

药理学中文参考资料

(八〇 级 用)

湖南医学院药理教研组选编

1982·8·

目 录

1. 受体学说的评述.....	(1)
2. β -肾上腺素能受体.....	(12)
3. 精神分裂症的多巴胺假说 ——重点讨论多巴胺受体.....	(19)
4. 精神分裂症的多巴胺假说.....	(22)
5. 抗心律失常新药——乙胺碘呋酮.....	(25)
6. 硝酸甘油：一个老药的新概念.....	(28)
7. 氨基甙类抗菌素.....	(31)

受体学说的评述

上海第二医学院药理教研室 金正均综述

自从 Langley 于 1878 年提出“受体概念”以来已整整一百年。现今受体学说已盛行各个领域;谈递质必讲受体,论药物机制必讲有无特异受体。研究受体的意义不外乎下述几方面:(1)受体学说导致重要药物的发明,如 β -受体阻滞剂, H_2 受体阻滞剂;(2)推动理论研究,如阿片受体与脑啡肽^[1],胰岛素受体,乙酰胆碱受体与肾上腺素 β -受体的研究与提取^[2,3];(3)受体除可识别和传递信息外,Ariens 尚提出有放大和转译作用;在换能(Transduction)方面,Trifaro 于 1977 年提出颇有兴趣的设想*。通过一系列中间过程,包括 Ca^{++} ,使细胞内肌动球蛋白样蛋白发生收缩,结果是将细胞内的囊泡内容排出胞外^[4],这种设想将肌肉收缩与细胞分泌统一起来,确对受体-效应间的机制可能提供一条新途径。受体学说应用于生物学其他领域诸如免疫学、遗传学等也产生了丰硕的成果。总之,药物受体作用的研究已使药理学步入分子研究的行列^[5],专门讨论受体的论著已逐年增长。

当前,受体学说已成为分子生物学的一个重要研究领域,它不仅研究药物如何发挥作用,还最终揭露生命现象的一个重要秘密,即物质是怎样参与生命现象的。本文着重论述受体研究工作中某些重要学说和基本观点中的概念并试图加以初步评价。

基本概念

受体

“一个物质必须与机体结合方能发挥作用”这个观点导致‘结合点’概念的产生。结合点(Binding site)既不是均匀地分布于全身,也不在一个细胞的整个表面均匀分布。结合仅发生

于细胞表面的若干部位,称‘结合物质或结合点’,最后命名为受体(Receptor)。这是因为这一部位的化学结构与药物分子的化学结构相吻合,所以能够产生结合,它处化学结构不相同就不产生结合,亦无反应。是以某器官细胞具有与药物相应的化学结构时则有反应,而另一器官细胞化学结构不同也就相应地无反应。这就是药物的“选择性”基础。从化学角度来看,药物是有一定的“专属性”的,受体均具有相对的“特异性”(或专一性);有些受体的特异性甚至非常高。

为了反映受体与作用物之间存在着化学结构上互配的特点,因此又命名与受体结合的物质为配体(Ligand),与受体结合后就称为受体-配体复合体。随着工作的进展,对于配体是否与受体结合,进行了探讨。Wolfe 在 1977 年^[6]提出了受体结合的四项指标:(1)配体与受体的结合应呈饱和性(基于受体学说,受体数应是有限的);(2)结合物应能完全解离,而且还要证明解离出来的配体在化学上无变化,其与其他受体的结合如同新鲜配体一样(基于结合解离原理);(3)凡影响受体的药物可抑制这种结合反之,凡与受体无关的药物不应抑制此种结合;(4)这种结合应是光学特异性的(是对构象特异性的要求,为药物选择性的基础)。

以上提出的指标为时尚短,还不能与递质

* 作者按: Trifaro 提出的论证有不少,主要有:①肾上腺髓质细胞中发现有肌动球蛋白样蛋白;②脑细胞中发现有神经力蛋白(Neurotensin),象肌动球蛋白一样具收缩性能;③胰脏 β 细胞中,免疫荧光法发现有肌动蛋白样细丝;④细胞裂抑素 B (Cytochalasin B),一种作用于丝的药物,能阻滞分泌。

指标相提而论,还有很多问题有待阐明。例如已知洋地黄具有很高的选择作用,但洋地黄作用在什么受体,并不明确;腺苷环化酶是否 β -型儿茶酚胺的受体还未能证实;儿茶酚胺的结合为不可逆,且无特异性^[7];抗多巴胺的 ^3H -氟哌丁苯最强结合部位在尾核,而多巴胺能末梢分布在豆状核及斜核最丰富;许多抗精神分裂药物对 ^3H -多巴胺结合部位的亲和力顺序也与疗效不相符^[8]。还有递质数目增多,必然会带来受体名称增多、指标特异性降低等问题。以中枢神经为例,至少有四种受体[即 α -受体、 β -受体、H受体(组胺受体)和多巴胺受体]兴奋时都能使cAMP增加,这样指标的特异性就大为降低。

作者认为,尽管‘受体’学说在各个领域中取得显赫的成就,但对于‘受体’这个名词本身还是有值得考虑之处,如吗啡有阿片受体。以此推理,有没有氯化钠或水的受体?现在不能肯定也不能截然否定。

‘药物分子必先结合才生效’是占领学说的基础,至于是否一切物质都一定先结合才有效,这也不能一概而论。Featherstone^[9]提出,隋性气体的麻醉作用机理,并没有运用这个‘先结合’的基本概念,而认为是由于气体嵌入脑细胞膜,引起膜的变形从而改变神经原的功能所致。又如,除简单的氧化亚氮 NO_2 气体外,化学结构不相关的化合物,从简单的碳氢氯化烷至甾体羟基二酮都具有溶解于脂肪的共性而对含高含量特殊脂质的脑组织有麻醉作用;但反过来,并非所有脂溶性的物质都是麻醉剂。按近代化学研究,不论隋性气体或 NO_2 等都是化学活性物质,它们是否与特异受体产生结合,还是单纯的物理化学作用?看来这类药物产生作用仅与其物理性质相关而并非先与特异受体结合产生受体-配体复合物^[10]。此外整体反应与离体研究中也发现矛盾:如体内有神经体液间的对抗性平衡,各类受体间又有相生相克的关系^[11]。由图1及下表可见脑血管上各种受体的分布和作用^[11],这种复杂的关系使整体的受体机制与试管内的研究结果不一致。

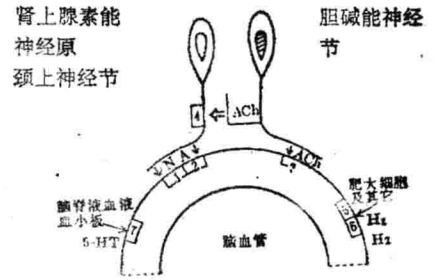


图1. 脑血管壁上各种受体的模式图

表1. 脑血管上各种受体的分布和作用

受体	类型	反应	阻滞剂	阻滞原理
1	α	+	酚妥拉明 酚苄明	可逆竞争 不可逆竞争
2	β_1	-	心得安	竞争性
3	M	-, +	阿托品	竞争性
4	N	-*	六烃季铵	竞争性
5	H_1	+	扑尔敏	非竞争性
6	H_2	-	丁咪胺	竞争性
7	5HT	+	甲基麦角新碱	非竞争性

+: 收缩 - : 扩张 * 不扩张, 表现抑制

上述这些例子都对占领学说带来理论解说的困难。

亲和力和内在活性

亲和力(Affinity)与Ariëns提出的内在活性(Intrinsic Activity)是两个不同的概念。药物分子与受体相结合与药物分子的数量(浓度)呈正比。药物分子以随机的分子运动与受体相碰撞,分子多了,相碰撞的机会就多,与受体结合就多。然而在一定分子浓度下,各物质与受体的亲和力各不相同。有的结合多(亲和力高);有的结合少(亲和力低)。在剂量-反应曲线中,等效的剂量或浓度反映亲和力(图2-1)。可是即使在等量的结合情况下,各药反应有强弱之分,这是各药物的化学结构不同所致,亦即所谓‘内在活性’不同之故。在剂量-反应曲线中,最大反应代表内在活性(图2-2)。目前,内在活性的概念已逐渐被广大药理工作者接受。一般认为,在一类化合物中,最大效应的比例可以代表内在活性的比例。一个物质与受体结合后产

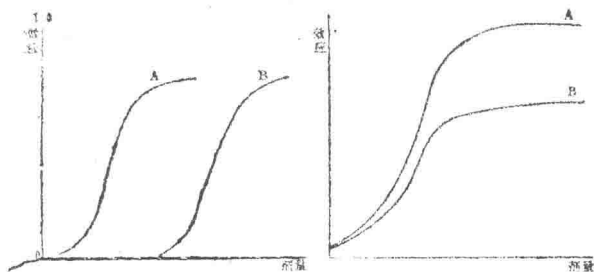


图 2-1 最大效应相同，剂量不同 A 药亲和性 $>$ B；A 剂量 $<$ B 剂量

图 2-2 最大效应不同，剂量不同 A 的内在活性 (a) 大于 B 者 $aA > aB$

生一定水平的效果，这个物质就称之为激动剂（或生效物，Agonist）。反之，另一个物质也可与该受体结合，然而产生效果较小，甚至可小至等于零的地步。这种情况是由于受体是结合了，但不生效。这个现象称为拮抗现象。药物就称为拮抗剂（Antagonist）。但是拮抗不是绝对的。拮抗剂与受体结合时亦可能产生部分效应，即所谓‘部分拮抗剂’。由上可见，激动剂与拮抗剂都与受体结合，差别在于前者有一定的内在活性，后者的内在活性近乎零。以上均假定受体被药物分子占领，故又称“占领学说”（Occupation Theory）。在受体占领学说中，拮抗剂占领受体而不生效，所以又称之为阻滞剂（或阻滞剂，Blocking Agent）。

速率学说（Rate Theory）中，Paton 提出，药物所产生的效应与受体的结合（Association）或占领以及解离（Dissociation）或游离速率相关，并认为激动剂对上述二种运动都有高的速率而拮抗剂则迅速结合而缓慢解离，因而速率学说的最大好处是引起人们对反应动态研究的注意。此外，在解释耐受、衰落（Fading）等方面都有独特之处，然而难于证实，故近来进展不大。图 3 显示，占领学说与速率学说与实际情况的差别，由图可说明，不论占领学说或速率学说都有待改进。

综上所述，作者认为，在受体研究工作中，涉及基本概念和各个学说方面的一些问题，必须持以审慎的、辩证的、实事求是的科学态度来探讨，即就‘受体’一词来说，作为一种工作假说

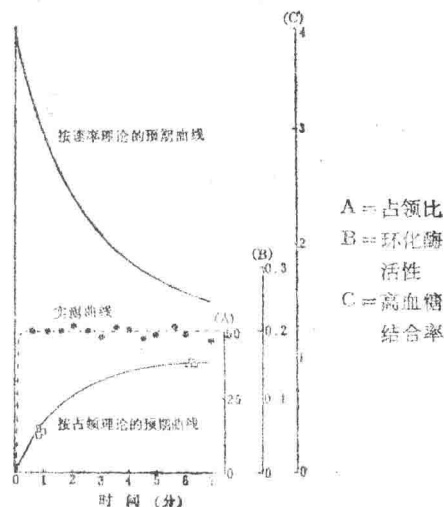


图 3 高血糖素激活腺苷酸环化酶的时间过程

一般是适用的。然而，如果仅停留在名词上而不进而证实其本质的东西以及其确切的存在，那么就不能推动科学向前，我们的水平也就停滞不进^[12]。

受体的动态观点

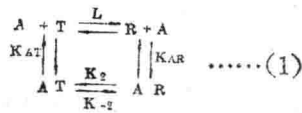
七十年代中，受体研究学说方面不论是在理论上或实践中都可见动态观点的运用。

构象可塑性

构形改变：原先提出的受体、构形似乎不会变，其与药物分子的关系如同锁与钥匙之间的关系一样。这种刚性构象的概念已不能适用于解释很多现象。目前已普遍认为，受体构象是可塑性的，亦即是可随情况而改变的。铁蛋白（Ferritin）标记胰岛素，在电镜下可观察到受体聚成簇（Clustering），说明受体占领后构象发生改变。即使未被占领的受体也可因之而改变构象，这是由于成簇，受体的活动大受干扰。另一解释是，与胰岛素结合的受体成簇后，影响其附近未结合的受体（所谓受体间的相互作用），使它们不易接受胰岛素，后一解释也可部分说明为何在这种场合储备受体也不起作用。

二态学说（Two State Theory）^[13]认为，药物分子占领受体，引起构象改变，从而打开了

离子通道(Ion channel),原先为了说明各药效应有强弱,乃假定不同药物引起不同的构象改变。为了从理论上更清楚地说明问题,必须假定离子通道只有两种状态:开放状态(On-state)与关闭状态(Off-state)。也即是说受体构象变化只有上述两种。因此所有药物引起的开放状态均相同,差别在于通道开放的数量而已。另外,按此“二态学说”,必须放弃“被占受体必然处于开放(激活)状态”的概念。在原来的算式中仅有一种受体,现按二态学说,任何时候均存在两种构象的受体。它们处于动态平衡中。平时递质分泌少,开放状态的受体少;如递质多时,则开放状态的受体就多起来。当加入外来药物时,其平衡式如下:



式中 A 为药物, T 代表不活动的(关闭)受体; R 代表有活性的(开放的)受体; L 为异构常数(Allosteric constant),代表在无药物条件下两种构象受体之比: [T]/[R] (亦即关闭态受体数与开放态受体数之比)。药物 A 与两种状态的受体均起反应,且均有一定的结合与解离,故各有解离常数 K_{AT} 与 K_{AR} , 它们之比 $M = K_{AR}/K_{AT}$ 反映了配体(Ligand)对两种构象的选择性。

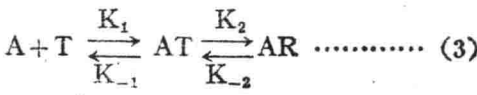
对一个激动剂来说, M 应是小的,亦即配体对 R (开放)构象有较大选择性,故 $T \rightleftharpoons R$ 的平衡向右移。拮抗剂之 M 将 ≥ 1 , 因而受体将不开放,甚至关闭通道。并非所有受体均处于开放构象状态, $AT \rightleftharpoons AR$ 的平衡常数为:

$$LM = \frac{K_{-2}}{K_2} = \frac{[AT]}{[AR]} \dots\dots(2)$$

低效药物对开放构象状态的选择性不十分高, M 将大。由于 L 对一定组织是固定的, 因此 LM 将是大的。因而大多受体将处于关闭构象状态。高浓度下, 最大受体占领比: $1/(LM + 1)$ 亦将显著低于 1。

Katz 等提出(1972), 当 $L \gg 1$ 时, 占领与药

物浓度成正比。当 L 甚大, 无药时少数通道即可开放, 式 1 可简化为:



此式虽简, 但不能给人以满意的结果。

虽然二态模型(Two State Model)最先为说明胆碱受体的作用机理, 其学说亦适用于其他类型受体。Meytz^[14]提出, 胰岛素受体有两种构象, 一种高亲和力, 解离慢, 见于占领少时; 一种低亲和力, 解离快, 见于占领多时。这两种模型各方面性能各不相同(表 2), 然而药效顺序(Potency rank order)的研究^{**}, 显示胰岛素受体在各种动物均是同一的。可见同一受体因情况不同而性能会发生变化。现有实验资料支持构象改变中有受体性能的变化。

表 2 胰岛素受体的二态模型^[14]

慢解离态促成因素	快解离态促成因素
低占领比	高占领比
碱性 pH (8~9)	酸性 pH (5~6)
低温 (4°)	高温 (37°)
高浓度 $Ca^{++} - Mg^{++}$	低浓度 $Ca^{++} - Mg^{++}$
刀豆素 A	尿素

在解释构象的改变方面, 还必须提出协作性的问题。Meytz 于 1976 年指出, 药物与受体结合后会影响到下一次(以后)的结合, 此现象称为“协作性”(Co-operativity)。正性协作性, 即结合促进进一步的结合, 负性协作性即结合阻碍进一步的结合。表达协作性的参数为结合/自由(药物分子)比。如将此参数作为结合 [B] 之函数(横座标为结合的药物: 结合 [B], 纵座标为结合/自由比), 则可得一条表征协作性的曲线。如曲线向上凹, 则表示在低药物结合 [B]

* K 为解离常数。K 大表示分解多而结合状态少。反之 K 小则结合多。在占领学说中, 药效与占领成正比。

** 用不同来源的胰岛素作用于各种动物的胰岛素受体, 药效的结果顺序如下: 鸡胰胰岛素 > 猪者 > 鱼者 > 豚鼠者。

时,结合/自由比大;当[B]大时,结合/自由比下降,故为负协作性。已发现协作现象存在于很多场合^[14]。如胰岛素、神经生长因子、促甲状腺激素、 β 型肾上腺素能神经递质等等对各种生物材料的作用,均呈负性协作性。表面上看来,亲和力随占领程度下降。多数作者将负性协作性归因于多类型结合点(Multi-class sites)。有些激素如生长激素、促性腺激素、降血钙素则无协作性现象。

从二态学说来看,协作性反映两种构型受体的比与药物浓度的关系^[13]。此外,协作性也可看作是受点与受点的相互作用(Site-Site Interaction)。

部位改变:受体非但可塑更是流动的,亦即其部位可改变,这点从电泳证明细胞膜具有“流动镶嵌”结构模式而得到支持。在这种结构中,膜中间层是液态,而膜中的蛋白和脂类均能作一定程度的自由运动。有资料表明,受体在膜表面分布不是随机的^[15],也具有一定的活性^[7],用特殊的损伤方法可使膜表面的特异蛋白(受体?)发生变化。用Ia银环蛇毒素作为ACh受体指示剂,发现在11天的鸡胚胎,ACh受体是在细胞内。待胚胎成熟后,ACh受体即移至膜表面,而且与 α -银环蛇毒素结合的一头向外^[16]。由此可推测ACh受体是在细胞内合成,然后再移至膜的表面。

药物不仅作用于膜表面受体。随着细胞亚微结构的阐明,越来越多的研究结果表明:许多激素,也象皮质激素一样均作用于细胞核。如胰岛素能进入细胞,与细胞核、线粒体、微粒体相结合,刺激蛋白合成,mRNA与DNA合成;性激素与甲状腺素均作用于细胞核。秋水仙碱能与细胞内微管蛋白(Tubulin)结合,从而造成纺锤样微管中毒,细胞分裂停止,胞浆运动受阻。长春花生物碱使微管聚合物分裂,形成类结晶状物;其结合点与秋水仙碱不同,除与微管蛋白结合外尚与肌动蛋白结合。灰黄霉素化学结构与秋水仙碱相近,抗细胞分裂作用亦类似,但不与微管蛋白结合,其作用是破坏微管的相对位置。局部麻醉药能完全中断轴突的胞浆运

输,并使微管消失,但在时间上,胞浆运输的状态与动作电位不相符。秋水仙碱能大大影响胞浆运输,但不影响动作电位。优降宁能大大加速胞浆内蛋白的运输速度,由550 nm/天增至2000 nm/天,近4倍。许多抗癌药均证明能作用于细胞核^[17]。Williams等长期应用 β -阻滞剂(心得安、心得宁)的家兔心脏的电镜研究结果表明,心肌干重量下降,湿重量与正常心脏无大差别,故心肌内水份增多,线粒体大量消失,血管容积相对增加^[18]。已知该二药作用于膜表面受体然而最终仍不免影响细胞内结构。作者认为,可能膜表面受体仅是药物开始作用的第一站。现知 β -受体兴奋后并不直接刺激cAMP的合成,而是加速鸟苷酸对cAMP的激活作用。

数量改变:至于受体的数量也不是一成不变的。已有资料证明,突触后膜上的ACh受体数有波动,大鼠与小鼠膈肌每个终板呈 $1.4\sim 4.7 \times 10^7$ 的 α -银环蛇毒素结合点,其密度约为 $10,000/\mu\text{m}^2$ 。连接点外(Extrajunctional)的密度低的多,约少于 $5/\mu\text{m}^2$ 。切断神经后14~20天,在连接点处结合蛇毒素的密度猛增20~30倍,而连接点外的结合点密度也跃升至 $1700/\mu\text{m}^2$ ^[13]。阻滞剂结合点的增加必然使人们假设是受体合成增加。去神经敏感化现象可以用受体合成增加来解释。这一解释已为广大生理工作者所接受。表面上看来,正常的递质分泌有抑制受体合成作用,一旦正常递质分泌减少或停止,受体合成就增加。受体量可增减的概念已逐步渗入到病理生理领域,以致人们可能这样来解释疾病,某病是因某种受体合成过多或过少所致。

综上所述,受体的可塑性表现在形态、位置和数量等诸方面。

受体动力学中若干问题

20年代Clark和50年代Ariens提出一系列药物受体反应动力学的公式,迄今仍得到广泛的应用。用生化动力学和数学方法来推导各

种情况下的受体行为,仍不失为一个基本方法。近十年来由于变构学说的兴起,对动力学的基本公式发生重要影响,受体由单纯的一种功能(构象)状态发展到多种功能(构象),公式也有所发展,作者在实践工作中也发现一些问题值得提出共同探讨。

实验数据与理论公式不相符

历来沿用生化中的酶底物浓度与初始反应速率式即Michaelis-Menton方程式来估测药物分子与受体的反应。不少实验均证明此式大体可用。然而有一个矛盾始终存在。即是按M-M式则永远达不到最大反应。但是实际情况并非如此。离体标本的药理反应很快就达到100%,而理论上应是96%~97%。这样就产生一个现象:实测曲线的斜率比理论曲线大,即实测曲线较理论曲线陡。这一点许多作者均早已指出。Paton认为,这是由于所用换能装置不当所致^[19]。不少作者均认为可能是反应不限于双分子反应而是超过双分子。笔者认为所形成差别的原因可能是:(1)应用工具本身不够灵敏,分辨能力不强,以致达100%时,差上2%~3%就看不出来。今后采用数字技术可解决;(2)离体试验涉及细胞及系统尚太多;如果使用更精细的记录技术,可能涉及系统大为减少,实测结果将与理论较接近。

从血糖素(Glucagon)激发腺苷环化酶的时间曲线图(图3)中可见,实测值与两种理论的预测值均不同。这虽是比较测定药理效应更近配体受体反应,但仍可见到实测值先于预测值^[20]。此事实指出了理论式的缺陷。

如果有充分材料证明受体的反应阈亦呈正态分布,则可用机率单位(Probits)来换算效应,但还未见有报道。笔者认为既然现在承认递质呈量子释放,则其引起的反应亦应呈量子式增减,倘若如此,则量反应的方法将大大接近质反应的方法。这方面大量工作尚有待进行。

协同中的相加问题

迄今为止,相加的含义在文献中仍非常混乱。是什么相加?是效应还是剂量?Weaver等竟然将7.5mg/kg的苯巴比妥+7.0mg/kg的

苯妥英钠,说是等于14.5mg/kg(什么在相加呢?)^[21],这是典型的加法错误。不能企图取甲药 $\frac{1}{2}$ 剂量,加上乙药 $\frac{1}{2}$ 剂量,如果得全效即谓之相加。这个错误想法起源于单纯的数学概念即 $0.5+0.5=1$ 。

浓度相加意味着起作用的分子浓度上升,这只有当两种分子几乎完全一样,亦即是说,同一物质才是这样。即使是同一物质,也不是什么相加问题而仅是增量问题。可见应该领会是药效相加而不是剂量相加。这里就有一个反应水平的问题,一个10%的反应与一个90%的水平,如果仅作一个剂量试验,是不易区分它们的水平的。为了解决这个问题,数十年来,在受体动力学中,一直是推荐“固定反应法”,出现了 $[\frac{1}{2}A]$ 与 $[\frac{1}{2}B]$ 的情况。

按笔者分析:如果两药作用于同一类受体(最大效应不会超过1),则可以这样认为:对A、B两药来说,受体可分成三类:一类对A敏感,一类对B敏感,另一类对A与B均敏感。故当两药分开作用时,第三类亦参与。当两药共同作用时,第三类亦同样参与。按概率论原理,当两药合用时,其合并疗效(以P代疗效)将为: $P_{A+B}=P_A+P_B-P_A \cdot P_B$ 。是以 $0.5+0.5$ 将不等于1,而是 $1-0.5 \times 0.5=0.75$ 。

因此原来的Bürgi氏规律偏严。按Bürgi氏规律:设 $E_A=E_B$,其相应之剂量为 $[A]$ 及 $[B]$,取 $[\frac{1}{2}A]$ 加 $[\frac{1}{2}B]$,所得效果与 E_A 比:

$$q = \frac{E_A \cdot \frac{1}{(1/2A)^2 + (1/2B)^2}}{E_A} \dots \dots \dots (4)$$

如 $q \approx 1$,则为相加,如 $q > 1$ 则为增强。

现按上述理论,Bürgi式应校正如下:

$$q = \frac{E_{[A]+[B]}}{E_A + E_B - E_A \cdot E_B} \dots \dots \dots (5)$$

校正式之优点在于无需将剂量减半,亦无需固定效应,当 E_A+E_B 时亦可应用。当然,如果 E_A 或 E_B 均在50%左右效应则得出结果将准确一些。这种分析方法Ariëns等亦应用^[22]。

功能性交互作用

Ariëns曾提议用下述两式:

$$\frac{E_{IA IIB}}{E_{max}} = \frac{E_{IA}}{E_{max}} + \frac{E_{IB}}{E_{max}} - \frac{E_{IA}E_{IB}}{E_{max}^2} \dots\dots\dots (6)$$

式(6)用于功能性协同;式(7)用于功能性拮抗:

$$\frac{E_{IA IIB}}{E_{max}} = \frac{E_{IA}}{E_{max}} - \frac{E_{IB}}{E_{max}} \dots\dots\dots (7)$$

E_{IA} 表示A药作用于受体 R_1 所产生之效;而 E_{IB} 表示B药作用于受体 R_2 所生之效;故受体不同,但功能方面则有交互作用。

Brink(1977)^[23]认为,Ariëns提出的这两式有2个弊端:①协同与拮抗用不同公式,表示不同一机制;②此理论式与某些实验结果(氢甲酰胆碱与异丙基肾上腺素对小牛气管的作用)不相符,因而提出下列修正经验式:

$$E = P - \frac{1}{20} \ln(1 + e^{20(P-1)}) \dots\dots\dots (8)$$

$E = E_{IA IIB}/E_{max}$ 而 $P = P_{IA IIB}/2P_R$ 。 P_R 是参照效应。多了一个P,此乃中间环节之效应。两种理论可用下列模式图比较。

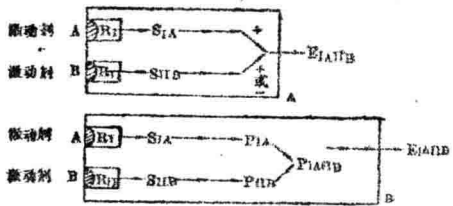


图 4

用式(8)所作出之理论曲线与实验结果甚为相符。故作者认为加入中间环节似可取。此外可用同一公式来描述协同或拮抗。

至于变活性交互作用和变亲和力交互作用的用词含义则分别为:(1)变活性交互作用(Metactoid Interaction)系指两药作用于不同受体系,以致B药影响了A药的内在活性。其交互作用后果不同于竞争作用。最大效应发生变化。在竞争性交互作用中最大效应维持不变;(2)变亲和力交互作用(Metaaffinoid Interaction)为A与B作用于相互影响,相互依赖的两

个受体系统。B发挥作用时影响了A与其受体的亲和力,反之亦然。假设在激动性受体R与异亲和力受体R'之间存在着相互依赖的耦联对RR'(Coupled pair)。

受体反应的时间变异

脱敏现象:最受人注意的是受体的脱敏现象(Desensitisation)。有二种。一种是特异性脱敏(Specific desensitisation),首先由Gaddum(1935)报道;另一种是非特异性脱敏,首先由Cantoni及Eastman(1946)研究。

关于脱敏现象的解释很多。Katz与Thesleff(1957)认为,可能是受体性质改变所致。Karlin(1967),Rang与Ritter(1970)假设激动剂与受体复合物转变成无活性型式。Pator(1961)则认为,非特异性脱敏决定于细胞损失 K^+ 及恢复 K^+ 速率之比。Paton及Rothschild(1965)根据实验测量,得出结论,认为脱敏现象乃是 Na^+ 过多,从而刺激了排钠(至细胞外)机制。Waud(1968)假设在细胞膜外离子梯度的改变可能造成脱敏。Mackay(1966)则建议用负反馈机制来解释脱敏及衰落(Fade)^[24]现象。

脱敏的另一种解释为:反应必需的某种物质供应减少。这个物质可能是酶的底物或其它重要的辅助因子,如钙离子。

脱敏机制模型:Triggle^[20]引述了一些可以解释脱敏现象的模型:



一般认为,环行机制最为合理。因为恢复速率仅决定于 $R' \rightarrow R$ 过程,与脱敏程度无关,这一点与Rang及Ritter实验材料比较符合,

虽然一些药产生拮抗的速率可有不同,但它们恢复速率却相同。

流-载体假设 (Flux-Carrier Hypothesis)^[25]: 在解释激动剂与拮抗剂作用的差异和在解释药物作用随时间变异方面, Mackay 的流-载体假设(1963)有时相当有用。按此假设, 药理效应乃由激动剂透过细胞膜引起。而内流是需要载体的。当然, 其它激动剂或拮抗剂也可竞争这种载体, 但拮抗剂虽占领载体却不能透过膜, 因而, 激动剂的内流就大为减少, 反应亦减弱。

在此假设中, 内流的动力为浓度梯度。此说与占领学说相似之处甚多: 受体变为载体, 简单的生效过程变成以透过膜为前提的复杂过程。

载体在细胞膜两侧往返的速度会影响药-时反应, 而载体的运动速度取决于两侧药物浓度之差。当细胞内药物逐步蓄积时, 载体运动速度减弱, 必然会产生脱敏现象。

受体的反馈机制

1957 年 Brown 等发现应用 α -阻滞剂酚苄明后, 刺激交感神经时能释放出更多的去甲肾上腺素(NE)。原来的解释是: 受体是递质耗损部位, 阻滞后, 递质乃增多。Whitby 等发现, 分泌的 NE 大多与组织结合; Iversen 发现, 结合部位是神经或其他细胞。然而早期的研究证明, 酚苄明对这两种摄取机制均有抑制作用。于是在较长时间内大多认为 NE 输出的增加是由于摄取的阻断以及血管收缩所造成。但 Häggendal 在猫后肢灌流试验中, 用肌肉运动来对抗交感神经兴奋引起的血管收缩发现, 酚苄明增强 NE 输出强于任何其它 α -阻滞剂。Häggendal 当时提出一个有趣的设想: α -阻滞剂使效应器肌肉不收缩, 于是激发某种神经递质分泌机制以克服这种阻断。这个设想刺激了许多实验室进行这方面的工作, 结果显示果真有反馈机制, 然而不是机械触发而是化学触发的。许多资料证明, 这个化学触发的 α -受体不在效应器上, 而是在

神经末梢上。结果似乎交感末梢对周围的递质浓度很敏感, 并能相应地调整自身的递质分泌^[26]。

Hedqvist 于 1969 观察到 PGE_2 在低浓度时能可逆地抑制交感递质的分泌, 而 PGE_2 的有效浓度落在机体内的浓度范围内。Hedqvist 于是提出交感神经兴奋, 触发局部释放 PGE_2 , 后者反过来抑制 NE 的分泌, 完成负反馈。以后观察到前列腺素合成抑制剂也能增强刺激神经的 NE 分泌, 支持了上述设想, 从而获得公认。

最近证明, 胆碱能神经的 ACh(乙酰胆碱)分泌也受制于类似的 M 受体机制。阿托品, 东莨菪碱能增强 ACh 的分泌, 用整体动物的脑或离体的脑切片均得相同结果, 而 metacholine 则抑制之。胆碱酯酶抑制剂亦有抑制作用。由上述可见, ACh 的分泌可能由 M 受体机制控制。现有关于胆碱能神经 ACh 分泌的局部反馈控制机制尚不完全, 可能 M 型连接点有而 N 型则无^[26]。

另方面 Loffelholz 等发现某些交感神经具有 M 受体, 这些 M 受体兴奋时抑制 NE 分泌, 而若干胆碱能神经则具有抑制 ACh 分泌的 α 受体。

由上可见, 加外源性递质(ACh, NE)或其拟似药可能造成相应递质分泌减少, 现知是化学性的(通过 PGE_2)局部负反馈。另方面有些神经具有拮抗性受体控制其递质, 这就不是局部问题而是神经原间的反馈。这些情况在药理研究中不论用递质拟似药或用受体阻滞剂都必须估计到。下图表示这种概念的模式图。

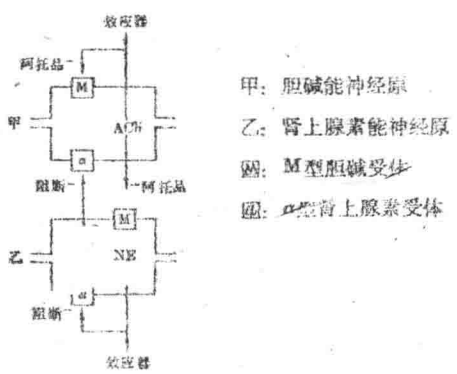


图 4 神经原间的相互作用模式图

钙的问题

神经递质的分泌一般均需 Ca^{++} ，对 NE 的分泌亦是如此。实验结果表明，当去除 α 受体的负反馈后，NE 的分泌可能与周围环境中的 Ca^{++} 浓度呈简单的函数关系。反过来说， α 受体所发挥的负反馈即是在于限制外界 Ca^{++} 的利用度。

Stjärne 曾提出一种设想，将突触前膜上的受体 (α 或 M)、PGE 的负反馈作用与 Ca^{++} 统一起来 (图)。图中表示， α 受体兴奋后可能通过二条途径来控制对外界钙的利用：一条不通过 PGE，另一条则必须通过 PGE。图 5a-2 表示，当 α 受体阻滞后，受 PGE 控制的途径停止，外界钙被更快地利用。神经末梢于是分泌出更多的 NE。如外界 PGE 增加，则 PGE 进入神经，替代了内源性 PGE。抑制恢复，NE 分泌减少。这种一元化钙说 (Unitary Calcium Hypothesis) 还缺乏确实的证据。

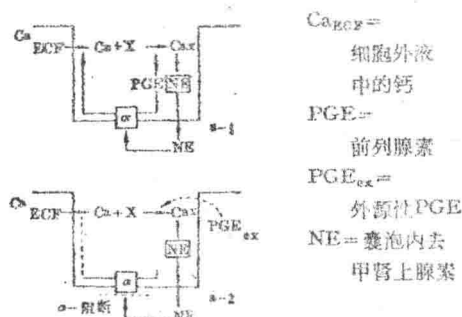


图 5 双重 α 受体负反馈控制的交感递质分泌的一元化钙说

Sjöstrand 观察到 PGE 可使豚鼠输精管平滑肌发生极化的现象，乃提出另一个关于 PGE 对神经递质分泌机制的影响的假设，即 PGE 使神经末梢去极化，因而当神经冲动到达末梢时，动作电位振幅下降，递质分泌亦因此减少。这种假设可以说明，PGE 为何既能抑制交感递质分泌也降低副交感递质却并不减少肾上腺髓质的儿茶酚胺的分泌，因该分泌与钙有关而并非由动作电位所触发^[26]。

受体研究

从药理研究方法来说，一切均从“药物与受体结合”这一原理出发。因此最经典的方法是观察药物的选择作用，给以定位 (可用电生理指标或生化指标)^[27]。可以观察何处先有作用 (原始作用起点)；也可寻找机体某处受干扰最大。用同位素标记化合物较为便捷。近来较普遍采用组织分离法，先提取成分，测定其放射性。组织化学法，尤当药物在某种波长线下发生荧光时，可用来确定药物结合部位^[28]。自从 cAMP 与 cGMP 的重要性被认识以后^[29]，更被广泛用作药物的生化指标。业已知，外周 β 受体激动时可刺激 cAMP 的合成；但在中枢神经，则 cAMP 的升高不单纯地表示 β 受体兴奋，其中也有中枢 α 受体的参与^[6, 30]。

除定位外，受体结合后，如何发动一系列反应乃至最终达到产生一定的效应，这个问题与 Ca^{++} 密切相关，前已提及。1976 年 Blinks 等^[31]报道，水母素 (Aequorin) 可用于测定细胞内的 Ca^{++} 。水母素是于 1961 年首次从多管水母 (*Aequorea forskalea*) 提出。其优点为：极高灵敏度，信噪比较高，指标是光，有一定的特异性 (遇 Ca^{++} 发光)，无毒。最近发现特殊染料 Arsenazo III 以及 Chlorphosphonazo III 都可采用。

利用激动剂或拮抗剂与受体结合的性能，还是目前广用的原理。利用它们在生理效应上相互排斥，常常生效。尤其在整体用拮抗剂、采样作离体研究，激动剂结合常被阻滞；离体标本中作阻滞结合试验却不易成功^[32]。

近来的研究证实了原先的一个推测：拮抗剂亲和力应大于激动剂。在 β 受体的研究中， β 阻滞的结合强于 β 激动剂数个数量级^[6]，因此标记受体时，可以采用特异性强一些的放射性拮抗剂。如 ACh 受体提取成功就是由于使用了特异性很高的拮抗剂 α -银环蛇毒素之故。

各种毒素 (尤其蛇毒) 由于具有非常显著的生物效应和独特的性能已成为受体研究中不可

缺少的工具。例如河豚毒素(Tetrodotoxin)阻滞与动作电位有关的钠通透性,故阻滞动作电位,却不影响静息电位,也不影响其它离子的通透性,肉毒毒素(Botulinum)阻滞神经冲动的传导及ACh的释放,虽然机制不明,然因其有相当高的特异性(肉毒毒素仅仅麻痹胆碱能传递,并无其它性能),尚不失为一个有用的工具药。黑寡妇蛛毒素(Latrotoxin)则因促使囊泡排空,从而使末梢ACh释放停止,神经肌肉传递阻滞。

α -银环蛇毒素(α -Bungarotoxin)是排成单链的一个有74个氨基酸的多肽。此毒素的作用乃是阻滞突触后的胆碱受体;其与受体的结合几乎不可逆。海蛇、眼镜蛇毒素、 β -银环蛇毒素亦具有类似作用,但持续时间短于 α -银环蛇毒素。各种毒素用放射性标记后是极好的受体标记剂。

此外,从激动剂或阻滞剂的化学结构有效基团又可推测受体的构象,这方面的工作成果是十分丰富的。鉴于激动剂与拮抗剂在受体研究方面的重要地位,表3列出各种重要受体及相应的激动剂与拮抗剂。

重要受体机制研究的近况

乙酰胆碱受体(ACh受体):

卵受精后33~38小时,即呈现ACh抑制心脏起搏作用,此抑制且能被阿托品所对抗,故受体合成甚早^[33]。Cohen等(1975)从电鱼放电器官提出膜通透性调节蛋白,认为是ACh受体^[34],该蛋白分子量为230,000~250,000,由5~6个亚单位构成,组成8~9nm的环,排列较密形成六角形格子,可由电镜及X-射线衍射证实。Changeux认为,ACh受体蛋白乃是且成膜的组成蛋白(Integral Protein)^[35]。Inestis(1976)用电子自旋共振研究了人红细胞的ACh受体,并测得与氨基乙酰胆碱等系列结合的受体分子是41,000。这是第一次人体ACh受体提取的报道^[36]。

Katz等从电学角度研究了ACh受体兴奋时

对离子的作用,Colquhoun(1975)加以证实并补充^[33]。Katz等又在蛙肌试验中推算出,如果去极化电位以10mV计,每个离子通道开放的时间常数以10毫秒计,则每秒约有4000000个通道开放。同时也算出,为产生一个微小终板电位(mepp)约需1000~2000个通道开放。一个mepp的电导变化为100nmho,故一个开放通道造成100pmho*。在条件等同情况下,如以ACh所造成的单元去极化电位作为1,则氨基乙酰胆碱为0.3, C_{10} 为0.2,乙酰胆碱为0.1,辛二酰二胆碱(Suberyl dicholine)为1.2^[34]。

近来有人应用激光技术结合荧光物质研究ACh受体结合后膜的变化。结果显示,ACh受体结合后并不破坏膜的流动性。

用免疫方法研究ACh受体已获得成功。Lindstrom(1976)从电鲷中提出ACh受体。给予引起过敏家兔逐渐死于重症肌无力。在大鼠、豚鼠和山羊也有同样表现。从过敏动物抽出血样,检出有大量针对电鲷ACh的受体,也能减弱肌纤维终板电位。Lefvert(1977)从临床重症肌无力患者的脑脊液中已检得ACh受体的抗体^[37]。有报道,患者血中ACh受体抗体含量下降与发作相符,因此有可能是终板结合ACh受体抗体增加。

Michaelson等用提纯的ACh受体蛋白,加少量脂,结果形成小囊,其作用类似膜,即能被ACh所激动,对 Na^+ 的通透性增加^[38]。这是重建受体模型的初步尝试。

Cheney等论述了脑ACh更新率测定的应用,列举了许多中枢兴奋药与抑制药的影响。看来用放射性前体结合递质总输出量测定可以分析得更精细^[39]。

肾上腺素能受体

这方面的研究已开展但未达到ACh的水平。大多工作是试图提取 β 受体。以 3H -心得

* 编者按:测电导变化的原理如下:改变一个单位的电流(I)需多少单位的电压(E)。故公式为:电导率 $g = \Delta I / \Delta E$ 。由于 $E / I = R$ 单位为欧姆(ohm),故 I / E 的单位就将ohm倒过来,成为姆欧(mho)。其余均依欧姆定律。nmho为 $mho \times 10^{-9}$,pmho为 $mho \times 10^{-12}$ 。

表 3 若干重要受体的激动剂与阻滞剂

受 体	激 动 剂	阻 滞 剂
ACh受体	乙酰胆碱	
M受体	毒蕈碱, 毛果芸香碱	阿托品, 东莨菪碱
N受体	氨甲酰胆碱, 乙酰硫胆碱 (Acetylthiocholine), 辛二酰二胆碱	对神经节: 五烃季铵C ₅ , 六烃季铵C ₆ ; 对神经肌肉: 十烃季铵C ₁₀ , 筒箭毒, α -银环蛇毒素
肾上腺素受体	肾上腺素	
α -受体	去甲肾上腺素(NE); 氯压定(中枢 α)	妥拉苏林, 酚妥拉明, 苯苄胺
β -受体	异丙基肾上腺素	心得安
β_1 受体		心得宁
β_2 受体	舒喘灵 (Salbutamol)	N-丁酰甲氧胺 (Butoxamine)
多巴胺受体	多巴胺; 去水吗啡; pirobedil	螺哌啶 (Spiroperidol); 哌迷清 (Pimozid); 氟哌啶 (Droperidol)
5-HT受体	5-羟色胺 (5-HT)	LSD(中枢); 甲基麦角新碱; 苯噻啶 (Pizotifen)
组织胺受体	组织胺	
H ₁ 受体		苯海拉明, 异丙嗪
H ₂ 受体		甲硫咪唑 (Metiamide), 甲氧咪唑 (Cimetidine)
γ -氨基丁酸受体 (GABA)	GABA; 磷酸- β -氨基丙烷	印防己毒 Bicuculine
阿片受体	吗啡及衍生物 脑啡肽 (Enkephalin)	纳洛酮

安用于心肌细胞膜上, 未能提取 β 受体。但用火鸡红细胞膜可以证实 ^3H -心得安对激动剂及其它阻滞剂均能拮抗, 而且这阻滞作用具有立体结构的特异性。业已证明, 每只红细胞上有550个结合部位, 相当于每毫克蛋白约有0.8微微克分子的结合。Nahorsky (1976) 在鸡脑皮层发现, 每毫克蛋白有0.23微微克分子的结合部分, 除特异性结合外, 尚有大量的 ^3H -心得安非特异性结合。McGuire等发现^[7], 儿茶酚胺的结合是非特异性的, 不受阻滞剂影响, 受体的数量大大超过催化亚单位。在多数实验中, ^3H 儿茶酚胺的结合几乎是不可逆的。目前, 大多用 ^3H -双氢心得舒 (^3H -Dihydroalprenolol; DHA) 作为 β 受体标记物, 也有用 ^{125}I 碘羟苄

心得乐 (Iodohydroxybenzyl pindolol; IHYP) 者。多数研究表明, β 受体是在细胞膜外侧。实验证明, β 受体激动剂效应的增减伴有受体密度的相应变化^[6]。

小结

受体学说以概念提出演化至今已有百年历史以上。随着技术的进步, 研究逐步深入, 原来停留于概念性, 现成为一个实体^[12] (如乙酰胆碱受体)。受体学说促进了药理学、免疫学、遗传学诸多学科的发展。按目前情况来看, 其基本理论以及动力学模型等方面尚待改进。各种自然毒素具有极优异的受体结合性能, 此领域确有待发掘。利用各种最新技术向微观世界进军中, 受体学说可能会有新的突破。

主要参考文献

- [1] Masanori Otsuka等: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 17, 425, 1977
- [2] O'Brien RD等: *Ann Rev Pharmacol*, 12, 19, 1972
- [3] Triggie DJ: *Ann Rev Pharmacol*, 12, 185, 1972
- [4] Trifarò JM: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 17, 57, 1977
- [5] Korolkovas A: «*Essentials of Molecular Pharmacology*» Wiley, 1970
- [6] Wolfe BB等: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 17, 575, 1977
- [7] McGuire等: *J Supramol Str*, 4, 259, 1976
- [8] Hornykiewicz O: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 17, 545, 1977
- [9] Featherstone RM等: *Act Pharmacol*, 27, 29, 1975
- [10] Burgen ASV: *Ann Rev Pharmacol*, 10, 7, 1970
- [11] Edvinsson L等: *Pharmacol Rev*, 28, 275, 1976
- [12] 金荫昌: 中国生理科学会第十五届全国学术会议资料, 1978
- [13] Colquhoun D: *Ann Rev Pharmacol*, 15, 307, 1975
- [14] de Meyts P: *J Supramol Str*, 4, 241, 1976
- [15] Varga JM等: *J Supramol Str*, 4, 45, 1976
- [16] Teng NNH等: *J Supramol Str*, 4, 381, 1976
- [17] Samson EE: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 16, 143, 1976
- [18] Vaughan EM等: *Lancet*, 8043, 850, 1977
- [19] Paton WDM: *Proc Roy Soc, Ser B*, 154, 21, 1961
- [20] Triggie DJ: «*Receptors in Pharmacology*», Chap 1, 2, ed Symthies JR, Marcel Dekker Inc, NY, 1978
- [21] Weaver LC: *J Pharmacol*, 113, 359, 1955
- [22] Ariëns EJ等: *Pharmacol Rev*, 9, 218, 1957
- [23] Rossum JM: «*General Theory of Drug-Receptor Interact, Drug-Receptor Interact Models, Calculat of Drug Parameters*» Chap 4, 169, ed- Brink FG, Springer-Verlog, NY, 1977
- [24] Mackay D: *ibid*, Chap 5, 1255, 1977
- [25] Mackay D: *Nature*, 167, 1171, 1963
- [26] Stjärne L: *Handbook of Psychopharmacol*, 6, 179, 1975
- [27] Waddell WJ: *Ann Rev Phrrmacol*, 13, 153, 1973
- [28] Weckesser J: *J Supramol Str*, 4, 515, 1976
- [29] Posternak T: *Ann Rev Pharmacol*, 14, 23, 1974
- [30] Bloom FE: *Handbook of Psychopharmacol*, 6, 1, 1975
- [31] Blinks JR等: *Pharmacol Rev*, 28, 1, 1976
- [32] DeFeudis FV: *Ann Rev Pharmacol*, 15, 105, 1975
- [33] Pappano AJ: *Pharmacol Rev*, 29, 3, 1977
- [34] Cohen JB等: *Ann Rev Pharmacol*, 15, 83, 1975
- [35] Changeux JP: *Handbook of Psychopharmacol*, 6, 235, 1975
- [36] Huestis WH: *J Supramol Str*, 4, 355, 1976
- [37] Lefvert AK: *Lancet*, 8033, 351, 1977
- [38] Michaelson DM等: *J Supramol Str*, 4, 419, 1976
- [39] Cheney DL等: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 17, 369, 1977
- [40] Roth SH: *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 19, 159, 1979

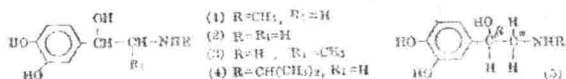
β -肾上腺素能受体

中国科学院上海药物研究所 白东鲁综述

交感神经兴奋时,末梢释放的递质儿茶酚胺作用于效应器官细胞,引起一系列生理活动和生化反应。已发现许多具有特定分子结构的激动剂和阻滞剂用量极微,但能对相应的组织和器官产生显著的药理作用。为解释这些现象,提出了药物作用的受体学说。受体学说认为,药物是先通过与细胞的一些特殊受体发生互补的结合而后产生作用的。受体是效应器细胞膜上某种蛋白质性实体。它能高度选择性地与神经递质或激动剂相互作用,经过一系列中间环节,最后产生细胞的兴奋或抑制效应。拮抗剂或阻滞剂则由于高度特异性地遮蔽了相应的受体,从而阻止递质或激动剂与受体结合。受

体根据与其作用的物质命名,例如与乙酰胆碱作用的称胆碱能受体,与去甲肾上腺素和肾上腺素作用的称肾上腺素能受体。

1948年,Ahlquist^[1]试验了几种结构类似的儿茶酚胺对整体和离体的各种组织器官的作用。发现这些化合物对某些平滑肌收缩的活性,其次序为肾上腺素(1)>去甲肾上腺素(2)> α -甲基去甲肾上腺素(3)>异丙肾上腺素(4);而对某些平滑肌松弛的活性,其次序为异丙肾上腺素>肾上腺素>去甲肾上腺素> α -甲基去甲肾上腺素。据此他将肾上腺素能受体分成 α 和 β 两型。 α -受体兴奋可使血管、瞬膜、输尿管等平滑肌收缩,瞳孔扩大,肠道平滑肌松弛; β -受



体兴奋可使血管、支气管等平滑肌松弛，心肌兴奋。由于 β -受体的兴奋产生多种多样的效应，有人又将 β -受体分成 β_1 与 β_2 两种^[2]。 β_1 -受体兴奋使心脏兴奋，包括心率加快、心缩力加强、脂肪水解； β_2 -受体兴奋使外周血管、支气管等平滑肌舒张、糖原分解。亦曾有人将肾上腺素能受体分为 α 、 β 、 γ 、和 δ 四种^[3]。 α -和 β -受体在各脏器和组织中的分布并不均匀。例如皮肤血管中为 α -受体，心脏为 β -受体，肠道平滑肌兼有两种受体。

β -受体的几种初始模型和作用机制假设

五十年代末到六十年代中，人们通过对各种肾上腺素能受体特异性的激动剂和阻滞剂的化学结构与生物活性关系的系统研究，从药物-受体的互补结合出发，先后提出了肾上腺素能受体或其结合部位的各种模型和假设。当时受体还只是一种分子药理学的概念，缺乏直接实验证据。但这些模型和假设归纳并解释了当时已积累的大量实验资料，对阐明交感神经末梢化学传递的本质以及作用于肾上腺素能受体药物的设计是有启发的。

肾上腺素能受体激动剂的基本化学结构如(5)所示，其分子的各个部分对于 α -和 β -受体的内在活性和亲和力都有一定关系。一些实验表明，氨基对 α -受体的内在活性特别重要，儿茶酚核（主要是酚羟基）则与 β -受体的内在活性密切相关。酚羟基通过静电引力有助于使分子固定在 β -受体部分。去除酚羟基使分子的 β -肾上腺素能作用显著减弱，但不影响 α -肾上腺素能活性。苯核通过范德华力与受体的一个平坦区域结合，这对 β -型作用是必需的，但与 α -型作用关系不大。R（即D）型异构体的醇羟基通过静电引力与受体结合，这对 β -受体的激活是重要的，而S（即L）型异构体不可能有这种结合，因此R（即D）型异构体的活性比S（即L）型强许多倍。氨基是不可缺少的。它以阳

离子形式与受体大分子上的磷酸根阴离子相互作用。当氨基为甲氧基所置换时，分子就失去肾上腺素能活性。氮原子上取代的烷基变大，则分子与 α -受体的亲和力减弱，与 β -受体亲和力增强^[4]。Easson 和 Stedman^[5] 于 1933 年最早提出了肾上腺素能受体部位示意图(图 1)。

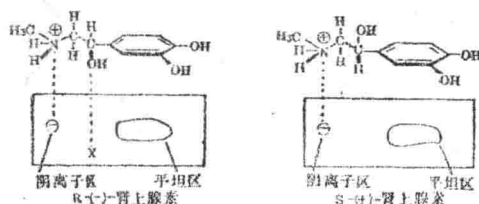


图 1. R-(-)-和 S-(+)-肾上腺素与受体的相互作用

们提出，只有R（即D）-肾上腺素可通过氨基阳离子头端、 β 碳原子上的羟基和芳核三个部分与受体完全结合，而其对映体S（即L）-肾上腺素只能通过两个部分与受体结合，因此R型异构体的活性远比S型异构体强。Belleau^[6] 在总结了各种激动剂对 α -和 β 受体的作用后指出，儿茶酚胺具有一小阳离子头端（例如铵或甲铵离子）时才能与 α -受体产生有效的结合；当氮上取代基为异丙基时，则阻碍阳离子头端与 α -受体的离子化部位阳离子对的形成，但有利于 β -受体的激活。儿茶酚核显然有利于 β -受体的激活。他提出了氮上有芳烃基取代的激动剂与腺苷酸环化酶-ATP 复合物作用生成环磷酸苷（cAMP）的示意图（图 2）^[7]。其中儿茶酚胺

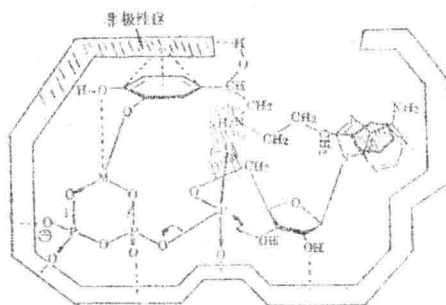


图 2. N-芳烷基儿茶酚胺与腺苷酸环化酶-ATP 复合物作用生成 cAMP

的 β -羟基、儿茶酚核及ATP分子与酶表面均有相互作用。通过儿茶酚胺的铵阳离子与核糖旁的磷酸根阴离子间的电荷中和,促进了核糖的3-羟基的氧原子对最接近的磷酸根磷原子的分子内的亲核进攻,从而导致cAMP的形成。对此也提出过另一假设^[8](图3)。此假设特别

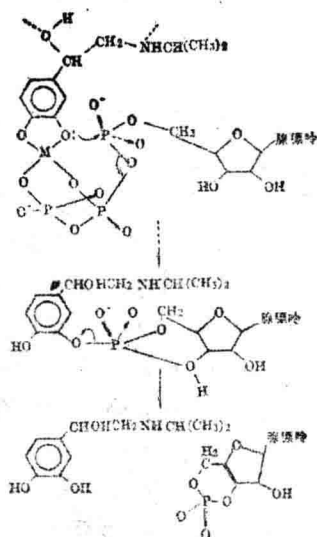


图3. cAMP的形成机制

强调儿茶酚核的作用,系先生成一个磷酸酯中间体,然后再与核糖的3-羟基进行分子内的酯交换。上述几种有关cAMP形成机制的假设都过分强调儿茶酚胺与ATP的关系,而忽略了腺苷酸环化酶本身的作用。

现已证明,绝大多数与 β -受体兴奋有关的各种效应都系通过兴奋腺苷酸环化酶使细胞内cAMP浓度升高所致。Robison等^[9]指出,肾上腺素、去甲肾上腺素等激素作为第一信使均要经由作用第二信使的cAMP才能起作用。认为 α -和 β -受体两者都与环化酶有关,并提出了受体简化模型(图4)。细胞膜上的环化酶至少由两个亚基组成,R是调节亚基,面向细胞外液,C代表催化亚基,其活性中心面向细胞内侧。 α -和 β -受体都是调节亚基的一部分, α -受体与儿茶酚胺作用时使环化酶活性下降, β -受体兴奋则使该酶活性增高,其总效应决定于那一种受

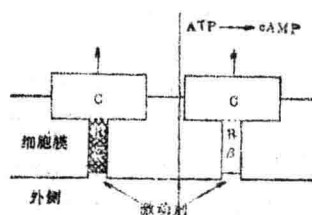


图4. 肾上腺素能受体与腺苷酸环化酶的模式图

体占优势^[9]。Bloom等^[10]曾提出另一完全不同的假设。认为激素的受体是酶-底物复合物的一部分, β -受体可看成是ATP、镁离子与腺苷酸环化酶活性中心的复合物。Petrungolo等^[11]用分子轨道CDNO法对异丙肾上腺素和1-(对硝基苯基)-2-异丙氨基乙醇的构象和活性进行了量子化学计算,发现分子苯核上的取代基对侧链占优势构象及电荷分布无甚影响。两个化合物的侧链在构象和电荷分布上几无差别,但芳核部分却明显不同。这说明芳核不但影响肾上腺素能药物分子与受体的结合,而且也与内在活性有关。肾上腺素能分子与受体间的静电相互作用见图5。

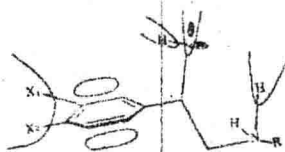


图5. 肾上腺素能药物与受体静电相互作用

上面介绍的几种受体模型及对肾上腺素能分子-受体作用机理的假设都是间接推导的,有些论点还彼此矛盾。例如有的作者认为儿茶酚核对 β -受体的内在活力特别重要,但另一些作者则认为儿茶酚核的功能只是将分子附着到受体上,决定其生物活性是 α -还是 β -型的则是氮原子的阳离子头端。对于侧链上 β -羟基的结合方式,有的模型中它是与ATP的磷酸根氧原子结合,此时它是质子供体,而在别的模型中则把它作为与镁原子配价结合的电子供体。

β -受体与腺苷酸环化酶

腺苷酸环化酶是嵌入在膜中的调节酶，作为传递细胞内外生化反应信息的一个工具。它催化ATP生成cAMP，对该酶的调控系通过细胞外的激素和细胞内的调节配体。1960年Sutherland等^[12]首次发现，肝脏腺苷酸环化酶可被去甲肾上腺素激活。十余年来，儿茶酚胺受体中 β -受体被研究得最多，这是由于有两方面的证据确定了 β -激动剂与受体结合后产生的最初生化反应是腺苷酸环化酶的激活。首先，一些激动剂兴奋各种组织中环化酶的效价次序，实际上与产生经典的 β -肾上腺素能型效应的次序相同，即异丙肾上腺素>肾上腺素>去甲肾上腺素>新福林。儿茶酚胺类对该酶的兴奋作用也能被 β -受体阻滞剂例如二氯异丙肾上腺素或心得安所阻滞。其次cAMP及其脂溶性衍生物例如二丁酰cAMP能模拟儿茶酚胺类的许多生理性 β -肾上腺素能效应^[13]。腺苷酸环化酶遍布于哺乳动物各组织，然而不同组织中的该酶对激素的敏感性显然各异，亦即该酶具有组织特异性。

现在认为， β -受体与以细胞内ATP当底物的腺苷酸环化酶相偶联， β -受体与该酶的关系与多肽激素例如胰高血糖素等与该酶的关系类同^[14]。 β -肾上腺素能神经也是通过与突触后膜的 β -受体偶联的环化酶的激活，生成cAMP而发挥作用的。例如去甲肾上腺素能神经对浦金埃细胞的抑制，发现与细胞内cAMP水平的提高有关^[15]。与 β -受体偶联的生化反应也可与环化酶无关。例如 β -激动剂提高火鸡红细胞中 $^{45}\text{Ca}^{++}$ 的流出，此反应可被 β -阻滞剂阻滞^[16]，但不能被cAMP或其二丁酰物所模拟。最近也发现，火鸡红细胞膜中一个特异的鸟苷三磷酸酶的活性与 β -受体有关，此酶的活性可能牵涉到依赖 β -受体的腺苷酸环化酶的调节控制^[17]。Rodbell等^[18]提出，腺苷酸环化酶系统是由三个单元组成的一个信息传递系统。它们包括：(1)位于膜内侧的能将ATP转变为cAMP的催化单元；(2)位于膜表面的决定该酶组织特异性的受体单元；(3)调整受体单元与催化单元的相

互作用，即将信息由受体单元传递给催化单元的转换调节单元。在这样的信息传递系统中，由激素产生的微弱信号可因cAMP的生成而被放大1000多倍。某些组织中的环化酶可被数和激素所兴奋，则假定该酶存在着几种相应的受体单元。

直接探测 β -受体可采用两种方法，即用放射性或荧光配体做配体结合试验以测定受体量和亲和力；亦可采用激动剂或拮抗剂的不可逆亲和标记法。由于肾上腺素能受体的量在研究材料中远不及胆碱能受体丰富，因此从分子水平进行研究遇到的困难就更多。以前主要根据整体动物或离体组织制备的剂量-效应关系的研究来推测 β -受体的特征。腺苷酸环化酶的鉴定及其能被 β -肾上腺素能激动剂所兴奋，使研究者能根据环化酶的生化性质在较能控制的条件下研究 β -受体。细胞或膜悬浮液可用来测定儿茶酚胺兴奋环化酶形成cAMP的速率。从环化酶兴奋的条件，总结出 β -受体的几个特征：(1)受体对激动剂和拮抗剂均有配体立体特异性；(2)激动剂与拮抗剂的化学结构相似，只有R型异构体能激活或抑制 β -受体-环化酶复合物；(3)激动剂和拮抗剂在化学结构上的类似，说明它们竞争同一 β -受体部位；(4)受体是蛋白质，而磷脂在调节受体与环化酶的相互作用时可能具有重要作用^[19]。通过测定环化酶的激活或任何其它代谢过程来研究 β -受体有明显的局限性，因为此方法不是对受体-激素相互作用进行直接分析。对近年报道的 ^3H -儿茶酚胺类与各种组织中的 β -受体的结合试验结果作仔细分析后表明，这些研究中发现的配体特异性与作为激活依赖儿茶酚胺的环化酶的配体的特异性两者不完全相符，其不同有如下几点：①虽然R-(-)-儿茶酚胺兴奋环化酶，但儿茶酚胺两种立体异构体均能产生相等的结合；② β -阻滞剂心得安抑制儿茶酚胺兴奋的环化酶的浓度和抑制儿茶酚胺结合所需的浓度不一致。心得安在高于能完全抑制依赖肾上腺素的环化酶活性的浓度时，只能置换一小部分已结合的儿茶酚胺；③结合试验中强力的 β -激动