

# 知識天地

## 硝酸鹽的千年之謎

孟子青副研究員（生物化學研究所）

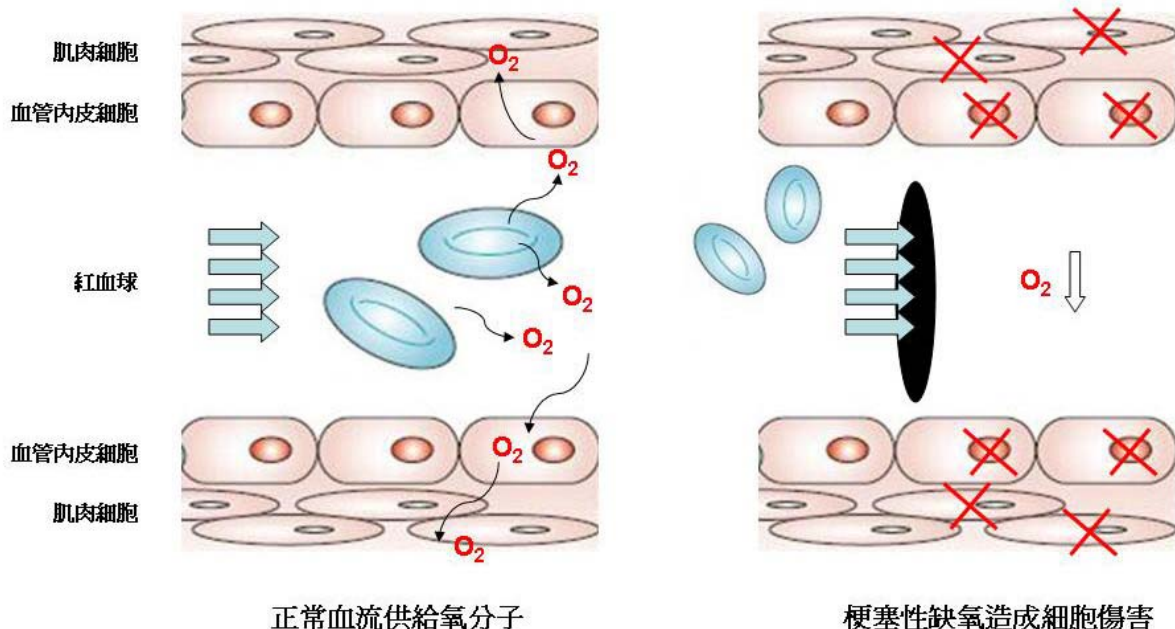
在當代生物學眾多重要的研究成果中，鮮少能以精確的實驗數據來解釋遠古人類透過觀察自然界運行得到的經驗法則。近年來我們對一氧化氮（Nitric Oxide）及其在生物體中之衍生物保護心血管系統的了解，卻成功地解開了一千年前紀錄在「敦煌遺書」中所描述硝酸鹽（Nitrate）能夠救人性命的謎團。

20 世紀初在敦煌莫高窟 17 號洞穴中發掘到的敦煌遺書，絕大部份均是佛經。但其中一段「輔行訣臟腑用藥法要」中，對於硝酸鹽的功能有著精彩而傳神的說明：「著舌以通心氣，治中惡，急心痛，手足逆冷者，傾刻可殺人，看其人指、爪青者是。硝石（五錢匕），雄黃（一錢匕）。右二味，共為極細末。啓病者舌，著散一匕於舌下，若有涎出，令病者隨涎咽下，必癒。」這段話的前半段在描述急性心肌梗塞病人的症狀，後半段則指出硝石（即硝酸鉀）的服用法及其療效。而雄黃的作用，應該只是讓藥粉的顏色飽滿，並未在治療上發揮效果。

一千年來中醫師是否真的應用硝石而救活了許多心肌梗塞的病患，至今已不得而知。但這靠著經驗法則所整理出來的藥方，卻絕非無稽之談。自 80 年代起，學界對於心血管疾病的治療與預防等措施進行了大量的研究。透過這些研究工作，硝酸鹽的角色已不再如此神秘。它能夠挽救急性心肌梗塞病人性命的藥效，甚至它在事先就能發揮預防心肌缺氧造成致命危險的機制，皆可藉由研究成果的累積一一加以解釋。

在人體中，一氧化氮可經由其合成酵素的催化作用而產生，並適時發揮刺激血管擴張的功能。由於一氧化氮能夠促進血管舒張，對心血管系統的正常生理功能維繫，有其不可取代的角色。也因為這方面研究的重要突破，3 位美國的科學家（Robert Furchgott, Louis Ignarro, Ferid Murad）在 1988 年獲得諾貝爾生理及醫學獎。縱使一氧化氮具有相當要緊的功能，它卻是一個極不穩定的自由基小分子，在人體內的半衰期非常短。早期的研究中，對於一氧化氮究竟以何種型式存在於體內，一直有許多爭論；另外，它的產生與衰變究竟是即時性的，還是它可以被轉換為較為穩定的衍生物而保存於體內，也都未有定論。直到最近這幾年，更審密的分析方法漸漸穩定之後，才匯集出一些初步的共識。目前大家能夠接受的想法是一氧化氮在體內合成之後，能夠迅速被氧化成亞硝酸鹽（Nitrite）及硝酸鹽，並以後二者的型式暫存在組織與血液之中，做為一氧化氮的貯存庫。

透過這些研究的成果，我們瞭解到硝酸鹽及亞硝酸鹽其實都算是生物分子，因此也給了一千年前人們所認為外加硝酸鹽的療效，提供了一個有趣的註解。而接下來的問題是，在心肌梗塞之類的疾病現象出現時，硝酸鹽或亞硝酸鹽這類一氧化氮的衍生物到底如何發揮其功效來救人性命呢？這部份的研究牽涉到眾多基礎生物學與臨床醫學工作的整合，也是我們目前在積極投入的課題。

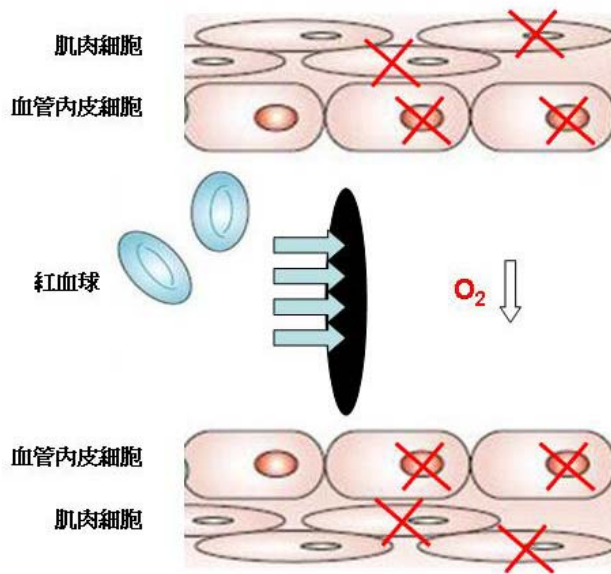


正常血流供給氧分子

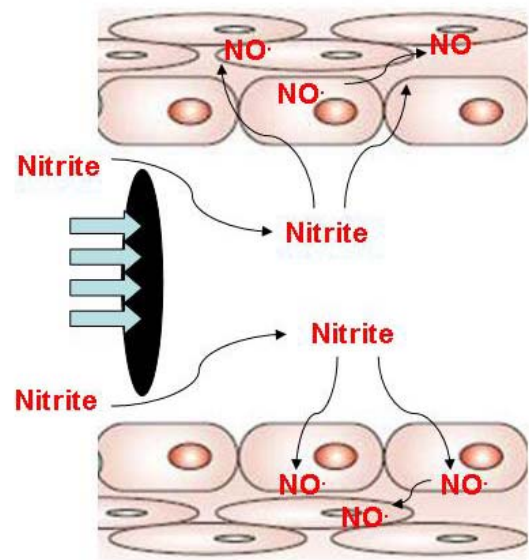
梗塞性缺氧造成細胞傷害

心肌梗塞發生時，局部的血流被阻斷，因此在後端的血管及心肌組織皆會出現缺氧（Hypoxia）及缺血（Ischemia）的現象。在這種病理的環境中，卻因為組織內氧濃度的下降，使得血管內皮細胞（endothelia）及心肌細胞（cardiomyocytes）中所表現的某些內生性酵素被活化，而發揮將亞硝酸鹽還原為一氧化氮的作用。此時原本貯存於血液和組織內的亞硝酸鹽，就適時地補充了缺氧環境中的一氧化氮，造成血管得以快速地舒張，促進局部血流的供給。除此之外，透過亞硝酸鹽還原而產生的一氧化氮，亦能避免缺氧組織中內皮細胞及心肌細胞的死亡，進而保護血管及心臟等器官免於即時性的缺氧衰竭。這其中所牽涉到複雜的機轉，正是我們目前研究的重點。

如果亞硝酸鹽能發揮這樣神奇的功能，那又該如何解釋硝酸鹽的作用呢？事實上，體內所累積的硝酸鹽，可經由循環系統進入口腔中，在藉著口腔內或牙齒中寄生的細菌還原為亞硝酸鹽，再隨著唾液進入體內，重回血液循環中發揮其效果。因此，最終在缺氧組織中經過還原機制而產生的一氧化氮，仍然是來自於亞硝酸鹽的補充。從這個角度來觀察，硝酸鹽治療心肌梗塞的作用應是相當間接的。但再仔細想想，一千年前的人們在完全不了解口腔中寄生的細菌以及一氧化氮的氧化還原等等複雜的生化機制時，仍能提出一個合乎邏輯及科學法則的治療策略，也著實是不可思議之舉。



梗塞性缺氧造成細胞傷害



亞硝酸鹽還原為一氧化氮  
並保護缺氧組織內的細胞