

抗炎藥之理論作用機轉

林瑞生 李靜慧* 吳麗娟**

前言

當今抗炎藥之作用機轉大多數為推論性的理論，因目前尚無適當的研究方法可使用於人類，所以只能根據臨床前的實驗數據，來解釋其臨床作用。在討論作用機轉前，讓吾人對發炎先有個概略的了解。發炎可分急性發炎和慢性發炎。急性發炎有紅、腫、熱、痛之症狀，此乃發炎介體如組織胺 (histamine)、基寧 (kinin)、前列腺素 (prostaglandins)、白三烯素 (leukotrienes)、和水解酶 (hydrolytic enzyme)^(1,2,3,4)等自發炎細胞釋放出來所造成的。慢性發炎，其主要症狀為組織功能不全或喪失，此和免疫有關。

當致炎物 (可能為細菌、病毒、受傷等)，促使發炎細胞釋放發炎介體造成組織之微血管擴張，以及通透率增加而造成急性發炎後，多形核白血球 (PMN) 可由血管轉移到發炎組織⁽⁵⁾，其目的在吞噬致炎物，但其亦可能分泌水解酶而造成宿主組織的傷害或使其轉變成抗原性。單核白血球緊跟在PMN之後，亦轉移到發炎組織，並被活化轉變為巨噬細胞，其吞噬致炎物之能力遠比PMN大⁽⁶⁾。大部分急性發炎症狀在此二類細胞之協力合作下可消失，組織也恢復正常。所以急性發炎為一種有益的防禦反應，任何減輕或消除急性發炎的治療需小心進行，甚至不必要。但急性發炎如何轉變為慢性發炎呢？此可能單核白血球或其它輔助細胞和淋巴球交互反應而激活免疫系統，最後產生抗體所造成的⁽⁷⁾。抗原可能為細菌之細胞壁成分，病毒粒子，或經破壞之宿主組織，或上述成分聯合而成。如免疫反應不被激發，則慢性發炎不會產生。

中山醫學院藥理科主任、*助教、**技術員

抗炎藥之作用機轉

抗炎藥之作用機轉可分成生化機轉和細胞 (或) 免疫機轉二方面加以討論。

A. 生化機轉

1. 能量代謝之影響 (energy metabolism)

在1950年代末期到1960年代初期，認為發炎需消耗相當多的能量，而阿斯匹林 (aspirin) 類藥亦被證實可抑制氧化磷酸化反應 (oxidative phosphorylation) 而減少能量的產生⁽⁸⁾。但到1970年代早期，又有人主張阿斯匹林類藥可抑制cyclooxygenase活性而減少前列腺素 (PGs) 的合成，所以有消炎作用，也因此導引研究一窩蜂的往此方向進行。抑制能量代謝之主張亦日漸沈寂，但隨著生化知識的日漸發展，知道許多酶和受質參與能量的合成。所以抗炎藥物對能量合成過程之影響又被重新考慮，目前許多人從事細胞吞噬、移動時其HMP Shunt (Hexose Monophosphate Shunt) 如何利用葡萄糖之研究，但抗炎藥和這些生化變數之關聯尚無法在臨床上證實。

2. 抑制水解酶 (hydrolytic enzyme)

在溶體 (lysosome) 內，含有許多水解酶，所以許多人研究抗炎藥和水解酶之關係。也證實許多抗炎藥可抑制水解酶，尤其膠原酶 (collagenase)⁽¹¹⁾，可惜其所需之濃度遠高於血中濃度。吾人知道許多抗炎藥可和血漿蛋白高度結合，所以實際在細胞間液中的游離抗炎藥濃度不大可能高於血中濃度，所以此點備受爭議。

3. 抑制花生四烯酸之代謝 (arachidonic acid metabolism)

大多數的非類固醇類抗炎藥 (NSAID) 可抑制前列腺素合成酶而減少前列腺素的合成⁽¹²⁾。其在體外實驗產生此種抑制之作用濃度，雖可和血中濃度良好配合，但是否可和發炎位置之組織濃度相吻合，則尚未清楚。

a. 前列腺素合成酶 (cyclooxygenase)

許多抗炎藥可和cyclooxygenase之活性中心結合而減



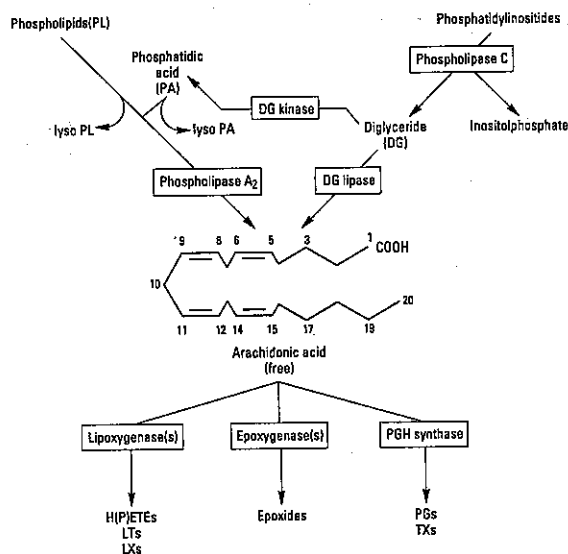
少其活性⁽¹³⁾。如阿斯匹林，可使cyclooxygenase之活性中心乙酰化(acetylation)而抑制之。其它抗炎藥相信能以其疏水基和酶之活性中心結合。抗炎藥除了抑制cyclooxygenase活性外，尚可抑制其它前列腺素合成酶和代謝酶，如Sulfasalazine在臨床濃度可抑制15-hydroxy-dehydrogenase。

b. 白三烯素合成酶(lipoxygenase)

Lipoxygenase可促使花生四烯酸轉化為各種經基化合物，如白三烯素。白三烯素有很強的藥理作用。如LTC₄、LTD₄既所謂的慢性過敏反應物質(SRS-A)可引起強烈的支氣管痙攣，LTB₄則和發炎息息相關⁽¹⁴⁾，其為目前所知的最強趨化物(chemotacticagents)，所以能誘發強烈的急性發炎反應。另外HETE(hydroxyeicosa tetraenoic acid)亦被認為參與發炎反應，但由於目前尚未有純的lipoxygenase抑制劑，所以無法證實抗炎藥可抑制此酶和白三烯素系統之理論。

c. 磷脂酶A₂(phospholipase A₂)

類固醇(steroids)可促使macrocortin(或lipomodulin)合成¹⁵，轉而抑制磷脂酶A₂，此點被認為類固醇的消炎作用機轉之一，因抑制磷脂酶A₂可減少前列腺素和白三烯素的生成(如圖一)。但是否各種類固醇均能促使lipomodulin生成？目前支持的數據似乎太少。然而具有選擇性之磷脂酶A₂抑制劑，可能為相當有用的抗炎藥，所以這個領域仍然相當吸引人。



圖一：花生四烯酸之釋放和代謝途徑，類固醇可經由lipomodulin抑制磷脂酶A₂(phospholipase A₂)活性，因而減少前列腺素和白三烯素之生成。

d. 抑制自由基(free radical)之生成

花生四烯酸受氧化會產生多種自由基⁽¹⁶⁾。自由基在生化和化學領域上被研究得相當多，亦有一些藥可抑制自

由基的生成，但體外(in vitro)試驗和體內試驗(invivo)之數據無法吻合，甚至相互矛盾，所以抗炎藥之機轉為抑制自由基產生，在目前只是可能的階段。

B. 細胞機轉

1. 多形核白血球(PMN)

PMN為第一個到達發炎位置的細胞⁽¹⁷⁾，其可吞噬致炎物，亦可能產生自由基和釋放溶體酶而使發炎惡化，或可能破壞組織蛋白質，而使之具有抗原性，此種抗原性宿主蛋白質一旦呈現，免疫輔助細胞便會優先活化淋巴球系統而產生免疫反應，所以如藥品能調整吞噬作用，或限制PMN從血流中移到發炎組織，均可能有消炎作用。但需記住，發炎為保護作用，此過程的持續進行有其必要性，所以不能將PMN之功能和轉移完全消除。

2. 單核白血球(monocytes)

單核白血球被認為發炎反應之中心細胞⁽¹⁸⁾。因此，如藥品能抑制其移動或功能，對發炎將相當有療效。有幾種藥被做為這方面的探討。可惜實驗數據相當紛歧，但非類固醇抗炎藥對其趨化性抑制之研究，體外和體內實驗之結果尚能吻合。單核白血球可當作輔助細胞，激活淋巴球系統，其亦可吞噬和產生自由基，抗炎藥是否能抑制這些功能？均尚在探討中。

3. 淋巴球(lymphocytes)

在非類固醇抗炎藥中，有少數藥能作用在免疫系統，如penicillamine、gold salts、chloroquine和dapsone被稱為第2線藥，但其如何影響免疫系統，則尚未清楚。

討論

非類固醇類抗炎藥(NSAID)作用機轉之理論，很明顯地隨著科學的進展應運而生。從抑制能量代謝，轉到抑制溶體酶，緊跟著為抑制前列腺素之合成，最近則進展到細胞機轉之探討。這些理論之根據，大部分來自體外實驗，研究者常有自己的一套實驗方法，此外被用來探討之藥品種類，濃度範圍亦相當繁多，所以如比較其研究結果，呈現相當紛歧，甚至結果相反，所以爭議不斷。但可確定的是大多數抗炎藥不可能只有單一機轉，其能從多方面影響發炎系統，因而產生消炎作用，尤其對急性發炎特別有效。但很遺憾的是對慢性發炎尚無藥品能迅速和實質的改善之。

由於對整個發炎過程，吾人日漸了解，所以漸能設計出特殊的試驗方法。無疑地，強效且具有專一性作用機轉之抗炎藥，將被陸續發現。

結論

1. 當代抗炎藥之作用機轉不可能單一化。
2. 似乎大多數的抗炎藥，具有影響多種生物活性之作



用，而這些作用中，許多有臨床上之消炎價值。

3. 希望將來對發炎過程的了解，發展出更有用的試驗方法，以及研究出更具專一作用的消炎藥。

參考資料

1. W.G. Spector and D.A. Willoughby (1957): *J. Pathol. Bacteriol.*, 74: 57.
2. R.B. Zurier, G. Weissmann, S. Hoffstein et. al. (1973): *J. clin. Invest.*, 53: 297.
3. R.L. Kline, J.B. Scott, F.J. Haddy et. al. (1973): *Am. J. Physiol.*, 225: 1051.
4. J.R. Kline, J.B. Scott, F.J. Haddy et. al. (1973): *L. Am. J. Physiol.*, 225: 1051.
5. H.W. Florey (1970): in *General Pathology* (H.W. Florey, ed.) Lloyd-Luke Ltd., London, p40.
6. W.G. Spector, M.N.-I. Walters, and D.A. Willoughby (1965): *J. pathol. Bacteriol.*, 90: 181.
7. L.E. Glynn (1968): *Ann. Rheum. Dis.*, 27: 105.
8. M.J.H. Smith and S.W. Jeffrey (1956): *Biochem. J.*, 64: 589.
9. K.R. Ratzan, D.M. Musher, G.T. Keusch et. al. (1972): *Infect. Immun.*, 5: 499.
10. E.L. Becker (1976): *Am. J. Pathol.*, 85: 385.
11. A. Janoff and J. Scherer (1968): *J. Exp. Med.*, 128: 1137.
12. J.R. Vane (1971): *Nature New Biol.*, 231: 232.
13. R.A. Scherrer (1974): in *Antiinflammatory agents*, Vol. 1 (R.A. Scherrer and M.W. Whitehouse, eds.), Academic press, New York.
14. A.W. Ford-Hutchinson, M.A. Bray, M.V. Doig et. al. (1980): *Nature*, 286: 264.
15. F. Hirata, E. Schiffmann, K. Venkatasubramanian et. al. (1980): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 2533.
16. K.D. Rainsford and B.P. Swann (1983): in *The Biochemistry of Active Oxygen* (J. V. Bannister and W.H. Bannister, eds), Elsevier, New York, P105.
17. G. Weissman (1982): *J. Lab. Clin. Med.*, 100: 322.
18. E.A. Kitchen, W. Dawson, K.D. Rainsford et. al. (1985): in *Antiinflammatory Drugs* (K. D. Rainsford, ed.), C.R.C. Press. Boca Raton, Florida, p50.