

药理学进展

1962

張昌紹 丁光生 胥 彬 主編

上海科学技术出版社

药理学进展

张昌绍 丁光生 胥彬 主编

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书汇集中国生理科学会药理专业第二届学术討論会的全部学术内容而成,主题是药理学发展的趋势和动向,就药理学新的分支——神經药理、精神药理、生化药理和激素药理等重要内容,作了广泛的介紹,并重点对神經精神药理和生化药理的方向、途径、关键和新内容,作了比較系統的討論和评价。本书可供药理工作者及有关的生理、生化、药化工作者参考。

药 理 学 进 展

张昌绍 丁光生 胥 彬 主編

*

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093号

新华书店上海发行所发行 各地新华书店經售

上海洪兴印刷厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 11 24/32 插頁 2 字数 305,000

1962年12月第1版 1962年12月第1次印刷

印数 1—5,800

統一书号: 14119·1070

定 价: (十四) 2.00 元

前 言

1962年6月25日至7月2日,中国生理科学会药理专业同生理专业在上海联合举行了学术會議。药理专业的第一次学术會議系在1961年10月举行,討論主题是“寻找新药的理論基础和临床实际”。这是第二次會議,重点检閱了神經精神药理学和生化药理学范围内的一些最近进展,提出自己的看法,在有些方面結合了自己的研究工作,提出总结性的意见。會議提出7个綜述性的报告,对于神經精神药理学和生化药理学的几个主要方面,作了比較系統的介绍和评价;还有13个补充性的发言,内容也很丰富;对于这些报告和发言中所提出的一些問題,展开了热烈的討論。

本书就是选編这次會議的全部学术内容而成。會議中也討論了我国药理学的发展方向問題,本书未予收載此項討論記錄,但其基本情况在閉幕式的发言中得到反映。

編 者 1962.7.31

目 录

影响儿茶酚胺体内代谢的一些药物·····	张昌绍 (1)
精神药理学与高级神经活动学说·····	周金黄 (24)
精神药理学中的协同与颀颀问题·····	金蔭昌 (49)
单胺氧化酶抑制剂在神经精神药理学中的意义	
·····	金国章 胥 彬 (62)
論精神药理学一般方法·····	金正均 (75)
大脑皮层与皮层下的药理·····	吳熙瑞 (83)
麻醉剂对脑干网状结构的选择性作用·····	刘传續 (132)
拟胆碱药和解胆碱药对脑干网状结构的影响·····	陈先瑜 (141)
神经系统传递问题及抗胆碱酯酶药物的作用机制·····	刘干中 (148)
中枢化学传递问题·····	邹 岡 (154)
关于神经精神药理学和化学传递问题的討論	
·····	唐 虽 张 毅
車錫平 金正均 王浴生 呂富华 宋汉英 夏鎮夷	
张沅昌 张昌紹 易鴻匹 周廷冲 金蔭昌 周金黄	
吳秀荣 譚世杰 朱恒璧 馮德培 王振綱 江文德	(159)
新型中枢神经抑制剂延胡索乙素及其有关物质	
·····	胥 彬 金国章 (185)
广东眼鏡蛇毒对神经系统的作用·····	吳秀荣 (233)
化学因素对于神经药理学的意义·····	嵇汝运 (235)
关于鎮痛药的討論	
·····	金蔭昌 邹 岡 宋汉英 唐 虽 胥 彬
周金黄 庞传宇 車錫平 顾汉頤 呂富华 吳秀荣	(240)
从胆碱酯酶活力中心的研究看生化药理学的进展·····	周廷冲 (250)

药物轉化酶及一些影响药物轉化的因素·····	宋振玉 (276)
药物代謝研究的基本理論問題·····	曾衍霖 (301)
激素药理学的进展·····	雷海鵬 (310)
从抗代謝物作用假說談談抗代謝物在药理学研究中的革命 ·····	王振綱 (334)
从生化遺传学的进步看肿瘤化学治疗发展的趋势··	韓 銳 (337)
肿瘤的核酸和抗癌药物·····	沈美玲 陈敏珠 胥 彬 (344)
关于生化药理学的討論 ·····	周廷冲 王振綱 金蔭昌 陈恩鴻 胥 彬 曾衍霖 池志强 宋振玉 宋汉英 (360)
在閉幕式上的发言·····	张 毅 (367)

影响儿茶酚胺体内代谢的一些药物

——肾上腺素能神经药理的近展——

张 昌 紹

自从1921年 Loewi 发表有关神经冲动的化学传递学说的第一篇实验报告以来，已经过去了40个年头。在最初的15年中基本上解决了胆碱能神经系统的化学介质问题，虽然关于神经肌肉接头的化学传递一直到40年代末才为电传递学派所接受^[1]。关于肾上腺素能介质的本质问题，经过长期争论，终于在1948年得到解决，确切地证明去甲肾上腺素^① (NA) 是肾上腺素能神经的介质^[2]。儿茶酚胺 (Catecholamine, CA) 一般即指去甲肾上腺素和肾上腺素 (A)，近又加上儿茶酚乙胺 (Dopamine, DA)。最近十多年来，由于肾上腺素能神经介质本质的阐明，防治高血压病基本研究的积极开展，神经药理学的发展，以及儿茶酚胺微量测定方法的进步，标记儿茶酚胺的合成与应用，特别是利血平作用机制得到阐明后被广泛用为药理分析的新武器，使得儿茶酚胺的生理、生化、药理与病理生理研究有了很大的开展。仅仅在1958~1960的三年中，国外便举行了三个学术会议^[3~5]，讨论有关这方面的问题。本文试图从儿茶酚胺体内代谢的角度来讨论肾上腺素能神经药理的近展。下面分五部分讨论。

① 去甲肾上腺素一詞原文 Noradrenaline 中 "Nor" 来自德文 "N ohne Radikale" (氮原子上没有基团)，所以译为“正肾上腺素”是錯誤的。

一、有生理意义的儿茶酚胺

人和其他哺乳动物体内,具有生理意义的儿茶酚胺主要有三:肾上腺素、去甲肾上腺素和儿茶酚乙胺,已如前述。肾上腺素是肾上腺髓质中的主要激素;但是在人和一些其他哺乳类的胎儿和新生儿时期,恰恰相反,去甲肾上腺素的含量较高。随着小儿成长,肾上腺素的含量增高。在成年灵长类的肾上腺髓质内,去甲肾上腺素的含量极小;在鸟与两栖类,肾上腺素与去甲肾上腺素的含量,大致各半^[6]。根据最近报告,肾上腺素能神经和脑组织内并不含有肾上腺素^[6];早期文献中关于这些组织中含有微量肾上腺素的记载是不正确的,可能由于所含大量儿茶酚乙胺影响测定方法所致。去甲肾上腺素是绝大多数交感神经节后纤维末梢化学传递的介质,如所周知,肾上腺素能神经一名即由此而来。也很可能,它是中枢神经系统的一种化学传递介质,或所谓神经激素(Neurohormone),在脑干、特别在下丘脑内含量很高。例如犬脑内,去甲肾上腺素的平均含量是0.16微克/克,但在下丘脑内却含0.76微克/克之多^[7]。已有一些资料提出,它和脑干网织系统的激活功能可能有关。至于儿茶酚乙胺,除了作为肾上腺素和去甲肾上腺素生物合成的前体外,本身的生理意义还知道得不多。在脑、肾上腺素能神经和肺中均含有大量,可能有重要意义。在肾上腺素能神经内,它的含量和去甲肾上腺素的含量大致相等。纹状体内它的含量比去甲肾上腺素高出几十倍之多。例如在犬脑尾状核内,儿茶酚乙胺含量为5.9微克/克,豆状核内含量为1.63微克/克,而去甲肾上腺素的含量则分别为0.1与0.08微克/克,前者的含量比后者分别大59倍与20倍左右。利血平能消除纹状体内的儿茶酚乙胺,同时也易产生锥体外系的症状——巴金森氏综合征,而应用儿茶酚乙胺的前体即儿茶酚丙氨酸(Dopa, DP)能对抗利血平的锥体外系症状,因此儿茶酚乙胺可能与锥体外系的功能有关^[8]。

二、儿茶酚胺的生物合成

儿茶酚胺生物合成(图1)的主要环节是儿茶酚丙氨酸的脱羧,这是由 DP 脱羧酶参与的反应。20 余年前这个酶就在哺乳动物肾脏中发现^[9],最近十多年内方在肾上腺髓质^[10]和肾上腺素能神经组织^[11]内先后发现,确定了它在肾上腺素和去甲肾上腺素生物合成中的意义^[12~14]。在动物体内,DP 脱羧酶还参与其它芳香氨基酸的脱羧反应(表1)。文献中曾经强调过的 5-羟色氨酸脱羧酶,现在确知它和 DP 脱羧酶是同一物质^[15]。

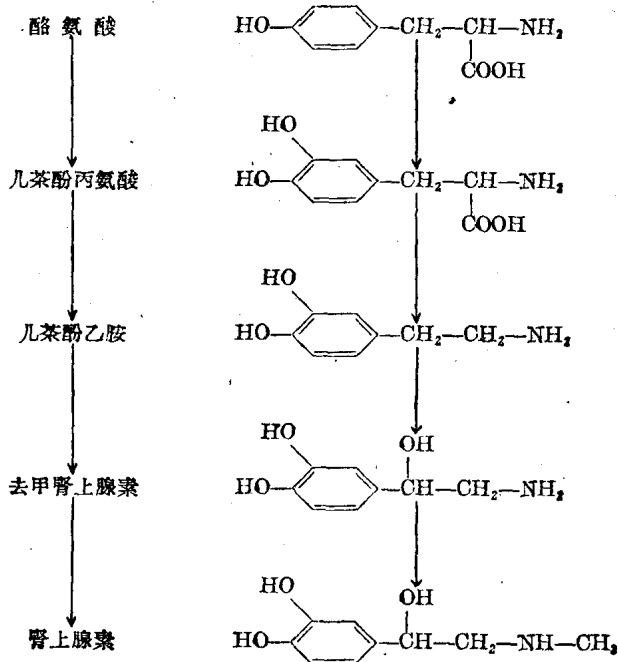


图1 儿茶酚胺的生物合成

表 1 芳香氨基酸的脱羧反应

儿茶酚丙氨酸	3000	→	儿茶酚乙胺
酪氨酸	2	→	酪胺
o-酪氨酸	750	→	o-酪胺
m-酪氨酸	525	→	m-酪胺
苯丙氨酸	15	→	苯乙胺
色氨酸	40	→	色胺
5-羟色氨酸	1000	→	5-羟色胺
组氨酸	1	→	组胺

〔注〕箭头上数字指胺形成量微克/毫克蛋白质/小时^[15,16]。

从 DP 侧链 β 位导入羟基而形成 NA 的反应,需要 DA β -羟化酶。这个反应比较缓慢,是 NA 形成中一个速度限制因素^[13]。

在肾上腺髓质内,去甲肾上腺素的转变为肾上腺素,通过需要 S-腺甙基蛋氨酸(S-Adenosylmethionine)的转甲基反应^[17]。

三、儿茶酚胺的细胞内定位与储存形式

在电子显微镜下可以看到肾上腺髓质嗜铬细胞内含有两种颗粒,一种是典型的线粒体,另一种是小得多而圆形的嗜铬颗粒,直径 50~90 毫微米,比血红蛋白分子约大 10 倍,和流感病毒的大小相仿。根据反应可以知道它们是贮存儿茶酚胺的颗粒。采用差速离心技术和梯形密度 (Density Gradient) 方法,可以从肾上腺髓质或肾上腺素能神经的匀浆中分离出这种颗粒。肾上腺髓质的嗜铬颗粒中,含激素达总量的 2/3 以上,其余则在上层清液体内,可

以視為溶解部分。但在腎上腺素能神經內, DA 在液体部分而 NA 大部分在顆粒內。

狗心的勻漿經差速离心后分为顆粒与溶解部分, CA 約有一半在顆粒部分, 一半在溶解部分^[18]。

这种顆粒在 0.3 蔗糖溶液中可以长期保存, 并且并不渗透到顆粒外溶液內。但在低渗溶液中則 CA 迅速释放而出現于溶液中。究竟 CA 在顆粒內以何种形式存在, 现在的資料几乎可以肯定它是与三磷酸腺甙(ATP)結合成为一种复合物^[18]。

不久以前发现腎上腺髓质內 ATP 含量較其它任何組織为高, 約为 5 毫克/克; 后来发现所含 ATP 几全部集中在嗜鉻顆粒內, 与 CA 的分子量比率約为 4:1^[9]。在中性时, 每一 ATP 分子約含 4 个阴电荷, 而每一个 CA 分子有一个阳电荷, 因此它們很可能以离子鍵結合成一种盐类。無論在体外用低渗溶液释放, 或在体内用胰島素释放, 顆粒內的 ATP 也按同样比例释放。最近有些資料指明, 这个比例可能在 3 左右, 如果如此, 則 ATP 分子中可能有一个阴电荷用来和某种蛋白质結合^[18]。

这种嗜鉻顆粒, 也是从 DA 合成 NA 的所在, 而 DP 的脱羧为 DA 及 NA 的甲基化为 A 則在細胞漿內进行^[19]。

四、儿茶酚胺的生物轉化

儿茶酚胺的生物轉化, 主要有两个途径: 氧化脱氨与酚氧基甲基化。氧化脱氨过程由单胺氧化酶(MAO)参与^[20], 酚氧基甲基化則由儿茶酚氧位轉甲基酶(COMT)参与^[21]。通过 COMT 的代謝产生甲氧基的衍生物, 間甲去甲腎上腺素(Normetanephine, NMA)和間甲腎上腺素(Metanephine, MA), 它們的活性很低, NMA 对猫瞬膜的作用只有 NA 的几百分之一, 所以去活性的效果很高^[21]。这个甲基化反应需要 S-腺甙基蛋氨酸供給甲基。經過 MAO 的脱氨反应成为二羟基孟德立醛, 后者再經醛脱氢酶的

作用迅速氧化为二羟孟德立酸。甲基化的产物再经 MAO 的作用,而双羟孟德立酸再经 COMT 的作用,均成为香草基孟德立酸 (Vanilyl mandelic acid, VMA), 这是二个代谢途径的共同代谢产物,和游离的儿茶酚胺以及上述的各种中间产物同在尿中出现。此外,这些代谢产物还有一部分在体内酯化成为醛糖酸、硫酸等的结合物。在大鼠,全部结合物为醛糖酸酯,在人则主要为硫酸酯^[23],从图 2 可见这两种代谢途径在体内联合进行。但是究竟何者比较重要,还是争论的问题。

MAO 的作为 CA 的代谢酶很早就被提出来了^[24]。甚至有人把它的地位与胆碱酯酶并列,并且认为麻黄碱的作用就是抑制 MAO 的结果,正象毒扁豆碱的作用由于胆碱酯酶的抑制一样^[25]。麻黄碱对肾上腺素和去甲肾上腺素的增敏还可用于对 MAO 的抑制来解释,但是麻黄碱对不被 MAO 破坏的双羟去甲麻黄碱 (Corbasil) 也有同样的增敏作用,便令人怀疑此种说法^[26]。后来发现异丙基异烟肼 (Iproniazid, IN) 具有强大的 MAO 抑制作用,却不能增强肾上腺素收缩猫瞬膜的作用^[20],因此更多人对于 MAO 的代谢途径在周围组织消除儿茶酚胺活性上的生理意义表示怀疑。

应用标记的 A 与 NA 在人体的代谢研究,得到下面的结果:静脉注射的 A 量中约有 70% 甲基化为 MA, 后者中约有 25% 再经 MAO 作用而变成 VMA 等。约有 20% 的注入量 A 先通过 MAO 作用,而后部分地再经过甲基化。NA 的命运几乎完全相同^[27]。大鼠的试验结果也大致相仿^[20]。在预先应用 MAO 抑制剂 (MAOI) 的动物,甲基化代谢物及其结合物的量占尿中排泄总量的 90% 左右^[21]。根据这些资料,可以认为当 NA 和 A 进入机体后,大部分通过 COMT 而失去其活性,先通过 MAO 而失去活性的仅占小部分。

但以上资料均指外源性而言,还不能反映 COMT 与 MAO 的生理意义,因此这些酶对内源性 CA 的作用研究更为重要。根据

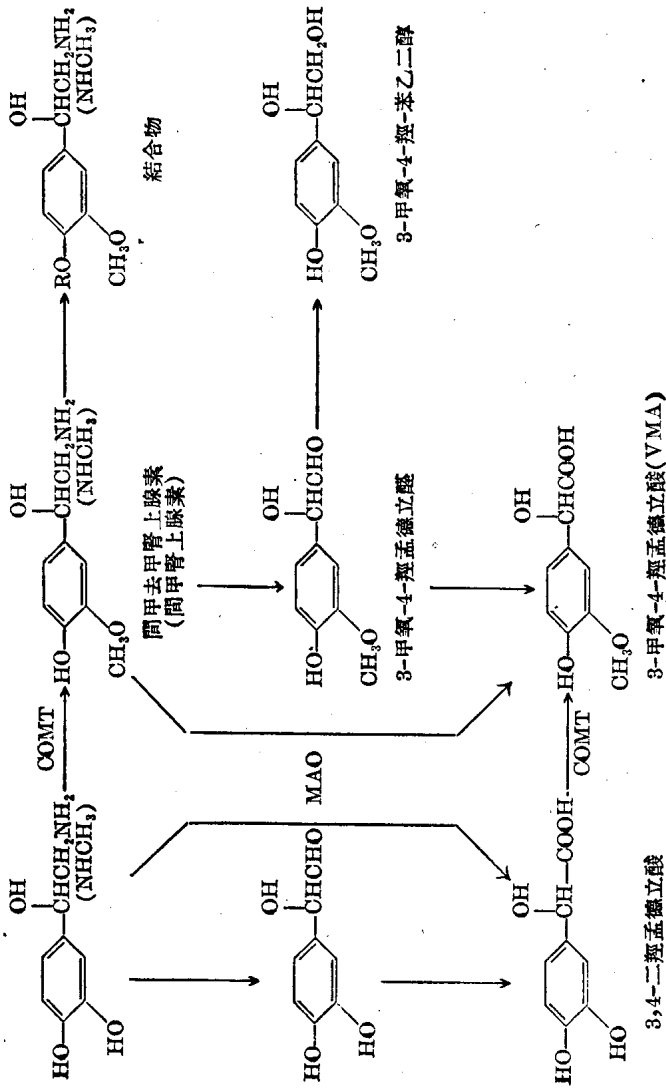


图2 儿茶酚胺的生物转化途径

大鼠实验,发现脑与心内的 MAO 活力比 COMT 分别强 3.6 与 5 倍,在肝内则 COMT 比 MAO 强 15 倍。四种 MAOI 都能使脑内和心内 NA 显著增加,而应用一种 COMT 抑制剂(COMTI)——焦格酚(Pyrogallol, PG)后,虽使组织内 COMT 产生 60~80% 的抑制,并不增加组织内的 NA 量。MAOI 与 COMTI 对静脉注射的外源性 NA 的影响却又不同。心内 NA 均增加,COMI 组仅略大于 MAOI 组;而血浆内 NA 量则 COMT 组较 MAOI 组大 4~9 倍之多。这个结果说明 COMT 对于循环内 NA 与 A 的破坏具有重大意义,而对组织内 CA 的破坏则决定于 MAO 的活性^[28]。过去也有人主张,内源性 CA 主要通过 MAO 途径破坏,而外源性 CA 则主要通过 COMT 途径而破坏。考虑到肝脏中所含的大量 COMT,对肾上腺分泌的内源性肾上腺素肯定会起强大的作用,所以应该改用“组织内”代替“内源性”,“循环内”代替“外源性”的提法,比较合理。就是:组织内 CA 的代谢途径主要通过 MAO 而循环内 CA 主要通过 COMT。

要分析 CA 作用消失的原因,单单考虑它们的钝化性代谢还是不够的。如所周知,静脉注射 NA 或 A 后,升压作用的短暂还要考虑反射因素,就是对于瞬膜的作用也仅仅维持 2~3 分钟。而以上所述的代谢研究,一般都用大剂量后经过以小时计的时间进行测定,因此运用这些资料来说明 CA 在体内作用迅速消失的原因实不合理。根据标记的 NA 在猫身上的试验,证明静脉注射 NA 后 2 分钟末,血浆和组织内的 NA 含量很高,而 MNA 的浓度则一般都低,除肠内浓度比较高,但也不超过 NA 的浓度外,在血浆、脾、心、肾、肾上腺等中,NA 的浓度高出 3~9 倍不等。经 2 小时后,心、脾、肾上腺等组织中 NA 含量不仅不减少,有的还增加,相反地这些组织中的甲基代谢物则降得很低。由此可见,外源性 NA 的活性消失,主要由于它们和某些组织成分的结合,也就是将游离型变成贮存型;至于钝化性的代谢则无疑地仅仅起到辅助的作用,在较长时间內继续作用,防止组织内 CA 的过多累积^[29]。根

据其他资料,这种组织结合对内源性 CA 也有重要的意义。

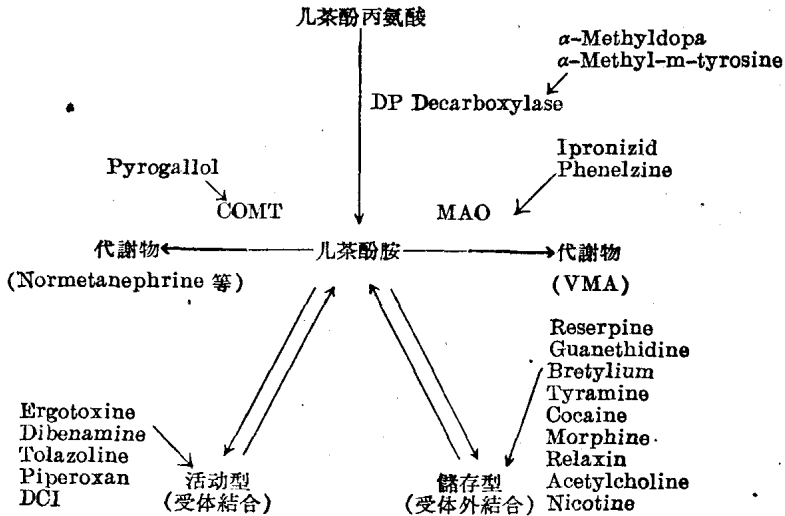


图3 影响儿茶酚胺代谢的化学因素

总结起来(图3)自 DP 经过脱羧酶作用后形成 CA, 部分在细胞浆内, 部分进入嗜铬颗粒, 可能与 ATP 以及其他组织成分结合而成贮存型。经神经冲动的影响或一些化学物质的影响, 贮存型又可释放而成游离型。游离型一方面可与受体结合而发挥作用, 同时也可通过 MAO 和 COMT 的钝化性代谢途径而失去其活性。

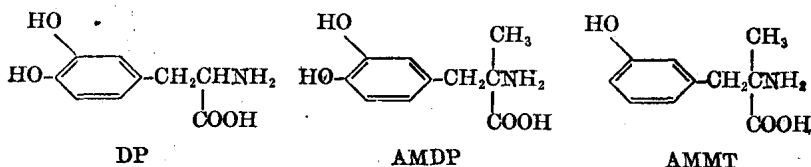
五、影响儿茶酚胺代谢的一些药物

在 CA 的整个代谢过程中, 许多化学物质可以作用于不同环节而改变体内 CA 的合成、破坏、贮存与受体结合。

1. 前体的补充 DP 易于进入脑组织, 将 DP 静脉注入正常和预给利血平的家兔, 脑内 DP 量显著增加, NA 量变化不著。预给 IN 则 DA 增加很多, NA 量亦有增加。与 CA 增加的同时, 动物出现兴奋现象, 而 IN 也能增强这种兴奋现象^[8]。前体不仅能

增加脑组织内 CA 的产量,也能增加周围组织内的 CA 产量^[30]。

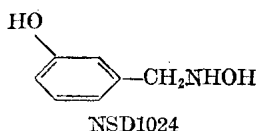
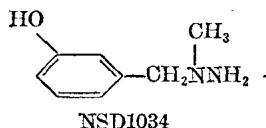
2. 合成酶的抑制 大量的体外和体内实验发现,许多化学物质能抑制 DP 脱羧酶的活性^[16,31],其中最为突出的是 α -甲基儿茶酚丙氨酸 (AMDP) 和 α -甲基-m-酪氨酸 (AMMT) 两种 α -甲基氨基酸^[32,33]。在体外,它们对 DP 脱羧酶均有强大的抑制作用;在



体内,AMDP 也能抑制 DP 的升压作用,这种作用和取出肾脏的脱羧酶活力降低相一致^[34]。脑内 DA 量在用药后降低 85%,而 NA 量仅降低 30%。AMMT 也能降低脑内 DA 量^[35]。AMDP 对动物毒性很低。临床上试于高血压病人数十例,经用安慰剂进行对照观察,待血压稳定后,每日口服 AMDP 数克即可产生明显的降压;在起立时血压下降尤著。最初用药的 2~3 天内,病人一般出现镇静,但以后即渐消失^[36~38]。这样的疗效与利血平很相似。但它们的机制显然不同,利血平的作用,正象下面要讲的,在于妨碍 CA 和 5-HT 的贮存,造成组织内 CA 存量降低以至耗竭。至于 AMDP 的降压作用机制显然与其抑制 CA 合成有关,所有的实验也是由此设想出发。但是进一步的仔细分析,发现许多矛盾。例如大鼠和豚鼠的实验证明,AMDP 与 AMMT 能消除脑与心内的内源性 NA 与 5-HT,但脑内 5-HT 的含量不到 24 小时即恢复正常,此与脱羧酶活力的恢复相并行,但心内 NA 量的压低却继续维持数日之久,这显然不能用早已不存在的酶抑制作用来说明了。又如和 AMMT 的相应胺即 α -甲基-m-酪胺对脱羧酶并无作用,却也能降低心与脑内 NA 量的作用,并且要比 AMDP 强得多。因此认为这类化合物的作用,不仅由于抑制脱羧作用,更重要的是由于其利血平样作用,即妨碍组织内 CA 贮存

的作用,但对 5-HT 的储存则无影响,又和利血平不同^[40]。对于这个假说尚无直接论证,还要做很多实验来加以证明。

上述的 α -甲基氨基酸只能抑制 DP 的脱羧,减少 DA 的形成,对 DA 变成 NA 的 β -羟化过程则并无影响。最近发现 AMMT 的几个同电异素物——NSD 1024 和 NSD 1034,能够抑制 DA 的 β -羟化酶,体外体内均有效,并且 NSD 1034 还能抑制 DP 脱羧酶^[41]。



3. MAOI MAO 抑制剂是目前神经药理学上颇受重视的新型药物^[42, 43],不仅是精神病临床上具有相当重要性的抗抑郁药,并且试用于冠状动脉病和高血压病也有一定疗效^[44, 45]。最早的 MAOI - 异丙异烟肼是异烟肼的同系物,用于结核病时发现欣快感与过度活动。不久发现它有强大的 MAOI 作用,几乎是不可逆性抑制^[46]。当发现 MAO 对脑内 5-HT 和 NA 的代谢有密切关系后,对此药进行了很多实验观察。给予小鼠和家兔后,先使脑中 5-HT 上升,随后 NA 上升。同时出现兴奋、运动增加和瞳孔扩大,这些症状均与 NA 的上升相并行。在猫与犬,仅使脑内 5-HT 上升,但 NA 不受影响,也不产生兴奋现象,可知其兴奋作用与 5-HT 无关^[47]。此外还有抗惊厥作用,惊厥阈的提高也与脑内 NA 的上升相一致。相反地,利血平降低脑内 NA 水平也降低惊厥阈。临床使用中均易产生直立性低血压症,这种降压作用的机制不明,可能与增加交感神经节内 NA 与 5-HT 含量有关,药理实验中所发现的神經节阻断作用可能与此有关^[48]。由于 IN 有损伤肝脏作用,故不少实验室致力于筛选新的 MAOI,已出现不少新药,它们的优点有待临床的准确估价。

MAOI 可以改变其它中枢药物的作用。抑制肝中药物酶,可