

# 环一磷酸腺苷 (cAMP) 的生理功能

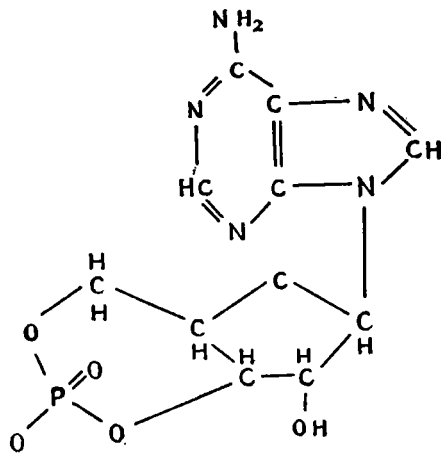
生物学系针麻原理研究组

## 一、前言

针刺麻醉是我国中西医结合而创造成功的新型麻醉技术。从理论和实践结合上阐明针麻原理是一项迫切、艰巨而光荣的任务。许多研究工作说明, 机体机能的调整是针麻原理的基础。在这种机能调整过程中, 神经和体液系统的相互作用和相互制约, 对疼痛进行调整, 从而提高了痛阈。我们在研究下丘脑——垂体——肾上腺皮质系统在针刺镇痛中的作用时发现, 在大白鼠下丘脑腹内侧核埋藏氢化可的松可以明显抑制垂体——肾上腺皮质系统的机能活动, 使肾上腺皮质萎缩, 而明显削弱针刺的镇痛效应。相反, 外源性的环一磷酸腺苷 (cAMP) 和三磷酸腺苷 (ATP) 可以激活垂体——肾上腺皮质系统, 使肾上腺皮质功能活动加强, 痛阈提高, 从而明显提高针刺的镇痛效应。同时还观察到, cAMP对克服动物牵拉反应和肌肉紧张方面也有一定的作用。可见, cAMP作为第二信使, 在下丘脑——垂体——肾上腺系统的针刺镇痛作用中是一个重要的因素。大量的研究资料说明, 在机体内cAMP具有重要的和多方面的生理功能, 因此, 探讨cAMP在针麻过程中的生理调整作用是值得重视的问题。下面仅就我们查阅的有关cAMP的某些生理功能的资料, 编写成这篇文献综述, 供针麻原理研究工作参考。

环一磷酸腺苷 (cAMP) 是一种生理活性物质, 大量实验证明, 在各种不同动物以及各种不同组织中, 对很多激素 (包括介质及交感胺类) 及外界环境的刺激所引起的代谢和功能的变化, 都起着重要的调节作用。所以有第二信使之称。其结构见右图。

激素是作为这一信使系统中的第一信使, 它作用于靶细胞的某一特定部位, 作用的结果是细胞内第二信使生物合成的增多或减少。第二信使转过来通过改



变细胞内的酶活性、膜通透性以及其它细胞过程而改变细胞的生理功能，从而表现出细胞对激素的特异的细胞反应。环一磷酸腺苷是已发现的第二信使之一，其它类似的物质仍有存在的可能。

在生物体内这种环状核苷酸是通过腺苷酸环化酶的作用而形成的。这种酶位于细胞膜内，除无核的红血球外，所有细胞内都有。三磷酸腺苷是腺苷酸环化酶的底物，在  $Mg^{++}$  离子存在的情况下，环化为 cAMP。cAMP 在磷酸二酯酶的作用下，则转变为“5”-AMP 而失去活性。磷酸二酯酶也同样是广泛存在于所有细胞中(无核的红血球例外)，多在细胞的可溶性部分及颗粒结构内。甲基黄嘌呤可抑制磷酸二酯酶，其抑制效应较茶碱、咖啡因都强。当磷酸二酯酶受抑制后，细胞内 cAMP 的含量增加，所产生的药理效应，至少部分是由于抑制了磷酸二酯酶所造成的。

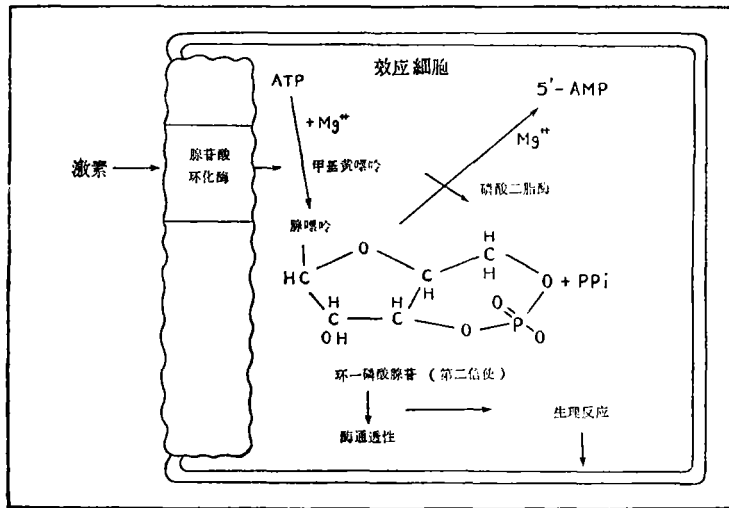


图1 环一磷酸腺苷(cAMP)在激素效应中的作用

## 二、cAMP与神经细胞的功能

### (一) cAMP在中枢神经系统中的含量变化

在研究cAMP是否参与某一功能活动的时候，首先必须弄清在这一器官或组织中有无cAMP的存在，而且这种含量是否随功能活动的改变而不同。例如，cAMP作为很多多肽类激素的第二信使，很重要的一个证据是来自激素诱发某一生理效应出现的时候，同时cAMP大量积累，在有些情况下，可以通过激素能够刺激cAMP的合成而得到间接的证明。

在中枢神经系统方面,据研究发现,儿茶酚胺能够加速cAMP的合成,应用小脑组织为实验材料,往往得到最大的反应,即cAMP的形成增加一倍。神经组织形成cAMP的能力很强。所以,cAMP在神经系统功能调节方面的作用,是非常重要的的一环。

兔小脑切片进行组织培养,加去甲肾上腺素后,于45分钟内cAMP的水平增加18倍,此后随时间而下降,30分钟后下降到相当于对照动物的2—3倍。豚鼠及大白鼠的实验结果,也有类似现象。另外,用组织胺、五羟色胺也可以增加兔小脑切片中cAMP的含量水平,前者增加6倍,后者增加3倍。兔小脑切片的组织培养液中加乙酰胆碱、多巴胺、苯异丙胺、谷氨酸及 $\gamma$ -氨基丁酸,cAMP含量增加仅30%。

如用兔或豚鼠的大脑皮质当材料,儿茶酚胺使cAMP增加的作用,相对来说比较弱,最高水平达70%,而且在2分钟内出现。如用大白鼠或小白鼠的大脑皮质或前脑为材料,去甲肾上腺素可使其cAMP增加4倍。组织胺仅能使之增加30%。相反地,对兔及豚鼠,则分别增加30倍到10倍之多,而且在10—20分钟内达到高峰。五羟色胺使之在2分钟内增加50%,乙酰胆碱、多巴胺、谷氨酸及 $\gamma$ -氨基丁酸对大脑皮质cAMP含量水平影响不大。

根据使用茶碱进行研究的结果表明,脑组织中含有对甲基黄嘌呤敏感的磷酸二酯酶的存在,其作用也在于限制cAMP的积累。脑组织中cAMP形成速度较低。应用 $^{14}\text{C}$ -腺嘌呤参入 $^{14}\text{C}$ -cAMP的方法发现组织胺能增加兔大脑皮质切片中 $^{14}\text{C}$ -cAMP的积累,儿茶酚胺也有类似作用,茶碱本身仅提高cAMP含量的10—30%,但与儿茶酚胺或组织胺合用,茶碱能增强儿茶酚胺及组织胺的效应。从这项实验结果看来,它提示了甲基黄嘌呤敏感途径,在积累cAMP方面所引起的作用,并不十分明显。

电刺激豚鼠大脑皮质组织切片5—10分钟,则导致其中cAMP含量增加10倍之多。豚鼠小脑组织切片也有同样反应。值得注意的是在0.5mM茶碱存在的情况下,这种对电刺激的反应下降85%。而且,这种电刺激引起cAMP的升高,在有组织胺或去甲肾上腺素存在的情况下,较单独处理高2—3倍,因此,电刺激的效应,看来不象是由于儿茶酚胺或组织胺的释放及其作用所造成的。

用高浓度的钾离子代替电刺激,也可以使神经组织兴奋,去极化出现,在这种作用下也能使神经组织的cAMP含量改变,不过,随脑组织部位的不同而有差异。如兔大脑皮质或小脑用40或100mMK<sup>+</sup>离子处理,则使cAMP增加50%,而豚鼠大脑皮质用40mMK<sup>+</sup>处理则在4分钟内cAMP增加10倍。提高Mg<sup>++</sup>浓度10倍,则可完全阻断cAMP的升高。40mM的NH<sub>4</sub>Cl可增加cAMP4倍,提高Mg<sup>++</sup>反而强化NH<sub>4</sub>Cl的作用,在较高的Mg<sup>++</sup>存在的情况下,去甲肾上腺素及组织胺的作用也被增强。与此相反,提高K<sup>+</sup>的浓度到40或100mM,对豚鼠小脑切片cAMP含量几乎无影响,总结上述实验结果看来,电刺激与增加K<sup>+</sup>浓度,对神经组织中cAMP的影响存在着质的差异。

电刺激或 $K^+$ 作用下,可能产生某些物质,从而引起了cAMP的升高。神经组织或非神经组织的提取液,都具有增加豚鼠大脑皮质切片cAMP含量的作用。进一步的研究表明0.1—0.15mM的腺苷,5'-AMP,ADP,ATP都能够在5—10分钟内使豚鼠大脑皮质切片中cAMP含量增高30倍之多。腺苷和5'-AMP的半数最大效量(即使cAMP提高15倍)是0.03mM,而ADP,ATP,2'-AMP及3'-AMP则为0.05mM。

甲基黄嘌呤能够抑制上述物质刺激cAMP的增加,这是上述腺嘌呤——核糖化合物引起cAMP增加的一个特点。不过,如果应用 $^{14}C$ -腺苷参入组织切片中ATP的参入率为指标,甲基黄嘌呤并无抑制其参入率的现象。应用0.5mM的茶碱,则能够抑制0.05mM腺苷的作用达95%,而0.1mM茶碱则抑制约80%。这种抑制是竞争性抑制,随着腺苷浓度的增高而0.5mM茶碱的作用则下降,当腺苷达到1mM时,则茶碱的作用完全消失,咖啡因较茶碱的作用强两倍。

另一项值得注意的特点,是上述能够引起脑组织内cAMP增加的腺嘌呤——核糖化合物能够强化豚鼠大脑皮质切片儿茶酚胺及组织胺的效应,用最大有效剂量的腺苷与组织胺或去甲肾上腺素合并,使cAMP增加的量,超过三者单独使用时引起cAMP升高的总和。

根据茶碱的抑制效应以及和生物胺类物质的协同强化作用,提示了电刺激、 $K^+$ 离子和其他去极化物质作用于脑组织,可能是通过内源性的腺嘌呤——核糖化合物的释放,而引起cAMP的升高。可能在脑组织中存在着腺嘌呤——核糖化合物的受体,导致刺激腺苷酸环化酶的活力,并扩大了cAMP库,而ATP库则是cAMP合成的直接调节者。外源性ATP注射,往往需要50—100倍的浓度,才能使脑组织中cAMP增加五倍。

## (二) 在脑中腺苷酸环化酶系统的年龄动态和定位

在动物机体的不同组织中,脑的腺苷酸环化酶(能从ATP合成cAMP)和环3',5'磷酸二酯酶(能水解cAMP为5'-AMP)的活性是最高的。cAMP的含量也是脑组织高于其他组织。这就可想而知,它在这些组织的机能中的重要性。在大白鼠脑中,腺苷酸环化酶活性随年龄增长的动态研究证明了,腺苷酸环化酶活性是在出生后14天开始增高,而随着膜的生成和发育的脑稳定电活动的形成,其活性下降。

值得指出的是,虽然大白鼠脑组织靠近30天成熟,而30天以后腺苷酸环化酶的活性成倍地增加,这时磷酸二酯酶的活性保持稳定。不少研究工作者认为,腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性这种关系的变化,在cAMP效应的调节中起着作用;可能脑组织发育早期,cAMP的作用局限于有腺苷酸环化酶的细胞膜周围,因为高的磷酸二酯酶活性妨碍它分布于细胞质,而在发育比较后期,才能使cAMP对细胞质系统起作用。

根据研究cAMP含量在脑中分布时发现,比较高的环化核苷酸含量是在小脑,

稍为低一些在嗅脑；然后是前脑，更小一些是在中脑；cAMP最小含量是在脑桥和延脑。

脑的区域	cAMP毫微克分子浓度/克
小脑	2.55 + 1.17
嗅脑	2.28 + 0.24
前脑(大脑)	2.08 + 0.09
中脑	1.78 + 0.13
脑桥和延脑	1.26 + 0.11

测定猴、人、大白鼠脑不同部分的腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶的活性，发现最大的腺苷酸环化酶活性是在下丘脑和丘脑。但在人类，最大活性是在一系列皮层下的核团和大脑以及小脑的皮层中；比较小的活性是在垂体和、小脑的白质中。磷酸二酯酶的最大活性是在大脑皮层、小脑的灰质和一系列皮层下神经核团中，比较小的活性是在延脑和脊髓以及皮层的白质中。

从这些资料来看，腺苷酸环化酶的活性和cAMP的含量，在人和大白鼠基本上是一致的。cAMP及其合成与分解酶的分布意义不清楚。在小脑和大脑cAMP的高水平可能与它们能量代谢高和对缺氧的低稳定性有关。在脑中，局部的腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶的活性与生物胺，特别是去甲肾上腺素不是相关的。但是，如果比较的不是上述的活性，而是cAMP的水平与去肾上腺素的代谢速度而不是它的含量，那么，就呈现正向相关，最高代谢速度是在小脑，最低代谢速度是在延脑，而海马的特点是介乎两者之间。

研究腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶在细胞内分布证明，大部分的腺苷酸环化酶的活性被发现在线粒体部位。亚线粒体部位的分析证明，腺苷酸环化酶的单位活性在髓磷脂和线粒体的亚微细部分比较低。而最高活性是在含有神经接头的三个亚微细部分，主要是在突触膜。磷酸二酯酶也有类似的分布情况。

用组织化学方法研究大白鼠大脑皮层磷酸二酯酶活性的细胞内分布证明，酶的活性局限于后突触膜，牵拉神经轴突观察到，在牵拉部位近侧长度为5毫米的这段神经中，腺苷酸环化酶活性在20小时过程中升高266%，而磷酸二酯酶活性升高150%。在比较远端的地方，酶活性未发现明显的升高。电子显微镜的照片证明，轴突内的空间靠近牵拉的地方充满泡状和粒状结构，而膜则差不多仍旧没有变化。因此认为，腺苷酸环化酶与某种泡状小体有关（但不是线粒体，也不是神经突起），这些酶是在核周体合成，同时在轴突内是随着原生质流从核周体向周围运转。

### (三) cAMP在突触传递中的作用

#### 1、cAMP参与肾上腺素能的调节

根据目前的资料，清楚地说明，cAMP在神经组织的代谢与机能方面起着非常

重要的作用。在突触膜的腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶的活性分布,很自然地使研究者们提出这样的设想:cAMP和突触传递是否有直接的联系?

事实上,一系列研究结果证实了这种设想。前述实验已经证明,电刺激脑组织切片引起cAMP含量的增高。有资料说明,cAMP模拟去甲肾上腺素对蒲金耶氏细胞的作用:肾上腺素、cAMP和双丁酰cAMP的微电泳透入神经细胞能够引起细胞的超极化,所有这三种物质提高了通透膜的阻力。研究者们把这种现象看成是借助于cAMP被去甲肾上腺素引起的蒲金耶氏细胞抑制的后突触阻滞的证据。

在游离的植物神经节中,短期间的突触性活动引起cAMP含量的增高,而这种增高只发生在突触后细胞。 $5 \cdot 10^{-6}$ M去甲肾上腺素作用于脑组织切片会提高cAMP的含量(小脑、皮层、下丘脑、丘脑)。有意义的是,最大的效应是在兔子出生9—15天中得到。20天后,去甲肾上腺素对皮层、下丘脑、丘脑的cAMP不起作用,但在小脑中cAMP的含量增高。在脑皮层的非细胞样品中,腺苷酸环化酶的活性可以被儿茶酚胺和3,4-二羟苯丙氨酸(DOPA)所激活。现有实验材料说明了电刺激与生物胺对cAMP合成作用存在着协调关系。有资料说明,由组织胺和五羟色胺引起的腺苷酸环化酶的活化作用,虽然在这种或那种胺的作用中可能存在着种类的差别,在人类脑皮层切片中,组织胺对腺苷酸环化酶的活性不表现激活的作用,这与家兔和海猪有不同,在这两种动物的脑组织切片中,组织胺在这方面也比去甲肾上腺素活性大。

由此可见,根据许多实验,目前有证据认为,当神经兴奋时释放出介质激活着腺苷酸环化酶的活性,并在突触后膜合成cAMP。有这样的假定,认为“ $\beta$ ”肾上腺素能受体不是别的,正是腺苷酸环化酶。这个假定有这样的证据:“ $\beta$ ”肾上腺素能受体阻断剂心得安可以防止由儿茶酚胺引起腺苷酸环化酶的活化作用,肾上腺素能受体阻断剂酚苳明和酚妥拉明对松果体的腺苷酸环化酶的去甲肾上腺素激活作用的效应弱过“ $\beta$ ”肾上腺素能受体阻断剂心得安和二氯异丙肾上腺素。

所列举的研究工作表明,cAMP的功能很主要是和肾上腺素能的大脑结构有关。诚然,象松果体这种组织比脑的其他部分具有很高的腺苷酸环化酶活性。但是,在松果体中的神经接头都是来源于交感神经细胞,它们的细胞体是位于颈上神经节。

## 2、cAMP参与胆碱能的调节

有间接的资料说明,cAMP参予胆碱能的突触传递。研究电鳗发电器官中腺苷酸环化酶的活性分布。测定这种鱼的主要器官和发电器官,在发电器官中获得差不多稳定的、而对主要器官来说是很大增加的含量。故认为cAMP在发电器官的胆碱能调节过程中起着作用。在另外的研究工作中,以磷酸二酯酶的抑制剂咖啡因和茶碱作用于电鳗的游离发电板,测定了动作电位的变化(直接和间接反应时间的降低)。双丁酰cAMP呈现同样的效应。研究者认为,cAMP对电极膜的复极化起作用,这表明cAMP参予胆碱能的突触传递。

但是,没有发现在乙酰胆碱的作用下,家兔脑切片的cAMP含量增加。而且,乙

乙酰胆碱抑制心肌和子宫的腺苷酸环化酶的活性。那么，cAMP参与胆碱能调节的机制又是什么呢？

以肾上腺素、新斯的明、茶碱作用于神经肌肉接头处进行研究，发现作为磷酸二酯酶抑制剂的茶碱很明显地激动了肾上腺素和新斯的明的作用。在缺新斯的明的实验中，肾上腺素和茶碱总合起来只引起肌肉的微弱收缩。这些结果说明cAMP和肾上腺素作用之间的联系。茶碱、肾上腺素和新斯的明显然只局限于神经接头，因为在这些实验中，箭毒化和直接刺激引起的肌肉收缩并不加强。由于在其他认为可能cAMP有作用的组织中观察到类似的现象，研究者对获得的效应作如下的解释：肾上腺素在运动神经终板促进cAMP的合成，而环化核苷酸首先增强从终板膜释放乙酰胆碱。茶碱抑制了cAMP的水解，在肾上腺素的作用下，促进了cAMP含量的增加。另外一些人的研究得到类似的资料：双丁酰—cAMP和甲基黄嘌呤（茶碱和咖啡因）增大了大白鼠游离隔膜的终板电位的幅度。这些研究者同样认为，cAMP和甲基黄嘌呤与肾上腺素一样，促进突触小泡释放乙酰胆碱。下面的实验证实了这种解释：茶碱和双丁酰—cAMP明显地提示了终板小电位的频率而不是幅度。此外，这些物质提高电刺激神经引起的突触小泡中介质的释放量。

用电刺激家兔的节前神经干以后，测定其上颈交感神经节的cAMP的含量，证明了在刺激30秒过程中，引起其中cAMP含量增加450%。在同样的条件下，刺激迷走神经，在该神经或者在结状神经节中不引起cAMP含量的明显升高。但是刺激上颈神经节的节后纤维不会提高cAMP的含量。六羟季铵和阿托品是乙酰胆碱作用于后突触感受器的竞争性抑制剂，在封锁后突触电位产生的剂量作用下，它们抑制了cAMP含量的增高。故有这样的假设，认为由前突触神经接头分泌的乙酰胆碱作用于中间的多巴胺能细胞，由这种细胞分泌多巴胺，多巴胺在节后神经细胞中激活了对多巴胺敏感的腺苷酸环化酶，因而导致cAMP的合成，cAMP首先引起这些神经节细胞缓慢地超极化，然后改变它们对来自节前神经纤维冲动的效应。根据这些研究工作资料，cAMP及其单及双丁酰衍生物引起节后神经原的超极化。茶碱激发缓慢的抑制性突触后电位，同时使多巴胺引起节后神经原超极化。前列腺素E<sub>1</sub>既抑制慢的抑制性突触后电位，又同时抑制多巴胺引起的超极化。研究者认为，缓慢的抑制性突触后电位和由多巴胺引起的超极化一样都是在节前神经细胞中cAMP含量升高的结果。环化—磷酸鸟苷(cGMP)的双丁酰衍生物引起节后神经原的去极化。有人曾经证明，乙酰胆碱在心肌中可能引起cGMP含量的增高。虽然如此，应该指出，关于cAMP参与胆碱能结构的突触传递的资料直至目前为止都是间接的。

有可能，不只是存在对儿茶酚胺敏感的腺苷酸环化酶。在大白鼠松果体中研究这种酶活性的年龄动态变化证明了，腺苷酸环化酶的基本活性（也就是在不存在儿茶酚胺或者氟化钠时进行测定）在出生后30天过程中没有明显的改变。但是，腺苷酸环化酶对去甲肾上腺素起反应的能力随着年龄的增长而升高。在日龄仔鼠的松果体中儿茶酚胺不提高腺苷酸环化酶的活性，而在16天的仔鼠，这种酶在儿茶酚胺的

作用下,其活性提高了三倍。腺苷酸环化酶的活性当氟化钠存在的条件下,在出生后第一天便升高;第50天比第一天提高达五倍。这些结果可能这样来解释:或者是在松果体中存在不同的腺苷酸环化酶(对儿茶酚胺敏感的以及和儿茶酚胺无关的),或者是逐渐形成专门的感受器。既然存在对NaF的专门感受器的可能性很少,所以对这些资料的解释,应该看成是有不同的腺苷酸环化酶存在,而对NaF和去甲肾上腺素反应的增强,可能反映被激活的酶含量的增加。

目前关于cAMP在抑制性介质效应中的作用了解得很少。而且有些资料尚有出入,如在家兔脑中未观察到 $\gamma$ -氨基丁酸对腺苷酸环化酶活性的影响。因此,这方面的工作尚待进一步深入研究。

#### (四) cAMP在神经细胞内作用的机制

这个问题从三方面来阐述。

##### 1、膜的磷酸化

cAMP合成的增加可以影响神经细胞的兴奋性,这些由以下几个环节来实现的:1)借助于cAMP激活蛋白激酶,2)蛋白激酶使突触膜磷酸化,3)膜的离子通透性的改变;4)膜电位的改变;5)兴奋性的改变。

上述假定的头两个步骤是使细胞膜磷酸化的蛋白激酶的活化。在牛脑的膜样品中曾经证明,cAMP激活蛋白激酶。这种环化核苷酸激活了 $P^{32}$ 从标记的ATP参入磷酸丝氨酸,而这种磷酸丝氨酸是经过加入标记的ATP之后,由膜蛋白质水解所获得的。同时,还特别指出,在神经细胞膜去极化的代谢效应中,观察到与蛋白质膜有联系的磷酸丝氨酸基团代谢的增高和细胞内cAMP的释放。磷酸丝氨酸的效应可以用膜的磷酸蛋白质在钾离子运转中的作用来解释。有可能,这种效应对cAMP来说是派生的,随着膜的去极化,cAMP的释放可能是机制的一部分,籍助于这种机制,膜的运载系统调节着离子的梯度变化。

研究大白鼠脑中依赖cAMP的蛋白激酶的细胞内分布。发现核质含有少量这种酶,最高的蛋白激酶的活性是在可溶性部份和线粒体。对线粒体的超微结构部分的研究说明,这种活性主要是和神经末梢有关。使突触膜微粒部分的渗透压突变以后的进一步分离说明,差不多全部依赖cAMP的蛋白激酶活性确定是在突触膜。

##### 2、cAMP在组蛋白磷酸化中的作用

除了上述有关借助于cAMP激活膜蛋白质磷酸化的资料以外,还有资料说明,这种核苷酸可能还对其他蛋白质磷酸化有激活作用。例如,曾经证明,从牛脑分离的超微结构神经突起被依赖cAMP的蛋白激酶作用产生磷酸化。这些工作给关于神经突起、环化核苷酸和神经分泌之间的机能联系的假设提供了实验的依据。目前,还有关于依赖cAMP的蛋白激酶可能参与组蛋白及基因活化的资料。在兔脑中观察到从ATP转移磷酸给蛋白起催化作用的可溶性依赖cAMP的蛋白激酶。后来,从牛脑的可溶性蛋白质部份提取了这种蛋白激酶。这种依赖cAMP的蛋白激

酶又在牛及大白鼠的松果体中被发现。曾经证明，这种酶包含两种蛋白质——激酶和与cAMP相联系的蛋白质。cAMP与蛋白质的联系使激酶变成活动的状态，而这种激酶使组蛋白磷酸化。

### 3、cAMP 与 电 位 发 生 的 离 子 机 制

神经细胞电活动的产生与膜的离子通透性改变有关。有资料说明，cAMP 激活蛋白激酶，而在这种激酶的作用下，cAMP刺激膜蛋白质的磷酸化，同时改变膜的通透性。然而，膜对离子的通透性改变是和钾——钠泵的功能有关，也就是取决于被 ATP 酶激活的 $Na^+ - K^+$ 的活动。这种酶能从细胞内排出 $Na^+$ 和使 $K^+$ 进入细胞内，并引起膜的极化。因而恢复神经细胞的兴奋。在大白鼠胚胎的大脑突触部份中，曾观察到在怀孕21天时 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的活性明显增高，这时，在胚胎的脑中开始记录到电的活动。这些资料说明了， $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶和电位发生之间的机能联系。由此可见，ATP酶和cAMP 在这方面来说具有同等意义，虽然，关于 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶和cAMP 机能的相互关系的问题还没有研究，但是，有资料指出，在大白鼠脑中，磷酸二酯酶和 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性的年龄变化是相一致的。这种一致性说明，在神经系统成熟过程中，ATP酶在调节脑内cAMP含量的可能性机能中起着作用。

关于 cAMP 与离子机制的联系，有资料说明，cAMP 的生理效应和细胞内的 $Ca^{++}$ 水平有关。在研究神经膜的结构时，曾提出关于膜可能存在两种 稳定的状态——开放和关闭。在一定的刺激物的作用下，两者之间能够互相转化，而 $Ca^{++}$ 和cAMP 这两种成分在保持膜的结构方面起着重要的作用。

综上所述，cAMP 在细胞内作用的机制可以用模式图来表示（见图2）。

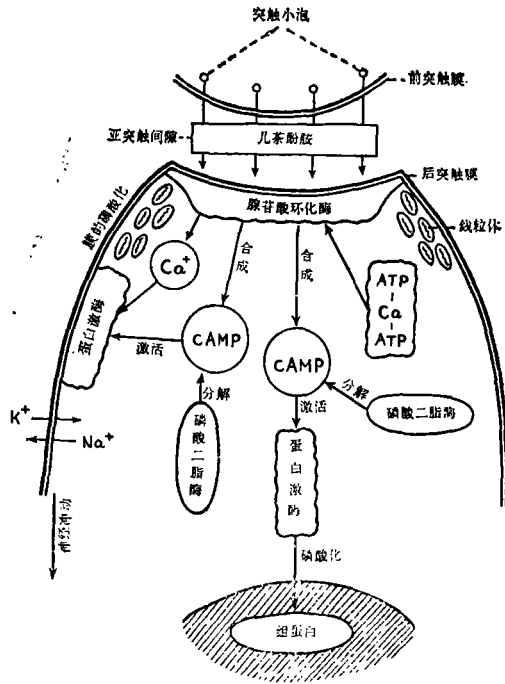


图2 神经细胞内cAMP作用机制的模式图

## 三、cAMP 与 肾 上 腺 皮 质 的 功 能

肾上腺皮质激素的合成及释放，有 cAMP 调节机制的参与。结合 ACTH对肾

上腺皮质激素的合成作用中与cAMP的关系,已经研究得比较深入。应用大白鼠肾上腺皮质破碎细胞制备或牛的肾上腺为材料,发现ACTH能够刺激cAMP的形成,而且cAMP的升高,远在皮质激素合成之前。也就是说,皮质对ACTH的反应,cAMP的升高较皮质激素的合成迅速。在多种ACTH类似物的促皮质激素合成效应与cAMP水平之间,存在着正向相关。此外,离体及在体实验均表明cAMP本身具有促进皮质激素合成的效应。

ACTH对肾上腺皮质组织促进皮质激素合成及增加cAMP的水平,是有特异性的。例如,胰高血糖素及肾上腺素,能够刺激其他组织(如脂肪组织)的cAMP形成,产生对这些组织的特异的生理效应。但是胰高血糖素对肾上腺皮质则不能促进其皮质激素合成及cAMP的增加。在所有研究过的组织中,激素——cAMP关系有这种特异性。据研究脂肪组织细胞膜上的腺苷酸环化酶系统,这些激素(胰高血糖素、肾上腺素,ACTH)与之结合的是同样的环化酶,但是受体则随激素而异,也就是说,不同的激素,有不同的受体,这可以应用阻断剂的研究结果得到证实,如 $\beta$ -肾上腺素能阻断剂能够阻断肾上腺素引起环化酶活力的增加,但不能阻断ACTH及胰高血糖素的效应。同样地,ACTH类似物可以阻断ACTH激活环化酶的作用,但对其他激素则否。另外,激素对环化酶的作用无叠加作用,所以根据上述事实,间接证明了特异激素受体假说的可能性是存在的。最近的研究又提供了直接的证据,即已经从肾上腺皮质中分离出ACTH受体。

在皮质细胞内,cAMP可以取代ACTH而促进皮质激素的合成。至于cAMP在皮质细胞内作为第二信使引起ACTH的效应,其作用点可能在信使RNA复制水平改变蛋白质的合成。蛋白质合成阻断剂可以阻断ACTH促皮质激素合成作用,不但影响激素激活腺苷酸环化酶。阻断RNA合成,并不能阻断ACTH促皮质激素的合成。所以,设想ACTH的作用可能通过cAMP,在信使RNA水平改变蛋白质合成,而起着调节肾上腺皮质功能。

应用放射性同位素标记的 $^3\text{H}$ -cAMP研究表明, $^3\text{H}$ -cAMP与很多亚细胞结构结合,但其结合特异性最高的是微粒体中的内质网。据进一步研究,这种cAMP受体是一种蛋白质,用胰蛋白酶等可以使之水解而失活,在 $50^\circ\text{C}$ 加热15分钟也可以使之失活。cAMP受体与 $^3\text{H}$ -cAMP的亲合力最高,其他环化3,5核苷酸也竞争此受体,但亲合力仅仅为 $^3\text{H}$ -cAMP的1/100。所以,受体不仅需要核苷酸的3,5环,而且能够识别特异的核苷酸基团,故整个cAMP分子参与了受体识别部位作用。

cAMP受体蛋白是这种环化核苷酸在肾上腺皮质的细胞中起作用的最初部位。虽说糖元磷酸化酶的致激与ACTH促肾上腺皮质功能有关,不过,最近的研究表明,这一途径与ACTH的最初作用无关。由于cAMP的初级反应是使磷酸化酶激酶获得活性。因而引起糖元磷酸化酶的激活并非cAMP作用于肾上腺皮质细胞的直接作用。肾上腺皮质中有一种依赖cAMP-的蛋白激酶,也存在于皮质细胞微粒体的

内质网中,增加cAMP的含量,则能刺激这些亚细胞结构中的蛋白激酶,使其活性增加。依赖cAMP-蛋白激酶根据其与cAMP的亲合力来看,其上面的受体蛋白与cAMP有强的亲合力。受体的功能,在于作为一种蛋白激酶的抑制剂,cAMP与抑制性的受体结合,造成受体与蛋白激酶的分离,蛋白激酶被激活,从而在肾上腺皮质功能活动方面起着重要的调节作用(图3)。

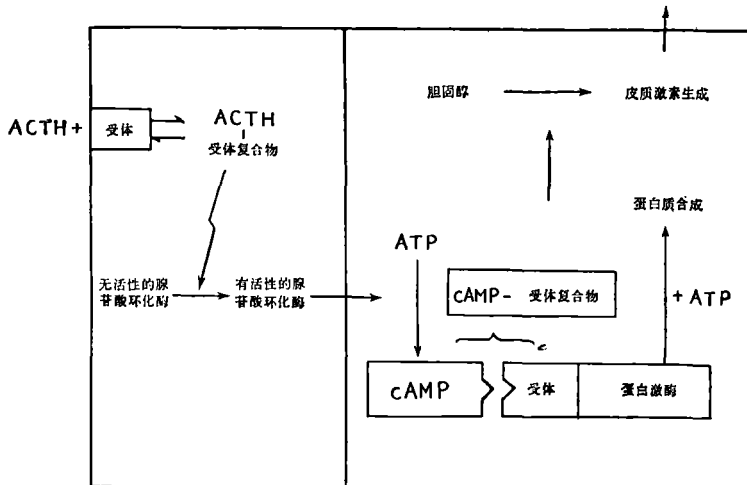


图3 肾上腺皮质中ACTH刺激皮质激素合成的作用机制

#### 四、cAMP与平滑肌的功能

关于平滑肌的肌紧张及收缩性的调节的生化过程,目前研究得尚不够清楚,但是,大量的实验表明,cAMP及控制cAMP的酶系统(腺苷酸环化酶及磷酸二酯酶)参与子宫及血管平滑肌的肌紧张及收缩性的调节。

##### (一) cAMP与子宫平滑肌生理功能的关系

以大白鼠子宫为材料的实验表明,其等长收缩曲线于加肾上腺素后,第一次的反应为收缩,但是自此以后再加肾上腺素,则不再出现收缩性反应。而且于首次用肾上腺素后子宫也不再对催产素起反应。将浴槽中含有肾上腺素的生理溶液冲洗后15—20分钟,子宫的收缩性恢复正常。肾上腺素对子宫收缩性的这种自动抑制效应,可以用 $\beta$ -受体阻断剂(心得安)所完全取消。可能肾上腺素对子宫的抑制效应是通过cAMP而实现的。儿茶酚胺的作用通过腺苷酸环化酶使cAMP的合成率处于较高水平。这一反应过程是一种酶依存型的,所以,需要一定的时间,才能使

cAMP的积累达到有效量。肾上腺素的第一次作用出现收缩,是因为此时尚未能受到cAMP的对抗,后来由于cAMP的形成达到了一定水平,收缩即不再出现。这种认识,可从下列实验研究得到支持:

- 1) 儿茶酚胺刺激腺苷酸环化酶;
- 2) 儿茶酚胺对腺苷酸环化酶的刺激效应,受到 $\beta$ -受体阻断剂所对抗;
- 3) 儿茶酚胺对子宫收缩的松弛作用,与腺苷酸环化酶的效应有关,而且也受到 $\beta$ -受体阻断剂的对抗;
- 4) 外源性的cAMP可以模拟出儿茶酚胺的松弛作用。

动物实验表明,儿茶酚胺类物质,能够刺激大白鼠子宫匀浆中腺苷酸环化酶的活性,不过肾上腺素的效应较去甲肾上腺素为强。而且 $\beta$ -受体阻断剂(心得安)确实能对抗肾上腺素对腺苷酸环化酶的刺激效应。当肾上腺素的刺激效应受到阻断时,环化酶活性较对照组明显下降,这可能提示尚有未被对消的肾上腺素抑制成分的存在。随着肾上腺素浓度的增加,心得安的阻断作用被克服,肾上腺素作用的抑制成分不复出现。

关于肾上腺素及去甲肾上腺素对于催产素引起的子宫收缩反应的抑制效应,也很明显。催产素的剂量反应曲线,在有 $0.6\mu\text{M}$ 肾上腺素存在的情况下,则向右转移,去甲肾上腺素的作用也相类似,但所需浓度较高。因此, $0.6\mu\text{M}$ 的肾上腺素能够明显对抗催产素引起的子宫收缩,但对腺苷酸环化酶的刺激效应,只有最大刺激效应的一半。

儿茶酚胺对子宫收缩的抑制效应,如果是通过cAMP的作用而实现的,那么,儿茶酚胺应该是通过其对腺苷酸环化酶的刺激作用,而激活一些生化过程,从而引起平滑肌功能的改变。那么,儿茶酚胺也将能对抗其他刺激引起的子宫收缩,这可从另一组实验中得到证明,即用乙酰胆碱引起子宫收缩,肾上腺素也能对这种收缩起抑制作用。

关于cAMP参与子宫平滑肌功能调节机制的设想,应用肾上腺素阻断剂也可得到证明。这是通过同时比较应用阻断剂后,儿茶酚胺对子宫收缩效应及腺苷酸环化酶的活性变化而得到的。 $\alpha$ -阻断剂酚妥拉明既不能拮抗儿茶酚胺刺激环化酶的效应,也不能拮抗儿茶酚胺抑制子宫收缩性的作用。而 $\beta$ -阻断剂则相反,它具有强烈的抑制儿茶酚胺对环化酶的刺激作用。如果cAMP与儿茶酚胺对子宫的松弛效应有关,那么,心得安应该在对抗儿茶酚胺的松弛作用方面,和对抗儿茶酚胺对环化酶作用方面类似。实验证明,肾上腺素能够抑制催产素的兴奋收缩效应,用心得安后可以完全对消肾上腺素的抑制。这一现象与上述对环化酶的作用联系起来看,说明环化酶与子宫平滑肌的肌紧张及收缩性之间存在着一定的关系。

从上述实验证明,细胞内cAMP的含量,因腺苷酸环化酶受到刺激而增加,同时伴有子宫收缩性的下降。那么,外源性给予cAMP的结果又是怎样呢?在另一组实验中, $1\text{mM}$ 的双丁酰cAMP(DcAMP)对催产素引起的子宫收缩有作用,

DcAMP具有强烈抑制子宫收缩性的作用,也就是说,用外源性的DcAMP可以模拟出儿茶酚胺的抑制效应。不过,儿茶酚胺是通过间接地刺激环化酶,从而导至细胞内cAMP含量的增加而出现。

根据上述四方面的研究,证明cAMP参与子宫平滑肌的肌紧张及收缩性的调节。内源性及外源性cAMP含量的增加,可以抑制肌紧张及收缩性,导至子宫平滑肌的松弛。

## (二) cAMP与血管平滑肌生理功能的关系

在动脉血管平滑肌内,存在着腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶的分布,而且随部位而有差异。一般环化酶活性在外周血管较高,磷酸二酯酶亦然。所以,对激素或神经介质的作用,在外周血管壁上,细胞内cAMP的含量会发生较大的变化,而且其作用可以想象多在外周。应用完整的组织为实验材料,根据 $^{14}\text{C}$ -腺嘌呤参入 $^{14}\text{C}$ -cAMP的参入率为指标,可以研究儿茶酚胺对环化酶的影响,在大白鼠主动脉及人的胃网膜动脉实验结果证明,儿茶酚胺均能增加 $^{14}\text{C}$ -cAMP的形成,使用 $\beta$ -阻断剂后,儿茶酚胺对 $^{14}\text{C}$ -cAMP形成效应被阻断。

肾上腺素及去甲肾上腺素,能够引起离体灌流动脉管及动脉血管条收缩。在这种情况下,二者都能刺激 $^{14}\text{C}$ -cAMP的形成。但由于不同刺激而引起收缩的情况下,异丙肾上腺素可以使这种动脉管松弛。根据异丙肾上腺素引起动脉血管条的松弛效应的剂量反应曲线表明,在同一组织内引起了相应的 $^{14}\text{C}$ -cAMP形成的大量增加。 $\beta$ -受体阻断剂能够阻止异丙肾上腺素的松弛作用,并强化肾上腺素的收缩作用。这一现象是和心得安对抗儿茶酚胺刺激 $^{14}\text{C}$ -cAMP形成的作用相一致的。

异丙肾上腺素及心得安对肾上腺素引起的收缩效应有相反的作用。首先是收缩的减弱,然后是加强。根据这些化合物对环化酶的作用看来,这是预料中的事,异丙肾上腺素刺激环化酶的活性,而心得安对抗肾上腺素的刺激效应。环化酶活性升高则cAMP的含量增加,结果血管平滑肌的收缩性下降,而环化酶的活性下降,则cAMP的形成减少,收缩性增强。

如果内源性cAMP的增加与血管收缩性的下降之间存在着因果关系,那么,DcAMP加入浴槽中,将会引起血管平滑肌条出现同样的反应。关于肾上腺素引起收缩反应的下降是随DcAMP的增加而出现更明显的下降。

茶碱在很多组织中能抑制磷酸二酯酶,就兔主动脉实验结果来看,1.4mM的茶碱,即能抑制酶活性50%,茶碱引起血管收缩性的下降其剂量——反应范围,恰好在能抑制磷酸二酯酶的范围。这提示茶碱对血管平滑肌收缩性的作用,是通过磷酸二酯酶的作用而实现的。在有 $\alpha$ -受体阻断剂酚妥拉明存在的情况下,异丙肾上腺素对大白鼠主动脉血管条的收缩反应,有一种抑制效应。如果在血管条的浴槽中先加异丙肾上腺素,然后再加肾上腺素,那么,后者引起的收缩即被推迟,而且收缩反应也减弱。异丙肾上腺素的这种作用也是剂量依存型的,而且异丙肾上腺素与

茶碱结合使用,则对收缩反应的抑制效应得到强化,这可能由于异丙肾上腺素作用于环化酶,茶碱作用于磷酸二酯酶。

罂粟碱是一种平滑肌松弛剂,它也能抑制兔主动脉及大白鼠子宫的磷酸二酯酶。另外,对大白鼠附睾脂肪及横膈中的磷酸二酯酶也有同样作用。就对磷酸二酯酶的抑制效应而言,罂粟碱较茶碱强15倍。

总结上述实验,cAMP和包括调节cAMP的酶系统,似乎是调节平滑肌功能的生化机制。环化酶及磷酸二酯酶都存在于子宫及动脉血管平滑肌中。儿茶酚胺增加环化酶活性,相应的子宫及动脉的收缩反应下降,而且,酶活性及收缩功能两方面的反应,都可被 $\beta$ -肾上腺素能阻断剂所拮抗。另一方面,在有酚妥拉明存在的情况下,儿茶酚胺引起腺苷酸环化酶活性的增加以及平滑肌的松弛效应都比较强。

抑制磷酸二酯酶的化合物,均能引起cAMP的积累,同时出现平滑肌的松弛。这再一次提示出生化过程及功能效应是剂量依存型,有量的相关,另外,刺激环化酶与抑制磷酸二酯酶的化合物结合使用,则有协同的松弛效应。有松弛平滑肌作用的药物,则增加内源性cAMP,而且,外源性DcAMP给药,可以模拟出这种松弛平滑肌的效应。因此认为,cAMP不仅是作用于子宫及血管平滑肌细胞内的第二信使,而且是收缩过程的调节者。

## 五、cAMP与组织胺、前列腺素的关系

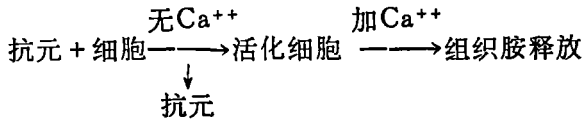
### (一) cAMP抑制IgE性组织胺的释放

大量的实验证据表明,cAMP系统在组织胺释放机制中起着一定的作用。多种cAMP活性物质均有抑制离体变态反应的效应存在。

应用放射性同位素标记的抗体——IgE,放射自显影的实验表明,与抗元起反应的IgE抗体多固着在嗜碱性白血球表面。故从有变态反应的供血者的外周血液中分离这种致敏后的白血球可以进行离体变态反应试验。如以 $2 \times 10^7$ 个白血球为材料与分子量为38000的蛋白质抗元E起反应,则抗元E在很低浓度下,数分钟内即可引起组织胺的释放,而且反应需5—30分钟才完成。在这种反应过程中,除去 $Ca^{++}$ 离子或用阻断葡萄糖代谢的2-脱氧葡萄糖抑制剂,均可使反应中止。这说明白血球在这一反应系统中,和其他细胞分泌性反应相似,是完整细胞的一种主动生理过程,而非被动地透过损伤膜而外溢。

对于组织胺释放系统来说,有cAMP活性的药物,均可以改变这一反应过程,如儿茶酚胺和甲基黄嘌呤,可以抑制组织胺的释放,茶碱和咖啡因也有同样效应。这些药物都能增加内源性cAMP。应用外源性cAMP,结果也是一样,明显抑制组织胺的释放,使用长效的双丁酰cAMP(DcAMP),抑制效应更稳定。上述反应不仅在致敏白血球系统中出现,应用豚鼠、猴及人的肺为实验材料也得到同样结果。

关于cAMP及具有cAMP活性的物质,影响组织胺释放的作用点,也已进行了初步的分析,实验是将离体变态反应区分为两个阶段进行:



将抗元和致敏细胞,在 $37^{\circ}\text{C}$ 无 $\text{Ca}^{++}$ 离子情况下培养2—5分钟,然后洗脱抗元,这种细胞即被活化,活化状态可维持30分钟之久。然后将活化细胞置入含有 $\text{Ca}^{++}$ 离子的温培养液中,则造成组织胺的释放。第一阶段是活化过程,时间很短暂,过长的培养往往是白血球失活,失活后的细胞,在第二阶段无组织胺释放。第二阶段是活化细胞释放组织胺过程。使用这一反应过程进行研究,发现DcAMP主要抑制点是在第一阶段。异丙肾上腺素的抑制效应也在第一阶段,如先用 $10^{-5}\text{M}\beta$ -阻断剂后再加异丙肾上腺素,则这种药物的抑制作用完全倒转。

总结起来,可以看出cAMP系统在组织胺释放机制中起着一定的作用。很多具有cAMP活性的物质,可以抑制离体变态反应。儿茶酚胺及甲基黄嘌呤对人类白血球即有这种作用。虽说cAMP的增加可以阻断组织胺的释放,但是尚不能说组织胺的释放机制是由于cAMP的减少所造成的。凡能引起cAMP增加的药物,均能导致组织胺释放的下降、血小板集聚减少及白血球内杀灭某些微生物的能力停止,这些都是正常动物防御机制的一部分。可能cAMP系统的作用是防止机体对一种外来因素起过强烈的应答反应。换言之,cAMP可能在机体生理过程的调整方面起着重要的作用(图4及5)。

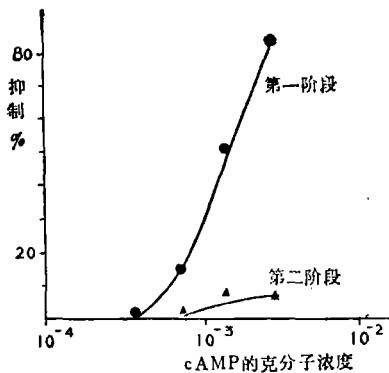


图 4

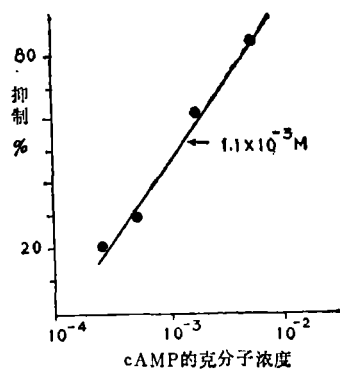


图 5

## (二) cAMP与前列腺素释放及其作用的关系

在研究前列腺素的生理效应中,值得着重指出的是其分布及影响激素作用两方

面。它对激素作用的影响,现在认为与cAMP含量水平的变化有关。在很多不同的组织中,前列腺素本身能刺激cAMP的积累。而在另一些组织中,发现前列腺素对于以cAMP为第二信使的激素效应有抑制作用。因此,在受激素刺激的组织中,前列腺素质和量方面的改变,提示了内源性前列腺素在激素生理效应中的作用。

前列腺素对很多组织都能够增加其cAMP的含量水平,看来这种作用是非特异性的。这种激素具有特异情况不一样,激素特异性是由于细胞膜上存在着特异的激素受体。在增加细胞内cAMP的积累方面,不同前列腺素间无质的差异,不过,一般前列腺素E类较F类作用强,前列腺素增加cAMP含量的作用与腺苷酸环化酶的活化有关,这已在血小板和甲状腺的完整或碎裂细胞制备中得到证实。不过也有人报导,前列腺素可以通过影响cAMP结合能力而抑制腺苷酸环化酶活性。至于前列腺素与磷酸二酯酶或ATP酶的关系,尚未有这方面的报导。

进一步的研究表明,前列腺素有抗激素效应,同时细胞内cAMP含量水平下降,即前列腺素对细胞内cAMP含量有抑制效应。例如,脂肪分解的抑制、肾上腺素对小脑蒲金耶氏细胞放电抑制作用的对抗、胰液分泌的抑制等。在这些反应系统中前列腺素在降低激素反应方面是有效的。但对于外源性cAMP所引起的类似反应无效。根据现有证据表明,前列腺素可以有效地抑制激素活化了了的腺苷酸环化酶。

激素对某一组织的刺激,是首先通过活化腺苷酸环化酶而进行的。不过,激素对很多组织或器官的刺激作用也常伴有内源性前列腺素的改变。在某些组织,前列腺素可以模拟激素的作用而引起cAMP形成的增加,而在另一些组织,它可以抑制激素对cAMP形成的刺激作用。这些现象提示了这样的可能性,即内源性前列腺素可能在组织对激素的刺激反应中起某种作用。

根据刺激组织对内源性前列腺素的影响,实验结果表明,释放量较可提取量为多。这说明释放的前列腺素,不是单纯的贮备量的释放,尚有一部分是新合成的,也就是说刺激组织引起生物合成过程的活化。随着刺激迷走神经,或用促胃液素、组织胺、乙酰胆碱刺激,上述效应在大白鼠胃可见。在大白鼠的一种脂肪组织中,能够刺激脂肪分解的激素都可以导致前列腺素生物合成及释放的增加。用前列腺素生物合成的前体物,灌流组织,也能促进前列腺素的释放。此外,组织中的磷脂和游离酸,也与前列腺素的生物合成与释放有关。故一般认为激素作用下前列腺素的释放,是通过激活酸解酶促进其合成的增加,最后导至前列腺素的释放。

总之,内源性前列腺素,与组织对激素或神经刺激引起的反应有关。1、刺激可以引起各种不同组织前列腺素的生物合成与释放的改变。2、外源性前列腺素能够改变组织对激素的反应。

大量实验证据表明,前列腺素的这些效应,可能通过细胞内cAMP的变化而出现。前列腺素释放的改变,不仅是量方面的,而且也可能有质方面的变化,即各种不同前列腺素E、F类的量和活性方面都有变化,所以,前列腺素生物合成调节的生物学意义,尚待进一步研究。

## 六、结 束 语

1、cAMP系一生理活性物质,参与细胞对激素反应过程,并参与神经系统活动。

2、cAMP与神经细胞的功能活动有关。cAMP广泛存在于中枢神经系统之中。儿茶酚胺、五羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺、苯异丙胺、谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸及组织胺等,都能引起离体脑组织中cAMP含量的增加。电刺激、 $K^+$ 离子和ATP作用于离体脑组织,也能导致cAMP的增加。

脑组织中腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶活性和cAMP含量变化基本上是一致的。

3、cAMP在突触传递中起着重要作用。它参与肾上腺素能与胆碱能系统的调节。cAMP影响神经细胞的兴奋性,可能是通过激活蛋白激酶,使突触膜磷酸化,膜的离子通透性改变,从而引起膜电位及兴奋性的变化。

4、cAMP参与肾上腺皮质激素的合成与释放。

5、cAMP与子宫及血管平滑肌的肌紧张和收缩性有关。环化酶和磷酸二酯酶也都存在于子宫及动脉血管平滑肌中,环化酶活性增加,则平滑肌收缩反应下降。抑制磷酸二酯酶,内源性cAMP增加,则出现平滑肌松弛。外源性DcAMP可以模拟出这种松弛平滑肌的效应。

6、cAMP在组织胺释放机制中起着一定的作用。DcAMP可以抑制组织胺的释放。内源性前列腺素与激素效应和神经反应有关。刺激可以引起各种不同组织中前列腺素的合成与释放的改变。外源性前列腺素能够改变组织对激素的反应。前列腺素的这些效应,是通过细胞内cAMP的变化而实现的。

## 参 考 资 料

- [1] Robison, A., G. G. Nahas and Trines, L: Cyclic AMP and Cell Function Ann. New York Acad. Sciences Vol. 185, 1971.
- [2] Щтарк М. Б., Колпаков В. Г., Фуко Б. Б. Циклический Аденозин—3',5' моноФосфат и функции нейрона, Успехи соврем. Биол., Т.78,1,76, 1974.
- [3] 中山大学生物学系针麻原理研究组: 下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统在针刺镇痛中的作用, I. 脑内激素埋藏对大白鼠垂体—肾上腺皮质系统及针刺镇痛效应的影响。中山大学学报(自然科学版) 1:40, 1977.
- [4] 中山大学生物学系针麻原理研究组: 下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统在针刺镇痛中的作用, I. 环一磷酸腺苷(cAMP)及三磷酸腺苷(ATP)对大白鼠垂体—肾上腺皮质系统及针刺镇痛效应的影响。中山大学学报(自然科学版) 1:25, 1977.
- [5] 中山大学生物学系针麻原理研究组、广州医学院针麻原理研究组: 环一磷酸腺苷(cAMP)和三磷酸腺苷(ATP)对狗针刺镇痛效应和胃牵拉反应的影响。中山大学学报(自然科学版) 1:59, 1977.