

Cytochrome C

藥理學教授 張錦竹

1. 前言

年來在臨床方面，對腦出血症之處理，採用 Cytochrome C 之趨勢漸為倡盛，此時吾人就 Cytochrome C 再從新檢討，未必為徒勞，於此，謹就藥理學領域談談 Cytochrome C 諒亦亦有一趣。

2. Cytochrome C 於生物化學上之意義

Cytochrome C (以下簡稱 Cyto. C) 乃與 Erythrocyte 內之 Hemoglobin 及 Myocyte 內之 Myoglobin 同為 Heme-protein 之一種，其分子量由於生物之不同，略有多少差異，大約為 13,000，通常與同屬之 Cytochrome a, b, c, 等，除經常存在於動植物細胞外，亦存於酵母等微生物之大型顆粒，如 Mitochondria 中，其對生體細胞之呼吸擔當者重要角色，實可謂為不可缺少之要素。

按構成吾人身體之生活細胞，為保持恆常與活潑之機體需要不新產生與補充有效適切之生物學上之 Energy，此 Energy 係經 Carbohydrate、Lipides、Protein 等，於呼吸過程中分解各成為 Glucose, Fatty acid, Amino acid, 終於在 Krebs's cycle 內諸酵素之影響下，接受代謝產生 H_2 ，然後與經呼吸導入之 O_2 結合生成 H_2O 之一連串複雜之代謝過程中所產生。

至於 Cytochrome series 所擔當角色，則為將經 dehydrogenase series, yellow enzyme series 從上面基質收容過來之 H_2 ，化為 H^+ 且搬運至 O_2 ，使其結合生成 H_2O 之過程。因此倘缺乏生活細胞內之 Cytochrome 諸成分，細胞呼吸之進行即受阻礙，隨之細胞機能亦幾被迫停止。由以上事實，吾人對細胞內 Cyto. C 於生物學乃至生物化學上之意義，已有片段了解，惟由生體外供給之 Cyto. C 究竟如

何，例如 Cyto. C 由生體外適用時，究竟能否容易達到各種臟器組織細胞？且 Cyto. C 既為由 Protein 構成之高分子物質，理應甚難透過細胞膜，究竟是經透過細胞膜，或為 Cytochrome series 構成分子，方發揮作用？抑是發揮作用前，便經 Kidney 被排泄至體外？等等問題，誠值得喚起吾人之關切。為闡明其實態，下面就二三動物實驗及臨床知見報告加以檢討。

3. Cytochrome C 之動物實驗及臨床知見

床知見

依據動物實驗及臨床知見報告，Cyto. C 對健康人或動物均幾乎不呈現任何 activity，易言之，對意識、知覺、運動或者呼吸、循環（包括腎機能）至生化學上諸機能（包括肝機能），無絲毫影響。譬如 Mouse 之 Cyto. C I. V. administration 之 LD_{50} 為 3gm/kg，又 Dog 連日 I. V. Cyto. C 經 1 個月後，其體重、血壓甚至其病理組織，均無任何異常跡象。由此觀之，吾人得知 Cyto. C 為一種毒性甚低之物質。通常 Rabbit 經 I. V. KCl 0.05~0.1 gm/kg，立刻呈劇烈之血壓降下（心室粗動為因）與呼吸停止，不到 10sec. 即死亡。惟若經先給予 Cyto. C 5mg/kg，爾後追用 KCl，非但呼吸血壓毫無異象，且能倖免一死。若再增加 Cyto. C 用量即可將心室粗動之預防效果，提高至抵抗上述 KCl 量之 10 倍量。Cyto. C 之此效能非但對摘出心臟標本呈現，且對心臟具有顯著降毒作用之毒物，如 DN-P (desoxyribonucleopeptide)，或 Acetic acid monoiodide 所引起心運動障害亦呈現卓越改善效果。臨床 Cyto. C 除具有明顯抗炎症、抗浮腫效果外，對人工結紮腦諸動脈所造成之實驗腦出血，亦具有阻止效果，同時對腦出血續發之各種運動障害乃至意識障害亦呈可觀效果。據日本臨床方面之統計，Cyto. C 之治療成績如下：抑制典型型狹心症

發作83%，狹心症樣症候56%，心不全性呼吸困難65%，心不全性浮腫17%。

另對冠不全性心臟病，尤其對心臟之O₂消耗低下狀態，Cyto. C具有明顯改善作用，最難得為向被認為至難治療之腦溢血，腦軟化及其後遺症（意識混濁譫妄，偏麻痺）等，具有優秀治療效果，尤其於症發一個月內應用，便能得顯著效果。此外對Cyto. C之效能，腦外科亦頗欣賞，譬如對腦血行障導致之Hypoxia，或者意識障礙，偏麻痺，失語症，頭痛等症狀，均具有改善乃至消除作用。尚有對進行性肌萎縮症，脊髓性肌萎縮症，及老年前期或動脈硬化性各種腦疾患，具有卓效之報告。對Barbiturates，或CO中毒之Coma亦有卓效之報告。另一方面Cyto. C尚具有明顯促進骨髓組織增殖細胞之作用。且可緩和由制癌劑所引起之造血組織抑制作用（此乃一向被認為無可倖免之作用）。其他對由於重金屬所引起之急性腎炎，具有改善腎機能或引起利尿（此乃被認為抑制尿管再吸收Na⁺及Cl⁻為其作用機構）等作用，亦不得輕視之。

從上述知見吾人得一結論為Cyto. C對保持正常機能之身體並不呈現藥理學上之activity，惟對發生代謝障之細胞，立即發揮其activity，尤其對至今尚被視為難治之因血管循環障所引起之疾患，呈現特異作用。此點乃與一般藥物大不相同之處。

4. Cytochrome C之作用機構

Cyto. C一向被認為經過透細胞膜，侵入Mitochondria中，成為Cytochrome series之一員後，始促使氧化還原機構之消化，為其作用機構。此想法究竟可否作為全面之肯定？若低以上述藥理學上之activity觀之，殆若無容疑義之處。惟關於此問題，另有新實驗知見，故以此想法作為最後肯定，略有過早之感。

依據實驗報告，凡由身體外供應之Cyto. C於生體內過程中，除其大部份由氧化型轉為還原型外，並無其他變化，且供應2小時後，其60~80%便排泄於尿中，殘留部份之六半經流注組織後，便得容易收回。另方，以氧化型Cyto. C經一定時間灌流各重要臟器後，檢其灌流液中Cyto. C之狀態，便得知臟器有兩型之分別，即為大部份氧化型與大部份還原型。且從後者灌流液中，能發現幾乎全部之Cyto. C，而從前者灌流液中，幾乎不能發現。惟若以等張食鹽水先洗去血管內殘留灌流液，繼以高張食鹽水再灌流，便得收回留在組織內之氧化型

Cyto. C。由此實驗結果，留在組織內之氧化型Cyto. C可認為固着於組織，且其固着相當堅固。設使以還原性Cyto. C，或以Protein部份之Lysin acetylated之Cyto. C灌流前者臟器組織，便不呈現值得考慮之固着現象。由此，可見臟器組織對Cyto. C之還原性越強，Cyto. C對此臟器組織之固着就越弱，且具有固着臟器組織能力之Cyto. C只有氧化型一型而已。並Protein部份之Lysin固着於臟器亦為一重要因素。又經實驗結果被認為細胞膜表面之receptor乃其固着部位。且Cyto. C與receptor之結合甚為強大，若干事實可為證明，譬如Cyto. C先與receptor結合後，具有障導臟器組織毒物DNP或acetic acid monoioilide 便無法與之結合，換言之，此時臟器便不呈現任何障導，即使讓此等藥物先與receptor結合，嗣後一旦遇Cyto. C之侵襲，此結合更即瓦解，與此receptor之結合，則由Cyto. C取代之。換言之，由此毒物所引起，身體之代謝障導，便告消失。此外Adrenalin及Noradrenalin亦與之相同，遇Cyto. C非受阻便是被阻礙與receptor之結合。通常屬於氧化型臟器為Brain, Heart, 屬於還原型臟器為Liver, Kidney。因此於Cyto. C之存在下，上述三臟對Brain, Heart不易呈現任何藥理作用。惟關於Adrenalin另有一現象存在，例如，Adrenalin與Cyto. C併用時，血壓上昇作用毫不出現，而血糖上昇作用竟明顯出現。此mechanism乃被認為Cyto. C一旦固着於肝細胞表面，迅即被還原便喪失其固着能。並脫離Adrenalin與receptor結合。此事實乃表示Cyto. C於還原型臟器細胞表面，無法阻止Adrenalin之結合。且證明其固着方式為activity產生之重要關鍵。由上述各知見，吾人獲得深切了解Cyto. C之activity主出現於Brain, Heart及還原型Cyto. C之藥理作用甚為弱小等事實。

再則，就Cyto. C與細胞內外電解質分布之關係加以探討。本來Cyto. C本身對正常人與動物之電解質代謝，並無明顯影響，惟若先供應Cyto. C，嗣後對由KCl, NaCl, 或DOCA (Desoxy corticosterone acetate) 供給過量所引起之體內電解質之失衡狀態，不但能緩和細胞外液中之K⁺或Na⁺劇烈上昇，且能阻止細胞內液中兩ion之變動，換言之，為維持平衡促使過量之兩ion立即排泄於尿中，同時抑制兩ion由Kidney之再吸收。不過於具有自己呼吸系新生紅血球之glucose加鹽類溶液中，再添加Cyto. C，亦不見O₂消費量有增加跡象。於此

，是否可以否定諸家一向所抱從細胞外所供應之Cyto. C經作用於細胞內呼吸系諸藥後，始促使O₂之供給消費關係圓滑化為其作用機構之觀念？

依據上面多角度之考察結果，吾人相信，Cyto. C並不透過細胞膜，而是與細胞膜表面之receptor作用大結合，且驅逐已與之結合之毒物，或阻礙毒物與之結合，另可阻止過量之K⁺或Na⁺侵入細胞內，促使細胞膜透過性回復正常，於是消除由電解質失衡所引起呼吸系諸藥活性障導，嗣後始呈氧化還原機構之圓滑化，乃其真正作用機構。又Cyto. C之藥理作用之大小，如既述依其還原化之強弱而定，故Brain, Heart及末梢血管組織被認為具有效性最大部位。一方面Cyto. C分子內之Fe離子與CO間有強大結合能之存在，亦使吾人容易了解本劑之去除CO中毒之功效。

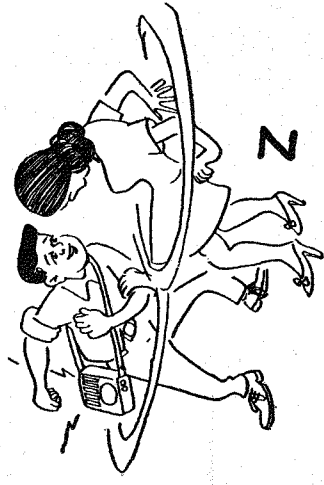
5. Cytochrome C之毒性與副作用

經上述各節，概已得知，Cyto. C不同於往昔一般藥物，不透過細胞膜，且與細胞內重要酵素結合引起阻害，故可說幾無一般藥物學上所謂之毒性。不過本劑之分子量雖不大，亦為Protein之一種，理應知其有否抗原性之存在。依據一向研究結果，雖被認為幾乎無抗原性存在，即有亦屬於微弱之程度，惟為慎重計，於使用前務必作Test較妥。

6. 後記

本劑今後多方向臨床方面之研究，可期望大其適應症。

目前歐洲所使用之Cyto. C製劑係以牛或馬之心肌為原料，日本乃以酵母為原料製之。此兩製劑於品質上除其Protein部份Amino acid之排列稍有差異外，於藥理作用上後者不但優於前者，而其組織固着力亦遠超於前者。



(上接第18頁)

C 鐵劑治療中之注意

i 有效時：

如診斷無誤無合併症一定可會治癒。自覺的諸症狀於一週左右可回復 6—10天有網紅血球增加之現象。但指之回復，較遲。口服鐵劑時治療一週後Hb增加10%左右，二週後增加2.5%，平均注射一週後Hb增加18%，二週後30%。普通口服期間為1—2月就可。Hb低於50%者則需則需3—4月之口服。ii 無效或效果較劣時，其原因為：

① 診斷錯誤② 出血……如病人有痔核，性器出血或月經時效果較劣③ 合併症……感染症，惡瘤，肝病④ 吸收障導……胃腸病或消化器手術後效果較劣⑤ 銅缺乏合併時較劣⑥ 鐵劑利用不溶性貧血。a 治療效果之判定

i 再三檢查確定無蟲卵，但如用alco-par最多只須驅蟲二次則驅蟲率為100%。
ii 血色素量之正常化。
iii 血清鐵值之正常化。
iv 自覺的他覺的症狀之消失。

以上檢查確認才可算治療完成。如Hb低下則應再繼續服用口服鐵劑，如女人則月經完了後再服用鐵劑一月後檢查才可。

v 結論

鉤蟲貧血依形態學上及生化學上均可謂典型的鐵缺乏性貧血，病人大便內之出血量往往遠於人體一天排泄之鐵量1mg之數倍，先動員骨髓鐵，肝脾等網內系語言之鐵來防止血清鐵，Hb之減少。但一旦貯藏鐵耗盡，則先血清鐵減少，次為Hb低下，而成為低色素性貧血。易疲勞性，扁平指甲，異嗜症，亦屬於貧血缺乏之症狀，普通先驅蟲後再用鐵劑來補鐵，但可參考一般狀態先用口服鐵劑治療後驅蟲亦可。在本論介紹新口服及注射用鐵劑若干供各位作治療上之參攷。

筆者介紹

- 前任 東京醫科大學病院內科主治醫師
現任 1. 本學院兼任副教授
2. 東京大學中尾內科老人科研究員(永久性)
3. 苗栗內科醫院院長