

10 化学传递

化学是生命科学的主要基础学科之一，也是理解神经系统的关键之一。

神经纤维上的电冲动，到达神经末梢后，如何将信号传到下一级？神经细胞之间，神经细胞与靶细胞之间，是直接延续，还是间接连接。如果是间接联系，两个神经细胞之间是电传递，还是化学传递？

10.1 神经元和突触

神经系统含神经细胞和神经胶质细胞。神经细胞也称为神经元(neuron) (Waldeyer, 1891)，其形态特征是有突起，包括树突(dendrites) (His, 1889) 和轴突(axon) (Kölliker, 1896)。

曾有争议：神经细胞是独立的细胞，还是细胞质相互贯串的网状结构 (Bennett, 1999; De Carlos and Borrell, 2007)。1871 年，德国解剖学家 Josef von Gerlach (1820-1896) 提出“网状理论”(reticular theory)，认为中枢神经系统的突起的细胞浆相通形成神经纤维网络(Nervenfaser-netz) (Gerlach, 1871; DeFelipe, 2010)。意大利的 Camillo Golgi (1843-1926) 等支持这一看法。Golgi 染色法，是当时神经细胞最好的染色方法，百年后的今天还有用，但他却长期反对神经元学说、支持网状理论 (Golgi, 1886a, 1886b, 1873; De Carlos and Borrell, 2007)。

德国的 Wilhelm Kühne (1837-1900) 研究了运动神经末梢如何与肌肉细胞膜相邻 (Kühne, 1862, 1871)，他称这一结构为“神经肌肉接头”(the neuromuscular junction)。瑞士的 Wilhelm His (1831-1904) 指出运动神经末梢与其支配的肌肉不相通 (His, 1886)。1887 年，挪威探险家兼科学家 Fridtjof Nansen (1861-1930) 用 Golgi 染色法得到结果也否定网状理论 (Nansen, 1887)。瑞士精神病学家 Auguste-Henri Forel (1848-1931) 发现，一组神经节细胞蜕变后，不影响与之相邻的细胞，也以此否定网状理论 (Forel, 1887)。

西班牙科学家 Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) 于 1888 年证明无论在胚胎还是成年的神经系统，无论脊髓、小脑、大脑皮层、纹状体、嗅球、自主神经系统、还是视网膜，神经纤维终端都是游离的，每一个神经细胞都是独立的，终端可以围绕下一细胞但不融入下一细胞 (Cajal, 1888a, 1888b, 1909)。小脑 Purkinje 细胞消失后，原与其相连的蓝细胞和星状细胞继续存在 (Cajal, 1909)。1892 年，Cajal 提出神经元的极性：信息从树突传到胞体，从胞体传到轴突，轴突作为神经纤维用电信号传导至下一个神经细胞 (Cajal, 1892; López-Muñoz and Alamo, 2009; DeFelipe, 2010)。

1897 年，英国生理学家 Charles Sherrington (1857-1952) 在写教科书时提出突触(synapse)的概念：一个神经细胞与另一神经细胞特殊的连接 (Sherrington, 1897)。有了电子显微镜后的 1950 年代，才能清晰地观察到突触的结构 (Robertson, 1953; Palade and Palay, 1954; De Robertis and Bennett, 1955; Palay and Palade, 1958)。最初的突触在外周观察到，以后也在中枢神经系统观察到。

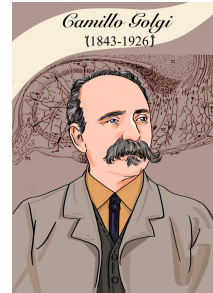


图 10-1 Golgi



图 10-2 Cajal



图 10-3 Sherrington



图 10-4 鼠脑内突触（饶实验室）。
突触前囊泡，突触间隙，突触后致密

如果神经元是独立的，其间有突触，那么：信号是如何跨突触而传递的？

10.2 外周神经系统

神经系统分为中枢和外周部分。

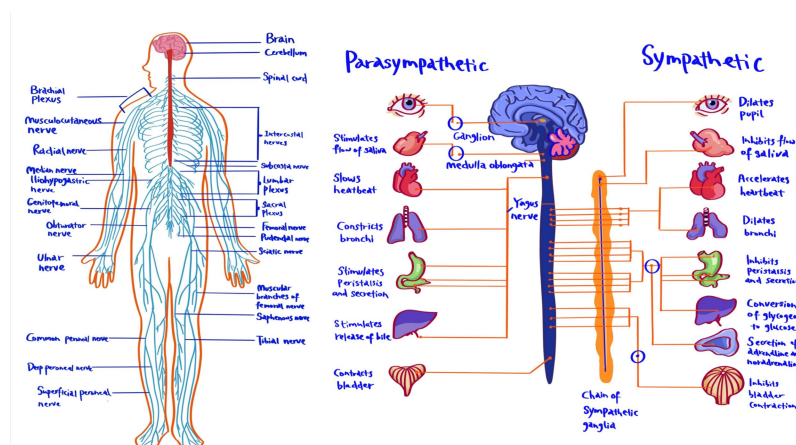


图 10-5 左：中枢和外周神经系统，右：自主神经系统（副交感神经和交感神经）

中枢神经系统包括大脑、小脑、脑干、脊髓。

外周神经系统包括外周感觉神经、外周运动神经，自主神经系统。外周感觉神经的细胞体在脊髓背侧外的神经节（称为背根神经节），其末梢终结于外周，接受感觉刺激，传入脊髓背角。外周运动神经的细胞体位于脊髓腹角（运动神经元），其神经纤维传向肌肉，将中枢的指令传到肌肉，控制肌肉收缩。

自主神经系统曾称为非自主系统 (Gaskell, 1916)。剑桥大学的生理学家 John Langley (1852-1925) 改为自主神经系统 (Langley, 1898, 1921)。自主神经系统主要是交感神经和副交感神经，它们起相反的作用：交感神经兴奋导致心跳加快、血压上升、呼吸加快、肠蠕动减少、瞳孔扩大，副交感兴奋导致心跳减慢、血压下降、呼吸减慢、肠蠕动增加、瞳孔缩小。

自主神经系统的神经元胞体在脊髓旁的神经节（交感神经节和副交感神经节）。交感神经节接受的投射来自胸和腰节段的神经纤维，副交感神经节接受来自脑内和骶节段的神经纤维。交感和副交感神经节的神经纤维投射到平滑肌、心肌、肠道平滑肌和外分泌腺体等。

自主神经系统还有一部分：肠道的神经系统。

长期的研究逐渐阐明神经元与神经元或其他靶细胞之间传递信息的化学分子——神经递质。最早确定的两个神经递质是乙酰胆碱和去甲肾上腺素。它们分别是副交感神经和交感神经的神经递质，皆在长时间研究过程中被逐渐认识。

10.3 神经化学分子之一：乙酰胆碱

南美土著人用筒箭毒射杀靶物，被英国的 Walter Raleigh (1552-1618) 引进欧洲。1780 年，意大利的 Felice Fontana (1730-1805) 认为筒箭毒作用于肌肉而非神经或心脏。1832 年，德国的 Alexander von Humboldt (1769-1859) 将筒箭毒的制作方法引入西方。英国的 Benjamin Collins Brodie (1783-1862) 用筒箭毒做实验，证明其致死的原因是呼吸停止。

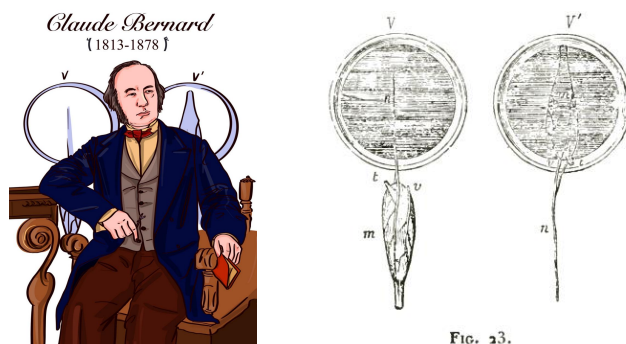


图 10-6 Bernard 及其筒箭毒作用位点研究

1857 年，法国生理学家 Claude Bernard (1813-1878) 在书中描述其用蛙研究筒箭毒的作用机理 (Bernard, 1857)。他发现，用筒箭毒处理过的蛙，如果电刺激其肌肉，肌肉仍然收缩，所以其作用位点不应该是肌肉。而如果刺激支配肌肉的运动神经，肌肉不再收缩。进一步制备蛙的神经和肌肉，将之分离到体外进行实验后发现：如果支配肌肉的神经干置于含箭毒溶液培养皿中，而肌肉在培养皿之外，这时电刺激神经干会引起肌肉收缩；如果将肌肉置于含箭毒溶液的培养皿中，而神经干在培养皿外，这时电刺激神经不能引起肌肉收缩。Bernard 当时的结论是箭毒导致的运动神经系统功能丧失是由周围到中央而不是由中央到周围，具体而言箭毒作用是从神经根到神经干，而不是从神经干到神经根 (Bernard, 1857)。进一步研究得出更准确的解释：筒箭毒阻断神经信息传递到肌肉 (Langley, 1906)。

1828 年，德国化学家 Wilhelm Heinrich Posselt (1806-1877) 和 Karl Ludwig Reimann (1804-1872) 从烟中分离出尼古丁 (nicotine) (Posselt and Reimann, 1828)。1893 年，柏林大学的犹太化学家 Adolf Pinner (1842-1909) 确定尼古丁的正确分子式 (Pinner and Wolfenstein, 1891; Pinner, 1893a, 1893b)。

1857 年，Bernard 已经研究了尼古丁对动物的作用。他发现尼古丁加快呼吸、加快心跳、升高血压的作用是通过其对神经系统的作用，切断迷走神经后，尼古丁不能起这些作用 (Bernard, 1857)。Langley 和同事发现，尼古丁可以作用于交感神经节的细胞，通过刺激交感神经节的细胞而收缩血管、放大瞳孔 (Langley and Dickinson, 1889)。肌肉分为横纹肌 (骨骼肌、心肌) 和平滑肌 (如血管的平滑肌) 等。Langley 发现，尼古丁直接可以刺激骨骼肌收缩，这一作用可以被筒箭毒所阻断 (Langley, 1905)。

1869 年，德国药理学家 Oswald Schmiedeberg (1838-1921) 从有毒的蘑菇 *Amanita muscaria* 分离得到化学分子毒蕈碱 (muscarine)，并发现它减慢心跳，作用类似与电刺激迷走神经对心脏的作用，两者都可被阿托品 (atropine) 所拮抗 (Schmiedeberg and Koppe, 1869; Koch-weser and Schechter, 1978; López-Muñoz and Alamo, 2009)。阿托品来自曼陀罗草 (*Mandragora*)，古人

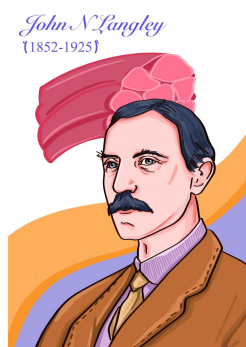


图 10-7 Langley

发现其作用，包括埃及的 Cleopatra 用于扩大瞳孔、传说显得更迷人。德国药学家 Heinrich Mein (1799-1864) 于 1831 年分离其中的阿托品 (Mein, 1831)，德国化学家 Richard Willstätter (1872-1942) 于 1901 年化学合成阿托品 (Willstätter, 1901)。Schmiedeberg 将毒蕈碱和阿托品的作用联系在一起，成为药理学称为激动剂-拮抗剂的第一对 (Schmiedeberg and Koppe, 1869)。同时，隐含了毒蕈碱作用类似于迷走神经的作用。

1862 年，德国的 Adolph Strecker (1822-1871) 发现胆碱 (choline) (Strecker, 1862)。1865 年，德国的 Oscar Liebreich (1839-1908) 发现神经碱 (neurine) (Liebreich, 1865)，其后被证明就是胆碱。1867 年，德国化学家 Adolf von Baeyer (1835-1917) 合成了乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh) (Baeyer, 1867)。1899 年，英国科学家发现动物 (狗、猫、兔) 的脑脊液含降低血压的物质，确定为胆碱，其降压作用可被阿托品所阻断 (Mott and Halliburton, 1899)。1900 年美国华盛顿的 Reid Hunt 在肾上腺找降压物质，认为也是 Mott 和 Halliburton 发现的胆碱 (Hunt, 1900)。但他认为肾上腺 (和脑) 中还有不被阿托品阻断的其他分子可以降压。Hunt 带助手 René Taveau 发表文章，检测了胆碱相关的 19 种化合物，乙酰胆碱有更强的降血压作用，为胆碱的十万倍 (Hunt and Taveau, 1906)。

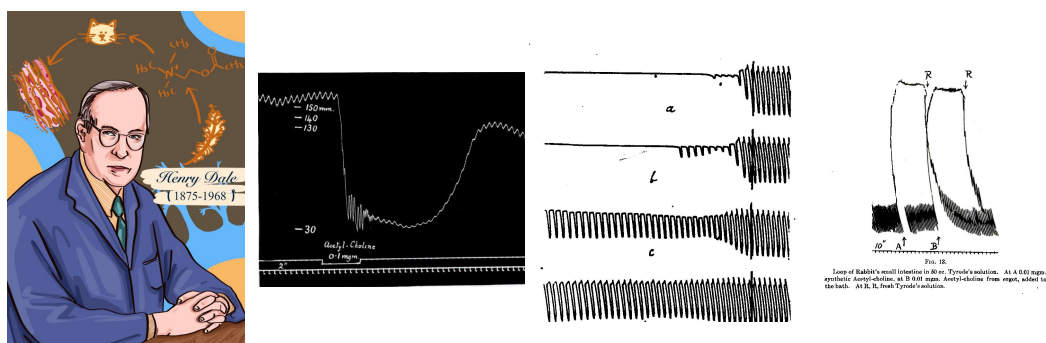


图 10-8 Dale 及其 1914 年发现乙酰胆碱降低血压、减少心跳、收缩小肠的作用

英国的 Henry Dale (1875-1968) 加入 Wellcome 药厂的生理研究实验室，在药厂创始人 Henry Wellcome (1853-1936) 建议下研究麦角 (ergot of rye)：感染小麦的真菌。Dale 由此做出了一系列发现，包括发现罾胺 (tyramine)、组织胺 (histamine) 等 (Barger and Dale, 1910)。Dale 第一次接触乙酰胆碱，也是麦角制备物。1913 年，药厂送来麦角请 Dale 检验，他发现其降压作用，一开始降得太快，他以为实验做坏了，动物要死了，但刚刚挂起工作服的时候瞟了一眼记录，动物血压开始恢复了，多次重复实验发现那次麦角制备中含降压的物质。他让助手 Arthur Ewins (1882-1958) 继续分离纯化，在纯化过程中，Dale 想起 Reid Hunt 的工作，提醒 Ewins 可能是乙酰胆碱 (Dale, 1958)。Ewins 很快证明确实是乙酰胆碱 (Ewins, 1914)。这是 Dale 检测麦角制备的十年当中很少几次含乙酰胆碱的意外情况 (Feldberg, 1970)。Dale 检测了包括胆碱衍生物在内的分子对在体和离体动物制备的作用，包括血压、心率、消化道收缩、瞳孔、腺体分泌、骨骼肌收缩等，发现乙酰胆碱有两类作用：一类是毒蕈碱样，作用类似刺激副交感神经 (降低血压、减少心率、收缩消化道、收缩瞳孔)，可以被阿托品所阻断，不受尼古丁影响；另一类为尼古丁样，直接刺激骨骼肌收缩，作用于交感神经节和副交感神经节，不能被阿托品阻断，可以被大剂量的尼古丁所阻断 (Dale, 1914)。

Dale 指出乙酰胆碱适合作为副交感神经系统分泌的分子，不过当时无法证明动物体内合成乙酰胆碱 (Dale, 1914)。

10.4 神经化学分子之二：肾上腺素

1855 年，伦敦 Guy's 医院的 Thomas Addison 医生 (1793-1860) 发现损毁肾上腺的疾病 (Addison, 1855)，后称为 Addison 病，人们从而感兴趣肾上腺的内涵。切除肾上腺的动物常常死亡 (Schäfer, 1908)。英国医生 George Oliver (1841-1915) 感兴趣研究，在家设计实验仪器 (例如血压计)，甚至用儿子做实验模型，例如给儿子吃肾上腺的提取物 (Barcroft and Talbot, 1968)。1893 年，Oliver 找到伦敦大学学院著名生理学教授 Edward Albert Schäfer (1850-1935)，提出合作研究肾上腺提取物的作用 (Davenport, 1991)。Oliver 和 Schäfer 于 1894 年发表两篇会议摘要、1895 年发表文章，发现肾上腺提取物的作用，包括收缩血管、升高血压、加快心跳 (Oliver and Schäfer, 1894, 1895)。

1895 年，Schäfer 让自己的两位同事研究了肾上腺提取物的化学特性 (Moore, 1895; Nabarro, 1895)。1897 年，德国科学家 Sigmund Fränkel (1868-1939) 提取了肾上腺的物质，他取名为 spymogenin (Fränkel, 1897)。1897 年，美国霍普金斯大学药理学系 John Abel (1857-1938) 从肾上腺提取到一个分子 (Abel and Crawford, 1897; Abel, 1898, 1899)，他命名为 epinephrin，分子式为 $C_{17}H_{15}NO_4$ (Abel, 1898)。1900 年，在德国斯特拉斯堡大学工作的奥地利犹太科学家 Otto von Fürth (1867-1938) 认为 epinephrin 无生物学活性，Fürth 把自己从肾上腺提取的分子命名为 suprarenin，分子式为 $C_5H_9NO_2$ (von Fürth, 1900)。1901 年，Abel 专文回复 Fürth 的质疑，辩解自己分离的分子有活性，但它不是天然分子 (native principle) 而是衍生物，多了一个苯甲酰 (benzoyl) (Abel, 1901)。

1900 年，旅美日本科学家高峰让吉 (Jōkichi Takamine, 1854-1922) 与其助手上中启三获得了生物活性很强、结晶纯的分子，分子式为 $C_{10}H_{15}NO_3$ ，命名为 adrenaline。高峰让吉于 1901 年 1 月在纽约举行的化学学会作报告，并于 1901 年发表其结果 (Takamine, 1901)。1901 年 12 月高峰让吉在英国生理学会作报告，并于 1902 年发表 (Takamine, 1902)。Parke-Davis 药厂科学实验室生物部的 Thomas Aldrich 于 1900 年夏也分离了肾上腺素，1901 年发表了论文。Aldrich 通过实验比较了自己的样本和高峰让吉的样本，推出两种样本的正确分子式都是： $C_9H_{13}NO_3$ (Aldrich, 1901)。这一正确的分子式也最接近高峰此前推出的分子式，而与 Abel 和 Fürth 的分子式相差甚远。

1903 年，德国伯恩大学的化学家 Hermann Pauly (1870-1950) 确定了肾上腺素的结构式 (Pauly, 1903, 1904)。1904 年，德国化学家 Friedrich Stolz (1860-1936) 合成了肾上腺素 (Stolz, 1904)。1905 年，英国的 Dakin (1880-1952) 也合成了肾上腺素 (Dakin, 1905)。

Langley 验证了肾上腺提取物的作用，包括直接收缩血管、抑制胃肠道收缩、抑制膀胱、扩大瞳孔、子宫收缩、唾液腺和泪腺分泌、胆汁分泌、等等。他总结出：肾上腺提取物的作用几乎完全对应于刺激交感神经的作用 (Langley, 1901b)。

1904 年，Langley 的研究生 Thomas Elliot (1877-1961) 在英国生理学会提出：交感神经纤维作用于外周可能通过释放肾上腺素或其前体。肾上腺素的作用不在神经，而在外周。即使神经蜕变了三天到十个月之后，肾上腺素仍然可作用于瞳孔的平滑肌 (Elliot, 1904)。其后他发表更详细的结果，并总结来自多种动物、多种组织的结果后提出：肾上腺素对平滑肌的作用类似于交感神经 (Elliot, 1905)。曾有研究者认为，神经蜕变后，血管平滑肌对肾上腺素还有反应的原因是蜕变不彻底 (Brodie and Dixon, 1904)。

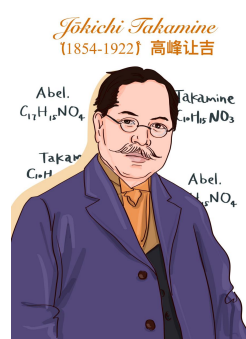


图 10-9 高峰让吉

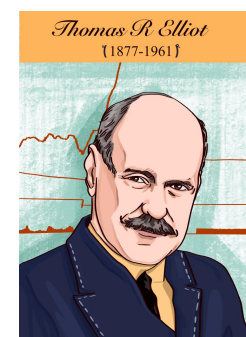


图 10-10 Elliot

对此, Elliot 认为十个月的蜕变足够让神经和肌肉的每个原子都不一样了 (Elliot, 1905)。Elliot 还用了另方法支持肾上腺素可能是交感神经的递质: 去神经敏化。他推测, 在去除神经支配后, 原被神经支配的靶细胞对神经释放的化学信号的反应应该增强。而他发现在去除交感神经后, 平滑肌对肾上腺素的反应确实增加, 从而进一步支持肾上腺素是交感神经释放的分子 (Elliot, 1905)。

在发现尼古丁引起鸡的腓肠肌收缩、筒箭毒抑制尼古丁这一作用后, Langley 提出: 神经冲动不能通过电刺激肌肉, 而应该是通过 du Bois Reymond 首先提出的神经末梢分泌的特殊物质, 再作用于尼古丁和筒箭毒结合的肌肉上的基团 (Langley, 1906)。

Elliot 指出交感神经与平滑肌的突触, 在生物化学上不同于运动神经纤维与骨骼肌的突触, 也不同于神经节前细胞 (无论交感还是副交感神经节) 与神经节细胞形成的突触。骨骼肌和神经节的突触在生物化学上可能同类, 都可以被尼古丁先兴奋后抑制 (Elliot, 1905)。用后来的理解就是, 交感神经与靶细胞的神经递质是肾上腺素 (或去甲肾上腺素), 而所有神经节的递质都是乙酰胆碱、运动神经的递质也是乙酰胆碱。

10.5 神经的化学传递

德国的 du Bois-Reymond 首先提出神经细胞之间的传递要么是电、要么是化学分子: 我认为, 只有两种模式值得讨论。要么是某种如氨或乳酸等刺激分泌物质、或其他强大的刺激性物质, 要么是电 (du Bois Reymond, 1877; Bacq, 1975)。

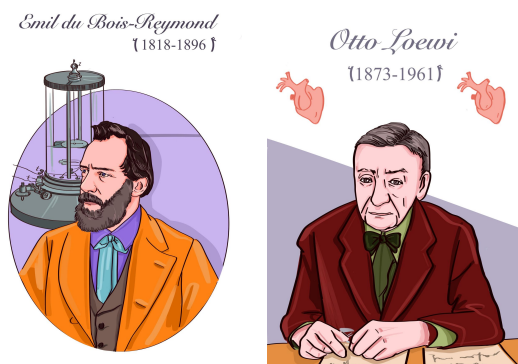


图 10-11 du Bois-Reymond 和 Loewi

在肾上腺素和乙酰胆碱的研究过程中, 都曾提出过神经纤维通过释放化学分子作用于靶细胞的想法 (Langley, 1901; Elliot, 1904, 1905; Dale, 1914)。明确建立神经的化学传递机制, 公认为奥地利的犹太科学家 Otto Loewi (1873-1961)。

Loewi 于 1902 年访问 Starling 实验室时开始与 Dale 几十年的友谊。对神经传递的问题和研究, 他自然也熟悉, 所以他在 1921 年做梦设计实验, 并非空穴来风 (Loewi, 1953): 1921 年复活节周六晚, 我醒过来了, 开了灯, 在小纸条上写了几句, 然后睡了。早上六点想起昨晚写了很重要的东西, 但怎么也看不懂写的内容。那个星期天是我科学生涯最急切的一天。第二个晚上, 我在三点钟又醒了, 我记得是什么。这次不冒险了, 我立即去实验室, 用蛙心做实验。5 点钟, 神经化学传递被证明了。

Loewi 在体外用生理盐水分别维持分离自两个蛙的心脏。电刺激支配一个心脏的副交感神经 (迷走神经) 后, 其跳动减慢。收取灌流这一心脏的生理溶液, 用于灌流另一心脏, 第二个心脏的跳动也减慢, 虽然没有刺激它的迷走神经。这一实验说明电刺激迷走神经后, 可能释放了一种化学物质, 减慢心跳。他还检测了心跳的力量, 也减小了。Loewi 称这一物质为迷走物质

(Vagus-stoff) (Loewi, 1921)。

这一实验被改进。一方面是不但可以刺激迷走神经，而且可以刺激支配心脏的交感神经，导致心跳加快，这一作用也能通过体液传递，Loewi 称之为加速物质 (accelerans-stoff)。另一方面，为了更稳定地得到结果，不通过人工转移液体，而改进仪器。1926 年，德国科学家用同一套灌流液维持两个心脏 (Kahn, 1926)。1932 年，英国爱丁堡大学科学家设计了很漂亮、灵敏且稳定的方法 (Bain, 1932)。

这一方法不仅很好地验证神经释放影响心跳的化学物质可通过液体传送影响另一心脏，而且证明：神经释放减慢心跳的物质也增加胃肠道的收缩 (Bain, 1932)。相当于用实验证明 Elliot 于 1905 年提出的(分别支配心脏和支配肠道的)副交感神经纤维末梢的生物化学的类似性(Elliot, 1905)。

10.6 神经递质：乙酰胆碱和去甲肾上腺素

建立了神经的化学传递概念之后，什么是神经递质就成为焦点。

德国科学家发现血液可以灭活迷走物质 (Plattner, 1926)。Loewi 及其合作者发现依色林 (physostigmine, 亦称 eserine/依色林, 毒扁豆碱) 抑制血液对迷走物质的灭活作用 (Loewi and Navratil, 1926a, 1926b; Engelhart and Loewi, 1930)。因依色林可以抑制脂酶，这些结果提示迷走物质有可能是胆碱的脂。但当时没在动物体内找到过乙酰胆碱，Loewi 等没提乙酰胆碱。

1929 年，当时在英国国家医学研究所的 Dale 和同事在寻找体内组织胺的时候，在牛和马体内找到的乙酰胆碱 (Dale and Dudley, 1929)。

如何证明乙酰胆碱是神经肌接头的递质、副交感神经的递质？

非洲尼日利亚的部落用一种有毒的豆检验人是否犯罪 (Proudfoot, 2006)。1855 年爱丁堡的 Robert Christison (1797-1882) 以身试法验证其毒性，并发现其活性成分为依色林 (Christison, 1855)。1863 年，发现其作用于运动神经末梢 (Harley, 1863)。1872 年，爱丁堡大学的 Thomas Fraser (1841-1920) 提出依色林的作用与阿托品相拮抗 (Fraser, 1872)。1935 年美国化学家合成了依色林 (Julian and Piki, 1935)。

1917 年，德国的 Hermann Fühner (1871-1944) 发现：虽然水蛭的背肌对乙酰胆碱不敏感，但加了依色林后，它对乙酰胆碱的反应增加百万倍。Fühner 以此作为检测微量依色林的方法 (Fühner, 1917, 1918; Feldberg, 1976)。犹太科学家 Wilhelm Feldberg (1900-1993) 还在德国时意识到可以用它检测乙酰胆碱。他建议一位德国科学家做了实验，发现确实能够用于检测乙酰胆碱 (Minz, 1932a, 1932b; Feldberg, 1976)。Feldberg 再与当时在柏林大学工作的 Otto Kraye (1899-1982) 合作，用水蛭背肌的方法发现刺激含支配血管副交感神经的舌神经时，可检测到乙酰胆碱样物质；刺激支配狗或猫心脏的迷走神经后，可检测到冠状静脉血含乙酰胆碱样物质 (Feldberg and Kraye, 1933; Feldberg, 1976)。

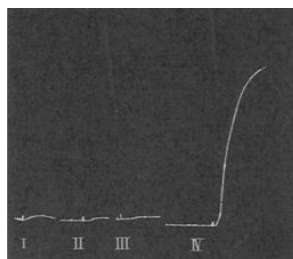


图 10-12 水蛭背肌检测乙酰胆碱的方法 (I and III: no vagus stimulation; II and IV: vagus stimulation; III and IV: physostigmin/eserine. Feldberg and Kraye, 1933)

Feldberg 被迫离开德国后，应邀加入国家医学研究所 Dale 课题组，从 1933 年至 1936 年，他与 Dale、John Gaddum(1900-1965)等在《生理学杂志》发表了 24 篇论文，用依色林化的水蛭背肌为主要方法，检测体内的乙酰胆碱。他们用多种方法支持交感神经节如猫的颈上神经节 (superior cervical ganglion, SCG) 释放的是乙酰胆碱 (Feldberg and Gaddum, 1934; Brown and Feldberg, 1936)。他们观察到，刺激 SCG 后获得的灌流液，与乙酰胆碱一样：收缩依色林化的水蛭背肌；收缩依色林化的蛙的腹直肌；降低猫的血压，这一作用可被阿托品所阻断；减少兔耳脉搏，可被阿托品阻断；减慢蛙的心率，也可被阿托品所阻断 (Feldberg and Gaddum, 1934)。他们还发现刺激支配骨骼肌的运动神经时，可检测到乙酰胆碱，而去神经支配后，直接刺激肌肉不能检测到乙酰胆碱，从而证明是运动神经而非肌肉释放乙酰胆碱 (Dale, Feldberg and Vogt, 1936)。至此，他们全部证明了 Elliot 提出的运动神经末梢与自主神经节的生物化学性质类似 (Elliot, 1905)：皆乙酰胆碱。

中枢是否也有乙酰胆碱？脑内乙酰胆碱也被检测到 (Quastel, Tennenbaum and Wheatley, 1936; Stedman and Stedman, 1937; MacIntosh and Oborin, 1953)。不过中枢还有其他递质，乙酰胆碱作用的相对重要性在中枢不如在外周那么大。

交感神经的递质是肾上腺素吗？Langley (1901) 和 Elliot (1904, 1905) 都指出肾上腺素的作用类似刺激交感神经的作用，Elliot 明确提出交感神经可能是释放肾上腺素而作用于其靶细胞 (1904, 1905)。1910 年，Dale 和同事发现了去甲肾上腺素，其作用最类似刺激交感神经 (Barger and Dale, 1910a)。经过几十年的研究，包括美国的 Walter Cannon 和 Bacq (Cannon and Rosenbluth, 1933; Bacq, 1975)，特别是瑞典药理学家 Ulf von Euler (1905-1983) 的工作，在 1940 年代证明交感神经释放的递质为去甲肾上腺素 (von Euler, 1946, 1948, 1956)。而肾上腺素主要只在肾上腺，由去甲肾上腺素进一步甲基化形成肾上腺素，在应激时分泌入血液，起激素的作用。

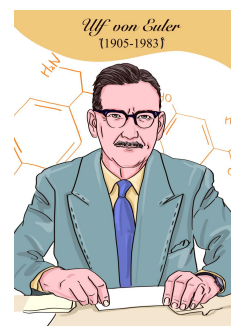


图 10-13 von

Dale 提出，可按所含神经递质分类神经纤维：自主神经系统的神经节前纤维都是“胆碱能” (cholinergic)，副交感神经节后纤维和运动神经纤维也是胆碱能，而交感神经节后纤维一般是肾上腺素能 (adrenergic) (例外：支配汗腺的交感神经是胆碱能) (Dale, 1933)。

10.7 神经递质的合成、储存、释放、再摄取和突触后作用

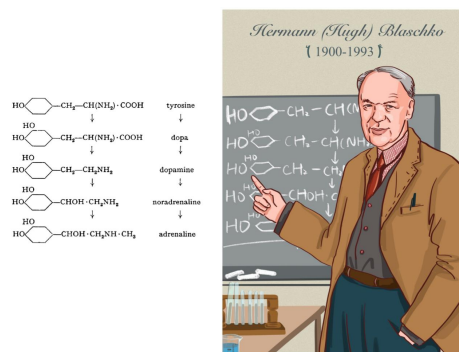


图 10-14 去甲肾上腺素和肾上腺素的体内合成 (Blaschko, 1957)

去甲肾上腺素和肾上腺素的合成代谢经较长一段时间，因为德国移居英国的犹太科学家 Hermann Hugh Blaschko (1900-1993) 等的工作，至 1950 年代完全阐明 (Holtz, Heise and Luedtke, 1938; Blaschko, 1939, 1957; Gurin and Delluva, 1947; Udenfriend and Wyngarden, 1956; Goodall and Kirshner, 1957, 1958)。

去甲肾上腺素和肾上腺素的降解代谢，初期在英国工作的科学家发现单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) (Hare, 1928; Blaschko, Richter, Schlossmann, 1937), 后期美国犹太科学家 Julius Axelrod (1912-2004) 发现儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) (Axelrod, 1957; Axelrod and Tomchick, 1958)。

Axelrod 发现，神经末梢可以摄取去甲肾上腺素，从而提出递质释放后可以再摄取 (reuptake) (Axelrod, Weil-Malherbe and Tomchick, 1959; Hertting and Axelrod, 1961; Wolfe *et al.*, 1962)。这一规律也适用于其他小分子神经递质。

神经递质的释放受钙离子影响，首先由北平协和医学院的冯德培提出，他研究神经肌接头时发现钙离子影响乙酰胆碱的释放量 (Feng, 1936a, 1936b, 1937)。为伦敦大学学院的科学家所证实 (Del Castillo and Stark, 1952)。

神经递质并非游离存在于神经末梢的细胞浆中，而是储存在特异的亚细胞结构：突触囊泡 (synaptic vesicles, SVs)。这一发现首先因英国犹太生理学家 Bernard Katz (1911-2003) 发现“量子释放” (quantal release)。用 Ling 和 Gerard 新发明的细胞内记录方法 (Ling and Gerard, 1949), Paul Fatt 和 Katz 记录蛙的神经肌接头电位时发现，无神经刺激时，还有肌肉的电活动，虽微弱，但大小有规律，他们称之为“微终板电位” (miniature end-plate potential, MEPP) (Fatt and Katz, 1950, 1952)。他们认为神经在未受刺激时自发释放乙酰胆碱释放导致 MEPP，用依色林可以增强，用筒箭毒可以阻断。神经冲动增加 MEPP 时，其大小遵循 MEPP 的整数倍。钙离子不影响 MEPP 的大小，而影响其频率。由此延伸提出：自发的单个 MEPP 是神经递质释放的最小单位，神经递质呈一定的最基本量释放 (量子释放)，电冲动到达神经末梢导致更多的量子单位得以释放 (Del Castillo and Katz, 1954)。

电子显微镜形态观察发现突触前有突触囊泡 (Robertson, 1953; Palade and Palay, 1954; Palay, 1954; De Robertis and Bennet, 1954, 1955)。电生理分析发现的量子释放，应该对应形态的 SVs (Del Castillo and Katz, 1956)。

澳大利亚的 John Eccles (1903-1997) 发现：刺激突触前神经后，在突触后可以记录到电位分为兴奋性 (excitatory post-synaptic potential, EPSP) 和抑制性突触后电位 (inhibitory post-synaptic potential, IPSP) (Brock, Coombs and Eccles, 1952)。

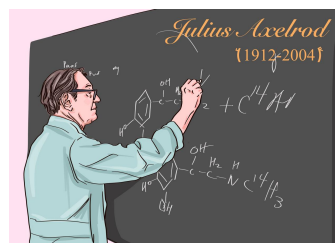


图 10-15 Axelrod



图 10-16 冯德培

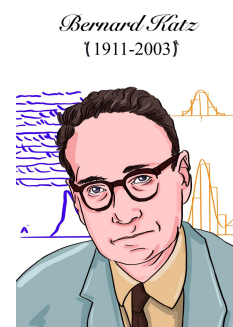


图 10-17 Katz

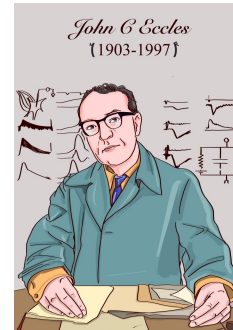


图 10-18 Eccles

10.8 化学传递基本过程

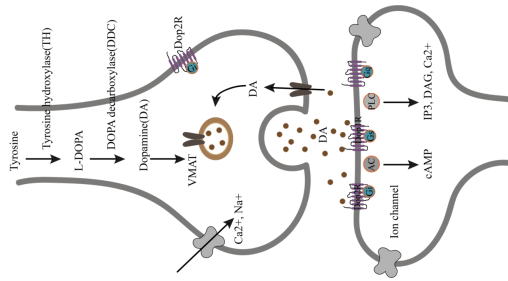


图 10-19 突触的化学传递：以多巴胺（DA）为例

在神经冲动到达神经末梢时，触发细胞外钙离子内流，通过调节囊泡蛋白质与突触前膜蛋白质的结合而导致囊泡膜与细胞膜融合，释放的乙酰胆碱经弥散通过突触间隙，到达突触后膜，作用于下一级细胞膜上的受体，触发下一级细胞的反应。

乙酰胆碱：线粒体产生的乙酰辅酶 A 进入神经末梢，在胆碱乙酰转移酶（Choline acetyltransferase, ChAT）催化下产生乙酰胆碱和辅酶 A。乙酰胆碱通过转运蛋白进入突触囊泡。下一级细胞膜上含胆碱酯酶（acetylcholinesterase, AChE）可以降解 ACh，产生胆碱和醋酸。突触前膜的转运蛋白可再摄取胆碱，回收到突触前神经末梢重新用于合成乙酰胆碱。依色林抑制 AChE 的作用，提高突触间隙乙酰胆碱的浓度，筒箭毒可竞争性、可逆地阻断 n 型受体，阿托品可逆性阻断 m 型受体，低剂量尼古丁刺激 n 型受体、高剂量尼古丁阻断 n 型受体。

去甲肾上腺素：突触前神经细胞的酪氨酸在芳香族氨基酸羟化酶（AAAH）的作用下形成多巴，在芳香族氨基酸脱羧酶（AADC）作用下形成多巴胺，在多巴胺羟化酶（D H）作用下形成去甲肾上腺素。在肾上腺，苯乙醇胺 N-甲基转移酶（PNMT）催化去甲肾上腺素产生肾上腺素。去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺的降解酶包括：MAO 和 COMT。释放到突触间隙的去甲肾上腺素，可被突触前膜通过转运蛋白再摄取。

一般确定神经递质的标准：1) 突触前合成并存在，2) 神经冲动到达末梢时刺激突触前释放递质，3) 递质对突触后膜有作用，4) 有方法（药理拮抗剂或遗传学）阻断递质对突触后的作用，5) 有灭活递质的机制（酶降解或突触前再摄取）。

除了神经递质之外，还有神经调质（neuromodulators），调节突触的信号传递。

突触前释放的神经递质，按其对接触后膜的作用分为兴奋性递质和抑制性递质。已知小分子的神经递质或调质如：哺乳类脑中的主要兴奋性递质谷氨酸 (Robbins, 1958; Curtis and Watkins, 1959, 1960, 1963)，主要抑制性递质 氨基丁酸 (GABA) (Roberts and Frankel, 1950; Udenfriend, 1950; Florey, 1954; Florey and McLennan, 1955; Curtis and Watkins, 1960)。氨基酸类还有如甘氨酸 (Aprison and Werman, 1965)。单胺类如组织胺 (Barger and Dale, 1910b; Dale and Laidlaw, 1910; Kwiastkowski, 1943)、五羟色胺 (Erspamer and Vialli, 1937; Vialli and Erspamer, 1937; Erspamer, 1940; Rapport, Green and Page, 1948a, 1948b; Rapport, 1949; Erspamer and Asero, 1952; Feldberg and Toh, 1953; Twarog and Page, 1952)、与去甲肾上腺素同属儿茶酚胺类的多巴胺 (dopamine) (Montagu, 1957; Carlson *et al.*, 1958; Carlson, 1959)。气体如一氧化氮 (NO)，脂肪类如内源性大麻样物质 (endocannabinoids)，核苷如腺苷 (adenosine)。

数量最多的是肽类：已知哺乳类的神经肽超过五十种。神经肽直接由基因编码，合成的肽装入致密囊泡 (dense core vesicles)，与小分子递质的囊泡有所区分。一种神经元可以含一种还是多种递质 (Dale, 1934; Eccles, Fatt, Koketsu, 1954)，小分子递质与肽类递质是否可以在同一个神经元 (Lundberg, 1996)，取决于具体神经元 (Deng *et al.*, 2019)。

10.9 受体

神经递质作用于突触后膜的受体。受体分为代谢型 (metabotropic) 和离子通道型 (ionotropic)。递质作用于离子通道型受体后, 直接调节突触后膜离子通透性, 影响突触后电位变化。递质作用于代谢型受体, 影响突触后细胞内第二信使浓度的变化, 再触发突触后反应, 包括调节离子通透性。

受体的概念有两个不同的来源: 1878 年, 德国免疫学家 Ehrlich 和英国剑桥大学的生理学家 Langley 分别提出 (Ehrlich, 1878; Langley, 1878; Prüll, 2003)。

Ehrlich 在 1878 年的博士论文中提出染料与细胞结合需要“细胞特定的化学特征”, 1885 年提出细胞的原生质通过侧链 (side-chains) 结合氧, 1897 年提出细胞的侧链结合毒素, 结合之后侧链不能起正常功能从而细胞补偿性地产生更多侧链, 进入血液成为抗血清 (Ehrlich, 1878, 1885, 1897; Ehrlich and Morgenroth, 1900; Prüll *et al.*, 2009)。1894 年, 德国化学家 Emil Fischer (1852-1919) 提出酶和底物的关系为钥匙和锁的关系 (Fischer, 1894)。Ehrlich 认为毒素和抗毒素也是类似关系 (Ehrlich, 1897)。1900 年, Ehrlich 提出“受体”, 也是起侧链的作用 (Ehrlich, 1900; Prüll *et al.*, 2009)。

Ehrlich (1900) 提出“侧链学说”: 认为毒素有两部分, 一部分是 haptophore, 是结合部分, 可以与抗毒素结合, 或与细胞的侧链结合, 另一部分是 toxophore, 起毒性作用。毒素通过其 haptophore 基团与细胞原生质的侧链结合, 促进更多新的侧链产生, 不断再生的侧链太多后, 分泌入血液, 成为抗毒素。

Ehrlich 称细胞原生质结合毒素的分子为受体 (receptor) (Ehrlich and Morgenroth, 1900; López-Muñoz and Alamo, 2009)。称抗毒素为 “Antikörper” (antibody, 抗体) (Ehrlich, 1897, 1900)。最初他认为毒素与其他分子不同 (Ehrlich, 1913), 后认为其他化学分子作用于细胞也有类似的受体, 他称为化学受体 (chemo-receptor) (Ehrlich, 1907b)。

1878 年, Langley 研究阿托品和匹罗卡品 (pilocarpin) 对猫唾液分泌的相反作用后提出, 阿托品和匹罗卡品与神经末梢或腺细胞中的分子结合而起作用。如果物质 a 和 b 都与 y 相结合, 那么 ay 和 by 的量取决于 a 和 b 的量、以及它们分别与 y 的亲和力 (affinity) (Langley, 1878)。我们现在知道, Langley 的推测相当准确, 匹罗卡品是 m 型胆碱能受体的激动剂、阿托品是 m 型胆碱能受体的拮抗剂, 匹罗卡品因此刺激唾液分泌, 阿托品阻断唾液分泌。

Langley 和 Dickinson 提出尼古丁可作用于交感神经节 (Langley and Dickinson, 1889)。切除节前神经纤维后, 尼古丁仍可作用于交感神经节的细胞, 说明尼古丁并非作用于节前神经或其末梢, 而是作用于节后的神经细胞胞体 (Langley, 1901a)。柏林生理研究所的 Max Lewandowsky (1876-1918) 证明, 即使交感神经节 (如颈上神经节) 被切除, 节后神经蜕变, 原被其支配的眼平滑肌仍可被肾上腺提取物所刺激而产生收缩, 说明肾上腺素直接作用于肌肉, 而非神经 (Lewandowsky, 1899)。Langley 重复了 Lewandowsky 的实验, 且在自己研究的猫唾液腺, 也切除交感神经节, 验证肾上腺提取物能直接刺激唾液分泌 (Langley, 1901b)。

1905 年, Langley 用骨骼肌 (鸡的腓肠肌) 做实验后提出: 尼古丁和筒箭毒阻断刺激神经引起的肌肉收缩, 而不阻断直接电刺激肌肉引起的收缩, 说明它们并非作用于肌肉中的收缩物质 (contractile substance), 而是作用于附属物质 (accessory substance), 称之为肌肉的受体性物质 (receptive substance)。他提出: 细胞内至少有两种组分, 一种是起细胞主要功能的主要物质 (chief substance), 如收缩、分泌、形成特殊代谢产物。一种是受体性物质, 容易改变, 让主要物质发挥作用。尼古丁、筒箭毒、阿托品、匹罗卡品、士的宁和其他碱类和内分泌的有效物质都是与受体性物质结合而起作用, 而不作用于神经末梢、也不直接作用于主要物质 (Langley, 1905)。化学或神经刺激引起细胞的变化都取决于细胞的不同受体性物质。因尼古丁不刺激鸟类

所有肌肉，且不刺激哺乳类的任何肌肉，而筒箭毒使哺乳类所有运动神经都瘫痪，但不致龙虾瘫痪，说明不同肌肉有不同的受体性物质 (Langley, 1905)。

当时在皇家内外科医师学院实验室的 Thomas Brodie (1866-1916) 和 Walter Dixon (1871-1931) 认为肾上腺素作用于神经末梢，而非神经支配的靶组织，他们认为 Lewandowsky 和 Langley 的神经切除的时间不够长、蜕变不完全，肾上腺提取物通过残存的交感神经发挥作用 (Brodie and Dixon, 1904)。1905 年，Elliot 用实验回复这一批评。他将猫左侧的睫状神经节和颈上神经节切除后，等了十个月再注射肾上腺素：其扩大瞳孔的还更快。他认为不可能还有神经残留，肾上腺素不会是作用于交感神经而影响瞳孔。Elliot 提出，既不是神经末梢，也不是肌肉，而是神经与肌肉之间的结构“肌神经结合” (myoneural junction)，它来源于肌肉，由肌肉维持 (Elliot, 1905)。

1906 年，Langley 进一步证明，神经切断后无论是 6、8、27、38、还是 40 天之后，尼古丁还能收缩鸡的腓肠肌，且可作用更强，筒箭毒也仍可阻断尼古丁的作用。他进一步说明：尼古丁和筒箭毒作用于肌肉同一基团 (radicle)，尼古丁-肌肉复合物和筒箭毒-肌肉复合物的形成取决于毒物的质量及其与肌肉基团的化学亲和力。这种特殊基团可和多种化学物质结合，形成复合物 (compound)，复合物的本质决定其引起的作用。因为筒箭毒和尼古丁都不影响直接刺激肌肉引起的收缩，所以他们结合的肌肉物质不是收缩物质，这种特殊的可兴奋组分，已称为受体性物质。它接受刺激，传递刺激，导致收缩 (Langley, 1906)。在这里他还提出，神经冲动导致神经末梢分泌特殊物质，作用于受体性物质 (Langley, 1906)。

Langley 用蛙做了实验，例如切断坐骨神经 36 天或 100 天之后，原被其支配的缝匠肌仍对尼古丁有收缩反应 (Langley, 1908)。Langley 指出，蛙腿上的肌肉 (包括缝匠肌)，在其神经和肌肉交接处，可以清晰地分清神经和肌肉，不存在神经和肌肉之外的结构，所以尼古丁作用的只能是肌肉。而尼古丁对蛙和鸡的作用相同也支持两种情况下，尼古丁的作用位点相同。Langley 提出，与 Erhlich 观点类似，尼古丁作用结合于受体性或侧链基团，引起肌肉收缩 (Langley, 1908)。受体的概念 (chemoreceptor, chemoreceptive substance) 逐渐得以接受 (Dixon and Hamil, 1909)。

10.10 受体与递质作用

神经递质及其受体的研究，不仅加深我们对于神经系统的理解，而且推动了药物研究，特别是作用于细胞膜受体的药物，并不限于神经系统。神经递质与受体的作用，和药物与细胞膜受体的作用，两种研究相通、交互促进，既推进原理研究，也有助于设计新药。

1909 年，当时在剑桥大学的 Archbald Hill (1886-1977) 对药物作用于受体开始了简单的数学分析 (Hill, 1909)，其后当时在伦敦大学学院药理系的 Alfred Joseph Clark (1885-1941) 进一步发展了药物作用的定量分析 (Clark, 1926)。Clark 在爱丁堡大学任职后，发表了药物与受体作用的定量分析 (Clark, 1933)。Clark 用蛙的心室肌和腹直肌分别制备条带，观察不同浓度的乙酰胆碱对其作用，发现都有定量关系 (Clark, 1926a)。符合 $Kx=y/(100-y)$ ，其中 K 为常数，x 为药物的浓度，y 为按最大作用百分比表示的作用 (Clark, 1926a)。Clark 认为这一关系提示药物与细胞某种物质有单分子的可逆作用。而同时用阿托品时，这一关系成为： $K ACh \text{ 浓度} / \text{Atropine 浓度} = y/(100-y)$ (Clark, 1926b)。当时在伦敦大学的 John Gaddum 进一步提出： $K_1 C_1 = (1 + K_2 C_2) y / (100 - y)$ ，其中 $K_1 C_1$ 分别是激动剂的常数和浓度， $K_2 C_2$ 为拮抗剂的常数和浓度 (Gaddum, 1937)。

通过化学结构变化可以衍生出不同药物，它们与细胞膜表面受体作用不同，既可以是结合的亲和力不同，也可以是结合后引起的效果不同。

受体的分型最早是胆碱能受体。Dale 发现乙酰胆碱对不同组织的作用可以分为胆碱毒蕈碱

样（作用类似刺激副交感神经，被阿托品所阻断），和尼古丁样（骨骼肌收缩，不被阿托品阻断）（Dale, 1914），也就是说这些靶细胞上分别存在 m 型和 n 型胆碱能受体（mAChR、nAChR）。

1940 年代，美国的 Raymond Ahlquist (1914-1983) 到 Georgia 大学药理系任教不久，开始对麻黄素感兴趣，继而从 1943 年至 1947 年研究了几个拟交感药物对血压的作用，然后系统地比较六个药物（其中两个是旋光异构体）对心脏、不同区域血管、小肠、子宫、输尿管、瞳孔和瞬膜的影响（Ahlquist, 1948）。他按六个药物对不同靶组织的作用强度排序（rank order），发现有两种强弱顺序，如果以它们对部分靶组织的作用，排序为“1、2、3、4、5、6”，而以另外靶组织作用排序，则为“2、4、6、5、3、1”。Ahlquist 提出，这可能是因为有两种受体，对六种药物的敏感性不同，从而出现两种作用强度的排序。其中 α 受体介导肾上腺素能激动剂收缩血管、收缩子宫和输尿管、收缩瞬膜、舒张肠道、扩大瞳孔，而 β 受体介导肾上腺素能激动剂增加心跳、舒张血管、舒张子宫。

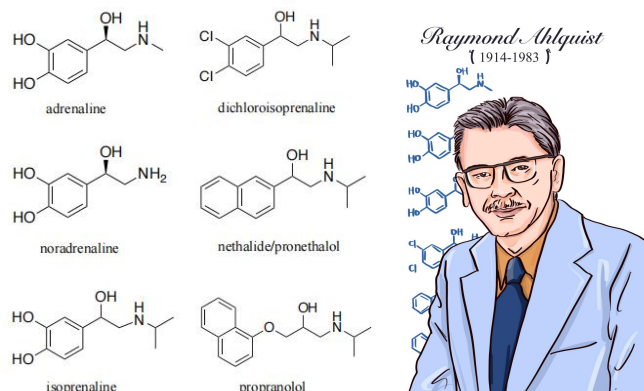


图 10-20 六个相关化学分子 与 Ahlquist

从理念上，肾上腺素能受体的分型逐渐被接受。而实践上，有很大意义，特别是 β 对心血管的作用及其对其他组织的作用相对少于 α 。抑制 β 受体的分子（ β 受体阻断剂或拮抗剂，antagonists or blockers）可能是疗效较好、副作用较少的心血管药物。Powell 和 Slater (1958) 发现双氯异丙肾上腺素 (dichloroisoprenaline, DCI) 可选择性抑制肾上腺素和异丙肾上腺素的舒张血管、子宫和气管的作用（Powell *et al.*, 1958）。Moran 和 Perkins (1958) 也发现 DCI 是肾上腺素能 β 受体阻断剂。

英国的 James Black (1924-2010) 当时在 ICI 药厂工作。他请药物化学家 John Stephenson 合成了 DCI，研究发现 DCI 不是简单的拮抗剂，而是部分激动剂，其激动的作用小于肾上腺素等完全激动剂，所以与后者同时作用的时候显出抑制完全激动剂，但本身单独作用时显出激动剂的作用。Black 等以 DCI 为基础，获得衍生化合物，从中找到新的化合物 (nethalide or pronethalol) 可以抑制 β 受体（Black and Stephenson, 1962）。它可以减慢心跳，缓解心绞痛。但它引起老鼠胸腺癌，不能临床应用。Black 继续和同事筛选更多的衍生物，找到了心得安 (propranolol) (Black *et al.*, 1964, 1965)，可以治疗心绞痛、心律失常、高血压，甚至有人用于控制上台焦虑问题，很快成为一段时期销量最大的药物，今天全世界每年仍有数千万人使用 β 受体拮抗剂。研究神经递质的第一个最大用途在心血管疾病，既在意料之外，也在情理之中，肾上腺素最早被发现的作用就是影响心血管（Oliver 和 Schäfer, 1895）。

类似的研究提示 β 受体可以细分为 β_1 和 β_2 (Lands *et al.*, 1967a, 1967b)。在解释为什么可以观察到肾上腺素激动剂可以抑制突触前去甲肾上腺素释放时，阿根廷药理学家 Salomón Langer 提出 α 受体分为 α_1 和 α_2 ，其中 α_2 分布于突触前膜负反馈调节去甲肾上腺素的释放（Langer,

1974)。我们现在知道，人类有 22 种胆碱能受体 (5 种 mAChR 和 17 种 nAChR)，9 种肾上腺素能受体 (3 种 α 1、3 种 α 2、 β 1、 β 2、 β 3)，5 种多巴胺受体，14 种五羟色胺能受体。神经递质刺激这些受体后触发细胞内不同的反应，在不同靶器官、靶组织、靶细胞引起不同后果。其中一些与疾病相关，包括神经系统的疾病 (如多巴胺与帕金森病的关系、抑郁症与五羟色胺的关系等等)，也包括神经系统外的部分疾病。

10.11 化学连接组

神经的传递是神经系统运行的核心概念之一。

好奇的基础研究交织着对药物的兴趣，不仅发现了基本原理，而且发明对人类顽疾有治疗作用、广为应用的药物，其作用不限于神经系统，而涉及相关的系统：被神经调节的系统和与神经系统原理相似的系统。

以往人们逐个研究神经递质及其受体，在人们希望了解脑和神经系统连接的时代，饶毅实验室 2019 年研究一种动物全部已知的神经递质、神经调质、神经肽及其所有受体，称之为化学连接组(chemoconnectome, CCT)，并制作了用研究化学连接组的遗传和分子工具，提倡化学连接组学(chemoconnectomics)作为一种研究方法系统研究 CCT 作为研究神经环路的切入点，以推动发现化学上确定的、在实验动物可以操纵的神经环路。神经化学传递的研究并非过去时，也是现在时、还是将来时。

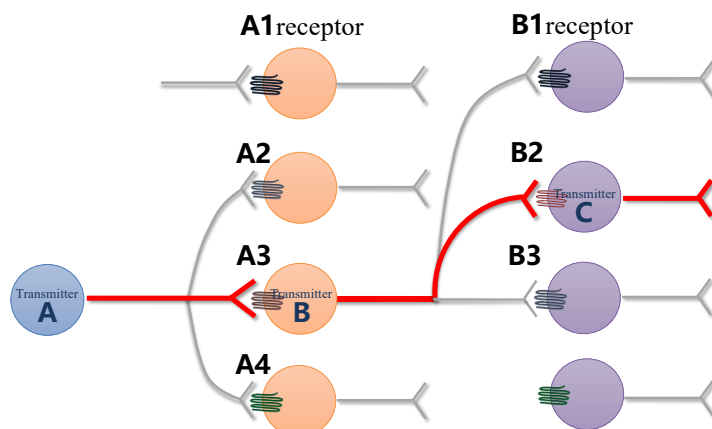


图 10-21 化学链接组

注 1: Schäfer 在科学上提出“内分泌”概念。另外，为纪念自己的导师 William Sharpey (1802-1880)，Schäfer 命名长子为 John Sharpey Schäfer。儿子去世后，为了纪念老师和儿子，他改自己姓为 Sharpey-Schäfer。

注2: Henry Dale (1875-1968) 有较好且较广的训练。他于1894年至1900年在剑桥大学三一学院，受John Langley和Walter Gaskell (1847-1914) 的影响。其后到伦敦的St Bartholomew医院两年，再到伦敦大学学院 (1902-1904)，在Ernest Starling和William Bayliss的生理系随Starling开展研究。他还遇到来访的Otto Loewi开始了他们一生的友谊。1903年10月至1904年2月，他到德国科学家Paul Ehrlich (1854-1915) 的研究所工作了四个月。1904年，他被Henry Wellcome邀请加入伦敦郊区的“Wellcome生理研究实验室”。Wellcome于1880年与其美国同胞Silas Burroughs建立了卖药片的公司，1894年建立Wellcome Physiological Research Laboratories，但所成有限。1904年，他为加强研究找到青年俊杰Dale，后者的老师都劝其不要为五斗米折腰 (selling his medical and scientific birthright for a mess of pottage) (Feldberg, 1970)。29岁的Dale在接受51岁的Wellcome邀

请前询问工作的稳定性，Wellcome说已立遗嘱死后继续支持研究。Dale当然知道遗嘱可立也可改，但他接受了职位并一做十年，其中前18个月为药理学家，后8年多为实验室主任。Wellcome不仅给了Dale高工资，而且说你做基础研究就可以。Dale当时并不知道做什么好，Wellcome提出麦角(ergot of rye)好像挺有意思，Dale确实做了，而且硕果累累(Tansey, 2006)。Dale在Wellcome实验室的研究奠定他获1936年诺贝尔生理或医学奖，Wellcome说话算数，Wellcome的财产成为Wellcome Trust，今天英国最大的慈善基金、世界第二大慈善基金，每年利息支持英国的医学研究。

注3：肾上腺素的另一英文名称epinephrine。现在一般欧洲和日本用adrenaline、美国多用epinephrine。实际adrenaline和epinephrine都在美国发现，而最早发现epinephrine的科学家John Abel得到的是苯酰基化的、失活的adrenaline。旅美日裔科学家Jōkichi Takamine发现的是adrenaline。正确的命名应该是adrenaline (Rao, 2019)。

注4：在柏林与犹太科学家Feldberg合作研究乙酰胆碱的德国科学家Otto Kraye是世界历史上较为罕见的为了原则不惜失去工作和生活条件、为他人不惜损害自己利益的科学家。他在1933年获得德国一所大学的教授职位，他不仅口头拒绝，且书面声明不接受的原因是认为该大学撤销前任犹太人工作不公平，所以他不仅不能继任，而自己不能对犹太教授遭遇不公还保持沉默。Kraye因此被禁止在德国大学任职、不能用公共图书馆。他于1933年底被迫离开德国，经英国、黎巴嫩，1937到美国哈佛医学院，1939年起任药理系主任至1966年。1959年，Kraye邀请Stephen Kuffler到哈佛药理系，Kuffler带了Hubel和Wiesel等加入哈佛。1966年，Kuffler以自己和学生等为起始，建立世界上第一个神经生物学系。

注5：Ulf S. von Euler出生于科学世家，其五代曾祖为数学家欧拉(Leonard Euler, 1707-1783)，其外公Per Teodor Cleve (1840-1905)发现过两个化学元素、还对另两个化学元素的发现有贡献，父亲Hans von Euler-Chelpin (1873-1964)为1929年诺贝尔化学奖得主，母亲Astrid Cleve (1875-1968)为瑞典第一位女科学博士。1931年他与英国药理学家合作发现第一个神经肽(P物质)(Euler and Gaddum, 1931)，1935年他和英国的Goldblatt分别独立发现前列腺素(Euler, 1935, 1936; Goldblatt, 1935)，1946年他证明去甲肾上腺素是交感神经的神经递质(Euler, 1946)。

参考文献

- Abel JJ 1898 On epinephrin, the active constituent of the suprarenal capsule and its compounds. *Proceedings of American Physiological Society* 3:4-5.
- Abel JJ (1899) Über den blutdruckerregenden Bestandtheil der Nebenniere, das Epinephrin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 28:318-362.
- Abel JJ (1901). Further observations on epinephrine. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 12:80-84.
- Abel JJ (1927) Chemistry in relation to biology and medicine with especial reference to insulin and other hormones. *Science* 66:307-346.
- Abel JJ and Crawford AC (1897) On the blood pressure raising constituent of the suprarenal capsule. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 8:151-157.
- Addison T (1855) On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. Highley, London.
- Aldrich TB (1901) A preliminary report on the active principle of the suprarenal gland. *American Journal of Physiology* 5:457-461.

- Ahlquist RPA (1948) A study of the adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology* 155:586–600.
- Aprison MH and Werman R (1965) The distribution of glycine in cat spinal cord and roots. *Life Sciences* 4:2075-2083.
- Axelrod J (1957) O-methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo. *Science* 126:400-401.
- Axelrod J and Tomchick R (1958) Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *Journal of Biological Chemistry* 233:702-705.
- Axelrod J, Weil-Malherbe H and Tomchick R (1959) The physiological disposition of H³-epinephrine and its metabolite metanephrine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 127:251–256.
- Bacq ZM (1975) Chemical transmission of nerve impulses: a historical sketch. Pergamon, Oxford.
- Baeyer A (1867) Mittheilungen aus dem organischen Laboratorium de Gewerbeacademie zu Berlin. I. Über das Neurin (Notes from the organic laboratory of the Gewerbeacademie in Berlin. I on the neurin). *Justus Liebig's Annalen der Chemie* 142:322-326.
- Barger G and Dale HH (1910a) Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *Journal of Physiology* 41:19-59.
- Barger G and Dale HH (1910b). A third active principle in ergot extracts. *Proceedings of the Chemical Society of London* 26:128-129.
- Barcroft H and Talbot JF (1968). Oliver and Schafer's discovery of the cardiovascular action of suprarenal extract. *Postgraduate Medical Journal* 44:6-8.
- Bennett MR (1999) The early history of the synapse: from Plato to Sherrington. *Brain Research Bulletin* 50:95-118.
- Bernard C (1857) Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. JB Baillière, Paris.
- Bernard C (1858) Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux, Baillière, Paris.
- Bett WR (1954) Jokichi Takamine (1854-1922): Discover of adrenaline. *Chemist and Druggist* 20:523.
- Black JW and Stephenson JS (1962) Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 280:311-314.
- Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH and Dornhorst AC (1964). A new adrenergic beta receptor antagonist. *Lancet* 283:1080–1081.
- Black JW, Duncan WAM and Shanks RG (1965) Comparison of some properties of pronethalol and propranolol. *British Journal of Pharmacology* 25:577-591.
- Blaschko H, Richter D, Schlossmann H (1937) The inactivation of adrenaline. *Journal of Physiology* 90:1-19.
- Blaschko H (1939) The specific action of l-dopa decarboxylase. *Journal of Physiology* 96:50P-51P.
- Blaschko H (1957) Metabolism and storage of biogenic amines. *Experientia* 13:9-12.
- Brodie TG, Dixon WE (1904) Contributions to the physiology of the lungs: Part II. On the innervation of the pulmonary blood vessels; and some observations on the action of suprarenal extract. *Journal of Physiology* 30:476-502.
- Brown GL and Feldberg W (1936) The acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion. *Journal of Physiology* 88:265-283.

- Cajal SR (1888a) Estructura de los centros nerviosos de las aves. *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica* 1:1-10.
- Cajal SR (1888b) Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo. *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica* 1:33-49.
- Cajal SR (1892) El nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos. *Rev Ciênc Med* 18:457-476.
- Cajal SR (1909) Histology of the nervous system of man and vertebrates (1909–1911), vols. 1 and 2. (L. Azoulay, Spanish trans.; N. Swanson and L. W. Swanson, French trans.). New York: Oxford University Press; 1995
- Cajal RS(1917). *Recuerdos de mi Vida*, Moya, Madrid.
- Cannon WB, Rosenblueth A (1933) Sympathin E and Sympathin I. *American Journal of Physiology* 104:557-574.
- Carlson A (1959) The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Review* 11:490-493.
- Carlson A, Lindqvist M, Magnusson T and Waldeck B (1958) On the presence of 3-hydroxytyramine in the brain. *Science* 127:471.
- Chang HC and Gaddum JH (1933) Choline esters in tissue extracts. *Journal of Physiology* 79:255-258.
- Christison R (1855) On the properties of the ordeal bean of Old Calabar, Western Africa. *Edinburg Medical Journal* 1:193–204.
- Clark AJ (1926a) The reaction between acetyl choline and muscle cells. *Journal of Physiology* 61:530-546.
- Clark AJ (1926b) The antagonism of acetyl choline by atropine. *Journal of Physiology* 61:547-556.
- Clark AJ (1933) The mode of action of drugs on cells. Edward Arnold and Co., London.
- Curtis DR and Watkins JC (1959) Chemical excitation of spinal neurones. *Nature* 183:611-612.
- Curtis DR and Watkins JC (1960) The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids. *Journal of Neurochemistry* 6:117-141.
- Curtis DR and Watkins JC (1963) Acidic amino acids with strong excitatory actions on mammalian neurones. *Journal of Physiology* 166:1-14.
- Dakin HD (1905) The synthesis of a substance allied to adrenaline. *Proceedings of the Royal Society (London) Series B* LXXVI:491–497.
- Dale HH (1914) The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 6:147-190.

- Dale HH (1933) Nomenclature of fibres in the autonomic system and their effects. *Journal of Physiology* 33:10P-11P.
- Dale HH (1934) Pharmacology and nerve-endings. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 28:319-330.
- Dale (1958) Arthur James Ewins, 1882-1958. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 13:81-91.
- Dale HH and Dudley HW (1929) The presence of histamine and acetylcholine in the spleen of the ox and horse. *Journal of Physiology* 68:97-123.
- Dale HH, Feldberg W and Vogt M (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *Journal of Physiology* 86: 353-380.
- Dale HH and Laidlaw PP (1910). The physiological action of imidazolethyl-amine. *Journal of Physiology* 41:318-344.
- Davenport HW (1982) Historical articles: epinephrine(e). *The Physiologist* 25:76-82.
- Davenport HW (1991). Early history of the concept of chemical transmission of the nerve impulse. *The Physiologist* 34:129-190.
- De Carlos JA, Borrell J (2007) A historical reflection of the contributions of Cajal and Golgi to the foundations of neuroscience. *Brain Research Review* 55:8-16.
- De Robertis EDP and Bennett HS (1954) Sub-microscopic vesicle component in the synapse. *Federation Proceedings* 13:35.
- De Robertis EDP, Bennett HS (1955) Some features of the sub-microscopic morphology of the synapses in frog and earthworm. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 1:47-55.
- DeFelipe J (2010). From the connectome to the synaptome: an epic love story. *Science* 330:1198-1201.
- Del Castillo J and Katz B (1954) Quantal components of the end-plate potential. *Journal of Physiology* 124:560-573.
- Del Castillo J and Katz B (1956) Biophysical aspects of neuromuscular transmission. *Progress in Biophysics* 6:121-170.
- Del Castillo J and Stark L (1952) The effect of calcium ions on the motor end-plate potentials. *Journal of Physiology* 116:507-515.
- Deng BW, Li Q, Liu XX, Cao Y, Li BF, Qian YJ, Xu R, Mao RB, Zhou EX, Huang J and Rao Y (2019) Chemoconnectomics: mapping chemical transmission in *Drosophila*. *Neuron* 101:876-893.
- Dixon WE and Hamill P (1909) The mode of action of specific substances with special reference to secretin. *Journal of Physiology* 38:314-336.
- du Bois-Reymond E (1877) *Gesammelte Abhandlungen zur Allgemeinen Muskel-und Nervenphysik*. Veit & Co., Leipzig.
- Eccles JC (1976) From electrical to chemical transmission in the central nervous system. *Notes and Records of the Royal Society of London* 30:219-230.
- Eccles JC, Fatt P and Koketsu K (1954) Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. *Journal of Physiology* 126:524-562.
- Ehrlich P (1878) Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Thesis, Leipzig University.
- Ehrlich P (1885) Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus. Eine farbenanalytische Studie. Habilitation-thesis. Berlin: Hirschwald.
- Ehrlich P (1897) Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. *Klinisches Jahrbuch* 6:299-326.

- Ehrlich P (1900) On immunity with special reference to cell life. *Proceedings of the Royal Society (London) Series B* 66:424-448.
- Ehrlich P (1907a) On Immunity With Special Reference to the Relationship Between Distribution and Action of Antigens. *Journal of the Royal Institute of Public Health* 15:321-340.
- Ehrlich P (1907b) Chemotherapeutic studies on Trypanosomes. The Third Harben Lectures *Journal of the Royal Institute of Public Health* 15:449-456.
- Ehrlich P (1913) Chemotherapie. *Proceedings of the 17th Congress of Medicine* 505-518.
- Ehrlich P and Morgenroth J (1900) Über Hämolyse. Dritte Mittheilung. *Berl Klin Wochensh* 37:453-458.
- Elliot TR (1904) On the action of adrenalin. *Journal of Physiology* 31(Supplement):xx-xxi.
- Elliot TR (1905) On the action of adrenalin. *Journal of Physiology* 32:401-467.
- Engelhart E and Loewi O (1930) Fermentative Azetylcholin-spaltung im Blut und ihre Hemmung durch Physostigmin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 150:1-13.
- Erspamer V (1940) Pharmakologische Studien über Enteramin. I. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 196:343-354.
- Erspamer V and Viali M (1937) Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. Nota I. Estratti alcoolici di mucosa gastrica e loro reazioni. Nota II. Prove di controllo su estratti gastrici vari. Nota III. Comportamento della sostanza specifica delle enterocromaffini di fronte ad alcuni agenti precipitanti. Nota IV. La sostanza specifica delle enterocromaffini non può essere adrenalina. Nota V. Comportamento della sostanza specifica delle enterocromaffini di fronte ai solventi organici. Nota VI. Sulla azione biologica di estratti bruti di mucosa gastrica di coniglio. *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia* 51:357-363.
- Erspamer V and Asero B (1952) Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 169:800-801.
- Euler USv (1935) Über die spezifische Blutdrucksenkende Substanz des Menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. *Klinische Wochenschrift* 14:1182-1183.
- Euler USv (1936) On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *Journal of Physiology* 88:213-234.
- Euler USv (1946) A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline. *Acta Physiologica Scandinavia* 12:73-97.
- Euler USv (1948) Identification of the sympathomimetic ergone in adrenergic nerves of cattle (Sympathin N) with laevo-noradrenaline. *Acta Physiologica Scandinavia* 16:63-74.
- Euler USv (1956) Noradrenaline. Chemistry, physiology, pharmacology and clinical aspects. Charles C Thomas, Springfield, US.
- Ewins AJ (1914) Acetylcholine, a new active principle of ergot. *Biochemical Journal* 8:44-49.
- Falck B, Hillarp N-Å, Thieme G, Torp A (1962) Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 10:348-354.
- Fatt P and Katz B (1950) Some observations on biological noise. *Nature* 166:597-598.
- Fatt P and Katz B (1952) Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *Journal of Physiology* 117:109-128.

- Feldberg WS (1970) Henry Hallet Dale 1875-1968. *Biographic Memoirs of Fellows of the Royal Society* 16:77-174.
- Feldberg WS (1976) The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. *Journal of Physiology* 256:89-91.
- Feldberg W and Gaddum JH (1934) The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion. *Journal of Physiology* 81:305-319.
- Feldberg W and Kraye O (1933) Das Auftreten eines azetylcholinartigen Stoffes im Herzvenenblut von Warmblütern bei Reizung der Nervi vagi. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv der experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 172:170-193.
- Feldberg W and Minz B (1934) Das Auftreten eines acetylcholinartigen Stoffes im Nebennierenvenenblut bei Reizung der Nervi splanchnici. *Pflüger's Archiv für gesamte Physiologie* 233:657-682.
- Feldberg W and Toh CC (1953) Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract. *Journal of Physiology* 119:352-356.
- Feng TP (1936a) Studies on the neuromuscular junction. I. The inhibition at the neuromuscular junction. *Chinese Journal of Physiology* 10:417-434.
- Feng TP (1936b) Studies on the neuromuscular junction. II. The universal antagonism between calcium and curarizing agencies. *Chinese Journal of Physiology* 10:513-528.
- Feng TP and Shen SC (1937) Studies on the neuromuscular junction. III. The contracture in eserinated muscle produced by nerve stimulation. *Chinese Journal of Physiology* 11:51-70.
- Fischer E (1894) Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 27:2985-2993.
- Florey E (1954). An inhibitory and an excitatory factor of mammalian central nervous system, and their action on a single sensory neuron. *Archives Internationales de Physiologie* 62:33-53.
- Florey E and McLennan H (1955) The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission. *Journal of Physiology* 129:384-392.
- Fontana F (1760) Dissertation épistolaire adressée au R. P. Urbain Tosetti. In: Haller, A., ed. Mémoires sur les parties sensibles et irritables du corps animal, vol. 3. Lausanne: S. D'Arnay; 157-243.
- Fontana F (1781) Traité sur le Venin de la Vipère sur les Poisons Américains, sur le Laurier-Cerise, et Quelques Autres Poisons Végétaux, 2 vols. (J. Skinner, trans.). Florence.
- Forel A (1887) Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin)* 18:162-198.
- Fränkel S (1897) Physiological action of the suprarenal capsules. *Journal of Chemical Society Abstracts* 72:63-64.
- Fraser TR (1872) An experimental research on the antagonism between the actions of physostigma and atropia. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh* 26:529-618.
- Fühner H (1917) Die chemische Erregbarkeitssteigerung glatter Muskulatur. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 82:51-80.
- Fühner H (1918) Ein Vorlesungsversuch zur Demonstration der erregbarkeitssteigernden Wirkung des Physostigmins. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 82:81-85.
- Fürth Ov (1900) Zur Kenntniss der brenzcatechinähnlichen Substanz der Nebennieren. III. Mittheilung. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 29:105-123.

- Gaddum JH (1937) The quantitative effects of antagonistic drugs. *Journal of Physiology* 89:7P-8P.
- Gasser HS and Erlanger J (1922) A study of the action currents of nerve with the cathode ray oscillograph. *American Journal of Physiology* 62:496-524.
- Gaskell WH (1916) The involuntary nervous system. Longmans, Green and Co., London.
- Geiger and Hesse (1833) Fortgesetzte Versuche über Atropin. *Annalen* 6:44-65.
- Gerlach J (1871) Von den Rückenmarke. Salvat Editores S.A., In: Stricker S (ed) Handbuch der Lehre von den Geweben. Engelmann, Leipzig, pp 665-693.
- Goldblatt MW (1935) Properties of human seminal plasma. *Journal of Physiology* 84:208-218.
- Golgi C (1886a) Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervosa. Milano: Hoepli.
- Golgi C (1886b) Sur l'anatomie microscopique des organes centraux dusyste`me nerveux. *Archives Italiennes de Biologie* 7:15-47.
- Golgi C (1873) Sulla struttura della sostanza grigia del cervello, *Gazzetta Medica Italiana. Lombardia* 33:244-246.
- Goodall McC and Kirshner N (1957) The biosynthesis of adrenaline and noradrenaline by adrenal slices. *Journal of Biological Chemistry* 226:213-221.
- Goodall McC and Kirshner N (1958) Biosynthesis of epinephrine and norepinephrine by sympathetic nerves and ganglia. *Circulation* 17:366-371.
- Gurin S and Delluva AM (1947) The biological synthesis of radioactive adrenaline from phenylalanine. *Journal of Biological Chemistry* 170:545-550.
- Hare MLC (1928) Tyramine oxidase. I. A new enzyme system in liver. *Biochemical Journal* 22:968-979.
- Harley G (1863) A brief account of the literary history, botanical characters, and their therapeutical properties of the ordeal bean of Old Calabar. *British Medical Journal* 5:262-5.
- Hertting G and Axelrod J (1961) The fate of tritiated noradrenaline at the sympathetic nerve endings. *Nature* 192:172-173.
- Hill AV (1909) The mode of action of nicotine and curari, determined by the form of the contraction curve and the method of temperature coefficients. *Journal of Physiology* 39:361-373.
- His W (1886) Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln. *Abhandlungen der Mathematisch-Physikalische Klasse der Königlich Sächsische Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig* 13:147-209.
- His W (1889) Die Neuroblasten und deren Entstehung im embryonalen Mark. *Abhandlungen der Mathematisch-Physikalische Klasse der Königlich Sächsische Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig* 15:311-372.
- Holtz P, Heise R and Luedtke K (1938) Enzymatic destruction of L-dopa by the kidney. *Archive of Experimental Pathology and Pharmacology* 191:87-118.
- Hunt, R. (1900) Note on a blood pressure lowering body in the suprarenal gland. *American Journal of Physiology* 3, xviii-xix.
- Hunt R, Taveau RDM (1906) On the physiological action of certain cholin derivatives and new methods for detecting cholin. *British Medical Journal* 2:1788-1789.
- Julian PL and Pikl J (1935) Studies in the Indole Series. III. On the Synthesis of Physostigmine. *Journal of the American Chemical Society* 57:539-544.
- Kahlson G and MacIntosh FC (1939) Acetylcholine synthesis in a sympathetic ganglion. *Journal of Physiology* 96:277-292.

- Kahn RH (1926) Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 214:482-498.
- Kleinzeller A (1997) Ernest Overton's contribution to the cell membrane concept: a centennial appreciation. *News in Physiological Sciences* 12:49-53.
- Koch-weser J and Schechter P (1978) Schmiedeberg in Strassburg 1872-1918: the making of modern pharmacology. *Life Sciences* 22:1361-1371.
- Kölliker J (1896) Handbuch de Gewebelehre des Menschen, 6th ed., vol. 2, Nervensystem des Menschen und der Thiere. Leipzig: W. Engelmann.
- Kühne W (1862) Über die peripherischen Endorgane der motorischen Nerven. Leipzig: Engelmann.
- Kühne W (1871) Nerv- und Muskelfaser (1869). In: Stricker S (ed) Handbuch der Lehre von den Geweben. Engelmann, Leipzig, pp 147-169.
- Kwiatkowski H (1943) Histamine in nervous tissue. *Journal of Physiology* 102:32-41.
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP and Brown TG (1967a) Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214:597-598.
- Lands AM, Luduena FP and Buzzo HJ (1967b) Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sciences* 6:2241-2249.
- Langer SZ (1974) Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochemical Pharmacology* 23:1793-1800.
- Langley JN (1878) On the physiology of the salivary secretion. Part II. On the mutual antagonism of atropin and pilocarpin, having especial reference to their relations in the sub-maxillary gland of the cat. *Journal of Physiology* 1:339-369.
- Langley JN (1898) On the union of cranial autonomous (visceral) fibres with the nerve cells of the superior cervical ganglion. *Journal of Physiology* 23:240-270.
- Langley, JN (1901a) On the stimulation and paralysis of nerve-cells and of nerve-endings. Part I. *Journal of Physiology* 27: 224-36.
- Langley JN (1901b) Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. *Journal of Physiology* 27:237-256.
- Langley JN (1905) On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and curari. *Journal of Physiology* 30:374-413.
- Langley JN (1906) On nerve endings and on special excitable substances in cells. *Proceedings of the Royal Society of London Series B* 78:170-194.
- Langley JN (1908) On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of "receptive" substances" Part III. The reaction of frog's muscle after denervation. *Journal of Physiology* 37:285-300.
- Langley JN (1921) The autonomous nervous system. W Heffer, Cambridge.
- Langley JN, Dickinson WL (1889) On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connexion of different classes of nerve fibres with them. *Proceedings of the Royal Society of London* 46:423-431.
- Lewandowsky M (1899) Über die Wirkung des Nebennierenextractes auf die glatten Muskeln, im Besonderen des Auges. *Pflüger's Archiv für Anatomie und Physiologie* 1899:360-366.
- Liebreich O (1865) Über die chemische Beschaffenheit der Gehirnssubstanz. *Justus Liebigs Annalen der Chemie und Pharmacie* 134:29-44.

- Loewi O (1921) Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. *Pflüger's Archiv für der gesamte Physiologie* 189:239-242.
- Loewi O (1953) From the workshop of discoveries. p.33, University of Kansas Press, Lawrence.
- Loewi O and Navratil E (1926a) Über das Schicksal des Vagusstoffs. *Pflüger's Archiv für der gesamte Physiologie* 214:678–688.
- Loewi O and Navratil E (1926b) Über den Mechanismus der Vaguswirkung von Physostigmin und Ergotamin. *Pflüger's Archiv für der gesamte Physiologie* 214:689–696.
- López-Muñoz F and Alamo C (2009) Historical evolution of the neurotransmission concept. *J Neural Transm* 116:515-533.
- Lundberg JM (1996) Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacological Reviews* 48:113-178.
- MacIntosh FC and Oborin PE (1953) Release of acetylcholine from intact cerebral cortex. *Abstracts of the 19th International Physiological Congress* 580–581.
- Maehle A-H (2004) “Receptive Substance”: John Newport Langley (1852-1925) and his path to a receptor theory of drug action. *Medical History* 48:153-174.
- Mann PJG, Tennenbaum M and Quastel JH (1938) On the mechanism of acetylcholine formation in the brain in vitro. *Biochemical Journal* 32: 243–261.
- Mein HFG (1831) Über die Darstellung des Atropins in Weissen Kristallen. *Annalen der Pharmacie* 6:67-72.
- Minz B (1932a) Pharmakologische Untersuchungen am Blutegelpräparat, zugleich eine quantitative Methode zum Nachweis von Azetylcholin, Histamin und Adrenalin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 167:85–87.
- Minz B (1932b) Pharmakologische Untersuchungen am Blutegelpräparat, zugleich eine Methode zum biologischen Nachweis von Azetylcholin bei Anwesenheit anderer pharmakologisch wirksamer körpereigener Stoffe. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 168:292–304.
- Montagu KA (1957) Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. *Nature* 180:244-245.
- Moore B (1895) On the chemical nature of a physiologically active substance occurring in the suprarenal gland. *Journal of Physiology* 17:xiv-xvii.
- Moran HC and Perkins ME. 1958. Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 124:223-237.
- Mott FW and Halliburton WD (1899) The physiological action of choline and neurine. *British Medical Journal* 1:1082-1083.
- Müller J (1840) Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen, 4th ed., vol. 1. Koblenz: J. Holscher; 583.
- Nabarro DN (1895) The proteins of suprarenal capsules. *Journal of Physiology* 17:xvii-xviii.
- Nachmansohn D (1961) Chemical factors controlling nerve activity. *Science* 134:1962-1968.
- Nagai N 長井長義 (1892) 漢藥麻黃成分研究成績. 藥學雜誌 120:109-114.
- Nansen F (1887) The structure and combination of the histological elements of the central nervous system. Bergen: Bergen Mus. Aarsberetning.

- Oliver G and Schäfer EA (1895) The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. *Journal of Physiology* 18:230-276.
- Palade GE and Palay SL (1954) Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. *Anatomic Record* 118:335-336.
- Palay SL (1954) Electron microscope study of the cytoplasm of neurons. *Anatomic Record* 118:336.
- Palay SL and Palade GE (1958) Synapses in the central nervous system. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. 2(Suppl):193-202.
- Parascandola J and Jasensky R (1974) Origins of the receptor theory of drug action. *Bulletin of the History of Medicine* 48:199-220.
- Pauly H (1903) Zur Kenntniss des Adrenalins. I *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 36:2944-2949.
- Pauly H (1904) Zur Kenntniss des Adrenalins. II *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 37:1388-1401.
- Pinner A, Wolffenstein R (1891). Über Nicotin. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 24:1373-1377.
- Pinner A (1893a) Über Nicotin. Die Constitution des Alkaloïds. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 26:292-305.
- Pinner A (1893b) Ueber Nicotin. I. Mitteilung. *Archiv der Pharmazie* 231:378-448.
- Plattner F (1926) Der Nachweis des Vagusstoffes beim Säugetier. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 214:112–129.
- Powell CE, Slater IH, LeCompte L and Waddell JE (1958) Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 122:480–488.
- Proudfoot A (2006) The early toxicology of physostigmine: a tale of beans, great men and egos. *Toxicology Review* 25:99–138.
- Prüll C-R (2003) Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. *Medical History* 47:332-56.
- Prüll C-R, Maehel A-H, Halliwell RF (2009) A short history of the drug receptor concept. Palgrave MacMillan, Houndmills.
- Quastel JH, Tennenbaum M and Wheatley AHM (1936) Choline ester formation in, and choline esterase activities of, tissues, in vitro. *Biochemical Journal* 30:1668–1681.
- Rall TW, Sutherland EW and Berthet J (1957) The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. IV. *Journal of Biological Chemistry* 224:463-475.
- Rao Y (2019) The first hormone: adrenaline. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 30:331-334.
- Rapport MM, Green AA and Page IH (1948a). Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *Journal of Biological Chemistry* 174:735-741.
- Rapport MM, Green AA and Page IH (1948b). Crystalline serotonin. *Science* 108:329-330.
- Robbins J (1958) The effects of amino acids on the crustacean neuro-muscular system. *Anatomical Record* 132:492-493.
- Roberts E and Frankel S (1950) γ -aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *Journal of Biological Chemistry* 187:55-63.
- Robertson JD (1953) Ultrastructure of two invertebrate synapses. *Proceedings of the Societies of Experimental Biology and Medicine* 82:219-223.

- Robertson JD (1960) Electron microscopy of the motor end-plate and the neuromuscular spindle. *American Journal of Physical Medicine* 39:1-43.
- Schäfer EA (1908) On the present condition of our knowledge regarding the functions of the suprarenal capsules. *British Medical Journal* 1(2474) 1277-1281.
- Schmiedeberg O and Koppe R (1869) Das Muscarin. Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes. Verlag von FCW Vogel, Leipzig.
- Sherrington CS (1897) The central nervous system. In A Textbook of Physiology, 7th ed, Ed., M Foster, Part III, p. 929, Macmillan, London.
- Silverstein AM (2002) Paul Ehrlich's receptor immunology: the magnificent obsession. San Diego, Academic Press.
- Starling EH (1905) On the chemical correlations of the functions of the body. *Lancet* 2:339-341.
- Stedman E, Stedman E (1937) The mechanism of the biological synthesis of acetylcholine. *Biochemical Journal* 31:817-827.
- Stolz F (1904) Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzcatechin. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 37:4149-4154.
- Strecker A (1862) Über einige neue Bestandteile der Schweinegalle. *Justus Liebigs Annalen der Chemie und Pharmacie* 123:964-965.
- Sutherland EW and Rall TW (1957) The properties of an adenine-ribonucleotide produced with cellular particles, ATP, Mg⁺⁺, and epinephrine or glucagon. *Journal of American Chemical Society* 79:3608.
- Takamine J (1901) Adrenalin, the active principle of the suprarenal glands, and its mode of preparation. *American Journal of Pharmacy* 73:523-531.
- Takamine J (1902) The isolation of the active principle of the suprarenal gland. *Journal of Physiology* 27:29-30.
- Tansey EM (2006) Henry Dale and the discovery of acetylcholine. *Comptes Rendus Biologies* 329:419-425.
- Twarog BM and Page IH (1953) Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *American Journal of Physiology* 175:157-161.
- Udenfriend S (1950) Identification of gamma-aminobutyric acid in brain by the isotope derivative method. *Journal of Biological Chemistry* 187:65-69.
- Udenfriend S and Wyngarden JB (1956) Precursors of adrenal epinephrine and norepinephrine in vivo. *Biochem et Biophys Acta* 20:48-52.
- Valenstein ES (2005) The wars of the soups and the sparks: the discovery of neurotransmitters and the dispute over how nerves communicate, New York: Columbia University Press.
- Vialli M and Erspamer V (1937) Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. Nota VII Osservazioni critiche su alcuni problemi inerenti alla istochimica delle enterocromaffini. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* 27:81-89.
- Waldeyer HW (1891) Über einige neuere Forschungen im Gebiete der Anatomie des Centralnerven Systems. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 17:1213-1218.
- Weill CL, McNamee MG and Karlin A (1974) Affinity-labeling of purified acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 61:997-1003.
- Willstätter R (1901) Umwandlung von Tropicin in Tropin (Conversion of tropidine into tropine). *Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin* 34:3163-5.

- Wolfe DE, Potter LT, Richardson KC and Axelrod J (1962) Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axons by electron-microscopic autoradiography. *Science* 138:440–442.
- Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D (2005). Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biological Psychiatry* 58:74-77.
- Yamashima T (2002) Research note on the adrenaline by Keizo Uenaka in 1900. *Biomedical Research* 23:1-10.

阅读

Elliot TR (1905). On the action of adrenalin. *Journal of Physiology* 32:401-467.

Dale HH, Feldberg W and Vogt M (1936) Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *Journal of Physiology* 86: 353-380.