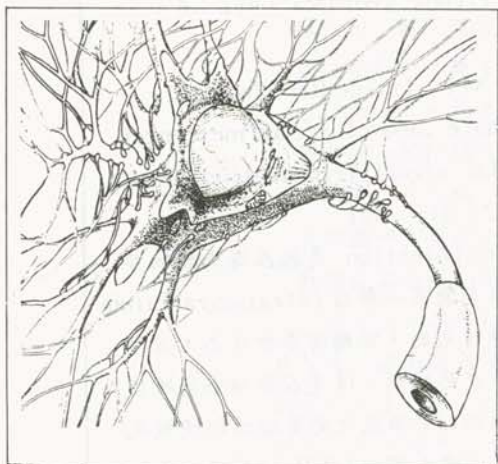


呼吸道

之NANC神經系

柯文昌 教授



甲、緒言

自主神經系統遠比想像中複雜得多，除了傳統藥理學所認為的 adrenergic 及 Cholinergic 外，現在又有所謂的 Non adrenergic noncholinergic (簡稱 NANC) 神經，它的傳遞物 (transmitter) 是什麼，存在

的生理意義又是什麼，至今仍然是個謎。十九世紀末期 Langley 及 Anderson¹ 首先注意到骨盆神經 (Pelvic nerve) 受刺激所引起的膀胱反應是“具阿托品抗藥性的 (atropine resistant)”，之後於 1898 年 Langley² 又發現使用阿托品遮斷因迷走神經受刺激所引起的 cholinergic system 之興奮後反而會出現對胃的抑制，然而一直到 1960 年代 NANC 神經的存在才確定³，NANC 的神經支配首先被描述的是胃腸道，之後有尿道生殖及心臟血管系統，由於呼吸道在胚胎學上屬於前腸道 (foregut)，所以 NANC 的神經分布被發現存於呼吸道並不稀奇。前年 Heymans institute of Pharmacology in Ghent 組織一個呼吸及胃腸道 NANC 神經研討會，並有會報出版⁴。

呼吸道 NANC 神經首先在離體的天竺鼠氣管以電區域刺激 (electrical field stimulation) 選擇性地活化內部神經而發現，它的初發收縮反應可為阿托品 (atropine) 遮斷，而接下來的鬆弛反應僅能部分地被 propranolol 遮斷，因此這個鬆弛反應主要是受 NANC 抑制性的神經所控制，此後在各種動物氣管就屢有發現，如表一⁵ 所示。

在人類氣管的此項 NANC 抑制性神經系統被認為很重要，譬如這個抑制系統的經路 (Pathway) 有什麼缺陷，以致其功能不能發揮，就有可能出現氣喘或過度反應，這個抑制系統也控制其它的功能，包括黏液分泌及支氣管血流⁶。

註 1：1967 年 Said 和 Mutt 二人發現由哺乳動物的肺中可以提煉萃取出具有高度血管活性作用 (Uasoactive) 的物質，而經過進一步的實驗證明，這些具有血管活性的物質，除了我們平時所熟知的組織胺或前列腺素外，尚有一些「胜」(peptide)，於是 VIP (

TABLE 1. SPECIES DISTRIBUTION OF THE AIRWAY NANC INHIBITORY SYSTEM

SPECIES	IN VITRO	IN VIVO	REFERENCE
NON-PRIMATES			
GUINEA PIG	+	±	Coburn and Tomita (1973); Coleman and Levy (1973); Chesrown et al. (1980); others (see text)
CAT	+	+	Altieri et al. (1984b); Diamond and O'Donnell (1980); others (see text)
SHEEP	+	n.d.	Sheller and Brigham (1982)
COW	+	n.d.	Cameron et al. (1983); Palmer et al. (1985b)
HORSE	+	n.d.	Richardson (personal communication)
RABBIT	+	n.d.	Satchell (1982)
CHICKEN	+	n.d.	Bhatla et al. (1980)
RAT	-	n.d.	Satchell (1982)
DOG	-	-	Russell (1980); Hendrix et al. (1983); others (see text)
PIG	-	-	Leff et al. (1985)
PRIMATES			
MONKEY	+	+	Satchell (1982); Altieri et al. (1984c)
BABOON	+	n.d.	Middendorf and Russell (1980)
HUMAN	+	n.d.	Richardson and Beland (1976); Davis et al. (1982); others (see text)

Vaso active intestinal peptide) 便被發現了。

註2：後來經過深入研究，VIP 漸漸被揭開神秘的面紗，隨之其被發現，有關自主神經系（

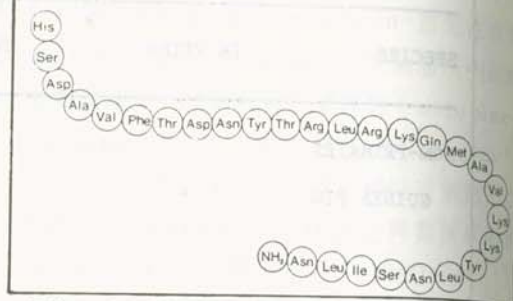
ANS)的傳統分類，漸漸有了新說法的建立，那就是NANC—system (non-adrenergic)

乙、傳遞物未明， 但可能與氣喘有關

NANC 抑制神經系的傳遞物是什麼？

Burnstock 起初認為是 Purine nucleotides 如 adenosine triphosphate 或 adenosine，它們有可能是腸管的傳遞物質，並且也擬似 NANC 受刺激的某些反應⁷，而在氣管就不像有它們的存在，因為 Purine antagonist 不能遮斷 NANC 的抑制作用⁸⁻¹⁰。而 neuro-peptides 若說是傳遞物質的可能性就較大，現在有較具說服力的證據說 vasoactive intestinal peptide (簡稱 VIP) 是腸管的傳遞物，在人類的氣管也有豐富的 VIPergic 的分布，目前 VIP 是人類離體支氣管中最強的鬆弛物質¹¹，但對末稍小支氣管却没有作用，此點與小支氣管要比支氣管的 VIP 受容體少或缺有關，也可能跟小支氣管的 NANC 抑制性神經分布減少有關。其它的證據如刺激天竺鼠氣管則 VIP 會釋放，又如預先用 VIP 之抗體溫孵處理就會減少 NANC 之反應¹²⁻¹³。雖然如此，要證明 VIP 是傳遞物必須等到特异性拮抗藥 (specific antagonist) 發現才行，再說目前也有一些證據不支持它是傳遞物的說法；譬如 VIP 用最大的有效量之後，再電刺激 NANC 神經仍然有抑制性的鬆弛反應¹⁰，反之若電刺激 NANC 抑制性神經使鬆弛反應達到最大時，再外加 VIP 一樣會產生更進一步的鬆弛，此外，若用蛋白分解酵素如 α -chymotrypsin 對外加的 VIP 可消除貓氣管的鬆弛

Fig.1 MOLECULAR FORMS OF VIP



反應，但不能消除 NANC 抑制性神經受刺激所引起的離體貓氣管或支氣管的鬆弛反應¹⁴，臨床上亦有報告指出直接噴 VIP 於咽喉亦很少或無支氣管的擴張作用¹⁵，雖然一些不明處尚多如藥的劑量、藥的感受性及受容體之有無等等，但至今 VIP 是否為 NANC 抑制神經系的傳遞物仍然是個啞謎。此外，NANC 抑制性神經尚可釋放其它 Peptides 如 Peptide histidine Methionine (簡稱 PHM) 構造類似 VIP¹⁶ 係出自相同的基因，與 VIP 同時併存於 store 內，有相似的支氣管鬆弛作用，共同為 acetyl-Choline 的輔傳遞物 (Cotransmitters) 而調節 acetylcholine 對氣管平滑肌的作用；氣喘的病人有可能是由於氣管的發炎細胞釋放 peptidases 而很快地分解這些 peptides，因而使 Cholinergic 的興奮作用缺乏制衡的作用¹⁷，VIP 除在氣管與 acetylcholine 共存於 Cholinergic 神經末稍外，唾腺之 VIP 亦可能與 acetyl-Choline 同時釋放而有加強其分泌的作用¹⁸，其它又如在肺之 adrenergic 神經有 neuropeptide Y 與 noradrenaline 並存，然而它們存在的生理

rgir non-cholinergic system) 這個系統並不會被 adrenergic blocker 如 propranolol 或者是 Cholinergic neuron 的 blocker 如 atropine 所阻斷，顯示出其為獨特隱藏的另一個自主神經的系統的旁系。

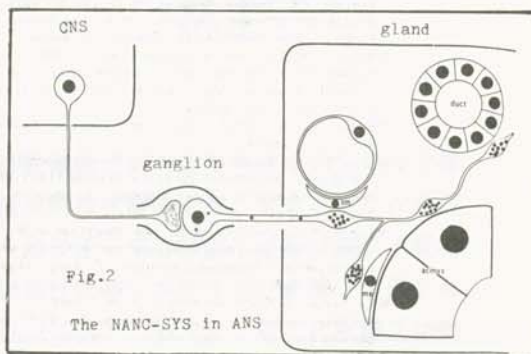
意義並不清楚。

Noncholinergic 之興奮神經傳遞物如 substance P 及其它相關之 peptide 如 neurokinin A (簡稱 NKA) 也可能與氣喘有關, 但並非那麼重要, 因人類氣管¹⁷八例中才只有一例會引起 noncholinergic 的興奮, 而且人類氣管也僅含有少量的 substance P, 不像天竺鼠氣管含得那麼多, 雖然不那麼重要但仍有可能與氣喘有關, 譬如氣管之上皮細胞 (epithelium) 受損而暴露出 C-fiber 神經末梢, 而此末梢會被不同之發炎中介物 (inflammatory mediators) 如 bradykinin 刺激引發軸突反射 (axon reflex) 而釋放 substance P 及 NKA, 就會導致黏液分泌、呼吸道腫脹、末梢血管滲漏及氣管收縮^{19, 20}, 若以 Capsaicin 預先處理, 則動物感覺神經的 neuropeptides 就會空缺 (depletion), 因而會減少發炎中介物的呼吸道反應²⁰。在皮膚及腸的局部反射由側枝神經釋放的 neuropeptides 更可以上述方法獲得有力證據。其它的 peptide 如 calcitonin-gene-related peptide (CGRP) 又與 substance P 及 NKA 共存, 也是人類呼吸道極強的收縮物質¹⁷。上述的軸突反射若說真的會引起氣喘, 那麼就有可能發展出一種可以干擾這種機轉的藥; 如用 α_2 -agonists——clonidine 噴霧吸入對氣喘病人因抗原挑戰所引起的症狀有效²¹。無疑地分離更多的 neuropeptides 會使這個呼吸道疾病更加清楚、了解, 甚或找出奇妙的治療方法。

丙、拮抗藥之尋得及其貢獻

作者去年赴肯塔基大學進修期間有鑑於尋找 NANC 抑制性神經系拮抗藥之重要性, 即開始着手文獻之收集、分析, 中間經過無數的失敗後, 找到 methyl hydroxylamine 能加強這種因電區域刺激 (electrical field stimulation) NANC 抑制性神經系所引起的鬆弛反應, 而 oxyhemoglobin 則會抑制這種反應, 這兩種物質都與 guanylate cyclase 之活性有關, 前者能促進而後者能抑制這種酵素的活性, 換句話說 NANC 抑制性神經系的活動與這種酵素有關²², 也就是說氣管平滑肌的鬆弛作用可能 cyclic-GMP 含量的增加有關, 這個發現與以往的陰陽假說²³剛好相反, 該假說認為平滑肌的鬆弛與 cyclic-AMP 含量的增加有關, 而收縮才與 cyclic-GMP 含量的增加有關。

有了 NANC 抑制性神經系拮抗藥 (雖不敢說具特異性, 但至少拮抗作用) 之後, 就開



註3: VIP 這一類 NANC inhibitory neuropeptides 具有許多功用, 如使血管擴張, 鬆弛氣管或支氣管管壁的平滑肌, 也會使消化道的平滑肌鬆弛, 此外還有刺激腸中水份和電解質的分泌, 增進肝臟中肝糖的分解, 引起神經的興奮以及引起許多荷爾蒙的分泌。

始以卵蛋白使天竺鼠感化 (sensitized) 後，第十天再用微量的卵蛋白當作抗原來挑起過敏反應，所得的症狀類似氣喘，氣管起先會收縮，約七分鐘後鬆弛到比原先的緊張度還低，形成兩相反應 (biphasic response)，收縮主要是因為組織胺 (histamine) 及 leukotriens 釋放的結果²⁴，鬆弛反應與上皮細胞 (epithelium) 有關，可能在此抗原抗體反應中釋放出 epithelium-derived relaxing factors)，我們用 oxyhemoglobin 靜注處理 2 或 27 分鐘後，再打卵蛋白抗原，結果

上述的兩相反應仍然存在，但先用 oxyhemoglobin 處理 2 分鐘後，用電區域刺激 5 次，每次 5 秒，電刺激條件為 70 V、0.8 ms，頻率則由 0.625-10 Hz 分五次等階提昇後，再打卵蛋白抗原，則氣管之收縮相仍舊仍在而鬆弛相則消失，換言之，該鬆弛的時候仍然維持緊張的收縮狀態，這可能因 oxyhemoglobin 會捕捉 NANC 抑制性的傳遞物而使其 store 內的含量銳減，以致失去釋放 epithelium-derived relaxing factor(s) 的能力²⁵，氣喘的產生你能說與它無關嗎？

參考文獻：

- Langley, J.N. and Anderson, H.K. (1895): The innervation of pelvic and adjoining viscera. IV. The internal generative organs. *J. Physiol.*, 19, 122-130.
- Langley, J.N. (1898): On inhibitory fibers in the vagus for the end of oesophagus and the stomach. *J. Physiol.*, 23, 407-414.
- Burnstock, G., Campbell, G., Bennett, M. and Holman, M.E. (1963): Inhibition of the smooth muscle of taenia coli. *Nature*, 200, 581-582.
- Lefebvre, R.A. (1986): Proceedings of a workshop on the non-adrenergic non-cholinergic nervous system in the gastrointestinal and respiratory tracts. *Int. Arch. Pharmacol.*, 280 (suppl) 1-252.
- Diamond, L. and Altieri, R.J. (1987): The airway nonadrenergic noncholinergic inhibitory nervous system. On "Neural Regulation of the Airways in Health and Disease." Kaliner, M.A. and Barnes, P. Eds., New York, Marcel Dekker, in press.
- Peatfield, A.C. and Richardson, P.S. (1983): Evidence for noncholinergic, nonadrenergic nervous control of mucus secretion into the cat trachea. *J. Physiol.*, 342, 335-345.
- Burnstock, G. (1972): Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.*, 24, 509-581.
- Ito, Y. and Takeda, K. (1982): Non-adrenergic inhibitory nerves and putative transmitters in the smooth muscle of cat trachea. *J. Pharmacol.*, 330, 487-511.
- Inwin, C.G., Martin, R.R. and Macklem, P.T. (1982): Non purinergic nature and efficacy of nonadrenergic bronchodilatation. *J. Appl. Physiol.*, 52, 562-569.
- Karlsson, J.-A. and Persson, C.G.A. (1984): Neither vasoactive intestinal peptide (VIP) nor purine derivatives may mediate non-adrenergic tracheal inhibition. *Acta physiol. scand.*, 122, 589-598.
- Palmer, J.B., Cuss, F.M.C. and Barnes, P.J. (1986): VIP and PHM and their role in non-adrenergic inhibitory responses in isolated human airway. *J. Appl. Physiol.*, 61, 1322-1328.
- Matsuzaki, Y., Hamasaki, Y. and Said, S.I. (1980): Vasoactive intestinal peptide: a possible transmitter of non-adrenergic relaxation of guinea pig airways. *Science*, 210, 1252-1253.
- Cameron, A.R., Johnston, C.D., Kirkpatrick, C.T. and Kirkpatrick, M.C.A. (1983): The quest for the inhibitory neurotransmitter in bovine tracheal smooth muscle. *Quart. J. Exp. Psychol.*, 68, 413-426.
- Altieri, R.J. and Diamond, L. (1985): Effect of α -Chymotrypsin on the nonadrenergic noncholinergic inhibitory system in cat airways. *Eur. J. Pharmacol.*, 114, 75-78.
- Bundgaard, A., Enehljelm, S.D. and Agglstrup, S. (1983): Pretreatment of exercise induced asthma with inhaled vasoactive intestinal peptide. *Eur. J. Respir. Dis.*, 64 (suppl. 128), 427-429.
- Itoh, H., Ohata, K., Yanaiharu, N. and Okamoto, H. (1983): Human preprovasoactive intestinal polypeptide contains a novel PH 1-27-like peptide. *PHM-27 Nature*, 304, 547-549.
- Barnes, P.J. (1986): Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 280 (suppl), 208-228.
- Lundberg, J.M. (1981): Evidence for coexistence of vaso active intestinal peptide (VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands: morphological, biochemical and functional studies. *Acta physiol. Scand.*, 116, 1-37.
- Lundberg, J.M., Hokfelt, T., Martling, C.-R., Saria, A. and Cuello, C. (1984): Substance P-immunoreactive sensory neurons in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell Tissue Res.*, 235, 251-261.
- Saria, A., Lundberg, J.M., Skofitsch, G. and Lembeck, F. (1983): Vascular protein leakage in various tissues induced by substance P, capsaicin, bradykinin, serotonin, histamine and by antigen challenge. *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.*, 324, 212-218.
- Lindgren, B.R., Eksinm, T. and Anderson, R.G.G. (1986): The effect of inhaled clonidine in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134, 206-209.
- Ko, W.-C. and Lai, Y.-L. (1987): Guanylate cyclase involves in the tracheal nonadrenergic noncholinergic inhibitory system. *J. Appl. Physiol.*, submitted.
- Goldberg, N.D., Haddad, M.K., Nicol, S.E., Glas, D.B., Sanford, C.H., Kuehl, F.A. and Estensen, R. (1975): Biologic regulation through opposing influence of cyclic GMP and cyclic AMP: The Yip-Yevng hypothesis. *Advances in Cyclic Nucleotide Res.*, 5, 307-330.
- Lamm, W.J.E., Lai, Y.-L. and Hildebrandt, J. (1984): Histamine and leukotrienes mediate pulmonary hypersensitivity to antigen in guinea pig. *J. Appl. Physiol.*, 56, 1032-1038.
- Ko, W.-C. and Lai, Y.-L. (1987): The Tracheal nonadrenergic noncholinergic inhibitory system during antigen challenge. *J. Appl.*, submitted.