

醫學叢書④

生化藥理學

蕭水銀 著

R 05-
X05

蕭水銀著

生化藥理學

醫學叢書④

Y4125/1.2

醫學叢書編審委員會

林仁混 (召集人)

王作仁 吳妍華 李源德 林信男

徐茂銘 許輝吉 廖廣義 盧國賢

藍忠孚 蕭水銀



A0067698

醫學叢書④

生化藥理學

78.08.0896

中華民國78年8月初版

定價：新臺幣500元

保有版權・翻印必究

著 者 蕭 水 銀
發 行 人 王 必 成

出 版 者 聯經出版事業公司
臺北市忠孝東路四段561號
電 話：7683708・3620337
郵政劃撥帳號第0100559-3號

行政院新聞局出版事業登記證局版臺業字第0130號

ISBN 957-08-0045-3

・ 41025-4 ・

總序

醫學的範圍涵蓋了人類的生老病死，因此人自受胎的時刻開始，就自然的走入了醫學掌握的隧道。幾千年來，芸芸眾生可以不知醫學為何物，但卻默默的依照醫學的軌道而走完了人生的旅程。依照中國民間傳說，在閻王簿上「未註生先註死」，實在相當玄妙無稽。但若依現代醫學的觀點，自精子與卵細胞之結合而誕生了新生命，在這兩種細胞上所攜帶的基因就已決定這新生命一大半的命運。人類為了進一步研究這生命的緣起、分化、發育、異常與疾病，就推展出胚胎學、遺傳學、組織學、生化學、藥理學、病理學、小兒科學、內科學、外科學、耳鼻喉科學、骨科學，甚至流行病學等，這些科門統稱為人類的生命科學，也就是醫學。

醫學為了研究與傳授的方便又分成基礎醫學與臨床醫學兩個層次。前者關注於生命現象與原理的探討；後者注重疾病診斷與治療的傳輸。但兩者要互相支援、配合與印證，才能構成完整的醫學。古時候，由於醫學教育不普及，人們就把自己的健康交給神明與名醫去掌管；對疾病的態度常是逆來順受，聽天由命。現代的人，由於生活水準提高，教育普及，對於自己的身體健康與病痛問題也倍加關心。這些求知的慾望與衝動，沛然的提高了人們對醫學書籍的閱讀興趣。為了響應這種潮流，聯經公司在虞兆中董事長任內，策劃了這套「醫學叢書」！

醫學叢書是聯經公司對出版一系列醫學書籍的首次嘗試與努力。聯經是本着回饋社會的精神與抱負來出版這部書的。

醫學叢書是由一批學有專精的醫學專家們來執筆，他們是抱着將醫學智識通俗化與普通化的雄心來耕耘來奉獻的。

醫學叢書的首要使命是想把埋在象牙之塔的醫學寶藏，經由著者、出版者與讀者的同心協力，作有系統的介紹，以期建立我國通俗醫學的基礎。

林仁混 謹識

中華民國七十六年九月六日

自序

藥理學是研究藥物作用原理的科學。我們知道感冒流鼻涕時，吃藥後，就不再流鼻涕；頭痛發燒時，服用鎮痛解熱劑後，就好了。為什麼這些藥物在我們身體內能產生這些作用呢？這就是藥理學所要研究的重要問題。由於藥物是化學物質，在我們身體內會先產生物理或化學反應，因此我們使用生化學的方法來探究藥物對我們身體的各種細胞產生的作用，這就是「生化藥理學」的主要課題，包括藥物對細胞膜受體之結合、改變細胞膜離子滲透性、誘導次級傳遞訊息者之產生、以至於各種物理或化學的反應，到最後我們所看到、量到或感覺到的藥物效應。

編寫這部「生化藥理學」是我教了25年藥理學及生化藥理學的新嘗試，大家都知道藥理學很難念，所以我教這門課時，儘量收集各種有關資料後，經過整理，再以自認為「深入淺出」的方式授課，我個人比較有心得的是對每一類我教的藥物（藥物種類很多、我只負責其中幾部分）寫一些傳記放在「引言」，描述該類藥物的最大特徵，包括其藥理作用，對人體健康的影響或藥物發現的辛酸史，這是藥理書上找不到的部分，我希望今後朝著這個創作的方向繼續努力，更希望各方賢達給予鼓勵與指正。

「科學中文化」是我國目前發展科學教育及科學生根最重要的工作之一，在這本書我嘗試去翻譯許多藥名，為求簡潔明瞭有意義，先以化學構造式或字義為翻譯的主要根據，若二者不能合乎要求，如翻譯的藥名太冗長不好記，這時才用音譯，而音譯所採用的字句也以通俗文雅為主，雖然花了不少時間去翻譯新藥名，但有些藥名翻譯得仍是差強人意，但願這是藥理中文化的開

始，希望有經驗的前輩，不吝指正。

我想教書最大的樂趣是「得天下英才」而教之，感謝蔡順隆醫師及朱泓民醫師，他們二位從大四修習藥理學後，直到畢業多年，繼續與我談論藥理學的最新發展，所以這本書的完成，他們兩位的貢獻很大；另外葉文深、楊千立、林石成、吳明賢、郭炳宏、歐哲維、劉益誠、顏舜隆、林忠毅及楊智欽等十位同學，幫忙整理，才得以完成，謹致最大謝意。

我深深感覺一位家庭主婦要兼顧教授及研究的繁重工作並不簡單，因此內心的衝擊很大，我衷心將此書獻給我的父母，外子林仁混教授及三位兒女。我個人微薄的能力是不可能達到今日的成就，希望我繼續努力，能回饋愛顧我的人以及我們的社會。

蕭 水 銀

臺大醫學院藥理研究所
76年6月

目次

總序	i
自序	iii
 第一章 藥物與受體的作用	1
第一節 藥物受體與激素受體	2
第二節 藥物與嗎啡受體	6
第三節 藥物與胰島素受體	15
第四節 類固醇激素受體	27
第五節 免疫球蛋白E受體	35
第六節 受體與胞飲作用	41
 第二章 藥物對腦中蛋白激酶活性的調節與神經 功能的關係	57
第一節 次級傳訊者的發現與細胞功能激活的關係	57
第二節 外界對次級傳訊者和其蛋白激酶的調節	61
第三節 腦中主要蛋白激酶的特性	71
第四節 腦中蛋白磷酸化作用與神經功能的關係	77
第五節 次級傳訊者系統之間的相互作用	93
第六節 腦神經功能蛋白與蛋白激酶之生理意義	100

第三章	藥物與內分泌	107
第一節	組織胺與抗組織胺	108
第二節	血清動素	129
第三節	心房排鈉肽	146
第四節	前列腺素	163
第五節	前列腺素與生殖系統	178
第六節	前列腺素與發炎	187
第七節	前列腺素與免疫反應	191
第八節	白三烯素	197
第九節	麥角鹼	201
第十節	催產素及血管增壓素	212
第四章	藥物對中樞神經系統的作用	225
第一節	神經肽	226
第二節	中樞神經系統興奮劑	249
第三節	全身麻醉劑	271
第四節	鎮靜劑與催眠劑	297
第五節	抗癲癇藥物	327
第六節	焦慮解除劑	352
第五章	癌症之化學療法	369
第一節	癌症化學療法的臨床效果	369
第二節	癌症化學療法的原理與原則	370
第三節	抗癌藥物之作用與細胞週期之關係	374

第四節 抗癌藥物之分類·····	378
第五節 癌症綜合化學療法·····	400
第六節 癌症化學療法的未來展望·····	401
 第六章 毒理學 ·····	 407
第一節 藥物的毒性·····	408
第二節 環境毒物·····	415
第三節 消毒劑·····	441
 索 引 ·····	 457

第一章

藥物與受體的作用

引 言

位於細胞膜上或細胞內，接收外來訊息的特殊構造稱為受體(receptor)。受體種類繁多，但都有特異性。訊息的刺激所引發受體居間調節的反應，却相當一致，可概括分為刺激與抑制性兩大類。本章將重點分為(1)簡介細胞內訊息傳遞的分子基礎，說明刺激物與其受體結合後之一般性反應。(2)以鴉片受體(opiate receptor)為例，說明主要神經傳導物質之受體作用模式。(3)以胰島素受體的作用為例，說明作用相類似之生長因子之反應機轉。(4)以類固醇及甲狀腺素受體為例，說明細胞內激素受體的作用機轉。(5)以免疫球蛋白E與IgE受體的作用為例，說明發炎或過敏性反應的媒介物之生理作用。(6)以低密度脂蛋白為例，說明可進行由受體所居間執行的胞飲作用之反應機轉。

近年來因為分子生物學的進步，已有多種受體的分子構造被分析清楚，使得研究者能進一步探討它們分子層次的反應機轉，這方面的發展，一日千里，除本章提供一些介紹性的材料外，對於新的發展，請參考相關的參考文獻。

第一節 藥物受體與激素受體

一、引言

在多細胞器官構成的動物個體，因分工的緣故，必需有一種細胞與細胞之間的訊息傳遞者，連結各個器官組織。執行此種訊息傳遞的兩大系統即為神經系統和內分泌系統。神經系統經由神經傳導，由中樞向周圍傳遞命令；或從周圍器官的感受，傳向中央。除了電位傳導，神經纖維末梢也釋放出神經傳導物質，作用到標的(target organ)器官的細胞上或另一個神經元上，告訴對方要執行什麼任務。內分泌系統則經由內分泌素釋放到血液裏面，由血液循環，帶到標的器官上，促使標的器官執行該做的任務。由於動物細胞體的外圍有一層細胞膜，使外界物質不能隨意進入細胞內。因此，當神經傳導物質或激素作用到標的器官的細胞時，必需有接收的設備。此種接受神經傳導物質或激素的設備，大都位於細胞膜上的特殊構造，稱為受體(receptor)。少部分激素可直接進入細胞質內，再由細胞內受體予以接收，例如甲狀腺素及類固醇激素受體，都位於細胞內（主要在細胞核內）。

二、次級傳訊者

從外面傳來的訊息，作用到接受細胞的受體上，一般說來，需先與受體結合，激發特殊的訊息傳導途徑，傳到細胞內，改變細胞的運作，包括代謝、分泌、收縮或生長。激素或神經傳導物質可稱為初級訊息傳遞者，負責細胞與細胞之間的連絡；初級訊息傳遞者與受體結合後產生的向細胞內傳達的訊息攜帶者，可稱為次級訊息傳遞者(secondary messengers)。初級訊息傳遞者的種類繁多，舉凡各種神經傳導物質、激素、抗體或抗原，前列腺素，組織胺、淋巴素，甚至聲、光、精子作用到卵子上……皆可稱之。而次級訊息傳遞者却出奇的少；換言之，細胞內訊息傳導

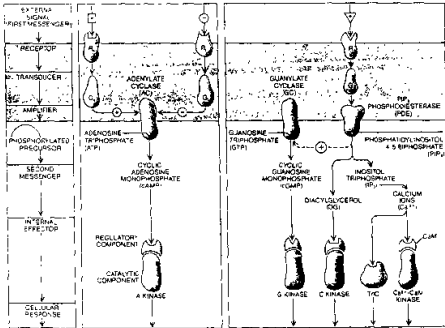


圖 1-1 細胞內訊息傳遞的兩大系統。外來的訊息作用到細胞膜上特異性受體後，活化作為傳導者 (transducer) 的分子及擴大者 (amplifier) 的酵素，使產生次級訊息傳遞者，將外來的訊息傳到細胞內。Rs 為刺激性受體，作用時需要激發性傳導者 Gs 蛋白；Ri 則為抑制性受體，作用時需要抑制性傳導者 Gi 蛋白。前者促進擴大者 AC，使 cAMP 增加；後者抑制 AC，使 cAMP 減少。圖之最右側為另一套訊息傳遞方式，也是先經由傳導者 G 蛋白，來活化擴大者 PDE，使產生 DG 與 IP₃ 兩種次級訊息傳遞者。有時此途徑也會激發另一擴大者 GC，增加與 cAMP 相對的 cGMP 作為次級訊息傳遞者。

的方式，不論什麼細胞，其作用方式是一致的。目前知道的細胞內兩大訊息傳遞的途徑如圖 1-1 和圖 1-2 所示。圖 1-1 為說明外來的訊息 (初級訊息傳遞者) 作用到細胞膜上的受體後，經由傳導者 (transducer) 蛋白來促進或抑制擴大者酵素，其一為腺苷酸環化酶 (adenylate cyclase)，另一套系統則為 phosphodiesterase (PDE) 或 phospholipase C (PLC)。產生的次級訊息傳遞者分別為 cAMP 和 DG 或 IP₃。

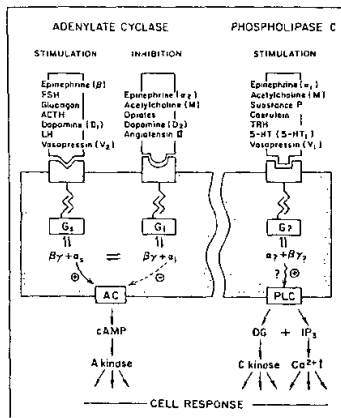


圖 1-2 以實例說明經由擴大者腺嘌呤環化酶和磷脂酶 C (或 phosphodiesterase: PDE) 兩套訊息傳導方式之物質。AC=adenylate cyclase; PLC=phospholipase C; FSH=follicle stimulating hormone; ACTH=adrenocorticotrophic hormone; LH=luteinizing hormone; TRH=thyroid stimulating hormone releasing hormone; 5-HT=5-hydroxytryptamine (即serotonin); DG=diacylglycerol; IP_3 =inositol (1,4,5) trisphosphate.

三、傳訊者之作用機轉

cAMP 作用到蛋白激酶 A; DG 則作用到蛋白激酶 C。至於 IP_3 則經由鈣離子的釋出 (細胞內儲存者) 及流入 (細胞外), 使自由鈣離子的濃度提高, 再經由 calmodulin 及 Ca. calmodulin kinase 的作用, 引發各種生理生化反應。在圖 1-2 中, 則列舉主

要初級訊息傳遞者，歸納成為兩大類：

1. 經由 cAMP 為次級訊息傳遞者，其中作為刺激性者，有交感神經 β 受體，FSH、升糖素、ACTH，LH，dopamine D_1 受體、血管增壓素 V_2 受體等。此外，圖 2 未列出來者還有前列腺素 I_2 (PGI_2)，TSH，Serotonin ($5-HT_2$) 等，都會增加 cAMP。另外，作為抑制性者，有交感神經 α_2 受體、乙醯胆鹼 M_2 受體、鴉片受體、dopamine D_2 受體、angiotensin II，adenosine A_1 受體等，皆會抑制 cAMP。

2. 經由 PLC 為擴大酵素，產生 DG 和 IP_3 作為次級訊息傳遞者，有交感神經 α_1 、乙醯胆鹼 M_1 、物質 P、TRH、 $5-HT_1$ 、血管增壓素 V_1 受體、caerulein、抗原受體 (antigen receptor)、凝血酶 (thrombin)、視網膜上圓錐 (cone) 和柱狀 (rod) 細胞的對光感受體 (photoreceptor)、卵子對精子的接受器反應等。另外，有許多生長因子，例如血小板衍生生長因子 (PDGF)，上皮生長因子 (EGF) 等，也是經由相似途徑來產生作用。

有些胜肽激素或其它物質，與受體結合後，會經由受體所居間執行的胞飲作用 (receptor-mediated endocytosis)，進入細胞內。受體可再循環至細胞表面，繼續執行功能；而作用的結合基則跟受體一起進入細胞內後被代謝分解掉。

四、綱要與問題

- (1) 藥物或神經傳遞物質與細胞膜受體結合後，可能產生那些次級傳訊者？如何產生？
- (2) 環腺苷酸 (cAMP) 是什麼？有何功能？
- (3) 環鳥苷酸 (cGMP) 是什麼？有何功能？
- (4) 那些激素會促進細胞膜磷脂酶 C 活性？如何促進？與 G 蛋白有何關連？
- (5) 磷脂酶 C 之作用產物是什麼？這些產物與細胞功能之改變

有何關係？

第二節 藥物與嗎啡受體

一、引言

大腦裏面神經傳導物質與藥物受體 (drug receptor) 的生化研究，是最近十年來分子神經科學 (molecular neuroscience) 探討的主題。對於傳統神經傳導物質，可用同位素標定的方法，測出特異性結合受體，如表 1-1 所列。除了表 1-1 所示以及各種神經肽受體，例如胰島素受體等之外，其它還有鈣離子抑制劑受體、精神科藥物之 benzodiazepine 受體、胺基酸類神經傳導物質如 glycine 受體等，皆為當前研究的重點所在。本文擬以鴉片受體為例，說明受體亞型的功能及腦部神經傳導物質作用的奇妙。

二、鴉片受體的分類

自從內生性類鴉片肽 (endogenous opioid peptides) 的發現，證實了過去長久以來，臨床使用嗎啡 (morphine) 來治療疼痛、心肌梗塞之心絞痛、急性肺水腫 (acute lung edema) 等病人，其機轉是經由和體內特異性類鴉片肽之受體結合，然後引起許多神經生理和心理上的反應，達到療效。另外，也由於各種拮抗劑的發現，使得鴉片受體的研究能順利進行。目前為止，學者們已將鴉片受體分為 5 種主要亞型：

1. μ 型：跟止痛、瞳孔縮小、心跳變慢、降低體溫、欣快感 (euphoria)、鎮定作用、對寒冷漠、肌肉僵直等有關。主要的結合基有嗎啡等；體內生成的類鴉片肽則為 β -endorphin, met-enkephalin 等。

2. δ 型：行為方面的作用較大，和記憶、學習、性行為等有

表 1-1 藥物與神經傳導物質受體及其亞型

藥物與神經傳導物質受體	亞 型	特 性
鴉片受體	$\mu, \mu_2, \delta, \kappa, \sigma, \epsilon$	見表 2 及表 3。另外有一種止咳作用的受體，為 dextromethorphan 特異性；位於第 4 腦室底部，控制咳嗽反射。
Dopamine 受 體	D ₁	促進 AC；可用 [³ H] thioxanthenes 標定，腦下腺無 D ₁ 而存在於副甲狀腺上。
	D ₂	抑制 AC；可用 [³ H] butyrophenones 標定；存在於大腦，腦下腺；與抗精神分裂藥物的作用及錐體外運動有關。
α -交感神經 受 體	α_1	位於交感神經的節後神經元上；為 prazosin 及 indoramin 選擇性；作用是經由鈣離子途徑，與 GN 有關。
	α_2	位於交感神經元末端，控制 NE 的釋放；也位於節後神經元上，尤其是大腦內。降低 AC, clonidine 為選擇性促進劑；yohimbine 則為拮抗劑。
β -交感神經 受 體	β_1	E 和 NE 為相等促進劑；practolol 為選擇性拮抗劑。心臟比肺臟多；腦內分布不一，位於神經元上。
	β_2	E 作用比 NE 強；terbutaline 及 salbutamol 為選擇性促進劑；肺部比心臟多；腦內分布較均勻，主要分布於和神經質細胞上，神經元較少。
Muscarinic cholinergic 受 體	M ₁	集中在交感神經節上，以及 corpus striatum；pirenzipine 為選擇性拮抗劑；關閉離子通道。
	M ₂	集中在後腦、小腦、心臟；受 GTP 及 gallamine 控制，抑制 AC。
Serotonin (5-HT) 受 體	5-HT ₁	可用 [³ H] 5-HT 標定；傳統 5-HT 拮抗劑作用很弱；由 GN 控制，可能和 AC 有關。在狗的情形，與基底 (basilar) 動脈之收縮有關。
	5-HT ₂	可用 [³ H] spiperone 及 [³ H] ketanserin 標定；較不受 GN 影響；促使行為上 5-HT 症候羣，動情期老鼠子宮之收縮，狗與兔子股動脈及大鼠尾動脈之收縮，以及大鼠和兔子主動脈跟頸靜脈之收縮。
GABA 受體	A	位於 GABA 節後神經上；muscimol 選擇性；被鈣離子抑制；為抽搐劑 bicuculline 所拮抗。
	B	位於 GABA 及其它神經纖維末梢上；為 baclofen 選擇性；被鈣離子刺激；不受 bicuculline 影響。
	鎮定及抽搐劑相關受體	可用抽搐劑 [³ H] dihydropicrotoxinin 標定；受氯離子及巴比妥酮控制；為 GABA _A 和 benzodiazepine 受體相關。
Adenosine 受 體	A ₁	可用 [³ H] cyclohexyladenosine 標定；降低 AC；位於小腦，海馬回及 medial geniculate 的分子層；包含在小腦顆粒細胞及視網膜神經節細胞放射到上丘的神經纖維末梢。
	A ₂	可用 5'-N-([³ H] ethylcarboxamide adenosine 標定；促進 AC。

縮寫：AC=adenylate cyclase GN=guanine nucleotides
GABA=gamma-aminobutyric acid