

本系列介紹一些有趣的科技大發現與發明故事，這些靈機一動的突破思維常帶來創新的工具、方法、理論等，也促進了人類的福祉。

一氧化氮醫學

■ 林天送

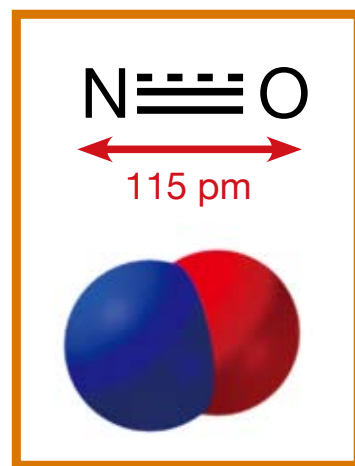
一氧化氮不須透過受體的中介進行訊息傳遞，它能獨來獨往，像遊魂般從細胞膜穿透過去，把訊息由中樞神經系統傳遞到深藏在細胞內的各種蛋白質。

十幾年前，一氧化氮只不過是一種帶有毒性的分子，被世界各國的環保單位列在黑名單上，它常在大氣汙染或抽菸噴氣中出現，也是酸雨的來源之一。二十幾年前，醫學界學者作夢也沒有想到人體會製造這個氣體小分子，而且是細胞傳遞信息和指令的分子。

小百科

一氧化氮是一個小氣體分子（NO，分子量是30），它帶有15個電子，是有奇數電子的自由基分子。氧化氮族有幾個兄弟（不同價數的氮）：有麻醉功能的一氧化二氮（N₂O）是正一價，NO是正二價，N₂O₃是正三價，NO₂是正四價，N₂O₅是正五價。它們各有不同的物理與化學性質。

1980年代，科學家發現人體能從精胺酸（基本胺基酸之一）藉由一氧化氮合成酶製造一氧化氮。因為一氧化氮帶有未配對的電子，所以穩定性低，這種高活性的分子就在人體裡扮演了許多不同的角色：能殺菌滅毒而有免疫功能，也能穿越細胞薄膜以滲透方式傳遞信息等。1998年，傅齊高（Robert Furchgott）、伊格納洛



一氧化氮的結構



因一氧化氮的研究成果而獲頒1998年諾貝爾生理醫學獎的傅齊高、伊格納洛及姆拉德（由左至右）。

（Louis J. Ignarro）和姆拉德（Ferid Murad）3位科學家因一氧化氮的研究成果而榮獲諾貝爾生理醫學獎。

靈機一動

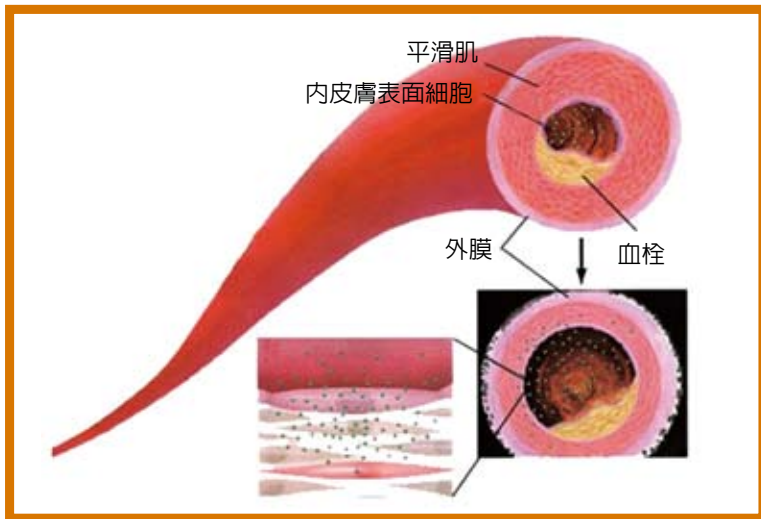
先來說個有趣的故事。話說一百多年前，當時開山鑽洞的工程經常使用硝基甘油當火藥，但是硝基甘油非常不穩定，常常發生事故，於是諾貝爾就發明了用硝基甘油當火藥時的安全配方，因獨家製造而獲大利，為了回饋社會便設立了諾貝爾獎。諾貝爾晚年罹患心絞症，醫生要他服用硝基甘油，他曾向好友發牢騷：「這真是命運在作怪，我的醫生竟然要我口服硝基甘油。」諾貝爾當時拒絕服用硝基甘油，他說硝基甘油會引起頭痛，並不認為硝基甘油能減輕他心絞症的痛苦。

不過，硝基甘油能治心絞症是醫學界眾所周知的事實，只是當時無人明白它的藥理。這個謎一直

到1977年才被揭開，那時候在史丹佛大學的姆拉德教授發現，人體的代謝過程會把硝基甘油分解成一氧化氮自由基，它能鬆弛平滑肌肉。他猜測這小氣體分子可能是調節細胞功能的重要分子，甚至會影響人體的內分泌，如激素。但是當時並沒有任何實驗能證明他的推測。一直到1980年，姆拉德的猜測才由傅齊高與伊格納洛用一系列的實驗加以證實。

在這之前，醫學界都認為能使血管鬆弛的神經傳遞物質是乙酰膽鹼。那時候，在紐約市的傅齊高正在研究藥物對血管的影響，他常常得到矛盾的實驗結果：同一藥物有時候會鬆弛血管，有時候又會縮緊血管。

有一天他注意到皮膚表面的細胞層參差不齊，他靈機一動推想可能血管的內皮層表面細胞遭受破壞，才使藥物失去鬆弛血管的功能，於是設計了一套精密詳細的實驗來求證他的推測。他把血管的內皮層除去，則乙酰膽鹼的功能盡失，只有當內



心臟血管阻塞（上圖）與硝基甘油供應一氧化氮（綠色）以鬆弛血管（下圖）。

皮層保持完整時，乙醯膽鹼才能鬆弛血管。

他的結論是：血管之所以會鬆弛，是因為內皮層細胞會產生一種能傳遞訊息的分子，使得心臟血管的平滑肌鬆弛。他把這傳遞訊息的分子命名為內皮層衍生鬆弛因子（endothelium-derived relaxing factor, EDRF），他的實驗也引起了一陣尋找EDRF真面目的狂熱。

一氧化氮的生理機制

1986年傅高齊的許多實驗，再加上在洛杉磯的伊格納洛的參與，獨立的實驗設計和分析才斷定EDRF就是一氧化氮。這奠定了一氧化氮的地位，創下人體能利用氣體分子在細胞間傳遞訊息的新觀念。而一百多年來硝基甘油能治心絞症的迷惑，也才有個正確的解釋。一連串的實驗確立了一套完整的一氧化氮生理機制。1998年諾貝爾獎審查委員會大概想以獎勵這個研究成果來回應諾貝爾先生的疑惑。

一氧化氮的整個生理機制，端賴它的自由基

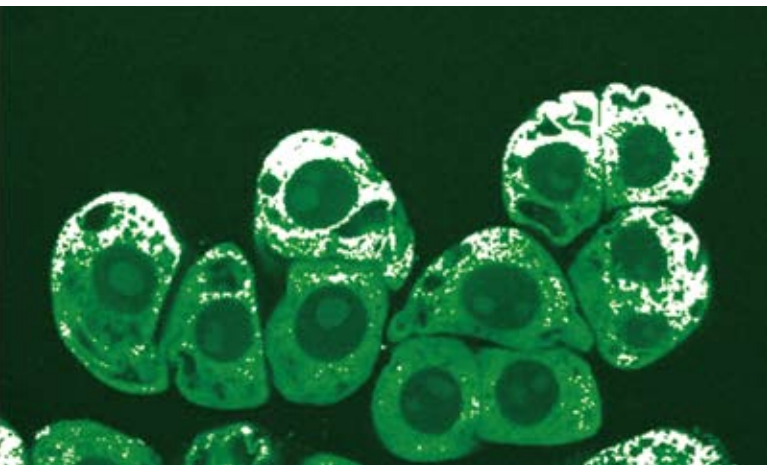
活性和小氣體分子的特性，使得一氧化氮不需透過受體的中介就能傳遞訊息。它能獨來獨往，像遊魂般從細胞膜穿透過去，把訊息由中樞神經系統傳遞到深藏在細胞內的各種蛋白質，包括激素和酶。

從細胞單元看，記憶和學習是靠神經細胞之間「送」和「收」的連繫。突觸前細胞負責送的工作，而突觸後細胞負責收的工作，這個機制是依賴一種逆行傳遞分子的參與，引起突觸後細胞的反應性，經由重複發射衝刺，使比下一次收信時來得強烈（利用長期增強作用的原理）。

1992年，科學家證實一氧化氮就是這個逆行傳遞者，而能進行記憶和學習的程序。一氧化氮能如此運作，完全是因為它是水溶性的小氣體分子，生存時間又短（幾秒鐘），所以能輕易擴散滲透過細胞薄膜，不像其他傳導物質須靠受體或有施放的限制，因而在神經訊息網中扮演相當重要的角色。

近代醫學的研究

短短的二十幾年，科學家發現一氧化氮扮演多種角色，藥廠也研發出一氧化氮生理與相關疾病的療法，如心臟病、肺部高血壓症、陽痿、腫瘤等。其中最受重視的是一氧化氮在免疫機制中所扮演的角色，在免疫系統中的一氧化氮是靠「誘發合成酶」的運轉，當有外物入侵時，免疫系統會活化巨噬細胞而產生一氧化氮，這是靠自由基的「毒」性，是「以毒攻毒」的原理。一氧化氮也會和氧自由基結合變成過氧亞硝基，毒性相當高，因此能殺死病毒、細胞。此外，它能和



細胞製造一氧化氮（白色）時的形態。

鐵硫蛋白結合，使病毒或細菌失去活性。

在筆者的實驗室裡，用小鼠做模擬，也證實了一氧化氮對免疫機制的重要性。例如多元脊髓硬化症是一種自體免疫疾病，筆者發現一氧化氮的含量會影響病情。此外，心臟器官移植實驗一般都有組織排斥的問題（免疫系統），但如果移植前先注入能降低一氧化氮產量的藥物，就能降低器官的排斥問題。

又如敗血休克症的急救，細菌的感染會帶來敗血或循環休克，在這種情況下，一氧化氮扮演壞蛋的角色。白血球為了殺菌滅毒會釋放大量一氧化氮，也就鬆弛了血管，這會引起血壓大降，患者可能會暈迷不醒。但是明瞭一氧化氮的角色後，在急診處理上的一個步驟是抑制一氧化氮的生產，也就是引進抑制一氧化氮合成酶功能的藥物。

掌聲回響

一個小小的氣體分子竟然有如此廣泛的生理功能，更妙的是，人體可以藉由合成酶從精胺酸製造一氧化氮，大出科學家的意料。這項發現使得科

學家也開始注意到其他小氣體分子的生理功能，如霍浦金斯大學醫學院的教授就報導一氧化碳（另外一種有毒性的氣體）在許多生理機制上所扮演的角色。因此一個突破的發現能打破傳統的看法，而可以大大地提升醫學科學的水準。

近代醫學研究都以追蹤「分子」的生理機轉來探討病理，「自由基」的活性和生理功能是目前基礎醫學的一個重要課題。科學的進展使得許多以前無法了解的疑惑都能慢慢地獲得答案，但是也得依賴新的嘗試、新的創意，才能推動一個新的研究領域。

林天送

美國華盛頓大學（聖路易市）化學系

深度閱讀資料

Ignarro, L. J. and F. Murad (1995) Nitric oxide: biochemistry, molecular biology, and therapeutic implications. In: *Advances in Pharmacology*, Vol. 34, pp. 1-516, Academic Press, New York, NY.

Lin, R. F., T. -S. Lin, R. Tilton and A. H. Cross (1993) Nitric oxide localized to spinal cords of mice with experimental allergic encephalomyelitis: an electron paramagnetic resonance study, *J. Exptl. Medicine*, **178**(2), 643-648.

Worrall, N. K., W. D. Lazenby, T. P. Misko, T. -S. Lin, C. P. Rodi, P. T. Manning, R. G. Tilton, J. R. Williamson and T. B. Ferguson (1995) Modulation of in vivo allereactivity by inhibition of inducible nitric oxide synthase, *J. Exptl. Medicine*, **181**(1), 63.

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/

http://en.wikipedia.org/wiki/Nitric_oxide