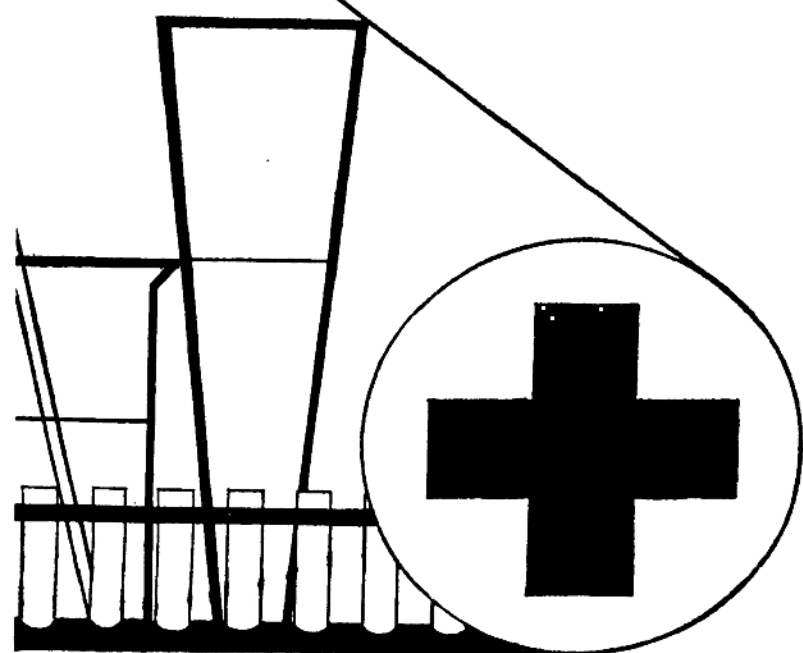


医药卫生研究

第 6 辑

11-17



书目文献出版社

出版说明

由于我国“四化”建设和祖国统一事业的发展,广大科学研究人员,文化、教育工作者以及党、政有关领导机关,需要更多地了解台湾省、港澳地区的现状和学术动态。为此,本中心编辑《台港及海外中文报刊资料专辑》,委托书目文献出版社出版。

本专辑所收的资料,系按专题选编,照原报刊版面影印。对原报刊文章的内容和词句,一般不作改动(如有改动,当予注明),仅于每期编有目次,俾读者开卷即可明了本期所收的文章,以资查阅;必要时附“编后记”,对有关问题作必要的说明。

选材以是否具有学术研究和资料情报价值为标准。对于反对我四项基本原则,对我国内情况进行捏造、歪曲或对我领导人进行人身攻击性的文章,以及渲染淫秽行为的文艺作品,概不收录。但由于社会制度和意识形态不同,有些作者所持的立场、观点、见解不免与我们迥异,甚至对立,或者出现某些带有诬蔑性的词句等等,对此,我们不急于置评,相信读者会予注意,能够鉴别。至于一些文中所言一九四九年以后之“我国”、“中华民国”、“中央”之类的文字,一望可知是指台湾省、国民党中央而言,不再一一注明,敬希读者阅读时注意。

为了统一装订规格,本专辑一律采取竖排版形式装订,对横排版亦按此形式处理,即封面倒装。

本专辑的编印,旨在为研究工作提供參考,限于内部发行。请各订阅单位和个人妥善保管,慎勿丢失。

北京图书馆文献信息服务中心

医药卫生研究 (6)

——台港及海外中文报刊资料专辑(1987)

北京图书馆文献信息服务中心编辑

季啸风 李文博主编

陈瀚诚 选编

书目文献出版社出版

(北京市文津街七号)

北京百善印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

787×1092毫米 1/16开本 7印张 179千字

1987年12月北京第1版 1987年12月北京第1次印刷

印数 1—3,000册

ISBN 7—5013—0272—3/R·6

(书号 14201·22) 定价 1.90元

〔内部发行〕

目次

神经系统疾病研究

漫谈神经讯息的传递	萧水银	1
受体作用的新机制	周成功	8
眼球运动神经麻痹病人的临床观察	许永坚等	11
半颜面痉挛之电生理检查	张民基	16
进行性肌肉萎缩症病人红血球变形能异常及Pentoxifylline之效果	陈顺胜 刘家寿	24
各种环核苷酸对神经胶质细胞中多胺含量之影响	林亮音 林仁混	33
由婴儿哭声所获得的线索	郑宝狮	38
眩 晕	陆健邦等	40

癫痫研究

癫痫的诊断与治疗	洪祖培等	48
Isoniazid对盘尼西林实验癫痫的作用	陈荣基等	54

头部外伤与脑血管痉挛

头部外伤	何治军 李良雄	58
脑血管痉挛: 病理生理学及其护理	张嘉萃译	64

精神病研究

焦虑性精神官能症(1) 广泛性焦虑症	丘彦南 李明滨	68
焦虑性精神官能症(2) 恐慌症	丘彦南 李明滨	74
强迫性精神官能症(1)	陈纯诚 李明滨	79
强迫性精神官能症(2)	李宇宙 李明滨	84
畏惧性精神官能症: 惧社交症	李宇宙 李明滨	89
抗精神病药物恶性症候群及肌病变——锂盐和Haloperidol中毒病例报告	陈正宗等	94
现阶段的司法精神医学	林 宪	101
日本的私人精神病院及住院病患——兼论其精神卫生法之漏洞	陈永琪	106

补 白

男性沙乌地阿拉伯人运动神经传导速度	张叔维	23
单囊造釉细胞瘤: 临床和病理评估	王拯宗	32
高血压俱乐部	黄 地	47
持续性严重高血压病人之肾源前列腺素E	谢博生等	53
台湾慢性砷中毒流行地区泌尿道过渡上皮细胞癌的发生频率显著提高	苏益仁等	63
使用Procion染料来评估电刺激后之骨生成	刘华昌等	73
桃园地区B型肝炎病毒的周产期传递	柯沧铭等	83
肝脏病血清 β -2微球蛋白	周百达 程东照	110

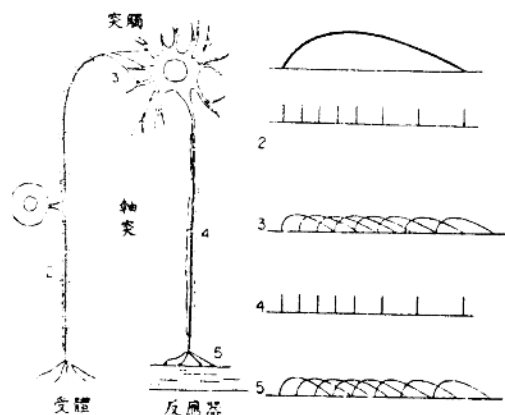
漫談

神經訊息的傳遞

蕭水銀

神經訊息之傳遞方式

當你的手臂挨打時，你的手會馬上收回，以免再挨打而受傷害。你可知道手挨打的訊息如何經由神經傳入大腦，而大腦又如何命令你的手收回呢？如圖一所示，這是一個反射弧，挨打的訊息由手臂的受體(1)接受後，經由神經纖維(2)傳入，通過突觸(synapse,



圖一：神經訊息傳遞的方式。2及4屬於神經纖維之電傳導，是全或無反應，1、3及5為突觸傳導，為一種遞變而隨刺激之大小而產生不手之變化，大部分之突觸傳導是靠化學傳遞物質來傳遞訊息。

3)，把訊息傳給另一神經細胞。此神經細胞產生反應，就把命令經由神經纖維(4)傳出，到達神經末梢，命令經另一突觸(5)，就到達反應器官(effector)如手臂，手就收縮。值得注意的是2及4神經纖維之傳遞方式與3及5之突觸傳遞方式迥然不同。

前者是全或無(all or none)反應(見圖一右)，具有絕對不反應期(absolute refractoriness)，反應大小一定不會消滅，頻率可變，而且是一種電的興奮性(electrical excitability)，即靠鈉離子流入而鉀離子流出，在神經纖維的局面產生渦電流，如此以電的方式把訊息傳遞下去。然而在突觸之傳遞方式卻是一種遞變反應(graded response)，反應大小隨刺激之大小而變，且經常有加強之現象，令人費解的是一般突觸之距離為 $1 \sim 10 \mu m$ 不等，似乎不可能以電的方式傳遞過突觸。於是遠在1877年，杜布瓦(Du Bois)開始提倡所謂化學傳遞(chemical transmission)學說，後經許多學者如伊里奧特(Elliot)、戴爾(Dale)及羅維(Loewi)證實在不同之神經末梢會釋放不同的神經傳遞物質，如乙酰膽鹼(acetylcholine, ACh)、去甲腎上腺素(noradrenaline, NE)、多巴胺(dopamine)、GABA、穀氨酸(glutamate)、血壓胺(5-hydroxy-tryptamine 5-HT)和組織胺(histamine)，以及最近幾年來才發現有些神經末梢甚至會釋放神經肽(neuropeptide)，如 substance P、下視丘激素釋放因子(hypothalamic releasing fac-

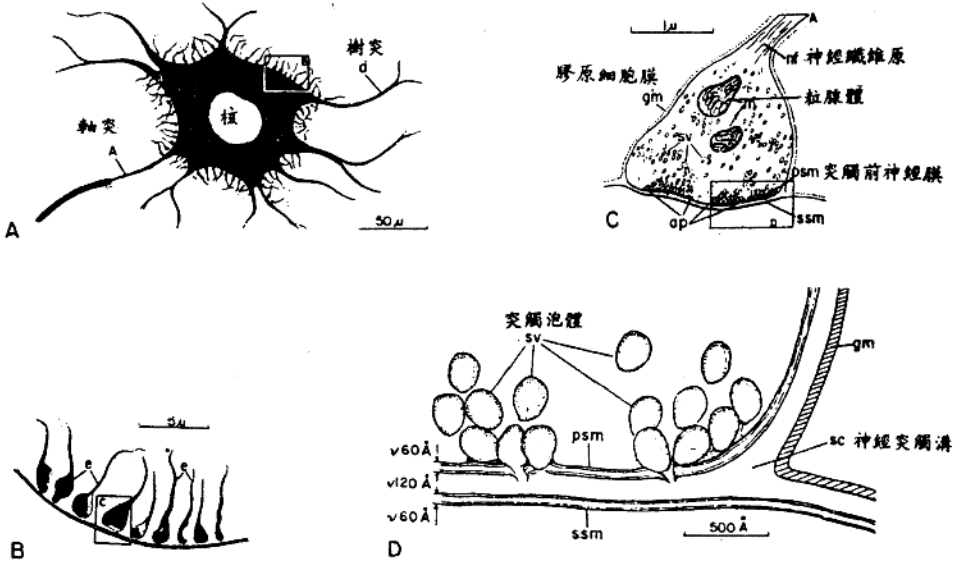
tors)、腦內啡 (endorphin, enkephalin)、angiotensin 和 bradykinin 等三十多種 (參閱科月 74—5 月號王家儀撰寫的「腦血管, 誰來管?」)。

但是訊息經神經纖維傳至神經末梢時, 如何促進化學傳遞物質釋放? 傳遞物質又如何將訊息傳至另一神經細胞或反應器官? 爲了闡明這些問題, 一百多年來, 神經生物學家承先啓後不斷在研究, 已有許多成就: 如鈣離子是神經傳遞物質之釋放所必需、泡體假說 (vesicular hypothesis) 及量子假說 (quantum theory)、傳遞物受體 (transmitter receptor) 之分離、傳遞物質之合成及代謝與傳遞物釋放的調節機制等等。但至今仍有許多不明白的問題: 如鈣離子爲何是傳遞物釋放所必需? 傳遞物受體除乙酰膽鹼受體已被精製並確定構造, 其他受體仍待進一步之分離。這些問題急待解決的理由, 一方面是探求真理, 了解生物界如何對外界刺激產生反應之機制; 另一方面是臨床上許多神經精神疾病如重症肌無力症 (myasthenia gravis)、帕金森氏症 (Parkinsonism)、精神分裂症 (schizophrenia) 等等之有效治療, 均有待於對這些疾病之神經缺陷部位有所明瞭。雖然

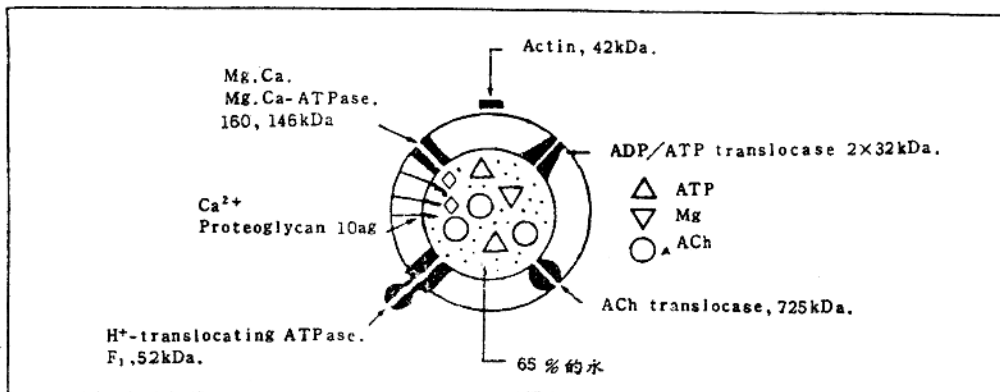
大部分之突觸傳遞方式是化學傳遞, 但有例外, 如佛師潘 (Furshpan) 及波特 (Potter) 發現小龍蝦腹部神經結內 (cray fish abdominal ganglion) 之巨大突觸 (giant synapse), 卻是以電的方式傳遞的。有關「化學的突觸傳遞」之重要發現說明如下:

泡體假說

神經傳遞物質在神經末梢如何儲存, 訊息來時又如何釋放呢? 許多證據顯示, 神經傳遞物質存在突觸泡體 (synaptic vesicle) 內釋放時, 泡體移近神經末梢, 泡體膜與神經膜融合後, 神經傳遞物質以胞吐 (exocytosis) 方式釋放出來。圖二顯示在電子顯微鏡下, 神經末梢確實含有所謂泡體, 而且某些泡體與神經膜融合, 似乎正在釋放神經傳遞物質。德國惠塔克 (Whittaker) 等進一步使用超高速離心機及不同蔗糖密度, 將泡體與粒腺體及其他胞器分離, 並分析泡體內含物。圖三顯示泡體之直徑爲 500 Å, 泡膜厚約 50 Å, 膜上有 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase、Proteoglycan、 H^{+} -translocating ATPase、乙酰膽



圖二: 神經突觸及突觸泡體之構造。



圖三：突觸泡體之微細構造。(KDa, 千道耳吞; ag= 10^{-18} g) 每個泡體平均有 15 個 Mg, Ca-ATPase, 100 個肌動蛋白分子 (actin), 50 個 ADP/ATP translocase, 100 個 ACh translocase, 2 到 3 個 H^+ -translocating ATPase。膜上含 54 % 脂肪, 16 % 蛋白質, 30 % 水, 密度 1.13。膜內含 3 萬個 ATP 分子, 1 萬個鎂離子, 二十萬個 ACh 分子, 四萬個鈣離子, 酸鹼度在 pH5.5。

鹼、translocase 及 ADP/ATP translocase; 泡內有鈣及鎂離子, 乙醯膽鹼與 ATP 以 5 比 1 之比例結合。根據最近的計算每一泡體含 200,000 個乙醯膽鹼分子及 30,000 ATP 分子, 因此泡內乙醯膽鹼濃度約為 1 M。

泡體的數目在下列四種情形時會顯著減少：一高頻率且長久的刺激；二使用 hemicholinium 抑制乙醯膽鹼之合成；三以黑寡婦蜘蛛毒處理之後；四以台灣產雨傘節突觸前神經毒 β -bungarotoxin 處理, 並給予長久之電刺激及缺氧。根據估計, 每一運動神經末梢約含 3×10^6 突觸泡體, 在高頻率電刺激十五分鐘後, 泡體數目就明顯減少, 隨伴著可見粒腺體膨大, 衣泡體 (coated vesicle) 數目增多 (見圖四)。衣泡體之產生, 被認為是由泡體自神經膜經「胞吞」(endocytosis) 回收而成。衣泡體在電子顯微鏡下看來膜較厚, 因由多角形網狀構成, 形如籃球狀 (見圖四 B)。

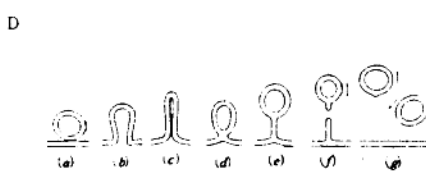
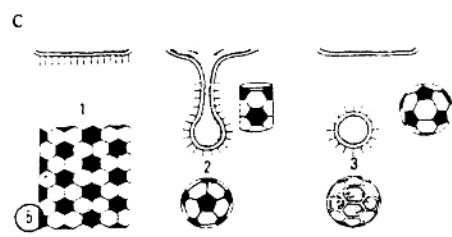
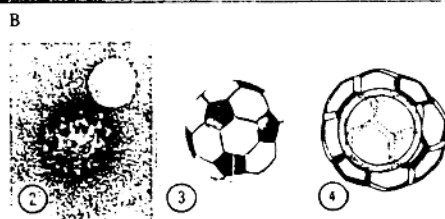
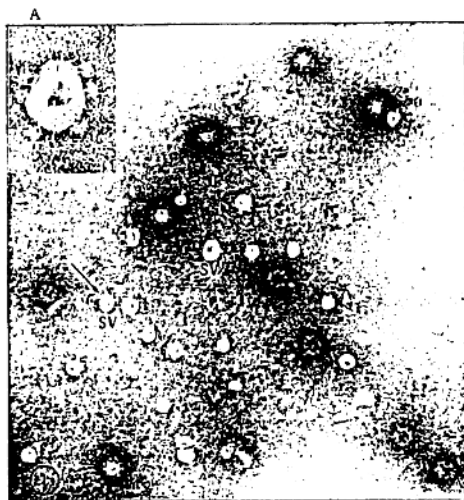
神經傳遞物質如乙醯膽鹼自泡體釋放後, 與突觸後膜上受體結合, 然後離開受體, 被乙醯膽鹼酯酶分解成乙酸 (acetate) 及膽鹼 (choline)。膽鹼被突觸前膜攝取, 在神經末梢內經膽鹼乙酯基轉移酶 (choline-acetyl-transferase) 與 acetylCoA 合成成乙醯膽鹼。於是新合成的乙醯膽鹼可被衣泡體攝取

後, 就等待另一神經興奮之來臨而被釋放, 此即「泡體再循環」(vesicle recycling)。

量子假說

研究神經傳遞物質的方法之一是電生理學 (electrophysiology), 即用微小電極 (micro-electrode) 插入細胞內, 以記錄電位或電流之變化。卡茲 (Katz) 等發現神經未受刺激時, 小型肌終板電位 (MEPP, miniature endplate potential) 之大小 (0.2 ~ 0.5 mV), 約為神經受刺激時所產生肌終板電位 (EPP, endplate potential) 之整倍數。因此他們認為一個 MEPP 可能由一個單位突觸泡體之乙醯膽鹼所引起之膜電位變化, 此即所謂量子 (quantum)。

最近更由雜波分析法 (noise analysis) 及單道紀錄法 (patch clamp single channel recording) 發現, 一個分子的乙醯膽鹼能使一萬到五萬個 Na^+ 流入, 半生期為 50 ~ 300 μs , 電流脈衝之振幅約為 10 pA, 電荷轉移為 10fc (10 ~ 15 庫倫), 電導度改變 100 pS, 產生神經膜去極化 (membrane depolarization) 0.3 (0.2 ~ 0.5) μV 。一個 MEPP 大約由 2,000 分子乙醯膽鹼作用造成, 產生

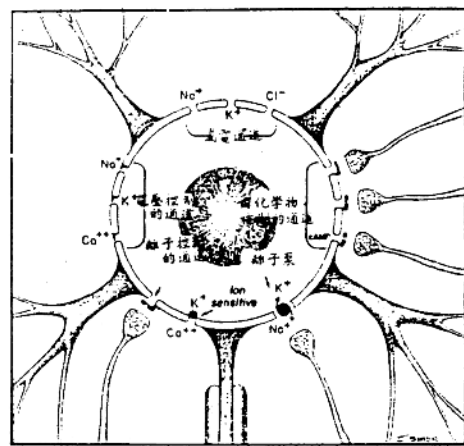


圖四：衣泡體構造及形成。SV, 突觸泡體；CV, 突觸泡體 (A), 衣突觸泡體表面由多角網狀圍成，狀似籃球 (B)，其形成過程如 C 及 D 所示，由胞吞方式形成。

2 ~ 5 nA 電流；而一個 E P P 則由 100 ~ 300 個泡體同時釋放所引起，約有 3 兆 (3×10^9) Na^+ 流入。以上三種方法 (形態學、生化學分離泡體分析以及電生理學) 皆支持乙酰膽鹼之釋放是泡體或量子。但因有 20% 乙酰膽鹼存在細胞質內，泡體與神經膜之融合現象不易觀察到，而在極高頻率且長久刺激下，不易觀察到泡體數目之減少，故有另一派學者提倡胞體漿的釋放假說 (cytoplasmic release)，認為神經膜上具有乙酰膽鹼通道，細胞質內之乙酰膽鹼經通道而釋放出來，有關胞體漿的釋放假說請參閱另文之介紹 (Scientific American, 1985 年四月號)。

鈣離子的重要性

神經衝動傳遞至神經末梢時，神經膜去極化，鈣離子及鈉離子自外流入，而鉀離子自內流出，神經傳遞物質得以釋放。如圖五示，因神經膜上的「漏電通道」(leak conductance) (圖上端) 總是開著，讓鈉、鉀、氯離子通過，此與靜止電位之維持有密切關係。圖右受體控制的通道 (receptor mediated channels) 必須靠化學傳遞物質的作用才能打開。圖左是靠膜電位改變而打開之通道 (voltage dependent channel)，這些通道是膜電位變化達到刺激閾



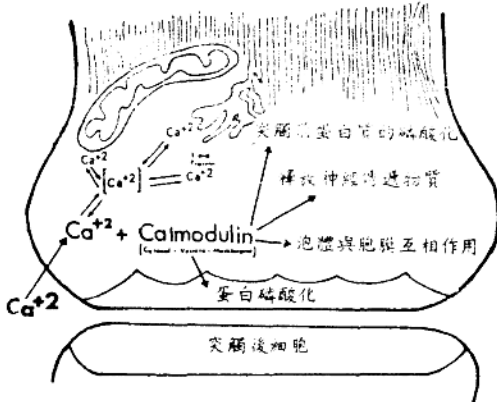
圖五：調節神經膜離子通透性之機制。

而產生動作電位的離子通道。圖下端是 Ca^{2+} 活化的 K^+ 通道，當鈣流入後促使鉀自此通道流出，因此膜電位就再極化 (repolarization)。

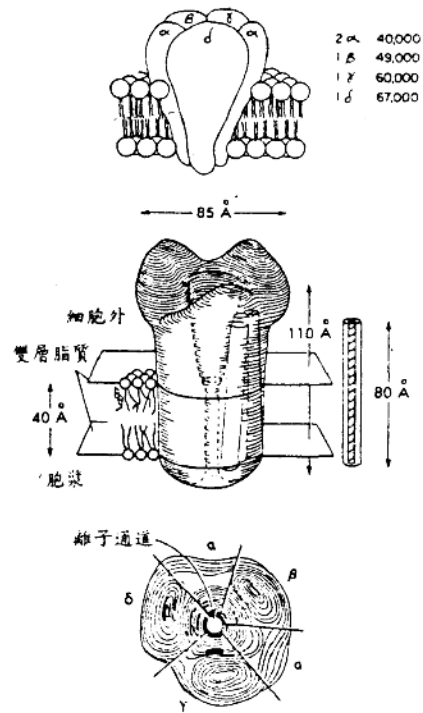
除此之外，尚有電壓敏感受體控制的離子通道 (voltage sensitive-receptor mediated ion channel)，這些通道必須經由神經傳遞物質作用並且膜電位變化至某程度時，始可打開。此與動作電位的性質有關，而圖右下是離子泵 (electrogenic ion pump, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$) 與膜電位之改變有關。神經膜上有核苷酸環化酶 (nucleotide cyclase)，受神經傳遞物質之作用而活化，產生環狀核苷酸 (cyclic nucleotides, cAMP 或 cGMP)，二者再打開或關閉離子通道或改變離子泵，因此會有神經興奮性顯著的改變。

以上神經膜上之離子通透性之調節機制雖複雜，但最具關鍵的作用是，鈣離子之流入才直接與神經傳遞物質之釋放有關。例如除去細胞外之鈣離子，則神經膜雖去極化，但無鈣流入，則無神經傳遞物質釋放。相反地，以河豚毒 (tetrodotoxin) 只阻止鈉離子之流入，神經傳遞物質仍能釋放如常。

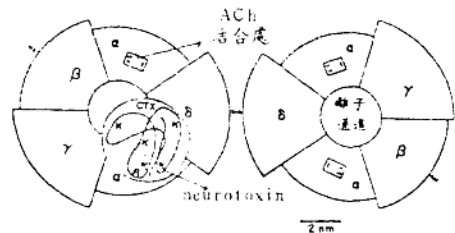
到底鈣離子在神經傳遞物質之釋放過程扮演什麼角色呢？如圖六所示，鈣可與神經膜上及泡體膜上 calmodulin 結合，再進一步去促使神經膜上及泡體蛋白之磷酸化，結果促使泡體靠近神經膜，進而融合，使神經傳遞物質能吐釋放出去。另外有人認為泡



圖六：神經末梢鈣離子與 calmodulin 之相互反應及其導致膜蛋白磷酸化之作用。



圖七A：乙酰膽碱受體 (AChR) 之立體構造。AChR 是由五個次單元 ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) 構成爲十狀中間爲離子通道立於細胞膜脂質之蛋白質，突出細胞外的部分約有 55 Å。



圖七B：乙酰膽碱受體 (AChR) 各次單元之排列。AChR dimer 是二個次單元以雙硫鍵連接， α -次單元上有 ACh 結合處，約長 1 nm，其上有一個雙硫鍵，可被還原，而且帶一個負電。至於 curarimetric toxic peptide (CTX)，如 α -bungarotoxin 或 neurotoxin of *Naja naja siamensis* (如圖示) 也在 α -次單元結合。

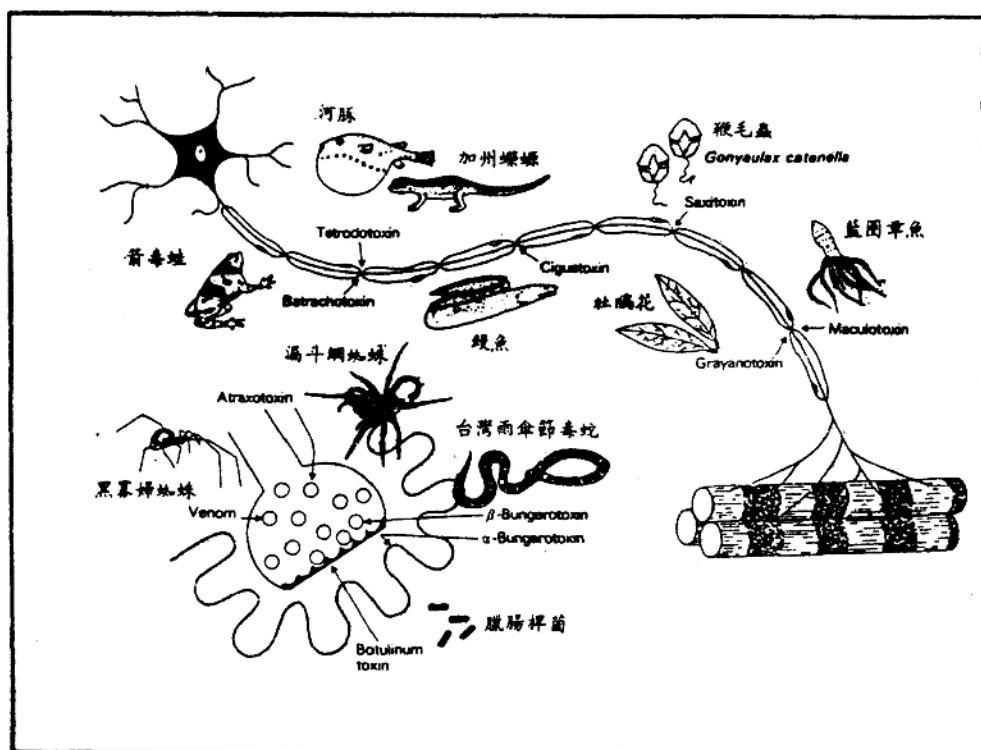
體及神經膜皆帶負電，同性相斥，不易靠近融合，鈣離子可中和其負電而促進融合。但鈣離子促使那一種蛋白質酸化？此蛋白之機能是什麼？為什麼酸化後能促進融合作用？鈣離子通道的結構又如何？為何能選擇性讓鈣通過，鈣進入神經末梢後，到那裏去作用？神經末梢如何能在瞬間降低鈣離子，準備恢復原狀，以便接收另一訊息，這些問題已有學者正在研究，但最終答案仍未揭曉。

神經傳遞物質之作用機制

神經傳遞物質被釋放後，經過突觸溝(synaptic cleft)到達突觸後膜上之受體，結合後或打開離子通道，或改變環狀核苷酸之量，或促使細胞膜上磷脂肌醇(phosphatidyl inositol)分解，進而促進鈣

之流入。這些作用之產生隨不同的神經傳遞物質而異。現今比較清楚的是運動神經末梢釋放乙醯膽碱後，在肌終板與乙醯膽碱受體(AChR)結合。AChR是由五個次單元(subunits, $\alpha\beta\gamma\delta$)構成，呈環狀(見圖七A)。ACh之結合處在 α -次單元上(見圖七B)；二個AChR在 δ 次單元以雙硫鍵(-S-S-)結合在一起。ACh與受體結合後，使受體結構改變，五個次單元所圍成的離子通道打開，使鈉及鈣離子流入，鉀離子流出，於是肌膜去極化，而肌纖維收縮(如最前面所說的手臂收回)。

AChR在肌終板之密度高達 $26,000/\mu m^2$ ，但距離肌終板 $15\mu m$ 外，密度急遽下降為 $50/\mu m^2$ 。此受體之密度及特殊之分布，可受神經截除(denervation)及其他化學物質之作用而改變。如神經截除後，肌終板外AChR密度升高，此升高之機制



圖八：各種神經毒素對神經纖維及神經末梢釋放化學傳遞物質之影響。

受體作用的新機制

周成功

許多胜肽類的激素、生長因子或是一些神經傳導物質，因為本身是親水性的緣故，不能穿透細胞膜；因此，它們的作用都是經由與細胞膜上特異性受體結合而完成的。這個過程有點類似用鑰匙發動汽車，鑰匙插入特定的鎖孔，啟動的訊號隨著電流傳到引擎而點火發動。在細胞裏，這些傳遞訊號大多是一些化學物質，我們稱作「二級訊號物」。換言之，當激素（調節生理作用的一級訊號）經由血液循環到作用細胞附近，先與作用細胞表面的受體結合，結合的作用使細胞內部產生大量的「二級訊號物」，「二級訊號物」才真正控制細胞內各種酶的作用，改變細胞的生理代謝情況。不同的激素所引發的「二級訊號物」可能相同也可能不同，環狀 AMP 是第一個被發現的「二級訊號物」，如升血糖素，促腎上腺皮質激素（ACTH）等激素都是以環狀 AMP 作細胞內的「二級訊號物」。然而有許多激素像後葉加壓素（vasopressin）、 α -類腎上腺素功能藥物（ α -adrenergic agonist）等並不會使細胞內環狀 AMP 濃度升高，這些激素作用在細胞上顯然會產生一些其他的「二級訊號物」，鑑定這些物質的化學本性是現在分子內分泌學研究的一個重點。過去六個月裏，一個新的「二級訊號物」——肌醇三磷酸（inositol triphosphate，簡稱 IP_3 ）被發現並證實，使內分泌學的研究進入了一個新的高潮！有關肌醇三磷酸的研究使我們對許多不同激素受體的作用機制有了一個全新的認識。這些激素受體包括乙酰膽鹼（acetylcholine）作用的重莖鹼性受體（muscarinic receptor），去甲基腎上腺素（norepinephrine）作用的

α -類腎上腺素功能受體，這種受體在神經、肌肉及許多種其他細胞上都存在。除此之外，還有在血小板上的凝血酶（thrombin）受體和後葉加壓素受體，他們的作用都與肌醇三磷酸的產生有關。

早在三十年前加拿大 McGill 大學的 Mabel Hokin 和 Lowell Hokin 二位先生就注意到細胞中磷脂酰肌醇（phosphatidyl inositol，簡稱 PI）的轉換速率（turnover rate）會受到乙酰膽鹼的刺激而增加。在細胞裏 PI 首先分解成肌醇單磷酸（inositol-1-phosphate，簡稱 IP）和雙酰甘油（diacyl glycerol，簡稱 DG），隨後兩者會再重新組合成原來的 PI。當有乙酰膽鹼存在時，細胞內這個分解合成的循環就運轉的快些。因而 Hopin 等人認為這種磷酸的轉換一定和乙酰膽鹼的作用機制有關，但關係究竟如何，則一直拖到 1975 年以後才漸漸清楚。

1975 年英國伯明罕大學的 Michell 教授首次提出實驗證據顯示，一些與鈣離子相關的受體一旦被活化，大多會伴隨著 PI 轉換率的增加，而 PI 轉換率的增加會使細胞內自由鈣離子的濃度增加。後來又發現多磷酸肌醇（polyphosphatidyl inositol，簡稱 PIP_2 ）似乎比 PI 更重要。要想區分細胞內各種反應間的因果關係，必須先決定這些反應發生時間的先後順序。Michell 發現當後葉加壓素加入肝臟組織後 PIP_2 的分解在先，而 PI 的分解在後，而二者的分解反應均與細胞外自由鈣離子的存在與否無關。

過去發現不論是後葉加壓素、乙酰膽鹼或去甲基腎上腺素的作用都需要自由鈣離子的存在，

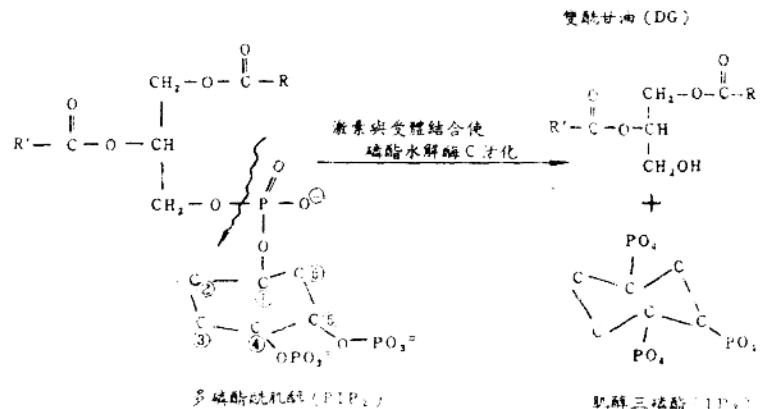
因此許多人就認為鈣離子是這些激素的「二級訊號物」，也就是說這些激素與受體結合後，首先會促使細胞內自由鈣離子的濃度增加，然後才引起其他的生化變化。現在如果發現肌醇三磷酸才是真正的「二級訊號物」，那麼 IP_3 單獨就應該可以釋放出細胞裏儲存的鈣離子而達到激素最終的作用。德國 Max-Planck 研究所的 Schulz 和 Streib 兩人與英國 Cambridge 大學的 Berridge 和 Irvine 合作，證明了這一點，他們直接把 IP_3 加入特殊處理過的精靈細胞裏，能使細胞內儲存的鈣離子釋放出來。 IP 或 IP_2 都不能做相同的事，表示 IP_3 才是真正的「二級訊號物」，而鈣離子則算是「三級訊號物」了。

當 PIP_2 （見圖一）受激素作用分解後，不但釋放出 IP_3 ，另一半分子， DG 也同時會被放出來， DG 在細胞裏能活化 C 型腺酸，而 C 型腺酸在細胞內的生理與生長分裂有關；因為 C 型腺

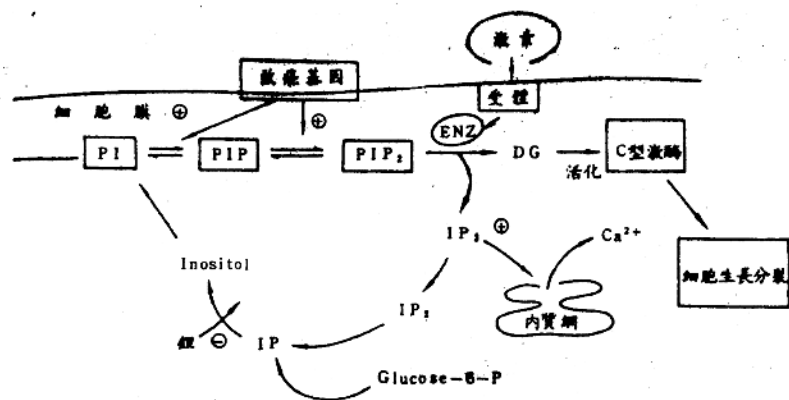
酸是一種腫瘤促進物（tumor promoter），在細胞裏作用的受體（見本刊 72—8 月 3 日「細胞生長與分化之謎」一文），因此 DG 本身也算是一個激素的「二級訊號物」。簡單的說，當激素透過細胞膜上受體的作用活化 C 型腺酸（phospholipase C）使得 PIP_2 分解成 IP_3 和 DG ， IP_3 使儲存在內質網上的鈣離子釋放，同時 DG 則活化細胞內的 C 型腺酸。一種激素同時產生兩種不同的「二級訊號物」分別作用，相輔相成（C 型腺酸的活性也需要自由鈣離子的幫忙）這也說明了激素作用的複雜性。

激素與受體作用使 PIP_2 分解產生 IP_3 和 DG 兩樣「二級訊號物」，不僅能解釋一些傳統激素的作用機制，同時對神經傳導作用與細胞生長控制方面的研究也有很重要的影響，我們簡單地說明一下：

一幾年以前美國華盛頓大學的 Allison 教授



圖一： PIP_2 的結構及分解後的產物 IP_3 及 DG ，肌醇環上與①上有磷酸結合則稱為肌醇單磷酸 (IP)，與①、④上都有磷酸結合則稱為肌醇雙磷酸 (IP_2)，與①、④、⑤上都有磷酸結合則稱為肌醇三磷酸 (IP_3)，含 IP 的磷酸酰脂簡寫作 PI ，含 IP_2 的則為 PIP ，含 IP_3 的為 PIP_2 。



圖二：PIP₂轉換與受體活化之機制關係。

發現鋰離子能使神經細胞中肌醇的濃度減少而同時 IP 的濃度增加。鋰離子是一種治療躁狂症或躁鬱症相當有效的藥物，但其藥理機制一直不明。Allison 教授的發現使我們對鋰離子的藥理作用有了進一步的認識。在神經細胞中，合成 PI 的原料——肌醇全部來自 IP，鋰離子會阻斷 IP 變成肌醇的反應（見圖二），而直接影響到 PI 到 PIP₂ 的生成。細胞內 PIP₂ 的量不夠，那麼對神經傳導物質的反應自然就差了。躁狂症多半是由於神經細胞受傳導物質過度刺激而引起的，所以鋰離子的作用等於是釜底抽薪，使得神經細胞無法過度活動而減輕病症。對正常的神經細胞來說，因為它們所需要維持活動的 PIP₂ 不多，所以影響不會很大，因此是一種非常有效的藥物。

二過去發現有許多致癌基因的產物是酪胺酸激酶，但想要說明這些致癌基因的作用，則必須先了解它們的基因產物酪胺酸激酶在細胞內的作用目標是什麼？經過五六年的努力，現在終於有了一點線索，美國哈佛大學的 Cantley 和 Erikson 發現一種致癌基因（src）產物能使 PI

和 PIP 磷酸化而產生 PIP₂，同時 Rochester 大學的 Macara 等人也發現另一種致癌基因（ros）產物能使 PI 磷酸化變成 PIP。這兩項發現都顯示致癌基因的最終產物能使細胞內 PIP₂ 的量提高（與鋰離子的作用正好相反）。PIP₂ 的量提高後，最可能的影響就是使細胞對外界激素或生長因子的反應靈敏度提高，這一點可以解釋許多癌細胞特異的生長情況如對血清依賴性的降低等等。

PI 轉換率與激素受體的關係是這二三年來最受重視的研究課題之一，但是我們不能忘記，這個現象最早在三十年前就會被觀察到，過去三十年間只有少數人不斷地在探索這個「冷門」的問題。所以說，不敗於研究的冷門、熱門之分，能鑽而不捨地專注於一，再加上一點運氣，可算是科學研究能得到重大突破的不二法門。

參考資料：Science, 224: 271 ~ 274, 1984.

周成功任職於榮民總醫院醫學研究部，本刊編輯委員

眼球運動神經麻痺病人的臨床觀察

許永堅 林隆光 柯良時

筆者收集 1979 至 1985 年間臺大醫院眼科門診及各科住院病例中診斷為單獨性第三、四或六腦神經麻痺患者共 212 例，其中第六腦神經麻痺占 112 例，第三腦神經麻痺占 52 例，第四腦神經麻痺占 48 例；同時合併多條眼球運動神經麻痺者 14 例。溯源性分析其病因和預後情況發現：頭部外傷是最常見之病因（30%），其次依序為血管性病因（21%）、腫瘍（18%）、原因不明（17%）和其他病因（14%）。腫瘍中最常見的是鼻咽癌。

在平均 2.5 年的觀察中，眼球運動之完全恢復率：血管性病因之患者為 64%，原因不明之患者為 48%，頭部外傷之患者為 16%，腫瘍病人之恢復率最低（2%），其他病因者 48% 完全恢復。眼球運動部分麻痺者較完全麻痺者容易恢復。

Key words: oculomotor palsy, trochlear palsy, abducens palsy.

(臺灣醫誌 85; 707-712, 1986)

第三、四和六腦神經麻痺引起的眼外肌運動障礙會造成複視及眼瞼下垂等症狀。臺大神經科邱等⁽¹⁾曾報告 3 年間 1321 例神經科住院病人中 254 例（19%）伴有眼球運動異常，其中 102 例屬於非重症肌無力引起之眼肌運動障礙。對於一般較常見之單純眼球運動神經麻痺病人，其病因、預後及應作何種處理、檢查等，到目前為止在臺灣仍少有系統性之報告。本文主要針對不伴有其他腦神經異常的單獨性眼球運動神經麻痺病人作探討。

材料與方法

筆者收集 1979 年至 1985 年共 7 年間臺大醫院眼科一般門診、眼肌特別門診及各科住院病人，其診斷記錄中列有第三、四或六腦神經麻痺者，調閱病例，根據病史、兩眼運動狀況、強迫牽引試驗（forced duction test）及 vagostigmine 試驗等檢查，排除先天性腦神經麻痺、重症肌無力、甲狀腺性眼肌症及生產受傷等病例，亦排除神經束（fascicle）、神經核（nuclear）及核上（supranuclear）病變引起之眼球運動麻痺病例後，總共有 226 例符合上述條件，其中眼科病人 212 例，神經科 9 例，小兒科 2 例，急診病人 2 例，內科 1 例。

病情追蹤除依據病歷記錄外，另以電話及問卷追蹤病情變化，共有 72 例無法詳細追蹤預後情況。追蹤時間從 2 個月至 6 年不等，平均 2.5 年。

病因之分類依據 Rucker^(2,3)及 Rush⁽⁴⁾而加以修飾成為 5 類：(1)頭部外傷，(2)腫瘍，(3)血管性（vascular）病因，(4)其他及(5)原因不明。血管性病因包括兩大類，一者是高血壓、糖尿病和明顯的動脈粥樣硬化，另一者為大動脈瘤（aneurysm）。

結 果

226 例眼球運動神經麻痺病人中，第六腦神經麻痺者有 112 例，第三腦神經麻痺 52 例，第四腦神經麻痺 48 例，而合併多條眼球運動神經麻痺者有 14 例（表 1）。其中左側者 117 例，右側 104 例，兩側者 5 例。

(1)第三腦神經麻痺

單獨性第三腦神經麻痺者 52 例，男 30 人，女 22 人，平均年齡 42.5 歲（3 至 82 歲）；其中左側者 36 例，右側 15 例，兩側 1 例。

表 2 中列其病因分布，頭部外傷和血管性病因最常見，頭部外傷 20 例中 13 例是車禍所引起；血管性病因 16 例中 3 例為大動脈瘤，其餘包括 4 例糖尿病、6 例高血壓和 3 例併有糖尿病及高血壓。原因不明者 4 例；腫瘍病因有 4 例，包括 2 例鼻咽癌，1 例淋巴瘤侵犯中樞神經，1 例中腦瘤。其他病因者 8 例，包括 4 例鼻竇 Caldwell-Luc 手術後之併發症，2 例 Tolosa-Hunt 症候羣，2 例動脈麻痺性偏頭痛（ophthalmoplegic migraine）。

國立臺灣大學醫學院眼科

受文日期 民國 75 年 4 月 24 日

接受刊登 民國 75 年 6 月 12 日

表 1 眼球運動神經麻痺病人之分布

腦神經	Rucker (1958)	Rucker (1966)	Rush & Young (1961)	許等 (1986)
Ⅲ	335(33%)	274(27%)	290(29%)	52(73%)
Ⅳ	67(7%)	84(8%)	172(17%)	48(21%)
Ⅵ	409(41%)	515(52%)	419(42%)	112(50%)
其他	189(19%)	127(13%)	119(12%)	14(6%)
總 合	1000(100%)	1000(100%)	1000(100%)	226(100%)

表 2 第三、四、六腦神經麻痺之病因

病因	三	四	六	三十四	三十六	三十四十六	總 合
頭部外傷	20(38)	23(46)	26(23)	0	0	0	69(30)
腫 瘍	4(8)	0(0)	26(23)	3(50)	1	6(86)	40(18)
血管性	16(31)	8(16)	23(21)	0	0	0	47(21)
其 他	8(16)	6(13)	13(12)	3(50)	0	1(14)	31(14)
原因不明	4(8)	11(23)	24(21)	0	0	0	39(17)
總 合	52(100)	48(100)	112(100)	6(100)	1	7(100)	226(100)

註：() 內所示為%

依年齡分布而言，頭部外傷是年輕病人第三腦神經麻痺之主因，40 歲以上病例則腦動脈瘤以外之血管性病因而較常見。

52 例第三腦神經麻痺病人中有 14 例失去追蹤，38 例追蹤良好者 39% 完全恢復，24% 部分恢復，37% 不變或惡化。平均恢復時間 3.3 月，其中以糖尿病及高血壓之血管性病例及原因不明者預後較佳（表 3）。

初診時曾詳細記錄眼球運動麻痺程度且追蹤良好者共 33 例，開始為部分性麻痺之 23 例中，13 例完全恢復，4 例部分恢復，6 例維

持穩定或惡化，其恢復率約 74%。開始時為完全麻痺之 10 例中，2 例完全恢復，3 例部分恢復，5 例維持穩定或惡化，其恢復率約 50%。

糖尿病及高血壓之血管性病例 72% 瞳孔完全正常，但亦有 28% 有瞳孔散大之現象。3 例腦動脈瘤病人中，2 例瞳孔散大且固定，1 例瞳孔散大但有些光反應。

(2) 第四腦神經麻痺

單獨性第四腦神經麻痺者 48 例，男 37 人

表 3 追蹤良好與已知完全恢復之病例

病因	三	四	六	三十四	三十六	三十四十六	總 合 (%)
頭部外傷	3/15	1/16	4/19	0	0	0	8/50(16)
腫 瘍	0/3	0	1/12	0	0	0/1	1/16(6)
血管性	5/9	4/7	12/17	0	0	0	21/33(64)
其 他	5/8	0/4	5/11	2/3	0	1/1	13/27(48)
原因不明	2/3	4/7	7/17	0	0	0	13/27(48)
總 合	15/38	9/34	29/76	2/3	0	1/2	56/153(37)
(%)	39	26	38	66	0	50	37

，女 11 人，平均年齡 33.8 歲（10 至 65 歲）；其中左側者 16 例，右側 31 例，兩側者 1 例。

表 2 中列其病因分布，頭部外傷是最常見之病因（48%），此最常見於年輕人，原因不明者占 23% 為第二常見之病因。血管性病則較常見於 40 歲以上之病人。本報告中無障礙引起單側性之第四腦神經麻痺者。

48 例第四腦神經麻痺病人中 14 例失去追蹤，34 例可追蹤病情者 26% 完全恢復，56% 不變或惡化；其中糖尿病及高血壓之血管性病人預後最好，66% 於 2 個月左右即完全恢復。頭部外傷者 7% 完全恢復，30% 部分恢復（表 3）。

兩側性第四腦神經麻痺者僅 1 例，為頭部外傷所致。

(3) 第六腦神經麻痺

單側性第六腦神經麻痺者共 112 例，男 71 人，女 41 人，平均年齡 43.3 歲（2 月至 74 歲）；其中左側者 58 例，右側 52 例，兩側者 2 例。

表 2 列其病因分布，腫瘍、頭部外傷、原因不明及血管性病則頻率相當，均介於 20% 至 23% 之間。有 1 例經電腦斷層掃描及腦血管攝影診斷為海綿竇血管性病變者，先有第六腦神經麻痺，其後亦有頭痛、耳鳴及第五腦神經第一分支麻痺。其他病因占 12%，包括細菌性腦膜炎及上呼吸道感染後之併發症和內頸動脈海綿竇瘻管各 2 例，腦炎併發症、良性顱內壓升高、Gradenigo 症候羣、類肺炎球菌性肺炎、腦神經炎、腦痛及聽神經瘤之手術後併發症各 1 例。

26 位腫瘍病例中鼻咽癌占 20 例，26 例頭部外傷中 21 例為車禍所致；23 例血管性病中 1 例為腦動脈瘤，糖尿病 8 例，高血壓 11 例，3 例併有高血壓及糖尿病。兩側性病則包括良性顱內壓升高及車禍引起的頭部外傷各 1 例。

76 例有完整追蹤者 38% 完全恢復，恢復時間平均 3.7 月，18% 部分恢復，44% 病情不變或惡化。預後較好的是糖尿病及高血壓之血管性病（76% 恢復）和原因不明者（70% 恢復）（表 3）。

初診時曾詳細記錄麻痺程度且追蹤良好者共 36 例，其中最初為部分性麻痺之 16 例中，5 例完全恢復，5 例部分恢復，恢復率約 62%。最初為完全麻痺者 20 例，7 例完全恢復，2 例部分恢復，恢復率約 45%。

(4) 多條眼球運動神經麻痺

14 位患者 1 條以上眼球運動神經之病例中，沒有同時侵犯第四和第六腦神經者。表 2 列其病因分布，其中鼻咽癌 6 例，2 例海綿竇腫，1 例腦瘤，3 例 Tolosa-Hunt 症候羣及 1 例內頸動脈海綿竇瘻管。Tolosa-Hunt 症候羣中 2 例經電腦斷層掃描完全恢復，內頸動脈海綿竇瘻管者經手術後眼球運動亦隨之完全恢復；腫瘍病例則完全恢復者。

(5) 綜合結果

153 例追蹤良好者其預後如表 3 所示，頭部外傷引起的第四腦神經麻痺完全恢復率頗低，致使第四腦神經麻痺之總恢復率偏低。各種眼球運動神經麻痺之病因中，糖尿病及高血壓之血管性病則預後最好，平均 66% 完全恢復，原因不明者亦有 48% 完全恢復，頭部外傷者 16% 完全恢復而 22% 部分恢復。

40 例腫瘍中鼻咽癌占 28 例，此為中國人之特性，其中 20 例單獨侵犯第六腦神經，2 例引起第三腦神經麻痺，6 例同時侵犯多條眼球運動神經。追蹤到之 16 例中，僅有 1 例（6%）侵犯第六腦神經，經治療而完全恢復。

討 論

當病人主訴兩眼複視或斜視時，醫師首先利用遮蓋試驗（cover-uncover test）等方法來測知病人是否確實有眼位不正；確知眼位不正後，利用病史、照相片（注意是否從小即有頭部傾斜或斜視）及各種視鏡檢查方法可以分辨共動性（comitant）及非共動性（incomitant）斜視。所謂非共動性斜視是指：(1) 不同眼作同樣視時，另一眼的偏斜角度不同；且 (2) 同眼注視不同方位時偏斜角度亦不同。對於非共動性斜視病人應先作強迫牽引試驗，陽性即可能是限制性病變（restrictive disease）引起的眼外肌運動障礙，較常見的病因是甲狀腺性眼病（dysthyroid orbitopathy）或外傷。強迫牽引試驗陰性反應者接著應例行作 tensilon（或 vagostigmine）試驗，以排除重症肌無力的可能性。Tensilon（或 vagostigmine）試驗陰性反應且強迫牽引試驗亦為陰性反應者，大都是眼球運動神經、束、神經本身或核上病變所致，此可由其眼球運動異常情況和是否併有其他神經學異常徵狀來確定病變之位置。⁽¹⁾

由於本篇報告屬一溯源性研究，難免有些疾病雖伴有眼球運動神經麻痺，病歷上却只記

表4 綜合第三、四、六腦神經麻痺之病因

病 因	Rucker (1958)	Rucker (1966)	Rush 和 Younge (1981)	許 等 (1986)
頭 部 外 傷	139(14%)	168(17%)	197(20%)	69(30%)
腫 瘍	263(26%)	165(17%)	143(14%)	40(18%)
血 管 性	184(19%)	262(26%)	243(24%)	47(21%)
其 他	203(20%)	123(12%)	154(16%)	31(14%)
原 因 不 明	211(21%)	282(28%)	263(26%)	39(17%)
總 合	1000(100%)	1000(100%)	1000(100%)	226(100%)

錄主要診斷病名而未列入第三、四或六腦神經麻痺之診斷，以致未列入本統計中。本報告所包含者門診病例較住院病例為多，較能代表一般所見之眼球運動神經麻痺情況。

由表1諸報告顯示第六腦神經麻痺是最常見的眼球運動神經麻痺，本報告第四腦神經麻痺之比例較國外偏高而合併多條眼球運動神經麻痺者則稍低，主要是頭部外傷引起第四腦神經麻痺的病例較多所致。

本篇226例眼球運動神經麻痺病人中，頭部外傷有69例(30%)是最常見之病因，比較國外報告(表4)頭部外傷病因亦有逐漸增加之趨勢，此可能與近年來車禍引起頭部外傷較頻繁有關；其完全恢復率約16%，部分恢復率22%，比較Rush和Younge⁽¹⁷⁾1981年報告之42%恢復率稍差。

糖尿病和高血壓之血管性病患有42例(19%)，病人年紀均在40歲以上，不論其侵犯那一條眼球運動神經，大都(66%)可於3個月內完全恢復(表3、4)；病因不明者完全恢復率亦高達48%，其與血管性病可能具有相似的致病機轉，仍須較長期的追蹤以排除其他病因的可能性。

腫瘤是第六腦神經麻痺的主因(23%)，第三腦神經麻痺中8%為腫瘤所引起，但卻無腫瘤引起之單獨性第四腦神經麻痺者(表2)。對於所有的眼球運動神經麻痺病人(尤其是第六腦神經麻痺者)均應請耳鼻喉科醫師詳細檢查有無鼻咽癌的可能性。鼻咽癌病人中，以複視為初始徵候，先至眼科檢查再轉診至耳鼻喉科診斷出來者較少見，1965年陳和謝之報告⁽¹⁸⁾只占鼻咽癌住院病人之2.7%(5/185)，本報告亦只有7%(2/28)。大部分病人都是已診斷為鼻咽癌，其後再於本科門診確定有眼球運動神經麻痺。

瞳孔神經纖維位於第三腦神經之表層上內側，⁽¹⁹⁾容易受到壓迫性病變(如腦動脈瘤)之

侵犯；若是第三腦神經顱內部分之某條營養血管(vasa nervorum)阻塞，較會引起瞳孔不受影響之部分神經麻痺(如糖尿病、高血壓)。第三腦神經麻痺者，瞳孔散大和光反射異常雖較常見於腦動脈瘤病人，但亦有少數腦動脈瘤病人之瞳孔正常；本報告中28%的糖尿病及高血壓血管性病因患者瞳孔有散大之現象，故不能單靠瞳孔有無變化來作病因診斷之依據。本篇腦血管瘤只占第三腦神經麻痺之6%，國外報告則介於10~20%之間。⁽²⁰⁻²¹⁾

綜合諸學者意見，^(22,23)第三腦神經麻痺者應採如下處理原則：(1)40歲以上而無瞳孔異常者，應先作血壓和血糖(飯前、飯後2小時及葡萄糖耐量試驗)之檢查，若屬於糖尿病和高血壓之血管性病則可先一個月內每週追蹤，再半年內每月追蹤；若於觀察過程中發現有蜘蛛膜下出血之徵狀或瞳孔異常，須馬上作腦血管攝影檢查。(2)40歲以下第三腦神經麻痺者，不論瞳孔情況如何，最好均能作腦脊液檢查、電腦斷層掃描和腦血管攝影檢查，以排除腦動脈瘤之可能性。輕度頭部外傷通常不易造成第三腦神經麻痺，除非頭部外傷是明顯的病因，否則仍須作其他檢查以排除其他可能的病因，⁽²⁴⁾耳鼻喉科及神經科檢查均是必要的步驟。

國外報告腫瘤約占第四腦神經麻痺病因之4~8%，⁽²⁵⁾本報告無此種病例。有4例診斷為「假定先天性第四腦神經麻痺代償不能」(decompensation of presumed congenital trochlear nerve palsy)。此等病人大都於10至30歲突然產生垂直性複視，無外傷病史，各種內科及神經科檢查均正常，病人可能有小時候頭部喜歡傾斜的病史或證據(舊相片)；眼部檢查常有較大的融像能力(fusional amplitude)，使用稜鏡通常可以矯正症狀，否則須作眼肌矯正手術。^(26,27)本報告較特殊的是有1例28歲男性因極度頭痛和半身輕癱而急診