

臨床藥理

盧文正 蔡輝彥
藥理研究室

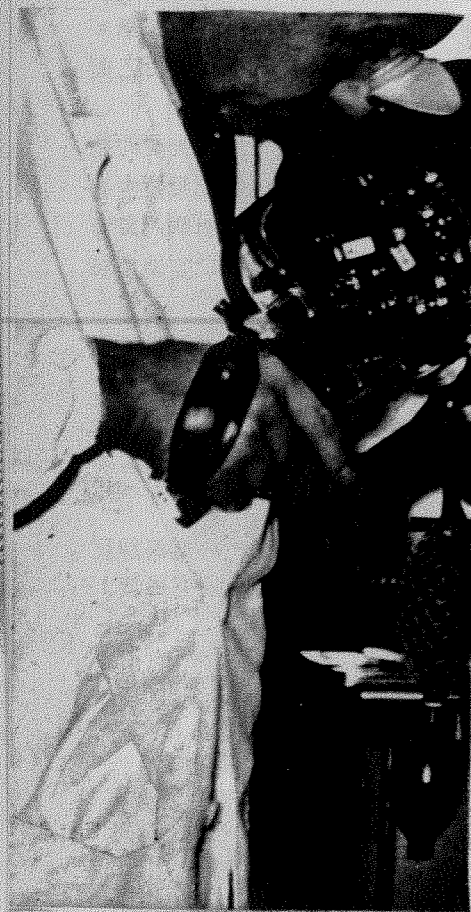
DOPAMINE 的臨床藥理

Dopamine 是 Norepinephrine 的前身 (precursor)，自1910年被合成以來，它的臨床作用一直未被大家所注意，即使有，大多數的學者也都把它的重點放在實驗室裡與其他 的交感神經藥物 (如 Catecholamine) 的比較而已。後來由於神經解剖、病理解剖及藥理學長足的進步，在最近幾十年 Dopamine 被認為可能是腦部的一種神經傳遞的媒介物質 (Neurotransmitter)，而且其含量的多寡與錐體外神經系統 (Extrapyramidal System) 的功能有密切的關係。此事被證實之後，它幾乎成為「時代的寵兒」，大家對它的關切，與日俱增。

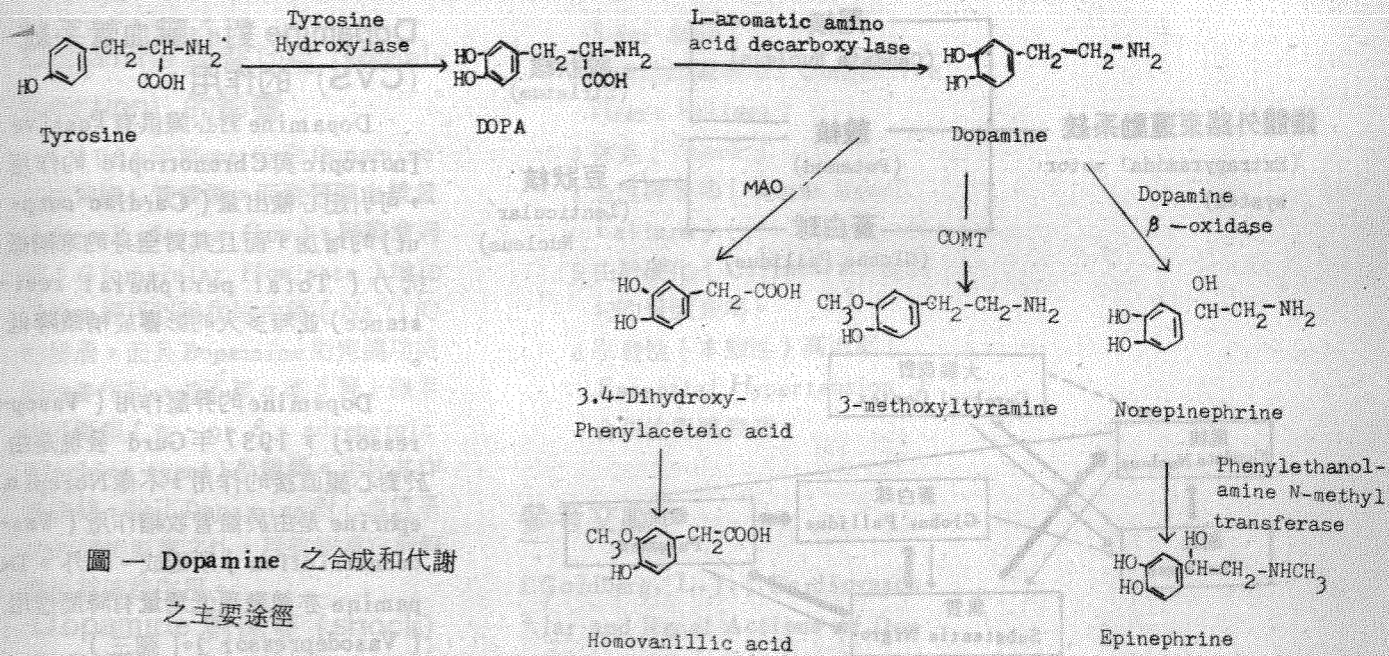
Dopamine 的生理

由於 Dopamine 是 Norepinephrine 的前驅物質 (圖一)，故其在體內的存在是不容否認的，但是在體內的分佈情形，却與 Norepinephrine 不同，尤其在腦部 (表一)。Berther & Rosengren 在腦中發現下視丘 Hypothalamus 主要為 Norepinephrine，而紋狀體 (Striatum) 則主要為 Dopamine。至於其他臟器如肺、肝、迴腸 (Ileum)、直腸 (Colon) 所含的 Catecholamine 中有 95% 以上為 Dopamine，故與其將 Dopamine 當作是中間產物，毋寧將其認為是一種獨立的終產物 (end-product) 比較恰當。

1964 年 Anden 利用螢光組織化學的方法 (Histochemical fluorescence techniques) 對於 Dopamine 在腦部的合成、傳遞及儲存已有重大的發現。Dopamine 存於腦部的量約佔全身的 50% (常因 Species 不同而異)，而且其在腦部的分佈亦不均衡，其中約有 80% 是存在於基底核 (basal ganglia)，也就是所謂的錐體外路運動系統 (Extrapyramidal motor system) 內，在此地區的分佈，利用螢光組織化學的方法，於螢光顯微鏡下可發現 Dopamine 是由黑質 (Substantia nigra) 的神經細胞製造，沿著神經軸突，經由黑質紋狀體神經纖維 (Nigro-striatal fiber) 輸送到紋狀體 (Stria-

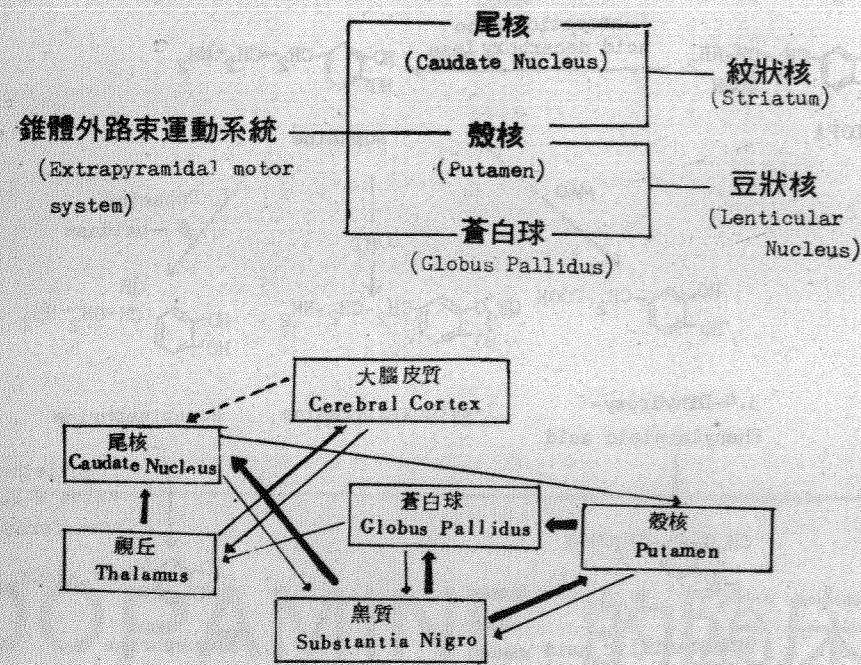


臨床藥理



表一 腦內 Norepinephrine, Dopamine, DOPA, DOPA-Decarboxylase 和 Monoamine oxidase 的分佈

部 位	NE		Dopamine		DOPA	DOPA-DC			MAO
	人	犬	人	犬	人	貓	豬	牛	犬
Cerebral hemispheres (Corp. striatum 和 Hippocampus 除外)									
rostral part		0.13		0.07		48	140		
caudal part		0.12		0.08		27	123		
cortex	0.01-0.06		0.02-0.17		0-0.03			110-174	819
Nucl. caudatus	0.04	0.10	5.74	5.90	0.02	288	342		935
Putamen	0.07		8.25		0.03				
Pallidum	0.02	0.08	1.01	1.63	0.02	101	269		
Hippocampus	0.02	0.14	0.04	0.13	0.01	47	119		1176
Nucl. amygalae	0.06		0.13		0.01				968
Hypothalamus	1.11	0.76	1.03	1.12	0.06	216	298	130-175	1624
Diencephalon (Hypothalamus 除外)	0-0.09	0.17	0.24-0.41	0.11-0.46	0.09	53	216	68-120	940
Mesencephalon		0.33	0.37	0.20		260	321		842
Substantia nigra	0.07		0.38		0.04				
Nucl. ruber	0.23		1.17		0.08				
Pons	0.02-0.15	0.14	0.20	0.08	0.10	140	147		936
Medulla oblongata	0.14	0.37		0.17	0.13	115	148	106-126	1117
Cerebellum	0.01	0.06		0.03	0.02	15	116		930
Area postrema			1.04						
	ug/g tissue		ug/g tissue		ug/g tissue	ug. Dopamine formed/g tissue/hr		mm ³ Co ₂ /g/120min	ug/5HT destroyed/g tissue/hr
	佐野 (1959)	Carlsson (1959)	Vogt (1954)	佐野 (1959)	Carlsson (1959)	佐野 (1959)	Bertler et al (1959)	Holtz et al (1956)	Udenfriend et al (1957)



圖二 基底核的神經纖維路線

tum) 儲存,這就是目前所知的黑質紋狀系統 (nigro-striatal dopaminergic system) (圖二)。

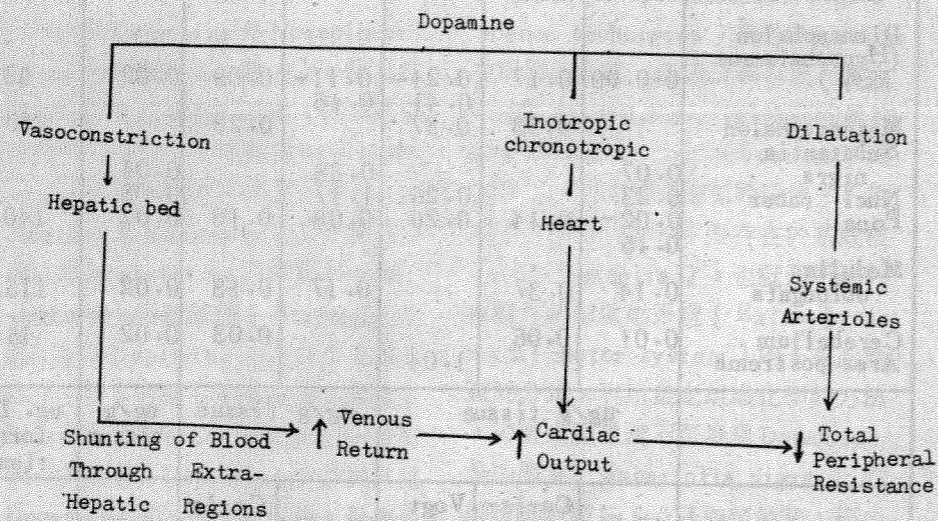
Dopamine 與巴金森氏病 (parkinsonism) 的關係

巴金森氏病 (Parkinsonism) ,最初被認為是由於腦部的中樞對 Acetylcholine 所引起的過敏反應 (Hypersensitivity) 現象,持此理論的學者,也就是贊用顛茄生物鹼 (Belladonna alkaloid) 對於巴金森氏症認為有效的理由。

近幾十年來,由於 Dopamine 在腦部含量的多少與巴金森氏病,似乎有密切的關係。1960 年 Ehringer 等發現巴金森病的患者,其基底核的 Dopamine 含量顯然的減低。1964 年 Anden 發現若黑質 (Substantia nigra) 受到損傷時,則同側的紋狀體 (ipsilateral striatum) 之 Dopamine 含量亦相形的減少,而病人會出現有如巴金森氏病的侵襲。由於如此重大的發現,而造成近幾年來 L-dopa (Dopamine 的前身) 身價百倍的原因。(註: Dopamine 本身

不能通過血腦屏障 Blood-brain barrier,故目前临床上無論口服或注射給藥,均應用 Dopamine 的前身物 L-dopa 之製劑。)

1968 年 Kalawann & Yahr, 對於 38 個患有巴金森氏病的患者給予 L-dopa 作 Double Blind Test, 發現 24 個有顯然的效果。而且臨床發現將 L-dopa 與 Anti-cholinergic drugs 合用比單獨使用來得好。



圖三 Dopamine 對於心臟血管系統的影響

Dopamine 對心臟血管系統 (CVS) 的作用

Dopamine 對心臟俱有 Positive Inotropic 與 Chronotropic 的作用,可引起心輸出量 (Cardiac output) 的增加,而且其對全身的末梢抵抗力 (Total peripheral resistance) 並無多大的影響或稍微降低。

Dopamine 的昇壓作用 (Vasopressor), 1937 年 Gurd 發現是由於對心臟直接的作用,不像 Norepinephrine 是由於血管收縮作用 (Vasoconstriction) 所造成。除外, Dopamine 亦被發現低劑量有降壓作用 (Vasodepressor)。(圖三)

近年來 Dopamine 的昇壓 (Vasopressor) 或降壓 (Vasodepressor) 之作用,已被證實與 Dopamine 使用時之劑量大小有關。1942 年 Holtz & Credner 等提出 Dopamine 小劑量可以引起血管擴張 (Vasodilatation), 而大劑量則會引起血管收縮作用 (Vasoconstriction)。至於為何 Dopamine 小劑量會引起降壓作用,直到 1963 年 DeDonald 等提出較為可靠的事實,認為是由於腹部 (Celiac)、腎臟 (Renal) 及腸膜 (mesentric) 的血管床 (Vascular) 引起擴張的原因。

Dopamine 對腎功能 (Renal-function) 的影響

1964 年 Meyer 除發 Dopamine 可使腎臟血管擴張,而致腎臟血漿量 (Renal plasma flow), 腎臟濾過率 (Glomerular flow rate) 增加之外,還可以增加尿中鈉 (Na+) 的的排泄,而且 Dopamine 對腎臟功能的改善作用,並不被 α 或 β 腎上腺素能阻斷劑 (α - or β -adrenergic blocking agent) 所阻斷。至於其作用機轉,除了 Dopamine 對心血管系統間接影響之外,目前認為它對腎臟也有直接作用。

Dopamine 對休克 (shock) 的影響

自 1966 年以來許多學者如 Mac Cannel et al (1966), Gifford et al (1968), Lansing, Hinshaw, Shanbonr et al (1969), Mac Cannel, Wintrob et al (1969) 等分別致力於 Dopamine 對心肌栓塞休克 (Myocardial infarction shock), 出血性休克 (Hemorrhagic shock), 內毒素休克 (Endotoxin shock) 的研究,發現有令人滿意的改善效果。

此仍基於 Dopamine 對血流力學的效應 (Hemodynamic effect) 之外,而且小劑量的 Dopamine 被發現對心舒張壓 (Diastolic pressure) 並無多大的影響,但對心輸出量及腎功能的改善作用均比其他 Catecholamine 來得好。

結論

由於 Dopamine 的藥理作用之探討已有很大的成果,故將來臨床上的應用也許會日漸廣泛,甚至在某些方面的應用,也許會有取代其他 Catecholamine 的趨勢。

目前 Dopamine 被應用於臨床上的許多場合如:

1. 巴金森氏病 (Parkinsonism) (註:一般用其前驅物質

Levo-dopa)

2. 鬱血性心臟衰竭 (Congestive Heart Failure)
3. 休克 (Shock)
4. 急性腎衰竭 (Acute Renal Failure)
5. 由於硬化 (Cirrhosis) 所引起的腎臟衰竭。
6. 原發性 (本態性) 高血壓 (Essential Hypertension) 合併的腎臟衰竭。

參考文獻

1. Goldberg, L. J.: Cardiovascular and Renal Actions of Dopamine: Potential Clinical Applications. Pharmacological Reviews Vol. 24 No.1; 1-29. 1972.
2. Lansing, E. J. and Hinshaw, L.B.: Hemodynamic effects of dopamine in endotoxin shock. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130: 311-313. 1969.
3. Meyer, M. B. Mc Ney, J.L. and Goldberg.: Effects of dopamine on renal function and hemodynamol. Exp. Ther. 156: 186-192, 1967.
4. Tsai, T.H., Longer, S. Z. and Trendelenburg, U.: Effects of dopamine and -methyl-dopamine on smooth muscle and on the cardiac pacemaker. J. Pharmacol. Exp. Ther. 156: 310-324 1967.
5. Eble, J.N.: A proposed mechanism for depressor effect of dopamine in the anesthetized dog. J. pharmacol. Exp. Ther. 145: 64-70, 1964.
6. 綜合臨床第 16 卷第 4 號昭和 42 年 4 月。