

「威而鋼」和 1998 年諾貝爾醫學獎

林金盾

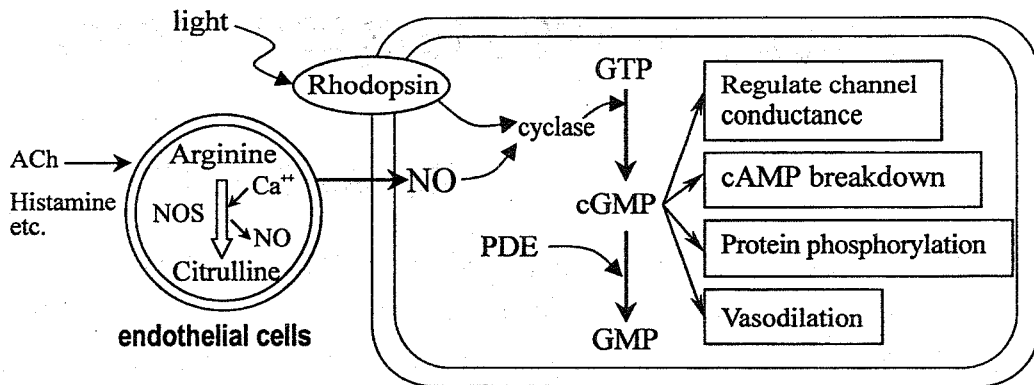
國立臺灣師範大學 生物系

威而鋼是 Viagra 藥名的音譯，化學成分是一種分解酵素的抑制劑（阻斷劑），可以延長一氧化氮（NO）引起平滑肌放鬆、血管擴張、血流量增加的作用。早期開發此藥的目的在於治療心臟血管疾病，近期發現治療男性陽痿的效果更佳，而引起廣泛的注意，甚至於影響諾貝爾獎的頒發。諾貝爾醫學獎 1998 年就頒給發現 NO 自由基生理功能的三位藥理學教授：紐約州立大學的佛契葛（Furchgott, R.）、加州大學的英格納羅（Ingbar, L.J.）和德州醫學院的穆拉德（Murad, F.），以表彰穆拉德在 1977 年發現 NO 在人體的代謝過程有鬆弛血管，急救心絞痛作用的預測。其他二人在 1980 年證實 NO 由血管內皮細胞（endothelial cell）合成並引起鄰近平滑肌的鬆弛作用。

一百多年前，諾貝爾發現「硝基甘油」可以供作火藥的原料，於是利用「硝基甘油」製造很多炸藥，也因此累積了財富。諾貝爾晚年患心絞痛，醫生強迫他服用「硝基甘油」，用以緩解心絞痛。當時不知道「硝基甘油」既可製火藥，又可緩解心絞痛的真正原因。今年諾貝爾醫學獎頒給研究「硝基甘油」作用機制（mechanism），而發現 NO 生理功能的科學家，諾貝爾地下有知，也會承認中國人說的「緣」。

早期，氧化氮被發現是一種空氣污染物，一種對生物體有害的氣體。在硝基炸藥爆炸、硝酸發煙、含氮物燃燒、汽油燃燒等多種情形都會產生，種類很多，例如：NO、N₂O、NO₂、N₂O₃、N₂O₄、N₂O₅……。一氧化氮 NO 是無色無味無刺激性的氣體，但是實驗動物在高濃度的 NO 環境下，幾分鐘即可引起神經麻痺和痙攣。所以在早期，科學家只知道氧化氮有毒，今日我們知道氧化氮（通稱 NO_x），也是酸雨的來源之一，是空氣污染源，是列在環保單位追緝的黑名單。

於 1977 年穆拉德等人研究硝基甘油緩解心絞痛的作用機制，推測硝基甘油口服後，被人體代謝分解為 NO，促使心臟的冠狀動脈血管持續的舒張，增加供應心臟的血流量，所以可以舒解心絞痛的症狀。在 1987 年研究的結果證明，人體血管的內皮細胞能夠合成微量的 NO，不僅可鬆弛血管平滑肌，也可在胃腸道、肝臟、肺臟、腎臟和神經系統中，發揮特殊的生理功能，但是其自然半衰期很短，通常少於五秒鐘，所以很快就被氧化成無生物活性的硝酸或亞硝酸鹽。在血管產生 NO 時，內皮細胞必須有鈣離子的協助，再靠 NO 合成酵素（NOS; NO Synthase）將 L-Arg 轉變為 citrulline 和 NO（圖一）。



圖一 NO 的產生和主要作用機制示意圖

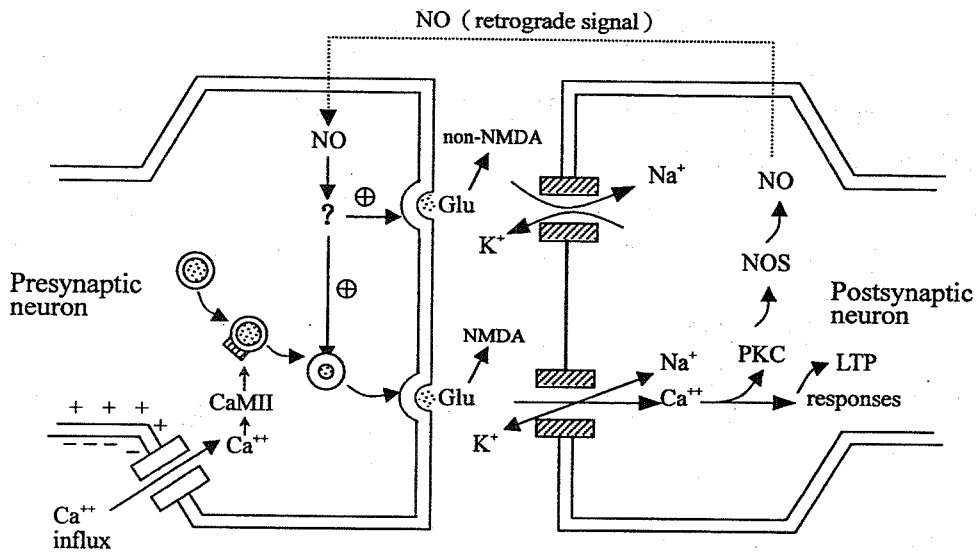
ACh 和 histamine 等因子引起血管舒張都與 NO 的功能有關。cGMP 在不同的細胞有不同的作用，在血管平滑肌細胞，則會引起血管舒張效應。視細胞受光刺激也是藉由 cGMP 為第二傳訊者，引起感光效應。

在內皮細胞產生的 NO，因為分子小且為親脂性，所以很容易通過細胞膜，在作用細胞的內部，致活 guanylate cyclase 的作用，將 GTP 轉變產生 cGMP (cyclic Guanosine monophosphate)。cGMP (環鏈 GMP) 以第二傳訊者 (second messenger) 的作用，使平滑肌細胞內的鈣離子濃度下降，而導致血管平滑肌舒張 (vasodilation)。作用時間過後，cGMP 被 PDE (phosphodiesterase) 分解酵素分解成 GMP (直鏈 GMP)。cGMP 減少時，平滑肌就回復收縮狀態。PDE 的種類很多，因分佈的細胞而異，在視網膜細胞為 PDE₆，在陰莖海綿體為 PDE₅，而威而鋼就是一種化學藥物，用於阻斷 PDE₅ 的分解作用，使 cGMP 的作用時間延長。所以威而鋼延長陰莖充血時間，保持充血狀態，達到治療陽痿效果外，還會使人臉紅、脖子粗。如果和治療心絞痛的确基甘油一起服用時，會引起血管舒張過度，血壓持續下降造成腦部和心肌缺血而休克，甚至死亡。威而鋼也有抑制 PDE₆ 的作用，所以也可讓服用者產生常見藍綠光的副作用，因此，開車或駕駛飛機時，都應禁止服用。

NO 是最近醫學熱門的自由基話題之一。在人體內適量時，有保護功能；過量或不足時，會有嚴重的症狀，如何駕馭 NO 的濃度以保健強身，成為科學家爭先研究的主題。

男性性器官分泌 NO 不足，造成陽痿；嬰兒胃腸道分泌 NO 不足，不能一鬆一緊的蠕動，造成致命的消化障礙。巨噬細胞分泌太多 NO，NO 和血紅素結合，再遇到氧的自由基，會轉變成過氧化氮，就穿破血管引起敗血病，急速休克或死亡。部分研究發現，人體 T 細胞和巨噬細胞攻擊人體自己的神經細胞之髓鞘，是由於 NO 和髓鞘中的鐵硫蛋白結合的結果，最後引起多發性硬化症。此外，器官移植後的排斥現象也和 NO 有關。最近發現在中

樞神經系統的學習和記憶過程中，NMDA receptor 所引起突觸的長效性增強效應（long term potentiation, LTP），可能利用 NO 當作神經細胞間傳遞訊息的化學成分（圖二）。NO 傳遞訊息時，由於自由基活性和小分子的特性，能快速遊走於細胞間，不必受體（receptors）即可把訊息由神經傳到深埋於細胞內部的各種蛋白質（如激素和酵素等），再引起連鎖性（正回饋作用）的生理反應，產生記憶的效果。在免疫系統中，NO 也具有極重要的地位，當人體受外物侵犯時，免疫系統細胞會釋出 NO，快速傳遞動員令，去引起殺菌滅敵的生理反應。



圖二 NO 和突觸長效性增強效應（LTP）的關係示意圖

突觸前神經末梢（左）釋放神經傳遞物質（Glu），作用於突觸後神經元（右）上的 non-NMDA 受體，使 Na^+ 進入造成 depolarization，在此條件下 Glu 啟動 NMDA 受體，使 Ca^{2+} 進入引起連串反應，其中包括 NO 的合成，NO 再進入突觸前神經元內，加速 Glu 的釋放引起 LTP response。繼續傳遞訊息，使刺激終止後仍有反應，也是產生記憶的原理之一。