

carbamazepine 對神經細胞上鈉離子通道之抑制作用： 與 phenytoin 在定量上之差別及其 在癲癇治療上之意義

郭鐘金

台大醫學院生理學科副教授

離子通道(ion channels)為造成細胞電生理活動之主要基石。而瞭解藥物對離子通道作用之分子機轉，不僅可以幫助我們更有效地使用這些藥物來改正病態電生理活動，也往往能夠提供有關離子通道分子生理方面的重要訊息。在細胞之病態電生理活動所導致的疾病症狀之中，由腦部神經元之突發，過度，且同步化之不正常放電所引起的癲癇發作是一個常見的例子。目前臨床上已有數種藥物，可用來改正這一類神經細胞的病態電生理活動，以治療癲癇病人。在這些抗癲癇藥物中，carbamazepine 及 phenytoin 是最常用的兩種。目前一般認為這兩種藥物具有相若之抗癲癇機轉，即皆來自於其對鈉離子通道("鈉道")之多用依賴性(use-dependent)或電位依賴性(voltage-dependent)抑制作用。不過根據此一觀念，比較難以解釋的是：這兩個藥物既然在作用本質上如此相似，何以在其臨床治療效果上仍可見到一些重大的個別差異。好比說，即便藥物的血中濃度都能夠達到最佳期望值，某些癲癇病人仍可能對 phenytoin 的反應很差，但使用 carbamazepine 則效果卓著；而在另某些病人，卻可能恰恰相反。更有另外一些病人，則是需要兩藥併用，方才有效。我們因此在本篇論文中，深入探討了 phenytoin 及 carbamazepine 對鈉道的作用。結果顯示這兩

種藥物皆以一對一方式結合到鈉道上，且對不活化(inactivated)鈉道之親合力皆遠大於休息狀態(resting)之鈉道。不過 carbamazepine 對不活化鈉道之親合力(實測解離常數 $\sim 25\mu\text{M}$)比 phenytoin 要低約三倍左右；然而 carbamazepine 結合上不活化鈉道並加以抑制之速率(結合速率常數 $38,000 \text{ M}^{-1}\text{sec}^{-1}$)，卻比 phenytoin 要快約五倍。是以 carbamazepine 與 phenytoin 對鈉道之作用在定性上雖相似，然在定量上(解離常數及結合速率等)則頗有不同。根據這些定量上之數據，再配合這些藥物在腦脊髓液中常達之治療濃度，我們可以大致推估在多長的細胞去極化之後，這兩個藥物各可以抑制掉約多少比例的鈉道。由於就大多數正常的動作電位而言，其細胞去極化一般皆為時短暫，因此鈉道處於不活化狀態的時間很短，並不足以讓 carbamazepine 或 phenytoin 結合到夠多的鈉上去。是以這些藥物能夠有效地對一些異常的癲癇性放電(通常以持續的或極頻繁的細胞去極化現象為其特徵)加以抑制，但卻幾乎不會影響正常的細胞電生理活動。更重要的是，這兩個藥物在定量數據上的顯著不同，提示了他們在抗癲癇作用機制上可能的關鍵差異：由於 carbamazepine 對不活化鈉道之結合速率較 phenytoin 快得多，故其對癲癇發作時細胞去極化平移(ictal depolarization shift)較短的病人，可能會比 phenytoin 來得有效。不過 phenytoin 對不活化鈉道之親合力卻顯著高於 carbamazepine，故對那些去極化平移相對較長的病人，則可能 phenytoin 的治療效果會比較好。此推論不僅為臨床上如何選擇不同藥物來治療病人，提供了一個新的思考原則。由之加以引申，或許也可以循這兩種藥物在不同病人身上之療效，回頭過來推敲各

該病人腦部細胞之癲癇放電形式。故本論文對癲癇病人治療藥物之選擇，乃至於對癲癇疾患之進一步瞭解與歸類，皆應有其貢獻。

在本論文之後續研究方面，我們已發現其他抗癲癇藥物（例如 lamotrigine）亦可能以定性上類似於 carbamazepine 與 phenytoin 之機轉作用於鈉道。我們也進一步在 carbamazepine, phenytoin, 及 lamotrigine 等藥物有兩種或三種同時存在時，對鈉道不活化曲線之位移進行定量分析，結果顯示一個鈉道不可能同時被兩個藥物分子所結合。而且，鈉道由兩種藥物（恢復速度一快一慢）之混合抑制作用中恢復過來的速度，也比由單一個恢復較慢之藥物之抑制作用中恢復過來的速度要快。這些觀察顯示這三種藥物是結合到鈉道上之同一位置。據此結論，再配合藥物之結構分析，這些藥物應是藉其共通之雙苯環構造來與鈉道上相似之雙苯環構造結合。這些進一步的研究結果不僅推翻了 ureide 構造是抗癲癇藥物活性之重要決定者之傳統說

法，更指出鈉道在開關（由休息狀態至不活化狀態）之過程中，其孔洞區(pore)之若干芳香族氨基酸(aromatic amino acids)所可能發生的重要形態變化。因此除了有助於釐清這些臨床上重要藥物之關鍵結構，以供將來研發及篩選新藥物時參考之外，也可望更增進大家對鈉道上此一藥物結合位置之構造，以及有關鈉道之門閥開關等分子行為之瞭解。



郭鐘金

學經歷：

國立臺灣大學醫學系
學士(1983)

美國哈佛大學神經科

學博士(1992)

台大醫院神經科住院醫師(1985-1988)

美國哈佛醫學院神經生物學系博士後研究(1992-1994)

台大醫學院生理學科副教授(1994- 迄今)



1999 年年輕學者研究著作獎頒獎典禮留影(88.5.5)