

# 各種藥物受容體機構的研究—— 特別是有關藥物與受容體相互作用時，二價陽離子的影響\*

Studies on receptor mechanism for various drugs  
-- Effects of divalent ions on drug-receptor interaction

廖忠信\*\*

## 緒言

藥物引起的平滑肌收縮，乃是這藥物先與平滑肌上的受容體行相互作用為導火線，使細胞膜電位產生變化，同時膜透過性增大， $\text{Ca}^{2+}$  離子流入而與肌細胞內收縮性蛋白結合，達成平滑肌收縮。

藥物與受容體的相互作用，從前被想像為藥性的陽離子部分與膜受容體上的陰性荷電部位的簡單離子結合，而從未考慮到生理營養液中所含有的離子會參與這相互作用。又有關  $\text{Ca}^{2+}$  離子與收縮性蛋白的結合作用或其他 2 價陽離子的  $\text{Ca}^{2+}$  離子取代作用已有種種研究及報告。但是有關藥物與受容體的相互作用時，2 價陽離子的影響之研究報告卻是很缺少。因此，敝人使用種種收縮活性藥物 (acetylcholine, histamine, noradrenali 以及 5-hydroxytryptamine) 與其受容體的相互作用時，2 價陽離子的影響加以研究檢討而綜合為一論文。

Dibenamine, benzilylcholine mustard (簡稱 BCM)，以及 phenoxybenzamine (簡稱 PBZ) 等  $\beta$ -Chloroethylamine 衍生物能夠與受容體行非可逆的結合，而能抑制收縮藥所引起的收縮反應，這是既知的事實。以不含有  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{Mg}^{2+}$  離子的營養液，或則以他 2 價陽離子取代的營養液處理的話， $\beta$ -Chloroethylamine 與各種受容體的結合並沒有甚大的差異，同樣的能抑制收縮反應，也就利用此一事實來進行 Furchgott 所提倡的受容體保護實驗法，如圖 1 所示而行種種實驗。(1)

## 實驗結果與討論

### 一、有關 Cholinergic receptor 的實驗 (1)

摘出平滑肌標本以天竺鼠的盲腸紐 (Guinea pig, Taenia caecum)，收縮藥以 n-butyltrimethyl ammonium bromide (簡稱 BuTMA)，競合的拮抗藥以 benactyzine methobromide，非可逆的拮抗藥以 BCM。在正常 Locke Ringer 營養液， $\text{Ca}^{2+}$  離子去除營養液或  $\text{Mg}^{2+}$  去除營養液中時，多量的收縮藥 BuTMA 或則拮抗藥 benactyzine methobromide 的共存下，能阻害 BCM 與受容體的結合，受容體的活性能存在，也就是受容體能被保護。但是在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  同時去除的營養液時，首先確實了 BCM 與受容體的結合並未發生改變，能有同樣的抑制作用。且這一結合因拮抗藥的共存而被阻害。但是收縮藥的共存並不能阻害 BCM 與受容體的結合，也就是說當  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  不存在的話，收縮藥不能與受容體結合而沒有保護作用。

### 二、有關 Histamine receptor 的實驗 (1)

摘出標本以天竺鼠盲腸紐 (Guinea-pig, Taenia caecum)，收縮藥 histamine，競合的拮抗藥以 diphenhydramine，非可逆的拮抗藥以 dibenamine。其實驗結果與 cholinergic receptor 的實驗結果相同。在正常營養液， $\text{Ca}^{2+}$  去除液或  $\text{Mg}^{2+}$  去除液中時，收縮藥以及競合的拮抗藥均能有保護其受容體的作用。但是在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  同時去除的營養液中時，dibenamine 與受容體的結合被拮抗藥 diphenhydramine 的共存所阻害，而能有保護作用，但是此一結合並不被收縮藥的共存所阻害，也就

\*東京大學藥學博士論文的中文摘要。

\*\*藥學博士 (1974 年 3 月)，台北醫學院藥理學科客座副教授 (1976 年 8 月)



是說在沒有  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  的存在時，收縮藥就不能與受容體結合而不能保護受容體。

### 三、有關 $\alpha$ - Adrenergic receptor 的實驗<sup>(1)</sup>

摘出標本以白鼠輸精管 (Rat, vas deferens)，收縮藥以 noradrenaline，非可逆的拮抗藥以 dibenamine。實驗結果參看四項。

### 四、有關 5-Hydroxytryptamine receptor 的實驗<sup>(5)</sup>

摘出標本以白鼠子宮肌 (Rat, Uterus)，收縮藥以 5-hydroxytryptamine (serotonin)，非可逆的拮抗藥 phenoxybenzamine (簡稱 PBZ)。綜合三項、四項的實驗結果，則與一項、二項的結果同樣，也就是在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  同時去除的營養液中時，非可逆的拮抗藥與受容體的結合不被收縮藥的共存所阻害，即是受容體不為保護。此仍是  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  的不存在，而使得收縮藥與受容體不行結合，以致不能阻害非可逆的拮抗藥與受容體的結合，有抑制作用的發生。

### 五、有關其他 2 價陽離子的取代作用之實驗<sup>(2)</sup>

摘出標本以天竺鼠盲腸紐 (Guinea-pig, Taenia caecum)，收縮藥 histamine 與受容體相互作用時， $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$  等 2 價陽離子的影響而加以檢討。在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  去除液中，再添加上  $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  或  $\text{Co}^{2+}$  等任一離子而成的營養液中進行實驗時，非可逆的拮抗藥與受容體的結合不為收縮藥的共存所阻害，也就是受容體未為保護。這顯然是  $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  或  $\text{Co}^{2+}$  並不能取代  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{Mg}^{2+}$  的功能，而不能有助於藥物與受容體的相互作用。

再其次以蔗糖隔絕法 (Sucrose gap method) 來記錄並檢討因藥物所引起的肌肉收縮力以及肌細胞膜電位變化。在含有  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  的正常營養液中時，添加上的收縮藥 (histamine  $10^{-6}$  g/ml) 先與受容體相互作用，而使受容體活性化，使膜脫分極而電氣 spike 的頻率增加，同時肌肉張力發生。其次在  $\text{Sr}^{2+}$  所取代  $\text{Ca}^{2+}$  去除液時，添加 histamine 同樣使膜脫分極有電氣 spike 頻率的增加，但此時肌肉的收縮張力的增加卻變成很小。這乃是此時液中含有  $\text{Mg}^{2+}$ ，藥物與受容體的相互作用尚能引起，也就是受容體被活性化，有  $\text{Sr}^{2+}$  的流入而使膜脫分極及電氣 spike 的增加。但是肌肉收縮的收縮性蛋白質上  $\text{Sr}^{2+}$  的  $\text{Ca}^{2+}$  取代作用很小，因而肌肉收縮變小。更進一步在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  同時去除而僅添加上  $\text{Sr}^{2+}$  的營養液時，histamine 的添加不引起膜電位以及肌肉張力的任何變化。這是此時營養液無  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  的存在，而且  $\text{Sr}^{2+}$  的取代性非常的小，因此藥物與受容體的相互作用不能發生，進一步的膜電位及肌肉張力上的變化不再出現。

綜合以上結果為一表 (表 1)。知收縮藥與受容體的結合時須有  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{Mg}^{2+}$  的存在，但其他 2 價陽離子並未有取代作用。又如拮抗藥與受容體的結合時並無須特定 2 價離子的存在<sup>(1,2)</sup>。

### 六、以含有 Histamine receptor 的膜成分分離與 $^3\text{H}$ -histamine 行結合實驗<sup>(3)</sup>

由實驗結果得知，在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  的存在營養液時， $^3\text{H}$ -histamine 與膜成分行最多結合。而在  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{Mg}^{2+}$  的任一方存在時， $^3\text{H}$ -histamine 也能與膜成分行較多結合。但是在  $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  都不存在時， $^3\text{H}$ -histamine 與膜成分的結合最少。因此知道 histamine 與其受容體的結合時， $\text{Ca}^{2+}$  與  $\text{Mg}^{2+}$  的存在是需要<sup>(3)</sup>。

## 結論

一、收縮活性藥 (agonist) 與其受容體 (receptor) 的相互作用時  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{Mg}^{2+}$  任一離子的存在是必要。而這藥物與受容體相互作用上， $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  或  $\text{Co}^{2+}$  並不能取代  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{Mg}^{2+}$  存在的必要<sup>(1,2,3,4,5)</sup>。

二、拮抗藥 (antagonist) 與受容體的相互作用時並無特定離子存在的必要。

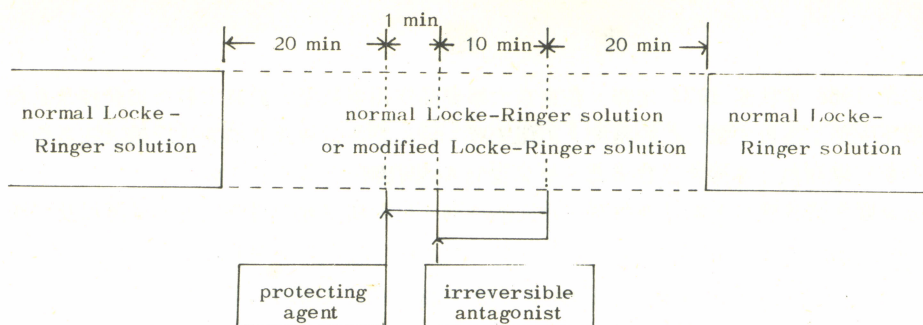


Fig. 1. Procedure to test the effects of ions in the bath fluid on drug-receptor interactions.

Tab. 1. Effects of external ions in protective experiments.

Solutions	Isolated organs	Drugs	Irreversible antagonists	Protection
Locke-Ringer solution, Ca <sup>2+</sup> -free or Mg <sup>2+</sup> -free	Guinea-pig Taenia	BuTMA A	BCM	+
	Guinea-pig Taenia	Histamine A	DIB	+
	Rat Vas deferens	NA A	DIB	+
	Rat Uterus	5-HT A	PBZ	+
Locke-Ringer solution	Guinea-pig Taenia	Benac. I	BCM	+
	Guinea-pig Taenia	Diph. I	DIB	+
Ca <sup>2+</sup> and Mg <sup>2+</sup> free Locke-Ringer solution	Guinea-pig Taenia	BuTMA A	BCM	-
	Guinea-pig Taenia	Histamine A	DIB	-
	Rat Vas deferens	NA A	DIB	-
	Rat Uterus	5-HT A	PBZ	-
	Guinea-pig Taenia	Benac. I	BCM	+
	Guinea-pig Taenia	Diph. I	DIB	+
Sr <sup>2+</sup> (+)	Guinea-pig Taenia	Histamine A	DIB	-
Mn <sup>2+</sup> (+)	Guinea-pig Taenia	Histamine A	DIB	-
Co <sup>2+</sup> (+)	Guinea-pig Taenia	Histamine A	DIB	-

A: agonist

I: competitive antagonist

BuTMA: n-butyltrimethylammonium bromide

NA: noradrenaline

5-HT: 5-hydroxytryptamine

Benac: benactyzine methobromide

Diph: diphenhydramine

BCM: benzilycholine mustard

DIB: dibenamine

PBZ: phenoxybenzamine



## 謝 辭

此研究報告是 1968 年秋至 1974 年春，在東京大學藥品作用學教室，於高木敬次郎教授及高柳一成助教授指導下，並蒙學校先輩同仁的幫助，方能完成。謹此感謝指導及其助力。已數次在各學會上發表，以及刊載於歐洲及日本藥理學會雜誌（英文版）。謹望諸位師長不吝指教。

感謝母校師長賜與寶貴機會，能參與教學、研究的行列。也謝謝藥理學科學兄姊的愛護以及同學們的合作。

## References

1. K. Takagi, I. Takayanagi and C.S. Liao:  
The effect of calcium and magnesium ions on drug - receptor interaction. *European J. Pharmacology*, 19: 330--342, 1972
2. C.S. Liao, I. Takayanagi and K. Takagi:  
Effects of external divalent cations on histamine-receptor interaction. *Japan J. Pharmacology*, 23: 77--82. 1973
3. I. Takayanagi, C.S. Liao and K. Takagi:  
Effects of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  ions on the interaction between  $^3\text{H}$ -histamine and the histamine receptor-rich microsomal fraction. *European J. Pharmacology*, 28: 230--232, 1974.
4. Chung Shin LIAO, Thesis: (博士論文, 日文)  
Studies on receptor mechanism for various drugs--Effects of divalentions on drug-receptor interaction.  
University of Tokyo, Tokyo, Japan 1974
5. I. Takayanagi, C.S. Liao and K. Takagi:  
Effects of calcium ions and magnesium ions on 5-hydroxytryptamine-receptor interaction.  
*Japan J. Pharmacology*, 26: 382--384, 1976.