

漫談Serotonin

施宏哲

前言

筆者在多年從事於中樞神經系統的研究中，曾參與各種精神藥物、迷幻藥系之研究，得知生活在目前社會繁雜且緊張的日子裡，各種文明病幾乎都與中樞神經系統的變化脫離不了關係，欲對中樞神經系統加以深入研究的話，則離不開神經化學傳遞物(Neuron Chemical Transmitter)之變物，所謂神經化學傳遞物則包括了Serotonin, Norepinephrine, Epinephrine, Dopamine, Histamin……等，為何這些物質被稱之為神經化學傳遞物呢？因為它們能滿足以下四個條件：

- (A)當神經被刺激時，在神經末梢可以收集到並能鑑定出該物質的存在。
- (B)將該化學物質直接注射到體內時，在生體上所產生的生理反應，與直接刺激該神經時所得的反應是相類似的。
- (C)該物質的作用可被專一性的拮抗劑所阻斷，亦即該物質有專一性的接受器(Receptor)。
- (D)在神經末梢的部位，有該物質的酶存在。

在本文中，將針對下列幾點來探討中樞神經與Serotonin(5-HT)的關係。

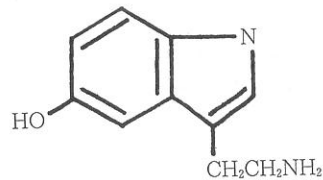
- ①Serotonin的發現與歷史
- ②Serotonin分布的情形
- ③Serotonin在中樞神經系中的作用
- ④如何於藥理學的領域中研究Serotonin

Serotonin的發現與歷史

Serotonin: 5-Hydroxy tryptamine (5-HT)

中山醫學院藥理科副教授
日本東京醫科大學醫學博士

化學名：3-(2-aminoethyl)-5-indolol
分子量：176.2



“Serotonin”這個名辭在西元1890年就被Nicholas提出，他認為Serotonin是位在消化道粘膜中chrom親和細胞內，換句話說，就是存在於Enterochromaffine細胞內，如今，已充分的明白Enterochromaffin細胞是廣泛的存在哺乳類動物、兩棲動物、魚類……等動物消化道的上皮細胞中。

為什麼Serotonin廣被人們所注意呢？其原因是Serotonin與人體分泌的機能有密切的關連性存在。

1933年，義大利人Vialli和Erspamer等，從兔子胃粘膜抽出物理分離出一種稱為Enteramine的物質，後來利用化學性質和生物學之特性詳加探討，證明出此物質與哺乳類動物胃腸粘膜的Enterochromaffin細胞所分泌的物質相同。直到1946年利用Indol反應，更再進一步的檢定出此一物質是屬於Indol-alkylamine的一種。1951年再利用chromatography法探討其化學結構，1952年使用呈色反應以及對藥理作用的研究，確認該物質與5-Hydroxytryptamine是相同的。

另一方面，以完全不同的角度來加以研究，1948年Page等人將牛血清中的昇壓物質單獨的分離出來，並將其命名為Serotonin，於1949年針對此Serotonin的溶解度，紫外線吸收，電位測定，呈色反應……等化學性質作一系列的檢索，得知它是屬於Indol的衍生物，並一致推定它是5-oxyindolethylamine，後來再將此複鹽之Indol部分分離，並改命名為Serotonin，後來再將此Serotonin的化學結構經由合成的實驗確認此Serotonin與5-Hydroxy Tryp-

tamine是相同的。

經由以上兩個完全不同方向的研究，直到西元1952年才證實Enteramine與Serotonin是完全相同的東西。

化學性質

5-HT的化學名：3-(2-aminoethyl)-5-indolol其分子量為176.2，平常均以Creatine Sulfate鹽類的形態存在，此時分子量為405.4，亦即1mg Serotonin Creatine Sulfate含有0.43mg純5-HT，本品為白色平板狀結晶，熔點為212°C~216°C，可溶於水，在27°C時之溶解度為20mg/ml，很容易溶於冰醋酸，但在alcohol中卻是僅僅微溶而已。幾乎不會溶解於ether acetone, chloroform……等有機溶媒裡，在PH=7.4時，其油：水分配係數為0.00035、0.1mole的水溶液其PH=3.6，在酸性溶液中較為安定，相反的在鹼性溶液中則不安定，容易被氧化而變成紫褐色，以螢光反應為最實用的化學定量法，其水溶液在波長330m μ 時會有螢光出現。

Serotonin分布的情形

Serotonin廣泛分布於自然界中，在未成熟的香蕉、鳳梨裡面含有50—60mg/g極大量的5-HT，這種含量隨著果實的成熟而減少，在果實成熟時Serotonin的含量約只有20 μ g/g左右。

在動物界方面，無脊椎動物之軟體動物、腔腸動物、甲殼類、蜘蛛類等亦含有多量的5-HT，於脊椎動物中除了哺乳類動物之外，兩棲類的青蛙、蛤蟆之皮膚裡亦含有大量的5-HT，於哺乳類動物的生體內消化管裡含有多量的5-HT，人體內消化道裡所含有的5-HT量相當於全體的90%，而此部位的5-HT幾乎完全是含在Enterochromaffine細胞內，但是於大白鼠及小白鼠的mast cell內（肥滿細胞）亦含有Serotonin與Histamine此外諸如血小板、中樞神經系內亦都含有Serotonin，其他的臟器內，則含量非常的微小。

哺乳類動物體內貯有5-HT的部位是①消化管粘膜，②血小板，③中樞神經系。

①消化管粘膜

含在消化管裡面的5-HT，大部分是位於粘膜層的Enterochromaffine細胞內，而此細胞內5-HT的濃度又因動物種類的不同而有所差異，一般位在12指腸的Enterochromaffine Cell內5-HT的含量為4.1~5.9 $\times 10^6$ μ g左右，而Enterochromaffine Cell內的5-HT則貯藏在直徑500~5000 \AA 的Enterochromaffine granule內。

②血小板

血液內的5-HT是當血液在進行凝固的過程中，由血小板裡游離出來，不存在於正常循環流動中的血液內，哺乳類動物血小板內5-HT的含量也因動物種類之不同而有

差異，兔子含有最高濃度的5-HT（10.0 μ g/10⁹血小板）而天竺鼠、大白鼠則含量極少（0.3 μ g/10⁹血小板）血小板內的5-HT貯存在直徑500~1500 \AA 電子密度很高的濃染顆粒中，其濃度在兔子是210mole/mg蛋白質左右。

③中樞神經系

雖然哺乳類動物有消化道內胃腸管壁之Enterochromaffin Cell是貯存Serotonin的主要部位，但是腦內、血小板、脾臟……等也含有多量的5-HT，在肝臟、肺臟、骨髓、胰臟、以及甲狀腺內亦或多或少的被發現，然而於橫紋肌、副腎裡就未曾發現過有5-HT的存在。

歷經Twarog、Page、Zetter等人從狗和大白鼠的腦內實驗確認出，中樞神經系的組織中，確實存在有Serotonin而含量最多的地方則是位於皮質部，其中要以下視丘部為中心的間腦和中腦區含量較多，因為他們當時的實驗工作幾乎只限於生物學的檢定，所以沒能及時發現出末梢神經組織內亦含有Serotonin在這個實驗當中，他們沒有考慮到中樞神經系血管中之血液含有多量的Serotonin的事實，其後另有一位名為Bogdanski的研究者，於1956年以螢光反應法，對5-HT做微量的定量實驗，檢測出Serotonin於哺乳類動物腦內的分布區域，同時亦檢測出與Serotonin合成有關的酵素5-Hydroxy tryptophan decarboxylase。在腦幹、扁桃核、下視丘部……等都含有高濃度的Serotonin，Serotonin的含量與5-Hydroxy tryptophan decarboxylase的分布是呈相互平行的關係存在。

然而腦內Serotonin的含量並不是保持著一成不變的，以小白鼠為例，覺醒狀態中5-HT的含量較睡眠中的含量為低，又腦組織內5-HT含量的分布，大約60—70%是存在Midlechrondria，再以貓為例，脊髓內的白質部位含有120 \pm 15m μ g/g。而灰質部位內則含有460 \pm 23m μ g/g。

於今充分的了解明白神經末梢含有高濃度的Amine，它是被用來當做傳遞作用的，將它稱之為Amino-Neuron，因此就將含有5-HT的Neuron稱之為5-HT Neuron藉由螢光組織化學的技術將Amino-Neuron內螢光的分布情形加以檢索之後區分為細胞體、軸索、神經末端等三部分，再利用KMnO₄對5-HT Neuron的終末端加以染色時，可現到含有種種電子密度高且大的粒子存在，這種情形在軸索以及細胞體內部都可以看到。在螢光顯示較強的部位稱之為Synaptic Vesicles (SV) 這個部位可視為是神經細胞內傳達物質所存在的地方。兔子腦幹部的Synapsus小胞內5-HT濃度大約為12ng/mg蛋白質。

對中樞神經系內Serotonin Neuron的走向研究是利用Amine螢光組織化學法來研究，針對大白鼠的中樞神經系加以探討，得知5-HT Neuron的細胞體是位在下位腦幹部



縫線核 (Raphe Nucleus) 裡，其中由中腦、橋腦的縫線背側核、正中核……等出來的纖維往上行，其軸索則往外側視丘領域，特別是內側前腦的地方進行，直到新皮質、大腦邊緣系、視丘、新線條體的地方。另一方面是往下行的，由延髓的縫線核開始，往脊髓的前索以及側索表面往下行直到交感神經性側柱與外側運動區的末端為止。

Serotonin在中樞神經系中的作用

5-HT能抑制大腦皮質、嗅球、海馬、間腦以及小腦的自發放電作用，另一方面5-HT對脊髓外側膠狀體，中腦網樣體會同時出現抑制與興奮的作用，對中腦縫線核加以低頻度的刺激時，腦波會出現鎮靜與睡眠的波型，若更甚的將縫線核加以破壞，則會有覺醒波出現，又投與5-HT時，腦幹網樣賦活系的刺激閾值會上升，由以上的事實可知5-HT Neuron有抑制覺醒狀態的作用，再經多方面的研究得知5-HT Neuron是誘發出徐波睡眠所必要的纖維。

將雄性小白鼠作長期隔離飼養後，會見到其具有互相鬥爭之行為，經證明得知這與5-HT Neuron活動度的低下有關，又，設法使貓腦內5-HT的含量減少後，則面對其他正常5-HT含量的貓，有防禦的行為出現，將含有大麻成分的飼料給大白鼠吃後，再經隔離飼養，則會顯出其具有撲殺小白鼠的行為，這些行為都是5-HT Neuron活動度降低時的表徵。以電流刺激大白鼠的縫線核時，其自發運動會減少且呈現出鎮靜或睡眠的狀態，相反的，若對縫線核加以破壞，則自發運動量顯明的增加，由此現象可知5-HT Neuron對動物的一般行動是具有抑制的作用，又5-HT Neuron對雄性大白鼠的性行為有抑制性的調節作用。然而對猴子及人類則不具有此種行為：而位在松果體及下視丘部的melatonin具有抑制性行為的事實，因此我們亦可將5-HT的作用視為是melatonin的二次作用。

5-HT對末梢的感覺神經終端加以刺激後，會使中樞神經系裡對痛覺刺激的感受性降低，用大白鼠來作實驗，當腦內5-HT含量減少或中腦縫線核被破壞時，痛覺的閾值便會降低，在此時，若投與5-HT後，此痛覺閾值降低的現象即會消失，但是此種現象只出現在大白鼠的身上，其他如兔子、小白鼠則無此一現象。

溫血動物體溫的調節是由位於視丘下部的體溫調節中樞來調節，在視丘下部裡面存有許多5-HT Neuron的終端，因此，我們亦可推定出這種5-HT Neuron與體溫的調節亦有關連，有多數的研究者指出，將5-HT做腦室直接投與時，發現到猴子、狗、貓、小雞……等會使體溫上升，相反的於牛、綿羊、山羊、兔子、大白鼠、小白鼠則會降低體溫。

如何在藥理學的領域中研究Serotonin

具有5-HT抵抗作用的藥物—LSD，會使人引起精神分裂症，所以在5-HT剛被發現時，就有人在探討，中樞5-HT Neuron的異常是否是導致精神分裂病的主因，精神分裂病患者的尿中5-HIAA的含量不多（5-HIAA是5-HT的代謝產物）而含有較多N-methyl體的5-HT，又如抗精神分裂病的藥物如：(Spiroperidol)，均具有阻斷5-HT receptor的作用，由此一事實，於是有人提倡精神分裂病的成因與中樞5-HT Neuron活動度的變化有關。利用兔子與大白鼠等做動物實驗時得知憂鬱症的發生是由於5-HT Neuron活動降低時所引起的，而躁病是N-Adrenaline Neuron的活性增加所引起的。

於實際進行Serotonin的研究時，多少總會遇到一些問題，其中最重要的即是要如何使5-HT能通過B-B-B，因為5-HT要通過B-B-B是困難的，除了小白鼠之外，幾乎所有的動物中都無法以一般給藥的方法而將Serotonin運送到中樞的部位，因此，在做有關Serotonin的實驗時我們可以使用Serotonin Sulfate或使用Serotonin的前驅物5-HTP (5-Hydroxytryptophan) 使Serotonin能進入到中樞神經系內。以下所介紹的是有關Serotonin在藥理學領域中研究的方法，首先我們要認定以何種投與方法（皮下、口服、靜注、腦室直接、側腦室內注射……等）然後再依實驗的需要，選擇適當的動物（Ex. 小白鼠、大白鼠、天竺鼠、貓、兔子、狗、猴子……等）而再尋求觀察的對象，特別對其Behavior以及其所接受的影響來作檢討。

- (a) Naive Behavior的觀察。
- (b) 一般藥理作用的觀察，特別是對自發運動的觀察。
- (c) 條件反射的觀察。
- (d) 腦波學的觀察。
- (e) 觀察體溫的變化及其影響。
- (f) 物質代謝及其影響。
- (g) 神經傳遞機構與Serotonin游離和貯留的關係。

結論

以上所談有關Serotonin的問題，無論是5-HT的發現，Serotonin於中樞神經系裡的分布，及其存在的意義，都是以實驗的結果為依歸來說明的，也就是說要利用多種動物對其Behavior，條件反射，腦波的檢索來針對Serotonin於中樞神經系中作用的研究，但是，Serotonin是個複雜且有多方面生理活性的物質，它不但具有神經傳遞的功能，對精神的活動亦深具影響，雖然至今已有不少的研究者提出相當多的報告來闡述相關的問題，可是仍有不少無法充分了解的地方殘存著，對藥理學研究者而言，Serotonin這個物質，無論在精神上或神經藥理上來看都是極有趣的問題，能夠充分了解到Serotonin與中樞神經系機能之關係，才是最重要的研究方向。

參考

1. Boggs 182.
2. Page Chic
3. T. S. of char clin.



參考資料

1. Bogdanski, D.F., et al: J. Pharmac. Exp. Ther. 122. 182. 1958.
2. Page, I.H.: Serotonin, Year Book Medical publishers. Chicago. 1968.
3. T. Shibuya: Pharmacological studies of the detection of catecholamine neurons in the rat brain and changes with psychotropic drug treatment. Int. J. clin. pharmacol 16 (1978) No. 12.
4. 渋谷健: 新薬理学入門 日本南山堂 1983
5. 藤原元始: 医科薬理学 日本南山堂 1986
6. Bertram G. Katzung; Basic and Clinical Pharmacology 1989.
7. 施宏哲 選擇的Serotonin- S_2 拮抗薬に関する薬理学的研究—Ketanserine の降圧作用と中枢神経系への影響—東医大誌46巻5號 1988年9月。