

生  $\beta$ -lactamase 的方式不同。革蘭氏陰性菌產生  $\beta$ -lactamase 係體質性的 (constitutively)，不需要抗生素的存在，即可誘發產生  $\beta$ -lactamase。Staphylococcus 所產生的  $\beta$ -lactamase 可游離入培地中，但是腸內細菌所產生之  $\beta$ -lactamase，發現其屬於細胞原生質酵素 (periplasmic enzymes)，其存在於細胞壁與細胞膜之間。

自從 carbenicillin 被證明對於假單胞菌 (pseudomonas) 的感染具有非常好的效果，雖然尚未廣泛使用，綠膿桿菌 (Pseudomonas aeruginosa) 對於 Carbenicillin 也產生了耐藥性。由研究結果顯示，其耐藥性係可移轉的 (決定於 R-factor)。許多實例及詳細的證據顯示，假單胞菌的耐藥性是由變形桿菌 (Proteus) 或克雷白氏菌 (Klebsiella) 接受了 R-factor。此兩種細菌常存在於燒焦的植物體中。Lowbury 及其助手們，在老鼠灼傷的部位上，證實了 R-factor 的移轉。這是第一個證據，其喚起了對耐藥性的移轉作用及選擇作用之重要性。但我們同時也要瞭解，並非所有的假單胞菌均帶有 R-factor，及能誘發產生  $\beta$ -lactamase。

大多數的 Penicillin 及 Cephalosporin 抗生素，均已擴展了抗菌範圍的效果，同時也因  $\beta$ -lactamase 之作用而產生了耐性。由表面上看來， $\beta$ -內醯胺系抗生素，將完成無法控制  $\beta$ -lactamase 的作用。此悲觀的思想乃基於下列之爭論。(1)  $\beta$ -內醯胺環是抗菌作用重要的結構，其無法改造。(2)  $\beta$ -內醯胺環毗連的位置上引入其他的側鏈結構，其雖可改變結構的性質 (如抵抗  $\beta$ -lactamase 之作用)，但是其無法完全消除  $\beta$ -lactamase 之作用。(3) 對於  $\beta$ -lactamase 或許有某程度的瞭解，但是任何  $\beta$ -內醯胺環之改造，終將為天然存在酵素之酶作用物。因為耐性菌具有選擇性地產生更有效的酵素。

**【過敏反應】：**

由化學觀點探討，Penicillin 過敏反應，決定於 Penicilloyl 基。benzyl-penicillenic acid 能與蛋白質之游離基作用而產生過敏反應。benzyl penicillenic acid 與蛋白質之 -SH 基反應而形成 thioesters。其與 amino 基變為 amides 相似的反應。cid Cephalosporins 之胺基分解作用 (aminolysis) 及酵素作水解作用的產物，均需用化學方法或質子-磁質-共振技術 (Proton-magnetic-resonance-techniques) 來分析。現已有一些已鑑定化學結構的產物被假設為 Cephalosporin 過敏反應之物質，而從事 Cephalosporin 過敏反應之研究。同時，最近已有一些很優秀之報告，是藉化學觀點來探討 Penicillin 之過敏反應。

關於 Penicillin 在免疫化學 (immunocnemical) 觀點方面已有很深入的研究。其共同指出，含有硫醇 (thiol) 基化合物為最基本之反應結構。由於 Penicillenic acid 與蛋白質之游離 -SH 基作用，導致抗原性的 Penicillin 過敏反應。

(April 27, 1977)

作者簡介：中國醫藥學院藥學系畢業 (第八屆)，現任勝強實業有限公司原料部副理)

# 黃體激素

許嘉旭

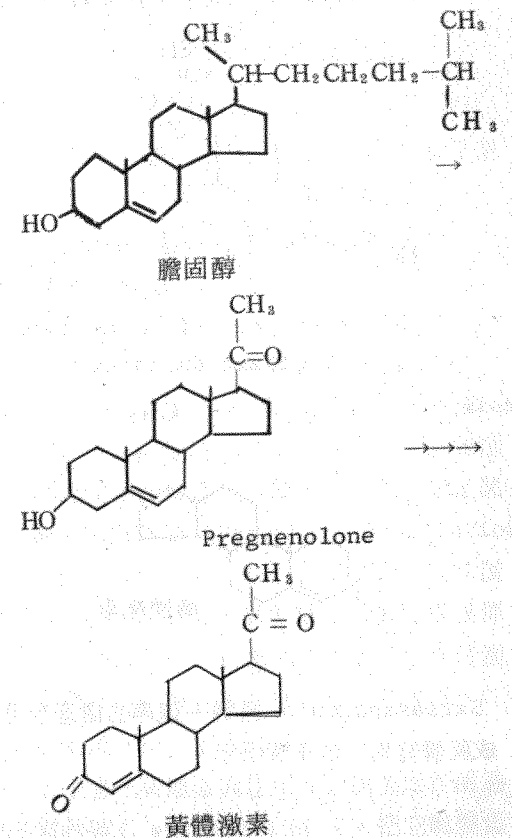
由於黃體激素可深深地影響女性生殖方面的機能，三十幾年來科學家就不斷地以人體和各種動物為研究對象，廣泛地探討它在生理方面所扮演的角色。黃體激素不論是體內自己產生的或是由體外進入的，對生殖系統和其他器官都有直接或間接的作用。

**§1. 黃體激素的生成和代謝 (Production & Metabolism)**

**§1-1 (生成)**

黃體、胎盤和腎上腺 (包括男性在內) 均可分泌黃體激素。

§1-1-1 (生成) (Biosynthesis) 一存在組織裡或隨血液循環的膽固醇都可當作合成黃體激素的前驅物質。膽固醇轉變成 Pregnenolone 時，馬上受去氫酶 (dehydrogenase) 和異構酶 (isomerase) 的催化形成黃體激素。它們的轉變情形如下圖：



1. 卵巢裡黃體素的生合成

( Ovarian synthesis )

黃體和囊狀卵泡 (graafian follicle) (此種泡內含有成熟的卵) 裡都能夠製造黃體激素。黃體裡合成黃體激素需要促性腺激素 (gonadotropin) FSH, LH 的適時作用。注入 LH 可以把膽固醇轉化成黃體激素的酵素活化, 所以合成速率加快, 分泌量也提高。

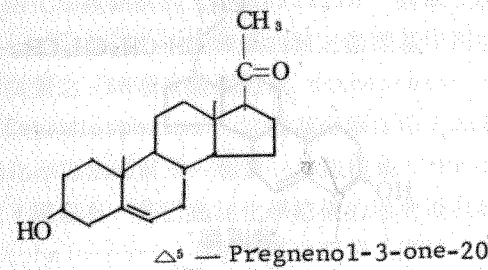
2. 胎盤裡的生合成

( Placental Synthesis )

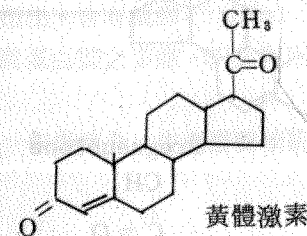
胚胎裡的 Pregnenolone (fetal pregnenolone) 和 Pregnenolone Sulfate 或者是母體內隨血液進入胚胎的膽固醇都可當作生成黃體激素的前驅物質。

§ 1-1-2 [人工合成] 一膽固醇豆固醇 (Stigmasterol) 或 Sapogenins 都是合成黃體激素的原料。氧化 Cholesteryl acetate dibromide 或 diosgenin 可以得到  $\Delta^5$ -Pregnenol-3-one-20, 再藉 Oppenauer

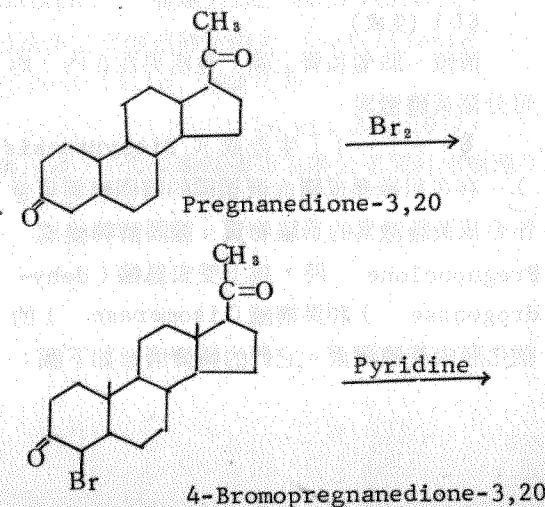
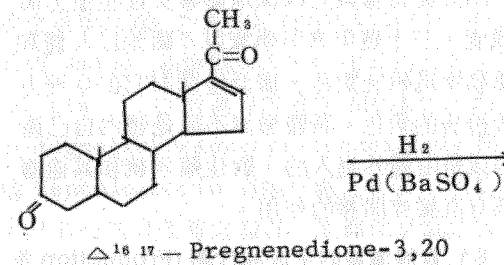
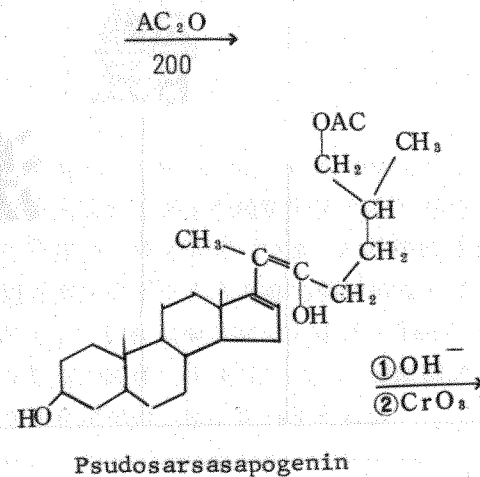
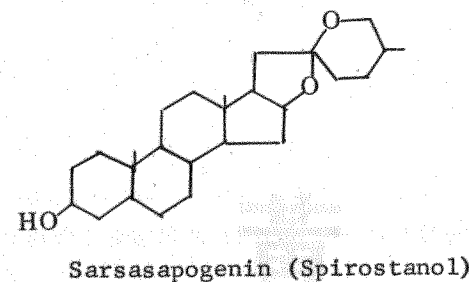
Oxidation 把它變成黃體激素, 如下圖



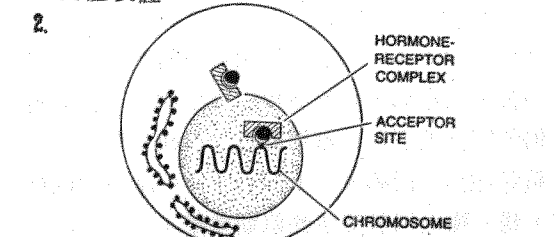
Al. tert. butoxid & acetone



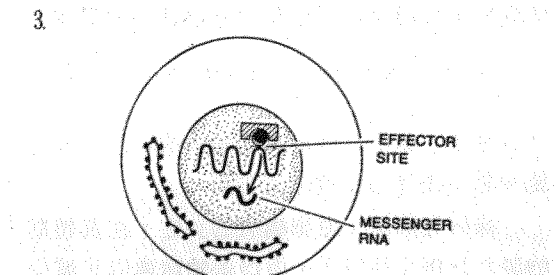
Sarsasapogenin 經過一連串的处理也可形成黃體激素, 如下圖所示。



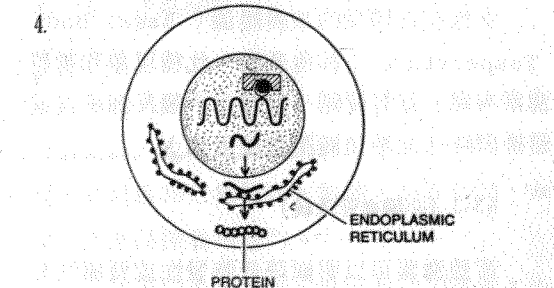
固醇類激素進入標的細胞裡和受體結合形成激素-受體複體



結合複體轉入細胞核內附着在基因上。



誘導 傳譯新訊號給



離開細胞核移到內質網上, 「監製」蛋白質。

§ 3. 黃體激素的功能

§ 3-1 [生殖作用]

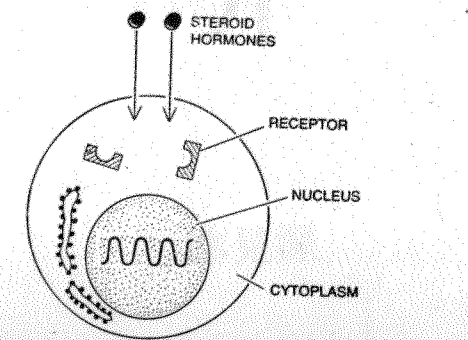
1. 視丘下部-腦下垂體-卵巢系統 (Hypothalamic-Pituitary-Ovarian System) 一視丘下部可以調節腦下垂體產生促性腺激素, 因此間接影響卵巢的分泌; 它們三者之間似可構成回饋控制 (Feedback Oscillation)。黃體期時, 大量分泌的黃體激素可以抑制視丘下部的某些細胞來調整腦下垂體形成或釋放 LH。妊娠期時, 胎盤和黃體製造的黃體激素能夠壓抑促性腺激素的分泌和抑制排卵。口服避孕藥就利用這種概念產生的。

2. 子宮-黃體激素作用於動情激素作用過的子宮內膜 (endometrium), 把它轉變為

§ 1-2 [代謝] 一口服黃體激素在胃腸道裡的吸收完全; 肌肉注射或舌下給藥 (administered sublingually) 的效果比較理想。黃體激素主要在肝中代謝; 此種過程包括還原, 羥基化 (hydroxylation)、斷裂、和共軛 (conjugation)。5β-pregnane-3α, -20α-diol (pregnenediol) 是主要的代謝產物。在肝中代謝的這些產物可以和葡萄糖酸 (glucuronic acid) 共軛結合後再由腎臟排出體外。我們可在尿中發現它們大都是 pregnenediol 和 pregnanolone。腎上腺皮質裡的黃體激素可被代謝成腎上腺皮質固醇類 (corticosteroids) (如: cortisol 和 aldosterone)。

§ 2. 黃體激素的作用機轉

目前有一學說用來說明固醇類激素 (Steroid Hormones) 的作用機轉。固醇類激素分子 (Steroid molecule) 進入標的細胞裡 (target cell) 和細胞質內的受體 (receptor) 結合, 此種結合複體 (receptor-steroid complex) 再轉入細胞核內, 附着在某處的基因上, 誘導 DNA 傳譯 (transcription) 新訊號給 DNA, 再藉它「指導」核糖體製造蛋白質, 這此蛋白質可以完成固醇類激素所下達的指令」。圖解如下:





分泌型的子宮內膜，分泌大量的肝醣和醣蛋白，藉此子宮內膜始能供受精卵的着床（implantation）。如果卵沒有受精，黃體的分量降低，黃體激素的產生減少，分泌型的子宮內膜不能再繼續維持，月經就來臨了。黃體激素也能夠減少或抑制子宮平滑肌的收縮，為一種有利於懷孕的前期效果。

3. 乳房—黃體激素作用於動情激素作用過的乳房，以促進乳房小葉和分泌細胞的發育。

§3-2 [中樞神經的作用] (effect on CNS)

傳統上認為月經前和妊娠後的心理煩燥可能和數量驟降的黃體激素有關。

據研究顯示，患癲癇病的女性，在黃體期的發作比例往往降低，所以黃體激素似可減少癲癇的發作。

女性在黃體期的基礎體溫（Basal Body Temperature）都會升高，此種現象和黃體激素有關。當體溫剛一上升，一般人都認為就是排卵時。（此種預測不怎麼可靠）

§3-3 [心臟血管系統]

黃體激素可以明顯降低特發性或腎臟性高血壓（Primary or renal hypertension）病人的血壓，但並不損失鈉。

參考書目

1. M.B. Aufrere, H. Benson: J. Pharm. Sci., 65 783 (1976).
2. Bruce S. Mc..Ewen. Scientific American July 50 (1976).
3. Wilson-Pharmaceutical Chemistry.

§3-4 [肌肉的成長]

黃體激素可促進蛋白質的異化作用。

§4. 臨床用途

黃體激素的半衰期很短，服用後大部分又被分解，並不是很理想的臨床用藥。最近的研究顯示，黃體激素已經可以局部給藥，減少因系統性代謝（Systemic metabolism）所造成的損失。

1. 癌—黃體激素可用來治療子宮內膜癌和乳癌。
2. 習慣性流產—但合成的會使胎兒男性化或畸形。
3. 婦人病（Gynecological disorder）—治療卵巢性痛經（dysmenorrhea），月經閉止（Amenorrhea）和功能不良的子宮出血（dysfunctional Uterine bleeding）。
4. 避孕—和動情激素一齊合用可以當避孕藥。

# 藥廠組織和製藥機械簡介

前言

筆者於今年內曾經參觀國內拾幾家的藥廠，其中有的是國人自營，有的是外人投資，也有的是所謂技術合作者。今筆者把所見所聞有關藥廠組織和製藥器械整理出來供各位同好參考，個人才學所限若有不善處請求指正。

藥廠組織

一般藥廠不論其為中藥或西藥製造廠或是兩者兼營，也不論其為獨資、合夥或採取公司制，其組織都分為行政、製造、品質管制、銷售、新產品開發等部門。

行政部門負責整個組織的維持和推動、生產計劃的擬定、財務、人事等的管理、各單位協調……等。

製造部門負責各種產品的生產。

品質管制部門為負責合於藥典、法律、自標準之確實維持。

銷售部門為市場狀況的研究，產品的推銷和擴大。

開發部門則為研究發展新藥，這是極重要的。

下表為一家中西藥兼營的藥廠組織系統圖，採取公司組織。

林見源