

Opiate Receptors and Internal Opiates

鴉
片
受
體
與
內
在
鴉
片

原著者：

Solomon H. Snyder

編譯者：

李水源

Morphine and its derivatives seem to exert their effects by binding to specific receptor site on cells in the brain and the spinal cord

morphinelike substances within the body may also act at those sites

嗎啡和其衍生物似乎是結合至腦和脊髓細胞上的特定受體位置上後才展示他們的效用

在人體內像嗎啡樣的物質也可以結合到這些位置上

藥物、激素及神經傳導物質均能在極低濃度下產生高度選擇性效應。這些物質被假定作用於特定之受體位置——即作用器官之細胞外表面上之大分子。對鴉片而言，有下列證據支持受體的觀念：

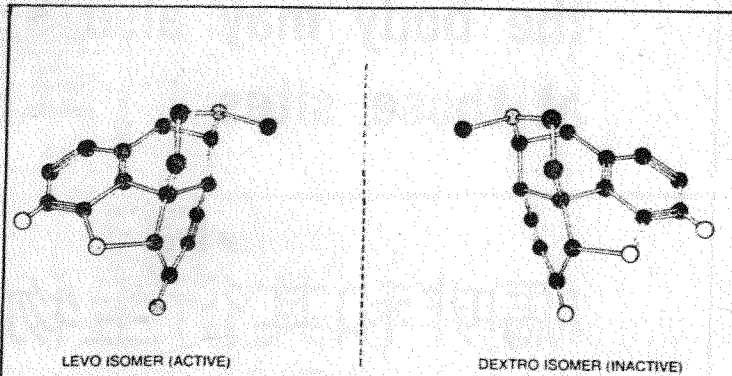
第一 所有鴉片競爭物 (agonists) 或具有止痛活性之物質，均具有相似的基本分子構架。嗎啡及其他鴉片大部分均具有不易變形之T形結構及帶有兩個互成直角而且寬廣之斥水表面：一個氫氧基 (OH)，可形成氫鍵，及一個帶正電荷之氮原子，可形成離子鍵。上列事實均暗示其在幾何上及化學上具有與受體位置呈互補之非價鍵結合存在。尤有進者，合成鴉片競爭物 (synthetic opiate agonists)

已經被設計出來，它們在基本結構上雖然很相似，但效力却比自然存在之競爭物 (agonist) 更強。如Etorphine 就比morphine 強 5000 至 10000 倍。該合成藥物在小至 0.0001克之劑量下，即會引起欣快感及解除疼痛，其效力較LSD為強 (LSD 被列為強力心情改變物質)。顯然的，一種藥物要以如此小之劑量產生效應，它必需尋找高度選擇性之受體位置。

第二 大部分之鴉片至少呈現兩種光學異構物——即指化學組成相同之鏡像分子，類似左右手之關係，但在立體上不能重疊。光學異構物可用異構

物可溶液旋轉通過其內偏極光的方向區別之。通常只有旋轉偏極光向左的左旋性異構物可產生欣快感或其他與鴉片有關之反應。此種鴉片作用之立體專一性 (stereospecificity) 支持此種高度專一性受體之論據。

第三 鴉片類似物 (opiate agonists) 可在其分子上作微小之修飾而轉變或其拮抗物 (antagonists) ——為專一性抑制類似物之止痛及欣快感作用，而本身並不產生此種作用之物質。例如 morphine 之 Nitrogen 上之 methyl group 以 allyl group ($\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$) 取代，則形成 nalorphine，為強力之拮抗物，可抑制 morphine 所有之藥理作用。實驗動物或人在 morphine 中毒死亡之前可用很少量的 nalorphine 即可立即恢復過來。如此迅速之作用，暗示兩者作用於相同之位置，似乎是同為拮抗物佔有受體位置而阻礙 opiate agonists 之接近。



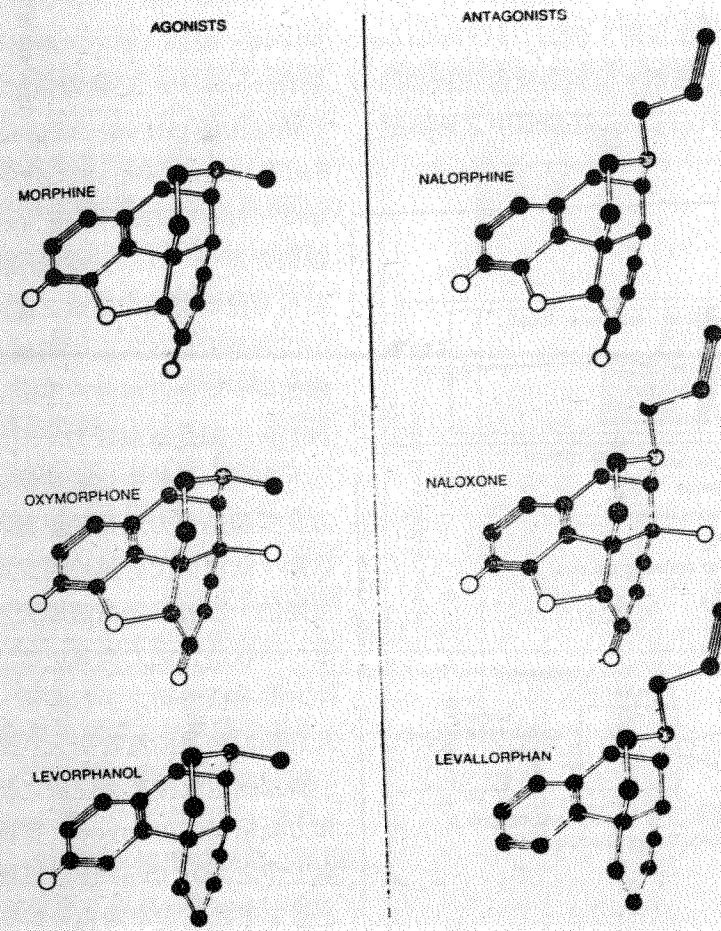
(圖一) 鴉片止痛藥，morphine 之光學異構物，即鏡像分子形成。morphine 具有許多藥理活性，只有左旋異構物可產生藥物之特異性止痛作用，而右旋異構物則完全無活性，此種鴉片作用之立體專一性支持，受體可區別藥物之左右邊之觀念。碳以黑色，氮以灰色，氧以無色表示之，氫未繪出。

因為上述各項理由，藥理學家假設在腦中或可能在其他組織中具有鴉片受體。並且利用合成的一系列 morphine 衍生物試驗其對動物的藥理作用後，研究者開始確立鴉片分子之何部分負責產生藥理作用。在此研究過程中，他們可預知所假設之鴉片受體應像何種物理形態。

鑑定受體所受之最大阻擾為鴉片，就像其他大部分的化合物，結合到幾乎所有生物及非生物的細胞膜。因此與受體無關之非專一性結合遠超過受體結合，甚至使受體結合不被偵察到。

史丹福 stanford 大學醫學部之 Avram Goldstein

及其助手企圖區別鴉片之專一性 Specific 及非專一性結合，他們比較其光學異構物及不活性光學異構物抑制放射性標示鴉片之結合能力間的藥理活性，而作為立體專一性之標準。他們由腦細胞之均和液中，將細胞膜分成幾部分，而以上述立體專一性之判定標準來區分專一性及非專一性結合。雖然此種技術為重要之進展，但是 Goldstein 及其助手們却發現在試管中所有結合到細胞膜之鴉片只有百分之二為立體專一性結合。此種結果令人氣餒，因為它們暗示由很大量之非專一性結合中分離少量專一性結合至假定受體為幾乎不可能之工作。



(圖二) 在鴉片止痛藥 (亦謂擬似物) 之分子構造上稍加化學修飾，例如：methyl group ($-\text{CH}_3$) 被 allyl group ($\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$) 取代，可將其轉變為拮抗藥，而以極小之劑量即可抑制擬似物之止痛作用。拮抗藥之作用為結合至受體之不活性形。

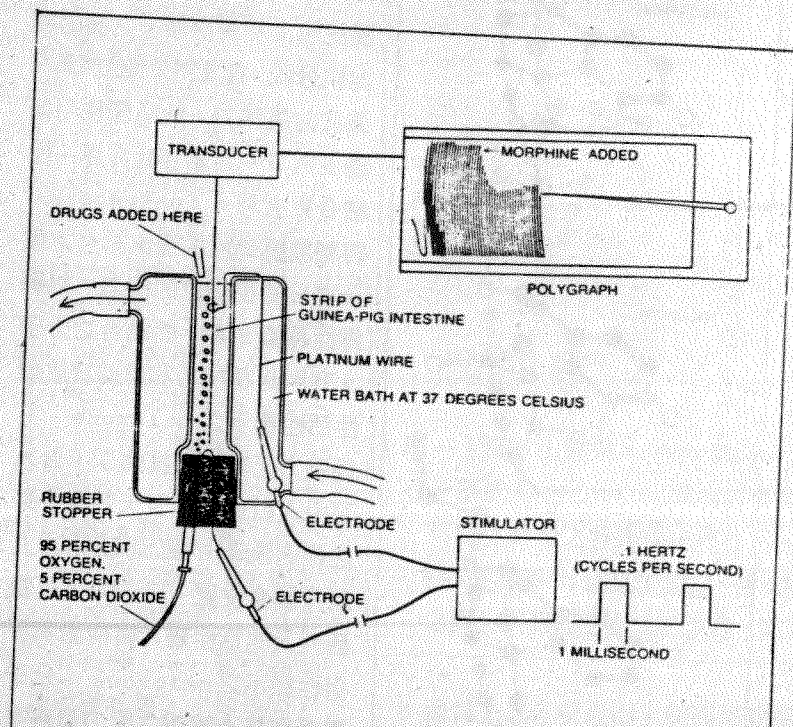
在 Johns Hopkins university school of Medicine 內 Solomon H. Snyder 的實驗室中，Candace B. Pert (當時還是一位學生) 及 Solomon H. Snyder 推論：簡單之技術上的手段可以放大專一性受體結合至足夠可測量之程度。藉用受體結合法之先驅者——Johns Hopkin 的 Pedro Cuatrecasas 對鑑定 hormone insulin 之法。

Cuatrecasas 曾設法以高度放射性活性之標示激素來偵測專一性結合，此法使其可使用極低濃度將支持於濾器上之標的細胞膜分段。激素對受體位置具有強度的親和力，此意即使用低濃度對專一性結合比非專一性結合更有利。Cuatrecasas 將細胞膜碎片在激素結合之後，充分的但迅速的洗滌，以選擇性移除非專一性結合之分子。利用此種技巧和藉助於放射性活性標示之 naloxone (為強力之鴉片拮抗物)，吾人可由大白鼠之腦及天竺鼠小腸之細胞膜碎片來鑑別高親和力之鴉片結合位置。Snyder 比較活性及非活性鴉片異構物與放射性標示之 naloxone 分子與受體結合競爭之能力以研究結合之專一性中，發現類似物及拮抗物之活性異構物可取代已經結合在細胞膜上之 naloxone，而藥理不活性異構物實際上對此種結合並無效應。

單獨的立體專一性結合不足以建立鴉片及受體結合間

的關係受體以外之腦組織成分之對稱排列預料可區分鴉片之異構物。在舊金山之 university of California school of medicine 之 Horace H. Loh 已發現主要類形之腦脂質可區別鴉片之光學異構物。Snyder 實驗室之 Gavril W. Pasternak 發現鴉片甚至於經過一些玻璃濾過器後，還是呈現立體專一性之結合。

爲了確立均勻和腦組織碎片之鴉片—受體間相互作用，在真正之身體中進行 snyder 等試驗，以許多藥物測定是否對受體之親和力與藥理活性呈密切之平行關係。結果顯示：強效力鴉片如 levorphanol 及 morphine 比弱效力鴉片如 meperidine 及 propoxyphene (Darvon) 對受體之親和力較大。甚至於有顯著之矛盾之例外證明此種規則，例如：etorphine 爲一種比 morphine 強 6000 倍的止痛劑，但是對受體之親和力却只有 morphine 之 20 倍。因 etorphine 在脂質中之溶解度



(圖三) 測定鴉片藥物之藥物類之藥效的生物鑑定裝置，爲紐約大學醫學中心 Jose M. Musacchio 實驗室所創立。一條天竺鼠迴腸（小腸之一部分）—現已知其具有與腦中者相似之鴉片受體—以傳導器連接到記錄其收縮之複寫器上，鴉片擬似物之效力以其抑制電誘導小腸平滑肌節律收縮之效力測定之。

有 300 倍較大之穿透力，可以解釋 etorphine 有 6000 倍較大之效力。

同樣的，Codeine 爲一種廣泛使用於解除疼痛。咳嗽及腹瀉的鴉片，對人而言，其效力藥爲 morphine 之百分之二十，但結合至鴉片受體只有百分之一。此種矛盾可用下列事實解釋：Codeine 在肝臟中被酵素代謝而轉變成 morphine 後進入腦中，此點可解釋 codaine 之藥理作用。在舊金山的 University of California school of medicine 中的 Eleong Way 證明雖然 codeine 靜脈內注射可有效地解除大白鼠之疼痛，但若是直接注入腦中則無止痛效果。而在此種情況下 morphine 却是極有效力。

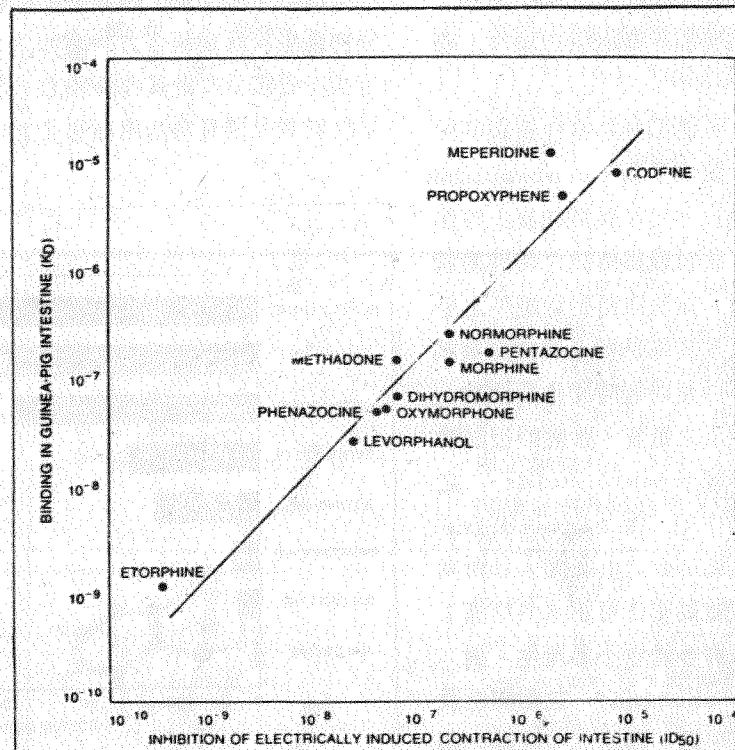
在同一系統中比較藥物效力及受體結合能力乃是較理想的狀態。此種情況對鴉片而言爲可能的，因其抑制電誘導天竺鼠小腸收縮之能力與其止痛活性之間有極密切之平行關係。且其類似物及拮抗物對天竺鼠小腸及腦中受體結合位置之親和力極相似。在 Snyder 實驗室工作之 Ian Creese 以簡單之鑑定系統測定不同鴉片對抑制 naloxone 結合至同一組織之能力比較。結果發現類似物及拮抗物對受體親和力與其藥理強度之間有顯著的關係。由此推論立體專一性結合位置，切實爲真正存在之受體。

另一奇特之處爲：在結合實驗中，拮抗物及其相當之類似物對受體具有相同之親和力。但如衆所週知，在生活有機體內拮抗物之結合能力遠較鴉片類似物爲強。此種矛盾當 Snyder 等稍微改變其測定受體技術時得以解決。Snyder 等第一次實驗時之條件並非天然的，因爲本來在身體內含量豐富之離子尤其爲鈉離子均不存在；當鈉離子加入實驗過程中時，則類似物及拮抗物之劇烈不同立即呈現出來。這些效應對鈉具有選擇性。lithium 原子直徑與鈉相同其效應擬似鈉，但其他之帶電荷離子如鉀 rubidium 及 cesium 則不同。

爲評估廣泛範圍之鴉片類，Snyder 測定鈉改變—特定藥物抑制 naloxone 結合至鴉片受體之能力之程度。Snyder 之「鈉指標」(Sodium index) 表示在鈉存在下抑制 naloxone 結合之 50% 所需之藥物濃度與鈉不存在下抑制等程度 naloxone 結合所需藥物濃度之比。該數值愈大，則鈉降低藥物抑制 naloxone 結合之能力愈大；換言之，鈉指標其意即藥物結合至鴉片受體（以其抑制 naloxone 之結合而測之）之能力，在鈉存在下則減少一半。

鈉指標極精確地預測藥物爲鴉片類似物或拮抗物之程度。純鴉片拮抗物如 naloxone 及 naltrexone 鈉指標爲 1 或小於 1，其意即鈉不減少其結

合至鴉片受體之能力，事實上有時會增加其結合之能力。其他鴉片拮抗藥多少有參雜競爭物活性。這些藥物可解除疼痛但由於其拮抗性質，它們不像純鴉片類似物會成癮。在早期，同時帶有鴉片類似及拮抗物性質之藥物在臨床上無用處，因爲它們具有許多不良的副作用：不安及激動有時會引起幻覺。此種藥物最好之例子爲 nalorphine，該藥物已久用於治療 morphine 或 heroin 過量所引起之中毒，其 sodium index 爲 2.5，意即在鈉存在下結合至受體的能力較弱 2 至 3 倍。另一方面純鴉片類似物沒有拮抗性質，在鈉存在下與受體之結合的能力較弱 12 至 60 倍各種類似物之 sodium index 之變異如何解釋尚不太清楚。這些藥物沒有一個具有顯著之拮抗效應，但可能其擬似性質之純度有別。一種較純之擬似物必爲較有效之疼痛解除劑，但亦較易成癮。



(圖四) 鴉片擬似物在天竺鼠小腸中之藥理效力及其對同一組織中鴉片受體的親和力之親密關係證明確實有受體之存在。上圖爲以許多鴉片之 ID₅₀（抑制電誘導小腸收縮 50% 所需之濃度）爲橫標，而以這些藥物之 K_D（抑制放射性標示的 naloxone 之立體專一性結合 50% 所需之濃度）爲縱標所繪之圖。試驗藥物之值，聚積靠近理論之相關直線。

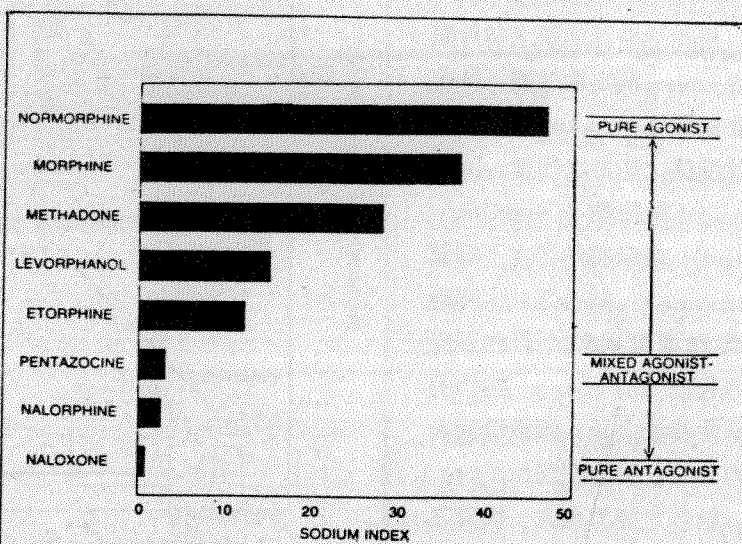
最有趣之藥物為鈉指標，在 3 至 7 間者。這些藥物合併擬似及拮抗藥物，所以最適合作為非成癮性的止痛藥。大部分此種非成癮性的止痛物屬 benzomorphans，為 National Institute of Arthritis, metabolism and Digestive Disease 之 Everette L. May 及其他研究者所發展出來之藥物，其原型 (prototype) 為 pentazocine，該藥在美國廣泛使用，為唯一不受「危險藥物」嚴格管制的強力鴉片止痛藥。

可能因其拮抗性質與其擬似性質成平衡，pentazocine 不能以熱板試驗測知其止痛作用。該試驗為傳統之藥理篩選試驗，其法為將藥物處理之小白鼠放於電熱板上然後測量試驗小白鼠跳起時間作為藥物止痛效果之量度。雖然熱板試驗並不顯示 pentazocine 之止痛作用。但 Pentazocine 對人為有效之止痛劑，且對其他試驗動物亦可解除其疼痛；並且許多動物不易產生，對 pentazocine 之耐藥性及心理依賴，雖然亦有成癮之報告，但對人而言，該藥較其他鴉片不易成癮。

因為擬似藥—拮抗藥具有特殊的藥理性質，製藥公司不易製造該類藥物，並且無明顯的化學設計可確定其預期之特性。吾人不能自信一種藥物具有理想的「不可忽略的」成癮性

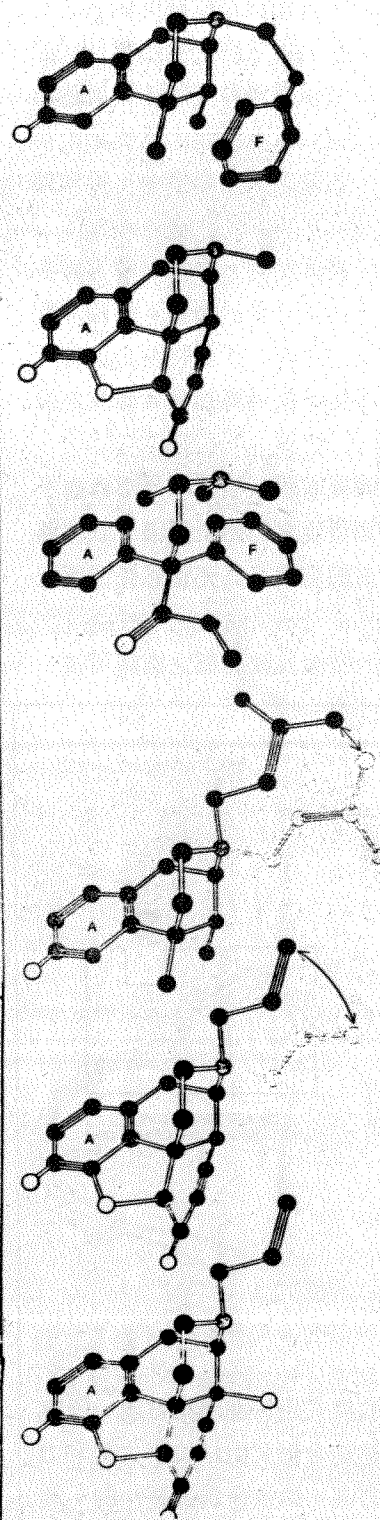
，除非對人已作過很多試驗。評估的結果，測量藥物在鈉存在或不存在下對腦細胞碎片中之鴉片受體之結合可大大地將整個過程簡單化。吾人只需使用幾毫克的藥物作動物試驗而無需合成許多克之藥物以供試驗。簡單的鴉片受體鑑別試驗可預期擬似物—拮抗物止痛之臨床潛力，而與對猴子或人之較昂貴之篩選試驗具有同樣的效果。

鈉對鴉片受體結合之選擇性效應為受體功能之整體狀況。鈉離子的存在可增加拮抗物受體的數目，而降低擬似物受體的數目。雖然鴉片擬似物及拮抗物在化學上極相似，但下列假設似較合理：兩藥結合至同一受體後，當受體在兩種不同分子形狀間向前向後的轉移時鴉片結合位置可改變。而負責兩種狀態間之轉移的鈉與鴉片之構造不同，因此假設它作用於受體分子不同之位置。在 Snyder 之模式中，鈉之結合使鈉固定於拮抗物受體之空間配置，因而使拮抗物產生較高的親合力，而使擬似物產生較低之親合力。換言之，擬似物受體對擬似物或無鈉形式的受體具有實質的親和力，而拮抗物受體則否。擬似物—拮抗物質受體具有對兩種形式之中間親和力。



(圖五) 鈉離子之存在，劇烈地降低擬似藥對鴉片受體之親和力，而不改變其對拮抗藥之親和力。○桿表示 50% 抑制放射性標示naloxone 在鈉存在下結合至受體與在鈉不存在下之 50% 抑制之比。較低之值表示在鈉存在下效力之減少較小，純拮抗物之鈉指標為 1 或小於 1，而純擬似物之值較高，新鴉片類藥物之鈉指標為其擬似或拮抗特性之良好指示。

STRONG AGONIST	PHENAZOCINE
AGONIST	MORPHINE
WEAK AGONIST	METHADONE
MIXED AGONIST-ANTAGONIST	PENTAZOCINE
ANTAGONIST CONTAMINATED WITH SOME AGONIST ACTIVITY	NALORPHINE
PURE ANTAGONIST	NALOXONE

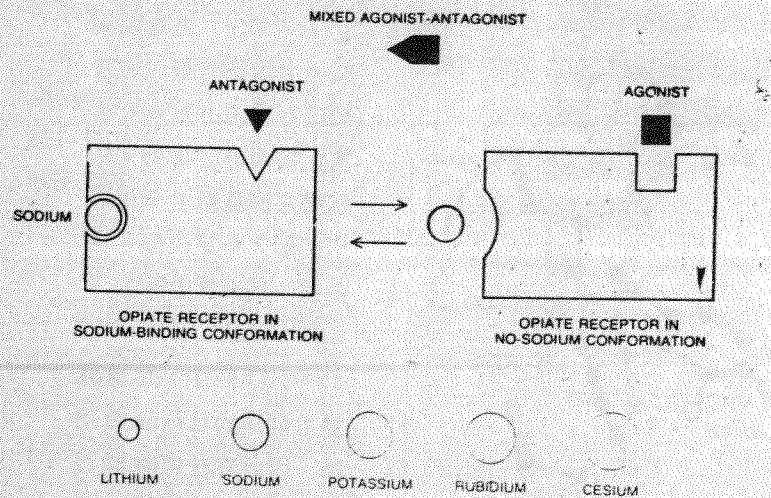


(圖七) 此處所示的為典型的鴉片類藥物。這些藥物可提供分子構造與藥理活性間的關係。在這些藥物中，均含有 Benzen ring A 及氮，為鴉片作用及決定受體是否在擬似配置 (agonist conformation) 或拮抗位置 (antagonist conformation) 所必須的成分。除外，擬外，擬似物構形似乎呈現其對可將受體穩定於擬似配置 (agonist conformation) 力擬似物如 phenazocine 的 F 環具有專一性的結合位置。morphine 只為中等強度，因為它缺乏 F 環。Methadone 具有 A 及 F 環，但為弱擬似物，因為它無法想像兩環可呈強力結合至受體之擬似形之排列。拮抗藥之側鏈結合至受體拮抗形之特定位置。在擬似—拮抗混合形如 nalorphin 或 pentazocine 中，此鍵鍵為可彎曲的且可自由旋轉，因此在任何時間有些分子在拮抗形而有些則否。在純拮抗藥如 naloxone 中，鄰近氫氧基 (OH) 之存在，減少側鏈之自由旋轉，因此將其固定於假定之拮抗位置。

典型之 morphine 效應如止痛及欣快感，只在藥物結合至受體之擬似物狀態時可被觀察到。此種情況可提供簡單的分子機轉以解釋鴉片拮抗活性。鴉片拮抗物藉著結合到鈉結合狀態之受體，以減少可以媒介 morphine 效應之受體數目。因為浸浴腦細胞膜之流體富含鈉，故可預期鴉片受體正常以鈉結合之拮抗狀態存在。此種情況與在生活有機體中拮抗物較擬似物有較大之效力之事實相吻合。在缺乏鈉之環境中，可預期鴉片擬似與拮抗效力相等。

以簡單、敏感及專一之鴉片受體鑑定法，吾人可解答許多問題。許多腦機能及神經傳導系統廣泛分佈於腦中。而鴉片受體之分佈反映出某種特殊之腦特性的分佈，此種特性必與鴉片作用相關連，因鴉片可產生止痛作用，故可測知負責痛覺之腦構造。

有兩個主要之腦神經經路與痛覺有關。尖銳的局部疼痛不易被鴉片解除；但是可被一種晚期發現之經路所傳導；該經路包含一系列在 thalamus 兩邊之細胞叢，為完整感覺情報之重要中樞 (an important center for integrating sensory information) 較遲鈍的慢性及較局部之疼痛可被



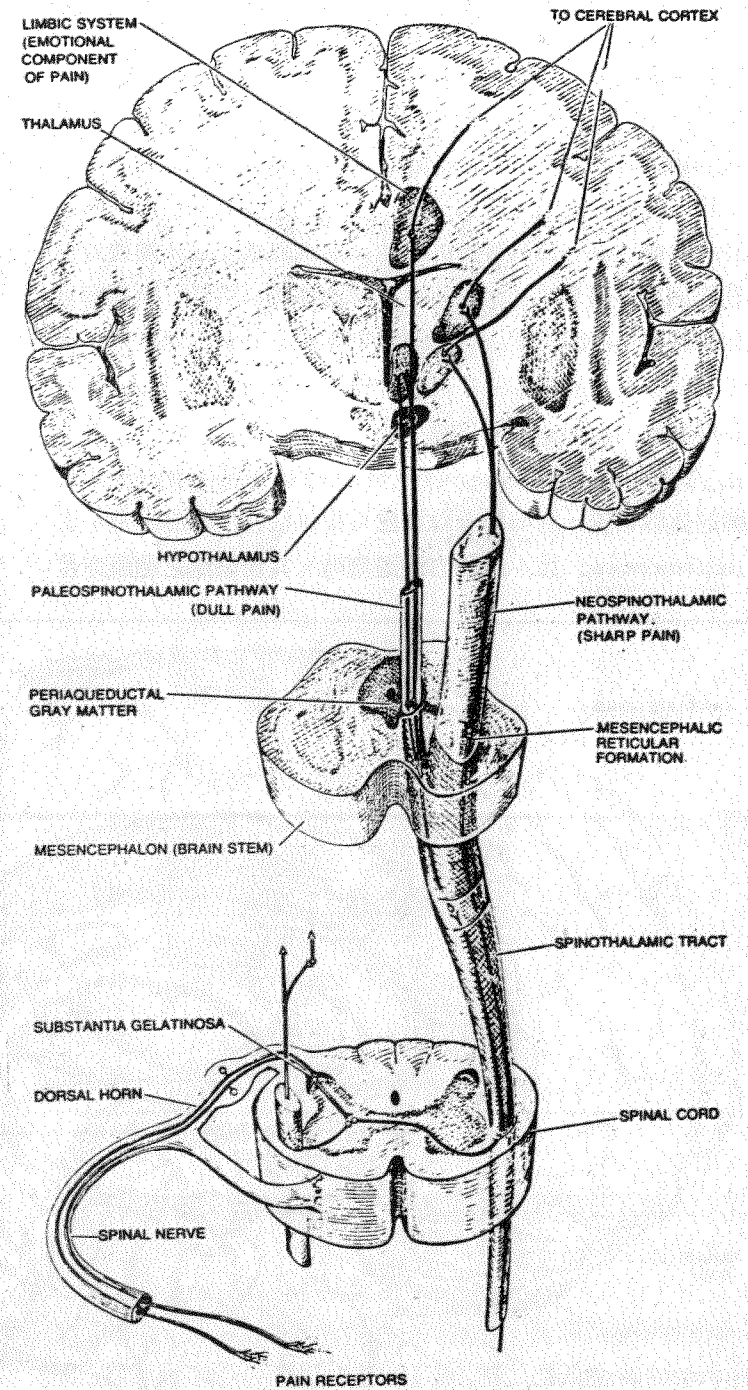
(圖六) 著者所假定之鴉片受體的模式用於解釋鈉效應，假定受體可呈兩種不同的配置：鈉結合形式對拮抗藥之親和力高及無鈉形對擬似物之親和力高。鈉效應為選擇性的，其他之正電荷離子只有 lithium 具有相同的效應。

鴉片極有效地解除；被較早期發現之經路傳導，該經路由許多互相連接之神經細胞所組成，這些神經細胞大部分缺乏脂肪 myelin 絕緣，因此傳遞神經衝動極為緩慢；謂之 paleospinothalamic system (古脊髓視丘系統)。該經路沿著腦之中線上行，其中途站包括腦幹之中心灰質 (central gray matter of the brain stem) 及視丘之中心部分。

Michael J. Kuhar, part 及 snyder 一起以直接的受體結合技術 (receptor-binding techniques) 及腦切片 (autoradiography of brain section) 測量在猴子及人腦中許多區域之鴉片受體之分佈。腦中受體分佈之圖嚴密地與 paleospinothalamic 疼痛經路相平行，並且在 amygdala, corpus striatum 及 hypothalamus 之鴉片受體結合之密度亦很高。上列區域為 limbic system 之一部分，該系統為一組媒介心情狀態 (emotional behavior) 之腦區域。雖然這些區域並非傳統的與痛覺有關，但當動物 limbic system 之部分被電刺激時，則動物呈現驚怕；就好像它在承受疼痛一樣。這些腦區域與痛覺之心情成份更有關係，因此帶有鴉片之欣快效應比止痛效應為大。

在脊髓內，鴉片受體分佈於濃稠之帶，相當於 substantia gelatinosa 一為與痛覺有關之感覺情報 (sensory information) 上行傳導之重要的中途站。此種觀察引起了對鴉片止痛藥是否只由腦媒介，或者是由脊髓媒介的長期爭論，但現在却發現它亦可能被兩者媒介。受體亦分佈於脊髓之 caudal trigeminal nucleus 之 substantial gelatinosa。該區域接受無髓鞘纖維攜帶來自臉及手之痛覺刺激，提供來自身體之此部分之痛覺調節之經路。在腦幹之內，鴉片受體局限於 Solitary nuclei；此點可解釋為何鴉片可抑制咳嗽反射及減少胃分泌；並且在 postrema 之區域含有可顯著誘導噁心及嘔吐之鴉片結合位置。

為了進一步堪察鴉片受體之一般生物重要性，Snyder 測量廣泛範圍不同品種之動物的受體結合，而得知所有研究的脊椎動物的腦中均可測得鴉片受體結合，而無脊椎動物則全無。更令人驚奇的，鴉片受體無演化傾向。大部分所評估的原始脊椎動物，如 hagfish 及 dogfish shark，其鴉片受體結合與猴及人相同。尤有進者，這些原始魚類的鴉片受體與哺乳動物之鴉片受體伴演相同之藥物專一性。表示在脊椎動物演化過程中，受體的化學結構鮮有改變。



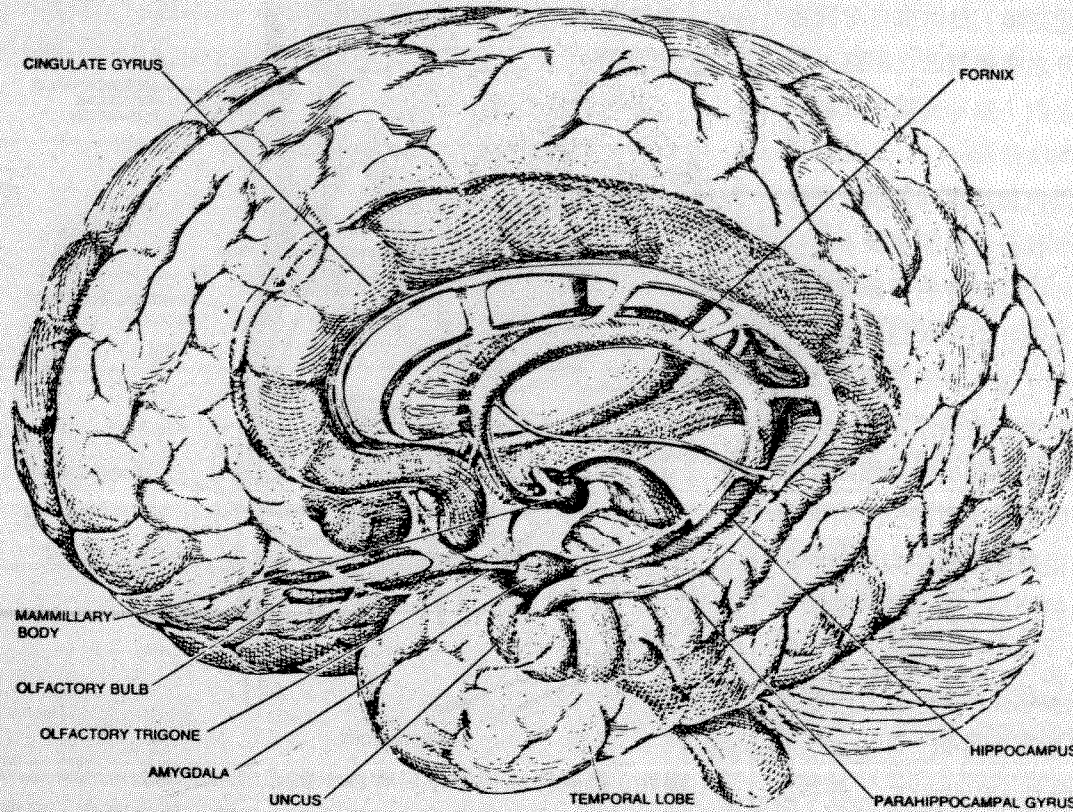
(圖九) 痛覺經路攜帶來自神經系統之周圍至腦的情報分成兩種類型：分佈在側緣之新脊椎視丘經路，傳遞銳痛，局部痛。以及分佈在中央之古脊椎視丘經路；傳遞較不局限化之灼燒痛。灼燒之痛最能被鴉片解除；並且鴉片受體被發現聚積於 Substantia gelatinosa 及 central thalamus。

顯然的，人不會在其體內製造 morphine，又基於所有脊椎動物均有特有的鴉片受體位置，表示腦中有天然之類似嗎啡之物質存在，可能為一種神經傳導物質作用於這些位置。此種推測為研究神經組織內鴉片受體分佈位置之實驗所支持。

鴉片像其他藥物一樣會影響心情，被認為主要作用於腦之 synapses —— 為一特殊的區域。其神經纖維之末端與另一神經細胞之外膜形成一連接，且化學地修飾其活性。腦組織可以分成許多不同的次細胞成份而以次顯微基層將受體定位。當腦在某種濃度之蔗糖溶液中以勻和器磨勻時，神經末端會緊縮而封閉起來，而形成完整之囊，謂之 synaptosomes。在 synaptosomes 內為 synaptic vesicle，為貯藏神經末端之神經傳導物質，亦有許多粒腺體可提供活性所需的能量。當 synaptosomes 以一般的方法製備時，其他細胞之胞膜亦參

與 synapse 而粘著在許多 synaptosome 上；因此一個 synaptosome 包括所有的 synapse。

synaptosome 可將其投入水中而以滲透壓衝擊使其破裂，而後在神經末端的 synaptic vesicle 及 mitochondria 釋放出來，同時跨越 synapse 之胞膜破開。將這些碎片在離心力下旋轉，吾人可分離出 synaptic vesicles、mitochondria 及 synaptic



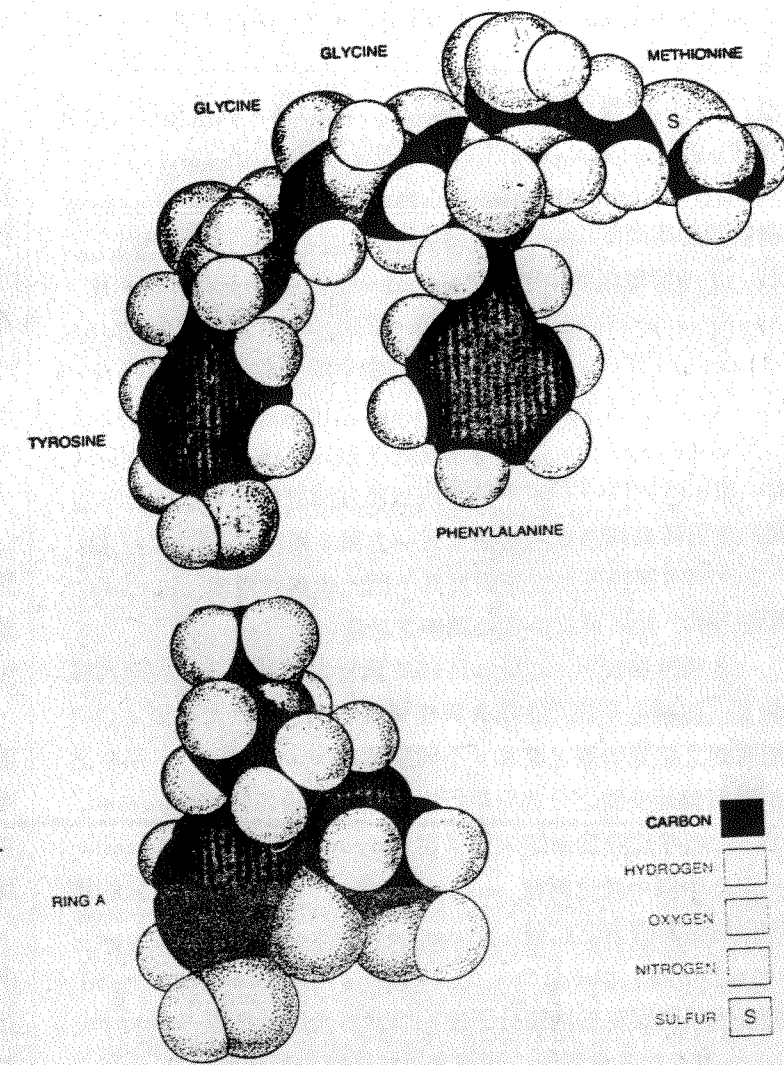
(圖八) 腦中之鴉片受體，以放射性標示鴉片類藥物對來自不同腦區域之細胞片段之專一性結合而測之。其最大量之結合為 limbic system 之細胞為位於腦中心在演化上原始之區域，在較低等之脊椎動物主要包括嗅覺，在人主要與情緒之激發有關。在 limbic system 中有高濃度之受體存在，表示此處為鴉片產生其欣快感作用之處者，為內在類似鴉片物質或其他物質在修飾痛覺之情緒成份的伴演某種正常的角色。

membranes。在利用次細胞分離之法，將腦組織分成幾部分且測量各部分的鴉片一受體結合時，Snyder 等發現受體結合大都局限於 Synaptosome 部分；而當 synaptosome

破裂時，則受體主由 synaptic membranes 收回，而只有少數受體與 synaptic vesicles 連接。因此鴉片受體顯然地與腦之 synaptic 區域相關連。

因神經傳導物質作用於 synapse，鴉片受體的作用類似腦中天然神經傳導物質的受體位置。University of Aberdeen 之 John Hughes 及 Hans W. Kosterlitz 之實驗對此種類嗎啡傳導物質提供直接的證據。Hughes 及 Kosterlitz 研究嗎啡對不隨意肌如天竺鼠小腸或小白鼠的輸精管 (mouse vas deferens) 中由睪丸攜帶精液至尿道的收縮管之作用，就如同鴉片抑制天竺鼠小腸及電誘導小白鼠輸精管的收縮作用。

Hughes 及 Kosterlitz 發現腦組織的抽出物具有擬似電刺激的收縮作用。該作用為立體專一性，可被低濃度的拮抗藥 naloxone 所抑制；因此類似嗎啡之腦因素顯然為結合於鴉片受體上。University of Uppsala 之 Lars Terenius 及 Pasternak 及 Snyder 不相依賴的在腦抽出液中以與放射活性鴉片競爭與鴉片受體結合的能力鈔定同一物



(圖十) Morphine (底) 及 methionine-enkephalin (上) 之空間一填充模型。methionine-enkephalin 為腦中類似嗎啡之物質。兩者具有相似構造。morphine 的 benzene ring A 含有的氫氧基與在 enkephalin peptide chain 一端之 amino acid tyrosine 之 benzene ring 的空間排列相同。建議該基團結合於鴉片受體。Enkephalin 分子之第二環為氨基酸 phenylalanine，它與鴉片受體之擬似空間配置 (agonist conformation) 結合之方式與強力鴉片 agonist 之 benzene ring F 者相同。

質。Hughes 及 Kosterlitz 由豬腦中分離類似嗎啡之因素。他們發現該因素，為兩種極相關的短鏈 peptide 所組成：

兩者均由5種 amino acid 所組成。他們給此兩種peptide 取名為"enkephalin" 為希臘文 "in the head"之意；其中一種peptides 為 methionine-enkephalin, 氨基酸的次序為 NH₂ tyrosine-glycine-Glycine-phenylalanine-methionine-COOH 另一peptide 為leucine-enkephalin 前四個氨基酸相同而leucine代替methionine。Hughes 及 Kosterlitz 發現豬腦中所含之 methionine-enkephalin 比 leucine enkephalin 多4倍。在 Snyder 實驗室內, Rabi Simantov 及 Snyder 互不依賴的由牛腦中純化兩種enkephalin, 並且發現該兩種 peptides 之比例相反。因leucine 及 methionine 之遺傳密碼之3個 nucleotide 中, 只有一個 nucleotide 不同。所以種族間之差異可能由於不規則的基因轉移所造成的結果。另一方面, 兩種enkephalins 之比例亦隨腦區域之不同而異, 因此建議該兩種 peptide 構造之微小差異可提供某些調節之功能。

各種證據表示 enkephalins 為特定神經系統之神經傳導物質。該神經系統乃在媒介與痛覺及心情狀態及未被鑑定之功能有關之感覺情報之積和。不同腦區域 enkephalin 平準之差異與鴉片受體之分佈呈平行之關係。無論如何, enkephalins 似乎局限於神經末端。在 Snyder 實驗室中, Simantov 由牛腦中純化兩種 enkephalins 且注射入天竺鼠的體內以製造對兩者之抗體。Simantov Kukar 及在 Stockholm 之 Royal Caroline Institute 之 Tomas Hokfeld 將螢光染料固定於抗體分子後, 以紫外光照射抗體—enkephalin 複合物時會發光; 研究者以此法將神經組織中之 enkephalins 定位。在此實驗中, Simantov 及 Kukar 發現螢光限於腦細胞的神經末端, 此種結果與 enkephalin 為神經傳導物質的假設相一致。enkephalin 分佈於神經末端, 如螢光—抗體技術所測知者, 與鴉片受體的神經末端之分佈如 autoradiographic mapping 所揭示者相同: 即神經末端聚積於脊髓之 Substantia gelatinosa, limbic system 之 amygdala 及 thalamus 之中央部位。

在腦以外, 許多動物之胃腸道中, 到處可偵得enkephalin 之存在, 但未證明其他組織含有 enkephalin。enkephalin 限於小腸及腦中之配置就像其他peptides 之配置, 似乎是在小腸中有激素之作用及作為腦中之神經傳導物質, 例如 somatostatin, gastrin, vasoactive intestinal peptide 及 substance。這些 peptides 之局限分佈與胃腸道及神經系統, 由發育中之胚胎之同一層發展出來

之事實極相關連。

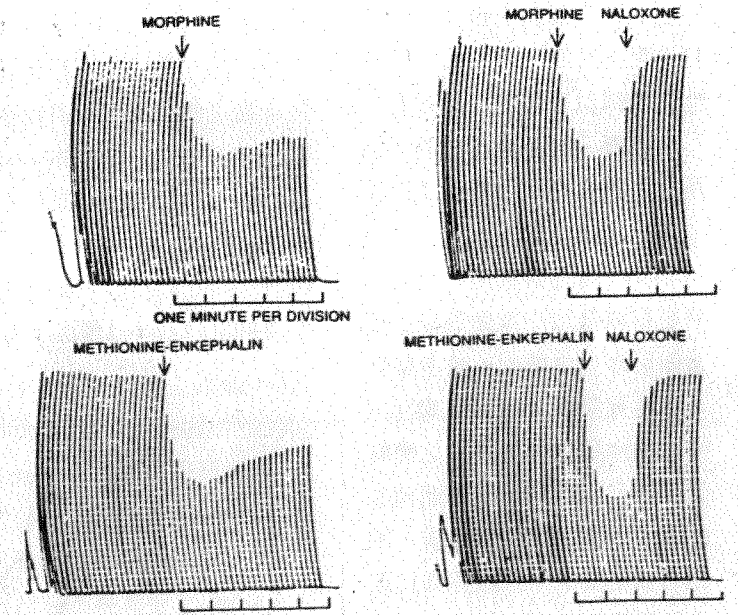
enkephalin 如何作用於腦細胞? 當鴉片投與具有特定鴉片受體的神經原時, 細胞激發神經衝動之速率通常會降低。此種抑制可能由於許多作用機轉中之任何一種而生。神經傳導物質被認為是結合到接受神經原之細胞膜上, 然後引發膜性質的改變, 例如改變對離子之通透性, 在休止狀態, 細胞膜為電性極化 (electrical polarized): 細胞膜外正電荷較膜內多。眾所週知之興奮性傳導物質, 如 acetylcholine 及 glutamate, 可產生正電荷離子通過細胞膜的去極化作用, 以助長接受神經原的引發神經衝動, 已被明確鑑定之。抑制性神經傳導物質, 如 glycine 及 GABA, 使細胞膜對興奮性傳導物質所誘發之去極化現象更不易進行。他們的作用為增加細胞膜對負電荷之氯離子之通透性, 因此將細胞膜過度極化 (hyperpolarizing)。

令人驚奇的是 enkephalin 之抑制作用與 glycine 或 GABA 極不相同。在 Munich 的 Max planck Institute for Psychiatry 內的 Walter Zieglansberger 及 Albert Herz 將電極鑲入接受細胞內, 證明 enkephalin 或鴉片並不將細胞膜過度極化, 其抑制作用乃由於減少鈉通過細胞膜之去極化而引起。Zieglansberger 及 Herz

推論, 鴉片及 enkephalin 乃利用抑制興奮性神經傳導物所誘發之鈉內流 (Sodium influx) 而抑制神經活性, 顯然的是直接作用於接受細胞之細胞膜上鈉通過之孔道。

新的證據建議, enkephalin 可能有其他之抑制機轉。最近 Carol C. LaMotte, Pert 及 Snyder 之實驗證明, 鴉片受體不限於接受細胞。研究者將猴子脊髓根切斷, 使進入之感覺神經變性, 而在脊髓 Substantia gelatinosa 之作用細胞保留不變, 則可明顯的測得鴉片受體數目的減少。此種結果表示受體必局限於神經末端及接受細胞, 此種受體之發現建議另一種 enkephalin 抑制之模式。

眾所週知的, 神經傳導物質由神經末端之釋放乃被神經末端細胞膜之去極化。作用所引發為神經衝動傳至神經纖維之末端所引起。傳導物質釋放之量, 與去極化之程度成比例; 細胞膜的去極化愈大, 分泌之傳導物質愈多。可能為釋放 enkephalin 之神經原與興奮性神經原之末端形成 synapses。在此種 synapses 釋放之 enkephalin 會結合至興奮性神經末端之鴉片受體, 增加鈉通過末梢細胞膜之傳導而部份將之去極化; 然後當神經衝動達到末端時, 因此而生之淨去極化會減少, 則所釋放之興奮性傳導物質呈現相當量之降低。雖然此處 enkephalin



(圖十一) Enkephalin mimics morphine, 抑制電誘導天竺鼠小腸之收縮, 該複寫器所記乃得自如圖三之裝置。enkephalin 之抑制作用類似 morphine, 可被拮抗藥阻斷, 兩種化合物之作用相似, 建議它們作用於相同的受體。

lin 本身之作用為興奮性的, 但是增加鈉通過神經末端細胞膜之時, 對接受興奮性神經末端之細胞的最後, 反應却為抑制性的; 因為影響其活性之興奮性傳導物質之量減少。

後由試管實驗得知之鴉片受體之功能與模式相符合。如 Snyder 所提出者, 鈉劇烈改變鴉片之結合力, 增加鴉片受體對拮抗物之親和力, 而減少其對類似物之親和力。在活動物體內, 該系統之作用相反, 鴉片或 enkephalin 結合至受體改變其對鈉之親和力, 因此改變細胞膜對離子之通透性。神經末梢一抑制模式增加鈉傳導管極化興奮性神經原之末梢, 減少興奮性神經傳導物質之分泌。Zieglansberger 及 Herz 所研究之系統鈉傳導會降低。兩種對鈉傳導之作用符合與鈉及鴉片受體有關之生化證據。對 morphine 成癮之大白鼠

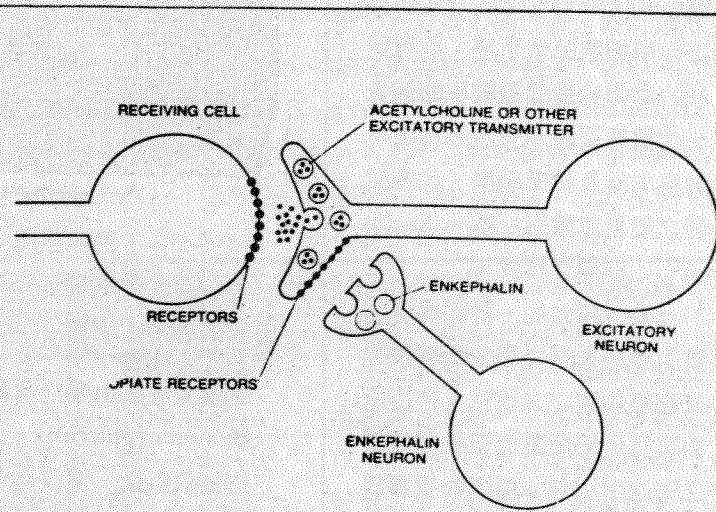
給予 morphine 時，不但其腦細胞之活性不抑制，反而腦細胞之活性甚至被興奮。因所有現象發生於具有鴉片受體之細胞膜之基層，所以鴉片成癮性之機轉似乎發現於此基層。

成癮一詞不易下定義，但所有之場合均在耐藥性及心理依賴之現象中表現出來。tolerance 為重覆服用藥物後，需更高劑量以產生先前較小劑量即可產生之效應。許多藥物可產生耐藥性，包括成癮性或非成癮性藥物。耐藥性之機轉之一為代謝性的：藥物刺激在肝臟中破壞它之酵素合成，因此需要更大之劑量以達到以較小劑量曾經達到之相同的血液中及組織中之平準。更重要之耐藥性之形式尤其為成癮性藥物，謂之細胞耐藥性 (cellular tolerance)，繼續暴露於藥物，如 alcohol, barbiturates，及鴉片之後，甚至於高腦中平準之藥物亦不再有效，因此需要進行性之大劑量。雖然細胞耐藥性亦不再有所需。但所求有已知之成癮性藥物確實會產生此種耐藥性。

心理依賴與成癮性之關係較密切。若中止服用藥物即會出現，使用該藥者會產生嚴重的禁斷相象 (withdrawal symptoms)。對於極端酒精性之禁斷現象包括震顫 (tremulousness)、筋攣 (convulsion) 及震顫性膽忘所引起之視覺幻覺 (Visual hallucinations of "delirium tremens

)。而對於鴉片成癮所產生之禁斷現象包括胃抽筋 (Stomach cramps)、復泄 (diarrhea)、不眠 (sleep lessness) 神經興奮、瞳孔散大及鵝肉 (gooseflesh)，[因此有「冷火雞」之名 (cold turkey)]。

一特定形式之不同藥物間有交叉耐藥性之現象。對一種鴉片成癮之耐藥性亦對其他藥物有耐藥性，故醫師可以其他鴉片如 methadone 治療由 heroin 引起之禁斷現象。並且 alcohol, barbiturates 及抗不安藥如 chlordiazepoxide (Librium) 或 diazepam (Valium) 似乎可分擔耐藥性及依賴性之腦機轉。因此酒精性禁斷所引起之膽忌 (delirium tremens) 不但可以 alcohol 解除，亦可以 barbiturates 及 antiant-



(圖十二) Enkephalin 抑制之機轉作用，可能為非直接的。enkephalin 抑制，興奮性神經傳導物質如 acetylcholine 及 glutamate 之釋放，因此減少接受細胞之興奮性輸入，以代替直接刺激接受神經細胞。根據作者之模式，enkephalin 由神經原釋放結合至興奮性神經原末端之鴉片受體，而將末端細胞膜部份去極化且減少到達之神經衝動所產生之去極化現象。由末端釋放之神經傳導物質之量與淨去極化或比例，因此釋放之興奮性傳導物質較少。接受細胞暴露於較少之興奮性刺激，而減少其激發速率。此種 enkephalin 抑制系統可修飾在脊髓及腦中之上行性痛覺徑路之活性。鴉片藥物可結合至空的enkephalin 受體，因此強化該系統之效應。

xiety drugs 解除之。在鴉片類及 alcohol, barbiturates 及 antianxiety 類藥物間沒有交叉耐藥性存在。而大部份各類型之藥物耐藥性及心理依賴之過程則相似；因此，若能了解其中一類，如鴉片之生化學之機轉，則亦可知道一些其他類藥物之作用機轉。

Enkephalin 之發現，建議含有 enkephalin 之神經原在鴉片成癮性中所扮演的角色。一種簡單之模式一可解釋如何改變 enkephalin neuron 之神經衝動之引發速率一至少可用來解釋一部分之耐藥性及心理依賴之行為表示 (behavioral manifestations)。在休止狀態下，鴉片受體暴露於某種基本平準之 enkephalin。投予之 morphine 通常結合於未被佔據之受體，因此加強 enkephalin system 之止痛效果。當繼續以 morphine 處理時，則可在有鴉片受體之細胞中發現它們有過度負荷鴉片樣物質時的形式，並且以一些假定的神經回饋環 (neuronal feedback loop) 輸送信息至 enkephalin 神經原，以中止神經衝動之引發及釋放 enkephalin。當止列事件發生時，則接受細胞只暴露於 morphine 下，因此它們能忍受更多之 morphine 以代替不再接受之 enkephalin 而 morphine 之投予中止時，則鴉片受體發現它們即無 morphine，而此種缺乏乃引發一系列的禁斷症狀。

最近之實驗支持了上列的模式。在除腦之外的其他神經傳導系統中，神經衝動引發之中止，與腦中神經傳導物質含量之建立有關；只因傳導物雖然不再釋放，但是却是一直繼續合成。若 enkephalin system 發生同樣之事件，則吾人可預測在逐漸產生耐藥性及心理依賴時 enkephalin 之平準上昇。當動物不再給予 morphine 且禁斷之行為表示 (behavioral manifestation) 已經平息下來時，則 enkephalin 平準恢復至正常。這些預想已被 Simantov 及 Snyder 之實驗所證實。在大白鼠規則性也給予 morphine 後，在變為成癮之過程中，enkephalin 之平準增加二倍。而當禁斷症狀以 naloxone 治療而下沈時，動物呈現各種不同程度之禁斷疾狀；但是在約一小時內平息下來，而此時 enkephalin 平準也恢復正常。

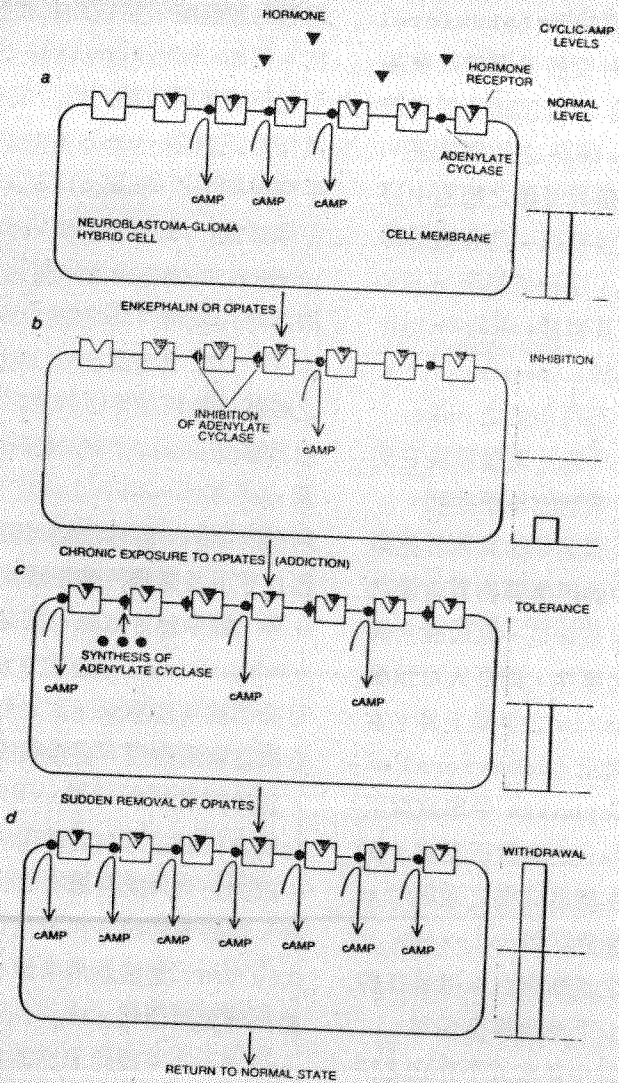
關於鴉片或 enkephalin 在鴉片受體中存在或不存在之情報如何在神經原內傳遞？改變鈉傳導可能為一部分之機轉。一種物質已謂之 cyclic nucleotide 可能擔任一種角色，就如同他們作用於其他神經傳導物質及激素一樣，在它們結合到細胞外面之受體後，則可媒介這些化合物之細胞內效應。cyclic nucleotide 如 cyclic adenosine monophosphate (cyclic AMP) 及 cyclic guanosine monophosphate (cyclic

AMP) 各被酵素 adenyl cyclase 及 Guanylate cyclase 及 Guanylate cyclase 所合成。該兩種酵素被認為是自由地浮在組成細胞膜之脂質分子之雙層結構內。當該兩種 cyclic nucleotide 在媒介對同一系統俱看反作用之激素之細胞內效應時，常彼此互相拮抗。例如 acetylcholine 可引起不隨意肌收縮，則可在某作用細胞之 cyclic GMP 平準增加，而使 cyclic AMP 平準降低。另一方面，epinephrine 可使不隨意肌鬆弛，則在同一細胞內可產生 cyclic AMP 之增加及 cyclic GMP 之降低。該兩種傳導物質之作用為修飾 adenyl cyclase 及 guanylate cyclase 之細胞內平準。許多藥物可影響鴉片作用及擬鴉片禁斷現象。此外，腦中鴉片本身可抑制 adenyl cyclase 之平準，亦可抑制被某些激素促進之酵素合成之刺激作用。更重要的是，鴉片抑制 adenyl cyclase 合成之相對效力與其作用於同一細胞之鴉片受體結合力相平行。這些藥物同時亦提高 cyclic GMP 之細胞內平準，可能是選擇性活化 guanylate cyclase。因此，亦如在其他之生物系統中者，鴉片似乎是以相反之方向影響兩種主要之 cyclic nucleotides。

在 national Institutes of Health 工作之 Marshall W. Nirenberg 及

Werner A. Klee 以癌神經細胞 (cancerous nerve cells) 之組織培養的實驗中，建議鴉片對 cyclic nucleotide 平準之效應可解釋一些成癮之狀況。腦細胞不像其他種類之細胞會分裂或繁殖，因此不能以其正常之狀態在培養液中生長。Nirenberg 及 Klee 之實驗所使用的細胞乃是 neuroblastoma cells 與得自其他類型之腦腫瘤之 glial cells 融合而產生之混種細胞 (hybrid cells)。融合而產生之混種細胞組成

腦中百分之九十之細胞，且緊密圍繞在神經細胞周圍以供應它們必要之營養物。以 glianeuroblastoma 混種細胞實驗，Nirenberg 及 Klee 做長期暴露於 morphine 或 enkephalin 對細胞內 cyclic



(圖十三) 成癮之模式。將

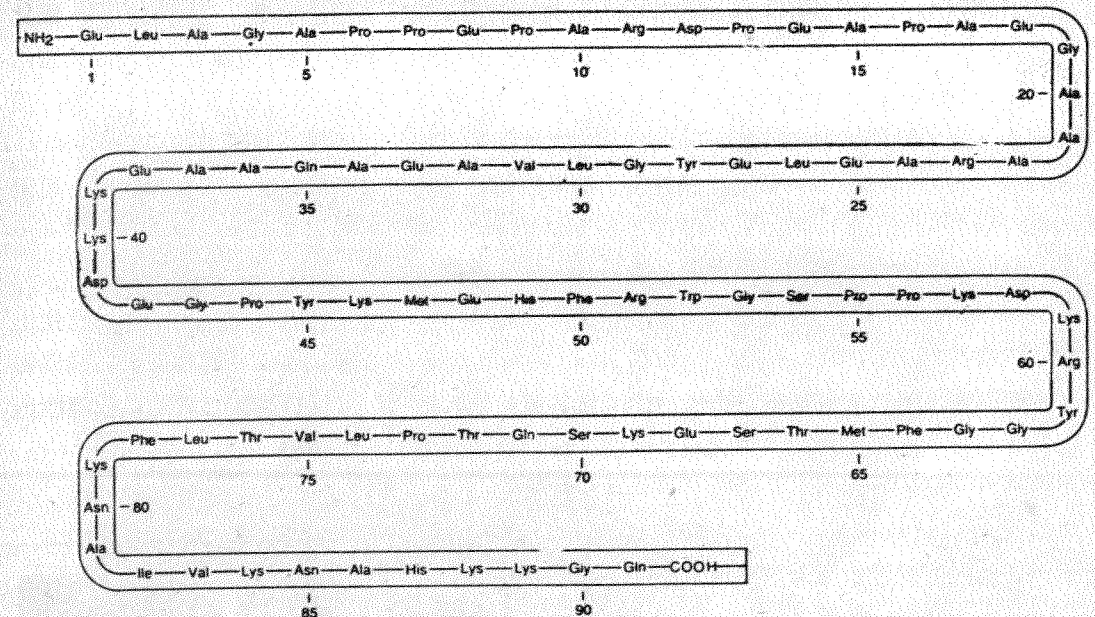
morphine 投子生長於細胞培養之癮性神經細胞時所伴隨之生化改變，可提供成癮之模式。受某些激素刺激時，埋於細胞膜內之酵素 adenylyl cyclase 合成細胞內信息分子 cyclic adenosine monophosphate (cyclic AMP or cAMP) 然後該分子媒介激素之生理作用。(a) 投子鴉片可抑制 adenylyl cyclase，減少 cyclic AMP 平準。(b) 繼續暴露於鴉片下，則細胞合成更多之酵素分子以適應之，因此產生正常量之 cyclic AMP。(c) 此時細胞對原來劑量之鴉片呈現「耐藥性」；當停止投子藥物時，所有酵素分子變為活性而合成過量之 cyclic AMP。(d) 此種過量之 cyclic AMP 可激發一系列導致禁斷現象之事件。

nucleotide 平準之效應的觀察。他們發現 adenylyl cyclase 被鴉片抑制；但是在長期之暴露下，則細胞產生代償性而合成更多之酵素分子，結果需要較高濃度之鴉片以降低 cyclic AMP 之產生，因為外加之 adenylyl cyclase 分子被作成以補充被鴉片所抑制之減少量。

因此該系統呈現「耐藥性」(tolerance)：降低細胞內 cyclic AMP 平準之 morphine 濃度在繼續以 morphine 或 enkephalin 治療之後並不改

變該平準。在禁斷 morphine 之後，cyclic AMP 平準顯著上升，因為新合成之 adenylyl cyclase 分子不再受抑制。此種 cyclic AMP 之過量產生可想像為禁斷症狀之生化上相關連。無論如何，同一培養細

胞繼續以鴉片治療並不影響受體之數目或鴉片結合至受體之數目，表示受體本身可能並非成癮時之基本生化修飾之位置。成癮時 cyclic nucleotide 之改變尚未在腦組織中得到證實，但鴉片及 enkephalin 確會升高在試管中腦組織切片內的 cyclic GMP 及降低其 cyclic AMP 因此有理由假設成癮之慢性效應可能與 Nirenberg 及 Klee's 神經細胞培養相似。若改變具有鴉片受體之神經原中之 cyclic nucleotide 之



Ala	ALANINE	Gly	GLYCINE	Phe	PHENYLALANINE
Arg	ARGININE	Ile	ISOLEUCINE	Pro	PROLINE
Asn	ASPARAGINE	His	HISTIDINE	Ser	SERINE
Asp	ASPARTIC ACID	Leu	LEUCINE	Thr	THREONINE
Gln	GLUTAMINE	Lys	LYSINE	Trp	TRYPTOPHAN
Glu	GLUTAMIC ACID	Met	METHIONINE	Tyr	TYROSINE
				Val	VALINE

(圖十四) Beta-Lipotropin 為含有 91 個氨基酸長之腦下垂體 peptide hormone，俱有許多不同生理機能之氨基酸次序。整個 peptide chain 可誘導脂肪之代謝，其作用與 gamma-Lipotropin (由 1 到 58 之氨基酸相同。由氨基酸 41 到 58 之片段為 hormone beta-melanotropin，在皮膚之色素沈著伴演一角色。氨基酸次為 61 至 91 為 beta-endorphin，為腦下垂體 peptide，以靜脈內注射或直接注入腦中時俱有止痛作用。第二種腦下垂體 peptide 謂之 alpha-endorphin (61 到 76)，俱有相同之作用但效力較小。beta-Lipotropin 氨基酸次序 61 至 65，與 methionine-enkephalin 相同，為存在於腦脊髓及小腸類似 morphine 之 peptide。而類似鴉片之 peptide 及 beta-lipotropin 之間之關係未明。

配置，則推想可作為假定之回饋信號以改變 enkephalin neuron 神經衝動之引發速率及起始耐藥性及心理依賴之產生。

最近幾年由於發現 enkephalin 並非唯一之天然的類鴉片 peptide，使此種成癮性之模式變為更複雜。在 enkephalin 發現之前，Goldstein 已報告在腦基底之腦下垂體 (pituitary gland) (該結構在胚胎上與構造上與神經系統不同) 含有一種與鴉片樣效應之因素。當 Hughes 及 Kosterlitz 提出一個奇特之關連：methionine-enkephalin 之氨基酸次序可與腦下垂體 (peptide hormone beta-Lipotropin) 之片段相配合 (正常的 beta Lipotropin 與刺激脂肪破裂相關)。舊金山 California school of medicine 之 Choh Hao Li 先前由駱駝之腦下垂體分離出 beta-Lipotropin 之片斷—31 個氨基酸長；其功能仍是個奧密：其具有很小的脂肪轉移活性 (fat-mobilizing activity)，但可介入 methionine-enkephalin 之次序中。基於此點理由，當 Goldstein 得到 Li's peptide 樣品時，發現它俱有鴉片樣品之效應。

李卓浩將其分離所得之 peptide 命名為 beta-endorphin，意即內在嗎啡。它俱有高精度之止痛活性：當其直接注入實驗動物之腦中時，止痛作用比嗎啡強四十八倍；而以靜脈內注射時，比嗎啡強三倍。然而，其活性可被鴉片拮抗藥 naloxone 所抑制。Salk Institute 之 Roger Guillemin 由豬之下視丘及腦下垂體組織分離兩種其他之 peptide 及 beta-endorphin。其中一種謂之 alpha-endorphin，相當於 beta-endorphin 之 61 到 176 氨基酸，對動物俱有止痛及鎮靜作用。另一 peptide 謂之 gamma-endorphin，俱有 beta-endorphin 之 61 至 77 氨基酸；注入大白鼠體內，可誘導暴力行為 (violent behavior)。

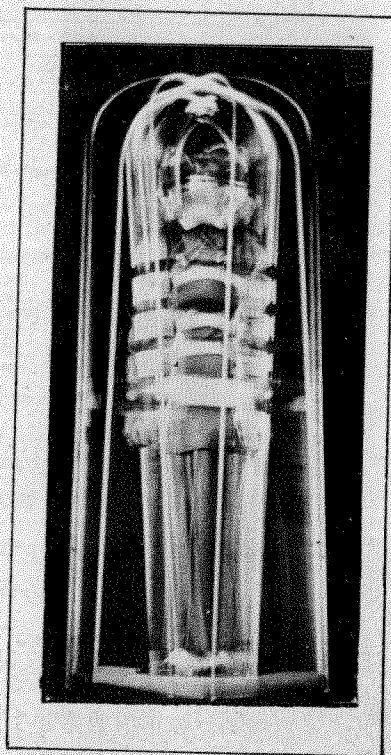
腦下垂體 endorphins 之生物功能很奇特。它不可能通過腦下垂體進入腦中，因為兩器官間沒有直接之交通。可想像的，它們調節腦下垂體之功能可被鴉片改變。例如 morphine 可刺激腦下垂體後葉釋放抗利尿激素 (ADM)。而腦下垂體俱有鴉片受體及其性質與腦之鴉片受體相似之事實，建議鴉片對腦下垂體後葉之功能。如釋放 ADH，可能包含腦下垂體本身之鴉片受體。

Beta-lipotropin, the endorphins 及 enkephalin 間之關係為何？生物活性之 peptide 通常由較大之先驅 peptides 分裂作為 enkephalin 之 precursor。beta-endorphin 在腦中只有少量被測得，而 beta-lipotropin 在腦中未被報告過。此可能較大之 peptide 如 beta-endorphin

在腦下垂體伴演其主要之角色，而 enkephalin 限於腦及脊髓。因為鴉片之止痛及欣快感效應只在腦及脊髓中產生，故似乎 endorphins 之止痛作用為偶然的而與其正常之功能無關。

Enkephalin 可被蛋白酶很迅速地分解，因此當它以靜脈內注射入動物體內或直接注入腦顱時極不易評價估其潛痛潛力。而 enkephalin 之類似物不受代謝破壞，可證明 enkephalin 具有類似 morphine 之止痛效力。

Enkephalin 可產生止痛之事實，建議適應之類似物可能為尋找已久的非成癮性止痛藥物。



學術稿