *J Vet Diagn Invest* 2, 213.
159. Wilson TR, Scholz RW, Drake TR (1983) Selenium toxicity and porcine focal symmetrical poliomyelomalacia: description of a field outbreak and experimental reproduction. *Can J Com Med* 47, 412
160. Wong RY (1992) Application of x-ray crystallography to the determination of molecular structure and conformation of poisonous plant constituents. In: *Poisonous Plants, Proceedings of the Third International Symposium*. James LF, Keeler RF, Bailey Jr EM *et al.* eds. Iowa State University Press, Ames, Iowa p. 542.
161. Yao Y, Peter AB, Baur R, Sigel E (1989) The tremorgen aflatrem is a positive allosteric modulator of the gamma aminobutyric acid A receptor channel expressed in *Xenopus* oocytes. *Mol Pharmacol* 35, 319.
162. Yasuda N, Kono I, Shimizu T (1985) Pathological studies on cycad poisoning of cattle experimentally caused by feeding with leaves of cycad, *Cycas revoluta* Thunb. *Gakujutsu-Hokoko-Bull-Fac-Agric-Kagoshima-Univ. Kagoshima* 35, 171.
163. Zhang ZX, Anderson DW, Mantel N, Roman GC (1996) Motor neuron disease on Guam: geographic and familial occurrence, 1956-85. *Acta Neurol Scand* 94, 51.