
專題報告集

上海第一医学院药理教研组

1963年7月

目 录

1. 肾上腺素神经受体	1
2. 儿茶酚胺对组织的结合	10
3. 儿茶酚胺对心脏代谢的影响(糖代谢)	17
4. 肾上腺髓质分泌的生理调节与药物影响	28
5. 交感抗素与“抗交感素”的药理	43
6. 麻黄硷对心肌与平滑肌的作用及其机制	53
7. 利血平释放儿茶酚胺的意义及机制	69
8. 某些萝芙木中生物碱的药理	95
9. 萝芙木属植物中非利血平型生物硷的药 理作用	101
10. 胍乙啶的药理	113
11. 实验性心脏颤动	128
12. 心脏颤动及其机制	138
13. 抗颤药的药理	155
14. 心脏膜电位的测定及药物的影响	188
15. Sinomenine 的药理	217
16. 组织胺在痛觉中的意义	228
17. 噻嗪类化合物的药理	237
18. 实验性哮喘与支气管平滑肌痉挛的研究 方法	247
19. 化疗药物对于病原生物的作用机制	259
20. 治疗精神病的药物——镇定剂、中枢性 松弛剂抗抑郁剂的药理与应用	272

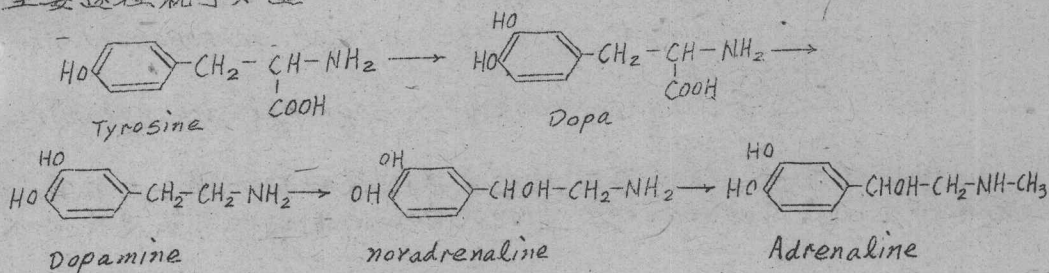
肾上腺素能神经受体

裴曼云

目前作用于传出神经系统的药物在肾上腺素模拟药和对抗药部份进展得很快，无论在药物种类上和临床用途上都比较广而多。关于药物作用上化构关系都有比较详细的介。但是药物对效应器细胞的作用机理尚不十分清楚。最近一二十年主要在肾上腺素能神经受体的分类方面做了不少研究，且有很大发展。在受体本质研究得到一定启发。19世纪欧利厘大胆设想所提出的受体概念，适用于阐明今天20世纪药理学的作用机构，看来沿此途径继续探求，对受体本质可能会完全认识。

肾上腺素能神经介质研究简单介绍

1904年英国剑桥大学念生理的学生 Elliot，曾首先提出交感神经末梢释放肾上腺素物质而作用于效应器，但并非以实验来直接证明。1921年 Loewi 用离体蛙心发现 Parasympathin。1931年 Cannon 和 Basg 提出了交感神经末梢释放物质是 Sympathin。当用生物和化学方法能够定量测定组织和体液中微量拟交感神经胺类化合物后，肾上腺素能神经介质成份才能比较明确了介。这个工作应归功于1946年 Euler，他研究了交感神经释放的介质中以去甲肾上腺素为主，此外有少量肾上腺素。随后 Gaddum, Goodwin 和其他科学工作者都证实了这一点。现在知道肾上腺素髓质释放的介质以“肾上腺素”为主，去甲肾上腺素次之。1954年 Lockett 从肾上腺提取液中分离得到类似异丙基去甲肾上腺素物质。1956年又在刺激交感神经链后于肺静脉血液里获得了与异丙基去甲肾上腺素无区别的物质。于是至今认为肾上腺素能神经释放的介质至少有三种：肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素，它们对效应器的作用规律亦有所了介。近年来化学生物发展迅速，神经介质的研究不仅限于多知道几个成份，而对介质的代谢就是它们在机体内的来龙去脉也进行了很多研究。如现在已知道去甲肾上腺素是一个神经激素又是肾上腺素的前身，根据机体形成肾上腺素的主要途径就可知道



关于肾上腺素能神经介质的研究具有丰富的材料，这里作简单的介绍对了解受体的研究近况有帮助。

肾上腺素能神经受体的分类研究

药物作用于受体而使机体表现反应，这样一个概念是1905年 Langley 所首先提出，用来解释箭毒对横纹肌的作用。传出神经的介质和作用于传出神经系统的药物如何作用于机体而表现反应，现在认为且有许多事实证明是通过受体的作用而发挥的。在肾上腺素能神经受体分类研究上以 Ahlquist 的 Alpha 和 Beta 分类法占有重要地位。平滑肌的兴奋属于 Alpha 受体，平滑肌的抑制和心脏的兴奋属于 Beta 受体，但还有二点例外不符合于肾上腺素能神经受体的二元论，一是肠肌的抑制，一是糖元的酵解，各家报告的受体尚不一致，Ahlquist 分类法似不适用。今将受体的分类研究分述如下：

1906年 Dale 根据麦角生物碱对抗肾上腺素和交感神经对机体效应器的兴奋作用而不能对抗其抑制作用，因此将肾上腺素能神经受体分为两种，一是肾上腺素兴奋而麦角生物碱又可“麻痹”的，一是肾上腺素抑制而麦角生物碱又不可“麻痹”的。按如此分类法则尚无一个药物既能对抗平滑肌的兴奋又能对抗心肌的兴奋。

1937年 Cannon 和 Rosenblueth 曾假定 Sympathin E 和 Sympathin I 两种介质。他们认为刺激肾上腺素能神经后，其末梢放出肾上腺素，后者和两个接受物质中的一个结合而成 Sympathin E 随血循环具有兴奋作用与另一个接受物质结合则成 Sympathin I，具有抑制作用，但并未找到提纯交感神经胺化合物与 Sympathin E 和 I 相互一致。因此按接受物质不同来说明受体的分类，不能令人满意。

1948年 Ahlquist 用六个胺类化合物其结构与肾上腺素相似：

- (1) dl (3-4 dihydroxyphenyl) iso-propanolamine (methyl Art.)
- (2) dl (3-4 dihydroxyphenyl) lthanolamine (Art.)
- (3) (4) dl 和 l (3-4 dihydroxyphenyl) methyl ethanolamine (dlepi, lepi).
- (5) dl (3-4 dihydroxyphenyl) methyl isopropanolamine (methyl epi).
- (6) dl (3-4 dihydroxyphenyl) isopropyl ethanolamine (N-iso-art.).

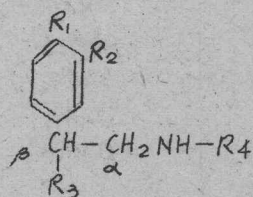
用同等克分子量为单位的剂量来比较对狗、猫、大白鼠，兔各种在位和离体脏器所产生的兴奋和抑制的作用强度有何不

同。实验结果见表1。六个药物对血管，子宫，瞬膜瞳孔放大肌，输尿管等兴奋作用的强度相互比较其强度排列次序完全一致。L-epi > dl-epi > art > methyl art > methyl-epi > N-iso-art。六个药物对肠肌抑制作用的强度相互比较其结果亦与此相同。对血管扩张，子宫抑制，心脏兴奋等的作用强度排列顺序六个药物间亦相一致，但序次与前面对血管收缩等的结果不相同。而又不完全颠倒。排列次序为：N-iso-art > L-epi > methyl-epi > dl-epi > methyl art > art。根据以上结果 AHLquist 认为大部份效应器的兴奋功能（如血管收缩、子宫、瞬膜、输尿管、瞳孔放大肌兴奋）和一种重要抑制功能（肠肌松弛）均属于 Alpha 受体，大部份效应器的抑制功能（如血管扩张，支气管、子宫抑制）和一种兴奋功能（心脏兴奋）均属 Beta 受体。又发现肾上腺素对两种受体都有较强的作用，异丙基去甲肾上腺素对 Beta 受体作用强。去甲肾上腺素对 Beta 受体弱而对 Alpha 受体强。关于其他效应器如脾脏，膀胱，腺体，糖元酶等，rectores pilorum 尚未试定。

表1. 胺类化合物的作用强度比较

受体	作用强度之次序					
	最强 —————→ 最弱					
血管收缩	L-epi	dl-epi	art	methyl-art	methyl-epi	N-iso-art
子宫兴奋	"	"	"	"	"	"
瞬膜兴奋	"	"	"	"	"	"
瞳孔辐射肌兴奋	"	"	"	"	"	"
输尿管兴奋	"	"	"	"	"	"
肠肌抑制	"	"	"	"	"	"
血管扩张	N-iso-art	L-epi	methyl-epi	dl-epi	methyl-art	art
子宫抑制	"	"	"	"	"	"
心肌兴奋	"	"	"	"	"	"

1952年 Land 用拟交感神经胺化合物在各种动物身上进行整体，在位和离体的急性试验，所试化合物基本构造相似：



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{OH}$

$\text{R}_4 = \text{CH}_3$ 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

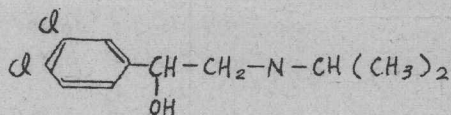
在化构中取代不同 R 基团，观察血压，心脏，支气管，肠管，子宫兴奋和抑制作用强度的不同与化构的关系。发现苯环上间位羟基与兴奋作用有关， β 碳上醇基与抑制作用有关。升高血压作用与离体平滑肌兴奋的作用规律相近，降压作用与离体平滑肌抑制的作用规律相近。而所试拟交感神经胺化合物对心脏都有兴奋作用，这些化合物具有间位羟基又有 β 碳上的醇基。因此根据这样现象 Land 假定肾上腺素能神经受体可分为三种：Ac 受体（兴奋），Ar 受体（抑制）和 Acr 受体（兴奋抑制分开），Acr 受体对间位羟基和 β 碳上醇基都有亲和力。Acr 受体主要指心脏的肾上腺素能神经受体。在 Land 报告中又指出胺基接上的基团如大于甲基则变成降压作用，肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素三个药中，异丙基去甲肾上腺素降压作用与异丙基基团有关。用肾上腺素对抗药可以对抗肾上腺素的升压作用而出现降压作用，但不能对抗异丙基去甲肾上腺素的降压作用。可卡因增强肾上腺素的升压作用而对异丙基去甲肾上腺素的降压作用则无影响。肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素对心脏的作用强度比较；异丙基去甲肾上腺素 $>$ 肾上腺素，此与支气管和子宫的抑制作用强度比较的结果一致。

AHLquist 和 Land 对肾上腺素能神经受体的分类方法的相互比较见表 2。AHLquist 将抑制其他平滑肌的受体与抑制肠肌的受体分开。前者属于 Alpha，后者属于 Beta，而 Land 将抑制平滑肌的受体包括抑制肠肌在内均属于一种受体，即 Ar 受体。因为药物对肠肌的作用，在实验条件不同时结果也即不同，各家报告有不一致，所以放在一起。AHLquist 将兴奋心脏的受体列为 Beta 受体。Land 则列为 Acr 受体。肝和横纹肌糖元酶介，AHLquist 列为 Alpha 受体而 Land 并未提出。相互比较来看，AHLquist 的受体分类比 Land 来得更详细，而 Land 在化构与受体作用关系上提出了进一步说明。他们两人工作在心脏和肠肌受体分类上是有不同的。这两种脏器上的受体一定有它的特殊性。

表 2 肾上腺素神经受体的分类

器官或组织	反 应	受 体 分 类	
		AHLquist	Land
平滑肌	收 缩	Alpha	Ac
平滑肌(除肠外)	松 弛	Beta	Ar
肠 肌	松 弛	Alpha	Ar
心 脏	增加速率	Beta	Acr
心 脏	增加振幅	Beta	Acr
肝和横纹肌	糖元酶介	Alpha	—

1958年 Moran 和 Perkins 为了研究心脏肾上腺素能神经受体的特殊性，用肾上腺素对抗药观察对抗肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素对心脏兴奋作用的不同。根据过去报告肾上腺素对抗药 Dibenamine, Phenoxybenzamine, Phentolamine, Piperoxan 在对抗心脏的兴奋作用上结果不一致，本文选择 DC 工作对抗药。DCI 即 Dichloroisopinephrine 化学构造：



另有 dichloroepinephrine (DCE) 和 dichloronorepinephrine (DCNE) 也有对抗心脏兴奋的作用，但作用较弱。对抗作用与苯环上二个氯有关，而异丙基接在胺基上可以增加作用强度与时间。DCI 对心脏有先兴奋后抑制的作用，抑制作用不能被阿托品对抗。麻黄碱对心脏亦有先兴奋后抑制作用，但不能对抗其他肾上腺素类似药的心脏兴奋作用。因此认为 DCI 既不能像阿托品又不像一些有抑制心脏作用的肾上腺素类药物。DCI 是一个肾上腺素对抗药，对肾上腺素能神经的兴奋作用及其他类似药有特殊对抗作用。用急性整体狗和离体兔心试验，DCI 能够对抗肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素和交感神经对心脏的兴奋作用。不论是心率快慢和振幅大小都可以对抗。用麻醉狗将迷走神经和支配心脏的交感神经切断，比较 DCI 对抗肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素和茶碱的心脏兴奋作用的不同。结果见表 3。DCI 对异丙基去甲肾上腺素的心脏兴奋作用的对抗非常显著，肾上腺素次之，而对去甲肾上腺素的对抗作用不显著，对茶碱的兴奋心脏作用无对抗作用，对其他直接兴奋心脏的 Digoxin, Ouabin, 氯化钡也无对抗作用。用麻醉狗血压试验，DCI 能增强肾上腺素的升压作用，对去甲肾上腺素的升压作用则无改变，对异丙基去甲肾上腺素的降压作用能完全对抗，但无血压倒转现象。DCI 本身对血压能产生暂时降低 DCNE 对血压有较长时间的升高，但无对抗血压升高作用。根据 DCI 有对抗交感神经和肾上腺素类似药的兴奋心脏作用又能对抗其他器官的抑制作用如异丙基去甲肾上腺素的降压作用，而对血压升高作用则无对抗作用，作者同意 A. Alquist 对肾上腺素能神经受体的分类，将心脏的肾上腺素能神经兴奋受体和其他器官的抑制受体均属于 Beta 受体，除心脏以外，所有组织器官的兴奋受体均属 Alpha 受体。

心脏的肾上腺素能神经受体自从用 DCI 来研究后又得到进一步明确。1959 年 Furchgott 于肠肌方面又作进一步研究，他

表 3

DCI对抗拟交感神经胺和茶
碱对心脏的速率的影响比较

动物	药物与剂量 (I.V.)	每分钟平均心跳次数 $\pm$ S.E.						A与B相 差的P值
		A 未用DCI			B 用DCI后 7mg/kg			
		对照	高峰	改变	对照	高峰	改变	
5只狗一 组去迷走 神经和心 脏的交感 神经切除	肾上腺素 $1\mu\text{g/kg}$	123 ± 8.9	174.0 ± 16.1	51.0 ± 7.3	162.0 ± 4.3	165.0 ± 13.9	3.0 ± 1.1	{ 对照 高峰 改变 = 0.1 = 0.1 = 0.001 = 0.001 = 0.001 = 0.001
	去甲肾上腺素 $1\mu\text{g/kg}$	124.0 ± 10.8	160.0 ± 15.9	36.0 ± 7.9	167.0 ± 15.1	168.0 ± 15.4	1.0 ± 1.7	
	异丙基去甲肾上腺素 $1\mu\text{g/kg}$	118.0 ± 6.2	214.0 ± 13.0	96.0 ± 7.0	155.0 ± 12.7	164.0 ± 13.4	9.0 ± 6.0	
5只狗一组 迷走神经 切除	异丙基去甲肾上腺素 $0.5\mu\text{g/kg}$	193.6 ± 14.6	243.6 ± 8.1	50.2 ± 6.8	184.6 ± 8.3	185.0 ± 8.8	0.4 ± 0.2	{ = 0.5 = 0.001 = 0.001
5只狗一组 迷走神经 切除	茶碱 10mg/kg	178.0 ± 12.3	214.0 ± 12.3	36.0 ± 3.7	188.2 ± 8.1	216.5 ± 8.0	28.2 ± 2.1	{ = 0.5 = 0.5 = 0.1

认为过去肠管上所得结果常常不一致，肾上腺素能神经受体各家定名不同，主要由于实验条件不同，Furchgott在同一种动物（兔）离体脏器上作试验，用肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素比较其作用强度，同时又用肾上腺素对抗药Dibenamine (DB) 和DCI观察其对抗作用，根据此结果分析各个脏器的受体有何不同。1958年Powell和Slater认为DB对抗Alpha受体，DCI对抗Beta受体。Furchgott肠肌实验结果见表4，肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙基去甲肾上腺素对各种平滑肌的作用强度不同：主动脉，胃，子宫， $E = \text{NORE} > \text{ISOE}$ ，DB都可对抗。主动脉，胃，子宫：用DB后再观察E，NORE，ISOE的松弛作用强度不同， $\text{ISO} > E > \text{NORE}$ DCI都可对抗，此结果与心脏兴奋作用相同。肠肌松弛作用强度不同， $\text{ISOE} > E > \text{NORE}$ DB和DCI都不能对抗。Furchgott用DCI分析了肾上腺素能神经受体抑制平滑肌的（除肠肌外）和兴奋心肌的都可属于一种受体，按Ahlquist分类，应属于Beta受体，按Land分类应属于Ar受体。

利用DCI来分析肾上腺素能神经受体在心脏和平滑肌上都得到了进一步了介。1960年Classen和Noach亦用DCI来分析

表4. 肾上腺素, 去甲肾上腺素, 异丙基去甲
肾上腺素对兔离体组织的作用强度比较

组织	反应	浓度(Epi)	强度之比			对阻断剂的敏感度	
			Epi	nor Epi	ISO Epi	DB	DCI
主动脉	收缩	$1-5 \times 10^{-9}$	1	1	~ 0.01	+	-
胃	" "	$2-10 \times 10^{-9}$	1	1	~ 0.001	+	-
子宫	" "	5×10^{-8}	1	0.2-0.5	~ 0.001	+	-
主动脉 (DB用后)	松弛	1×10^{-8}	1	0.02	4	-	+
胃 (DB用后)	松弛	1×10^{-8}	1	0.2-0.5	30	-	+
心脏	速率增加	1×10^{-7}	1	0.8	100	-	+
心脏	振幅 "	1×10^{-7}	1	0.8	200	-	+
十二指肠	松弛	1×10^{-8}	1	1-2	2-5	-	-

糖元酵解的肾上腺素能神经受体。用大白鼠血糖高低变化观察 DCI 对抗肾上腺素, 去甲肾上腺素, 异丙基去甲肾上腺素的高血糖作用, DCI 显著地对抗了 ISOE 升血糖作用, 亦能对抗 E 升血糖作用, 但对 norE 升血糖作用则无对抗作用。因此认为糖元酵解的肾上腺素受体是 Beta 而 Ahlquist 分为 Alpha 受体。DCI 有较弱的升血糖作用, 可能因为与 ISOE 结构相似的关系。

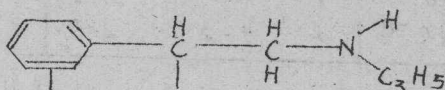
血糖升高与糖元酵解的促进和周围组织葡萄糖利用抑制有关, 1956 年 Urij 报告肝糖元酵解属于 Alpha 受体, 肌糖元酵解属于 Beta 受体, 此事实乃以大白鼠肝脏和横纹肌试验 norE 和 ISOE 对两者糖元酵解作用不同所得出的结论。1956 年 Ellis 证明 ISOE 对大白鼠肝糖元无抑制作用。Ellis 指出促进肌糖元分解后, 横纹肌中 glucose-6-phosphate 浓度升高, 而抑制了 glucokinase, 因此 ISOE 和 E 可能是抑制周围葡萄糖的利用而使血糖升高, DCI 对抗 ISOE 和 E 的高血糖作用很可能是通过肌糖元酵解这个环节。1959 年 Furchgott 又提出按 Ahlquist 分类法的补充意见以受体包括平滑肌收缩, β 受体包括平滑肌松弛 (肠肌抑制除外), Gamma 受体包括糖元酵解, delta 受体包括肠肌抑制。这样看法亦有一定理由, 的确糖元酵解, 肠肌抑制的肾上腺素能神经受体, 至今了介尚不能肯定, 究竟属于 Alpha 还是 Beta? 暂给它另一种命名也是可以的。

以上内容都说明了肾上腺素能神经受体分类研究的近况。研究受体分类的方法, 从用不同结构的肾上腺素类似药 (拟交感神经胺化合物) 在各种脏器上所得到的反应程度不同来分析受体的类别后, 由于肾上腺素, 去甲肾上腺素, 异丙基去甲肾

上腺素是肾上腺素能神经的介质，且已知道它们对 α , β 受体的选择作用，因此利用此三个药物作为工具来分析肾上腺素能神经受体的类别，不但如此自从有了DCI对抗药后，分析受体的研究方面又增加了新的工具。至今对于肾上腺素能神经受体阻断剂亦进行了系统研究。

1951年Levy和Ahlquist用16个肾上腺素对抗药分析它们的阻断受体的作用和化构的关系。在异丙基去甲肾上腺素氯化物中发现化构中苯环上Cl, F和 α 碳位上醇基有阻断Beta受体的作用，如化构中醇基代以Cl则有阻断Alpha受体作用实验结果见表5，阻断剂的分析研究，有理论意义亦有实际意义，临床应用将可获得一些新药。

表5. 异丙基去甲肾上腺素的氯化物
物和氯化物的阻断作用比较



Phenyl	B-Carbon	剂量范围	动物数	阻断
4-chloro	OH	0.1-3.0	3	Beta
3-chloro	OH	0.5-3.0	2	"
2,5-dichloro	OH	0.5-3.0	1	"
2,4-dichloro	OH	1.0-10.0	6	"
3,4-dichloro	Cl	1.0-10.0	3	Alpha
—	Cl	1.0-10.0	1	"
2-chloro	Cl	1.0-20.0	1	"
3-fluro	OH	1.0-5.0	1	beta
4-fluro	OH	1.0-3.0	1	"
3,5-difluro	OH	1.0-3.0	2	"
3,4-difluro	OH	1.0-3.0	2	"
3,4-difluro	OH	1.0-10.0	24	"

受体本质的初步分析

用电生理方法测定心脏，肠肌，子宫等脏器用 epi ，前后的电位变化，也有观察用 epi ，前后在酪氨酸酶介时的酶的变化。这些实验结果都能分析受体位于细胞膜亦可位于细胞内，尤其根据酶的变化结果认为受体即是酶。这些事实只能提供分析受体本质的可能性。根据1961年Imajumi和Yoshida报告对受体本质的研究提出了新的见解。用兔耳灌注方法观察到整合剂 $\alpha\alpha'$ -dipyridyl或O-phenanthroline有增强肾上腺素收缩血管

的作用，如较长时间灌注 α -dipyridyl，则肾上腺素的作用即失去，如给以小量 Fe^{++} ，肾上腺素作用又可恢复，但是如给以大量 Fe^{++} ，肾上腺素作用又失去，在肾上腺素不表现作用的同时用 $BaCl_2$ 仍有收缩血管的作用，这样说明肾上腺素失去作用时血管功能正常，以上事实如何解释呢？根据作者认为肾上腺素能神经受体是一种铁蛋白，肾上腺素与铁蛋白结合而产生肾上腺素作用（即兔耳血管收缩）。与整合剂合用时的肾上腺素作用增强，是因为整合剂去掉游离铁对肾上腺素的影响，因此使足够的肾上腺素能与铁蛋白结合。整合剂灌注过长时间，本耳又与铁蛋白结合，肾上腺素与铁蛋白结合量减少而不表现作用。小量 Fe^{++} 加入后使整合剂与此 Fe^{++} 结合，而铁蛋白得以仍与肾上腺素结合而表现作用。但大量 Fe^{++} 加入后，肾上腺素亦能与此 Fe^{++} 相结合而失去作用。根据肾上腺素能神经受体是铁蛋白这样一个假定，用体外方法做一些实验证明二个分子的肾上腺素与一个分子的 Fe^{++} 相结合，能与 Fe^{++} 相结合而不能与 Fe^{++} 相结合，肾上腺素能与各种脏器的铁蛋白结合，同一种脏器的不同种类蛋白所成的铁蛋白也能结合。与铁蛋白结合时酸度增加而作用减弱，此点与肾上腺素于酸度过高时收缩血管作用减弱的事实相符合。Hydroquinone, ascorbic acid, Cysteine 能够增强肾上腺素收缩血管的作用可能这些化合物使 Ferriprotein 受体变成 Ferroprotein 的结果而达到。关于这样一个报告是最新的研究内容，究竟肾上腺素能神经受体是什么呢？与我们想知道的距离还很远，这样一个研究课题是非常困难的。企待我们药理生理生化各专业的科学工作者努力合作来解决。

参考文献

1. Raymond P. Ahlquist :
A study of the adrenotropic receptors
J. physiol. 153:586 1948
2. A. M. Lands
Sympathetic receptor action
J. physiol. 169:11 1952
3. V. classen and E. L. Noach
Dichloro-isuprel inhibition of Sympathomimetic hyperglycaemia
Arch. int. pharmacodyn. 126:332 1960
4. Neil C. Moran and Marjorie E. Perkins

- Adrenergic blockade of the mammalian heart
by dichloro-analogue of isoprotarenol
J. P. E. T. 124: 223 1958
5. Reiji Imaizumi and Hiroshi Yoshida
The involvement of a ferrous protein
complex in the nature adrenaline receptor
Jap. J. Pharmacol. 10: 147 1961
6. Robert F. Furchgott The Receptors for
epinephrine and norepinephrine
Pharmacological Review 11: 429 1959
7. Bernard Levy and Raymond Ahlquist
An analysis of adrenergic flocking
activity J. P. E. T. 133: 202 1961

儿茶酚胺对组织的结合

肾上腺素能受体的分类⁽¹⁾ 研究仅仅说明了效应器对作用于肾上腺素能受体的药物所显示的反应规律性,但不能说明药物如何作用于受体上,作用后效应器如何表现反应,受体究竟是什么等一系列问题,为了要阐明药物的作用机制,必须要研究受体的本质。研究肾上腺素能受体本质时,先从儿茶酚胺与受体如何结合作起步点,有它的重要性与必要性。最近几年国外科学工作者关于组织如何释放和结合儿茶酚胺方面做了一些工作。本文内容概介绍从儿茶酚胺储存颗粒,内源性和外源性儿茶酚胺的分布方面所提出的实验根据和观点,初步阐明儿茶酚胺对组织结合的一些现象。

儿茶酚胺储存颗粒

有很多材料说明在肾上腺髓质,交感神经节后纤维末梢和脏器的组织细胞中都含有儿茶酚胺储存颗粒,用组织学和生物化学方法对这些储存颗粒的形态,儿茶酚胺释放和结合等进行的一系列研究,使人们对储存颗粒的性质,功能及其生理意义都得到进一步认识。在药理学中把这些储存颗粒作为药物作用机制研究的对象也是目前值得注意的问题。

1960-1961 Östlund 等⁽²⁾ 报告有二种海洋动物(Cyclostome) Lamprey 和 Hagfish 的心脏组织细胞中有一种特殊细胞,含有颗粒,与高等脊椎动物肾上腺髓质中的同样细胞相似。颗粒直径为0.1 μ ,圆形,外有一层膜组织,其形态与大白鼠,小白鼠,

豚鼠和猫的肾上腺中所发现的相似。实验证明这些颗粒具有储存和释放儿茶酚胺的功能。这些特殊细胞对嗜铬反应呈现阳性，因此亦可认为此细胞与肾上腺髓质的嗜铬细胞是属于相同物。于心脏组织结构中尚可观察到神经纤维和类似神经节的细胞。当动物预先用利血平处理过后，心脏组织中藏有颗粒的细胞的染色就甚淡。这里表明颗粒内儿茶酚胺已被释放，儿茶酚胺含量已降低。

1961 Lever 等⁽³⁾引述曾有人证实供给豚鼠腹腔的动脉神经（该神经伴随着动脉），内含有交感神经节后纤维，于电子显微镜下观察，末梢神经组织内有微小束，其中藏有许多颗粒。

1960 Gerschenfeld 等⁽⁴⁾报告在蟾蜍脑组织下视丘部位，于神经垂体通路（Neurohypophyseal Tract）的神经细胞内亦发现颗粒，其大小随神经部位不同而有所不同，直径从 620 Å 到 1500 Å，大的附近又有微小束，其直径为 420 Å。此微小的束与北美大蛙（Bullfrog）的交感神经节中突触束（Synaptic Vesicle）相似。Abramhams 等（1959）曾提到此微小的束可能含有乙酰胆碱而颗粒则含有可释放的加压素（Vasopressin）。

1962 Burn⁽⁵⁾认为交感神经节后胆碱能纤维的作用，可能因为交感神经节后纤维含有乙酰胆碱和去甲肾上腺素，乙酰胆碱释放后的作用能促使去甲肾上腺素从神经末端组织渗透而出，而形成普通所谓神经末梢的介质释放。

1958 Schüman 1958 Euler⁽⁶⁾报告交感神经纤维内的颗粒含有去甲肾上腺素，其中尚有几乎与儿茶酚胺等量的 ATP，该颗粒内含有的儿茶酚胺约 50% 为去甲肾上腺素，约 50% 为 Dopamine，而肾上腺颗粒中仅含有微量的 Dopamine。

利用高速离心机可以分取颗粒以进行离体试验。Östlund（1961）⁽⁸⁾将心肌组织中提出的颗粒置于不同浓度的磷酸钾溶液中，其释放儿茶酚胺的能力随浓度不同而改变。于 0.15 M 磷酸钾溶液中颗粒释放儿茶酚胺最多，于 0.38 M 磷酸钾溶液中则释放最少，可说明高渗溶液可以影响颗粒的释放。在不同 pH 的溶液中颗粒释放儿茶酚胺的能力也有所不同。在 0.3 M 磷酸钾溶液中于 pH 3.1 时释放最多，而 pH 6-7 时则颗粒处于稳定状态。自动释放的速度並和颗粒来源有关，室温时神经颗粒在二小时内释放儿茶酚胺 80%，而心脏颗粒仅释放 30%。

1961-1962 Euler⁽⁹⁾等报告在不同浓度的儿茶酚胺溶液中

注：ATP 集中在嗜铬颗粒内，与 CA 的分子量比例约为 4:1。⁽⁷⁾

在中性时，ATP 一个分子约含有个阴电荷，而 CA 一个分子有一个阳电荷，因此它们可能以离子键结合成一种盐类。体内体外实验证明颗粒内 ATP 也按此比例释放。最近有报告其比例为 3:1，认为 ATP 一个阳电荷与某种蛋白结合。

交感神经颗粒(牛的脾脏神经中提得)内儿茶酚胺的含量不同。在 10r/ml 浓度的去甲肾上腺素溶液中颗粒中去甲肾上腺素无变化,于 1r/ml 或更低时,颗粒中去甲肾上腺素即失去 67% 。如将已经失去 80% 去甲肾上腺素的颗粒再置于去甲肾上腺素的溶液中,则颗粒又可结合去甲肾上腺素,结合的量随溶液中去甲肾上腺素浓度的升高而增加,如置于 20r/ml 浓度中时,颗粒可回收去甲肾上腺素达 95% 。这些现象说明颗粒中去甲肾上腺素含量和其周围溶液中的浓度密切相关。溶液中的浓度低于 10r/ml 则颗粒迅速释出去甲肾上腺素,颗粒内含量少,则自周围溶液中摄取。在平衡状态下周围溶液的浓度为 10r/ml 。从组织内分离颗粒时所得的原液中也含有相当大量的游离去甲肾上腺素。因此 Euler 设想体内神经细胞浆内的去甲肾上腺素浓度可能亦为 10r/ml 。鉴于上述颗粒的释放或摄取去甲肾上腺素都极为迅速, Euler 氏并提出一个肾上腺素能神经介质释放过程的假说:首先认为神经末梢释放的去甲肾上腺素是游离型的,而并非直接来自和颗粒结合的部份。假定神经冲动作用的第一步在于改变细胞膜的通透性,使细胞浆内已存在的游离去甲肾上腺素渗出而形成介质释放。此时细胞内的平衡打破,颗粒内的结合去甲肾上腺素即迅速释放于细胞浆内,同时颗粒内的去甲肾上腺素生物合成迅速弥补了这种释放,而重新达到平衡,以便再行接受下一次刺激。这样,颗粒不仅是去甲肾上腺素的储存处所,也是它的生物合成结构。这个假说同样可用以解释 Burn 和 Rand (1958) 或 Rosell 和 R sen (1961) 的观察,即体内去甲肾上腺素的储存被利血平耗竭后,外源性儿茶酚胺的补充可以暂时恢复对神经刺激的反应。

Euler 等 (1960) (10) 又报告体外试验,证明利血平可直接作用于颗粒而促使儿茶酚胺释放,其释放量随利血平的量增加而增加。加利血平于儿茶酚胺已耗竭的颗粒中并不影响颗粒从培养液中再结合外加的儿茶酚胺。其他药物对颗粒中儿茶酚胺的影响,报告不多。Sh mann (1960), Euler (1960) (11) 都报告酪胺的作用,前者用酪胺浓度 $15-300\text{r/ml}$,后者 $3-100\text{r/ml}$ 都能促使神经颗粒释出去甲肾上腺素, $3-20\text{r/ml}$ 已很显著,颗粒中尚存 $40-50\%$,用 Dopamine 和 Octopamine 加入作试验则不表现作用。

内源性儿茶酚胺的分布

体内各个组织几乎都含有儿茶酚胺,组织中儿茶酚胺来自神经末梢的释放和从血浆中获得,血浆中儿茶酚胺主要由肾上腺所分泌。组织储存儿茶酚胺有生理意义,如利血平化动物经

不起冷的影响，受冷后会导致死亡，可说明儿茶酚胺似有保护机体的生理意义。各个组织的含量都有多少不同，可能与维护机体的生理功能有关。关于内源性儿茶酚胺的分布，系统研究材料还不够。

1959 Carlsson⁽¹²⁾总结了牛羊猪狗猫兔豚鼠和大白鼠这些哺乳动物及蛙的心肺脾肝肾和十二指肠组织中去甲肾上腺素和 Dopamine 的含量，除牛羊鹅各个组织中 Dopamine 含量较高外，其他动物的组织中 Dopamine 含量甚少，几乎没有。去甲肾上腺素的含量以心肺组织最高。心脏含量 0.8—2.6 μ g，脾脏 0.6—29 μ g。豚鼠的心脏含量和猫的脾脏含量最高。羊猪狗猫兔豚鼠大白鼠蛙和蟾蜍的各个脑组织中：除蛙和蟾蜍的肾上腺素含量为 1.4 μ g 外，其他动物都不含有肾上腺素。去甲肾上腺素含量为 0.14—0.49 μ g，Dopamine 含量为 0.19—0.6 μ g，在同一脑组织中去甲肾上腺素和 Dopamine 的含量几乎相等，前者比后者约少 10%，其中以大白鼠去甲肾上腺素含量 0.49 μ g，Dopamine 含量 0.6 μ g 均为最高。但将狗的脑组织各个部位系统测定，则发现去甲肾上腺素和 Dopamine 分布情况却颇有不同，Dopamine 以纹状体含量最高，去甲肾上腺素于脑干尤其是下视丘含量最高。根据前述资料去甲肾上腺素和 Dopamine 在脑和周围组织中的分布，两者都有不同，Dopamine 在脑组织中的含量比周围组织中显著较高，说明 Dopamine 不仅仅是去甲肾上腺素的前身而已，于脑中的分布恐具有一定的生理意义。纹状体为锥体外系统的一个重要部份，锥体外系受障碍出现巴金森氏症，利血平的付作用中也有巴金森氏症。利血平能够促使纹状体的 Dopamine 耗竭，因此认为 Dopamine 于脑中分布可以维护机体的运动能力。

利血平和胍乙啶都可使组织中心茶酚胺释放而耗竭已有资料证明⁽¹³⁾。Ryd (1962)⁽¹⁴⁾报告豚鼠腹腔注射溴苄乙胺后 30 分钟到 4 小时，测定心肺肾和肝组织中含量增加而脑组织中含未增加。利血平对心肺和肝的耗竭儿茶酚胺作用，部份可被溴苄乙胺对抗，而对脑和肾的耗竭作用无影响。溴苄乙胺如已给了 24 小时即不表现提高组织中心茶酚胺含量的作用。

关于药物对儿茶酚胺分布影响的资料未多收集，因为这个问题牵涉到每个药物的作用机制研究，又是另一个课题，兹不赘。

注：已有资料证明溴苄乙胺选择性阻断节后交感神经末梢阻止介质释放。但初期也能促使少量释放，时间短，组织中心茶酚胺含量无明显降低。

外源性儿茶酚胺的分布

给动物滴注或注射儿茶酚胺，可以提高体内各个组织中原有儿茶酚胺含量，这种提高的情况基本上与内源性儿茶酚胺分布的情况是一致的。因此可以用外源性儿茶酚胺来模仿内源性儿茶酚胺以研究正常组织如何结合儿茶酚胺，结合时会受何种因素影响以及交感神经节后纤维释放的介质通过什么过程可以作用在受体上而发生反应。

Raab 等 (1955, 1958) (15) 用肾上腺素灌注动物，量大时心脏和其他组织中心茶酚胺含量提高，于量小时就不见提高。

Axelrod 等 (1959) (16) 用同位素肾上腺素缓慢灌注或快速注射于猫体内，以观察肾上腺素的分布及其与代谢物间位甲基肾上腺素的分布之关系。

缓慢静脉灌注 30 分钟，于注毕后立即和二小时取组织分析。立即取样分析的结果：心脾肾上腺素唾液腺和脑垂体的浓度比血浆大好几倍，脑和横纹肌最少。间位甲基肾上腺素的分布亦不均匀，心肝最多，横纹肌中浓度比肾上腺素含量大好几倍。二小时取样分析结果：各个组织中仍有较多的肾上腺素和间位甲基肾上腺素，但是脾脏中肾上腺素及横纹肌中间位甲基肾上腺素均较立即取样时更高，其他各个组织中则二者的含量都比立即取样时降低了。根据以上实验资料分析：外源性肾上腺素分布不均匀，如组织原来的内源性儿茶酚胺分布高，则他的外源性儿茶酚胺结合亦多。肾上腺素代谢物间位甲基肾上腺素与肾上腺素分布相似而含量较少，这里说明儿茶酚胺氧位甲基转换酶于体内分布很广的。间位甲基肾上腺素于肝中分布特别多，可推测该组织内含有较多的儿茶酚胺氧位甲基转换酶。肾上腺素注射二小时后，组织中含量甚多，说明肾上腺素结合于组织后不易破坏，从而可作不断释放用。间位甲基肾上腺素无生理作用。Bacal 不同意这个看法。

如以相同剂量，很快注射以模仿肾上腺素的突然大量释放，于二分钟后取组织分析，所得结果与灌注法所得的相似，但各组织中向位甲基肾上腺素的浓度比灌注法所得结果还高，说明肾上腺素于体内甲基化速度很快。

Hertting 等 (1961) (18) 以去交感神经动物，观察外源性儿茶酚胺与组织的结合。猫去除一侧颈上神经节，几天后，静脉注射同位素肾上腺素和去甲肾上腺素，隔一小时，取样分析结果：去神经组织中心茶酚胺含量都比带有神经的组织大为降低。组织与儿茶酚胺的结合似与交感神经节后纤维的作用有关。

注：有作用(瞬膜和血压)，对去甲和肾上腺素增敏，本身亦可增敏，亦可被 Cocaine 增敏。p59-60 Adr. mech. (17)

Strömblad 等 (1961) (19) 用肾上腺素或去甲肾上腺素肌肉注射 1mg 于大白鼠体内, 观察颌下腺, 腮腺和心脏各组织中儿茶酚胺分布情况。结果组织中二者的含量都提高, 浓度可以维持 6 小时左右, 而同时血浆中浓度甚低。

大白鼠去除肾上腺一周或三周后, 组织中儿茶酚胺含量与正常动物几乎相等。去颈上神经节后, 组织中的去甲肾上腺素消失而肾上腺素含量则无改变, 如大白鼠同时去颈上神经节和肾上腺, 组织中的儿茶酚胺就全部消失。

去肾上腺的大白鼠, 注入外源性肾上腺素或去甲肾上腺素后都能使组织中儿茶酚胺提高。而提高一种儿茶酚胺含量会使另一种儿茶酚胺降低些。去肾上腺又去神经的大白鼠注射肾上腺素或去甲肾上腺素, 则组织中儿茶酚胺的提高受到限制, 不能达到正常水平, 但肾上腺素的含量与单去神经的大白鼠相等。

以上资料证实了 Hertting 等 (1961) 组织与外源性儿茶酚胺结合需要有交感神经节后纤维存在的说法。同时又说明内源性儿茶酚胺与组织结合也一样需要交感神经节后纤维的存在。如交感神经不存在, 组织中内源性儿茶酚胺消失, 其中肾上腺素含量与肾上腺还有关系。

由于在交感神经存在时外源性儿茶酚胺可以使组织中含量的提高到比正常大好几倍, 说明正常组织中的儿茶酚胺尚未达到饱和量。

注入一种外源性儿茶酚胺会降低组织中另一种儿茶酚胺的含量, 可能是促进另一种儿茶酚胺释放的结果, 本身又替代了释放的儿茶酚胺而使组织中儿茶酚胺总量提高。酪胺促使组织释放儿茶酚胺, 本身又替代了儿茶酚胺, 这种现象可相互联系启发思考。其他促使组织释放儿茶酚胺的药物也值得注意到这些问题。

Hertting 等 1961 (20) 又报告用抗肾上腺药和拟肾上腺素药, 单胺氧化酶抑制剂和儿茶酚胺氧位甲基转换酶抑制等药物以观察对外源性儿茶酚胺的分布及其代谢的影响。猫给以上各药后, 隔一定时间, 静脉注射同位素去甲肾上腺素, 然后取组织及血浆分析去甲肾上腺素及其代谢物向位甲基去甲肾上腺素的含量。

- 所试的药物:
- | | | |
|-------------------|--------------------------|------------------|
| 1. amphetamine | 2. Tyramine | |
| 3. Chlorpromazine | 4. Imipramine | 5. Reserpine |
| 6. guanethidine | 7. Cocaine | 8. Dibenzylamine |
| 9. Regitine | 10. Dichlorisoproterenol | |
| 11. TM10B | 12. Hexamethonium | 13. Ouabain |

所分析的组组织: 心脾肾上腺肝横纹肌

实验结果: 注射一小时同位素去甲肾上腺素后分析, 1-8 均能降低各个组织中同位素去甲肾上腺素的含量, 其他药物都