

## 綜 述

## 儿茶酚胺合成抑制剂

張 昌 紹

(上海第一医学院药理学教研组)

儿茶酚胺(catecholamine)在本文内专指在体内合成的带儿茶酚环的脂胺类,包括肾上腺素、去甲肾上腺素(NA)和儿茶酚乙胺(dopamine, DA)。肾上腺素是肾上腺髓质的激素,而去甲肾上腺素是一种神经介质,早所熟知。儿茶酚乙胺除作为前二者生物合成的前体外,本身可能和锥束外系的中枢功能有关。在高血压病的发病机制中,体内是否有儿茶酚胺的代谢失常,曾为长期争论的焦点之一。虽然现在还没有足够的论证,来作出高血压病由于体内儿茶酚胺量绝对的或相对的增加(指生化机制而言)的结论,但是目前临床上应用比较满意的抗高血压药,如利血平和新合成药胍乙啶(guanethidine)等,却都主要(如果不是完全)通过耗竭体内儿茶酚胺而发挥作用<sup>[1]</sup>。最近发现几种新型的药,主要是儿茶酚丙氨酸脱羧酶抑制剂,能抑制儿茶酚胺生物合成的酶,从而减少体内的儿茶酚胺含量。初步的临床试验已证明它们也有降压作用,并且根据机制的研究,指明它们也具有利血平样释放儿茶酚胺的作用。这是一个有发展前途的新药类型,富有理论和实践意义,值得注意。

## (一) 儿茶酚丙氨酸脱羧酶

儿茶酚胺生物合成(图1)的主要环节是儿茶酚丙氨酸(DOPA)的脱羧。这是由DOPA脱羧酶参与的反应。二十多年前这个酶就在哺乳动物肾脏中发现<sup>[2]</sup>。最近十多年内才在肾上腺髓质<sup>[3]</sup>和肾上腺素能神经组织<sup>[4]</sup>内先后发现,确定了它在肾上腺素和去甲肾上腺素生物合成中的意义<sup>[5-7]</sup>。在动物体内,DOPA脱羧酶还参与其他芳香氨基酸的脱羧反应(表1)。现在已确知文献中曾经强调过的5-羟色氨酸脱羧酶,和DOPA脱羧酶是同一物质<sup>[8]</sup>。

表1 芳香氨基酸的脱羧反应

儿茶酚丙氨酸	$\xrightarrow{3000}$	儿茶酚乙胺	酪氨酸	$\xrightarrow{2}$	酪胺
邻酪氨酸	$\xrightarrow{750}$	邻酪胺	间酪氨酸	$\xrightarrow{525}$	间酪胺
苯丙氨酸	$\xrightarrow{15}$	苯乙胺	色氨酸	$\xrightarrow{40}$	色胺
5-羟色氨酸	$\xrightarrow{1000}$	5-羟色胺	组氨酸	$\xrightarrow{1}$	组胺

[注] 箭头上数字指胺形成量(微克/毫克蛋白质/小时<sup>[9]</sup>)。

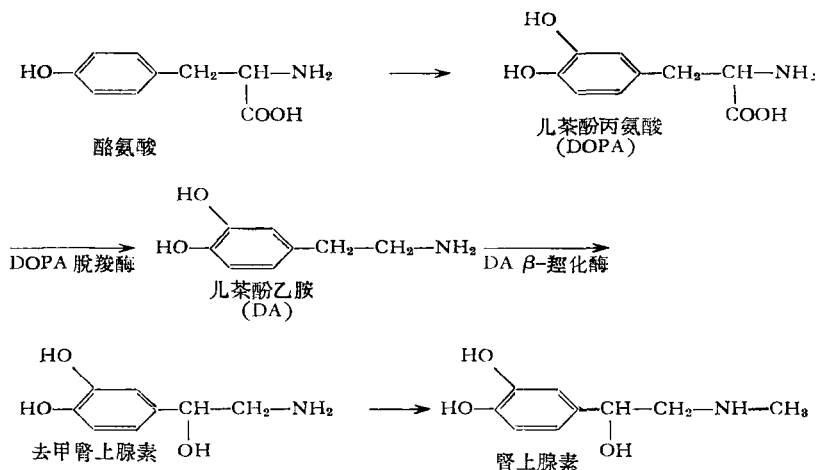
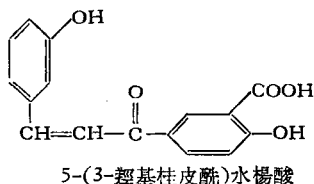


图1 儿茶酚胺的生物合成

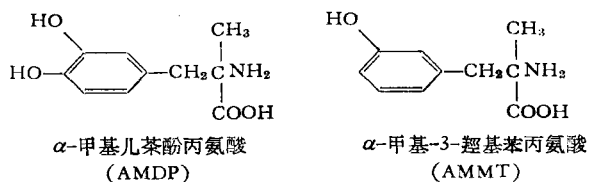
## (二) DOPA 脱羧酶抑制剂——早期工作

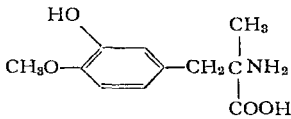
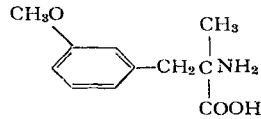
大量的体外和体内实验发现,许多化学物质能抑制 DOPA 脱羧酶的活性。其中比较突出的是 5-(3-羟基桂皮酰)水杨酸 [5-(3-hydroxycinnamoyl) salicylic acid], 在体外和体内均有比较显著的抑制作用。猫于给 DOPA 后,尿中出现大量儿茶酚乙胺,适当量的抑制剂能使后者的排泄量降低 4/5 左右。在麻醉猫的急性实验中,抑制剂也能抑制 DOPA 的升高血压和兴奋瞬膜的作用,但对既成儿茶酚乙胺的作用则无影响。可惜这类抑制剂在体内很快代谢,30 至 60 分钟内即被完全破坏,因此没有进一步发展<sup>[9,10]</sup>。



## (三) 甲基氨基酸——AMDP 和 AMMT

在合成的  $\alpha$ -甲基氨基酸中<sup>[11]</sup>,发现  $\alpha$ -甲基儿茶酚丙氨酸 ( $\alpha$ -methyldopa, AMDP) 在体外表表现强大的抑制 DOPA 脱羧酶的作用<sup>[12]</sup>。AMDP 也能抑制 DOPA 的升压作用,而这种作用和取出肾脏的脱羧酶活力降低相一致<sup>[13]</sup>。大鼠腹腔注射 AMDP (100 毫克/公斤)后,迅速进入脑、肾、肝、脾等器官内,脑与肾内的浓度维持恒定达 90 分钟以上。用药后脑内儿茶酚乙胺含量降低 85%,而 NA 含量仅降低 30%。 $\alpha$ -甲基-3-羟基苯丙氨酸(即  $\alpha$ -甲基-间酪氨酸, AMMT)也能降低脑内儿茶酚乙胺含量,但作用较弱; $\alpha$ -甲基-3-羟基-4-甲氧基苯丙氨酸和  $\alpha$ -甲基-3-甲氧基苯丙氨酸则无效<sup>[14]</sup>。



 $\alpha$ -甲基-3-羟基-4-甲氧基苯丙氨酸 $\alpha$ -甲基-3-甲氧基苯丙氨酸

#### (四) AMDP 的临床試驗

經過慢性毒性試驗，證明 AMDP 的安全度相當高，乃在少數高血壓病人身上進行試驗，用生物化學的干涉來抑制體內兒茶酚胺的形成。先於五名病人分批給予 *l*-色氨酸、*l*-酪氨酸、5-羥色氨酸後，測定 8 小時尿，發現相應的胺類，即色胺、酪胺和 5-羥色胺(5HT) 均顯著增加，這作為對照。再於給氨基酸前連續兩天給予 AMDP，每日 2 克，尿中胺類的排泄量即顯著減少，色胺減少 50%，酪胺 80%，5HT 63%。在給 AMDP 的過程中，發現病人血壓顯著下降，乃又在 10 名高血壓病人系統地試驗其對於血壓的影響。先用安慰劑測定其平臥和起立的血壓作為對照，然後給予 AMDP 7—28 天，每天測定其平臥和起立的血壓。用藥後發現全部病人的起立時血壓均有明顯的降低，收縮壓較對照期下降 22—50 毫米汞柱，舒張壓下降 16—36 毫米汞柱；平臥時的血壓下降較小，且有 3 名的血壓略有上升，可見其降壓作用主要表現為姿勢性低壓症。擴大至 40 病例的觀察證明，0.5—1.5 克的口服劑量，每 8 小時一劑，常可產生顯著的降壓作用。*dl*-AMDP 分離為 *d* 與 *l* 型後，經臨床試驗證明 *l* 型有效，而 *d* 型無效，因此採用 *l* 型時劑量可以減半。在用藥的最初 2—3 天內，出現明顯的鎮靜作用，但以後雖繼續用藥，鎮靜作用却明顯減弱以至消失<sup>[15-18]</sup>。

#### (五) 作用機制

根據以上資料，AMDP 的降壓作用機制，顯然可用它抑制體內兒茶酚胺的合成來說明。但經仔細分析，發現矛盾。在不麻醉狗，靜脈注射 AMDP 100—200 毫克/公斤後，須經 2—3 小時才出現降壓作用，經 4—6 小時降壓才達高峯。另一方面，對於 DOPA 的心力作用則於給藥後立即出現對抗，且在降壓作用開始時，這種對抗作用多已消失<sup>[9]</sup>。臨床上升壓作用的出現也多在靜脈注射 AMDP 1—2 小時後，一旦出現後可以維持至 24 小時之久，此又超過其抑制脫羧酶的時間。大鼠和豚鼠的實驗證明，AMDP 和 AMMT 能耗竭腦與心內的內源性 NA 和腦內的內源性 5HT。但腦內 5HT 量在不到 24 小時的時間內恢復至正常，此時組織的脫羧酶活力亦已恢復正常，而心內 NA 量的壓低卻維持數日之久，這一現象顯然無法用早已不存在的脫羧酶抑制來說明。另一個實驗用小鼠進行，發現 AMMT 降低腦和心內 NA 含量的作用，比 AMDP 強很多倍；而相應的胺—— $\alpha$ -甲基-間酪胺雖對脫羧酶並無抑制作用，却也能降低腦和心內 NA 的含量，並且降低心內 NA 含量的作用約為 AMDP 的 40 倍，比 AMMT 還要強，AMMT 的作用可能即通過此胺。因此認為這些  $\alpha$ -甲基氨基酸不僅能抑制脫羧酶，還能象利血平一樣，妨礙腦和心內 NA 的儲存(受體外的結合)，而對腦內 5HT 的儲存則無明顯影響，此又和利血平不同<sup>[20-23]</sup>。

#### (六) 在理論性研究上的應用

利血平能釋放并耗竭腦內 NA 和 5HT，這種現象可能與其安定作用有關。但究竟兩種成分的变化中，哪一種與其安定作用的關係最大，存在着爭論，迄未解決。 $\alpha$ -甲基氨基酸也能影響腦內的生物活性胺類，因此用來研究利血平安定作用機制<sup>[23]</sup>，獲得了下面兩種

### 实验结果:

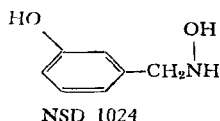
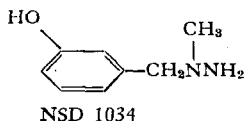
1. 应用 AMMT 后, 脑内 5HT 量暂时下降, 迅速在 10 小时左右恢复正常水平; 但 NA 量则持久地下降, 在 24 小时左右完全耗竭。在給 AMMT 后, 任何时候并不出现安定状态。給药后 13 小时, 脑内 5HT 正常而 NA 耗竭, 此时再給予利血平, 当脑内 5HT 量下降 50% 以上, 即出现安定状态。

2. 在应用单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 后經 10 分钟, 再給利血平, 可见中枢兴奋现象。但在給 AMMT 13 小时后, 脑内 NA 已达耗竭程度, 此时再給 MAOI 和利血平, 即不出现兴奋。

由此可见, 利血平的安定作用与脑内 5HT 量降低有关, 而利血平和 MAOI 合用时所见的兴奋现象则与 NA 有关。

### (七) DA $\beta$ -羟化酶抑制剂

上述  $\alpha$ -甲基氨基酸虽能抑制 DOPA 的脱羧而变成 DA, 但对 DA 变成 NA 的  $\beta$ -羟化过程则无影响。最近发现 AMMT 的几个同电异素物——NSD 1024 和 NSD 1034 能抑制 DA  $\beta$ -羟化酶, 在体外和体内均有效。根据小鼠实验, 应用 MAOI 后所致的脑内内源性 NA 量上升, 可用 40 毫克/公斤的 NSD 1034 (静脉注射) 完全抑制之; 10 毫克/公斤的剂量可抑制上升量的 80%。NSD 1034 还有抑制 DA 脱羧酶的作用, 但体内无效<sup>[24]</sup>。



### (八) 結語

儿茶酚胺合成抑制剂的发现, 使我们对于儿茶酚胺的体内代谢过程的控制, 增加了一种得力的武器。在合成抑制剂中,  $\alpha$ -甲基氨基酸已经被比较系统地研究过了, 不仅用于高血压病有效, 并且也已用于理论性研究, 作为药理分析的工具, 是很有发展前途的新药类型。

### 参 考 文 献

- [1] 张昌绍: 影响儿茶酚胺体内代谢的一些药物。药理学进展, 1962, 1—23 页, 上海科学技术出版社。
- [2] Holtz, P., Heise, R. & Lüdtke, K.: Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanin (Dopa) Durch Niere. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 1938, **191**, 87.
- [3] Langemann, H.: Enzymes and Their Substrates in the Adrenal Gland of the Ox. *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, **6**, 318.
- [4] Holtz, P. & Westermann, E.: Ueber die Vorstufe des Noradrenalin im Nebennierenmark und Nervengewebe. *Biochem. Z.* 1956, **327**, 502.
- [5] Blaschko, H.: Formation of Catecholamines in the Animal Body. *Brit. Med. Bull.*, 1957, **13**, 162.
- [6] Blaschko, H.: The Development of Current Concepts of Catecholamine Formation. *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 307.
- [7] Holtz, P.: Role of 1-Dopa Decarboxylase in the Biosynthesis of Catecholamines in Nervous Tissue and the Adrenal Medulla. *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 317.
- [8] Udenfriend, S. et al.: 1-Aminoacid Decarboxylase Activity in Mammalian Tissues and its Inhibition by Alpha-methyl-dopa. *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 7.
- [9] Clark, W. G.: Studies on Inhibition of 1-Dopa Decarboxylase in vitro and in vivo. *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 330.

- [10] Clark, W. G. & Pogrud, R. S.: Inhibition of Dopa Decarboxylase in Vitro and in Vivo. *Cir. Res.* 1961, **9**, 721.
- [11] Stein, G. A. et al.: Alpha-methyl-alpha-aminoacids, 2 Derivatives of *dl*-Phenylalanine. *J.A.C.S.*, 1955, **77**, 700.
- [12] Sourkes, T. L.: Inhibition of Dihydroxyphenylalanine Decarboxylase by Derivatives of Phenylalanine. *Arch. Biochem. Bioph.* 1954, **51**, 444.
- [13] Dengler, H. & Reichel, G.: Die Beeinflussung der Blutdruckwirkung von Dopa und Dops durch einen Decarboxylase-Inhibitor. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 1957, **232**, 324.
- [14] Sourkes, T. L. & Murphy, G. F.: Effects of Catecholaminoacids on Catecholamine (CA) Content of Rat Organs. *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 295.
- [15] Oates, J. A. et al.: Decarboxylase Inhibition and Blood Pressure Reduction by an Alpha-methyl-3, 4-dihydroxy-*dl*-phenylalanine. *Science*, 1960, **131**, 1890.
- [16] Gillespie, L.: Clinical Pharmacology of Newer Antihypertensive Agents, Monoamine Oxidase and Decarboxylase Inhibitors, Bretylium Tosylate and guanethidine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, **88**, 1011.
- [17] Sjoerdsma, A.: Newer Biochemical Approaches to the Treatment of Hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, **88**, 933.
- [18] Sjoerdsma, A.: Relationships Between Alterations in Amine Metabolism and Blood Pressure. *Cir. Res.*, 1961, **9**, 734.
- [19] Goldberg, L. et al.: Pharmacologic Studies of the Actions of the Decarboxylase Inhibitor, Alpha-methyl-3, 4-dihydroxyphenylalanine, in the Dog. *Nature*, 1960, **188**, 502.
- [20] Hess, S. M. et al.: The Effects of Alpha-methyl-dopa and Alpha-methyl-*m*-tyrosine on the Metabolism of Norepinephrine and Serotonin in Vivo. *J. Pharmacol.*, 1961, **134**, 129.
- [21] Hess, S. M. et al.: Effect of Alpha-methylaminoacids on Catecholamines and Serotonin. *Fed. Proc.*, 1961, **20**, 344.
- [22] Porter, C. C. et al.: Some Biochemical Effects of Alpha-methyl-3, 4-dihydroxyphenylalanine and Related Compounds in Mice. *J. Pharmacol.*, 1961, **134**, 139.
- [23] Kuntzman, R. et al.: Combined Use of Alpha-methyl-*m*-tyrosine and Reserpine to Associate Norepinephrine with Excitation and Serotonin with Sedation. *Fed. Proc.*, 1961, **20**, 308.
- [24] Kuntzman, R. et al.: Blockade in Vivo of Dopamine Beta-hydroxylase by NSD 1024 and NSD 1034, Isosteres of Alpha-methyl-*m*-tyrosine. *Fed. Proc.*, 1962, **21**, 365.