

高等医药院校教材

生物化学

主编 赵伟康 副主编 齐治家

中国中医药出版社

58 173
381

高等医药院校教材

生 物 化 学

主 编 赵伟康
副主编 齐治家
编写者 王 浩 王铁丹 冯群先
周梦圣 胡 霖 张立人
陆桂祥 顾文聪



中国中医药出版社

2007

中科院植物所图书馆



S0014777

(京)新登字025号

高等医药院校教材

生物化学

主编 赵伟康

中国中医药出版社出版

(北京市东城区新中街11号)

邮编: 100027 电话: 4052210 电挂: 3406

新华书店总店北京发行所发行

高碑店市劳动服务公司印刷厂

787×1092mm 16开本 26.125印张 670千字

1994年8月第1版 1994年8月第1次印刷

印数1—4000册

ISBN7-800 89-357-X/R·358 定价: 18.00元

编写说明

生物化学是研究生命的化学，它是运用化学的理论和方法，从分子水平来研究生物体的化学组成和生命活动中所进行的化学变化及其调控规律、代谢反应与生理机能的关系，从而阐明生命现象的本质，并把这些知识应用于社会实践和生产实践的一门科学。

本书在1988年编写出版的第一版教材基础上进行了全面的修订。在修订过程中曾广泛征求并吸取了有关使用单位的意见。内容力求做到少而精，理论联系实际。并能体现中药专业特点，使学生在较短时间内掌握生物化学的基本理论和基础知识，为进一步学习有关西医基础课和中药药理、中药药剂和植物生理等专业课打下良好基础。同时编入中药对代谢影响的研究资料，以扩大学生视野，启发学生思路。由于近年来生物化学的迅速发展，本教材尽可能反映出现代生物化学的新进展和新成就，如癌基因与抗癌基因、反义RNA、神经内分泌免疫网络等概念；真核生物基因调控以及基因工程、细胞工程在生产蛋白质类药物方面的应用等。超出教学大纲所要求的内容，均用小字排版，供学生参考用。

全书共十八章，以正常人体的生化基本代谢规律为主要内容。为了保持完整性，增加“维生素和辅酶”一章。考虑到中药化学、中药制剂和临床药理工作的需要，编写了“生物大分子物质的分离和提纯”、“中药生化成分和生化药物”及“药物的转运与代谢转化”各章；为了适应社会老龄化趋势和中医药在延缓衰老作用方面有其独特的优势，以及微量元素对机体的重要性，本书又撰写了“衰老生化概述”和“微量元素与中医药”两章。书后附有生化检验正常值表和英汉常用生化名词缩写表。

参加本版的编写人员与第一版稍有更动。编写分工如下：蛋白质化学、核酸化学、代谢调节由赵伟康编写；维生素与辅酶由张立人编写；酶由周梦圣编写；生物大分子物质的分离和提纯、中药生化成分与生化药物由胡霖编写；糖代谢、衰老生化由顾文聪编写；脂类代谢、生物氧化由王浩编写；蛋白质代谢，DNA、RNA及蛋白质的生物合成，微量元素与中医药由齐治家编写；核苷酸代谢、胆色素代谢由冯群先编写；水盐代谢与酸碱平衡由王铁丹、张立人编写；药物的运转和代谢转化由陆桂祥编写。

由于编写水平有限，时间匆促，缺点和错误在所难免，衷心欢迎广大师生和读者随时予以指正。

编者

1993年8月

目 录

第一章 蛋白质化学	1
第一节 蛋白质的分类	1
第二节 蛋白质的分子组成	2
一、蛋白质的元素组成	2
二、组成蛋白质的基本单位—— α -氨基酸	2
三、肽键和肽	12
第三节 蛋白质的分子结构	14
一、一级结构	15
二、二级结构	19
三、三级结构	21
四、四级结构	21
五、蛋白质分子中的次级键	21
第四节 蛋白质的结构与功能	22
*一、胰岛素	22
*二、血红蛋白	23
第五节 蛋白质的理化性质	25
一、蛋白质的分子大小和形状	25
二、蛋白质是高分子化合物	26
三、蛋白质分子的扩散与沉降	26
四、蛋白质的两性电离和等电点	27
五、蛋白质的沉淀	28
六、蛋白质的变性	29
七、蛋白质的免疫性	30
八、蛋白质的显色反应	31
*第六节 生物工程技术在蛋白质合成方面的应用	31
一、基因工程	32
二、细胞工程	32
第二章 核酸化学	33
第一节 核酸的概念与重要性	33
第二节 核酸的化学组成	34
一、核糖	34
二、碱基—嘧啶及嘌呤化合物	35
第三节 核苷和(单)核苷酸的结构	36
一、核苷的结构	36
二、核苷酸的结构	38
第四节 核酸的分子结构	39

一、核酸分子中核苷酸之间的联接方式及其简写式	39
二、核酸的分子结构	40
第五节 核酸的理化性质	48
第六节 体内重要的游离核苷酸	49
第三章 酶	52
第一节 酶的概念	52
一、酶是一类蛋白质	52
二、酶是在活细胞内合成的	53
三、酶是生物催化剂	53
第二节 酶的催化机理	55
一、酶的催化作用和活化能	55
二、酶的中间产物学说	56
三、酶的活性中心	56
四、酶的“诱导契合”学说	57
五、酶原及酶原致活	57
第三节 酶促反应动力学	59
一、酶浓度对酶促反应的影响	59
二、底物浓度对酶促反应的影响	60
三、温度对酶促反应的影响	65
四、pH对酶促反应的影响	66
五、抑制剂对酶促反应的影响	66
*六、激动剂对酶促反应的影响	73
第四节 酶的命名、分类和活性测定	73
*一、习惯命名法原则	73
*二、国际系统命名法	74
*三、国际系统分类编号	74
四、酶活性测定	75
第五节 酶与医药的关系	76
*一、酶与疾病的关系	76
二、酶制剂在医药上的应用	78
第四章 维生素和辅酶	80
第一节 维生素的基本概念	80
一、维生素的概念和特点	80
二、维生素的分类	80
三、过多症和缺乏症	81
第二节 水溶性维生素和辅酶	81
一、维生素C	81
二、B族维生素和辅酶	83
第三节 脂溶性维生素	88
一、维生素A	88
二、维生素D	89

三、维生素E	91
四、维生素K	91
第四节 维生素与中医药	92
第五章 生物大分子物质的分离和提纯	94
第一节 生物大分子物质分离与提纯的一般程序	94
第二节 材料的选择和处理	95
一、材料的选择	95
二、细胞的破碎	95
三、亚细胞结构的分离	96
四、生物大分子物质的抽提	97
第三节 分离和提纯各种生物大分子物质的原理和技术	99
一、利用溶解度进行分离和提纯	99
二、利用电荷进行分离和提纯	100
三、利用体积和比重进行分离和提纯	105
四、利用吸附力进行分离和提纯	108
第四节 分析与测定技术	111
一、紫外与可见光谱分析	111
二、激光拉曼光谱	112
三、放射免疫分析	112
四、酶活法	113
五、利用特殊功能特性进行纯度分析	114
六、化学结构分析	114
七、全染色剂染色法	115
第六章 糖代谢	116
第一节 概述	116
一、糖的生理功用	116
二、糖的分类	116
第二节 糖的消化吸收	119
一、糖的消化	119
二、糖的吸收	119
第三节 糖的氧化分解	120
一、糖酵解	120
二、糖的有氧氧化	124
三、磷酸戊糖通路	130
四、糖醛酸途径	131
第四节 糖原的合成与分解	133
一、糖原的合成	133
二、糖原的分解	135
第五节 糖异生作用	136
一、糖异生的途径	136
二、糖异生的生理意义	137

第六节 血糖	137
一、血糖的来源和去路	137
二、血糖浓度的调节	138
*第七节 糖代谢紊乱	139
一、低血糖	139
二、高血糖及糖尿	139
三、糖尿病	140
四、耐糖现象	140
五、糖原累积症	141
*第八节 某些中草药对糖代谢的影响	141
一、影响糖酵解的中草药	141
二、影响糖有氧氧化的中草药	142
三、影响糖原合成与分解的中草药	143
四、中药对血糖的影响	143
五、治疗糖尿病的中草药	144
第七章 脂类代谢	146
第一节 脂类的化学结构、分布和生理功用	146
*一、重要脂类的化学结构	146
二、脂类在体内的分布及生理功用	150
第二节 脂类的消化和吸收	151
一、脂类的消化	151
二、脂类的吸收	152
*三、脂类消化吸收的特点	152
第三节 血脂	153
一、血脂的成分和含量	153
二、血浆脂蛋白	153
第四节 甘油三酯的中间代谢	158
一、甘油三酯的分解代谢	158
二、甘油三酯的合成代谢	162
*第五节 多不饱和脂肪酸的重要衍生物—前列腺素、血栓素和白三烯	165
一、前列腺素、血栓素及白三烯的分类和命名	165
二、前列腺素、血栓素和白三烯的生物合成	167
三、前列腺素、血栓素和白三烯的生物学效应	168
第六节 磷脂和胆固醇的代谢	169
一、磷脂的代谢	169
二、胆固醇代谢	170
第七节 胆汁与胆汁酸代谢	173
一、胆汁的正常组成	173
二、胆汁酸代谢	173
*第八节 脂类代谢紊乱	175
一、高脂血症	175

二、动脉粥样硬化·····	176
三、脂肪肝·····	178
四、肥胖·····	178
第八章 生物氧化 ·····	180
第一节 概述 ·····	180
一、生物氧化的概念和生理意义·····	180
二、生物氧化的特点·····	180
第二节 二氧化碳的生成 ·····	180
第三节 水的生成——线粒体氧化体系 ·····	181
一、呼吸链的组成成分及其作用·····	181
二、体内重要的呼吸链·····	184
*三、呼吸链成分排列顺序的研究——氧化还原电位·····	185
第四节 能量的释放、转换、储存和利用 ·····	186
一、高能磷酸化合物·····	186
二、ATP的生成·····	187
三、能量的转移、储存和利用·····	190
第五节 非线粒体氧化体系 ·····	191
一、微粒体氧化体系·····	191
*二、氧化酶和需氧脱氢酶·····	192
*三、超氧化物歧化酶·····	192
*四、过氧化氢酶与过氧化物酶·····	193
* 第六节 中草药对生物氧化的影响 ·····	194
第九章 蛋白质代谢 ·····	195
第一节 蛋白质在人体中的重要性 ·····	195
一、与记忆功能和思维能力有关的蛋白质·····	195
二、铁传递蛋白·····	195
三、钙调蛋白·····	195
四、糖化血红蛋白·····	195
五、干扰素·····	196
六、谷蛋白·····	196
第二节 氮平衡 ·····	196
一、氮总平衡·····	196
二、氮正平衡·····	196
三、氮负平衡·····	197
第三节 必需氨基酸与非必需氨基酸 ·····	197
*一、赖氨酸·····	197
*二、组氨酸·····	198
*三、动物性蛋白及植物性蛋白质·····	198
第四节 食物中蛋白质营养价值的估量及其互补作用 ·····	199
第五节 关于蛋白质需要量 ·····	201
第六节 关于氨基酸溶液补给问题 ·····	201

第七节 蛋白质的消化和腐败及氨基酸的吸收	202
一、蛋白质的消化	202
二、蛋白质在肠内的腐败	204
三、氨基酸的吸收	205
第八节 氨基酸分解代谢的一般途径	206
一、氨基酸的脱氨基作用	206
二、氨的代谢途径	209
三、酮酸的代谢途径	213
四、氨基酸脱羧基作用	213
五、个别氨基酸的代谢	215
第九节 激素对蛋白质代谢的调节	223
一、甲状腺激素	223
二、糖皮质激素	223
三、性激素	223
四、生长激素	224
五、胰岛素	224
第十章 核苷酸代谢	225
第一节 嘌呤核苷酸代谢	226
一、嘌呤核苷酸的合成	226
二、嘌呤核苷酸的分解	229
第二节 嘧啶核苷酸代谢	230
一、嘧啶核苷酸的合成	230
二、嘧啶核苷酸的分解	232
*第三节 核苷酸的抗代谢物	233
一、嘌呤核苷酸的抗代谢物	233
二、嘧啶核苷酸的抗代谢物	234
*第四节 中药对环核苷酸的影响	235
第十一章 DNA、RNA及蛋白质的生物合成	236
第一节 DNA的生物合成	236
一、半保留复制	236
二、参与DNA复制的主要酶类	237
三、DNA的复制过程	238
四、DNA损伤及修复	240
五、反向转录	240
六、基因突变	241
七、基因重组	243
第二节 RNA的生物合成	244
一、参加转录的主要物质	244
二、RNA生物合成(转录)过程	244
第三节 蛋白质的生物合成	246
一、参加蛋白质合成的三种核糖核酸	247

二、蛋白质的合成过程	249
三、蛋白质生物合成后的加工	253
第四节 蛋白质、核酸的生物合成与医学的关系	254
一、分子病	254
二、蛋白质生物合成的阻断剂	255
第五节 中药对DNA、RNA及蛋白质合成的影响	255
一、柴胡皂甙	255
二、人参	256
三、大黄、黄连	257
四、几种具有抗癌作用的中药对核酸、蛋白质的影响	258
五、复方中药益气通络丹对核酸和蛋白质的影响	259
第十二章 代谢调节	260
第一节 糖、脂类和蛋白质代谢的相互关系	260
第二节 细胞水平的调节	261
一、酶活性的调控	261
二、基因表达的调控	267
第三节 激素水平的调节	270
一、作用于细胞膜受体的激素调节机理	271
二、作用于细胞内受体的激素调节机理	275
第四节 神经——体液调节	277
*第五节 神经内分泌免疫网络的概念	277
*第六节 中药对内分泌系统的调节作用	278
一、中药对下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴的影响	278
二、中药对甲状腺激素的影响	279
三、中药对下丘脑—垂体—性腺轴的影响	280
四、中药对交感—肾上腺髓质系统的影响	280
第十三章 水盐代谢和酸碱平衡	282
第一节 体液的含量分布和交流	282
一、体液的分布	282
二、体液中的电解质	282
三、体液的交流	284
第二节 水的代谢	285
一、水的生理作用	285
二、水的平衡	286
第三节 钠、钾、氯的代谢	287
一、电解质的生理作用	287
二、钠和氯的代谢	287
三、钾的代谢	288
四、水盐代谢的调节	289
*五、水盐代谢的紊乱	290
第四节 钙、磷的代谢	291

一、体内钙、磷的含量、分布和生理功能	291
二、钙磷的吸收和排泄	291
三、血钙和血磷	293
*四、钙磷代谢的调节	293
*五、某些中草药对水盐代谢的影响	294
第五节 酸碱平衡	296
一、概述	296
二、体内酸性和碱性物质的来源	296
三、血液的缓冲作用	297
四、肺脏对酸碱平衡的调节作用	299
五、肾脏对酸碱平衡的调节作用	299
*六、酸碱平衡紊乱	302
*七、酸碱平衡的临床指标	303
*八、某些纠正酸碱平衡的药物	304
第十四章 药物的转运与代谢转化	305
第一节 生物膜结构与药物转运	305
一、生物膜概念	305
二、生物膜的化学组成及结构	305
三、药物转运	310
第二节 药物代谢	313
一、药物代谢反应进行的部位	313
二、药物代谢反应的类型	313
三、催化药物转化的酶系	320
第三节 影响药物代谢的因素	323
一、药物代谢酶的诱导	323
二、药物代谢酶的抑制	324
*三、药物代谢的双相作用	325
*四、年龄、性别、种属等因素的影响	325
第四节 药物代谢转化的意义	326
一、消除外来异物	326
二、改变药物的活性或毒性	327
三、对体内活性物质的灭活	327
四、药代研究在新药设计中的作用	327
第十五章 胆色素代谢	328
第一节 肝功能概述	328
第二节 胆红素的来源、形成及转运	329
一、胆红素的来源及形成	329
二、胆红素的转运	331
第三节 胆红素在肝、肠内的转变	331
一、肝细胞对胆红素的摄取和转化	331
二、胆红素在肠道内的转变	333

• 第四节 胆红素代谢异常与中医药	334
一、高胆红素血症和黄疸	334
二、中药的保肝作用	335
三、常用的利胆中药	335
• 第十六章 中药的生化成分与生化药物	337
第一节 中药的生化成分	337
一、研究中药生化成分的重要意义	337
二、中药的氨基酸、多肽、蛋白质类成分	338
三、中药的核酸和核苷酸类成分	341
四、中药的糖类成分	341
五、中药的有机酸类、脂类成分	345
六、中药的维生素和微量元素	348
七、影响中药生化成分的若干因素	349
第二节 生化药物	351
一、概述	351
二、生化药物的资源	352
三、氨基酸类药物	353
四、多肽和蛋白质类药物	355
五、酶类药物	356
六、核酸类药物	359
七、粘多糖类药物	360
八、脂类药物	360
• 第十七章 衰老生化概述	362
第一节 衰老机理的学说	362
一、神经—内分泌功能减退学说	362
二、交联学说	363
三、自由基学说	363
四、基因学说	364
五、免疫学说	364
第二节 衰老时机体的生化变化	365
一、衰老时代谢变化	365
二、衰老时细胞中酶的变化	367
三、衰老时免疫功能的变化	369
四、衰老时神经—内分泌的变化	370
五、衰老时胶原的改变	372
六、衰老时自由基诱导的有害变化	373
第三节 延缓衰老的中药与方剂	374
一、单味药的研究	374
二、复方的研究	374
• 第十八章 微量元素与中医药	376
第一节 微量元素的概念	376

一、微量元素在体内的分布及其存在形式·····	376
二、微量元素的吸收与排泄·····	376
三、微量元素的测定方法及其在实验中的污染·····	378
第二节 个别微量元素的生理作用·····	380
一、锌·····	380
二、铬·····	381
三、硒·····	382
四、铜·····	384
五、锰·····	385
六、氟·····	386
七、钴·····	387
八、钼·····	387
第三节 微量元素与中医临床·····	387
一、微量元素锌、锰与中医肾的关系·····	387
二、阴虚、阳虚患者血清中的微量元素·····	389
三、虚证(风湿病)的微量元素·····	389
四、中药的微量元素·····	390
五、寿命与微量元素·····	396
附录	
一、常用人体检验参考数值及新旧单位换算表·····	397
二、常用生化名词缩写表·····	399

第一章 蛋白质化学

蛋白质是生命的物质基础。据估计每个大肠杆菌约有 3,000 种不同结构的蛋白质分子,复杂的人体则有 100,000 种以上。正是依靠这些多种多样的蛋白质分子,生物体才能精确地完成各种复杂的生理功能。大量资料表明,催化生物体内一切化学反应的酶,调节新陈代谢的某些激素,运载 O_2 和 CO_2 的血红蛋白,在生物氧化过程中传递电子的细胞色素,运输脂类的血浆脂蛋白,协调机体运动的肌动蛋白和肌球蛋白,参与免疫的抗体,传递信息的受体,决定生物生长、繁殖和遗传、变异的核蛋白,控制和调节基因表达的组蛋白,眼视网膜上感光视蛋白,味蕾上的味觉蛋白,参与凝血的纤维蛋白原等都是蛋白质,可见蛋白质和生命活动息息相关。

蛋白质功能的广泛性与其结构的多样性是密切相关的。近年来由于各种分析技术的飞速发展。如氨基酸的顺序分析、X-线衍射技术、核磁共振、各种层析、电泳、超速离心技术及电子显微镜等的应用,使我们对蛋白质等生物大分子的结构与功能的研究进入新的阶段,对探索生命活动的基本规律,防治疾病以及发展工农业生产均有重大意义。

第一节 蛋白质的分类

蛋白质的种类繁多,功能复杂,化学结构大多还不很清楚,因此蛋白质的分类仅能按其分子形状、组成和溶解度等差异粗略分类。

根据分子形状可分球状蛋白和纤维状蛋白。

(1) 球状蛋白:分子似球状,如红细胞中的血红蛋白,血清中的各种球蛋白等。生物界大多数蛋白质属球状蛋白。一般为可溶性。

(2) 纤维状蛋白:分子呈纤维状,如指甲、毛发、甲壳中的角蛋白,腱和韧带中的弹性蛋白和蚕丝中的丝心蛋白等。一般难溶于水。

根据组成成分可分单纯蛋白和结合蛋白。

(1) 单纯蛋白:蛋白质组分中只含 α -氨基酸。天然蛋白质大多属于此类。

(2) 结合蛋白:由单纯蛋白与非蛋白质物质结合组成。如核蛋白由蛋白质与核酸结合而成;脂蛋白由蛋白质与脂类结合;糖蛋白由蛋白质与糖类结合。上述非蛋白部分如核酸、脂类和糖类等统称辅基。

根据溶解度可分可溶性蛋白、醇溶性蛋白和不溶性蛋白。

(1) 可溶性蛋白:指可溶于水、稀中性盐和稀酸溶液。如清蛋白、球蛋白、组蛋白和精蛋白等。

(2) 醇溶性蛋白:指不溶于水、稀盐,而溶于 70~80% 乙醇,如醇溶谷蛋白。

(3) 不溶性蛋白:指不溶于水、中性盐、稀酸、稀碱和一般有机溶剂等。如角蛋白、胶原蛋白等。

第二节 蛋白质的分子组成

一、蛋白质的元素组成

经元素分析,蛋白质除含氮(N)外,均含有碳(C)、氢(H)、氧(O)。此外,多半含硫(S),有些还含磷(P)、铁(Fe)、锌(Zn)、钴(Co)和碘(I)等。由于糖和脂肪一般不含N,因此,N是蛋白质的特征性元素。多数蛋白质含N量相当接近,约在16%左右。即任何生物样品,每含1克N约相当于6.25克蛋白质,故以蛋白质样品中含N量乘以6.25(100/16)即得蛋白质大约含量。

二、组成蛋白质的基本单位— α -氨基酸

蛋白质的分子量约从10,000到几千万(胰岛素例外)。蛋白质经酸、碱或蛋白酶完全水解可得到各种 α -氨基酸的混合物。组成胰岛素等蛋白质的氨基酸数目和分子量见表1-1。

表 1-1

蛋白质	氨基酸数目	分子量
胰岛素	51	5,700
溶菌酶	119	14,400
肌红蛋白	153	17,600
胰蛋白酶	180	23,800

(一) 氨基酸的结构

氨基酸是蛋白质水解的最终产物,也是组成各种蛋白质的基本单位,主要有20种。除脯氨酸外,均属 α -氨基酸,即在羧基相邻的碳原子(α -碳原子)上连着一个氨基($-\text{NH}_2$)。不同侧链部分用R表示。除R=H的甘氨酸外,它们的 α -碳原子都是手性碳原子,故有D型和L型两种构型。组成蛋白质的氨基酸大多属L型,某些细菌的细胞壁及抗生素中存在D型氨基酸。

L- α -氨基酸的通式如下



各种不同氨基酸的差异在于R基的不同,后者具有疏水性或亲水性,也可以是酸性、碱性或中性。20种常见氨基酸的结构见表1-2~1-5。

(二) 氨基酸分类

氨基酸有两种分类法,根据侧链R基的结构不同,氨基酸可分为脂肪族氨基酸、芳香族氨基酸和杂环氨基酸。脂肪族氨基酸又分含烷基侧链(包括直链和支链)、含羟基侧链、含硫侧链、含羧基侧链、含氨基侧链和含酰胺侧链氨基酸等。

根据R基的极性又可将氨基酸分为四大类。

1. 含非极性R基团的氨基酸 (表 1-2)

表 1-2

名称及缩写	结 构 式	pI
丙氨酸 (α -氨基丙酸) (Ala; A)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	6.00
缬氨酸 (α -氨基- β -甲基丁酸) (Val; V)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \diagup \text{CH} - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.96
亮氨酸 (α -氨基- γ -甲基戊酸) (Leu; L)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \diagup \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.98
异亮氨酸 (α -氨基- β -甲基戊酸) (Ile; I)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	6.08
脯氨酸 (α -吡咯啉甲酸) (Pro; P)	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} - \text{N} / \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{H} \end{array}$	6.50
苯丙氨酸 (α -氨基- β -苯基丙酸) (Phe; F)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.48
色氨酸 (α -氨基- β -(3-吲哚基)丙酸) (Trp; W)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.89
甲硫氨酸(蛋氨酸) (α -氨基- γ -甲基丁酸) (Met; M)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.74

这类氨基酸的R基团，四种含烷基侧链（丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸）；两种含芳香环侧链（苯丙氨酸和色氨酸）；一种含硫侧链（甲硫氨酸）；脯氨酸为含氮杂环吡咯的衍生物，其氮原子为仲胺，属亚氨基酸。

2. 含极性而不能解离的R基团的氨基酸表 (1-3)

表 1-3

名称及缩写	结构式	pI
甘氨酸 (α -氨基乙酸) (Gly; G)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.97
丝氨酸 (α -氨基- β -羟基丙酸) (Ser; S)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.68
苏氨酸 (α -氨基- β -羟基丁酸) (Thr; T)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{C}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.60
半胱氨酸 (α -氨基- β -巯基丙酸) (Cys; C)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HS}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.07
酪氨酸 (α -氨基- β -对羟基苯基丙酸) (Tyr; Y)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.66
天冬酰胺 (Asn; N)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.41
谷氨酰胺 (Gln; Q)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5.65

这些氨基酸所含的极性R基团能形成氢键。其中丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸的极性是由其—OH提供的，而天冬酰胺及谷氨酰胺的极性则由于其酰胺基；半胱氨酸的极性因其含巯基(—SH)。甘氨酸虽无R基，但因其带电荷的氨基和羧基占了整个分子的大部分，故也具有

明显的极性。

3. R 基团带负电荷的氨基酸 (表 1-4)

表 1-4

名称及缩写	结构式	pI
门冬氨酸 (α-氨基丁二酸) (Asp; D)	$\text{-OOC-CH}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{C}}}\text{-COO}^-$	2.77
谷氨酸 (α-氨基戊二酸) (Glu; E)	$\text{-OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{C}}}\text{-COO}^-$	3.22

这类氨基酸在 pH7.0 时具有净的负电荷, 它们都是含有羧基侧链的一氨基二羧基氨基酸, 属酸性氨基酸。

4. R 基团带正电荷的氨基酸 (表 1-5)

表 1-5

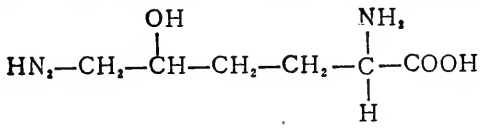
名称及缩写	结构式	pI
赖氨酸 (α, ε-二氨基己酸) (Lys; K)	$\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{C}}}\text{-COO}^-$	9.74
精氨酸 (α-氨基-δ-胍基戊酸) (Arg; R)	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{NH}}{\parallel}\text{C}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{C}}}\text{-COO}^-$	10.76
组氨酸 (α-氨基-β-(3-咪唑基)丙酸) (His; H)	$\text{Imidazole ring}-\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_3^+}{\text{C}}}\text{-COO}^-$	7.59

这类氨基酸在 pH7.0 时具有净的正电荷。如赖氨酸在 ε 位置上有一 NH₂; 精氨酸带有正电荷的胍基, 而组氨酸则带有弱碱性的咪唑基。

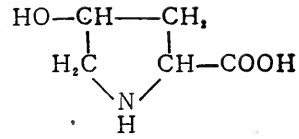
每种氨基酸都有中文和英文符号表示法。中文缩写符号由氨基酸名称的前一或两个字表示。英文缩写符号由氨基酸英文名称的前三个字母组成。为了表达方便, 近年来也有用单字母符号表示。如甘氨酸 glycine (甘, Gly, G)。

以上 20 种氨基酸是指在蛋白质生物合成时, 体内具有三联体密码, 能掺入蛋白质分子中的氨基酸。但蛋白质合成后, 分子中某些氨基酸的侧链可发生变化, 形成氨基酸衍生物。如

赖氨酸和脯氨酸在胶原中可分别羟化成羟赖氨酸和羟脯氨酸。

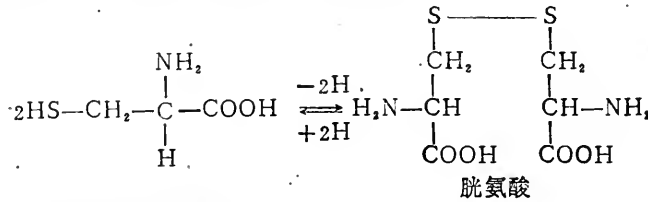


羟赖氨酸 (Hyls)



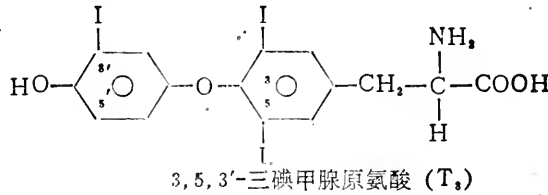
羟脯氨酸 (Hypro)

二分子半胱氨酸可氧化，借二硫键结合成胱氨酸：

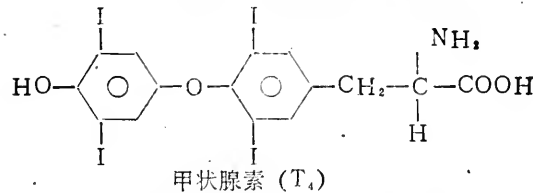


胱氨酸

酪氨酸经碘化可生成甲状腺激素 T_3 和 T_4 ：

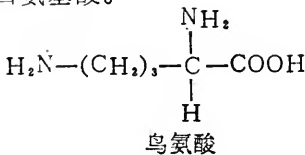


3, 5, 3'-三碘甲状腺原氨酸 (T_3)

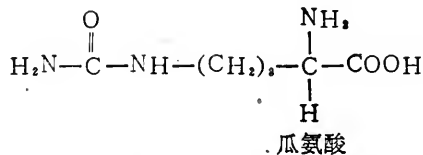


甲状腺素 (T_4)

此外，生物体内还有一些不参与构成蛋白质的游离氨基酸，如鸟氨酸和瓜氨酸等。它们是尿素合成的代谢中间产物。这些不存在于蛋白质中而以游离或结合状态存在的氨基酸，又称非蛋白氨基酸。

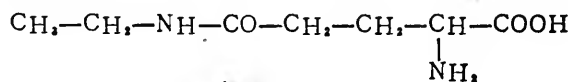


鸟氨酸

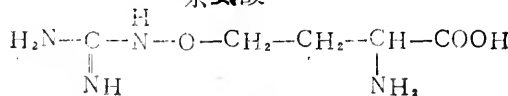


瓜氨酸

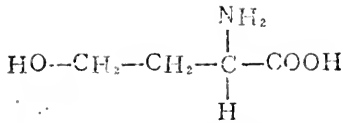
植物中含有数百种非蛋白氨基酸，这些植物氨基酸的功效大多还不清楚。如茶叶中含有大量茶氨酸 (Theanine)，它与茶叶的品质有关。紫云英籽中含刀豆氨酸 (Canavanine) 和同型丝氨酸 (Homoserine) 等，它们在氮素运转贮藏上起一定作用。有些植物氨基酸如黎豆氨酸 (Djenkolic acid) 及 β -氰丙氨酸 (β -Cyanoalanine) 等对其它生物是有毒的。这些植物非蛋白氨基酸的分子结构如下：



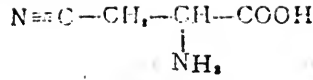
茶氨酸



刀豆氨酸



同型丝氨酸



β-胍丙氨酸

(三) 氨基酸的理化性质

1. 一般物理性质 α-氨基酸都是无色结晶，熔点在 200~300℃，融熔时即分解。氨基酸能溶于稀酸或稀碱溶液，但难溶于乙醚而微溶于乙醇。在纯水中各种氨基酸的溶解度差异甚大。如胱氨酸、酪氨酸和天冬氨酸等在水中很难溶解，而脯氨酸、精氨酸、赖氨酸等则易溶于水。

2. 芳香族氨基酸的紫外吸收光谱 虽然蛋白质中存在的 20 种氨基酸均不吸收可见光，但色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸三种芳香族氨基酸可显著地吸收紫外光，特别是色氨酸和酪氨酸对 280nm 波长，苯丙氨酸对 260nm 波长的光吸收最强，其光吸收强度与氨基酸浓度成正比关系。由于大多数蛋白质中均含有色氨酸和酪氨酸，故测定 280nm 波长的光吸收强度，可作为溶液中蛋白质含量的快速定量测定。此法简单易行，但受嘌呤、嘧啶、核酸等化合物的干扰，在应用上受到一定限制。

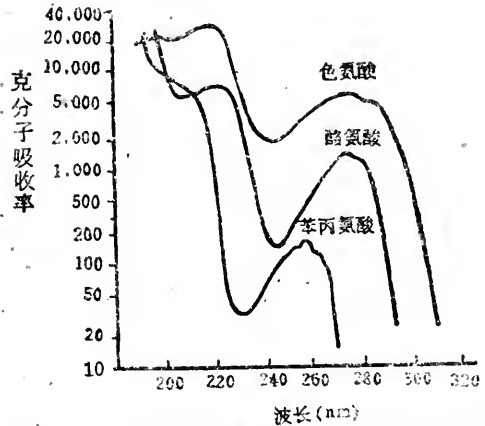
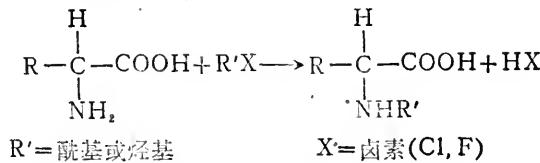


图 1-1 三种芳香族氨基酸的紫外线吸收曲线 (pH6.0)

3. 氨基酸的化学反应 氨基酸具有羧基、氨基和 R 基。因之，它具有一 COOH 性质 (如成盐、成酯、成酰胺、脱羧和酰氯化等)，又具有一 NH₂ 的性质 (如成盐、脱氨与 HNO₂ 作用以及酰化等)，还有一部分则为氨基、羧基共同参与或侧链 R 基团参加的反应。下面分别摘要介绍一些与氨基酸分析及合成多肽有关的化学反应。

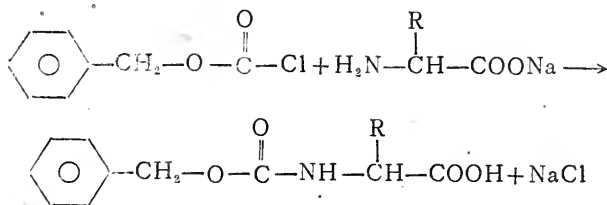
* (1) 氨基的酰基化和烃基化反应：氨基酸氨基的一个 H 可被酰基或烃基 (包括环烃及其衍生物) 所取代，从而对氨基酸的氨基起保护作用。



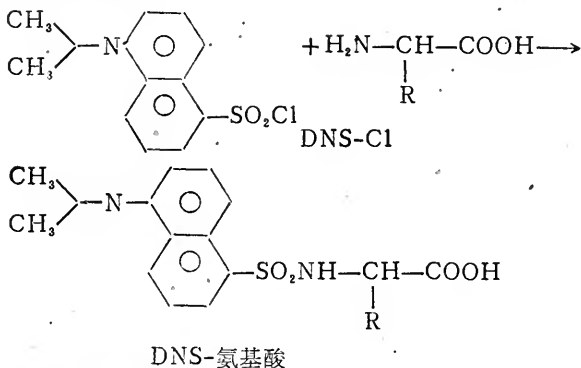
常用的酰基化试剂有苄氧甲酰氯 ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ ，其中苄氧甲酰基可简写成 Cbz)，对-

甲苯磺酰氯 ($\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{Cl}$ ，其中对-甲苯磺酰基可简写成 TOS)，叔丁氧甲酰氯 ($\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$

O
 \parallel
 $\text{C}-\text{Cl}$, 其中叔丁氧甲酰基可简写成t-BOC或BOC)。例如, 苄氧甲酰氯在弱碱液中与氨基酸钠盐作用可置换 $-\text{NH}_2$ 中的一个H:

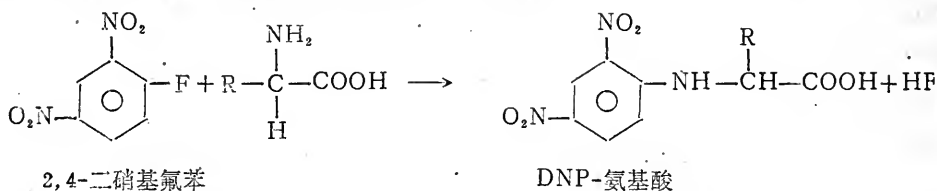


上述反应产物也可写作 $\text{Cbz}-\text{NH}-\overset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{COOH}$ 。可用于人工合成多肽时的氨基保护反应。5-二甲氨基萘-1-磺酰氯, 简称DNS-Cl, 与氨基酸作用, 在紫外线激发下可生成具有黄色荧光的DNS-氨基酸, 仅1nmol量即可测出, 常用于多肽的N末端分析,



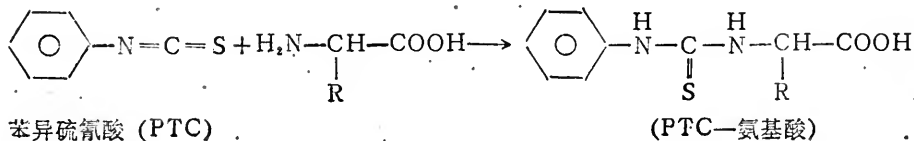
常用的烃基化反应有桑格反应和艾德曼反应。

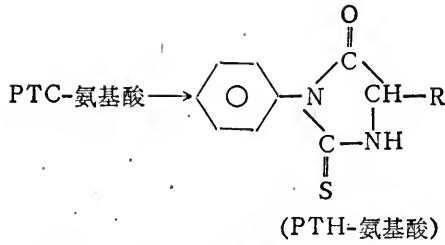
桑格反应 (Sanger reaction): 在弱碱性溶液中, α -氨基酸的 $-\text{NH}_2$ 可与2,4-二硝基氟苯发生烃基化反应, 生成稳定的黄色二硝基苯代氨基酸(DNP-氨基酸)。



此反应在蛋白质化学的研究史上起过重要作用。Sanger曾用该反应测出了第一个蛋白质—胰岛素的排列顺序。该反应现仍用于蛋白质氨基末端氨基酸的测定。各种DNP-氨基酸可通过层析分离和检定。

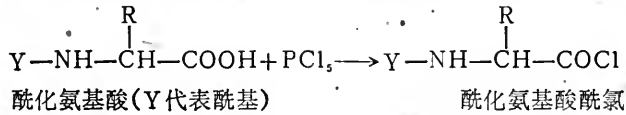
艾德曼反应 (Edman reaction): 苯异硫氰酸 (PTC) 与氨基酸或肽的 α -氨基反应可产生相应的苯硫甲酰氨基酸 (PTC-氨基酸), 后者在无水酸 (HF) 中环化成苯乙内酰硫脲 (PTH-氨基酸)。产物经层析分离, 显色后鉴定。艾德曼反应可用于鉴定多肽链中的氨基末端氨基酸。





氨基酸自动顺序分析仪一般就是利用Edman降解法的原理设计而成的。

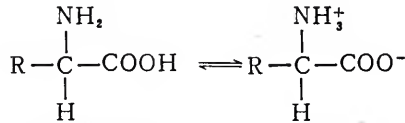
(2) 羧基的酰氯化反应: 酰化氨基酸与 PCl_5 或 PCl_3 在低温下作用, 其 $-\text{COOH}$ 即成 $-\text{COCl}$ 基而活化。



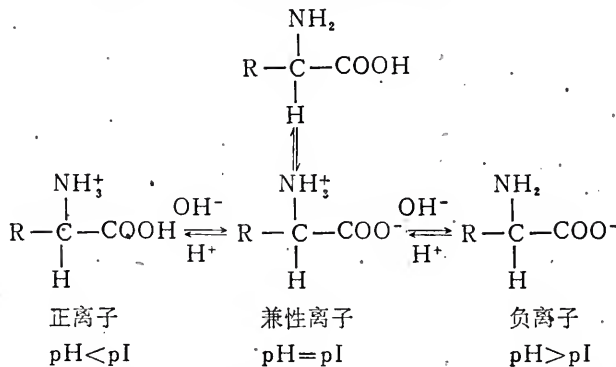
一旦羧基酰氯化, 即易与另一氨基酸的氨基结合。该反应可用于合成肽。

(3) 由氨基和羧基共同参加的反应

① 氨基酸的两性电离和等电点: 氨基和羧基都是可电离的基团, 因此氨基酸可形成兼性离子:



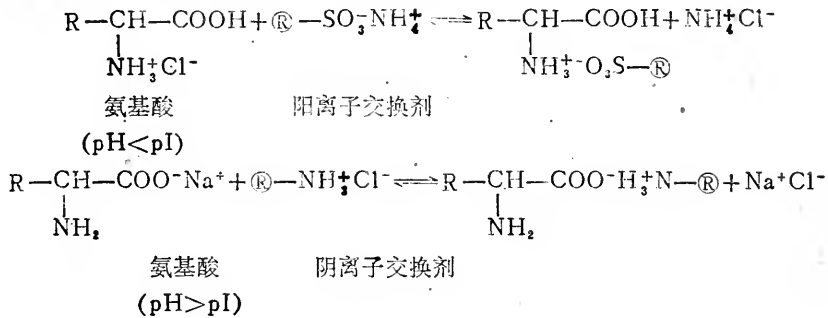
根据 Brönsted 酸碱质子理论, 酸是质子的供体, 碱是质子的受体, 故氨基酸既是酸又是碱。实验表明, 不同 pH 条件下, 氨基酸带电情况如下:



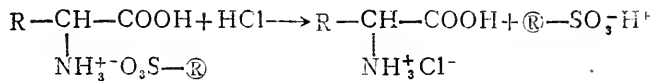
氨基酸的带电状态主要取决于氨基酸的本身以及溶液的 pH 值。随着溶液的酸性增强, 氨基酸的 $-\text{NH}_2$ 易接受 H^+ 而转变成正电荷的 $-\text{NH}_3^+$; $-\text{COOH}$ 电离则受抑制, 结果氨基酸主要以正离子状态存在。反之, 随着溶液的碱性增强, $-\text{COOH}$ 易电离成 $-\text{COO}^-$, 而 NH_2 则不易获得 H^+ , 结果氨基酸主要以负离子状态存在。在某 pH 值时, 氨基酸中的 NH_2 接受 H^+ 成 $-\text{NH}_3^+$ 的数量等于 $-\text{COOH}$ 电离成 $-\text{COO}^-$ 的数量, 即氨基酸分子中带正电荷的 $-\text{NH}_3^+$ 等于带负电荷的 $-\text{COO}^-$, 使整个氨基酸呈中性, 此时溶液的 pH 值称氨基酸的等电点, 以 pI 表示。各种氨基酸的电离程度不同, 因而他们的等电点也各不相同 (见表 1-2~1-5)。

由表 1-2~1-5 可见, R 基为酸性的门冬氨酸其 pI 分别为 2.77 和 3.22; R 基为碱性的赖氨酸和精氨酸, 其 pI 分别为 9.74 和 10.76。如果氨基酸分子中 R 基为中性, 则 pI 在 6 左右, 后者是由于 $-\text{COOH}$ 失去 H^+ 的能力一般大于 $-\text{NH}_2$ 接受 H^+ 的能力, 为了维持电中性, 必须在溶液中加入少量酸。

② 离子交换反应: 氨基酸的阳离子和阴离子在一定 pH 溶液中能同离子交换树脂进行离子交换。在酸性溶液中 (对氨基酸的等电点而言), 氨基酸本身为阳离子, 故能与阳离子交换剂 $\text{R}-\text{SO}_3^-\text{NH}_4^+$ 交换阳离子; 在碱性溶液中, 氨基酸为阴离子, 故同阴离子交换剂 $\text{R}-\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ 交换阴离子。式中 R 为不溶性树脂。

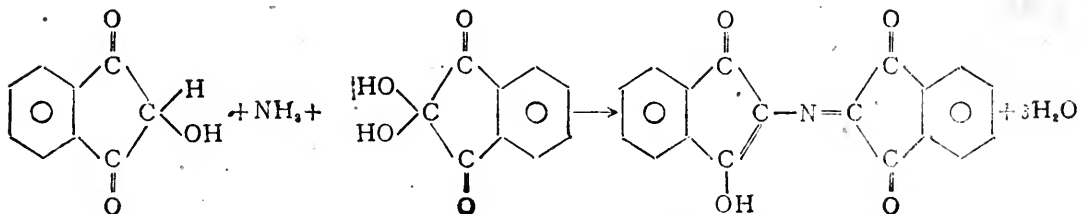
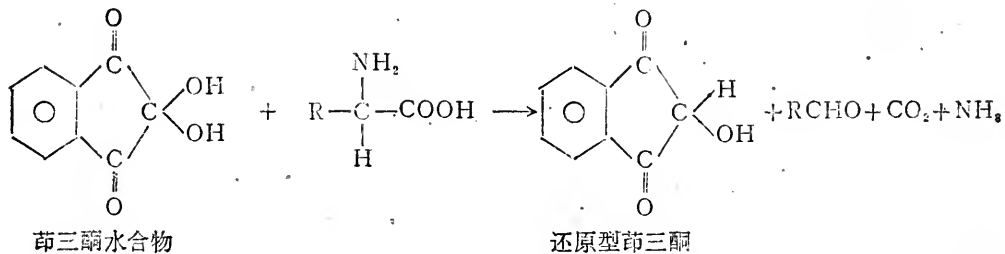


与离子交换剂结合的氨基酸经适当电解质溶液洗脱, 氨基酸离子又能重新交换出来。例如,



因各种氨基酸与离子交换剂的亲和力不同, 被洗脱下来的氨基酸顺序也不同, 亲和力小的氨基酸先洗脱下来。这样能使溶液中各种氨基酸彼此分离。

③ 茚三酮反应: α -氨基酸可被茚三酮水合物氧化成 RCHO 、 CO_2 及 NH_3 , 生成的还原型茚三酮可进一步与所产生的 NH_3 及另一分子茚三酮作用生成蓝紫色化合物。



茚二酮又茚二酮胺 (蓝紫色化合物)

茚三酮反应可用于氨基酸的定量分析，其蓝紫色化合物的吸收光谱峰在 570nm。茚三酮与脯氨酸及羟脯氨酸反应不释放 NH₃，而直接生成黄色产物。

***4. 氨基酸的定量分析**

近年来氨基酸自动分析仪已广泛应用于分析蛋白质或多肽的氨基酸组成。其基本原理是根据各氨基酸中的氨基和羧基等可解离基团的PK值存在着差异，而将其彼此分离。具体办法是将氨基酸先交换到阳离子交换树脂上。然后，选择适当的洗脱剂，把氨基酸先后逐个从柱上洗脱下来，同时用茚三酮与洗脱液混匀进行反应，并用光密度计检查，从洗脱峰的先后可判断氨基酸的种类，从光吸收可测出该氨基酸的含量。

填充于层析柱中的离子交换树脂大多用磺酸型阳离子交换树脂，将氨基酸混合液加入柱中后，可用洗脱液分段洗脱。如先用pH3.49缓冲液洗脱，此时酸性氨基酸和含羟基侧链的氨基酸先洗脱下来；然后自动调节pH至3.95，洗脱脂肪族侧链氨基酸；再改用pH6.40缓冲液洗脱芳香族氨基酸和碱性氨基酸（图1-2）。

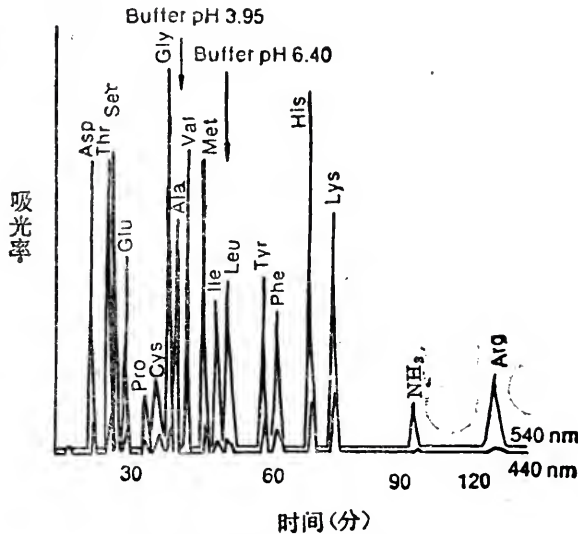


图 1-2 蛋白质水解液中氨基酸的色层分析

氨基酸洗脱后可分别经茚三酮反应生成紫蓝色化合物，并用光密度计在570nm波长测光吸收（因脯氨酸和羟脯氨酸与茚三酮反应呈黄色，故改用440nm测光吸收），数据经微机处理后可直接获得。目前最灵敏的氨基酸自动分析仪可测出 1×10^{-9} 摩尔的氨基酸。这类仪器将分离、定量和数据记录等系统配套，分析一个蛋白质水解液的全氨基酸组成数小时就能完成。

近年来有人试用荧光胺和邻苯二甲醛来代替茚三酮反应。这两种试剂与氨基酸反应可形成荧光产物，从而提高灵敏度。荧光胺可测出 1×10^{-12} 摩尔的氨基酸。

应用质谱法分析氨基酸也一直是人们研究的内容，其灵敏度极高，可达 10^{-14} 摩尔水平，同时速度也较快，目前深受重视。

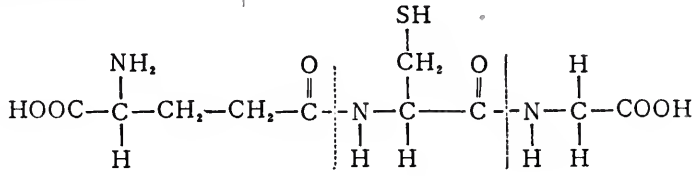
***5. 氨基酸的制备和用途**

氨基酸可通过水解蛋白质、人工合成和微生物发酵生产制得。

(1) 水解法：蛋白质经酸、碱或多种蛋白酶水解成氨基酸，再用适当方法分离、提纯，可获得所需氨基酸。酸法水解蛋白质一般用HCl，在高温下(90~120℃)进行。加压可缩短水解时间。水解后，用NaOH中和，过滤，再调节至所需氨基酸的等电点，该氨基酸即沉淀析出。如用毛发作原料提取胱氨酸，经酸法水解后，用碱调节至胱氨酸等电点，即可得晶体胱氨酸。过去味精厂从面筋(谷蛋白)制造味精(L-谷氨酸

或用文字简写成: Ala-Gly-Ser 或 H-丙-甘-丝-OH

体内存在的谷胱甘肽是 γ -谷氨酰半胱氨酰甘氨酸。其中N端的谷氨酸是通过其 γ -羧基与半胱氨酸的氨基相连接。



谷胱甘肽(还原型)

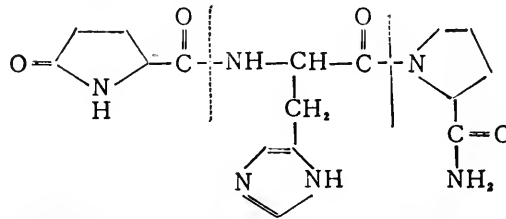
还原型谷胱甘肽是维持正常红细胞膜结构所必需的。并参与体内氧化还原反应。

有些抗菌素如短杆菌肽 S, 酪杆菌肽和多粘菌肽等均为环状多肽。这些环状多肽除含 L-氨基酸外还有 D-氨基酸存在。

(二) 体内某些重要的活性肽

近十年来, 随着肽类化合物的微量分离、纯化、结构测定和人工合成等技术的改进, 发现了许多具有重要活性的肽类化合物, 它们有些具激素功能, 有些参与神经活动, 有些则能使血管收缩和扩张, 调节血压; 有些是强的致痛物质等。

例如: 促甲状腺激素释放激素 (TRH) 是由下丘脑分泌, 经垂体门静脉进入腺垂体, 能促进促甲状腺激素 (TSH) 的释放。它是由焦谷氨酸、组氨酸和脯氨酸组成的三肽。其化学结构如下:



焦谷氨酸残基 组氨酸残基 脯氨酸残基
促甲状腺激素释放激素 (TRH)

实验表明, TRH 中的组氨酸若被其他氨基酸取代, 活性有不同程度的下降。例如, 被色氨酸或酪氨酸取代, 活性仅及天然 TRH 的 4% 以下; 若把组氨酸和脯氨酸分别用苯丙氨酸和羟脯氨酸取代, TRH 则几乎完全失活。由此可见, 在肽链结构中的氨基酸残基对肽的功能具有重要作用。

其他重要的活性肽见表 1-6。

表 1-6

名称	氨基酸排列顺序	生理功用
黄体生成激素释放激素(LRH)	(焦)谷-组-色-丝-酪-甘-亮-精-脯-甘-NH ₂ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (十肽)	下丘脑分泌, 可促进垂体释放黄体生成素

续表

名称	氨基酸排列顺序	生理功用
生长激素抑制激素(GHIH)	$ \begin{array}{c} \text{H-丙-甘-半胱-赖-门-苯丙-苯丙-色} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{HO-半胱-丝-苏-苯丙-苏-赖} \\ \text{(十四肽)} \end{array} $	下丘脑分泌，能抑制垂体分泌生长激素
抗利尿激素(ADH)	$ \begin{array}{c} \text{S} \quad \quad \quad \text{S} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H-半胱-酪-苯-谷-门-半胱-脯-精-甘-NH}_2 \\ \text{(九肽)} \end{array} $	垂体后叶储存与释放，是体内维持水平衡和渗透压平衡的重要激素。临床用于治疗尿崩症和肺咯血
催产素	$ \begin{array}{c} \text{S} \quad \quad \quad \text{S} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H-半胱-酪-异-谷-门-半胱-脯-亮-甘-NH}_2 \\ \text{(九肽)} \end{array} $	垂体后叶储存与释放，具强烈的刺激子宫收缩作用
蛋氨酸脑啡肽 亮氨酸脑啡肽 脑新肽	$ \begin{array}{l} \text{H-酪-甘-甘-苯丙-蛋-OH} \\ \text{H-酪-甘-甘-苯丙-亮-OH} \\ \text{H-门-丙-甘-丙-OH} \end{array} $	与痛觉的调节及情绪活动有关。针刺镇痛的原理之一，在于使内啡肽释放增多
P物质	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{H-精-脯-赖-脯-谷-谷-苯丙-苯丙-甘-亮-蛋-NH}_2 \\ \text{(十一肽)} \end{array} $	对大脑皮质神经元、运动神经元和脊髓后角神经元都有缓慢的兴奋作用，并能使肠管收缩，在痛觉调节中起一定作用
神经降压肽	$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{(焦)谷-亮-酪-谷-门-赖-脯-精-精-脯-酪-异亮-亮-OH} \\ \text{(十三肽)} \end{array} $	使血管扩张，血压下降，促进糖元异生，增加胰高血糖素(29肽)和胰岛素的分泌，还能促进垂体释放ACTH和促性腺激素
胃泌素II	$ \begin{array}{c} \text{(焦)谷-甘-脯-色-亮-谷-谷-谷-谷} \\ \\ \text{H}_2\text{N-苯丙-门-蛋-色-甘-酪-丙-谷} \\ \\ \text{SO}_3\text{H} \\ \text{(十七肽)} \end{array} $	促进胃酸分泌
胰泌素	27肽	促进胰液分泌
胆囊收缩素-促胰酶素(CCK-PZ)	33肽	促进胆囊收缩及胰酶分泌
血管紧张素I(AI) 血管紧张素II(AII)	$ \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{H-门-精-缬-酪-异亮-组-脯-苯丙-组-亮-OH} \\ \text{(十肽)} \\ \text{H-门-精-缬-酪-异亮-组-脯-苯丙-OH} \\ \text{(八肽)} \end{array} $	肾素(蛋白水解酶)可水解血管紧张素原生成AI，进一步由转化酶水解成AII，后者具有血管收缩，增加外周阻力；刺激醛固酮分泌；增加循环血量，最后导致血压升高等作用
缓激肽 胰激肽 蛋氨酰胰激肽	$ \begin{array}{l} \text{H-精-脯-脯-甘-苯-丝-脯-苯-精-OH} \\ \text{(九肽)} \\ \text{H-赖-精-脯-甘-苯-丝-脯-苯-精-OH} \\ \text{(十肽)} \\ \text{H-蛋-赖-精-脯-脯-甘-苯-丝-脯-苯-精-OH} \\ \text{(十一肽)} \end{array} $	正常浓度的激肽有保持血压不致过度升高和血流通畅的作用。大量激肽则可引起毛细血管舒张，通透性增加，血压下降，水肿，发热及疼痛等现象。是已知最强的血管扩张物和最强的致痛物

第三节 蛋白质的分子结构

蛋白质是多肽，但与前述简单的多肽不同，是具有独特专一立体结构的高分子化合物，

160170

Ala-Ala-Ser-Ala-Leu-Met-Val-Leu-Ile-Gln-Ser-Thr-Ser-Glu-Ala-Ala-Arg-

180

Tyr-Lys-Phe-Ile-Glu-Gln-Gln-Ile-Gly-Ser-Arg-Val-Asp-Lys-Thr-Phe-Leu-

190200

Pro-Ser-Leu-Ala-Ile-Ile-Ser-Leu-Glu-Asn-Ser-Leu-Trp-Leu-Ala-Leu-Ser-

210220

Lys-Gln-Ile-Gln-Ile-Ala-Ser-Thr-Asn-Asn-Gly-Thr-Phe-Glu-Ser-Pro-Val-

230

Val-Leu-Ile-Asn-Ala-Gln-Asn-Gln-Arg-Asn-Asn-Met-(Ala)-OH

图 1-5 天花粉蛋白的一级结构

由于蛋白质的一级结构决定高级结构。因此，了解蛋白质的一级结构是研究蛋白质分子结构的基础。

蛋白质由许多氨基酸经肽键连接起来的多肽链。肽键 —C(=O)—N— 中 C—N 具有双键性质。

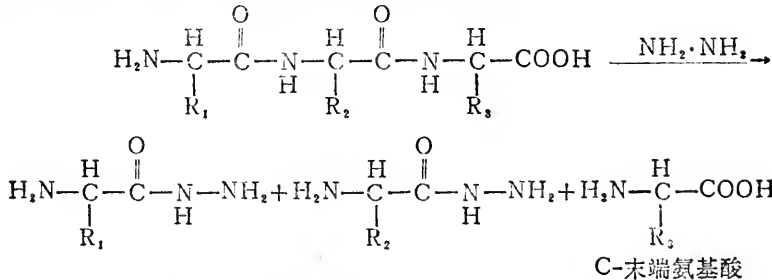
因之， C—N 间不能自由旋转，而成平面结构，称“肽键平面”或“酰胺平面”。肽键平面两侧的 $\text{C}_\alpha\text{—N}$ 与 C—C_α 键则是 σ 键，可以自由旋转，如图 1-6 所示。

*** (二) 肽链中氨基酸排列顺序的测定**

测定一条多肽链氨基酸顺序的步骤大致包括：
 ① N-端和C-端氨基酸的分析；
 ② 采用几种不同方法使蛋白质部分水解得到几个不同的小肽段，分别加以分离提纯；
 ③ 小肽的氨基酸顺序分析；
 ④ 用重叠法推断整条多肽链的全部氨基酸顺序。

N-末端分析法主要有四种：
 ① 二甲氨基萘磺酰氯法 (DNS-Cl法)；
 ② 异硫氰酸苯酯法 (Edman 氏法)；
 ③ 2, 4-二硝基氟苯法 (Sanger 氏法)；
 ④ 氨肽酶法：氨肽酶能切下 N-端氨基酸而不切断链内的肽键。因此，可从N端开始，相继释放氨基酸。

C-末端分析法有两种：
 ① 肼解法：多肽与肼作用，除C末端氨基酸外，其他氨基酸都因肽键断裂而转变成相应的酰胺。肼解下来的C末端氨基酸可用层析法分离鉴定。



② 羧肽酶法：羧肽酶只能切下C-末端氨基酸，而不切断链内肽键。因此，能从C端逐个释放氨基酸。

上述羧肽酶和氨肽酶只能分别从C-端或N-端切开肽键，称端解酶，对于小肽来说，有了氨基酸组成和末端分析的数据后，其顺序就能决定。但对较长的多肽链，就必须先将其部分水解为小的肽段，才能测

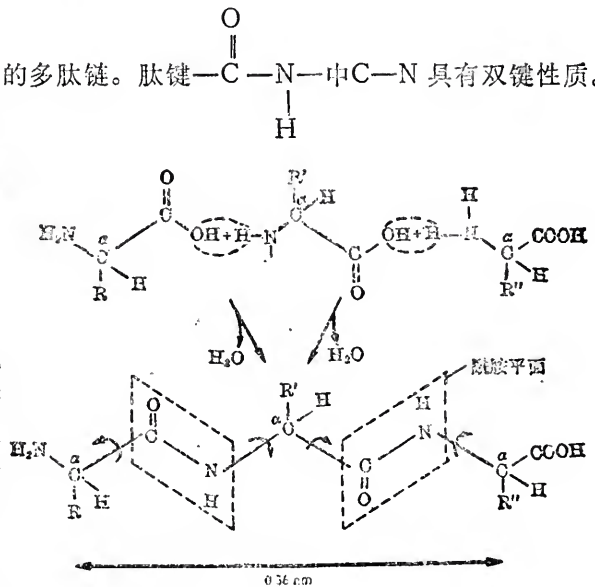
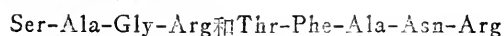


图 1-6 多肽链中的“酰胺平面”

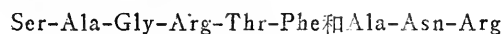
定序列。利用各种蛋白酶的专一性不同，可得到不同的小肽。这些用于切开肽链内部肽键的酶称内切酶，常用的有胰蛋白酶，它只能切开赖氨酸或精氨酸羧基所形成的肽键；胰凝乳蛋白酶则只能切开三种芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸)羧基所形成的肽键。其他内切酶有弹性蛋白酶、胃蛋白酶和木瓜蛋白酶等。

分别使用几种肽链内切酶切开多肽链，可得到不同的寡肽。这些寡肽的氨基酸顺序相互交错，最后可拼凑出整条多肽链的氨基酸序列。例如，某九肽从末端分析知其N-端氨基酸为Ser，C-端氨基酸为Arg，再分别经胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶水解得到下列寡肽：

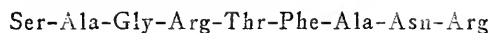
胰蛋白酶降解的肽段：



胰凝乳蛋白酶降解的肽段：



从而得到九肽的氨基酸顺序：



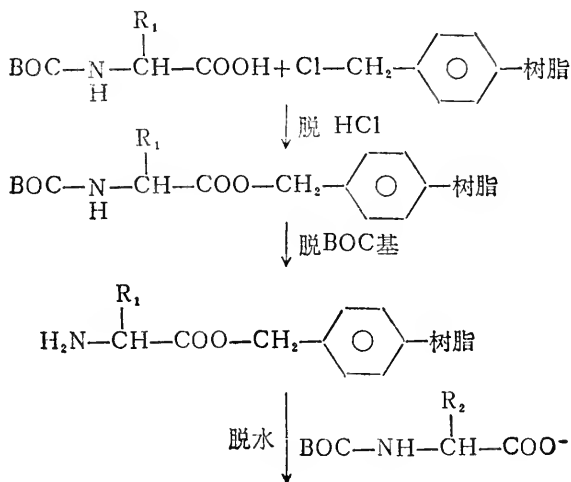
* (三) 多肽的化学合成

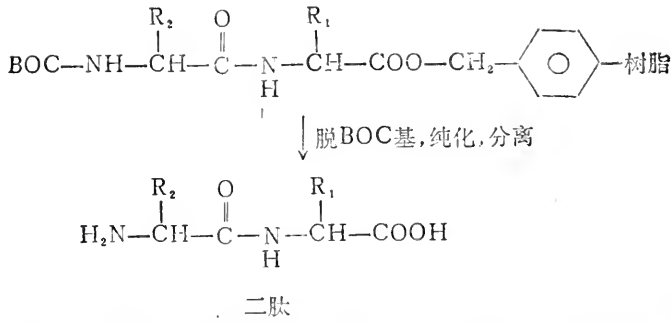
多肽的化学合成有两种方法：液相合成与固相合成法。两法原理基本相同，前者合成反应在溶液中进行，后者在固体支持物上进行。

一个氨基酸的 -NH_2 与另一氨基酸的 -COOH 缩合成肽，在理论上讲是很简单的。但在实验操作，须经许多步骤。这是由于两个氨基酸成肽都各自有 -NH_2 基和 -COOH 基，要使氨基酸(I)的 -COOH 和氨基酸(II)的 -NH_2 结合，首先需保护氨基酸(I)的 -NH_2 和活化它的 -COOH ；同样，要保护氨基酸(II)的 -COOH 和活化它的 -NH_2 。两种氨基酸结合成肽后，还需用适当方法将 -NH_2 和 -COOH 上的保护基团去掉，而不损坏新合成的肽。如果所用的氨基酸带有 -SH 基或胍基，则还须把这些侧链基团保护起来。按同样原理可延长肽链合成多肽。

常用的 -NH_2 保护基有对-甲基磺酰基(Tosyl或Tos基)，苄氧甲酰基(Cbz基)，或三苯甲基(Triptyl基)。保护 -COOH 可通过酯化或皂化使 -COOH 变为 $\text{-COOC}_2\text{H}_5$ 或 -COONa ，此反应能同时使 -NH_2 活化。使 -COOH 活化，则可用 PCl_5 酰氯化，使氨基酸中 -COOH 变为 -COCl 基。

固相合成法的应用，使合成多肽技术有较快的进展。其过程是将粒状固相支持物(如氯甲基聚苯乙烯树脂)同一 -NH_2 被保护的氨基酸(如BOC-氨基酸)起反应，生成BOC-氨基树脂。然后，用脱BOC基试剂(如三氟乙酸加二氯甲烷将BOC-基脱去，即得带自由 -NH_2 的氨基树脂。再加入 -NH_2 被BOC保护的第二个氨基酸，并加缩合剂(如二环己基碳二亚胺)，即得BOC-二肽树脂。脱BOC基即得二肽。反应简示如下：



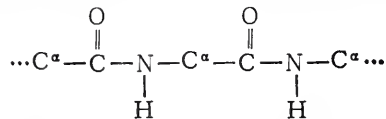


如欲合成较长的肽链，可按拟合成的肽的氨基酸排列顺序，依次加入BOC-氨基酸，重复操作，即可得多肽。

程序控制自动化多肽合成仪的应用，可提高合成多肽的效率。人工合成胰岛素和催产素等激素常用液相合成法；牛胰核糖核酸酶和许多寡肽都用固相合成法进行。

二、二级结构

蛋白质分子包括主链和侧链R两部分。其主链部分如下：



因酰胺平面间的相对旋转，使主链出现各种构象，这种主链原子的局部空间排列，称蛋白质的二级结构。具体表现在天然蛋白质分子中，由几百个氨基酸组成的多肽链，不是全部以松散的线状存在，而是部分卷曲盘旋成螺旋状（称 α -螺旋，见图1-7）或折叠成片层状（又称 β -片层结构见图1-9）等。有的整条肽链卷曲成螺旋，或呈片层状。这些螺旋或片层状结构即为蛋白质的二级结构。

在蛋白质的一条多肽链上，可以有部分肽段呈螺旋结构，部分呈片层结构，也有部分呈无规则卷曲。这主要取决于肽段上氨基酸残基侧链的长短。例如，当异亮氨酸、色氨酸和苯丙氨酸等侧链同时紧靠着排列在一肽段上，由于空间障碍就不能盘曲成螺旋，也不能折叠成片层，而呈松散的无规则卷曲。相反，如氨基酸残基的侧链很短，则这一肽段就可能折叠。如蚕丝蛋白含45%甘氨酸和32%丙氨酸及丝氨酸，这些氨基酸残基的侧链都很短，所以蚕丝蛋白质分子中的肽链都折叠成片层状。若组成蛋白质的氨基酸残基的侧链长度介乎以上两者之间，则形成 α 螺旋结构。如毛发中的角蛋白整条肽链都呈 α -螺旋结构。

（一） α -螺旋结构（图1-7）

在 α -螺旋中肽链如螺旋样盘曲前进，螺旋每转一圈上升3.6个氨基酸残基，相当于5.44 Å（图1-7），每个氨基酸残基沿轴上升1.5 Å；每个氨基酸残基的N—H与前面隔三个氨基酸残基的C=O形成氢键（图1-8）。这些氢键是使 α -螺旋稳定的主要因素。绝大多数蛋白质以右手 α -螺旋形式存在，1978年发现蛋白质结构中也有左手 α -螺旋。

（二） β -片层结构（图1-9）

它依靠两条肽链或一条肽链内的各肽段之间的C=O与N—H形成氢键而构成。两条肽链可以是顺向平行，也可以是逆向平行的。

（三） β -折角（ β -Bend）

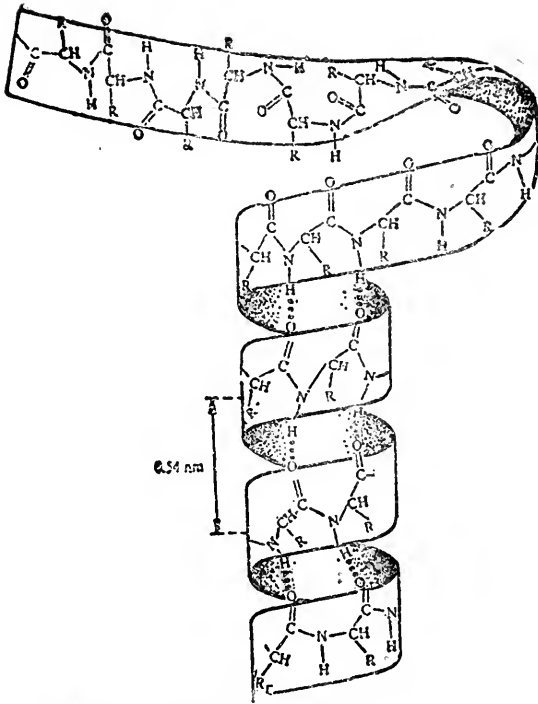


图 1-7 蛋白质的 α -螺旋结构

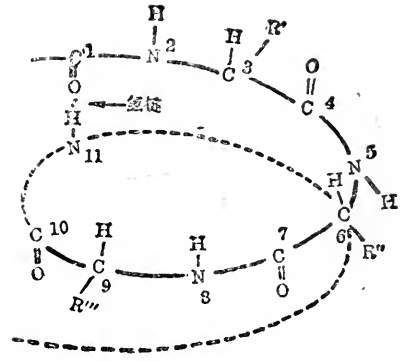


图 1-8 α -螺旋中的氢键

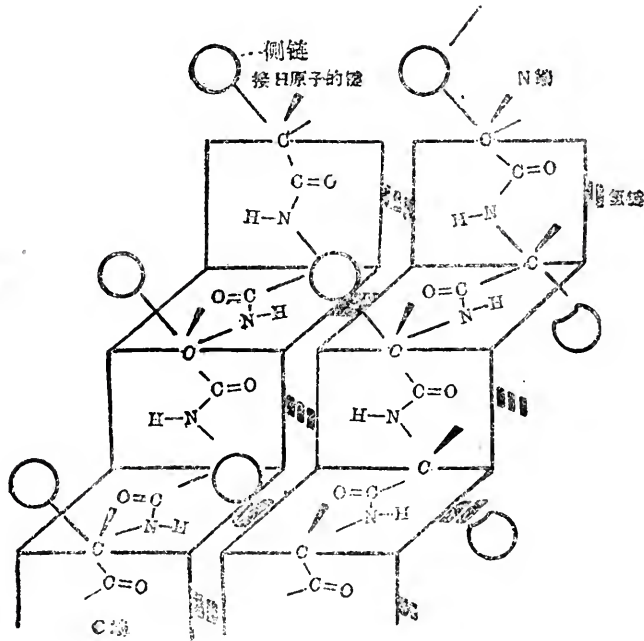


图 1-9 蛋白质分子的 β -片层折叠结构

伸展的肽链形成 180° 的回折，成 U 形转折结构。它是由四个连续的氨基酸残基构成。第一个氨基酸残基的羰基与第四个氨基酸残基的亚氨基之间形成氢键以维持其构象。

三、三级结构

上述蛋白质的 α -螺旋, β -片层和 β -折角等二级结构往往受侧链以及各主链构象单元间的相互作用, 从而进一步卷曲, 折叠成具有一定规律性的三维空间结构。这就是蛋白质的三级结构。

它反映了蛋白质分子(或亚基)内所有原子的空间排布, 大多数蛋白质都具有纤维状或球状的三级结构。血红蛋白 β -链的三级结构如图 1-10 所示。



图 1-10 血红蛋白 β -链的三级结构

四、四级结构

有些蛋白质分子是由两条以上各自独立具有三级结构的多肽链组成, 这些多肽链之间通过次级键相互缔合而形成的空间构象称为蛋白质的四级结构。具备四级结构的蛋白质分子中的每个有独立三级结构的多肽链单位称为亚基。可见蛋白质的四级结构反映了蛋白质分子中各亚基的立体排布, 亚基间的相互作用以及各亚基接触部位的排布。例如, 成人血红蛋白是由两条 α -链和两条 β 链(共四个亚基)组成的 $\alpha_2\beta_2$ 四聚体。每个亚基是由一条肽链和一个血红素组成。 α 亚基由 141 个氨基酸构成; β 亚基含 146 个氨基酸。两种亚基的氨基酸顺序

虽有不同, 但折叠形式相仿, 都有 75% α 螺旋结构, 全部肽链折叠成八个肽段, 一般分别用 A、B...H 八个字母表示。各段之间有长短不一的非螺旋部分。四个具有三级结构的亚基又聚合成对称的球形血红蛋白分子。又如烟草花叶病毒的外壳蛋白由 2,200 个相同的亚基聚合而成。

必须指出, 各种蛋白质的亚基都以 α 、 β 、 γ 、 δ 等命名。不同蛋白质其亚基的结构不同, 因之必须注明蛋白质的名称。其次必须注意, 亚基是肽链, 但肽链不一定是亚基。如胰岛素分子中的 A 链与 B 链经二硫键相联成胰岛素分子, 则不是四级结构, 其 A 链、B 链也不是亚基。

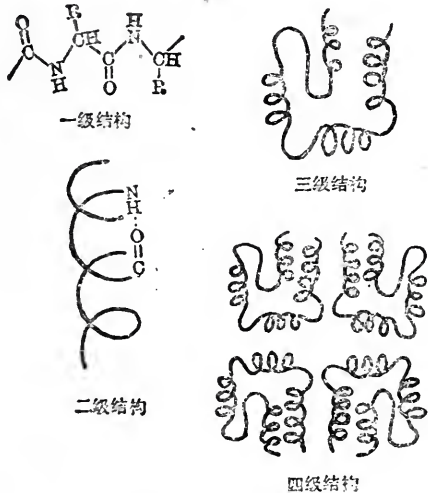


图 1-11 蛋白质的一、二、三、四级结构示意图

今将蛋白质分子的一、二、三、四级结构示意图 1-11。

五、蛋白质分子中的次级键

天然蛋白质之所以会卷曲、折叠及聚合起来, 因素很多, 它涉及肽链中氨基酸残基侧链的大小, 亲水性或疏水性, 以及氢键、盐键、疏水键等次级键(图 1-12)的形成和肽链中二硫键与脯氨酸的特殊作用等等。这些因素的综合作用构成维持蛋白质结构的力。次级键为非

共价键，键能虽小，但数量很多，足以使二、三、四级结构保持稳定，以维持蛋白质的构象。

(一) 氢键

氢键是蛋白质分子中最常见的副键。它可存在于两条肽链之间（如 β -片层等），或一条肽链的两圈 α 螺旋之间。氢键属弱键，键能只及共价键的1/20，较易断裂。但由于蛋白质分子中氢键的数量甚多，故成为维持蛋白质空间结构（特别是二级结构）的主要副键。浓尿素或胍溶液可破坏氢键，故可破坏蛋白质的空间结构。

(二) 盐键

许多氨基酸的侧链能电离成为负离子或正离子。如谷氨酸和门冬氨酸侧链带有一 COOH 基，电离后带负电；而精氨酸、赖氨酸和组氨酸等的侧链电离后带正电。正负离子之间能形成盐键。蛋白质分子中的盐键绝大多数分布在分子表面，由于盐键亲水性强，所以许多蛋白质易溶于水，并具有两性电高的性质。

(三) 疏水键

疏水键又称非极性键，是由氨基酸残基侧链上的非极性基团相互吸引而成。如丙氨酸侧链的一 CH_3 、苯丙氨酸上的苯环、色氨酸的吲哚环，以及支链氨基酸的分支侧链都属非极性基团。这些非极性基团都有疏水性能，在蛋白质分子中它们趋向于分子内部而脱离分子表面的水溶液。因此，它们在分子内紧密相邻，彼此吸引，形成疏水键。目前认为疏水键在维持蛋白质三级结构的稳定性上起着重要作用。

除上述三种副键外，许多蛋白质中还有二硫键，由于它的牢固性，对空间结构的维系也很重要。脯氨酸是一个特殊氨基酸，它没有氨基，只有亚氨基，后者在肽链中，妨碍螺旋的形成。因此，它所在部位的肽链就会转弯而改变方面，这就是肽链转折之处往往有脯氨酸存在的原因。

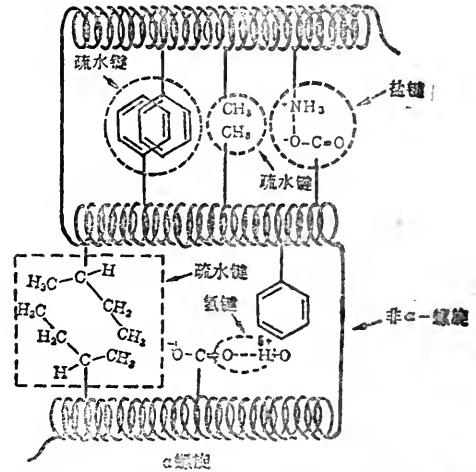


图 1-12 几种稳定蛋白质空间结构的次级键

第四节 蛋白质的结构与功能

蛋白质是生命的物质基础，机体内各种蛋白质都具有不同的生物学功能。这些多种多样的功能又与蛋白质的特异结构相关。实验表明，改变蛋白质的一、二、三、四级结构，均可显著影响蛋白质的生物学功能。今以胰岛素和血红蛋白为例说明。

一、胰岛素(图1-3)

胰岛素是胰岛 β 细胞分泌的一种蛋白质类激素，其一级结构已如前述。不同动物胰岛素中的氨基酸组成有所不同。如人和猪、兔的胰岛素只差 B_{30} 一个氨基酸残基；牛、羊、狗与人的胰岛素差 A_1 、 A_6 、 A_{11} 三个氨基酸残基，但豚鼠和人的胰岛素有18个氨基酸不同。比较各种动物胰岛素的一级结构，发现有20个氨基酸残基是基本不变的，因而认为这些氨基酸残基可能是保持胰岛素活力所必需。

通过切除胰岛素分子中某些肽段，也可了解胰岛素的结构与功能关系。例如，用胰蛋白酶水解胰岛素，以去掉B链C端的8肽，剩余的43肽只有原来胰岛素活力的1%，若将二硫键还原，使胰岛素A、B两链分开，则其生物活性完全丧失。可见B链C端8肽的某些氨基酸残基以及二硫键是胰岛素表现活力所必需。

研究胰岛素分子中的功能基团与其活力关系表明，B₂₂位精氨酸的胍基被结合后，活力只留下1%左右。而精氨酸被其他碱性氨基酸取代后，则仍有一定活力。由此看来，B₂₂的碱性侧链对胰岛素的生物学功能是很重要的。

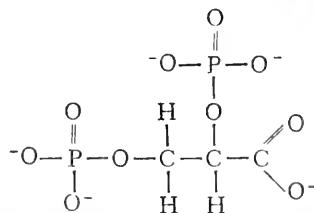
利用X射线衍射法观察胰岛素晶体结构，发现整个胰岛素分子中的氨基酸残基明显集中为三个区：①分子内核全部由疏水残基组成，包括分子中的大部分支链氨基酸残基和A₆、A₁₁、A₂₀、B₁₉四个半胱氨酸残基。②有B₁₂缬、B₁₆酪、B₂₁苯丙、B₂₂苯丙及其附近的一些疏水基团共同构成胰岛素分子表面的疏水区，这可能是胰岛素与其靶细胞膜上受体专一结合的部位。胰岛素分子非极性表面与靶细胞膜上受体之间的强烈的疏水引力是胰岛素发挥生物活力的重要因素。③主要由A链头尾部氨基酸残基(A₁甘、A₅谷—NH₂、A₁₀异、A₂₁门—NH₂)组成的分子表面的极性区，可能是信息传递的活性部位；由B₅组、B₉丝、B₁₀组、B₁₁谷所组成的极性区，可能与胰岛素的免疫学性质有关。

我国科学工作者对胰岛素的分子结构进行了大量研究。1965年首先用化学方法合成了具有全部生物活性的结晶牛胰岛素，开辟了人工合成蛋白质的途径。为了揭示蛋白质空间结构与功能关系，对高分辨率、高精度的蛋白质三维结构研究显得十分重要。迄今世界上已有400多个蛋白质的晶体结构被测定，但分辨率优于1.5Å的不足5个。近十年中科院生物物理研究所梁栋材研究员等对胰岛素结构分析的分辨率已达到1.2Å，为国际最好水平；并直接观察到80%氢原子的电子密度。这在国际上已发表的几百个蛋白质结构中，胰岛素是至今唯一用X-射线衍射方法获得氢原子结构信息的蛋白质分子；他们除准确确定了组成胰岛素分子的全部原子的座标外，确定了184个水分子的位置，为研究蛋白质与溶剂的相互作用提供了结构基础。正是由于1.2Å高分辨率胰岛素结构研究，使我们对胰岛素的单体结构特征和运动特征，特别是对胰岛素分子与受体分子的结合和作用机制提出了新的认识和看法。邹承鲁研究员等开展了“胰岛素A、B链在溶液中的相互作用研究”，发现在溶液中胰岛素A、B链可按一定方式相互作用正确配对，从而导致重组胰岛素的产率较高。上述研究表明了连接二硫键的结构信息存在于胰岛素A、B链中。这对研究蛋白质相互作用机理，提高人工合成胰岛素的产率有较大理论价值。

*二、血红蛋白

血红蛋白是红细胞的主要成分，它是红细胞运输O₂和部分CO₂的载体，由四个亚基组成的四聚体。它依靠肽链内和肽链间的氢键、疏水键和盐键等保持分子构象的稳定。血红蛋白四个亚基中的血红素，均处于折叠肽链的包围中，这些肽段主要由含疏水侧链的氨基酸组成，后者和血红素卟啉环上的疏水基团形成疏水键，使血红素中的Fe²⁺处于疏水环境中以免氧化。血红素的Fe²⁺可形成六个键(络合价是6)，其中与卟啉环内两个N原子以共价键结合，与另两个N原子以配价键结合(图1-13)。剩下二价，一个键和α链的87位或β链的92位组氨酸残基中的咪唑基配位，余下的一个键和氧进行可逆的结合和解离(图1-14)。未与O₂结合的血红蛋白称脱氧血红蛋白(Hb)，或还原血红蛋白；与O₂结合的血红蛋白称氧合血红蛋白(HbO₂)。

红细胞存在较多的2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)，它是糖代谢中间产物，其化学结构如下：



红细胞中2,3-DPG能与脱氧血红蛋白(α₂β₂)分子以1:1相结合。但与氧合血红蛋白亲和力很弱。这样有

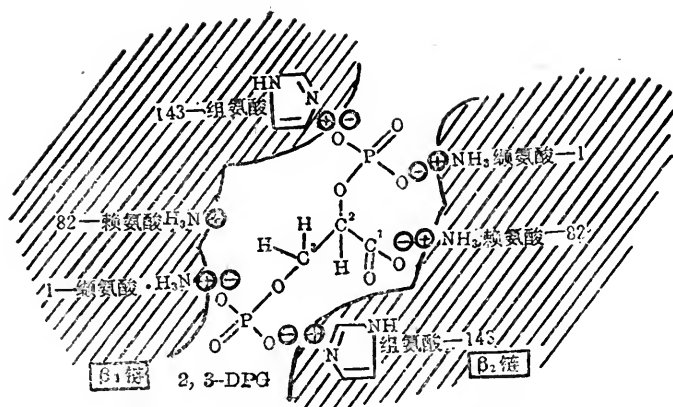


图 1-16 血红蛋白 (Hb) 与 2, 3-DPG 的结合

人类红细胞内含多种血红蛋白。上述由 $\alpha_2\beta_2$ 组成的血红蛋白 (HbA) 占正常人血红蛋白的95%以上。镰刀状红细胞贫血患者的红细胞内含异常血红蛋白HbS, 后者两条 β 链N⁺末端的第6位谷氨酸被疏水性的缬氨酸取代, 与HbA仅相差一个 β_6 残基:

N末端 缬-组-亮-苏-脯-谷-谷 (HbA)

N末端 缬-组-亮-苏-脯-缬-谷 (HbS)

结果导致红细胞呈镰刀形, 极易被脾脏清除而出现溶血性贫血。镰刀状红细胞贫血是一种分子病, 它因遗传基因的突变导致血红蛋白分子一级结构的突变, 这种异常的血红蛋白分子又造成机体功能不全, 出现病理现象。

目前已发现异常Hb 450种以上。我国也先后发现十多种异常Hb新品种, 为国际异常Hb研究作出了贡献。

第五节 蛋白质的理化性质

一、蛋白质的分子大小和形状

蛋白质分子有的细长如纤维, 有的密实如球状, 形状很不相同。蛋白质的分子量一般从10,000左右开始, 大的可达几千万。利用这种性质上的差异可分离各种蛋白质。近十多年来, 人们利用一些多孔的细珠—分子筛来分离各种蛋白质(1-17)。分子筛具有各种大小半径的小孔, 可以允许一定大小的分子进入。若蛋白分子大于小孔, 则完全不能进入, 而只能通过细珠间的空隙流出。因之, 将这些多孔的分子筛装入层析柱, 从顶加入蛋白质。然后, 用缓冲液洗脱, 则分子量大的先洗脱出来, 其次的后出来, 最小的最后出来, 达到分离目的。常用的分子筛有交联葡聚糖凝胶如 Sephadex; 交联聚丙烯酰胺及琼脂糖凝胶。从几千分子量到几十万分子量的蛋白质都能找到满意的凝胶分子筛。由于这类方法所用的分子筛都是凝胶。因此, 又称凝胶过滤法。

必须指出, 分子形状也影响蛋白质透入小孔。细长的分子, 不易进孔, 球形的容易进孔。

二、蛋白质是高分子化合物

由于蛋白质分子量很大, 分子直径在1~100nm之间, 与胶体相似。因之, 蛋白质溶液

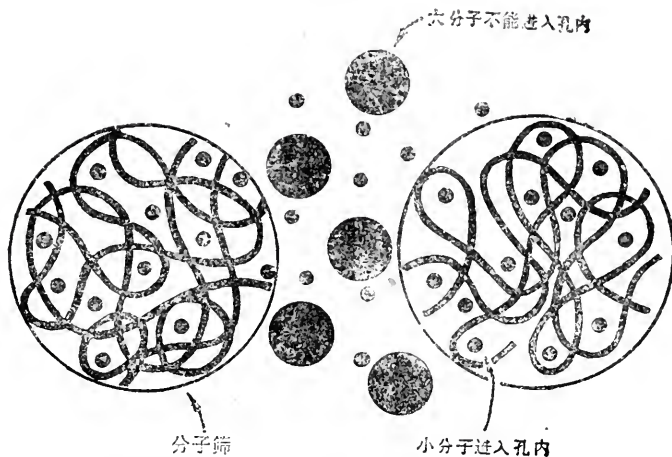


图 1-17 利用分子筛分离蛋白质

具有高分子化合物溶液的性质。如蛋白质不易透过半透膜。实验室常选用孔径不同的各种半透膜（透析袋）来分离提纯蛋白质，这种方法称为透析。具体操作时，在膜上可增加压力，以提高通透速度，这种加压透析的方法称超过滤。

人体的细胞膜、线粒体膜和微血管壁等也都是具有半透膜性质的生物膜，有助于各种蛋白质有规律地分布在膜内外，对维持细胞内外的水、电解质平衡有重要生理意义。

蛋白质分散于水，可构成稳定的高分子溶液，这是由于蛋白质分子表面有许多亲水性的极性基团。如 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 >C=O 和 >NH 等，在水溶液中能发生水合作用而形成水化膜，防止分子彼此聚集。另一方面，由于蛋白质分子在一定 pH 值溶液中带有同种电荷而互相排斥。因之，水化膜和同种电荷是维持蛋白质高分子溶液稳定的重要因素。

若破坏这些因素可促使蛋白质颗粒相互聚集而沉淀。这就是蛋白质盐析，等电点沉淀和有机溶剂分离沉淀法的基本原理。

三、蛋白质分子的扩散与沉降

溶质分子可自由地在溶剂中向各个方向运动，最后达到均匀地分散，这种现象称为分子扩散。扩散速度取决于溶质颗粒的大小和形状。由于蛋白质为高分子化合物，其扩散速度较一般晶体溶质慢。分子量越大的蛋白质，其扩散速度越慢，蛋白质分子的不对称性越大，其扩散速度也越慢。促使分子扩散的力来自溶剂分子的不断冲击溶质分子，即布朗运动。溶液中溶质颗粒又可受重力作用的影响而沉降，但布朗运动的能量远比受重力而向下沉降的能量为大。因之，一般重力还不致于引起溶液中蛋白质颗粒的分布不均匀。若将蛋白溶液置于强大离心力下（高速或超速离心），经一段时间离心，蛋白质颗粒就会沉降，其沉降速度与分子量及分子形状密切相关。因之，利用超速离心法可分离提纯蛋白质或测定其分子量。

通常可用沉降系数（S）来描述分子在离心力场中的行为：

$$S = \frac{v}{\omega^2 x} \times 10^{13} (\text{Svedberg})$$

式中 v 为沉降速率 (dx/dt), 即在离心力场中, 蛋白质分子在单位时间 (每秒) 内下沉的距离 (cm/s); x 为蛋白质界面中点与旋转中心间的距离 (cm); ω 为离心机转子每秒钟的角速度 (Rad/s), 乘以 10^{13} 即沉降系数 S , 可用 Svedberg (S) 单位表示。

由于分子在离心力场中的沉降速率与分子量有关。因之, 蛋白质的分子量也可用 S 间接表示 (表 1-7)。

蛋白质的分子量 (M) 与沉降系数 (S) 的关系如下:

$$M = \frac{SRT}{D(1 - \bar{V}\rho)}$$

式中 R 为气体常数, T 为绝对温度, ρ 为溶剂密度, \bar{V} 为蛋白质分子的微分比容 (即每克蛋白质的体积, 以立方厘米表示, 绝大多数蛋白质溶于水的微分比容约为 $0.74 \text{ cm}^3/\text{克}$, D 为扩散系数, 即浓度梯度等于 1 时, 溶质每秒扩散越过 1.0 cm^2 的面积的数量。 D 随着分子的大小和形状以及溶剂粘度带来的摩擦阻力而变化, 在球形大分子情况下, 其扩散系数 D 与分子量的立方根成反比。

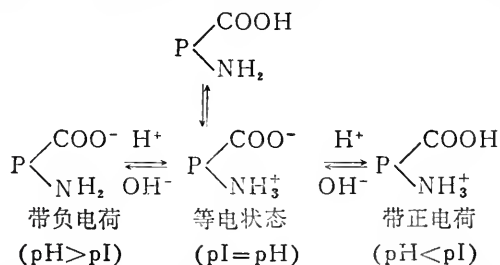
表 1-7 某些蛋白质的分子量和沉降系数 (S)

蛋白质	分子量	沉降系数(S)
胰岛素(二聚体)	11,466	1.95
牛血清白蛋白	68,750	4.41
乳酸脱氢酶	136,300	7.18
醛缩酶	156,500	7.80
IgG	150,000	7
IgM	900,000	19

由表 1-8 可见, 分子量与 S 并非成正比, 这是由于各种蛋白质的形状不同所致。蛋白质的分子量可用道尔顿 (dalton) 表示, dalton 是原子质量单位, 即 H 原子的质量 (等于 1.0000)。分子量为 20,000 的蛋白质也可说该蛋白质的质量为 20,000 dalton。

四、蛋白质的两性电离和等电点

在蛋白质分子中, 虽然氨基酸的 α -氨基和 α -羧基绝大多数均以肽键的形式相互结合, 但在肽链末端仍有 α -氨基和羧基, 同时蛋白质分子的 R 基上还含有不同数量的一 COOH 、一 NH_2 、咪唑基和胍基等。因此, 蛋白质也具有两性电离和等电点的性质。



在酸性溶液中, $[\text{H}^+]$ 较大, 可抑制蛋白质分子中一 COOH 的电离, 同时又使更多的一 NH_2 接受 H^+ 形成一 NH_3^+ , 所以蛋白质带较多的正电荷。反之, 在碱性溶液中, 则有利于一 COOH 的电离, 并抑制一 NH_2 接受 H^+ , 所以蛋白质带较多的负电荷。当蛋白质溶液在某

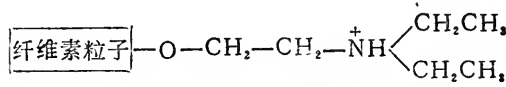
pH 值时，所带的正负电荷相等，则呈电中性，该 pH 值即为蛋白质的等电点。在等电点时，蛋白质溶解度最小。不同种类的蛋白质具有不同的等电点值（表 1-8）。

表 1-8 某些蛋白质的等电点

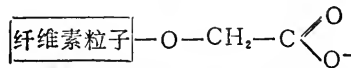
蛋 白 质	pI	蛋 白 质	pI
细胞色素 C	10.6	核糖核酸酶	7.8
生长激素(人)	6.9	胃蛋白酶	<1.0
人血清白蛋白	4.8	血纤维蛋白原	5.5
尿 酮	5.1	甲状腺球蛋白	4.6

含碱性氨基酸残基较多的蛋白质，其等电点 pH 值大于 7.0，含酸性氨基酸残基较多的蛋白质，其等电点 pH 值小于 7.0，多数蛋白质的等电点 pH 值接近 5。

在电场中，若蛋白质分子带正电多于带负电，净电荷为正，则向负极泳动。反之净电荷为负，则向正极泳动。这种泳动现象称蛋白电泳。蛋白质净电荷的正负随 pH 变化而改变。在等电点时，蛋白质正负电荷抵消，在电场中不泳动。不同带电性质和分子大小的蛋白质在电场中泳动速度不同。因此，可利用电泳法来分离、纯化、鉴定和制备蛋白质。目前电泳的实验方法很多，以支持物来分，有纸电泳、薄膜电泳、板电泳及凝胶电泳等。从电泳种类分有普通电泳、圆盘电泳、等电聚焦电泳和等速电泳等等。利用带电性质不同来分离蛋白质的另一种常用方法是离子交换法。分离蛋白质常用的离子交换树脂是人工合成的纤维素衍生物。如二乙基氨乙基纤维素（DEAE-纤维素）在 pH 7.0 时含有带正电荷的基团。所以它是一种阴离子交换剂；羧甲基纤维素（CM纤维素）则带负电，故属一种阳离子交换剂。



二乙基氨乙基纤维素粒子(阴离子交换剂)



羧甲基纤维素粒子(阳离子交换剂)

五、蛋白质的沉淀

若用物理或化学方法破坏蛋白质高分子溶液的两个稳定因素，即可将蛋白质颗粒凝聚而沉淀。例如，将蛋白质溶液的 pH 值调到等电点，再加入脱水剂除去蛋白质水化膜，即可使蛋白质沉淀。

(一) 盐析

高浓度中性盐可以沉淀水溶液中的蛋白质，称为盐析。常用盐类为 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 Na_2SO_4 、 NaCl 和 MgSO_4 等。盐析是由于加入大量中性盐破坏蛋白质分子的水化膜，中和其所带的电荷，从而引起蛋白质沉淀。各种蛋白质的亲水性及所带电荷不同，因之，沉淀蛋白质所需中性盐浓度也不同，人们常利用这一特性，逐步增加中性盐浓度以分离蛋白质。如血清球蛋白多在半饱和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 溶液中析出，而清蛋白则在饱和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 溶液中析出。在

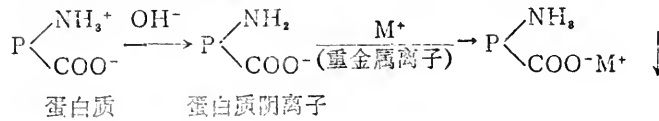
低温下，短时间内应用分段盐析法所沉淀的蛋白质，仍保持其原有的生物活性。

(二) 有机溶剂沉淀

乙醇和丙酮等有机溶剂也能破坏蛋白质颗粒的水化膜使蛋白质沉淀。在等电点时加入这类溶剂则更易促使蛋白质沉淀。

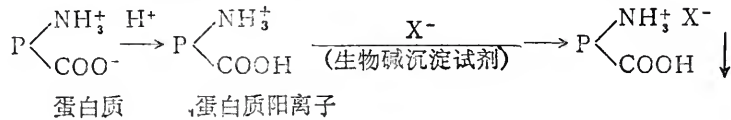
(三) 重金属盐类沉淀

蛋白质在碱性溶液中 ($pH > pI$) 带负电荷，能与带正电荷的重金属离子如 Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Pb^{2+} 或 Ag^+ 等结合，生成沉淀。重金属盐类沉淀蛋白质，能引起蛋白质变性。



(四) 生物碱沉淀试剂和某些酸类

蛋白质在酸性溶液中 ($pH < pI$) 带正电荷，能与生物碱沉淀试剂(如钨酸、苦味酸、和鞣酸等) 以及某些酸(如三氯醋酸、磺柳酸和过氯酸等) 作用而析出沉淀。



六、蛋白质的变性

天然蛋白质的构象与其生物学功能密切相关。某些理化因素可以破坏蛋白质分子中的次级键，从而破坏蛋白质的螺旋或折叠状态，使其构象发生变化，引起蛋白质的理化性质(如溶解度等) 和生物学功能的改变，这种现象称蛋白质变性。变性蛋白质与天然蛋白质最明显的区别是生物学活性丧失。此外，变性蛋白还具有溶解度降低，分子不对称性及粘度增加，容易为蛋白酶水解等特性。促使蛋白质变性的物理因素有加热、高压、紫外线、X线和超声波等；化学因素有强酸、强碱、胍和尿素等。但变性蛋白质的一级结构未遭破坏。因之，若引起变性的因素比较温和，蛋白质构象的变化较小，则一旦去除变性因素，仍能使其构象恢复到原来状态，从而恢复其原有的生物活性，这种现象称蛋白质的可逆性变性。例如，核糖核酸酶(图 1-4) 用尿素及 β -巯基乙醇处理后，二硫键被还原，氢键断裂，肽链随之解开，从而失去了催化功能，成为变性蛋白，但经透析去除尿素与 β -巯基乙醇后， $-SH$ 基又重新被氧化，氢键又逐渐自动形成，肽链恢复到原来的折叠状态，酶活性也随之恢复(图 1-18)。核糖核酸酶的可逆性变性是一级结构决定空间构象的有力证据。

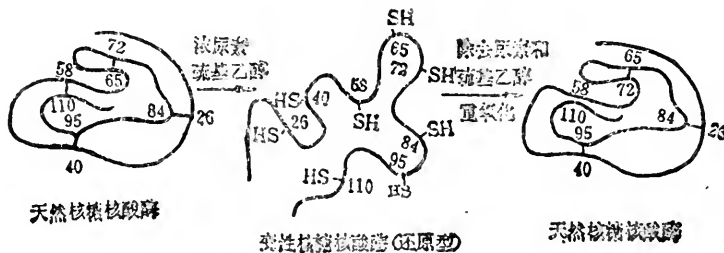


图 1-18 核糖核酸酶的可逆性

但是较强烈的处理（强酸、强碱、加热、紫外线等）往往使蛋白质的变性成为不可逆。有人认为变性都是可逆的，有些变性蛋白之所以不可逆，主要因所需条件复杂，目前尚未能掌握。由于变性蛋白易受蛋白酶水解为氨基酸，故食物蛋白经加热变性后易被机体消化吸收。变性蛋白分子互相凝聚为固体的现象称凝固。生鸡蛋变为固体的过程包括蛋白质的变性与凝固两个过程。

蛋白质的变性在实际应用上具有重要意义。如临床工作中经常用乙醇、加热、紫外线照射等物理或化学方法进行消毒，使细菌体或病毒的蛋白质变性而失去其致病性及繁殖能力。又如某些生物制剂、酶蛋白应在低温下保存，也是为了防止温度过高引起蛋白质变性。中草药有效成份的提取或其注射液的制备也常用变性的方法（加热、浓酒精等）去除杂蛋白。

七、蛋白质的免疫性

凡能刺激机体免疫系统产生专一性免疫反应的物质称为抗原。如马血清、细菌及其毒素等外源性蛋白质。在抗原刺激下机体所产生的具有免疫特性的蛋白质称为抗体。后者是一类球蛋白，故又称免疫球蛋白（Ig）。

免疫球蛋白可分五大类 IgG、IgA、IgM、IgD、和 IgE。从分子结构来看，不论那一类 Ig 都具有共同的基本结构——四链单位（图 1-19）。IgG、IgD 和 IgE 由一个四链单位组成，IgA 和 IgM 则由 2-4 个四链单位组成。

由图 1-19 可见，Ig 四链单位由 4 条多肽链借二硫键相连而成。其中两条各由约 450 个氨基酸组成，因分子量较大故称重链（H 链）；另两条各由 210~230 个氨基酸组成，因分子量较小，又称轻链（L 链）。不论重链或轻链其 N 端的约 110 个氨基酸顺序变动较大，这些区域称变区（V 区）；其余部分的氨基酸顺序变动不大，称恒区（C 区）。轻链有 κ 和 λ 两型，但两者不能在同一 Ig 分子中存在；重链可分 γ 、 α 、 μ 、 δ 和 ϵ 五型。每类 Ig 都有各自独特的重链。

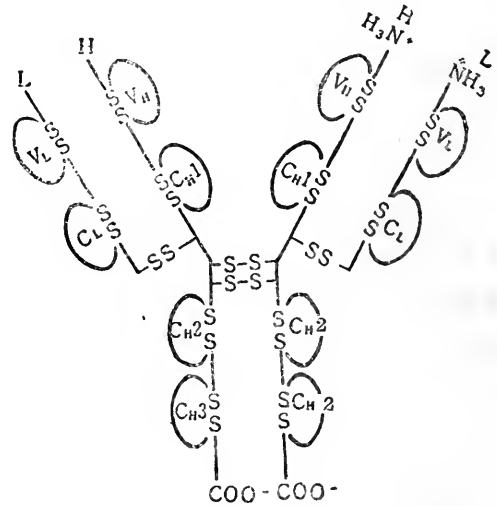


图 1-19 IgG 四链单位示意图

每类 Ig 都有各自独特的重链。

表 1-9 人免疫球蛋白的分类

	IgG	IgA	IgM*	IgD	IgE
重链部分:					
类型	γ	α	μ	δ	ϵ
分子量	53,000	64,000	70,000	58,000	75,000
轻链部分:					
类型	κ 或 λ	κ 或 λ	κ 或 λ	κ 或 λ	κ 或 λ
分子量	22,500	22,500	22,500	22,500	22,500
分子式	$\kappa_2\gamma_2$ 或 $\lambda_2\gamma_2$	$[\kappa_2\alpha_2]_n = 2, 4$ 或 $[\lambda_2\alpha_2]_n = 2, 4$	$(\kappa_2\mu_2)_n = 2, 4$ 或 $(\lambda_2\mu_2)_n = 2, 4$	$\kappa_2\delta_2$ 或 $\lambda_2\delta_2$	$\kappa_2\epsilon_2$ 或 $\lambda_2\epsilon_2$
分子量	150,000	360,000—720,000	950,000	160,000	190,000

* IgM 可以为五聚体。

据此Lg可分成五类两型，即五类κ型和五类λ型（见表 1-9）。

免疫球蛋白分子中，还含有糖类（主要在重链），故 Ig 属糖蛋白类。

为了研究 Ig 的生物活性与结构的关系，常将 Ig 用酶降解为几个片段。如用木瓜蛋白酶水解 IgG，可得到三个片段。最大的称可结晶片段（Fc），另两个完全相同，称抗原结合片段（Fab）。Fab 由一条完整的轻链及部分重链组成。其抗原结合点位于变区。由于该区氨基酸顺序千变万化。故能构成各种不同的抗原结合点，以识别不同的抗原。这是抗体种类繁多的物质基础。Fc 无抗原结合活性，但有补体结合点，能激活补体（存在于血浆中的一类蛋白酶），促进细菌等颗粒抗原被吞噬细胞吞噬，并具有使母体 IgG 通过胎盘传到胎儿循环等作用。

电镜观察表明，IgG 未与抗原结合时呈“Y”形，而与抗原结合后则呈“Y”形，构象的改变使被掩盖的补体结合点暴露出来，从而与补体结合（图 1-20），激活的补体经一定程序能将细菌杀死。

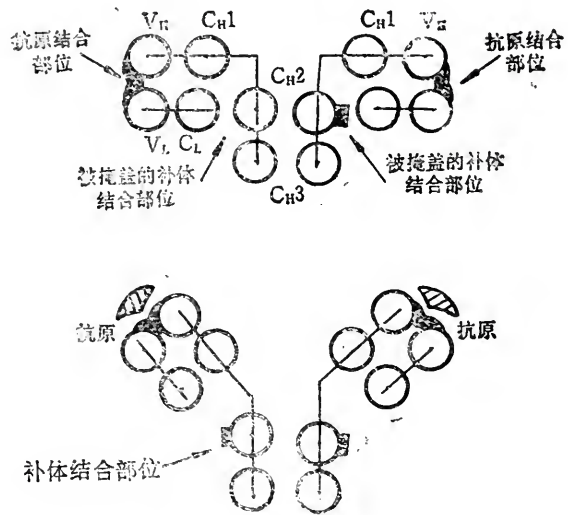


图 1-20 IgG 与抗原结合后空间构象的变化

各类球蛋白的分布与功能不同。IgG 在成人血清及体液中含量最高。占血清抗体的 80%，对各种细菌、病毒等都有活性，在抗感染中起重要作用。IgG 也是能透过胎盘的唯一抗体。但也有其有害的一面。如有些引起自身免疫性疾病的抗体为 IgG。IgA 约占血清抗体的 15%。血液 IgA 主要来自消化道所属淋巴系统。IgA 也存在于外分泌液。如鼻粘液、唾液、眼泪、气管和肠胃粘膜分泌液中，有局部防御作用。

IgM 有溶菌和中和病毒的作用。

IgE 在血清中含量最少，平均为 0.3mg/dl，与引起过敏反应有关。

IgD 不稳定，成人血清中浓度小于 9mg/dl，可能与某些过敏性疾病有关。

研究表明，党参、白术、茯苓煎剂能使血清 IgG 含量升高，从而提高机体免疫功能。

八、蛋白质的显色反应

蛋白质分子中的肽键以及R基上的一些特殊基团都可以与某些试剂作用产生颜色反应。如在碱性溶液中，含两个肽键以上的化合物都能与硫酸铜反应生成紫色，称双缩脲反应。含有酚基的酪氨酸残基能与米伦试剂反应呈红色；含吡啶环的色氨酸残基能与乙酐酸和浓 H₂SO₄ 作用成紫色环等。若蛋白质分子中存在上述基团即可出现相应的显色反应。

*第六节 生物工程技术在蛋白质合成方面的应用

目前，化学法多限于小分子多肽的合成，对大分子蛋白质主要采用生物工程技术，以生物合成法为主

要途径。下面简要介绍一些蛋白质生物合成的重要方法。

一、基因工程(Genetic Engineering)

又称重组DNA技术,是利用分子生物学原理和技术,用人工方法将所需具有遗传信息的DNA片段或人工合成基因,经过剪切、组合与载体DNA拼接重组,然后引入宿主细胞大量复制,高效表达该基因所编码的蛋白质,目前利用重组DNA技术合成蛋白质类药物已有人胰岛素、生长激素、干扰素等。

基因工程的核心是分子克隆技术。分子克隆技术不同于一般的电泳、层析等单项技术,它既包括在实验室做的重组DNA技术,又包括应用单细胞生物如大肠杆菌的无性繁殖技术。近十年来已成为常规操作方法,目的是达到分离基因、筛选基因与扩增基因。

分子克隆(Molecular Cloning)是以研究任何生物体的基因为对象。用一类特异的剪切用DNA内切酶剪切成不同大小、简单或复杂的基因,经载体带入大肠杆菌中,进行分离、筛选、纯化与扩增。常用的载体为质粒。许多质粒本身就是从大肠杆菌中提出来的,它们是大肠杆菌中染色体外可复制的环状DNA,可以出入于大肠杆菌。在体外,可插入一些所需要的基因,插入后重新连接上,送入大肠杆菌。质粒进入菌体后,又可以恢复单独复制的特性,这样随着大肠杆菌的培养,菌体的增多,质粒也随着增加,插入的基因当然也随着增多,故质粒实际是个载体。以上所谈的步骤叫剪切与重组。剪切与重组技术又称为重组DNA技术。它不受细胞等生物生长规律等限制,有较大自主操作的可能性。

重组后的质粒将被引入大肠杆菌中,引入的步骤叫做转化。转化后的细菌实际上还带有不含质粒的及含有未重组质粒的细菌等,因此必须从中筛选出带重组质粒的细菌。筛选出来的细菌,经鉴定后才可以大量培养、扩增,并用于蛋白质生物合成。

二、细胞工程(Cell Engineering)

细胞是构成生命的基本单位。一切蛋白质都可由不同的细胞合成,因此可以利用细胞培养生产制备所需蛋白质类药物。近年来由于细胞融合技术和杂交技术的建立和发展,为生化制药展示了美好的前景。如杂交瘤细胞不仅具有合成某种蛋白质的能力,也具有较强的细胞增殖能力。目前,利用杂交瘤细胞培养可生产制备许多蛋白质类药物,如胰岛素、生长激素、促红细胞生成素、绒毛膜促性腺激素、IL-2, 降钙素和尿激酶等。

第二章 核酸化学

核酸是一类含磷的高分子化合物，它是组成细胞的主要成分之一。由于它最早是从细胞核中分离出来，且具有酸性，故称核酸。

在自然界所有生物体都含有核酸，即使简单的病毒也是核酸与蛋白质的复合物，所以，凡有生命的地方就有核酸存在。

核酸具有非常重要的生物学意义，不仅与正常生命活动如生长繁殖、遗传变异、细胞分化等密切相关，而且与肿瘤的发生、辐射损伤、遗传病、代谢病、病毒感染等关系密切。因此核酸研究是现代生物化学、分子生物学与医药学发展的重要领域。

第一节 核酸的概念与重要性

核酸在细胞内通常以与蛋白质结合成核蛋白的形式存在。天然的核酸分两大类：含核糖者称核糖核酸（RNA），含脱氧核糖者称脱氧核糖核酸（DNA）。RNA 可存在于细胞质和细胞核中，DNA 主要分布在细胞核中，少量存在于线粒体。DNA 分子通常是双链的线状分子，也有呈环状结构，分子内含四种脱氧核苷酸，是生物遗传变异的物质基础。RNA 是含四种核糖核苷酸的长链比 DNA 短得多，RNA 在细胞中的含量比 DNA 高。

生物遗传信息贮存在 DNA 分子中，但生物性状并不由 DNA 直接表现，而是通过各种蛋白质的生物学功能才表现出来。而蛋白质的结构是由 DNA 决定的，也就是说遗传信息是由 DNA 传向蛋白质，这种传递是通过中间信使 mRNA 来完成的。即 DNA 把自己的信息先传给 mRNA，再传给蛋白质。所以蛋白质的生物合成和生物性状的表现（如新陈代谢、生长发育、组织分化等）都直接与核酸紧密相关。

*核酸自1869年被Miescher发现以来，长期未被人们所重视，至1944年Avery等人用实验证明了DNA是遗传的物质基础，从而揭示了核酸的生物学功能，并在不到十年时间内 Watson 和 Crick 合作提出了DNA双螺旋结构的学说，为阐明核酸是生物遗传和变异的物质基础提供了科学的依据，推动了分子生物学特别是分子遗传学的发展，加深了对核酸结构及其生物学作用的研究。近三十年来，国际上对核酸研究蓬勃地开展，其深度、广度和速度在生物科学中是罕见的。现在对核酸已有了比较全面的了解。如 DNA 和 RNA 的大小、组成、结构（一级和高级结构）、种类、在细胞内的存在部位，DNA 的复制、损伤和修复，RNA 的合成（转录）和后加工，蛋白质的生物合成（翻译），核酸分子之间和核酸与蛋白质之间的相互作用、基因调控等，从原核生物研究发展到对真核生物的研究。70年代由于DNA核苷酸序列分析的迅速发展，不但在外国能人工合成某些核酸，我国于1981年也人工合成了含有76个核苷酸组成（其中除4种常见的核苷酸外，还有9个7种稀有核苷酸），并具有生物活性的酵母丙氨酸转移核糖核酸（tRNA）。这是我国继首先人工合成了胰岛素后，又一人工合成生物大分子的重要成果，使人类认识生命奥秘的伟大历程又迈进了一大步。

近十多年由于分子克隆、纯化和扩增技术的应用，基因工程有了迅速发展。目前已有不少基因工程医药产品研究成功并投入临床应用，如人胰岛素、人生长激素、 α -干扰素、乙肝疫苗、人白细胞介素-2等。

已经确定为遗传病的人类疾病超过3 000种。过去仅有极少数可用蛋白质或酶活性来分析诊断。基因工程的分子克隆技术出现，帮助我们从各种复杂的生物体中分离出单一的基因，并把它纯化，再把它大量扩增，

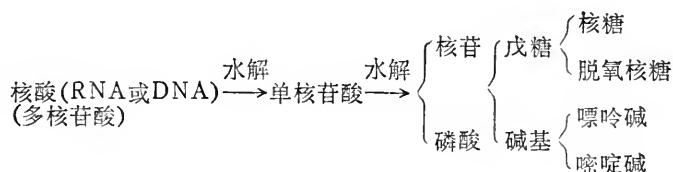
这比分离蛋白质容易得多。不但对了解遗传病中基因的突变十分有利，而且出现了一种新的临床诊断方法，即基因诊断法，应用基因诊断法做产前诊断，不但有利于防止带有遗传病的新生儿出生和遗传病的家族性研究，还可能把遗传病人缺乏的基因引进体内，使其体细胞重新具有其所缺陷的酶，进行基因治疗。例如：1983年起中国医学科学院等单位，在无B型超声仪的情况下，从妊娠7~9周的孕妇中取胎儿绒毛，直接提取DNA，用 α 及 ζ 两种基因探针，进行 α -地中海贫血的产前诊断，目前在我国 α 地中海贫血高发区推广实施，这对减少和控制 α 地中海贫血的发生、提高我国人口素质起到积极作用。

DNA包括全部基因，80年代以后由于荧光激发细胞分离技术的应用，可分离出不同的染色体，因此建立各种染色体的基因文库条件已趋成熟，目前国际上已经建立了几个染色体的基因文库。这为核酸及其在医药、工农业生产等方面应用的研究创造了良好的条件。

原癌基因(Proto-onc)是一类广泛存在于真核细胞基因组内的基因，由于它被逆转录病毒转录后，可变成有致癌活性的病毒癌基因(V-onc)而得名，在正常细胞中有重要的生物学功能。目前认为化学、物理或其它致癌因素在细胞内的作用位点，就在原癌基因上，它们通过某种方式激活细胞原癌基因，从而引起肿瘤的发生。近年来人们又提出，在细胞内还存在一类抗癌基因，它们或者能拮抗癌基因的作用，或者直接抑制细胞的生长，因而有阻止肿瘤发生的作用。癌基因和抗癌基因，构成了细胞生长调节正负控制的两个方面，可见核酸在细胞调控和肿瘤发生的分子机理研究方面显得何等重要。

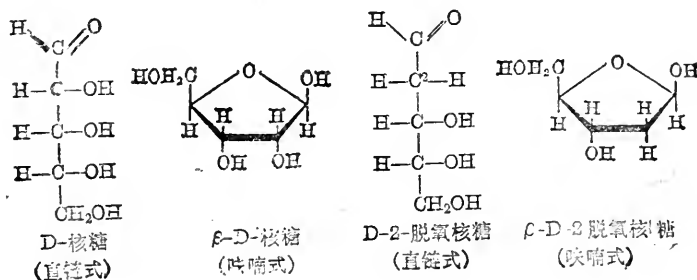
第二节 核酸的化学组成

核酸的基本组成是单核苷酸。它是由几十个到几十万个单核苷酸组成，具有一定空间结构的高分子化合物。核酸经逐步水解可得到多种产物，首先得到的是单核苷酸，它可水解生成核苷和磷酸；核苷进一步水解生成戊糖和碱基。戊糖有两种，一种是核糖，为RNA的降解产物；另一种是脱氧核糖，为DNA的降解产物。碱基包括嘌呤碱和嘧啶碱。核酸的降解步骤如下：



一、核 糖

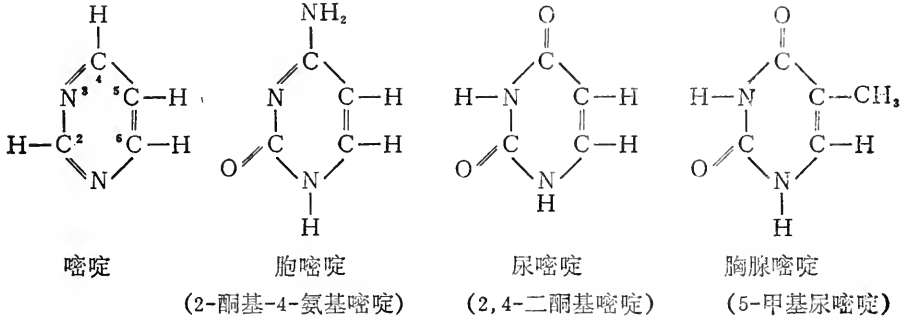
组成RNA和DNA的戊糖是不同的。RNA中含核糖；DNA中含2-脱氧核糖。它们均为D-构型戊醛糖，在核酸中以 β -呋喃型环式结构存在。



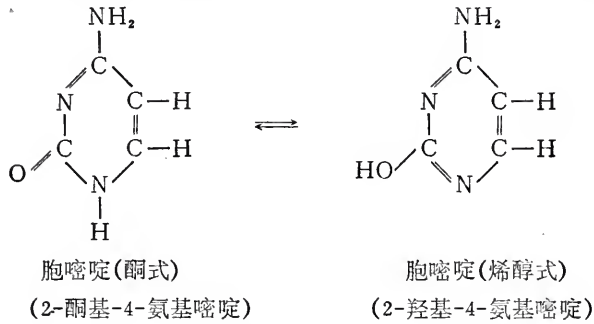
二、碱基——嘧啶及嘌呤化合物

组成核酸的嘧啶及嘌呤化合物属于含氮的杂环有机碱，具弱碱性，故常称为碱基。

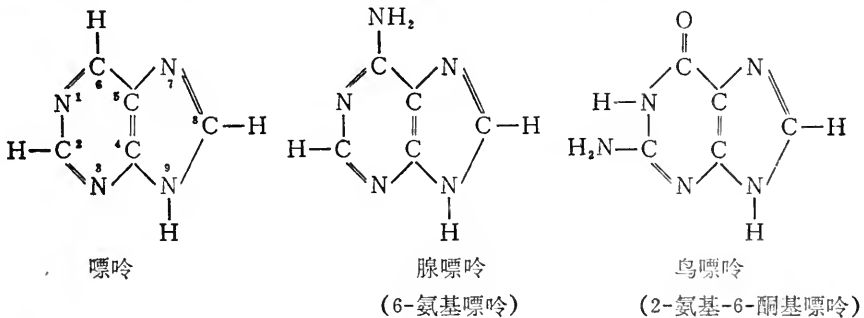
1. 嘧啶碱 DNA 和 RNA 中常见的嘧啶衍生物有胞嘧啶、尿嘧啶和胸腺嘧啶等三种。它们都具有氧化的嘧啶环，其中胞嘧啶在嘧啶环上第四位碳原子的氢原子被氨基（ $-NH_2$ ）取代；胸腺嘧啶在尿嘧啶环上第五位碳原子被甲基（ $-CH_3$ ）取代。



氧化的嘧啶碱可以发生酮—烯醇互变异构，在 pH 为 7.0 时，以酮式占优势。



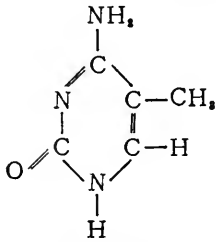
2. 嘌呤碱 RNA 和 DNA 中，主要嘌呤的衍生物为腺嘌呤和鸟嘌呤。它们都是在嘌呤环上的第六位或第二位碳原子的氢被氨基或氧原子（组成酮基）取代而成的。



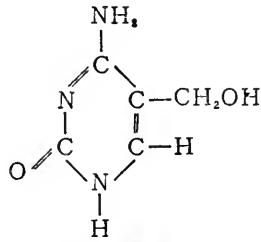
鸟嘌呤第六位有一个酮基，亦可发生酮—烯醇互变异构。还应指出，凡含酮基的嘧啶碱或嘌呤碱，在生物细胞内，一般是以酮式存在，这对于核酸分子中氢键结构的形成是非常重要的。

除上述常见碱基外，还有许多其它的嘧啶和嘌呤的衍生物，因它们在某些核酸中有少量出现，故称为稀有碱基。如 5-甲基胞嘧啶、二氢尿嘧啶、6-甲基腺嘌呤和 2-甲基鸟嘌呤等

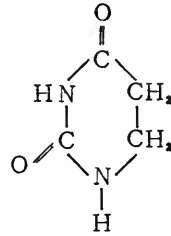
等。它们大多数是主要碱基的甲基衍生物。此外还有乙酰基(N⁴-乙酰基胞嘧啶)、硫代(2-硫尿嘧啶)或羟甲基等。由于分离和测定技术高度发展,在转移RNA(tRNA)中发现稀有碱基多有17个以上,少者也有2~3个。



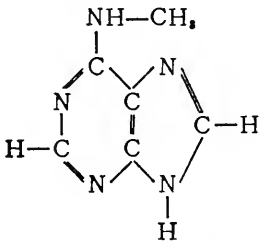
5-甲基胞嘧啶
(酮式)



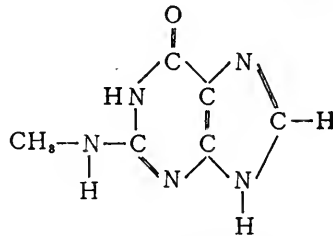
5-羟甲基-胞嘧啶
(酮式)



二氢尿嘧啶(DHU)
(酮式)



N-6-甲基腺嘌呤



N-2-甲基鸟嘌呤

DNA 和 RNA 的组成可归纳如表 2-1 所示。

表 2-1 核酸的组成

组 成 成 分		RNA	DNA
酸		磷 酸	磷 酸
戊 糖		核 糖	脱氧核糖
主 要 碱 基	嘌呤碱	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G)	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G)
	嘧啶碱	胞嘧啶(C) 尿嘧啶(U)	胞嘧啶(C) 胸腺嘧啶(T)

*某些中药含有游离的碱基,如木贼含微量胸腺嘧啶,独角莲含尿嘧啶,冬虫夏草含尿嘧啶和腺嘌呤,车前子、茯苓、紫云英及菊花都含腺嘌呤。广地龙含腺嘌呤和鸟嘌呤,可能是它平喘的成份。薄盖灵芝含尿嘧啶和腺嘌呤,并发现它的尿嘧啶成分对实验性肌强直症小鼠的血清醛缩酶有降低作用。香菇水溶液呈味物质成分中,主要含腺嘌呤。蚕豆根所含5-羟尿嘧啶是一种代谢拮抗剂,并含有2,6-二氨基嘌呤(DAP),它可抑制尿酸代谢,但其抑制可被腺嘌呤核苷所逆转。白僵蚕含6-N-羟乙基腺嘌呤,有抗辐射和降压作用。尿囊素是黄嘌呤的氧化产物,存在于广防己、土青木香等中药中。外用尿囊素能促进溃疡面和伤口的愈合,并有生肌作用。

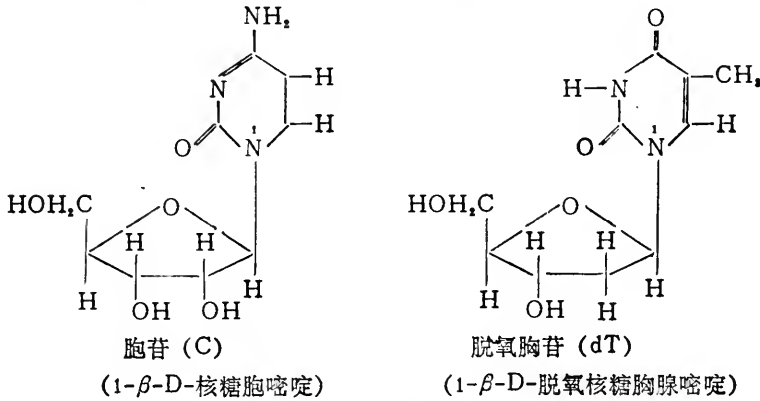
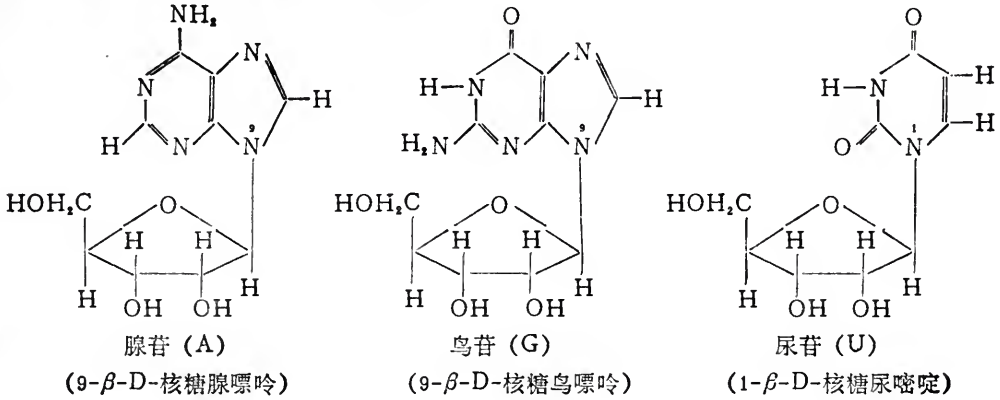
第三节 核苷和(单)核苷酸的结构

一、核苷的结构

核苷由一分子碱基与一分子戊糖(核糖或脱氧核糖)通过缩合形成β-N-糖苷键所组成。

RNA 中的核苷称核糖核苷(或称核苷); DNA 中的核苷称脱氧核糖核苷(或称脱氧核苷)。实验证明:核苷的形成由核糖(或脱氧核糖)的第一位碳原子(C_{1'})与嘧啶环的第一位氮原子(N₁)相连组成嘧啶核苷(或嘧啶脱氧核苷);与嘌呤的第九位氮原子(N₉)相连组成嘌呤核苷(或嘌呤脱氧核苷)。因核糖(或脱氧核糖)为β-呋喃型环状结构,在核酸分子中C_{1'}形成的糖苷键都是β-构型(在核苷结构式中戊糖分子的编号用带撇的数字1',2',3'...表示,以示与碱基上的编号相区别)。

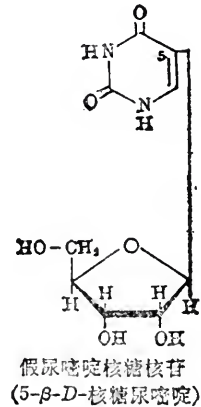
从 RNA 得到的核苷主要有腺嘌呤核苷(腺苷)、鸟嘌呤核苷(鸟苷)、胞嘧啶核苷(胞苷)、尿嘧啶核苷(尿苷)。它们的结构式及代表符号表示如下:



从 DNA 得到的脱氧核苷主要是腺嘌呤脱氧核苷(脱氧腺苷, dA)、鸟嘌呤脱氧核苷(脱氧鸟苷, dG)、胞嘧啶脱氧核苷(脱氧胞苷, dC)、和胸腺嘧啶脱氧核苷(脱氧胸苷, dT)。

此外还有一种通过核糖的第一位碳原子(C_{1'})与尿嘧啶环的第五位碳原子(C₅)相连的化合物,称假尿嘧啶核苷,该化合物属稀有核苷。

人们为了抑制病毒的繁殖生长,设想制备核酸的类似物来干扰病毒的核酸生物合成,作为抗病毒药物。如5-碘脱氧尿苷(碘苷,商品名为“疱疹净”)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷)、阿糖腺苷(腺嘌呤阿拉伯糖苷)和环胞苷等,证明有抗病毒感染的疗效。

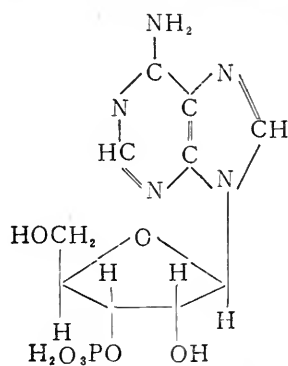


二、核苷酸的结构

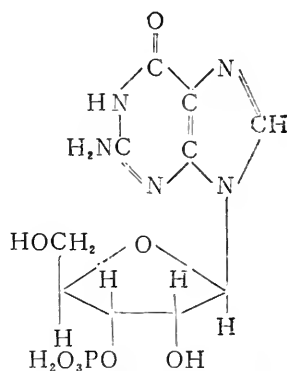
核苷分子中戊糖结构上的羟基经磷酸化可以形成核苷酸。它是核苷的磷酸酯，又是组成核酸的基本单位，所以称为单核苷酸。由核糖核苷衍生的，称核糖核苷酸；由脱氧核糖核苷衍生的，称脱氧核糖核苷酸。

由于核糖核苷的戊糖环上有三个游离羟基，所以核糖核苷酸有三种 (C_2' 、 C_3' 或 C_5') 单磷酸核糖核苷。如腺嘌呤核苷能够生成腺嘌呤核苷-5'-磷酸(5'-AMP)、腺嘌呤核苷-3'-磷酸(3'-AMP)及腺嘌呤核苷-2'-磷酸(2'-AMP)。脱氧核糖核苷酸有二种(C_3' 或 C_5') 单磷酸脱氧核糖核苷。

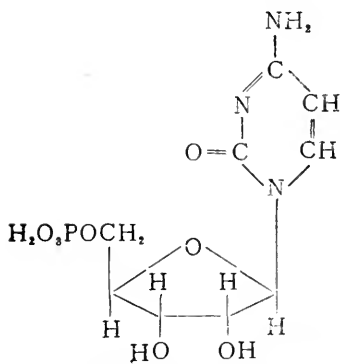
核苷和核苷酸均可有两个近似平面的碱基环和呋喃糖环。在大多数核苷酸分子中，这两个环不在同一平面，而是几乎彼此垂直。



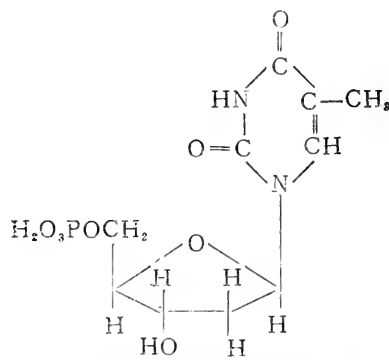
腺嘌呤核苷-3'-磷酸
(3'-AMP)



鸟嘌呤核苷-3'-磷酸
(3'-GMP)



胞嘧啶核苷-5'-磷酸
(5'-CMP)



胸腺嘧啶脱氧核苷-5'-磷酸
(5'-dTMP)

• 某些中药含核苷和核苷酸成分，具有一定的生物活性。如薄盖灵芝含腺嘌呤核苷和尿嘧啶核苷，后者对实验性肌强直症小鼠血清醛缩酶有降低作用；高丽参含腺嘌呤核苷，对肾上腺素、ACTH、和胰高血糖素呈拮抗作用，并能活化腺苷酸环化酶，升高cAMP水平；海绵含尿嘧啶核苷，它们是阿糖胞苷的前体，还有阿糖腺苷，为局部治疗病毒性角膜炎的有效成份。澳大利亚海绵的水提取物含1-甲基异嘌呤核苷，可使动物肌肉松弛、体温下降，恢复心搏、降低血压、抗炎、抗过敏等；蘑菇含腺嘌呤核苷-5'-磷酸和尿嘧啶核苷-5'-磷酸。

第四节 核酸的分子结构

通常组成核酸的核苷酸种类虽然只有 4 种，但由于核酸是高分子化合物，核苷酸单位多达几十万个，最少也有 70 多个，它们都是按照一定的排列顺序相连而成的，因此核酸的种类很多。它和蛋白质一样，有一定的一级结构和空间结构。

一、核酸分子中核苷酸之间的联接方式及其简写式

DNA 和 RNA 中的各核苷酸是通过 3'、5'-磷酸二酯键彼此相连。在形成酯键时，5'-磷酸的一个羟基与前一个核苷酸戊糖上的 3'-羟基脱水相连，如此鱼贯连接，即可成为一个多核苷酸的长链。DNA 和 RNA 两者的主链由磷酸和戊糖残基交替组成，核苷酸单位的嘌呤碱和嘧啶碱不参与主链结构，但它们却构成有特色的侧链（见图 2-1）。核酸主链的两端可用 3'-末端和 5'-末端表示。所谓 3'-末端，是指多核苷酸某一链端的核苷酸所含戊糖 3'-位为游离羟基，这一端称多核苷酸链的 3'-末端；而另一端戊糖的 5'位为磷酸单酯，故称多核苷酸的 5'-末端。

多核苷酸链的碱基顺序和共价结构可用下列简式表示：

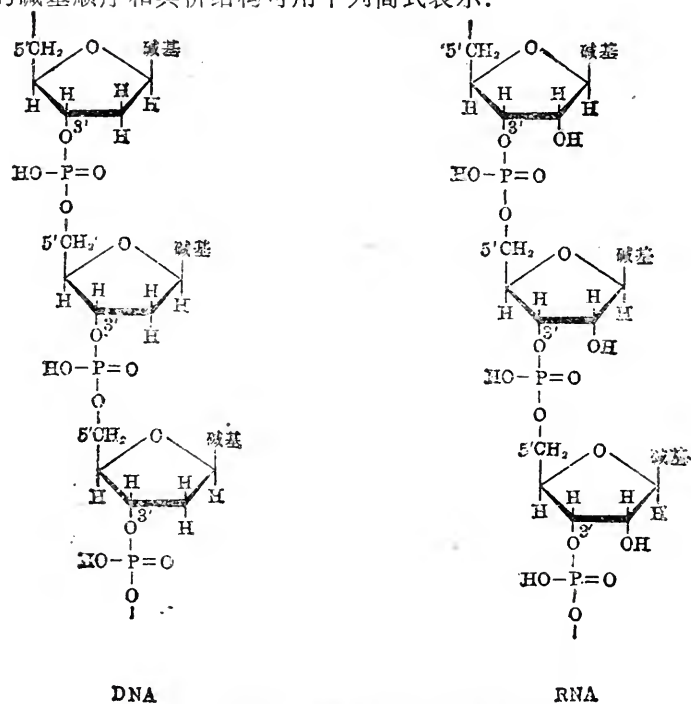
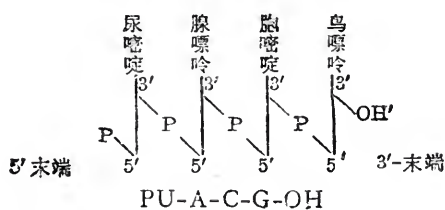


图 2-1 核酸链的共价主链结构



式中直线代表戊糖碳原子骨架，直线顶端以C₁'与碱基相连，组成核苷。P代表磷酸基，“-”表示分别与戊糖的C₃'和C₅'以磷酸二酯键相连而形成多核苷酸，为了简便起见，用U、A、C、和G代表各种核苷酸，核苷酸链中的P可省略，而末端的磷酸基需标上，表示5'末端。因此，可用p-U-A-C-G-OH或pUACG-OH式来表示。同样DNA链也可用上法简写，但在链端多写一个d字来表示如：dpATGCTA-OH。

二、核酸的分子结构

(一) DNA的分子结构

天然DNA分子中所含核苷酸主要有dAMP、dGMP、dCMP和dTMP四种，它们按一定规律排列。来自不同的细胞和病毒的DNA分子，虽然在其核苷酸的比例和顺序以及DNA分子量上，都有明显差异，但其碱基有以下几点共同规律：

- ① 腺嘌呤与胸腺嘧啶的摩尔含量相等， $A/T=1$ ；
- ② 鸟嘌呤与胞嘧啶（包括5'-甲基胞嘧啶）的摩尔含量相等，即 $G/C=1$ ；
- ③ 总嘌呤碱与总嘧啶碱的摩尔含量相等，即 $A+G/T+C=1$ 。

这些碱基摩尔含量比例的规律，称为碱基配对法则，对于DNA双螺旋结构的形成是非常重要的。

DNA分两大类，一类含腺嘌呤和胸腺嘧啶较多的称“A-T”型。另一类含鸟嘌呤和胞嘧啶较多的称“G-C”型。

表2-2列出不同来源的DNA中碱基摩尔含量百分数。

表 2-2

	腺嘌呤	鸟嘌呤	胞嘧啶	胸腺嘧啶
人	30.9	19.9	19.8	29.4
大肠杆菌	24.7	26.0	25.7	23.6
噬菌体	21.2	28.6	27.2	22.9

1. DNA的一级结构

核酸的一级结构是指核酸分子中核苷酸的排列顺序。单核苷酸的种类虽然不多，但因各种核苷酸的数目、比例和排列顺序不同，可构成各种不同的核酸大分子。DNA的一级结构，主要由dAMP、dGMP、dCMP和dTMP四种核苷酸通过3'、5'-磷酸二酯键按一定顺序排列组成DNA一级结构（见图2-1 DNA部份）。DNA分子量很大，约 $10^6 \sim 10^{10}$ 或更高。脱氧核苷酸单位数目很多，即使是最小的DNA分子至少也含5000个脱氧核苷酸单位。

*1977年第一次完成了由5375个脱氧核苷酸组成的噬菌体 $\phi X174$ 单链DNA的全部核苷酸排列顺序的测定。自从发现了限制性内切核酸酶能在特异位点处将大的DNA分子切割成小的片段以后，DNA中核苷酸顺序的测定就大为简化了。目前可采用化学法和酶学法迅速而准确地将这些片段进行顺序分析。一条DNA链可先用一种或几种限制性内切酶切割成不同长度的片段，然后用琼脂糖凝胶电泳将这些片段分离出来。如有必要还可将这些片段纯化，并用分子克隆技术进行扩增。然后分别测定这些片段的核苷酸顺序。应用上述方法目前已有不少DNA一级结构被阐明。基因的核苷酸分析总数已达1000种以上，并建立了基因文库，从计算机中可获得基因分析结果，其中包括文献来源，核苷酸数目，每段多核苷酸代表什么基因，可

供研究者使用。但要完成一个哺乳动物细胞 3×10^9 碱基对 (bp) 大小的全部基因, 还有相当困难。不过这种分析已成为分子生物学实验室的常规工作, 有人推测在20世纪末能够完成人的 3×10^9 bp 的全部核苷酸顺序分析。

在一级结构上真核细胞与原核细胞染色质 DNA 各具显著特点。

* (1) 真核细胞染色质DNA的一级结构特点: 真核细胞染色质由DNA、组蛋白、非组蛋白和RNA组成, 其中DNA分子量很大, 它是遗传信息的载体, 其主要特点如下:

①重复顺序: 真核细胞染色质 DNA 具有许多重复排列的核苷酸序列, 称重复顺序。按重复顺序不同又可分为高度重复顺序, 中度重复顺序和单一顺序三种。

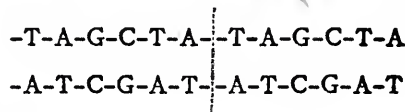
高度重复顺序: 许多真核细胞染色质DNA都含有高度重复顺序。这种重复顺序的“基础顺序”较短, 含5~100bp, 但重复次数可高达几百万次 ($10^6 \sim 10^7$)。高度重复顺序结构中G—C含量高, 进行CsCl梯度离心时常在DNA主峰旁显示一个小峰, 此小峰称为卫星峰, 因而这部份DNA又称为卫星DNA。

中度重复顺序: 这种结构的“基础顺序”长, 可达300bp, 或更长, 重复次数从几百到几千不等。组蛋白基因, rRNA基因 (简称rDNA) 及tRNA基因 (tDNA) 大多为中度重复顺序。

单一顺序: 又称单拷贝顺序。真核细胞中, 除组蛋白外, 其它所有蛋白质都是由DNA中单一序列决定的。每一序列片段决定一个蛋白质结构, 为一个蛋白质的结构基因。

②间隔顺序与插入顺序: 在真核细胞DNA分子中, 除了编码蛋白质和RNA的基因序列片段外, 还有一些片段不编码任何蛋白质和RNA, 它们可以存在于基因与基因之间, 也可以存在于基因之内。前者称间隔顺序, 后者称插入顺序。通常把基因内的插入顺序称为内含子 (Intron), 把编码蛋白质基因顺序称为外显子 (Exon)。

③回文结构: 在真核细胞DNA分子中, 还存在许多特殊的序列。这种结构中脱氧核苷酸的排列在DNA两条链中的顺读与倒读意义是一样的 (即脱氧核苷酸排列顺序相同), 这种结构称回文结构, 如下图所示,



* (2) 原核生物DNA的一级结构特点:

①原核生物在DNA顺序组织上的特点是基因重叠, 这可能是由于病毒DNA分子一般都不大, 但又必须装入相当多的基因, 因此导致病毒DNA在进化过程中重叠起来。由于基因的重叠, 在重叠部位一个碱基的突变将影响二个或三个蛋白质的表达。

②原核生物DNA顺序的另一个特点是功能上相关的结构基因 (可编码蛋白质结构的基因) 转录在同一个mRNA分子上。如 ϕ X174噬菌体DNA序列, 从启动子 P_0 开始转录的mRNA包含了基因D-(E)-J-F-G-H, 其中基因J、F、G、H都是编码噬菌体的外壳蛋白的结构基因。

③原核生物DNA顺序所含有的结构基因是连续的, 一般不含有插入或间隔序列, 而且在转录调控区内的DNA顺序的组织形式是多种多样的。

2. DNA 的二级结构

1953年Watson和Crick等人根据X-线衍射的结果和当时积累的化学分析数据, 提出了DNA是双螺旋结构设想的模型, 现已得到广泛的承认。其内容可归纳如下:

DNA分子是由两条多核苷酸链以相反的方向 (即一条由 $3' \rightarrow 5'$, 另一条由 $5' \rightarrow 3'$) 平行地围绕着同一个轴, 右旋盘曲而成一双螺旋结构 (图2-2)。这两条多核苷酸链的骨架, 是由戊糖和磷酸连接组成的。该两链位于螺旋的外侧 (图2-3), 而碱基则在此两条戊糖磷酸链之间。同时, 该两链通过它们碱基间的氢键连接在一起, 从而维持双螺旋的空间结构。四种碱基互相形成氢键是有一定规律的, 腺嘌呤与胸腺嘧啶配对 (或用A与T表示)、鸟嘌呤与胞嘧

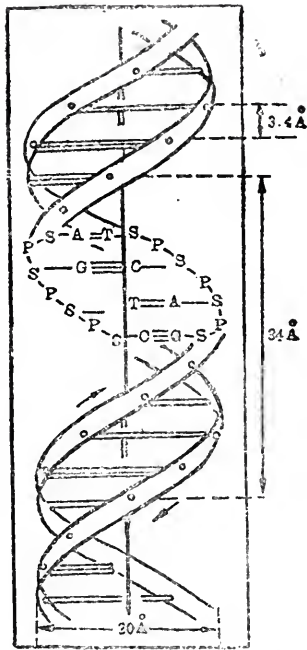


图 2-2 DNA双螺旋结构模式图

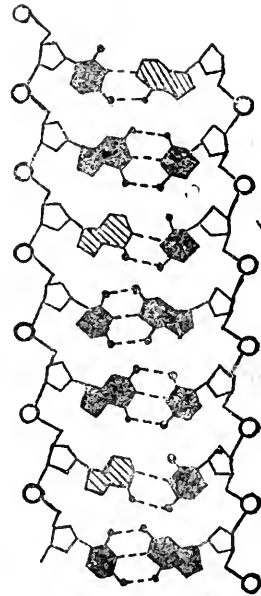


图 2-3 两条多核苷酸链之间的连接方式

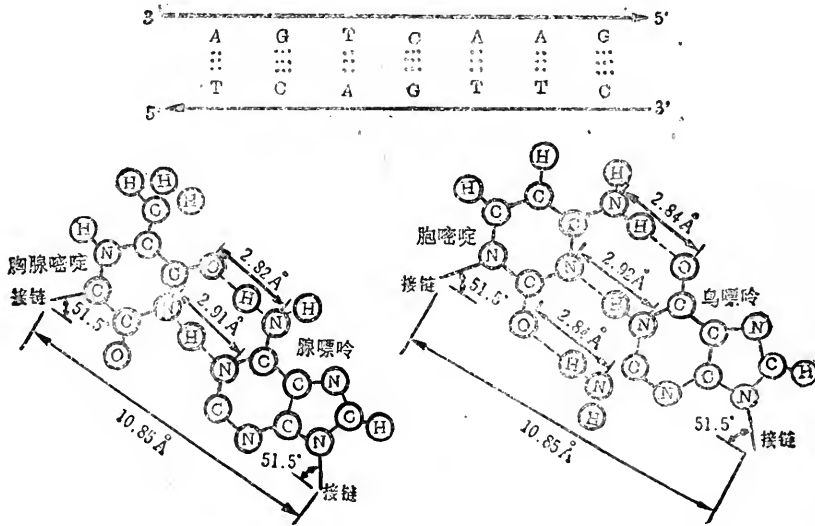


图 2-4 DNA的碱基配对

啶（或用G与C表示）配对。即一条链上的腺嘌呤与另一条链上的胸腺嘧啶、一条链上的鸟嘌呤与另一条链上的胞嘧啶通过氢键相连（图2-4）。因此，只要知道DNA分子中一条多核苷酸的排列顺序，就能确定另一条链的核苷酸排列顺序，这在遗传复制过程中，具有极为重要的意义。

成对的碱基环是在同一平面上，与螺旋轴呈直角。每对碱基对间的堆积距离是 3.4Å ，因双螺旋的每一圈有10对碱基，所以，每上升一圈的高度为 34Å 。螺旋的直径是 20Å 。

过去认为双螺旋结构的稳定，全赖于氢键的维系。目前认为，除氢键外，主要依靠“碱基堆积力”来维系（图 2-5），此键的形成是依赖于碱基本身的疏水性质。这种非极性的碱基纵向堆积成有次序的螺旋时，能在碱基各原子之间发生相互吸引的静电引力或范德华引力等，使螺旋结构稳定。

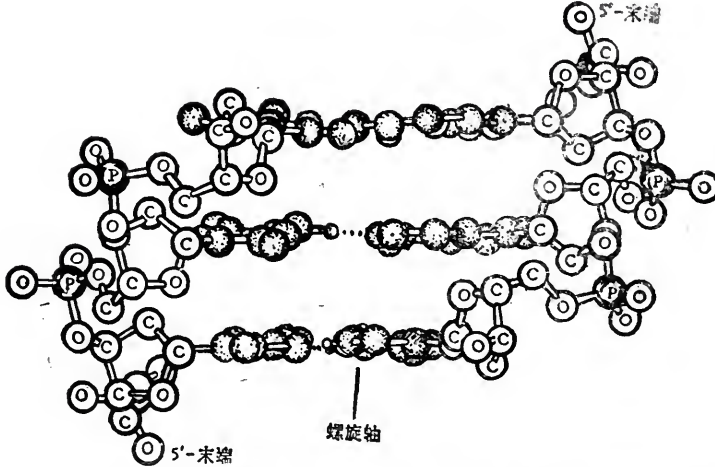


图 2-5 DNA分子两条多核苷酸链之间氢键的形成和碱基堆积示意图(…表示氢键)

天然 DNA 在不同湿度，不同盐溶液中的结晶，其X-射线衍射所得数据不同，根据其晶形及性质不同，DNA 的二级结构形式分为A、B、C三种（表 2-3）：上述 Watson和Crick的结构模型为B型 DNA，溶液及细胞内天然状态的 DNA 可能多数属B型DNA。

表 2-3 DNA的类型

类型	结晶状态	螺距	堆积距离	每转碱基对数	碱基夹角
A	75%相对湿度，钠盐	28 Å	2.56 Å	11	32.7°
B	92%相对湿度，钠盐	34 Å	3.4 Å	10	36°
C	66%相对湿度，锂盐	31 Å	3.32 Å	9.3	38°

• 1979年A. Rich根据d(GCGCGC)脱氧六核苷酸的X射线衍射结果的分析，发现了左旋的现象。并提出了左旋Z-DNA模型。新发现的左旋DNA，虽也是双股螺旋，但旋转方向与它相反，并在旋转的同时作Z字形扭曲，故称Z-DNA。Z-DNA中的两条糖磷酸骨架比B-DNA中靠得更近；B-DNA有两个槽(大沟和小沟)，而Z-DNA只有一个槽(小沟)(图2-6)。此外，许多数据均与B-DNA不同(表2-4)。

表 2-4 B-DNA与Z-DNA的比较

类型	旋转方向	每圈残基数	直径	碱基堆积距离	螺距	碱基旋转角度
B-DNA	右旋	10	20 Å	3.4 Å	34 Å	36°
Z-DNA	左旋	12	18 Å	3.7 Å	44.4 Å	-60°

80年代以来，一些实验表明左旋DNA也是天然DNA的一种构象。在一定条件下右旋DNA可转变成左旋DNA，并提出DNA的左旋化可能与致癌、突变及基因表达的调控等重要生物功能有关。

早在Watson和Crick提出双螺旋结构模型之前，著名化学家 Pauling 等就曾提出DNA的三股螺旋结构，但没有引起人们注意。近年来三链DNA(tsDNA)再次受到人们重视，并发现存在于真核细胞完整

染色体中。国际上已开始应用第三段DNA分子插入DNA双螺旋的技术，进行破坏病毒或抑制孕酮产生而中止妊娠的研究。

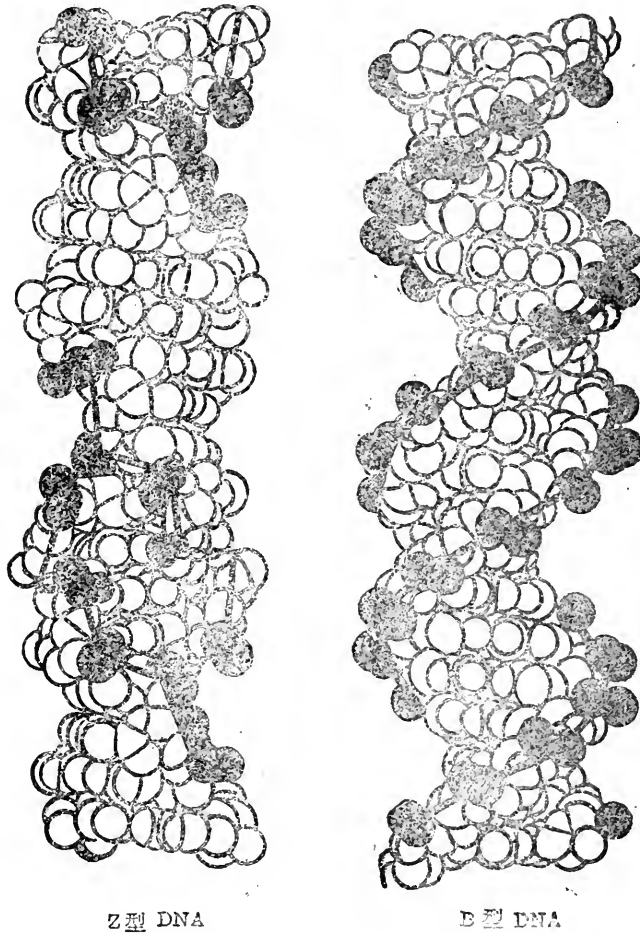


图 2-6 Z型和B型DNA的模型

3. DNA 的三级结构

在 DNA 双螺旋二级结构基础上，双螺旋的扭曲或再次螺旋就构成了 DNA 的三级结构。

在电子显微镜下可见哺乳动物等绝大多数生物染色体的 DNA 是具有双螺旋结构的线状分子。但在动物细胞的线粒体、细菌（如大肠杆菌）及某些病毒中的 DNA 则可呈环状。也有少数病毒 DNA 以单链环状或线状形式存在。

超螺旋是 DNA 三级结构的一种形式。在 DNA 双螺旋中，每 10 个核苷酸旋转一圈，这时双螺旋处于最低能量状态。如果使这种正常的双螺旋 DNA 分子额外地多转几圈或少转几圈，这就会使双螺旋内的原子偏离正常位置，在双螺旋分子中就存在额外张力。若双螺旋的两条链互相环绕超过每一圈 10bp，则该分子将在空间产生扭曲，形成正性超螺旋。反之，如果 DNA 分子双链互相环绕过少，不到每圈 10bp，则形成负性超螺旋。例如，如果 10bp 组成 1.1 圈（每圈不到 10bp），则超螺旋密度为 -0.1（负性超螺旋）。环状 DNA 都是超螺旋。

旋，不论正性或负性超螺旋的存在均可使环状 DNA 分子更为致密。

*DNA在核小体结构中的扭曲方式也是一种超螺旋结构。

人的染色体有23对，以其所含的全部DNA计算，共有 3×10^9 bp。根据DNA在生物体内绝大多数呈B型双螺旋，每10对核苷酸为一周盘绕着，直径为2.0nm，高度为3.4nm，以此计算 3×10^9 bp应长约1.02m，但当形成23个染色体时，总长度只有约100 μ m，说明压缩了几千倍。压缩并不是一次完成的，而是多层次的。在真核生物细胞中，DNA并不是单独存在，而是以B型螺旋盘绕在四种组蛋白所形成的圆柱状核外，圆柱状核中有H2A、H2B、H3及H4四种组蛋白，每两分子聚合成八聚体，有约145bp直径为11nm的双链DNA盘绕在此圆柱体外约1 $\frac{1}{4}$ 圈，这是核小体的核心。在每两个这样核心连接处是另一部分约60bp与组蛋白H1相结合的DNA，呈丝状连接(图2-7a)，因此核小体都呈念珠状。在核小体状态下，DNA已被压缩成大圆盘状，长度减小6~7倍。在这种基本核小体的结构中，只有那些仅压缩2倍的DNA，才有转录活性。不少实验证明，DNA的局部超螺旋结构，能使另一局部DNA片段展开并进行转录。有活性的核丝直径小于11nm，是在低离子强度下发现的；在高离子强度时，会出现螺旋管状的另一高度的超螺旋，图2-7是从核小体到螺旋管的超螺旋示意图。有迹象表明，螺旋管还可以进一步压缩成直径约4000 \AA 的超螺旋管。

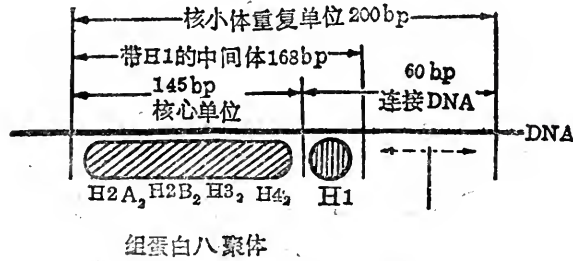


图 2-7(a) 核小体结构模型

(<20mmol/L NaCl) (>20mmol/L NaCl) (200-300mmol/L NaCl)

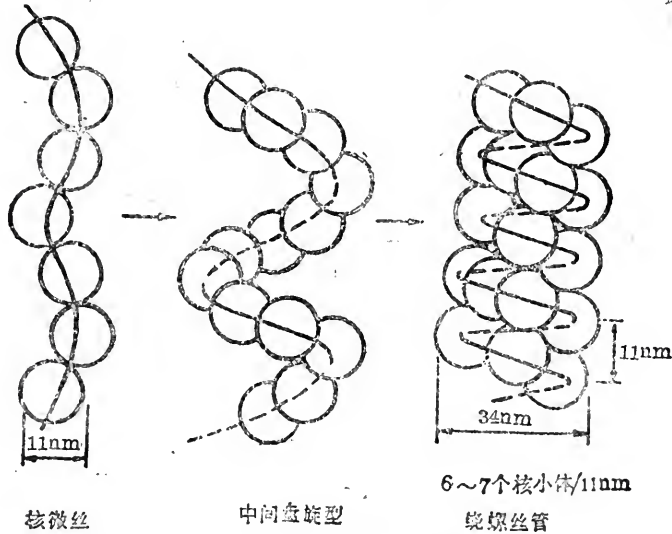


图 2-7(b) 染色质的较高层次结构

(二) RNA 的分子结构

根据功能和性质不同，RNA 主要分为信使RNA (mRNA)、核蛋白体 RNA (rRNA) 和转移 RNA (tRNA) 三类。在大多数细胞中 RNA 的含量比 DNA 多 5~8 倍(表2-5)。

表 2-5

大肠杆菌 RNA 的性质

类 型	S	分子 量	核苷酸残基数	占全部细胞RNA%
mRNA	6~25	25,000~1,000,000	75~3,000	~5
tRNA	~4	23,000~30,000	75~90	15
rRNA	5	~35,000	~100	80
	16	~550,000	~1,500	
	23	~1,100,000	~3,100	

注：S为沉降系数

除上述三类 RNA 以外,还有一些属于细胞核内的RNA,例如不均一核RNA(HnRNA),核小 RNA (SnRNA),以及染色质 RNA (ChRNA) 等。它们在结构和功能上都与细胞质 RNA 不同。HnRNA 是 mRNA 的前体物, SnRNA 参与 RNA 的加工。

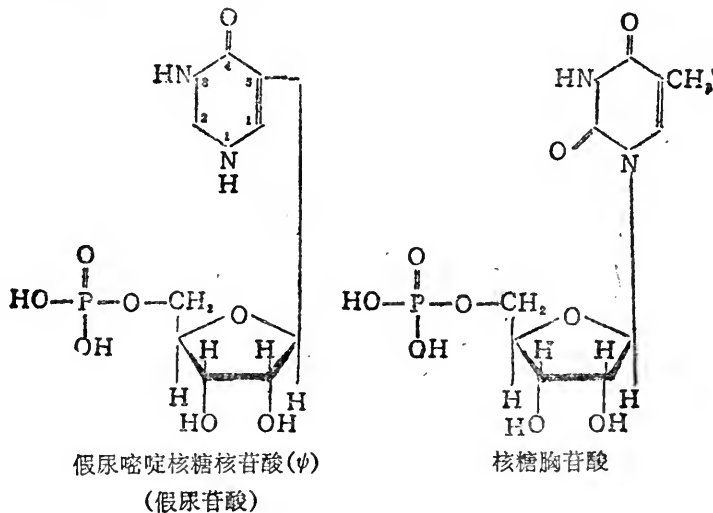
RNA 主要是由 AMP、GMP、CMP 和 UMP 四种单核苷酸,通过 3', 5'-磷酸二酯键缩合而成的多聚核糖核苷酸链构成的高分子化合物。将这些单核苷酸按一定顺序排列而成链状的 RNA (见图2-1RNA) 称 RNA 的一级结构。

在自然界里, RNA 绝大多数是单链分子,但有少数病毒如水稻矮缩病毒、呼肠孤病毒等的 RNA 具有类似于DNA的双螺旋结构。

由于部分 RNA 的分子量较小,且较易分离纯化,因此,有利于较早开展对 RNA 结构的研究。分别介绍如下:

1. tRNA tRNA 是较小的分子,约含 75~90 个核苷酸单位。占细胞内 RNA 的 10~15%,以游离状态或与氨基酸结合的形式存在。在蛋白质生物合成过程中,tRNA 具有选择性地运送氨基酸的作用。即不同的 tRNA 在细胞中可特异地与不同的氨基酸结合。然后转运到结合在核蛋白体的 mRNA 上。当 tRNA 将所运载的氨基酸按一定的位置释放后,又成为游离形式的 tRNA,再重新运载氨基酸。现已知存在于蛋白质 20 种氨基酸中,每一种氨基酸至少有一种以上的 tRNA 参与运载。

tRNA 成分中,除含主要的嘌呤碱和嘧啶碱外,还含有相当数量的稀有碱基,甚至可占全部碱基的10%。如假尿嘧啶核糖核苷酸 (ψ) 和甲基化碱基等。



自从 1965 年 Holley 等确定了酵母丙氨酸-tRNA 的全部核苷酸顺序以来, 至今已阐明了约 190 种 tRNA 的一级结构; 并对 tRNA 的二级结构及三级结构有了进一步的了解。

目前认为, tRNA 是单链分子, 链中的各个链段有可能彼此接触, 依靠氢键进行碱基配对, 并在该处构成局部双螺旋区。在 tRNA 的双螺旋区的两条链段, 也是以相反的方向缠绕的。最小的螺旋区只有 4~6 个碱基对, 但大部分螺旋含有 10 个碱基对, 接近完整的螺圈。在非螺旋区则呈不规则形状, 或自由弯曲成环, 似发夹状。整个分子形状类似三叶草型 (图 2-8)。

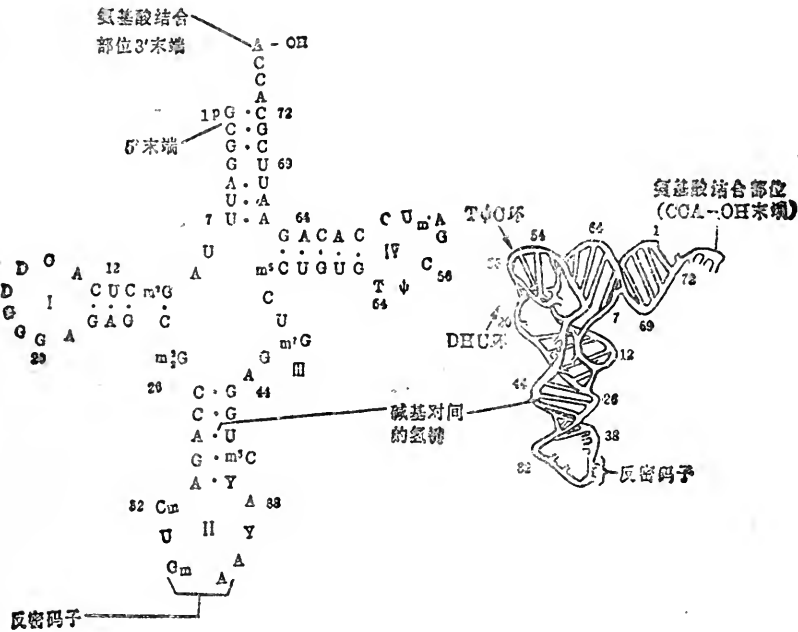


图 2-8 酵母苯丙氨酸 tRNA 核苷酸链的排列顺序与空间结构

*研究表明, tRNA 的二级结构一般具有下列特征, 它包括 5 个部分或臂 (图 2-8)。

(1) 上臂: 氨基酸臂, 由 3'-末端和 5'-末端附近的 7 个碱基对组成的螺旋, 以整个 tRNA 链的 3'-末端 -C-C-A-OH 作为氨基酸臂的结尾。-C-C-A-OH 末端是氨基酸结合的部位。

(2) 下臂: 在 5 个碱基对的螺旋臂末端, 由 7 个核苷酸组成的突环 (非螺旋区), 环中含有三个核苷酸组成的反密码子, 后者能识别 mRNA 上的密码子, 该突环称反密码环 (II)。

(3) 右臂: 在 5 个碱基对螺旋臂末端, 由有 T-ψ-C 序列的 7 个核苷酸组成突环。该环又称假尿嘧啶胸腺核糖核苷酸 (TψC 环, IV)。

(4) 左臂: 在 3~4 个碱基对的螺旋臂末端, 有 8~12 个核苷酸组成的大突环, 由于环中几乎总含有二氢尿嘧啶 (D 或 DHU), 故称二氢尿嘧啶环 (DHU 环, I)。

(5) 外臂: 在下臂和右臂之间有额外环 (III), 由 3-18 个核苷酸组成, 各物种之间差异很大。tRNA 中的稀有碱基具有防止碱基配对, 并为构成突环创造条件。

通过对 tRNA 二级结构的研究, 使我们对 RNA 二级结构的普遍规律有了更多的了解。图 2-8 表示由 X-线衍射等的分析结果, 阐明了酵母苯丙氨酸 tRNA 的三级结构模型, 整个结构的外型基本上是由 2 个螺旋区组成的倒 L 型, 两端为氨基酸臂和反密码子, T-ψ-C 环和 DHU 环恰好在转弯角上, 这个结构模型有力支持了二级结构的三叶草模型。

2. rRNA rRNA 是细胞中含量最多的一类 RNA, 约占总 RNA 含量的 75~80%, 与蛋

白质结合成核蛋白体。大部分核蛋白体存在于细胞质中，它们或以游离状态存在，或附着于内质网表面。

核蛋白体是蛋白质合成的场所，它由大小两个亚基所构成。原核细胞的核蛋白体由30S和50S组成；真核细胞由40S和60S的亚基组成。每个亚基都有特定的rRNA和蛋白质所组成，如原核细胞的大亚基(50S)是由23S与5S两种rRNA和34种蛋白质组成。在蛋白质合成过程中，mRNA只有结合到核蛋白体上后，才能起模板作用。在细胞中，每条mRNA链都带有几个核蛋白体形成串珠状排列，称多聚核蛋白体。rRNA为蛋白质生物合成提供适合的场所，犹如自动化装配机。

来自大肠杆菌的5S rRNA含120个核苷酸残基，其排列顺序见图2-9。

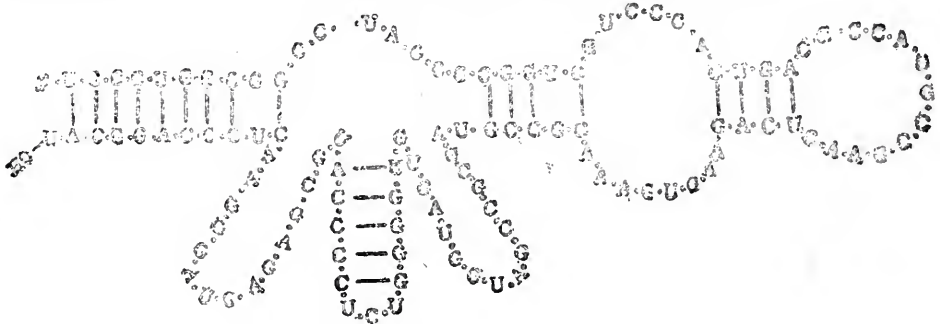


图 2-9 大肠杆菌5S rRNA的可能结构

3. mRNA mRNA约占细胞内总RNA 5%以下，它只含四种主要碱基，因它们在细胞核中以DNA为模板，又以碱基互补的规则合成(转录)的。转录后，转移到细胞质中，最后到达核蛋白体上。真核细胞的mRNA，在3'末端含有大约200个连续的腺苷酸残基，它们在mRNA从核转移到蛋白体的过程中可能起一定作用。mRNA是不稳定的，更新率很快。在蛋白质生物合成过程中，mRNA起着传递DNA的遗传信息、决定蛋白质肽链中氨基酸排列顺序的作用。细胞合成几千种不同蛋白质，均有各自特有的mRNA作模板。因此，虽然mRNA在细胞内的含量很少，但其种类甚多，每个细胞约有 10^4 分子mRNA。

第五节 核酸的理化性质

RNA和DNA都是极性化合物。一般都溶于水，而不溶于乙醇、氯仿等有机溶剂。它们的钠盐比游离酸易溶于水，如RNA呈酸性，其钠盐在水中溶解度可达4%。

RNA和DNA分子既有磷酸基，又有碱性基，故为两性电解质。在一定pH条件下，可以解离而带电荷，因此，它们都有一定的等电点，能进行电泳。

核酸和蛋白质一样有变性现象。双螺旋的DNA和具有双螺旋区的RNA溶液，在一定条件下，受到某些物理或化学因素作用，会使其理化性质改变。如将DNA的稀盐溶液加热到80℃左右，双螺旋结构即被破坏，两条链拆开，形成两条无规则线圈，并引起一系列性质的改变。如260nm处紫外线吸收值的升高、比旋度降低、粘度降低、酸碱滴定曲线的改变等，同时也失去它的生物活性，这种现象称为核酸的变性。促使核酸变性的因素，除加热外，还有强酸、强碱和尿素等。变性的程度取决于氢键破坏的多少(变性一般不能破坏核酸的一级结构)。含双螺旋结构的核酸溶液的变性是可逆的，当两条螺旋链受热而拆开时，如果温度下

降，它们还能再聚合而成双螺旋，这种现象称为核酸的复性。

由于核酸的组成都含有具有共轭双键的嘌呤碱和嘧啶碱，因此对紫外光具有强烈的吸收。核酸溶液在 260nm 附近有一个最大吸收峰，在 230nm 有一个低谷（见图2-10）。DNA 的吸收曲线与 RNA 无显著区别。

核酸的分子杂交：根据两条单链 DNA 或 (DNA 与 RNA) 中互补碱基序列能专一配对的原理，在一定条件下。单链 DNA 或 RNA 能与另一条单链 DNA 链上互补的碱基形成氢键，从而使两条单链杂交成双链。其中利用逆转录酶把 mRNA 逆转录成互补的 DNA 称互补 DNA (Complementary DNA)，简写成 cDNA。通常可用已标记上同位素 ^{32}P 或 ^{125}I (^{32}P 是标记在核苷酸的磷原子上， ^{125}I 则是标记在胞嘧啶的 C-5 上) 的某一 RNA 或 DNA 片段 (一般为 15~20 个核苷酸组成的寡核苷酸链) 作为探针，探测样品 DNA 分子中是否含有与探针互补的 DNA 顺序。标记的比强度可达到 $10^7 \sim 10^8$ cpm/ μg 核酸的水平，因此杂交的分子很容易被鉴定出

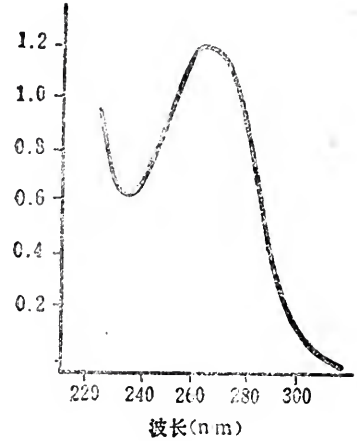


图 2-10 RNA 钠盐的紫外吸收曲线

来，利用放射自显影术，快则一天之内，慢则几天可以看到杂交分子上放射性同位素的自显影区带而得到鉴定结果。分子杂交广泛应用于基因分析，为了鉴定基因的特异性，经常要做杂交分析。在基因工程技术中也经常使用。

第六节 体内重要的游离核苷酸

在生物体内，核苷酸除组成核酸外，还有一些以游离状态存在。常见的有：ATP (三磷酸腺苷)、ADP (二磷酸腺苷)、AMP (一磷酸腺苷)；GTP、CTP 和 UTP；GDP、CDP 和 UDP；dADP、dGDP、dCDP、dTDP 及 dATP、dGTP、dCTP、dTTP 等。它们具有非常重要的生物学意义，具体反映在下列几方面：

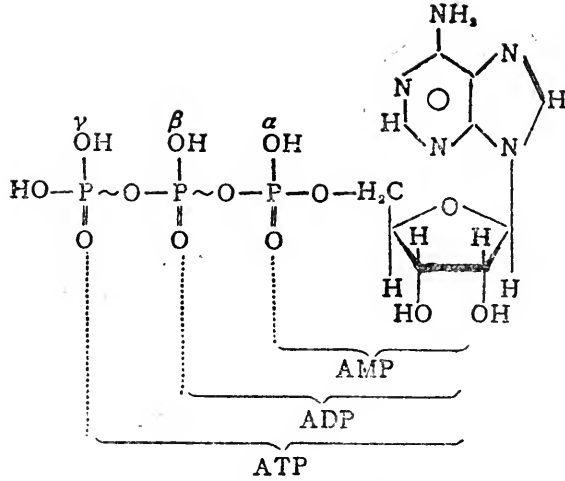
① dATP、dGTP、dCTP 及 dTTP 是合成 DNA 的原料，而 ATP、GTP、UTP 及 CTP 是合成 RNA 的原料。

② UTP、GTP 和 CTP 在糖原、蛋白质、腺嘌呤、磷脂合成等代谢方面起着重要的作用。

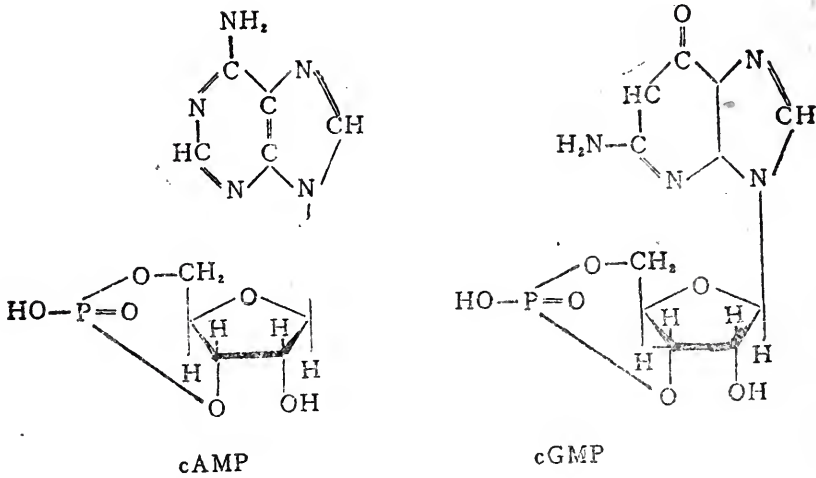
③ 有些单核苷酸在物质代谢中起着重要的作用，如辅酶 A、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 和辅酶 I、辅酶 II (NAD^+ 、 NADP^+) 都含有 ADP (这些辅酶的结构式参见 84-86 页)。

④ ATP 是机体能量代谢等方面的关键化合物。

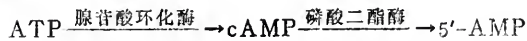
ATP 的结构式中有三个磷酸基，磷酸基之间结合的键含有较高的能量，称为高能键，在结构式中“~”来表示，每一摩尔高能磷酸键约有 33.47 千焦~50.21 千焦。因此 ATP 是生物体内的重要能源。它广泛地参与体内脂肪、蛋白质、糖类及核酸等代谢过程，而且供给肌肉收缩、神经传导等生理活动所需的能量。



生物细胞中还有一些环核苷酸如 3', 5'-环一磷酸腺苷 (cAMP) 和 3', 5'-环一磷酸鸟苷 (cGMP) 等。



它们虽然不是组成核酸的成分,但它们广泛地存在于各组织中,影响多方面的细胞活动。现已了解蛋白质和肽类激素是通过 cAMP 而发挥生理作用的。当激素作用于细胞膜时,由于膜上的腺苷酸环化酶被活化,从而催化 ATP 使其转变成 cAMP。后者通过激活蛋白激酶,产生一系列调节功能。因此,人们将激素作为第一信使。而 cAMP 等环核苷酸称为第二信使。环核苷酸可被磷酸二酯酶降解。



近年来,许多实验资料表明,环核苷酸 cAMP 和 cGMP 参与中枢与周围神经系统的多种活动,在突触传递过程中亦是某些神经递质的第二信使。激素调节、基因表达、免疫反应以及细胞的增殖和分化均与 cAMP 和 cGMP 有关。

cAMP 和 cGMP 在某些组织中引起的生理效应往往是相反的。例如 cAMP 具有促进脂

肪、糖原分解、心肌收缩，平滑肌舒张和抑制血小板凝集等作用，而 cGMP 则相反。正常情况下，组织和体液中 cAMP 和 cGMP 的含量相对稳定，并保持一定比例，一旦失去平衡，细胞功能也随之发生变化，出现病理现象。

中药含游离核苷酸成分，如人参、独活、百合、天麻含 ATP 分别为 21、5.1、4.0、1.9mmol/g；黑龙江哈士蟆的腓肠肌中含 ATP 最高超过 4.7mmol/g，随季节而异。

大枣、苍耳子、黄芩、花椒、黄精、吴茱萸、蒲黄、女贞子、金樱子、覆盆子、淫羊藿、栀子、茵陈蒿等同时含 cAMP 和 cGMP，其中以大枣含量最丰富；大黄、鸡血藤、五灵脂、何首乌、红花、茯苓、桃仁等含 cAMP；丹参、豆蔻、锁阳、远志、砂仁、肉桂、甘草等含 cGMP。

第三章 酶

第一节 酶的概念

人体需要的营养物质，主要是糖、脂类和蛋白质。它们进入人体消化道后，均要分别水解为分子较小的物质。如各种单糖、甘油、脂肪酸和氨基酸等。如果把糖、脂类、蛋白质在体外水解成消化道内同样的水解产物，就需要使用强酸或强碱，在高温条件下，长时间水解后才能完成；而在消化道内，酸碱度近乎中性，温度在37℃左右，经过几小时即可完成。这种水解过程的差别，必是在消化道内存在着某种物质作用的结果。经多次实验证明，这是由于消化道内存在着的一类称做酶的物质作用所致。正式使用这个“酶”名称是在1877年 Kühne 提出的。

现已知，酶是一类由生物体内细胞制造的、具有催化作用的蛋白质。

一、酶是一类蛋白质

酶具有蛋白质所有的理化性质和生物学性质。凡能使蛋白质变性、沉淀的因素，对酶有同样作用，使酶丧失活性，并存在着平行的关系。最重要的证据是自1926年 Sumner 提纯脲酶结晶以来，至今已发现两千多种酶，其中至少有200种酶已制成结晶酶，都证明酶蛋白的基本组成单位是氨基酸，并具有一、二、三级，乃至四级结构。因此，酶的化学本质是蛋白质。

由于酶的化学本质是蛋白质，按其化学组成，可将酶分为单纯酶类和结合酶类。单纯酶类完全由氨基酸组成；结合酶类由氨基酸组成酶蛋白，并含有对热稳定的非蛋白小分子物质，称为辅因子 (Cofactors)。酶蛋白与辅因子各自单独存在时都无催化活性，只有两者结合成完整的分子时，才有活性。此完整的分子称为全酶 (Holoenzyme)。

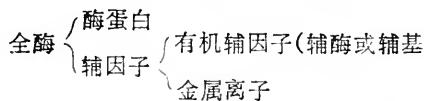


表 3-1 含有金属离子的一些酶类

金属离子	酶类	金属离子	酶类
Zn ²⁺	醇脱氢酶 碳酸酐酶 羧基肽酶	Fe ²⁺ 或Fe ³⁺	细胞色素酶类 过氧化氢酶 过氧化物酶 铁氧化还原酶
Mg ²⁺	磷酸水解酶类 磷酸转移酶类	Cu ²⁺	酪氨酸酶 细胞色素氧化酶
Mn ²⁺	精氨酸酶 磷酸转移酶类	K ⁺	丙酮酸激酶 (也需Mg ²⁺)
Mo ⁴⁺	黄嘌呤氧化酶	Na ⁺	膜ATP酶(也需K ⁺ 和Mg ²⁺)

有些酶的辅因子是金属离子，如 K^+ 、 Na^+ 、 Cu^{2+} （或 Cu^+ ）、 Zn^{2+} 和 Fe^{2+} （或 Fe^{3+} ）等（见表3-1）。它们是酶活性中心的组成部分；或是连接底物和酶分子的桥梁；或是在形成和维持酶分子构象方面所必需。

有的酶含有小分子有机物，如维生素B族（见表3-2）。它们常被称为辅酶(Coenzyme)或辅基(Prosthetic group)。辅酶是指与酶蛋白结合不牢固，易被透析的物质；辅基是指与酶蛋白结合牢固，不易被透析的物质。它们承担着传递电子、原子或基团的作用。

表 3-2 某些含维生素B族的辅酶(或辅基)

转移基团	辅 酶 或 辅 基	
	名 称	所 含 维 生 素
氢原子(电子)	NAD ⁺ (尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸, 辅酶I) NADP ⁺ (尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸, 辅酶II) FMN(黄素单核苷酸) FAD(黄素腺嘌呤二核苷酸)	尼克酰胺(维生素PP的一种) 同上 维生素B ₂ (核黄素) 同上
羧基	TPP(焦磷酸硫胺素)	维生素B ₁
酰基	辅酶A(CoA) 硫辛酸	泛酸 硫辛酸
烷基	钴胺素辅酶类	维生素B ₁₂
二氧化碳	生物素	生物素
氨基	磷酸吡哆醛	吡哆醛(维生素B ₆ 的一种)
一碳单位	四氢叶酸	叶酸

通常一种酶蛋白必须与某一特定的辅酶(或辅基)结合,才能成为有活性的全酶。如果该辅酶为另一辅酶所取代,此时酶即表现无活力。反之,一种辅酶常可与多种不同酶蛋白结合,而组成具有不同专一性的全酶。例如NAD⁺可与不同酶蛋白结合,组成乳酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶和3-磷酸甘油醛脱氢酶等。可见,决定酶催化专一性的是酶的蛋白质部分。

现已知,酶不仅以单体酶(由一条多肽链组成)存在,而数量更多的酶是由几个、乃至几十个亚基(每个亚基为一条多肽链),以非共价键连接成多聚体而存在。后者又称寡聚酶(Oligomeric enzyme)。有的寡聚酶所含亚基相同,如己糖激酶、烯醇化酶等;有的则不同,如乳酸脱氢酶、肌酸激酶等。在体内还存在以几种不同功能的酶,彼此嵌合形成复合物,更利于化学反应进行,如丙酮酸氧化脱羧酶系(又称丙酮酸脱氢酶系)和脂肪酸合成酶系(见糖代谢和脂类代谢章),此种酶系称为多酶体系(Multienzyme system)。

二、酶是在活细胞内合成的

酶是由外界供给原料(如氨基酸)在细胞内合成的。当原料供给不足,或细胞合成能力低下时,细胞内酶的含量就会减少。不同细胞合成的酶种类和数量可以不同。如胃腺主细胞合成胃蛋白酶原,胰腺细胞则合成胰蛋白酶原、胰糜蛋白酶原、胰脂肪酶和胰淀粉酶等。

三、酶是生物催化剂

催化作用是指在热力学允许的某一化学反应中,某物质自身在反应前后的组成、数量和化学性质保持原有状态,但不改变平衡常数,仅加速化学反应的过程。起这种作用的物质称为催化剂。酶是生物体内的催化剂,它具有不同于一般催化剂的特殊性。其主要特点如下。

(一) 酶是蛋白质

如上所述，酶具有蛋白质所有的理化性质和生物学性质。在分离、提取、纯化过程中，应注意避免各种理化因素对酶活性的影响。

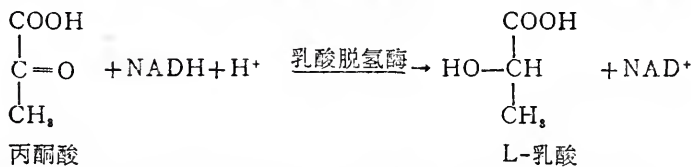
(二) 酶作用的专一性

酶对其所催化的底物具有严格的选择性，称为酶的专一性或特异性。一般可分为绝对专一性、相对专一性和立体异构专一性三类。

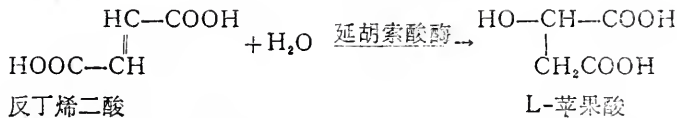
1. 绝对专一性 具有绝对专一性的酶仅作用于一种底物，催化一种反应。例如脲酶只能催化脲（又称尿素）水解成氨和二氧化碳，而对尿素的氯或甲基取代物都无作用。

2. 相对专一性 有些酶的专一性较低，它们能作用于一类化合物或一类化学键。这种专一性称为相对专一性。其又可分为族类专一性（或称基团专一性）和键专一性。前者对底物化学键两端的基团有要求。例如 α -D-葡萄糖苷酶作用于 α -糖苷键，并要求 α -糖苷键的一端必须有葡萄糖基团。因此，它可催化蔗糖和麦芽糖水解。键专一性只作用于一定的化学键，而对键两端的基团无严格要求，如酯酶可使任何酯键水解。

3. 立体异构专一性 酶与底物作用时，只作用于一种底物的一种异构体。这种现象相当普遍，几乎所有已知的酶都具有立体异构专一性。立体异构专一性可分为 DL 立体异构专一性和几何异构专一性。前者如乳酸脱氢酶使丙酮酸还原，只生成 L-乳酸，不生成 D-乳酸。



后者如延胡索酸酶只催化反丁烯二酸（即延胡索酸），而对顺丁烯二酸不但无催化作用，反而受其抑制。



酶的立体异构专一性说明，酶与底物的结合，至少有三个结合点。

(三) 酶具有高度催化效力

一般而言，酶促反应速度比非催化反应高 $10^3 \sim 10^{20}$ 倍，比一般催化剂催化的反应速度高 $10^7 \sim 10^{13}$ 倍（见表 3-3）。

表 3-3 酶与一般催化剂催化效率的比较

底物	催化剂	反应温度(°C)	速度常数
苯酰胺 (水解反应)	H ⁺	52	2.4 × 10 ⁻⁸
	OH ⁻	53	8.5 × 10 ⁻⁶
尿素 (水解反应)	胰凝乳蛋白酶	25	14.9
	脲酶	62	7.4 × 10 ⁻⁷
过氧化氢	脲酶	21	5.0 × 10 ⁶
	Fe ²⁺	22	56
	过氧化氢酶	22	3.5 × 10 ⁷

(四) 酶促反应受多方面的调控

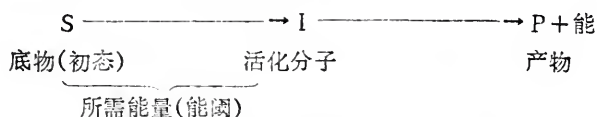
酶是生物催化剂，它本身也在进行不断的新陈代谢，其活性又受多方面的调控。如酶在亚细胞结构中的定位，酶的变构和化学修饰，酶生物合成的诱导和阻遏，酶原致活以及神经、激素等因素的调控。

1981年，Cech等人研究四膜虫 r-RNA 的基因转录时，发现在没有酶存在下，进行自我剪接，产生成熟的 RNA 分子。1983年，Atman 和 Pace 两家实验室通过合作研究，进一步证实 RNA 具有催化 t-RNA 前体生成 5'端成熟的 t-RNA 核糖核酸酶 P 活性。这一发现为生物催化剂开拓了新的领域。目前认为 RNA 催化剂都以 RNA 为底物，其催化效率比酶低。但其研究正方兴未艾，有待新的突破。

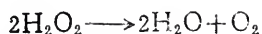
第二节 酶的催化机理

一、酶的催化作用和活化能

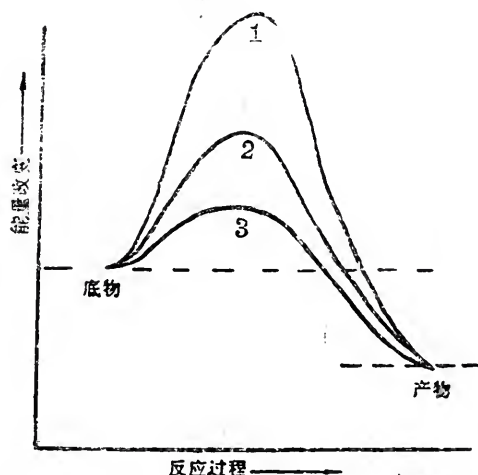
在任何化学反应系统中，化学反应的能阈与反应中底物分子所含的能量是不同的，只有当底物分子（初态）达到或超过该反应能阈所需的能量，才能发生化学反应。达到或超过能阈的分子（即活化分子）越多，反应速度越快。



要使反应速度加快，只有供应反应体系能量使活化分子增多；或者降低能阈，使活化分子相对增多。在一般无催化剂参与的化学反应过程中，多采用第一种方法；在有催化剂参与的反应中，则是降低化学反应的能阈（见图3-1）。能阈降低越多，活化分子的相对数量越多，反应速度越快。而且，酶催化某些反应的效果要比一般催化剂的效果更高。例如：



无催化剂时需活化能 70~76 千焦/摩尔；加入胶态铂 (Pt) 需活化能 49 千焦/摩尔；过氧化氢酶参与时，需活化能低于 8 千焦/摩尔。当反应活化能由 70~76 千焦/摩尔下降为低于 8 千焦/摩尔时，反应速度约增加 10^9 倍。与无机催化剂相比，反应速度约增 10^9 倍。可见，酶的催化效力比一般催化剂为高。

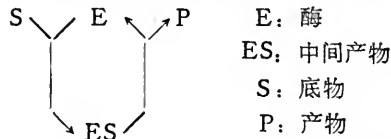


1 非催化反应的活化能 2 一般催化剂催化反应的活化能
3 酶促反应活化能

图 3-1 酶促反应活化能的变化

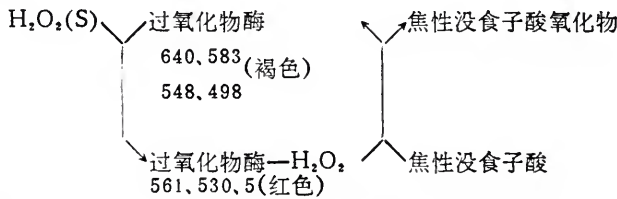
二、酶的中间产物学说

酶的中间产物学说是由 Brown (1902年) 和 Henri (1903年) 提出的。其学说主要认为酶的高效催化效率是由于酶首先与底物结合, 生成不稳定的中间产物 (又称中心复合物, Central Complex)。然后, 分解为反应产物而释放出酶。

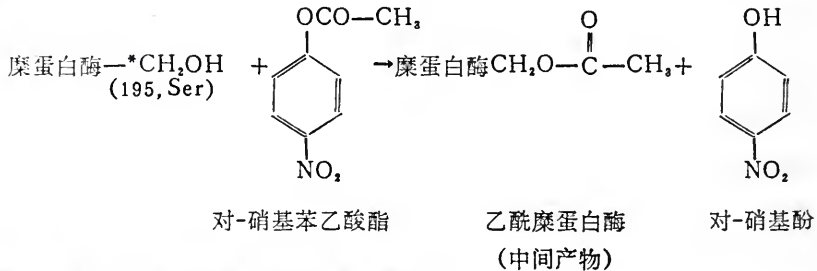


酶的中间产物学说的间接证据, 是可以通过过氧化物酶的实验来证明的。

用吸收光谱法测定过氧化物酶, 可出现四条吸收带 (640nm、583nm、548nm、498nm), 其溶液为褐色。加入过氧化氢底物时, 其光谱吸收带变为两条 (561nm、530.5nm), 溶液变为红色。此时如再加入焦性没食子酸, 后者即被氧化, 而溶液又显褐色, 光谱吸收带又恢复到原来的四条吸收带。



直接证据是通过糜蛋白酶对对-硝基苯乙酸酯的水解作用, 得到中间产物 (在 pH=3 时) 乙酰糜蛋白酶。



* 为糜蛋白酶分子中第195个氨基酸(即丝氨酸)残基的侧链羟基

三、酶的活性中心

酶的催化作用是通过其与底物形成复合物 (即中间产物) 降低反应能阈来实现的。酶是一个大分子蛋白质, 而底物往往是小分子化合物。现已证实, 酶分子表面不是任何部位都能与底物相结合的, 只有称为酶的活性中心部位才能与底物结合并进行催化作用。

酶分子中存在着许多功能基团, 但并不都与酶的活性有关, 其中与酶活性相关的基团, 称为酶的必需基团。常见的必需基团有丝氨酸残基上的羟基、半胱氨酸残基上的巯基、组氨酸残基上的咪唑基以及酸性氨基酸残基上的羧基等。有些必需基团虽然在一级结构上可能相距很远, 但在形成空间结构时彼此靠近, 集中在一起, 形成具有一定空间结构的区域, 能与底物特异地结合并将底物转化为产物。这一区域称为酶的活性中心或活性部位 (Active

site)。对于结合酶来说，辅因子上某一部分的结构，往往是活性中心的组成成分。

酶活性中心的必需基团有两种：一是结合基团，其作用是与底物相结合，使底物与酶的一定构象形成复合物；另一是催化基团，它的作用是影响底物中某些化学键的稳定性，催化底物发生化学反应并使之转变为产物。但是两者之间，没有绝对的明显界限，结合基团可能也具有催化功能，催化基团也有结合底物作用。还有些必需基团虽然不参与酶活性中心的组成，但却是维持酶活性中心应有空间构象所必需的。这些必需基团称为酶的活性中心外的必需基团（见图3-2）。

由于酶的活性中心与底物结合后，能使底物作用浓度相对增加，易于反应（称为邻近效应，Proximity）；或使底物功能基团受酶影响，作定向转移（Orientation），更有利于催化作用发生；或活性中心内的催化基团提供质子或吸收质子，呈现酸碱催化剂的作用；或形成一个以共价键相结合的活泼中间物，降低活化能；或使底物分子中某些化学键受到牵拉变形而易断裂（又称底物形变，Strain, Distortion）。这些因素相互配合，使催化效率大为增加。

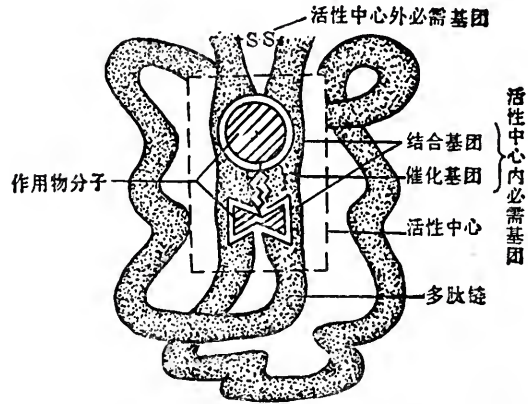


图 3-2 酶活性中心示意图

四、酶的“诱导契合”学说

关于底物如何与酶的活性中心结合成复合物，假说较多。大多数人赞同 Koshland 在 1958 年提出的“诱导契合”学说。当酶分子与底物接近时，酶分子受底物的诱导，使其构象发生变化，以利于与底物结合，结合成复合物后，并促进底物发生化学反应（见图3-3）。

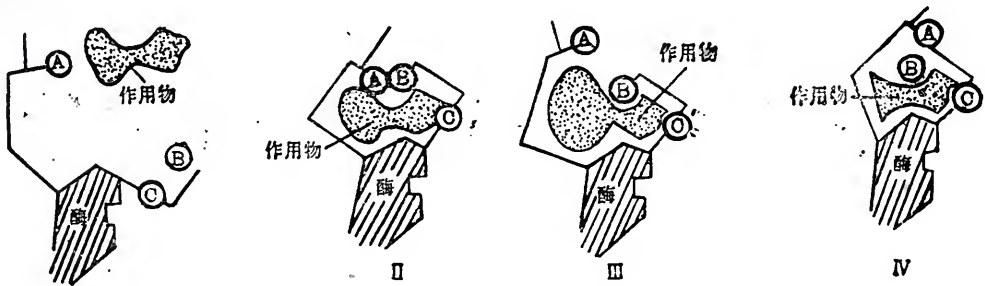


图 3-3 诱导契合学说图解

I：酶与作用物接近 II：酶与作用物诱导契合 III：作用物分子过大 IV：作用物分子过小

此学说已得到 X 线衍射分析的支持。

五、酶原及酶原致活

有些酶在细胞内合成或初分泌时，只是酶的无活性前体，必须在某些因素参与下，水解

掉一个或几个特殊的肽键,从而使酶的构象发生改变而表现出酶的活性。此种前体称为酶原,此种过程称为酶原致活。实质上,就是酶的活性中心形成或暴露过程。例如,胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰糜蛋白酶等,在它们初分泌时,都是以无活性的酶原形式存在,在某些因素参与下,转化为相应的酶。

胃蛋白酶原 $\xrightarrow{H^+ \text{ 或 胃蛋白酶}}$ 胃蛋白酶 + 六个多肽片段

胰蛋白酶原 $\xrightarrow{\text{肠激酶 或 胰蛋白酶}}$ 胰蛋白酶 + 六肽

胰糜蛋白酶原 $\xrightarrow{\text{胰蛋白酶 或 胰糜蛋白酶}}$ 胰糜蛋白酶 + 两个二肽

羧基肽酶 A 原 $\xrightarrow{\text{胰蛋白酶}}$ 羧基肽酶 A + 几个碎片

胰蛋白酶原进入小肠后,在 Ca^{2+} 存在下受肠激酶的致活,第 6 位赖氨酸与第 7 位异亮氨酸残基之间的肽键被切断,水解开一个六肽,分子构象发生改变,形成酶活性中心,从而成为有催化活性的胰蛋白酶(见图 3-4)。

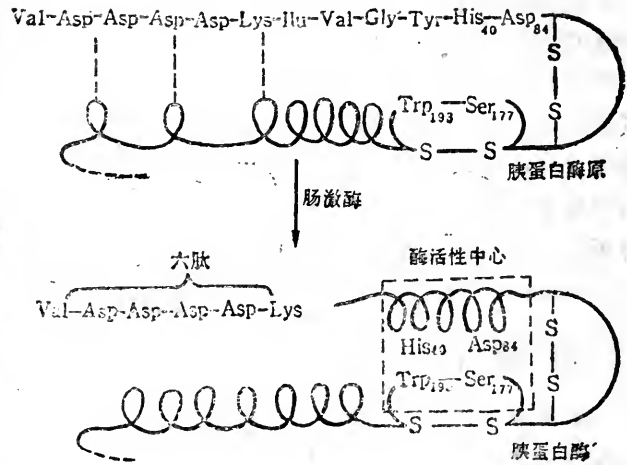


图 3-4 胰蛋白酶原的激活作用

糜蛋白酶原分泌入小肠后,在胰蛋白酶水解下生成 π 糜蛋白酶。 π 糜蛋白酶已呈现酶的活力,但不稳定,可在糜蛋白酶自身催化下,进一步水解,释放出两个二肽分子,即丝氨酸精氨酸(14~15)、苏氨酸天冬酰胺(147~148),从而形成由丝氨酸残基(195)、组氨酸残基(57)及天冬氨酸残基(102)组成的活性中心,以及一个允许带芳香族的底物(如酪氨酸、色氨酸、或苯丙氨酸)或带一个较大非极性脂肪族链的底物(如蛋氨酸)进入的专一性部位(见图 3-5a、图 3-5b、图 3-6)。

酶原致活具有重要的生理意义。它能保护消化道不因酶的水解作用而遭破坏。血液中凝血因子以酶原形式存在,即可避免血液在血管内流动时发生凝固。

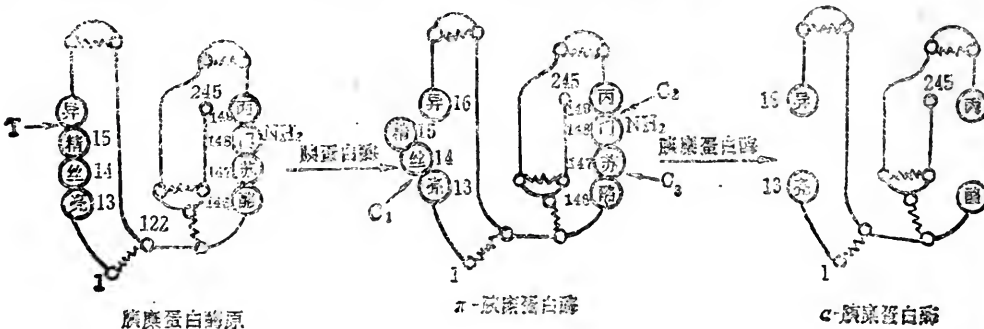


图 3-5a 胰糜蛋白酶原的激活过程示意图

~ 二硫键 T: 胰蛋白酶的作用点 C₁、C₂、C₃: 胰糜蛋白酶自身激活作用点

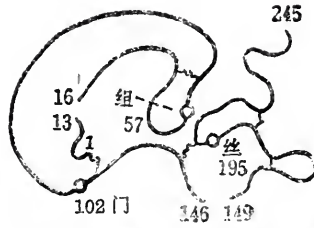


图 3-5b 激活后的胰糜蛋白酶
(示活性中心的组氨酸与丝氨酸残基 ~~~~二硫键)

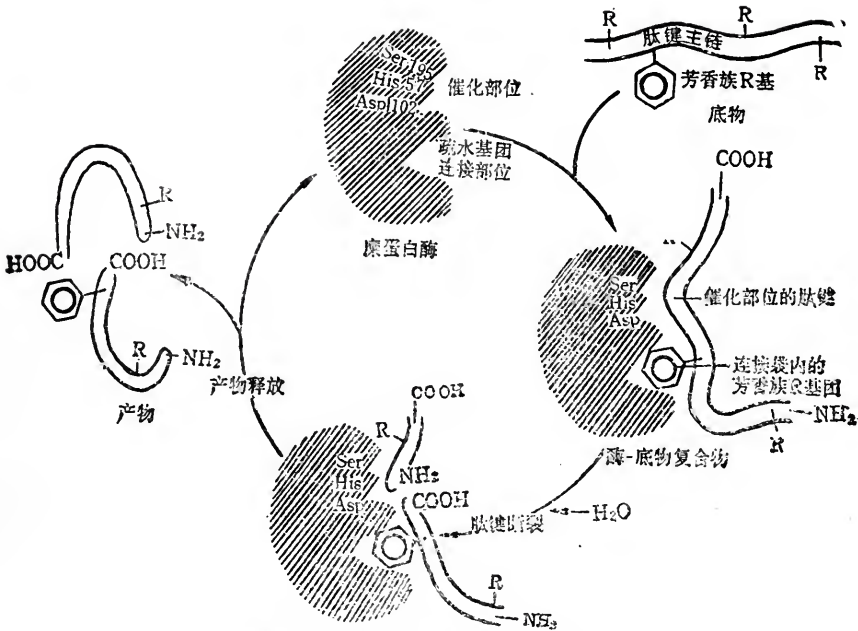


图 3-6 糜蛋白酶催化过程示意图

第三节 酶促反应动力学

酶促反应动力学是研究酶促反应速度（通常是指初速度，因其所涉及的干扰因素少，易于处理）及其影响因素的科学。为了解酶在代谢中的作用和药物的作用机理，需要掌握酶促反应速度变化规律。因此，研究酶促反应动力学具有重要意义。

影响酶促反应的因素有：酶浓度、底物浓度、温度、酸碱度(pH)、抑制剂和激动剂等。在研究某一因素对酶促反应速度影响时，应保持其他因素不变，单独改变待研究的因素。

一、酶浓度对酶促反应的影响

一般情况下，底物浓度远较酶的浓度为高，这时增加酶的浓度，酶促反应速度也相应的加快，且成正比关系（见图3-7）。

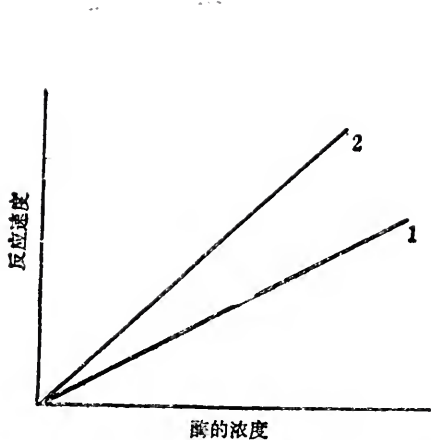


图 3-7 酶浓度与反应速度的关系
1, 2代表两种不同的酶

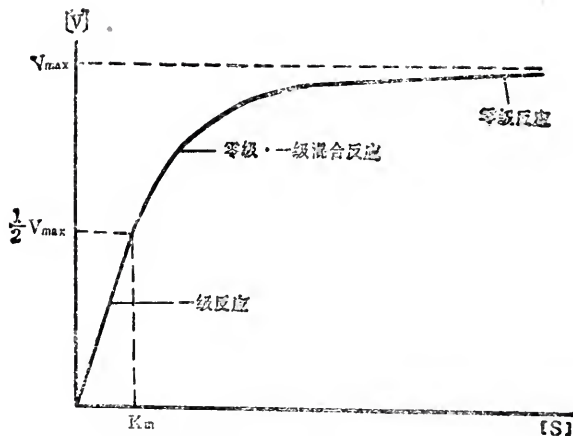


图 3-8 酶反应速度与底物浓度的关系

二、底物浓度对酶促反应的影响

在酶浓度不变的情况下，底物浓度对反应速度作图呈现矩形双曲线（见图3-8）。在底物浓度较低时，反应速度随底物浓度的增加而急剧加快，两者呈正比关系，表现为一级反应（a段）。随着底物浓度继续升高，反应速度不再呈正比例加快，而其增加的幅度却不断地下降，表现为零级与一级的混合反应（b段）。如果再继续增加底物浓度，反应速度不再增加，表现为零级反应（c段），说明此时酶分子已被底物充分结合达到饱和状态。所有的酶都有此饱和现象，只是达饱和时，所需底物浓度各不相同而已。

为了说明底物浓度与反应速度之间的关系，1913年前后，Michaelis 和 Menten 两氏提出了一个方程式：

$$v = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]}$$

式中 V_{\max} 为最大反应速度， $[S]$ 为底物浓度， K_m 是米氏常数（Michaelis constant）， v 是底物 S 在不同浓度时的反应速度。当底物浓度为极低水平时， $[S] \ll K_m$ ， $[S]$ 可忽略不计，则 $v \cong \frac{V_{\max}}{K_m}[S]$ ，反应速度与底物浓度呈正比，符合一级反应。当底物浓度于极高水平时，

$[S] \gg K_m$ ， K_m 值可忽略不计，则 $v \cong \frac{V_{\max}[S]}{[S]}$ （即 $v \cong V_{\max}$ ），此时反应速度达最大速度，

底物浓度已不再影响反应速度，符合零级反应。

*（一）米—曼氏方程式的推导

米—曼氏方程式提出后，Briggs和Haldane又加以补充和发展，其推导过程如下，从酶被底物饱和的现象出发，按照中间产物学说的设想，酶促反应可分两步进行。

第一步：酶 E 与底物 S 作用，形成酶—底物中间产物 ES 。



第二步：中间产物分解，形成产物 P ，释放出游离酶 E 。



这两步反应都为可逆反应, k_{+1} 、 k_{-1} 、 k_{+2} 、和 k_{-2} 分别为各方向的反应速度常数。

由于酶促反应的速度与酶—底物中间物 ES 的形成及分解直接相关, 所以必须先考虑 ES 的形成速度和分解速度。Briggs及Haldans 的发展就在于指出 ES 的量不仅与(1) 式平衡有关, 有时还与(2) 式平衡有关, 不能一概都把(2) 式略去不计。

ES 的生成量来自 $E + S$ 和 $E + P$, 但其中 $E + P$ 生成 ES 的速度极慢 (尤其在起始阶段, P 生成很少), 故可忽略不计。又因底物浓度超过酶的浓度, 即 $[S] \gg [E]$ 时, 中间物 ES 中的 S 浓度与总底物浓度相比, 也是小得可以不计。因此, ES 的生成速度可用下式表示。

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{+1}([E] - [ES]) \cdot [S] \quad (3)$$

其中 $[E]$ 为总酶浓度, $[ES]$ 为中间产物浓度, $[E] - [ES]$ 为游离酶浓度, $[S]$ 为底物浓度。ES 的分解速度为:

$$-\frac{d[ES]}{dt} = k_{-1}[ES] + k_{+2}[ES] \quad (4)$$

当反应体系处于动态平衡时, 即 ES 的生成与分解速度相等 (即恒态时), 则(3) 式等于(4) 式。

$$k_{+1}([E] - [ES]) \cdot [S] = k_{-1}[ES] + k_{+2}[ES]$$

$$\frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = \frac{([E] - [ES]) \cdot [S]}{[ES]} \quad (5)$$

令 $K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}$, 并代入(5) 式, 得

$$K_m = \frac{([E] - [ES]) \cdot [S]}{[ES]} \quad (6)$$

移项, 得

$$[ES] = \frac{[E] \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (7)$$

因为酶的反应速度 v 与 $[ES]$ 成正比, 故

$$v = k_{+2}[ES] \quad (8)$$

将(8) 式代入(7) 式

$$v = \frac{k_{+2}[E] \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (9)$$

当底物浓度很高时, 所有酶分子都与底物生成中间物 ($[E] = [ES]$), 反应速度达最大速度, 即

$$V_{max} = k_{+2}[ES] = k_{+2}[E] \quad (10)$$

将(10) 式代入(9) 式, 即得

$$v = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]} \quad (11)$$

这个方程式表明了当已知 K_m 及 V_{max} 时, 酶反应速度与底物浓度之间的定量关系。

在米氏方程式推导中, 曾假定逆反应可被忽略不计, 但实际上 S 和 P 总是同时存在的, 它们分别与酶的活性中心进行竞争性结合。哪个物质浓度越高, 与酶的活性中心亲和力越大, 在该方向反应的 V_{max} 越大。

有些酶促反应的高底物浓度并不能导致反应速度达到最大速度, 反而促使曲线向下弯曲, 抑制了酶促

反应。一般认为底物必需按一定取向与酶结合成中间物。在高浓度底物情况下相互干扰，造成不正确的取向，会影响底物与酶分子的正确结合（图3-9、图3-10）。

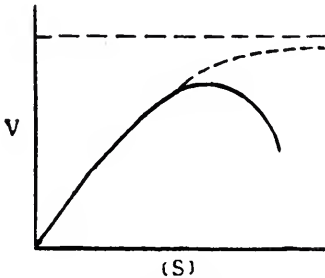


图 3-9 高底物浓度时速度曲线下弯图

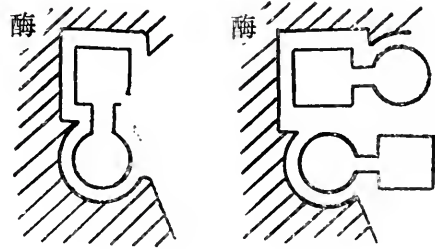


图 3-10 底物抑制作用机理

此外，高浓度底物也可与一些辅因子（如金属离子）结合而降低酶促反应速度。如果酶溶液中含有能与底物结合的杂质，或含有一种以上底物的多底物酶促反应，或存在两种不同构象的酶等，都会呈现S形曲线，而不符合米-曼氏方程式。

（二）米氏常数的意义

当酶促反应处于 $v = \frac{1}{2}V_{max}$ 时，可从米-曼氏方程式得到 $K_m = [S]$ 。由此可知， K_m 值等于酶促反应速度为最大速度一半时的底物浓度。它的单位与底物浓度一样，是摩尔/升（mol/L）。

米氏常数是酶学研究中一个极重要的数据，其意义如下：

① K_m 值对某一特定酶来说是个常数（见表3-4）。它与酶的性质、酶的底物种类和酶作用时 pH、温度有关，而与酶的浓度无关。故在报告酶的 K_m 值时，必须注明实验条件。

表 3-4 一些酶的 K_m 值

酶	底物	K_m (mM)	酶	底物	K_m (mM)
过氧化氢酶	H ₂ O ₂	25	谷氨酸脱氢酶	谷氨酸	0.12
脲酶	尿素	25		α -酮戊二酸	2.0
己糖激酶	葡萄糖	0.15		NAD ⁺	0.025
	果糖	1.5		NADH+H ⁺	0.018
蔗糖酶	蔗糖	28	肌酸激酶	肌酸	0.6
	棉子糖	350		ADP	19
糜蛋白酶	N-苯甲酰酪氨酰胺	2.5		磷酸肌酸	5
	N-甲酰酪氨酰胺	12.0	乳酸脱氢酶	丙酮酸	0.017
	N-乙酰酪氨酰胺	32.0	丙酮酸脱氢酶	丙酮酸	1.3
	甘氨酸酪氨酰胺	122.0	G-6-P脱氢酶	葡萄糖-6-磷酸	0.058
碳酸酐酶	HCO ₃ ⁻	9.0	磷酸己糖异构酶	葡萄糖-6-磷酸	0.7

可以利用酶的 K_m 值比较来源于同一器官不同组织，或同一组织不同发育期的具有同样作用的酶，来判断这些酶是完全相同的酶，或是催化同一反应的一类酶。

② K_m 值等于 $\frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}$ ，当 $k_{-1} \gg k_{+2}$ ，即 ES 解离成 E 和 S 的速度超过分解成 E 和 P 的速度时， k_{+2} 可以忽略不计，此时， K_m 值近似于 ES 的解离常数 K_s （底物常数），在这

种情况下, K_m 值可用来表示酶与底物的亲和力。

$$K_m = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = \frac{[E][S]}{[ES]} = K_e$$

K_m 值越大, 酶与底物亲和力越小; K_m 值越小, 酶与底物亲和力越大。一个酶如有几种底物, 就有几个 K_m 值。其中 K_m 值最小, $\frac{V_{max}}{K_m}$ 值最大者是对酶亲和力最大的底物, 一般称为天然底物或最适底物。 K_m 值随不同底物而异的现象, 可以帮助判断酶的专一性, 有助于研究酶的活性中心。

③ 可由所要求的反应速度 (应到达 V_{max} 的百分比), 求出应当加入底物的合理浓度; 反之, 也可以根据已知底物浓度, 求出该条件下的反应速度。

如要求反应速度到达 V_{max} 的 99%, 其底物浓度应为

$$99\% = \frac{100\% [S]}{K_m + [S]}$$

$$99\% K_m + 99\% [S] = 100\% [S]$$

$$[S] = 99 K_m$$

如已知底物浓度 $[S]$ 等于 $10K_m$, 则其所要求的反应速度, 到达 V_{max} 的百分比应为

$$\frac{v}{V_{max}} = \frac{10K_m}{K_m + 10K_m} = 0.91$$

④ 酶不仅与底物结合, 也可与其他配体结合 (如激动剂、抑制剂) 而影响 K_m 值。因此, 如果发现某种酶在体外测定的 K_m 值与体内差别较大, 可以预料体内可能存在着天然激动剂降低了 K_m 值或抑制剂提高了 K_m 值, 同时也可用不同物质对 K_m 值的影响, 识别生理上有重要意义的调节物。

(三) 米氏常数的求法

从底物浓度与酶促反应速度关系图可知, 即使用高浓度底物也只能得到趋近于 V_{max} 的反应速度, 而达不到真正的 V_{max} , 因此, 很难准确地测得 K_m 值。为了准确测得 K_m 值, 将米-曼氏方程式略加改变, 使它成为相当于 $y = ax + b$ 的直线方程式, 然后用图解法求 K_m 值。

1. 双倒数作图法 它是将米-曼氏方程式等号两边取倒数, 以 $\frac{1}{v}$ 对 $\frac{1}{[S]}$ 作图, 求 K_m 值和 V 值 (即 V_{max} 值, 下同) 的方法。此双倒数方程式称为林-贝 (Lineweaver-Burk) 方程式。

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V} \quad (12)$$

$\frac{1}{v}$ 对 $\frac{1}{[S]}$ 作图得一直线, 其斜率是 $\frac{K_m}{V}$, 在纵轴上的截距为 $\frac{1}{V}$, 横轴上的截距为 $-\frac{1}{K_m}$ (见图3-11)。

2. v 对 $\frac{v}{[s]}$ 作图法 (Woelf Augustinsson Hofstee法) 它将米-曼氏方程式改写成:

$$v = -K_m \cdot \frac{v}{[s]} + V$$

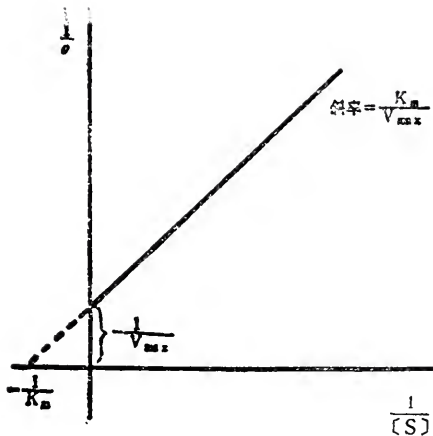


图 3-11 双倒数作图法

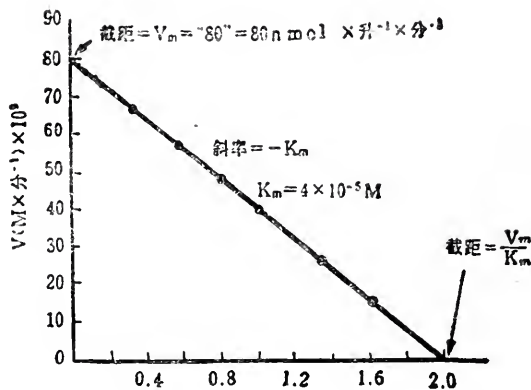


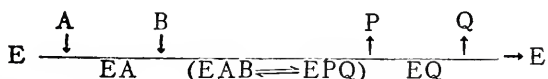
图 3-12 v 对 $\frac{v}{[S]}$ 作图

v 对 $\frac{v}{[S]}$ 作图也得一直线，其纵轴截距为 V ，横轴截距为 $-\frac{V}{K_m}$ ，斜率为 $-K_m$ （见图3-12）。此作图法因 v 不取倒数，更适于 v 值测定误差较大的实验。

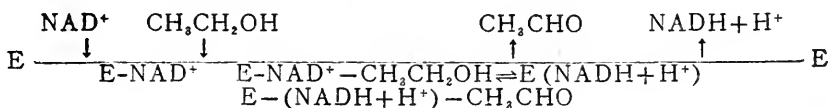
* (四) 多底物酶促反应

虽然上述酶促反应是以一种底物设想的，但实际上大多数酶促反应都包含一种以上底物。多底物的浓度对酶促反应速度的影响比单底物复杂，不能用米—曼氏方程式来表示。它不仅要考虑到多种底物浓度的影响，而且还要考虑多种产物的抑制作用，更要考虑反应类型的差异。目前认为大部分双底物反应可能有三种反应类型：

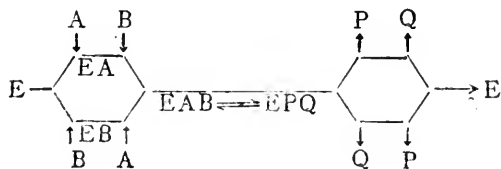
1. 依次反应机理 (Ordered Mechanism) 酶E与底物A和底物B结合是按次序进行的，只有酶E与底物A结合后，才能与底物B结合。其生成的产物也是按次序释放的，先P后Q。



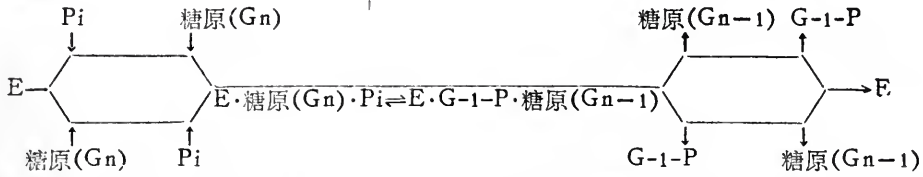
需要 NAD^+ 或 $NADP^+$ 的脱氢酶(E)反应即属于此类型。例如乙醇脱氢酶先与 NAD^+ (作为底物A) 结合成EA，后者再与乙醇(底物B)结合，产生氧化还原反应，先释放产物乙醛(产物P)，后释放产物 $NADH$ (产物Q)，这种次序是固定不变的。



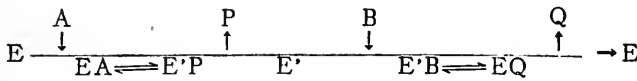
2. 随机机理(Random Mechanism) 酶与底物A和底物B结合的次序，生成产物P和产物Q的释放次序都是随机的。



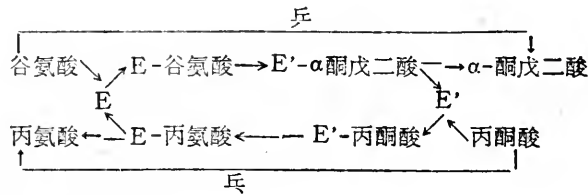
例如磷酸化酶对糖原的分解作用。磷酸化酶既可先与磷酸(Pi)结合，后与糖原结合；也可先与糖原结合，后与磷酸(Pi)结合。其产物释放次序同样也可任意先释放葡萄糖-1-磷酸或是糖原（比原来糖原少一个葡萄糖的糖原分子）



3. 乒乓反应机理 (Ping Pong Mechanism) 在此反应中，酶E与底物A和底物B不形成EAB三元复合物。当E与底物A结合生成EA后，将底物A中一个功能基团转移到酶分子E上生成E'，底物A转变成产物P而被释出。E'又与底物B结合生成E'B，然后转变成EQ而释出产物Q。



转氨酶是一个典型的乒乓催化反应。转氨酶首先与氨基酸（底物A）作用，产生中间物EA，其辅酶中的磷酸吡哆醛变为磷酸吡哆胺，酶E转变成E'，释放出α-酮酸（产物P）。然后E'再与另一个α-酮酸（底物B）作用，将氨基转移给底物B，生成EQ。最后释放出相应的氨基酸（产物Q）。如谷丙转氨酶的催化过程：



三、温度对酶促反应的影响

一般说，在低温状态下，升高温度可加速化学反应进程。由于酶的化学本质是蛋白质，当温度超过一定范围时，蛋白质分子随温度升高，逐渐发生结构紊乱而变性，最后丧失活性。为了使酶促反应达到最高速度，又使酶处于未变性状态，就要选择一个最适温度(图3-13)。人体内多数酶的最适温度为37℃~40℃之间，60℃开始变性，80℃以上几乎全部失活。当酶促反应的温度低于最适温度时，温度每升高10℃，反应速度可增快1~2倍。如降低温度，可随温度下降而酶活性降低。但低温不会使酶破坏，温度回升时，酶活性又可恢复。临床上低温麻醉即利用酶的这一性质以减慢细胞代谢速度，从而提高人体对氧和营养物缺乏的耐受性。

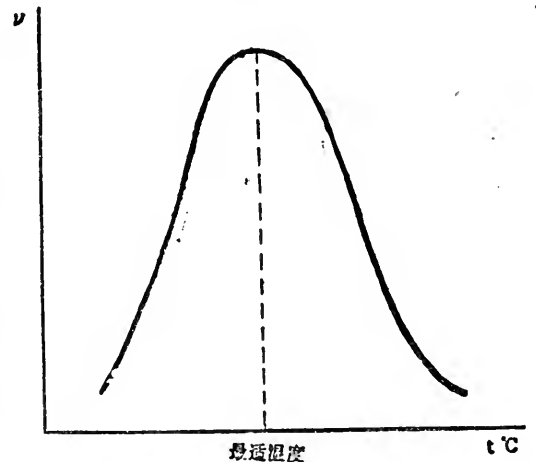


图 3-13 温度与酶反应速度的关系

酶的最适温度不是酶的特征性常数。它可随反应时间的延长或缩短而改变，如需延长反应时间，可降低反应最适温度；反之，则可适当提高最适温度。

四、pH对酶促反应的影响

酶促反应要求其作用环境保持一定的酸碱度。这是由于酸或碱可以使酶的空间结构破坏，引起酶活性的可逆或不可逆的丧失；或影响底物的解离状态或酶活性中心的结合基团和催化基团的解离状态，从而使底物与酶不能结合或不能转化为产物。使酶与底物结合量最大，酶促反应最快的 pH 值，称为酶的最适 pH (图 3-14)。不同种类的酶具有不同的最适 pH，如胃蛋白酶的最适 pH 约为 1.3，在临床上使用胃蛋白酶时，常与稀盐酸同服。精氨酸酶的最适 pH 约为 9.8。但大多数酶的最适 pH 在 6.5~8.0 之间。pH 值过高或过低都会使酶的活性降低，甚至变性失活。因此，在测定酶活性时，要选择适当的缓冲溶液，控制酶的最适 pH，以保持酶活性的相对恒定。

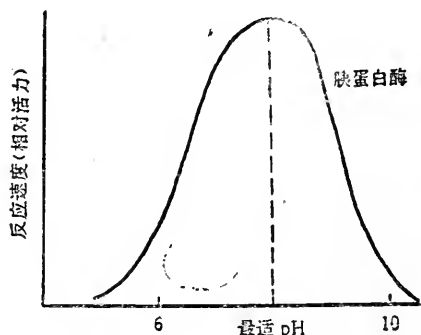


图 3-14 pH 和酶活性的关系

酶的最适 pH 也不是酶的特征性常数，它受底物浓度、缓冲液的种类和浓度以及酶的纯度等因素影响。

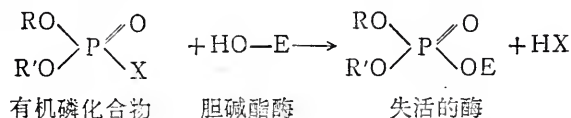
五、抑制剂对酶促反应的影响

凡能使酶活性下降而不引起酶蛋白变性的物质，称为酶的抑制剂。由抑制剂引起酶促反应速度下降的，称为抑制作用。按照抑制剂作用方式不同，可分为两大类：不可逆抑制作用和可逆抑制作用。

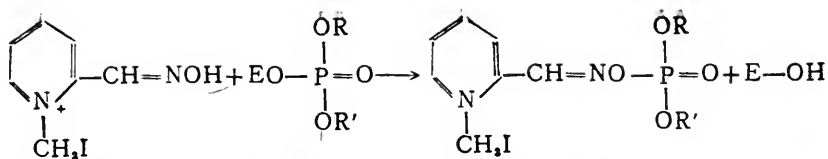
(一) 不可逆抑制作用

抑制剂与酶的某些必需基团以共价键的方式结合，引起酶活性丧失，又不能用透析、超滤等方法除去抑制剂而恢复酶活性的，称为不可逆抑制作用。按其作用的底物选择性不同，不可逆抑制剂又可分为专一性和非专一性两类。前者往往根据底物的结构或酶的催化过程而设计，它仅与活性部位的有关基团反应。因此，可以判断抑制剂是否作用于活性部位。后者则可以与一类或几类基团反应，用来了解一个酶有哪些必需基团，并推测酶的构象。

例如，专一性抑制剂有机磷化合物（敌百虫、敌敌畏、1059等），它们能与许多酶（如胆碱酯酶等）的活性中心丝氨酸残基上羟基结合而失活。



胆碱酯酶是催化乙酰胆碱水解的羟基酶，该酶失活，乙酰胆碱在体内堆积，引起胆碱能神经兴奋性增强的中毒症状。一般用解磷定 (2-PAM-I) 或氯磷定 (2-PAM-Cl)，它们分子中均含有负电性较强的肟基 ($-\text{C}=\text{NOH}$)，可以与有机磷的磷原子发生亲核反应，从而夺取已经与胆碱酯酶结合的磷酰基，解除有机磷对酶的抑制作用 (即重活化作用)。



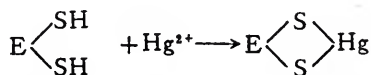
解磷定 (2-PAM-I)
(吡啶-2-醛肟甲基碘)

被有机磷
抑制的酶

PAM-有机磷
复合物

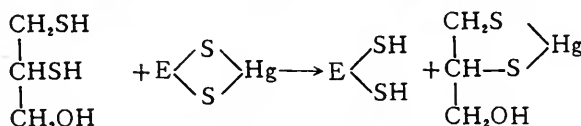
恢复活
性的酶

又如低浓度重金属离子 (Hg^{2+} 、 Ag^+ 、 As^{3+} 等) 可以与酶活性中心上半胱氨酸残基的巯基结合而失活。



巯基酶 汞离子 失活的酶分子

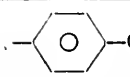
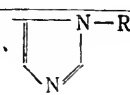
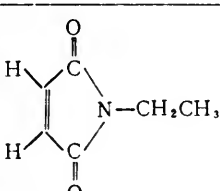
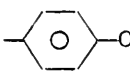

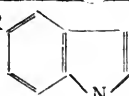
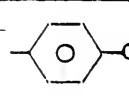
这种失活作用可被二巯基丙醇 (BAL) 解毒, 使酶恢复活性。



二巯基丙醇 失活的酶分子 复活酶分子

非专一性不可逆抑制剂大体可归纳如下表 (表3-5)。

表 3-5 非专一性不可逆抑制剂类别和作用基团

类 别	作用基团
酰化试剂 R—C(=O)—X	$-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 
烷化试剂 R—X	$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{S—CH}_3$ 、 
含有活泼 双键试剂 	$-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$
亲电子试剂 $\text{O}_2\text{N—C(NO}_2)_2$	
氧化剂、光氧化等	$-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、  、  、 
还原剂	$-\text{S—S—}$

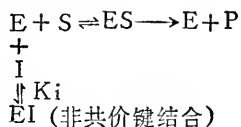
(二) 可逆性抑制作用

此类抑制剂与酶是以非共价键结合的, 可用透析、超滤等方法除去。其又可分为三类: 竞

竞争性抑制、非竞争性抑制和反竞争性抑制。

1. 竞争性抑制作用 由于抑制剂在结构上常与底物相似，可同底物竞争性地与酶的活性中心同一部位结合，而妨碍底物与酶结合；或抑制剂与底物、虽与酶结合位置不同，但由于空间障碍使得底物和抑制剂不能同时结合到酶分子上，不能生成 EIS 三元复合物，这种作用称为竞争性抑制作用。因此，抑制剂与底物结构类似或两者结合在酶的同一点，并不是竞争性必备的条件。竞争性抑制的典型例子是丙二酸对琥珀酸脱氢酶的抑制作用，其抑制程度决定于抑制剂（丙二酸）与底物浓度的相对比例。如增大琥珀酸浓度，则抑制减弱；如增大丙二酸浓度，则抑制增强。

其抑制作用可用下列反应式表示：



I 为抑制剂。K_i 为抑制常数，其值等于 $\frac{[E][I]}{[EI]}$ 。酶与抑制剂结合形成复合物 EI 后，就不能与底物 S 结合，再生成产物 P。

按米-曼氏方程式推导方法，可推导出竞争性抑制剂浓度、底物浓度与反应速度之间的动力学关系。

$$v = \frac{V \cdot [S]}{K_m \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) + [S]} \quad (14)$$

其双倒数方程式为：

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V} \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V} \quad (15)$$

从方程式 (15) 和图 3-15 可知，竞争性抑制有以下几个特点：

① [I] 值越高，v 值越小，反应速度越慢。

② 虽有抑制剂存在，但增加底物浓度 [S]，反应速度 v 可增快。最大速度 V 不因抑制剂存在而改变。

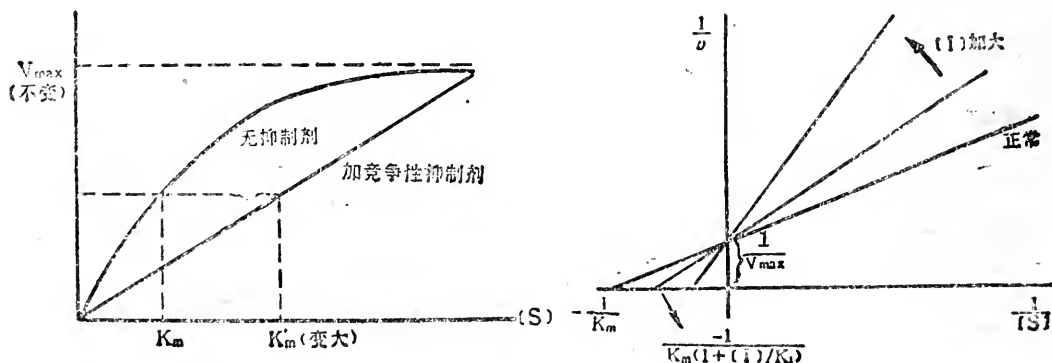
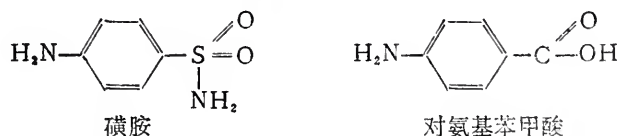


图 3-15 竞争性抑制曲线

⑤ K_i 值反映酶与抑制剂的亲和力。 K_i 值越小,酶与抑制剂亲和力越大; K_i 值越大,酶与抑制剂亲和力越小。

④ 所有竞争性抑制剂最重要的特点是 K_m 值随 $[I]$ 的增加而增加,而 V 不变。此 K_m 值称为表观 K_m 值 (或 K_m^{app} , Apparent of K_m), 不是一个恒定的常数。有些抑制剂虽然结构与底物相似,但在动力学上表现为竞争性抑制。

竞争性抑制在医药上十分重要。如磺胺类药物的结构与某些细菌生长、繁殖所必需的对氨基苯甲酸结构类似,后者在二氢叶酸合成酶作用下合成二氢叶酸,再转变成四氢叶酸参与一碳单位代谢 (详见蛋白质代谢章),磺胺药则竞争性地与二氢叶酸合成酶结合,阻止对氨基苯甲酸与酶结合,从而抑制细菌生长、繁殖。



许多抗代谢物和抗癌药物,几乎都是竞争性抑制剂 (表 3-6)。

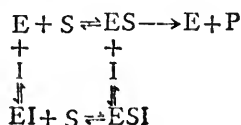
表 3-6 某些药物或其体内代谢物对酶的竞争性抑制作用

药物(抑制剂)	被抑制的酶	竞争底物	临床应用及机理
磺胺药	二氢叶酸合成酶(细菌)	对氨基苯甲酸	抗菌作用(抑制四氢叶酸合成)
氨基蝶呤 氮甲蝶呤(MTX)	二氢叶酸还原酶	二氢叶酸	抗白血病(抑制四氢叶酸合成)
5-氟尿嘧啶(5-FU)	尿嘧啶核苷磷酸化酶 胸腺嘧啶核苷磷酸化酶	尿嘧啶 胸(腺)嘧啶	抗癌作用(抑制核苷酸合成)
5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸 (d-5FUMP)	胸腺嘧啶核苷酸合成酶	尿嘧啶脱氧核苷酸	抗癌作用(抑制DNA合成)
6-巯基嘌呤(6-MP)	次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶	次黄嘌呤、鸟嘌呤	抗白血病(抑制核苷酸合成)
6-巯基次黄嘌呤核苷酸 (Thio-TMP)	次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 核苷酸代琥珀酸合成酶	次黄嘌呤核苷酸	抗白血病(抑制核苷酸合成)
别嘌呤醇	黄嘌呤氧化酶	黄嘌呤、次黄嘌呤	抗痛风(抑制尿酸生成)
e-氨基己酸	纤溶酶	-赖氨酰氨基肽-	止血、抗纤溶(抑制纤溶酶)
苯丙胺 麻黄碱	单胺氧化酶	肾上腺素、去甲肾上腺素	中枢兴奋(拟交感)抗哮喘

2. 非竞争性抑制作用

此类抑制剂与酶活性中心以外的部位可逆地结合,并不影响底物与酶的活性中心结合,也不影响酶-底物的复合物与抑制剂的结合 (见图 3-16)。但其作用是使底物、酶、抑制剂三者结合形成的复合物 (EIS),不能生成产物。这种抑制作用称为非竞争性抑制作用。如麦芽糖抑制 α -淀粉酶对淀粉的水解作用。

其抑制作用可用下列反应式表示



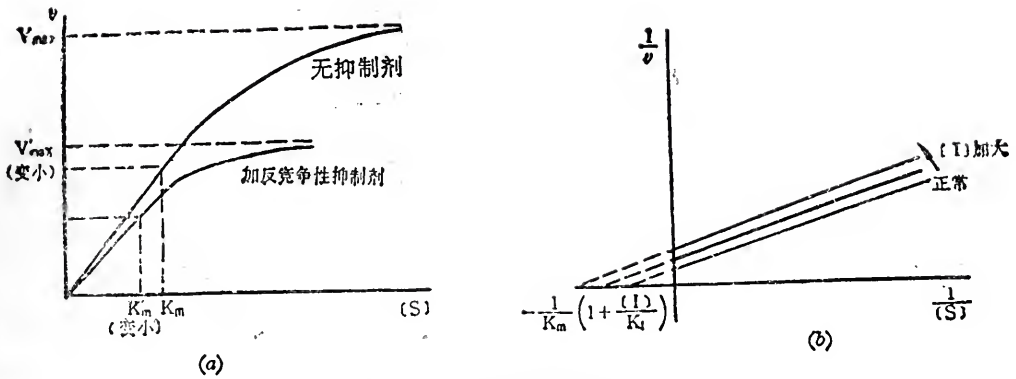


图 3-18 反竞争性抑制曲线

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V} \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \quad (17)$$

从方程式(17)和图3-18可知, 在反竞争抑制作用下, K_m 和 V 都变小, 分别除以 $(1 + \frac{[I]}{K_i})$, 各条直线的斜率都相同。此种抑制作用多发生在双底物和多底物反应中。偶见于酶促水解反应中, 如L-苯丙氨酸对肠碱性磷酸酶的抑制作用。

现将三种竞争性抑制作用列表对比如下(见表3-7)。

表 3-7 三种竞争性抑制的比较

类型	公式	斜率	纵轴截距	横轴截距	K_m	V
无抑制剂	$v = \frac{V \cdot [S]}{K_m + [S]}$	$\frac{K_m}{V}$	$\frac{1}{V}$	$-\frac{1}{K_m}$	K_m	V
竞争性抑制	$v = \frac{V[S]}{K_m(1 + \frac{[I]}{K_i}) + [S]}$	$\frac{K_m}{V} (1 + \frac{[I]}{K_i})$	$\frac{1}{V}$	$-\frac{1}{K_m(1 + \frac{[I]}{K_i})}$	增大	不变
非竞争性抑制	$v = \frac{V \cdot [S]}{(1 + \frac{[I]}{K_i})(K_m + [S])}$	$\frac{K_m}{V} (1 + \frac{[I]}{K_i})$	$\frac{1}{V} (1 + \frac{[I]}{K_i})$	$-\frac{1}{K_m}$	不变	减小
反竞争性抑制	$v = \frac{V \cdot [S]}{K_m + (1 + \frac{[I]}{K_i}) [S]}$	$\frac{K_m}{V}$	$\frac{1}{V} (1 + \frac{[I]}{K_i})$	$-\frac{1 + \frac{[I]}{K_i}}{K_m}$	减小	减小

*(三) 中草药对酶活性的抑制作用

近二十年来, 关于中草药对酶活性抑制作用的研究工作, 国内外学者都很重视, 进展较快。但由于中草药所含成分非常复杂, 有效成分较难分离, 加上这些成分又可相互进行多种化学反应, 故目前深入进行这方面的研究工作, 难度仍较大。现将一些主要具有抑制酶活性的中草药归纳如下:

① 降低胃蛋白酶、胰酶等活性的中草药有桂皮、山椒、黄柏、黄连、甘草等。其中甘草的成分甘草次酸的琥珀酸半酯(即生胃酮)在体内可通过在胃粘膜细胞内将胃蛋白酶原灭活, 抑制胃内胃蛋白酶活性以及胃蛋白酶结合降低其有效浓度等途径, 抑制胃蛋白酶活性。

② 抑制 Na^+ , K^+ -ATP酶活性的中草药有人参、五味子、大黄、杠柳皮、黄连等。其中人参、五味子、杠柳皮粗甙都可抑制心肌细胞膜上的 Na^+ , K^+ -ATP酶。有人观察了不同浓度杠柳皮粗甙(相当于重显0.02mg、0.2mg和2.0mg)对豚鼠心肌细胞膜 Na^+ , K^+ -ATP酶和 Mg^{2+} -ATP酶活性的作用。发现粗甙对

Na⁺, K⁺-ATP酶活性的抑制作用随浓度的增加而越为显著。在2.0mg时, 几乎抑制90%酶活性; 但对Mg²⁺-ATP酶则只表现出轻度的抑制作用。大黄素抑制Na⁺, K⁺从肠腔转运至小肠粘膜细胞, 使水分滞留在肠腔, 促进肠蠕动而排便。此作用可能与抑制肠粘膜Na⁺, K⁺-ATP酶活性有关。黄连中的小檗碱可抑制大鼠脑微粒体Na⁺, K⁺-ATP酶。

③ 抑制生物氧化酶系的中草药有黄连、野百合、苍术、甘草等(具体作用见生物氧化章)。

④ 抑制琥珀酸脱氢酶的中草药有石蒜、秦皮、芦丁等。有人用石蒜碱对小白鼠进行实验。一组为对照组, 余四组分别腹腔注射1、3、10、30mg/kg的石蒜碱, 2小时后处死, 以Thunberg甲烯蓝法测定小白鼠肾匀浆琥珀酸脱氢酶的活力, 结果见下表:

表 3-8 石蒜碱对小鼠肾匀浆琥珀酸脱氢酶的影响

项 目	对 照 组	给 药 组			
		1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
达反应终点所需分钟 (均值±标准差)	17±4.06	21.8±6.76	23.8±9.10	45.4±15.70	51.6±13.98

可见用药在10mg/kg以上剂量时, 对琥珀酸脱氢酶有明显的抑制作用。

⑤ 抑制核酸和蛋白质生物合成有关的酶的中草药有黄连、黄柏、长春花、巴豆、汉防己、野百合、喜树、蓖麻子、三尖杉等(详见核酸及蛋白质生物合成章)。

⑥ 抑制磷酸二酯酶(PDE)的中草药有甘草、远志、知母、荆芥、桂皮、决明子、莞花、红花、合欢皮、五倍子、柴胡、山椒、秦皮、青皮、旋覆花、草果、苏叶、大腹皮、竹茹、川芎、连翘、槟榔等。以甘草次酸300mg/kg灌喂大鼠, 对胃粘膜内腺苷酸环化酶无作用, 但可抑制磷酸二酯酶活性, 因而能增高其幽门和贲门粘膜内c-AMP含量而抑制胃酸分泌。大剂量人参, 也有抑制PDE作用。

⑦ 抑制胆碱酯酶的中草药有一叶萩、龙葵、灵芝、黄连、杠柳皮等。其中龙葵碱($5 \times 10^{-1} \sim 5 \times 10^{-4} M$)有强烈抑制胆碱酯酶作用, 主要是由甙元龙葵胺引起。一叶萩碱的抑制作用, 随其浓度不同略有变化。当其浓度为 $2 \times 10^{-5} mM$ 时, 对胆碱酯酶的抑制作用为24.8%, 浓度增至 $2 \times 10^{-4} mM$ 时, 抑制率增至47%。慢性支气管炎患者在服用灵芝四个月后, 血胆碱酯酶活性普遍下降。黄连小檗碱对犬、马血清及兔脑匀浆中胆碱酯酶都有抑制作用。

⑧ 抑制谷丙转氨酶(GPT)的中草药有五味子、垂盆草、柴胡、灵芝、栀子和茵陈蒿汤等。北五味子的主要作用是通过对肝细胞内转氨酶活性的可逆性抑制。垂盆草含有天冬酰胺、天冬氨酸、丙氨酸、亮氨酸、酪氨酸、缬氨酸等, 有人认为是降低GPT的主要成分。垂盆草中生物碱也有降低GPT的作用。栀子和茵陈蒿汤主要促进线粒体恢复正常功能, 使GPT依附在线粒体上, 减少GPT游离在胞浆内, 从而减少其进入血液。其对酶的活性无直接作用。

还有许多中草药分别对各种不同的酶具有抑制作用。现简要介绍见表3-9。

表 3-9 某些具有抑制酶活性的中草药

被抑制的酶	具有抑制酶活性的中草药
酪氨酸酶	桂皮、夏枯草、蔓荆子、乌梅、山茱萸、柴胡、川芎、当归、珊瑚菜、续随子、菟丝子等
精氨酸酶	山慈姑
酪氨酸脱羧酶 色氨酸脱羧酶	黄连
磷酸酯酶A ₂	虎杖、毛冬青、鸡血藤、良姜、甘草等
β -葡萄糖苷酶	金钱草、茵陈蒿、大黄、枳实、桂枝等

被抑制的酶	具有抑制酶活性的中草药
胆红素UDPGA转移酶	黄连
15 α 羟前列腺素脱氢酶	黄芩、牵牛子、葛根、槐花、猪苓、茯苓、白朮、大黄等
唾液酸酶	葛根、麻黄、桂皮、大枣、芍药、石榴皮、五倍子、薯蓣等
血管紧张肽转变加速因子酶	稀莪草、黄芪、黄精、玄参、红花、杜仲、山栀子、瞿麦、鸡血藤、酸枣仁等
腺苷酸环化酶	小檗碱
花生四烯酸环氧化酶	牡丹皮、芍药等
蔗糖酶	灵芝
单胺氧化酶	甘草、人参(GH ₃)、制首乌、山楂、酸枣等
前列腺素合成酶系	生姜、厚朴、麻黄、桂皮、良姜、益智、香附等
葡萄糖-6-磷酸酶	柴胡、人参
丝氨酸脱氢酶(以糖为主要饲料)	人参

*六、激动剂对酶促反应的影响

凡能增强酶的活性，加快酶促反应速度的物质，称为激动剂。通常以无机离子为多见。如Mg²⁺、Mn²⁺、Co³⁺、Cl⁻等。它们与辅因子不同，激动剂仅提高活力，辅因子则使因缺乏特异性辅因子的酶，由活力完全丧失状态转变为活力完全恢复状态。在作用机理上，激动剂可能与酶的活性中心以外的部位结合，通过酶蛋白构型的某种变化，使得酶的活性中心更适宜与底物结合，并催化底物起反应；而辅因子却涉及到它与活性中心的功能基团和底物反应基团的结合，从而起到不可缺少的桥梁作用或催化作用。

中草药提高酶促反应速度的机理比较复杂，有的中草药本身含有酶的成分，如麦芽、谷芽都含有 α -淀粉酶和 β -淀粉酶，山楂含脂肪酶，沙棘含铜锌超氧化物歧化酶(Cu、Zn SOD)。有的中草药能诱导酶的生成，如五味子乙素诱导药酶细胞色素P450生成(详见药物代谢章)。有的中草药成分可能是酶的激动剂或激活剂，如洋金花静注，血胆碱酯酶活力显著增强；当归、丹参激活纤溶酶活性而抑制凝血过程；人参、党参、丹参、赤芍、郁金、黄芪、大枣、苍朮、防己、柴胡、牵牛子等都能激活腺苷酸环化酶，使胞内c-AMP量增加；人参、三七、黄芪、五味子、何首乌等都能提高超氧化物歧化酶活性。

第四节 酶命名、分类和活性测定

在1961年国际酶学委员会(International Enzyme Commission)提出系统命名法以前，所有发现的酶都是以习惯命名的。

一、习惯命名法原则

习惯命名法原则是根据酶所催化的底物、催化性质以及酶的来源等而命名。以底物命名的有蛋白酶、脂肪酶、核酸酶等；以催化性质命名的有转氨酶、脱氢酶、水解酶等。[有的按两者结合起来命名，如乳酸脱氢酶、谷丙转氨酶等。有的还结合酶的来源加以命名，如蛋白酶来之于胃，称为胃蛋白酶；来之于胰，则称为胰蛋白酶。

习惯命名法没有国际系统命名法严格，易出现一酶多名称现象，但因其较简便，现仍被沿用。

二、国际系统命名法

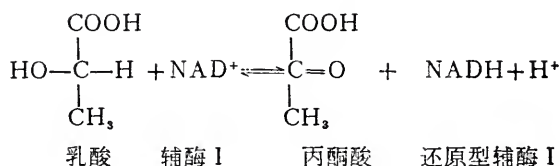
由国际酶学委员会通过的国际系统命名法规定，每一种酶有一习惯名称和一系统名称，系统名称应当标明酶的底物和催化反应的性质。如果一个酶催化两个底物起反应，应在两种底物间以“:”将两者分开。例如己糖激酶的系统命名应为ATP:己糖磷酸转移酶。

三、国际系统分类编号

按国际酶学委员会规定，将酶分为六类：

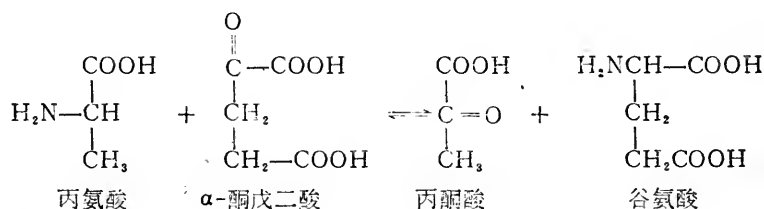
(一) 氧化还原酶类

催化底物进行氧化还原反应的酶。如乳酸:NAD⁺氧化还原酶 (EC1、1、1、27)，习惯名为乳酸脱氢酶。



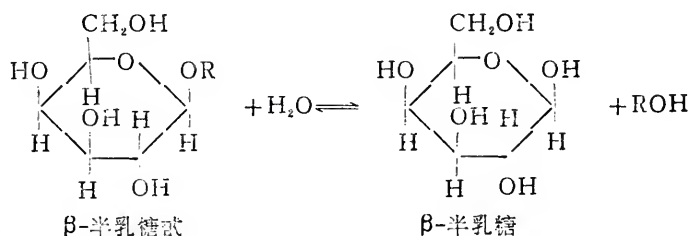
(二) 转移酶类

催化底物之间进行某些基团的转移或交换的酶，如丙氨酸: α -酮戊二酸氨基转移酶 (EC2、6、1、2)，习惯名为谷丙转氨酶。



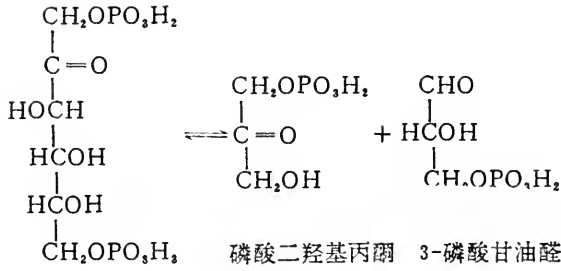
(三) 水解酶类

催化底物产生水解反应的酶。如 β -D-半乳糖苷半乳糖水解酶 (EC3、2、1、23)，习惯名为 β -半乳糖苷酶。



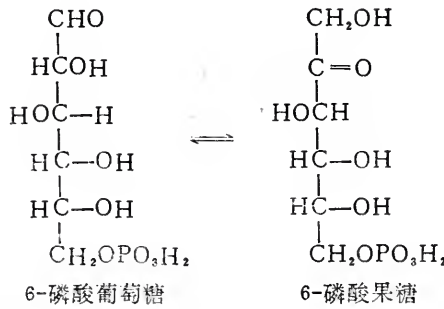
(四) 裂合酶类

催化一种化合物分裂成两个化合物；或两个化合物合成为一个化合物的酶，如二磷酸酮糖裂合酶 (EC4、1、2、7)，习惯名为醛缩酶。



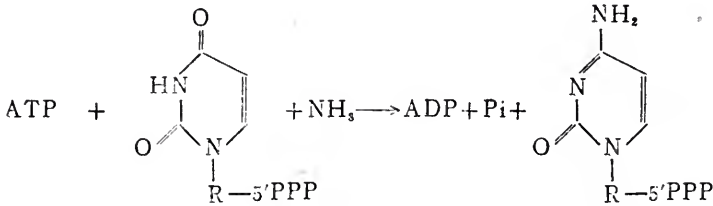
(五) 异构酶类

催化各种同分异构体之间相互转化的酶类。如葡萄糖-6-磷酸己酮醇异构酶 (EC5、3、1、9、)，习惯名为6-磷酸葡萄糖异构酶。



(六) 合成酶类(又称连接酶类)

催化与ATP等相偶联的双分子缩合反应。如UTP:氨连接酶 (EC6、3、4、2)，习惯名为CTP合成酶。



上述六大类可分别编为1、2、3、4、5、6，例如：EC4、1、2、7中的EC表示酶学委员会规定编号，第一个序号4为第四大类(裂合酶类)。每一大类按底物被催化的基团或键的特点分为若干个亚类，分别编为1、2、3、4...等。每一个亚类还可按底物性质顺序分为亚亚类而给予编号，第四个编号只是表示酶的种类，无特殊规定。如醛缩酶的编号为EC4、1、2、7，即表示此酶属于酶学委员会规定的编号，第四大类、第一亚类、第二亚亚类，第七个酶。

四、酶活性测定

由于酶在体内的含量甚微，一般采用单位时间内底物的消失量或产物的增加量来表示酶的活性。产物增加量由无到有，比较明显。底物虽逐渐减少，但还总是存在着。故以测定产物增加量的方法为多。

酶活性测定不宜时间过长。因时间过长，酶促反应速度就会下降。这是由于①底物浓度过低，与酶分子接触机会减少；②产物浓度过高，有可逆反应进行；③酶的不稳定性，在反

应条件下,可能不断变性失活。为了避免这些误差,国际酶学委员会规定:在温度 25℃、最适 pH、最适底物浓度时,每分钟转化 1μmol 底物所需的酶量为一个酶活性单位。每毫克酶蛋白所具有的酶活性单位为酶的比活力,它表示酶的纯度。但是在各实验室测定酶活性时,还沿用一些原有的规定。例如血清中谷丙转氨酶(GPT)测定,规定 1ml 血清在 pH7.4、37℃条件下,经 30 分钟保温,使底物丙氨酸和 α-酮戊二酸之间转氨基,产生 2.5 微克丙酮酸,定为血清谷丙转氨酶一个酶活性单位。假如在上述条件下,0.1ml 血清经 30 分钟保温得产物丙酮酸 10 微克,那么,换算成 1ml 血清中酶活力,应为 $\frac{10 \times 1}{0.1 \times 2.5} = 40$ 单位。

又如血清肌酸激酶(CK)规定 1ml 血清在 pH7.4、37℃条件下保温一小时,产生 1μmol 肌酸为一酶活性单位。如在此条件下测得 0.1ml 血清产生肌酸 0.2μmol,则 1ml 血清的酶活力应为 $0.2 \times 10 = 2$ 单位。

1979 年国际生化学会为了使酶的活性单位与国际单位制(SI, Systeme International)的反应速率(mol/s)相一致,正式推荐用催化量(Katal)代替单位(Unit)来表示酶活力。催化量简称 Kat。一催化量的定义为:在特定测定系统中,每秒钟催化转变 1 摩尔(mol)底物的酶量。

$$1 \text{ 单位} = 1 \mu\text{mol}/\text{分} = \frac{1}{60} \mu\text{mol}/\text{秒} = \frac{10^3}{60} \text{nmol}/\text{秒} = 16.67 \text{nmol}/\text{秒} = 16.67 \text{nKat}.$$

第五节 酶与医药的关系

一、酶与疾病的关系

酶与疾病的关系主要表现在两个方面:一是由于先天性或继发性酶缺陷所致的疾病;另一方面是由于某种疾病使血中或尿中的酶活性升高或降低。

(一) 先天性或继发性酶缺陷

先天性酶缺陷常是遗传性疾病。如酪氨酸酶缺陷引起的白化病,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷所致的蚕豆病等;继发性酶缺陷如维生素 K 缺乏所致凝血酶的缺陷。

(二) 酶活性降低

这是指酶的合成量较正常为低,如肝功能障碍患者凝血酶原、尿素合成酶、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)等都减少;或由于有机磷、重金属盐、氰化物等物质中毒,抑制酶的催化活性。

(三) 酶活性升高

这是指酶的合成量较正常为多,如恶性肿瘤患者血清乳酸脱氢酶量增多;佝偻病患者血清碱性磷酸酶增多;或细胞膜通透性增大,使胞内酶流入血液,如急性肝炎患者血清谷丙转氨酶、γ-谷氨酰转肽酶升高,胰腺炎患者血清淀粉酶等升高;或正常排泄途径受阻,酶倒流入血,如胆道阻塞患者,碱性磷酸酶不能由胆道排出而在血清中浓度升高。

(四) 同工酶(isoenzyme)活性测定

同工酶是指其催化的化学反应相同,而酶的结构、理化性质乃至免疫性质不同的一组酶。现已发现五百多种同工酶。其中乳酸脱氢酶(LDH)为人所共知。LDH 有五种同工酶,它们的分子量在 130,000~150,000 之间,均由四个亚基组成,每个亚基的分子量约为 35,000 左右。LDH 亚基可分为两型: H 型(Heart 的字首,即心肌型)和 M 型(Muscle 的字首,即骨骼肌型)。这两种亚基按不同比例组成五种四聚体,即 LDH₁(H₄)、LDH₂(H₃M)、LDH₃(H₂M₂)、LDH₄(HM₃)、LDH₅(M₄)。这五种同工酶具有不同的 K_m 值和电泳速度(由

LDH₁至LDH₅逐步递减)。各种不同类型的LDH同工酶在不同组织器官中的比例是不同的(表3-10)。

表 3-10

人体各组织LDH同工酶分布

组织器官	同 功 酶 百 分 比					组织器官	同 功 酶 百 分 比				
	LDH ₁	LDH ₂	LDH ₃	LDH ₄	LDH ₅		LDH ₁	LDH ₂	LDH ₃	LDH ₄	LDH ₅
心 肌	67	29	4	<1	<1	肺 脏	10	20	30	25	15
肾 脏	52	28	16	4	<1	胰 腺	30	15	50	—	5
肝 脏	2	4	11	27	56	脾 脏	10	25	40	25	5
骨 骼 肌	4	7	21	27	41	子 宫	5	25	44	22	4
红 细 胞	42	35	15	5	2						

如心肌的LDH同工酶主要由H亚基组成；骨骼肌和肝脏的LDH主要由M亚基组成；胰腺、脾脏、子宫和肺脏等主要由LDH₃(H₂M₂)组成。这说明不同器官存在的同工酶随各器官代谢环境的变化而改变。如在骨骼肌中，LDH₅的催化效率随丙酮酸浓度的增加而提高，使反应趋向于乳酸的生成，便于在缺氧时提供骨骼肌能量；而心肌的LDH₁对乳酸亲和力较LDH₅大，有利于丙酮酸的生成，并可继续氧化，供心肌使用更多的能量(见图3-19)。

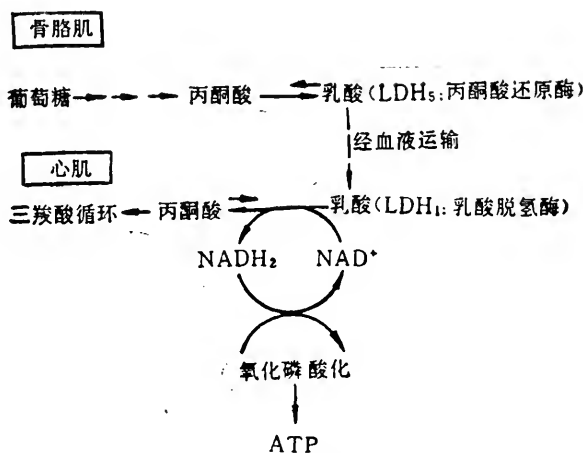


图 3-19 LDH同工酶的生理功能

同时，也可藉血清中LDH电泳谱的差异去协助诊断某一器官的病变。如肝细胞受损，血清中LDH₅(M₄)升高；心肌细胞受损，血清中LDH₁(H₄)升高。

1963年Blanco等发现人的正常精液内还存在LDH-X乳酸脱氢酶同工酶，对丙酮酸催化反应的最适底物浓度是0.6mmol/L，这正介于LDH₁和LDH₅的最适底物浓度(它们分别为0.4mmol/L和1.0mmol/L)之间，从而使得LDH-X能够在有氧和无氧条件下，都能发挥其催化作用。因此，LDH-X是精子能量代谢的关键酶，为精子活动提供充足的能量，并适应生理环境的变化。有人认为LDH-X的活性可作为男性生育力的标志。

又如用聚丙烯酰胺凝胶平板电泳法分离血清和尿中淀粉酶同工酶，呈现四条淀粉酶同工酶区带(见图3-20)。

由阴极至阳极端编号，1、2区带淀粉酶同工酶来之胰液(胰液型，P-Amy)；3、5区带来之唾液(唾液型，S-Amy)。正常人血清或尿中淀粉酶同工酶谱为Amy 1、2、3，即在1、2、3处各有一同工酶区带，约占90%以上。还有少数人出现5区带，即Amy 1、2、3、5。1、3区带活性强，2、5区带活性弱。如直接用胰腺或唾液腺匀浆电泳，则分别得到P-Amy 1、2、4、6、8，或S-Amy 3、5、7。可见有些同工酶经

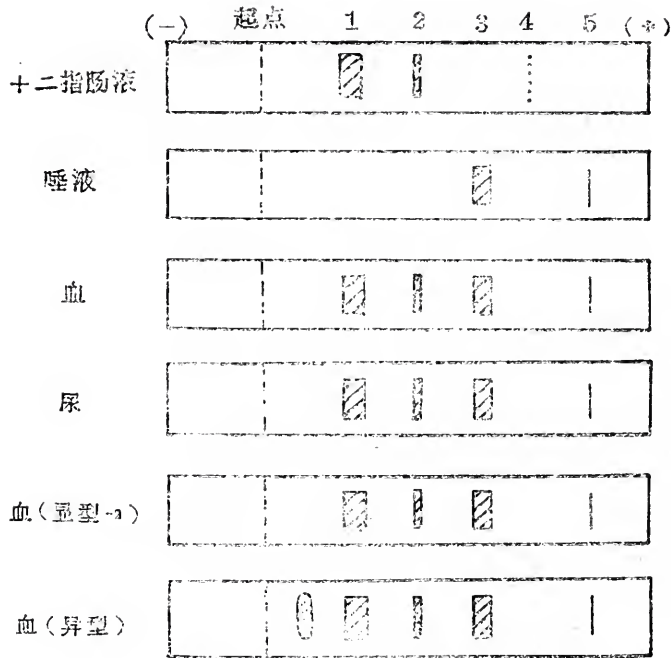


图 3-20 正常人与患者淀粉酶同工酶谱(示意图)

血液稀释后，含量过低不易显出。由于胰腺淀粉酶分子较小，易在肾小球过滤，故尿中1区带酶活性明显强于3区带，而血中几乎相等或稍高。在胰腺炎时，2区带明显升高，称为显型-2(Dominant Amylase-2)；或在第一区带与起点之间呈现一个慢泳带，称为异型(Amy-Is-1、2、3)。

二、酶制剂在医药上的应用

酶制剂在医药上的应用，主要以试剂形式用于临床诊断或作为药物用于治疗疾病。

(一) 用于临床诊断的酶制剂

目前已有数百种酶被纯化、结晶，作为酶法分析的试剂。如利用葡萄糖氧化酶测定血糖，脲酶测定血中尿素氮等。特别是将一些水溶性酶经吸附剂吸附，或与载体共价结合，或与戊二醛交联，或包埋于高聚物中等方法处理，成为不溶于水，仍具有酶活性的固定化酶(Fixed enzyme)。这不仅增强了酶的稳定性，可反复使用，提高了效益，而且促进了酶法分析的管道化、连续化和自动化。

(二) 用于治疗疾病的酶制剂

酶作为药物的记载最早见于公元前597年《左传》一书，因麦曲对消化道疾患有神效而称为神曲。现在酶作为药物在治疗上的应用已扩大到消炎、抗凝、促凝、抗肿瘤等各个方面。

1. 助消化酶类 这类酶的主要作用是水解食物中的各种成分，如糖、脂类、蛋白质等。有胃蛋白酶、胰酶、脂肪酶等。

2. 抗炎清创酶类 这类酶多属蛋白水解酶，主要作用是分解纤维蛋白或脓液中粘蛋白，以利于药物的渗透及疮口愈合等。有胰糜蛋白酶，链激酶、木瓜蛋白酶、双链酶、菠萝蛋白酶、溶菌酶、胰脱氧核糖核酸酶、胶原酶等。

3. 解蛇毒酶类 此酶类有结晶胰蛋白酶，它能水解各种毒蛇(银环蛇、眼镜蛇、眼镜

王蛇，蝮蛇和竹叶青)蛇毒中的毒蛋白。

4. 促凝和纤溶酶类 凝血酶能使纤维蛋白原转变成纤维蛋白而促进血液凝固。纤溶酶促进血块再溶解；链激酶、尿激酶都能激活纤溶酶。近来发现蚯蚓体内含有丰富的纤溶酶。

5. 促生物氧化酶类 此种酶颇多，其促进生物氧化过程。如细胞色素C、辅酶A、辅酶Q₁₀，常与ATP合用，治疗心、肝、肾等疾患。

6. 抗肿瘤酶类 有门冬酰胺酶、谷氨酰胺酶和神经氨酸苷酶。前两者能分别水解门冬酰胺和谷氨酰胺，使肿瘤细胞在生长繁殖合成蛋白质时，缺乏必需原料而停止；神经氨酸苷酶可水解瘤细胞膜上糖蛋白分子上的神经氨酸，使肿瘤细胞移植性丧失，机体免疫功能增强。其他如甲硫氨酸酶、组氨酸酶、精氨酸酶等也有一定的抗肿瘤作用。

7. 防治心血管疾病的酶类 胰脏弹性蛋白酶具有 β -脂蛋白酶的作用，降低血脂，防治动脉粥样硬化；激肽释放酶能舒张血管，临床用于高血压和动脉粥样硬化。

目前正在研究利用外源性酶制剂以补偿先天性酶缺陷，称为酶的替代疗法。为了延长酶制剂在循环系统中的半衰期，使酶分子易于转移到病变的靶组织和降低外源性酶分子所引起的免疫反应，常采用化学修饰法、或用微胶囊、脂质体及红细胞等作酶制剂载体。例如，将包埋于微胶囊内脲酶注入于狗体内，该酶分解尿素为氨的时间可持续数小时。门冬酰胺酶微胶囊与其未装微胶囊的酶溶液比较，其作用可由9天延长到69天以上。酶制剂应用的远景颇佳有待于人们进一步努力开发。

第四章 维生素和辅酶

维生素是存在于食物中的一类重要的营养物质，维生素的发现与认识，不仅是生物化学，而且也是人类文明史中的重大事件之一。

人类对于维生素所引起的疾病很早就有认识，早在公元六世纪，我国古代医书中已有对维生素A、B缺乏症状和食物进行治疗的详细记载。十八世纪，欧洲人已经知道用新鲜蔬菜和水果来治疗坏血病，但是，真正对维生素有所认识，还是来源于营养学的研究。人类究竟需要哪些营养素才能维持生命？这个问题直至本世纪初才逐渐被人们所了解。当时，人们以为维持生命的营养物质只有五种：蛋白质、碳水化合物、脂肪、水和无机盐。后来用动物模型证实前述五种物质的纯粹品组合，并不能维持动物的生命，且动物不能正常繁殖。只有在饲料中加入少量牛奶（即含维生素），才能维持正常的生命活动。

人类对于维生素的研究已有近一个世纪之久，并取得不少进展，近年来，更发现维生素的许多新功能。但是，对于维生素的缺乏和中毒的临床表现，以及临床应用和维生素功能之间的关系等诸方面还有许多课题值得探讨。

第一节 维生素的基本概念

一、维生素的概念和特点

维生素是一类维持正常生命活动所必需的微量的低分子有机化合物，其化学结构不同，生化功能各异，一般具有下列特点：

① 维生素或维生素原（可转化为相应维生素的物质）是正常食物的必需成分。维生素与糖、脂和蛋白质不同，它们不能供给机体所需的能量，也不是组织细胞的结构成分，而是动物生长与健康所必需的物质。

② 维生素是维持正常生命活动所必需的有机化合物。已知许多维生素是构成辅酶的基本成分；有的参与特殊蛋白质的生成，如维生素A的氧化产物与视蛋白结合成视紫红质；有的是激素的前体，如维生素D等。维生素以这些形式发挥其在代谢中的功能。

③ 维生素需要量甚微：人体每日需要量一般为毫克或微克水平，但由于它们在体内不能合成或合成量不足需要，因此必须由食物供给。

二、维生素的分类

维生素的种类甚多，已知的有六十余种，它们的化学结构大都已清楚，都为低分子有机化合物。维生素可以按化学结构分类，但习惯上都以其溶解性来分类，即分为水溶性维生素和脂溶性维生素。

重要的水溶性维生素有：维生素C和B族维生素（包括维生素B₁、B₂、PP、B₆、B₁₂、叶酸、泛酸、硫辛酸等）。

重要的脂溶性维生素有：A、D、K、E等。

三、过多症和缺乏症

1. 维生素缺乏症 维生素在体内不断代谢失活或直接排出体外,因此当维生素供应不足时,可引起机体代谢失调,严重者可危及生命,这类疾病称为“维生素缺乏症”。

维生素缺乏或不足的主要原因有:维生素供给不足;机体对维生素的吸收障碍,如慢性腹泻;机体对维生素的需要量增加,如儿童、孕妇等;某些药物的作用,如长期口服抗菌药物可抑制肠道细菌生长,使细菌合成的一些维生素减少(如维生素K、PP、B₆和叶酸等)。异烟肼与维生素PP化学结构相似,有竞争性拮抗作用,异烟肼还可与维生素B₆结合而使其失活。这些因素都可导致维生素的不足或缺乏。

2. 维生素过多症 维生素虽是机体必需物质,若食入过量可引起中毒。根据报道长期大量使用维生素A、D、B₁、B₂和C等,可引起维生素过多中毒症,因此应重视维生素的正确合理使用。

第二节 水溶性维生素和辅酶

水溶性维生素包括维生素C和B族维生素两类。B族维生素又包括维生素B₁、B₂、PP、B₆、B₁₂、叶酸、泛酸、生物素、硫辛酸)它们大都易溶于水、体内不易储存、易于从尿中排出。水溶性维生素在临床中应用普遍,一般说来,较少发生因用量过多而造成的中毒现象。

B族维生素通过组成酶的辅酶或辅基,发挥其对物质代谢的调节作用,在组织中它们的浓度十分恒定,肝脏中含量丰富。其它结构类似的物质均不能代替其功能。B族维生素的分布和溶解性大体相似,故不易分开,提取时常混合在一起。

一、维生素C

维生素C(Vit C)又称抗坏血酸。早在十八世纪中叶已知坏血病的原因是膳食中缺乏新鲜蔬菜和水果的缘故,而柠檬汁和松叶汁则可治此病。1932年后,从柠檬汁中成功地分离并获得Vit C结晶。它是临床上应用最广泛的一种维生素,目前对它的研究报道较多。

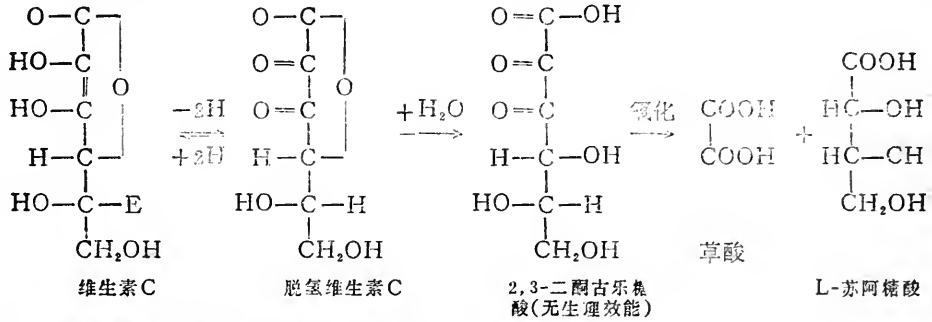
Vit C为无色或白色结晶,易溶于水,微溶于乙醇和甘油,不溶于有机溶剂。它是一种不饱和的多羟基六碳化合物,以内酯形式存在,在2、3位碳原子之间烯醇式羟基上的氢可游离出来,故具有酸性。它极易被氧化,有较强的还原性,故极不稳定,弱氧化剂就可使其氧化。在有微量铜、铁离子或有活性炭存在时,在空气中也能氧化,光也能促进其氧化分解。特别在中性或碱性溶液中加热,更能促使其破坏。由于它溶于水,烹调中又易于损失。所以机体极易缺乏维生素C及低饱和状态,必须及时补充。

Vit C广泛存在于新鲜水果和绿色蔬菜中,特别在西红柿、橘子、辣椒和大枣中含量较高。人类、猿猴及豚鼠均不能自体合成,也不易储存,故需经常从食物中补充。植物组织中含有抗坏血酸氧化酶,能使新鲜食物中的Vit C氧化而失活。食物在干燥、久存和磨碎等过程中,Vit C也易遭到破坏,所以干菜中几乎不含Vit C。植物种子一经发芽,便含有Vit C,所以豆芽菜类乃是获得Vit C极好的来源。

(一) 维生素C的代谢

VitC分子中脱去两个氢原子则成脱氢抗坏血酸。在其他一些物质如谷胱甘肽、半胱氨酸

的存在下，又可转变成还原型抗坏血酸，故脱氢抗坏血酸仍具有 Vit C 的生理效应。它能往返地接受氢和放出氢，参与体内的氧化还原反应，起着递氢体的作用。氧化型若继续被氧化，生成二酮古乐糖酸则失去生理活性，后者再氧化生成草酸和 L-苏阿糖酸，其反应式如下：



(二) 维生素 C 的生化功能与其缺乏症

Vit C 具有广泛的生化作用，对生命活动过程中的很多方面具有极重要的影响，现概述如下：

1. 参与体内的羟化作用 体内物质代谢的很多过程均需羟化，Vit C 在其中起着辅助因子的作用。如 Vit C 能促进胶原蛋白的合成，胶原蛋白是细胞间质的组成材料，其分子中的羟脯氨酸和羟赖氨酸都是由脯氨酸及赖氨酸在 Vit C 的参与下羟化而成的。如缺乏 Vit C，以致细胞间质生成障碍，导致微血管壁的通透性增加，易破裂出血，创口溃疡不易愈合，骨和牙齿易折断和脱落。这就是坏血病的典型症状。Vit C 还参与某些神经递质和激素形成过程中的羟化作用，如酪氨酸羟化变为多巴，然后脱羧变为多巴胺，再羟化变成去甲肾上腺素；胆固醇经羟化后形成胆汁酸等。

2. Vit C 作为供氢体或受氢体参与体内的氧化还原反应

(1) 解毒作用：在工业上或药物中有些毒物，如 Pb^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Cd^{2+} 、 As^{5+} 及某些细菌的毒素进入人体内，速即给予大量的 Vit C，往往可缓解其毒性。

据认为，重金属离子能与人体内含巯基的酶类相结合而使其失去活性，致使人体代谢发生障碍而中毒。Vit C 能使体内的氧化型谷胱甘肽 (GSSG) 还原成还原型的谷胱甘肽。GSH 可与重金属离子结合而排出体外。故 Vit C 能保护酶的活性巯基，具有解毒作用。

Vit C 还有促进组织的新生和修补作用。

(2) 促进抗体的合成：血清中 Vit C 的水平 and 免疫球蛋白 IgG 和 IgM 浓度呈正相关，免疫球蛋白分子中的多个二硫键是通过半胱氨酸残基的巯基 ($-\text{SH}$) 氧化而生成，此种反应需 Vit C 参加。

(3) 促进造血作用：Vit C 能将 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} ，使食物中的铁易于吸收。使血浆运铁蛋白中的 Fe^{3+} 还原成肝中储铁蛋白中的 Fe^{2+} ，有利于铁的重新利用；它还能使亚铁络合酶的巯基保持活性状态，而促进造血作用。

Vit C 也能促进叶酸变为有生理活性的四氢叶酸，在一碳单位及蛋白质合成代谢中发挥重要作用。

3. Vit C 在抗病毒、抗肿瘤方面的作用 这个问题已引起大家的关注，目前正在进一步探究中。近年来发现感冒时，白血球中 Vit C 水平降低，因此有人提出 Vit C 能防治感冒。体内的亚硝酸可由食入的亚硝酸盐在胃酸作用下与仲胺合成。亚硝酸是一种致癌物质，Vit C 能

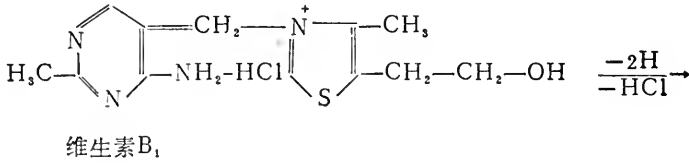
阻止亚硝酸合成并促进其分解。因此，可以认为它有一定的防癌作用。老年人体内的 VitC 水平较低，可能与老年人的抵抗力下降有关。以上一些 VitC 的生化作用，尽管还没有最后肯定，但说明它在机体的生命活动过程中起极为重要的作用。

二、B 族维生素和辅酶

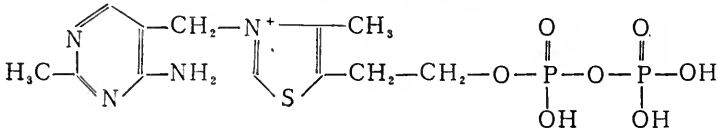
(一) 维生素 B₁ 和 TPP

维生素 B₁ 又名抗脚气病维生素。其化学本质是由硫噻唑和氨基嘧啶环组成的化合物，亦称硫胺素。

维生素 B₁ 在碱性中易破坏，而在酸性中稳定。B₁ 氧化可生成无活性的脱氢硫胺素，在紫外光下呈蓝色荧光，其荧光强度与 B₁ 浓度成比例，是 B₁ 荧光定量法的基础。此法灵敏度较高，可达微克水平。



维生素 B₁ 在肝脏硫胺素焦磷酸激酶作用下生成硫胺素焦磷酸酯 (Thiamine Pyrophosphate, TPP)。TPP 是 α-酮酸氧化脱羧酶系的辅酶 (又名羧化辅酶)，参与 α-酮酸的氧化脱羧作用，对维持正常的糖代谢和能量代谢具有重要意义。TPP 的化学结构如下：



硫胺素焦磷酸酯

由于 TPP 是 α-酮酸氧化脱羧酶系的辅酶，当 B₁ 缺乏时，糖代谢的中间产物丙酮酸氧化受阻而积累，使机体特别是神经组织的能量来源发生障碍，出现脚气病，表现为肢端麻木，肌肉萎缩、心力衰竭、四肢无力、下肢水肿等症状。B₁ 还可抑制胆碱酯酶活性，当 B₁ 缺乏时，胆碱酯酶活性增高、乙酰胆碱分解加快而影响神经传导功能，引起胃肠蠕动减慢、消化液分泌降低、出现食欲不振、消化不良等症状。

近年来合成了化学结构与维生素 B₁ 相似的衍生物，如优硫胺、咪喃硫胺等。它们的作用较 B₁ 快而持久，且不受体内硫胺素酶的破坏。已应用于临床。

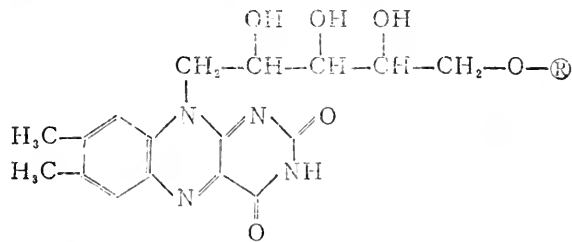
(二) 维生素 B₂ 和 FMN、FAD

维生素 B₂ 其化学本质是 D-核糖醇和 7、8-二甲基异咯嗪的缩合物。

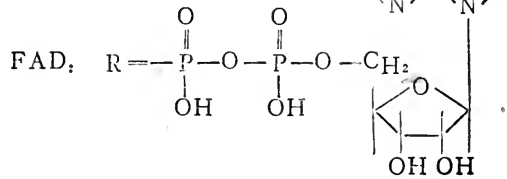
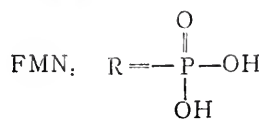
维生素 B₂ 在酸性环境中稳定，碱性中易为热和光所破坏。其水溶液呈黄绿色荧光，可作为定量分析的基础。B₂ 的 N₁ 和 N₅ 与活泼的双键相联，易产生可逆的氧化还原反应。

维生素 B₂ 在体内的活性形式有两种，即黄素单核苷酸 (Flavin Mononucleotide, FM-

N) 和黄素腺嘌呤二核苷酸 (Flavin Adenine Dinucleotide, FAD)。它们是体内氧化还原酶-黄素蛋白的辅酶，在生物氧化过程中起着递氢体的作用。其化学结构如下：



维生素B₂: R=H



长效维生素B₂: R = CH₃-(CH₂)₁₀-C(=O)-

维生素 B₂ 广泛参与体内生物氧化还原反应，促进糖、脂和蛋白质的代谢。B₂ 缺乏时，可发生口角炎、唇炎、舌炎、眼结膜炎和阴囊皮炎等。产生这些症状的机理尚不清。

近年来研究成功长效维生素 B₂，它是 B₂ 分子中伯醇羟基与脂肪酸形成的酯。如 B₂ 月桂酸酯，一次用药后在体内有效浓度可保持 60~90 天，而普通 B₂ 仅 3 小时，即有 60% 排出体外。

(三) 维生素 PP 和 NAD、NADP

维生素 PP，又称抗癞皮病维生素，包括烟酸（尼克酸）和烟酰胺（尼克酰胺），其化学本质为吡啶衍生物。

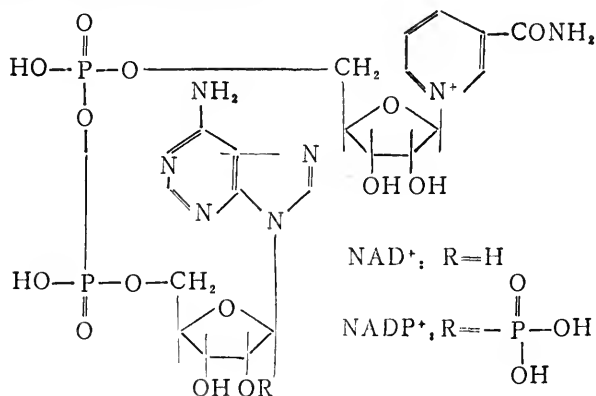


人、动物和细菌能利用色氨酸合成尼克酸，以补充维生素 PP 的不足。在体内尼克酸可转变为尼克酰胺。

尼克酰胺在体内的活性形式有两种，即尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD⁺, 亦称辅酶 I, 或 DPN) 和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, NADP⁺, 亦称辅酶 II 或 TPN)。NAD⁺ 和 NADP⁺

是多种脱氢酶的辅酶。尼克酰胺吡啶环上能进行可逆的加氢和脱氢反应，在生物氧化中起着重要递氢体的作用。一般， NAD^+ 常参与产生能量的氧化分解反应；而 NADP^+ 则参与有关合成反应。

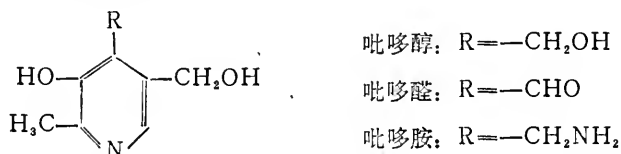
NAD^+ 和 NADP^+ 的化学结构如下：



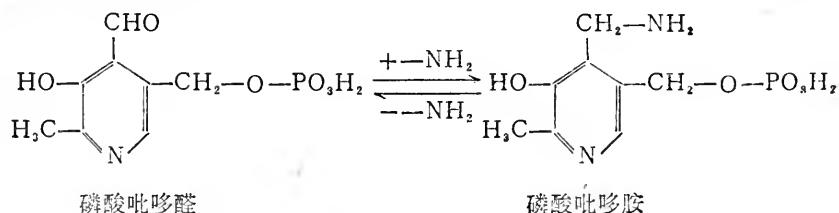
维生素 PP 缺乏时，在临床上典型的表现为皮炎，亦可出现腹泻、恶心及痴呆等。尼克酸能扩张血管和降低胆固醇，临床上可用于治疗心绞痛和高胆固醇血症。抗结核药异烟肼与维生素 PP 化学结构相似，具有拮抗作用。因此，长期使用异烟肼时，应注意维生素 PP 的补充。

(四) 维生素 B₆ 和磷酸吡哆胺、磷酸吡哆醛

维生素 B₆ 又名抗皮炎维生素，包括吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺三种化合物。其化学本质为吡啶衍生物。化学结构如下：



肠道细菌可合成维生素 B₆。B₆ 在体内的活性形式是磷酸吡哆醛 (Pyridoxal Phosphate) 和磷酸吡哆胺 (Pyridoxamine Phosphate)。它们是氨基酸转氨酶的辅酶，二者之间相互转变起着传递氨基的作用。



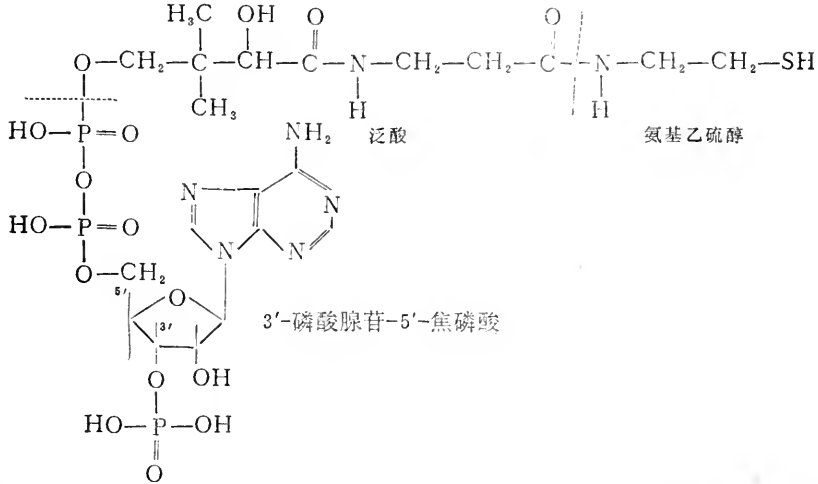
磷酸吡哆醛也是氨基酸脱羧酶的辅酶，丝氨酸羟甲基转换酶的辅酶。(详见蛋白质代谢) 维生素 B₆ 缺乏可致中枢神经兴奋、呕吐等症状。B₆ 可与异烟肼脱水生成脞而失活，故长期使用异烟肼需补充维生素 B₆。

(五) 泛酸和 CoA

泛酸旧称生素 B₃，又名遍多酸，因广泛存在于自然界而得名。它是由 β -丙氨酸借肽键

与 α 、 γ -二羟基- β 、 β -二甲基丁酸缩合而成。

泛酸是构成辅酶 A 的成分。它由泛酸、 β -氨基乙硫醇和 3'-磷酸腺苷-5'-焦磷酸等组成，其化学结构如下：



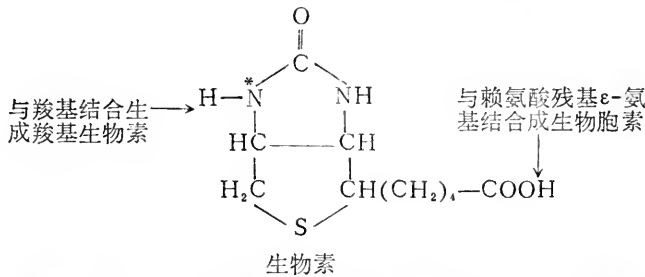
辅酶 A (Coenzyme A, CoA 或 HS-CoA) 是酰基转移酶的辅酶。其—SH 基可与酰基形成硫酯，在代谢中起着传递酰基的作用，对糖、脂和蛋白质等的代谢有非常重要的作用。

泛酸也是 4'-磷酸泛酰巯基乙胺的组成成分，构成脂酰载体蛋白 (ACP) 的辅基，它与脂酸合成密切相关。

辅酶 A 在临床上已应用于许多疾病的重要辅助药物，如白细胞减少症、原发性血小板减少性紫癜、功能性低热、肝炎等。

(六) 生物素和羧基生物素

生物素又名维生素 H 或维生素 B₇。其化学结构是由戊酸噻吩与尿素的结合的骈环。

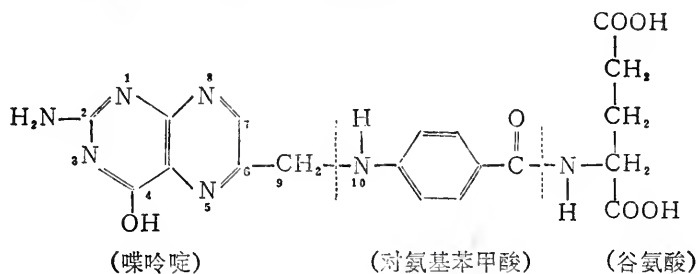


生物素是羧化酶的辅基。生物素通过其侧链羧基与酶蛋白中赖氨酸残基的 ϵ -氨基结合；在羧化作用时，生物素环上的 N* 原子可与羧基结合生成羧基生物素，参与固定 CO₂ 的羧化反应。体内重要的羧化酶有：乙酰辅酶 A 羧化酶，丙酰辅酶 A 羧化酶、丙酮酸羧化酶等。它们对糖、脂、蛋白质和核酸代谢有重要意义。

人类一般不易引起生物素缺乏，但鸡蛋清中含有一种抗生物素蛋白，能与生物素结合成无活性而又不易被吸收的结合蛋白。因此长期食用生鸡蛋可导致生物素的缺乏病，出现精神抑郁、贫血、毛发脱落等。如将生鸡蛋清经加热可破坏抗生物素蛋白，从而消除其不利的影响。

(七) 叶酸和 FH₄ (辅酶 F)

叶酸在绿叶植物中含量丰富而得名。它由 2-氨基-4-羟基-6-甲基喋呤啶、对氨基苯甲酸 (PABA) 和 L-谷氨酸三部分组成。其结构如下：

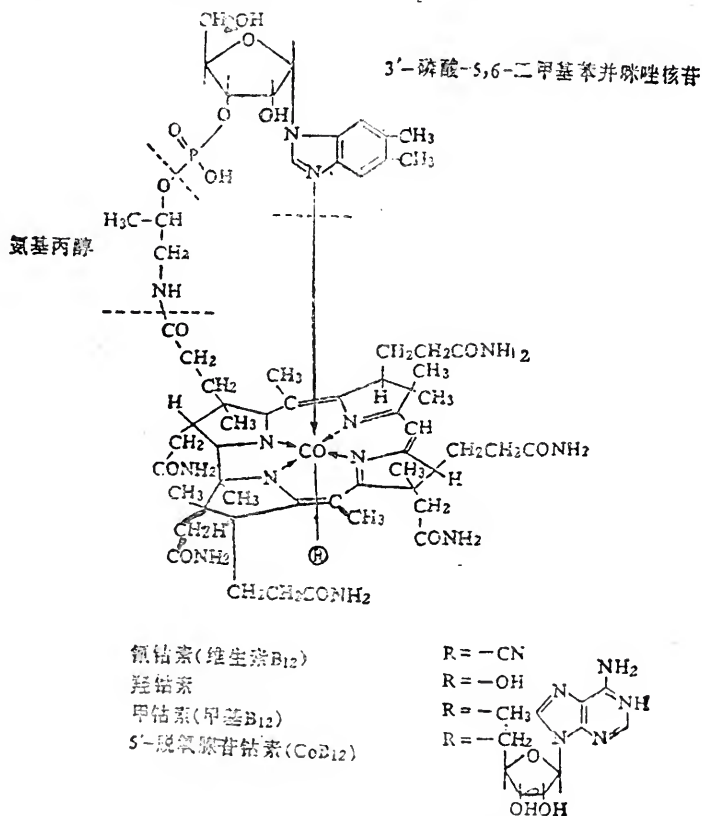


叶酸在体内的活性形式是 5, 6, 7, 8-四氢叶酸 (Tetrahydrofolic Acid, THFA), 又称 FH₄ 或辅酶 F (CoF)。它是一碳基团转移酶的辅酶, 起着一碳基团传递体的作用, 参与体内许多重要物质的合成, 如嘌呤、嘧啶、甲硫氨酸、胆碱等, 在核酸和蛋白质代谢中具有重要作用。

叶酸分子中含有 PABA, 与磺胺药的结构相似, 可竞争性抑制叶酸在细菌体内合成, 这是磺胺药抗菌作用的主要机理。由于叶酸对核酸代谢有重要影响, 而核酸代谢与肿瘤密切相关, 根据此原理已设计出叶酸类抗代谢物作为抗癌药用于临床。

(八) 维生素 B₁₂ 和辅酶 B₁₂

维生素 B₁₂ 又称抗恶性贫血维生素, 因其含有钴元素, 故又称钴维生素或氰钴维生素。



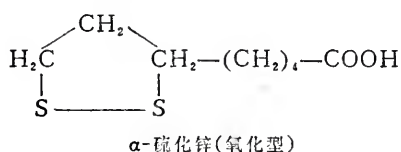
维生素 B₁₂ 和辅酶 B₁₂ 的化学结构

其化学结构较复杂、它含有钴、氮、咕啉环、3'-磷酸-5,6-二甲基苯并咪唑核苷和氨基丙醇的化合物。金属元素钴位于咕啉环中央，并与咕啉环上的氮以配位键相连，在钴原子上再结合不同的R基团，形成维生素 B₁₂ 的衍生物。其中羟钴素性质稳定，疗效比氰钴素好，是药用维生素 B₁₂ 的主要形式。

维生素 B₁₂ 在体内主要有两种辅酶形式，即辅酶 B₁₂ (CoB₁₂)，其钴原子与 5'-脱氧腺苷相连；甲钴素 (甲基 B₁₂)，其钴原子与甲基相连。它们参与体内甲基转移作用。CoB₁₂ 接受 CoF 递来的甲基，生成甲基 B₁₂，后者再将甲基转移给甲基受体。

(九) 硫辛酸和辅酶硫辛酸

α-硫辛酸的化学结构是 6, 8-二硫辛酸：



α-硫辛酸不溶于水，而溶于脂溶剂，故也有人将其列为脂溶性维生素。它是 α-酮酸氧化脱羧反应所必需的辅酶，大多数人认为它与焦磷酸硫胺素协同作用，但也有人主张它和焦磷酸硫胺素形成结合体 (LTPP)。硫辛酸还有抗脂肪肝和降低血胆固醇的作用。此外它还很容易进行氧化还原反应，还原型硫辛酸因分子中有自由型的 -SH，故亦可解除砷、汞等毒物对含巯基的酶类的毒性。

第三节 脂溶性维生素

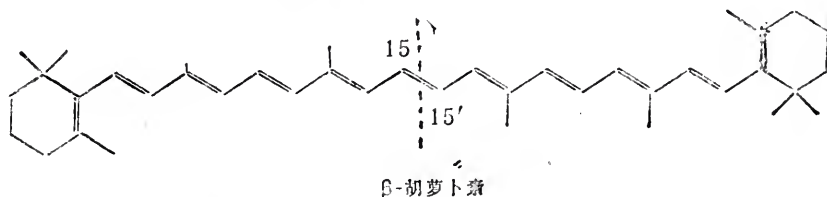
重要的脂溶性维生素有 A、D、K、E 四种，在临床亦普遍使用。

它们不溶于水而溶于脂肪和有机溶剂 (例如苯、氯仿、酒精等)，在食物中常与脂类共存。在肠道消化吸收时需要胆汁的帮助，吸收以后则主要储存于肝脏，如果服用量过多则会出现中毒症状。

一、维生素 A

维生素 A 又称抗干眼病维生素。其化学本质为类异戊二烯脂，和起维生素 A 原作用的 β 胡萝卜素相似。

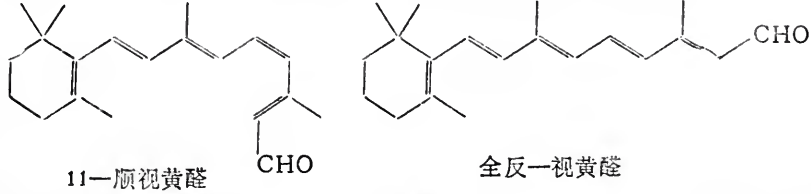
β-胡萝卜素可被小肠粘膜的 15, 15'-加双氧酶作用，在 15-15' 之间碳链断裂，理论上能生成两个分子的视黄醇，故 β 胡萝卜素也称为 VitA 原。肝脏是储存 VitA 的主要场所。



维生素 A 有多种生化功能，主要有：

1. Vit A 是构成视觉细胞内感光物质的成份，维持正常视觉。视网膜有两种感光细胞，

一种是杆状细胞，感受弱光与暗视觉有关；另一种是锥状细胞，感受强光。这两种细胞均含感光物质，即视色素。在杆状细胞中视色素是由视紫红质组成，而在锥状细胞中则为视紫蓝质。在暗光下，视紫红质中的视黄醛以 11-顺式结构状态存在，感光后迅速异构化，生成反式视黄醛，出现退色反应，此时产生神经冲动，出现暗视觉，视黄醛的顺、反异构体如下：



视黄醛的产生和补充，都需要 Vit A 作为原料，若 Vit A 供应不足，能导致视紫红质恢复延缓和暗视觉障碍，这就是平时所说的夜盲症。视紫红质恢复和再生过程可见图 5-1。

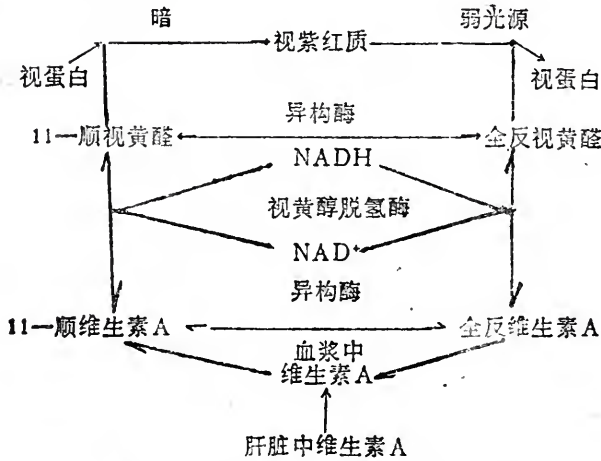


图 5-1 视杆细胞中维生素A的生化功能

2. 促进生长发育和维持上皮组织结构的完整性 Vit A 缺乏时，生长停滞，发育不良，上皮组织细胞干燥、增生、角化过度，其中以眼、呼吸道、消化道、泌尿道、生殖器官的上皮粘膜尤为显著。由于上皮组织的不健全，机体抵抗微生物侵袭的能力降低，容易感染疾病。当泪腺上皮组织不健全时，眼泪分泌减少或停止，易形成干眼病，其症状为角膜与结膜干燥、发炎，甚至角膜软化导致穿孔，其机理尚不清楚，可能与酸性粘多糖的合成障碍有关。Vit A 还参与类固醇的合成。当缺乏 Vit A 时，肾上腺、性腺及胎盘中的类固醇激素合成降低，而影响生长、发育和繁殖。

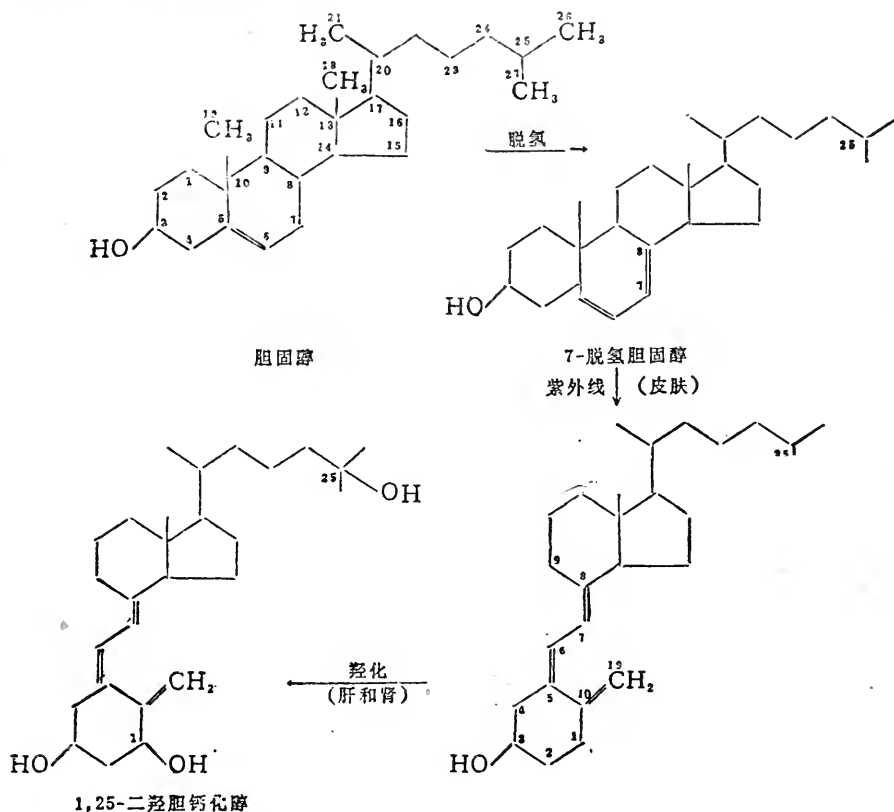
3. 有一定的防癌、抗癌功能 癌肿级大多数来自上皮组织，因此上皮组织的健康与否和癌肿的发生有关。Vit A 缺乏的动物用化学致癌剂诱发肿瘤，发病率高。实验证明 Vit A 缺乏的动物可促进致癌物质与气管上皮中的 DNA 结合，这是致癌过程中的决定性一步。因此，目前认为 Vit A 有抑制癌变，促进癌细胞自溶等作用，可用来防癌、抗癌。

摄入 Vit A 过多，可产生中毒症状，多见于 1~2 岁的婴幼儿，毛发干枯易脱、皮肤干燥、瘙痒、烦躁、厌食、肝大及出血等症状，一般是因服用过多鱼肝油所引起。

二、维 生 素 D

VitD 是固醇类的衍生物，在自然界主要有 D₂ 和 D₃ 两种，具有抗佝偻病的作用，故又

称抗佝偻病维生素。植物和酵母中存在的麦角固醇，在紫外线照射下，变成麦角钙化醇，即 Vit D₂。在人体皮下由胆固醇脱氢生成的 7-脱氢胆固醇，可转化成 Vit D₃。故将麦角固醇和 7-脱氢胆固醇统称为维生素 D 原。



维生素 D 主要存在于肝、鱼肉、奶、蛋中，尤以鱼肝油中含量丰富。但一般人只要充分接受阳光照射，就完全可以满足生理需要。Vit D 本身没有生物活性，必须进一步羟基化成为 1,25-二羟胆钙化醇〔简称 1,25-(OH)₂-D₃〕后，才能发挥生理功能。肝细胞微粒体中有 25-羟化酶系，可在 NADPH、Mg²⁺、O₂ 的参与下，使 VitD₃ 羟化成 25-羟胆钙化醇〔25-(OH)-D₃〕，进入血液后至肾脏，进一步羟化，成为 1,25-(OH)₂-D₃，这是一种 Vit D 活性物的最主要形式。

生化功能与 Vit D 缺乏症 Vit D 与钙、磷代谢密切相关，主要作用是促进肠粘膜对钙磷的吸收，同时在甲状旁腺的协同作用下，提高血钙、血磷的含量，促进骨对钙、磷的吸收和沉积，有利于骨的钙化。在肾脏内，Vit D 促进肾小管对磷的重吸收，减少尿磷排出。缺乏 Vit D 或有关活性物质时，儿童由于成骨作用障碍可致佝偻病，成人则引起骨软化症。当肝、肾有严重疾病时，如肝细胞大量损坏，或慢性肝肾功能衰竭等，则可造成羟化过程障碍，仅用 Vit D 治疗无效，必须用 1,25-(OH)₂-D₃ 治疗才有效。

Vit D 摄入过多，可引起中毒症状，如倦怠、恶心、呕吐、血钙过高、肾脏钙化等不良后果。

近年来，认为维生素 D 的活性形式 1,25-(OH)₂-D₃ 是在肝、肾中加工形成的，并经由血液输送到它的靶器官，因此将其归属于激素类。

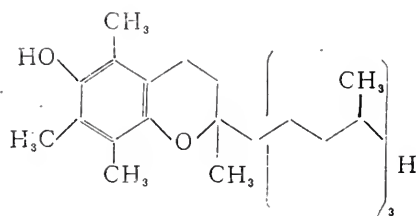
有报道,近年来还发现存在着 Vit D₃ 转化为 24, 25-二羟 D₃, 它与人体内钙磷代谢及与甲状旁腺激素 (PTH) 都有较密切关系 (参见钙磷代谢)。

三、维 生 素 E

维生素 E 又称为生育酚。它可以从麦芽油中分离而得到, 有各种维生素 E 的同系物, 由其所含甲基的数目来区分。

最常见的 α -生育酚的结构式如下。它在化学上与醌相近, 具类异戊二烯侧链。它也容易被氧化为醌 (生育醌)。由于它的可氧化性, 所以它起“抗氧化剂”的作用, 即可防止高度不饱和化合物的自发氧化。主要是防止膜脂质中高度不饱和脂酸的过氧化物的形成。

维生素 E 曾作为雌性大鼠的抗不育因子而被发现。因为在实验研究中, 缺乏维生素 E 的典型症状, 在雌性大鼠为引起胚胎吸收 (这就是其名称的由来), 在雄性动物则导致睾丸萎缩和肌营养不良。还观察到红细胞膜对弱氧化剂的抵抗力减低。对人类讲来, 维生素 E 缺乏病是极为罕见的, 曾报道过一例, 以肌软弱、肌酸尿和红细胞对 5-羟巴比妥酸溶液的脆性增加为主要症状。



α -生育酚

近年来, 对维生素 E 具有抗衰老作用的研究报导较多, 其机理尚不完全清楚。但一般认为维生素 E 有抗氧化作用、它可以与脂质过氧化基结合, 以抑制脂质过氧化作用。它对生物膜有保护和稳定作用。它可以起调控作用, 通过维护遗传物质稳定性来防止染色体结构变异等, 从而起延缓衰老作用。

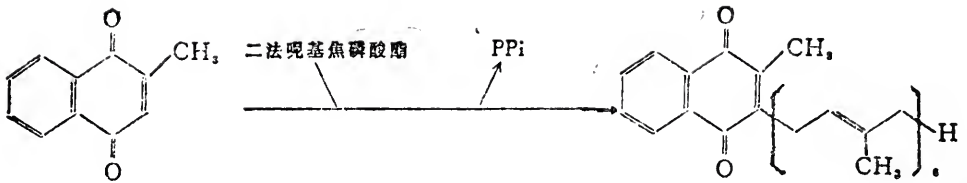
四、维 生 素 K

维生素 K 又称抗出血维生素或叶绿醌, 它含萘醌核和一类异戊二烯侧链, 分布最广的是甲基萘醌-30。

2-甲基萘醌亦起维生素 K 的作用, 因为它的侧链可以在体内合成。所以给予 2-甲基萘醌后, 可在肝脏中发现甲基萘醌-30。把多聚异戊烯残基连上去的过程, 相当于泛醌的生物合成作用。

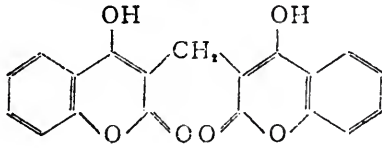
维生素 K 缺乏病的表现, 是容易出血和凝血障碍, 在凝血因子中, 主要是因子 II (凝血酶原)、VII、IX、X 受到损害。因为在缺乏 K 时, 它们不能足量生成。

甲基萘醌类为凝血因子转录后进行修饰时的必不可少的因子。其间要给谷氨酸残基引入羧基。即将 CO₂ 进行参入。此反应需要分子氧和氢醌型的维生素 K。至于维生素 K 在此羧化作用中所起的化学作用, 则尚未确定下来。

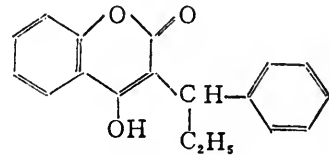


2-甲基萘醌

维生素 K 的重要拮抗剂为双香豆素(3, 3'-亚甲基-二(4-羟基香豆素))和苯丙香豆素[3-(1'-苯丙基)-4-羟基香豆素], 它们在医学上用于降低血液的凝固能力(如患有血栓形成倾向时)。此药大剂量有毒。



双香豆素



苯丙香豆素

维生素 K 拮抗剂的大量使用, 为人类维生素 K 缺乏病的常见病因。这在医学实践中, 并非少见。所以在用维生素 K 拮抗剂防止血液凝固的过程中, 总要仔细地控制剂量。

由营养不良引起的维生素 K 缺乏病实际上没有, 因为人类的肠内菌丛可产生许多维生素 K, 足够提供体内所需要的。

第四节 维生素与中医药

我国早在公元六世纪已有维生素缺乏病的记载。如隋唐时的孙思邈(公元 581~682 年)已知维生素 B₁ 缺乏病一脚气病是一种食米区的疾病, 当时虽还不知道米糠中含有 Vit B₁, 但已知可用谷皮熬成米粥来治疗, 也可用它来预防该病的产生。孙思邈用猪肝治疗雀目(夜盲症), 后来人们才知道是因缺乏 Vit A 所引起的, 猪肝中含有丰富的 Vit A, 故能治疗此病。

祖国医学是数千年来劳动人民与疾病斗争的经验总结, 是来源于实践的医学, 限于当时的科学水平, 不可能知其然。如“肝开窍于目”, “肝”与“目”在解剖部位上相距甚远, 两者为何能产生联系? 这是临床实践仔细观察的结果。如用“平肝法”可治疗眼病, 而肝病则也可影响视力。现在知道 Vit A 主要储存于肝中, 肝病引起 Vit A 储存不足时, 可出现暗适应的延长和视力减退, 疾病再进一步发展, 就可能出现雀目。

中药治疗疾病机理是复杂的, 但是目前研究发现, 很多中药中含有丰富的维生素, 如当归是补血、养血的常用药, 现发现它含有 Vit B₁₂、叶酸、Vit A 及少量 Vit PP。当归主根 100 g 中, Vit B₁₂ 约含有 0.43 μg, 虽然还不能满足正常人每天 1 μg 的需要量, 但也不能否定其中 Vit B₁₂ 及叶酸对“补血”的作用。在动物实验中发现, 当归有抗 Vit E 缺乏作用, 且有增加肝组织的耗氧量, 以及促进全身的代谢作用。

在开胃健脾的中药中, 很多都含有 B 族维生素, 如谷芽、麦芽中含有 Vit B₁, 山楂中含有 Vit B₁₂。鸡内金是常用的消导药, 它含有 Vit B₁、Vit B₂、烟酸和 Vit C。以 100 g 计算, 含 Vit C 为 0.12 mg, 还原型占 92%, 氧化型占 8%。大枣能补脾和胃, 益气生津, 调营卫, 解药毒,

是常用的补益药。它除了含有蛋白质、糖类、有机酸外，还含有 Vit A、Vit B₂和 Vit C。
附录维生素简表 (表 5-1)

附 维生素简表

名称	来源及稳定性	主要功能	辅酶或其它活性形式	临床用途
A	动物肝、蛋、乳，胡萝卜、玉米等含胡萝卜素植物 易氧化破坏，对光不稳定	1. 构成视色素成份 2. 维持上皮细胞的正常功能 3. 促进生长发育 4. 抗癌作用	11-顺式视黄醛	用于夜盲症等缺乏病和抗癌，过量中毒
D	动物肝、蛋、乳 皮下含D ₃ 原对热稳定 避光和无氧时稳定	参与钙、磷代谢调节， 促进成骨作用	1,25-(OH) ₂ -D ₃	儿童：佝偻病 成人：软骨病 过量中毒
E	植物油、蔬菜 极易氧化破坏，对光不稳定	1. 抗氧化，保护生物膜 2. 维持正常的生殖机能 3. 抗衰老作用		用于流产、早产及抗衰老
K	肝、绿叶蔬菜， 肠道细菌合成，耐热、对光不稳定	1. 参与凝血因子合成 活化凝血酶原 2. 氧化还原作用		用于凝血障碍、新生儿出血等
硫辛酸	肝、豆、谷等，与维生素B ₁ 同时存在	1. α-酮酸氧化脱羧酶系辅酶 2. 氧化还原作用	LTPP	试用于肝炎等
B ₁	谷、豆、肝、酵母 酸性稳定、碱性时易破坏	1. α-酮酸氧化脱羧酶系辅酶 2. 维持神经系统的正常机能	TPP	用于脚气病及胃肠机能障碍
B ₂	谷、酵母、肝、蛋及绿叶蔬菜 酸性稳定、碱性时对光热不稳定	构成黄素蛋白的辅酶、参与递氢作用	FMN FAD	用于口角炎、舌唇炎等
PP	谷、豆、肝、酵母、对热稳定	脱氢酶的辅酶、参与递氢作用	NAD ⁺ NADP ⁺	用于癞皮病
B ₆	酵母、蛋、肝及绿叶蔬菜 肠道细菌合成	氨基酸转氨酶和脱羧酶的辅酶	P-B ₆ -CHO P-B ₆ -CH ₂ NH ₂	用于妊娠呕吐、异烟肼中毒
泛酸	酵母、谷、豆、肝、肠道细菌可合成，中性稳定	构成辅酶A的成分，参与转酰基作用	HS-CoA	用于白血球减少和肝炎等的辅助药物
生物素	肝、谷、酵母、菠菜肠道细菌可合成	羧化酶的辅基参与羧化反应		皮炎
叶酸	酵母、肝、绿叶蔬菜 肠道细菌可合成，酸性不稳定，光、热可促进其分解	一碳基团转移酶的辅酶，参与一碳基团的转移反应	THFA或CoF	贫血等
B ₁₂	肝、肉、鱼 肠道细菌和霉菌可合成 pH5 时稳定、碱性中易破坏	参与甲基的形成和转移	CoB ₁₂ 甲基B ₁₂	用于恶性贫血等
C	新鲜蔬菜、水果 酸性中稳定、碱性或Fe、Cu存在易氧化破坏	1. 参与羟化反应、促进胶原蛋白合成 2. 氧化还原及解毒作用 3. 抗癌作用		用于坏血病、外伤及职业中毒等，也试用于抗癌

*第五章 生物大分子物质的分离和提纯

天然生物活性物质中,以往研究较多的是小分子化学物质。近十多年来,由于生化、免疫、药理、化学等研究技术的发展和分离技术的改善,逐步开展对天然药物的大分子生物活性成分的研究。例如,茯苓中多糖成分茯苓多糖、苦瓜中胰岛素、天花粉中天花粉结晶蛋白等。

药物中的生物活性大分子物质,是组成细胞的有机物,主要指蛋白质、核酸、糖类和脂类等生物大分子化合物。其中,多糖、蛋白质和核酸的组成单体,均为小分子化合物,故称为分子型大分子化合物;而脂类则直接由许多原子组成,故称为原子型大分子化合物。

分子型大分子化合物是由许多小分子聚合而成的分子量很高的分子。如淀粉由200~1000个葡萄糖分子聚合而成,分子量为数千至数十万;蛋白质由51~336 500个氨基酸分子聚合而成,分子量可高达40 000 000;核酸由 $4 \times 10^2 \sim 10^6$ 对核苷酸组成,分子量可超过 2×10^9 。

研究药物中所含生物活性大分子物质,已成为研究中药学的迫切任务之一。

第一节 生物大分子物质分离与提纯的一般程序

生物体内含有很多种生物大分子物质,并与小分子物质一起处于混合体系中。因此,要研究某种生物大分子物质的结构与功能,首先要从复杂的大分子体系中分离出该物质,并进行提纯。分离与提纯的结果是否达到要求,就必须进行分析鉴定。

分离、提纯生物大分子物质的主要依据是生物大分子物质的理化性质不同。在不同的溶剂中有不同的溶解度、带有不同的电荷或电荷量;体积和比重的不同;抗原性的不同等。

由于各种大分子物质性质上的差异很大,因此,不可能有一固定的程序适用于各类大分子物质的分离方法。但多数分离工作中的关键部分和基本手段还是共同的。

分离的第一步是细胞的破碎,然后用适当的溶剂浸出有效成分。第二步,常常是用过滤法去除粗的杂质,或用离心法将细胞的亚细胞颗粒(细胞核、线粒体、微粒体或核糖体等)与溶液分开。上述两步常称为前处

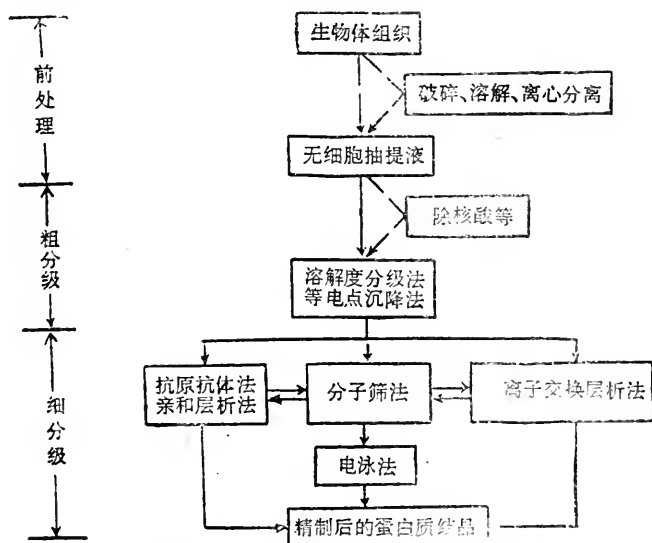


图 5-1 蛋白质分离提纯的一般程序

理。提纯的第一步是粗分级，可采用几种溶解度分级法。常用的是硫酸铵法和等电点沉降法，能除去大量杂质，得到粗制品。第二步是细分级，将粗制品进一步纯化。常用的方法有各种层析法：离子交换层析（DEAE-纤维素、CM-纤维素）、分子筛层析（Sephadex、Bio-gel等）和吸附层析法。有时也用抗原抗体法或亲和层析法，以及免疫吸附亲和层析法。若是小规模制备，则层析之后，继之可使用制备区带电泳、等电聚焦等方法进一步纯化。如有可能，还可以进行结晶提纯，以便得到高纯度的天然生物大分子物质的样品。

例如，从一些天然原料制备某些酶和激素等蛋白质类药物，其分离提纯的一般程序如图5-1所示。

第二节 材料的选择和处理

生物大分子物质在不同的生物体内，不同的组织器官内，不同的细胞内，甚至在不同的细胞器内，含量有高低，功能亦有差异。因此在提取某种生物大分子物质时，要对材料进行选择，采取适当的处理方法，以获得最高的产率和最有效的成份。

一、材料的选择

提取生物大分子物质的材料，来自动物、植物和微生物。选择材料的原则是，首先选择活性成分含量较高的材料，而且材料来源丰富。例如，动物的胰脏是提取蛋白酶，包括胰蛋白酶、糜蛋白酶及核糖核酸酶等的材料，猪和牛的心脏是提取细胞色素C的材料。由于物质的不同，在不同材料中所得同一种物质可存在种属差异。由于性别、年龄、季节、饲养及培养条件等的不同，也会有质和量的变化。

其次，被提取的材料要新鲜，并在低温条件下贮存。被提取的生物大分子物质，有些本身是酶，或者与酶共存，若材料搁置过久，或未置于低温条件下，则生物大分子物质易受到破坏，含量降低。

二、细胞的破碎

生物大分子物质绝大部分存在于细胞内，有些存在于细胞外。例如微生物在生长过程中，会将一些细胞外酶分泌到发酵液内，在细胞内仍有进行各种代谢过程的细胞内酶。若要提取细胞外酶，无需使细胞破碎；若提取细胞内酶，则要将细胞破碎才能进行。细胞内酶，有些存在于胞液内，大部分则结合于细胞器膜上，或在细胞器基质内。因之，首先要破碎细胞膜，再破坏细胞器膜性结构。例如，细胞色素C结合在线粒体内膜外侧，只有将细胞破碎，再用三氯醋酸破坏线粒体膜性结构，才能将该酶提取出来。

根据选材的不同，采用不同的破碎方法。

动物组织可采用研磨法。丙酮干粉法和超声波处理法等，植物组织可用石英砂等与适当的提取液混合研磨，即能破碎细胞。

研磨作为一种破碎细胞的方法，可采用多种技术。最温和的破碎是用手操作研钵和研杵。用这种方法进行研磨而制得的组织匀浆，常用作线粒体、溶酶体与微粒体等细胞器的来源。研磨的另一种工具是匀浆器，有用手操作的匀浆器和马达驱动的匀浆器。马达驱动的匀浆器由于研磨速度快，必须在匀浆器外用套筒冷却，以防提取物变性。

微生物的细胞壁，系由高分子物质构成，非常坚韧，因此要使细胞破碎，就必须使细胞壁结构中的共价键断裂。破碎方法分为三大类，见表5-1。

细胞破碎的程度可用显微镜直接观察，也可用分度管（Graduated Tube）检查。将破碎细胞的悬液装于分度管内，离心3分钟，未碎的完整细胞首先沉降，在它上面系细胞碎片，再上面是细胞质组分。每层的相对含量即表示细胞的破碎程度。

表 5-1

常用细胞破碎方法

技 术	实 例	原 理
温和的 细胞溶解 酶消化 化学溶解/自溶 手操作匀浆器 切碎(研磨) (Mincing-Grinding)	红细胞 溶菌酶处理细菌 甲苯抽提酵母 肝组织 肌肉等	渗透压破碎细胞膜 细胞壁被消化, 导致渗透压破碎细胞膜 细胞壁(膜)局部被化学溶解, 溶解的酶完全释放 游离细胞通过狭缝, 细胞膜被撕碎 在切碎过程中细胞受剪切力破碎
适中的 电动匀浆器 加研磨剂研磨 (如石英砂、矾土)	肌肉、大动物的组织、植物组织 植物组织、细菌	将大块组织切成小块 细微的粗糙物撕裂细胞壁
剧烈的 法兰西压榨器 (French Press) 超声破碎 球磨机 (Bead Mill) Monto-Gaulin匀浆器	细菌、植物细胞 细胞悬浮液 细胞悬浮液 细胞悬浮液	游离细胞受高压挤出小孔, 并受剪切力而破碎 微型高压声波的剪切力与空化作用使细胞破碎 快速振荡的玻璃球撕裂细胞壁 与法兰西压榨器相似, 但其规模较大

三、亚细胞结构的分离

细胞中的物质, 如蛋白质、核酸、脂类和糖类等大分子物质, 首先按一定的方式组成各种亚基或生理活性单位小体, 然后形成各种特定的细胞器。组成细胞的各种细胞器的相对大小和数量、生理功能与成分见表5-2与表5-3。

表 5-2 细胞器的相对大小与数量

细胞器名称	相对容积 (与最小的细胞器——核糖体相比)	大致数目
核糖体	1	100,000,000
线粒体	1,000,000	700
叶绿体	15,000,000	100
细胞核	200,000,000	1

分离各细胞器是分离、提纯结合在细胞器上特定大分子物质所必需的。

从被破碎的细胞来分离细胞器, 常用的是差速离心法或密度梯度离心法。为了使细胞器部分能保持原来的形态、结构和功能, 破碎细胞时需在适当的介质里进行。一般常用的水性介质如柠檬酸或蔗糖溶液。

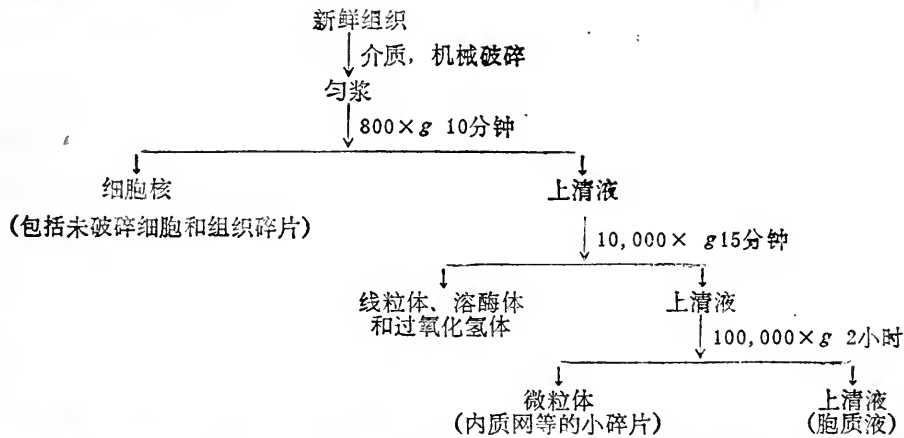
表 5-3 各种细胞器的生理功能与成分

细胞器名称	生理功用	组 分	备 注
细胞壁	保护、支持、定形、运输	纤维素、半纤维素、木质素、脂类	植物及微生物有
细胞膜	保护、运输、识别	磷脂、蛋白质、寡糖	
内质网及核糖体	合成蛋白质和脂类	磷脂、蛋白质、RNA、合成蛋白质和脂类的酶系统	

细胞器名称	生理功用	组 分	备 注
线粒体	有机物的氧化与能量释放	磷脂、蛋白质、核酸、呼吸传递体、三羧酸循环酶系、ATP酶	
叶绿体	通过光合作用使无机物转化成有机物、贮备能量	磷脂、蛋白质、核酸、光合传递体、光合色素、碳同化酶系、ATP酶	绿色植物有
高尔基体(内质网)	代谢、分泌、排泄	磷脂、蛋白质、糖和脂类代谢酶系	
细胞微管(纤毛、鞭毛、中心体)	细胞分裂、运动、支持、感觉	蛋白质、供应能量的酶系统	植物较简单
核膜	控制核-质间的物质交流、细胞内其他膜结构的起源	磷脂、蛋白质	
染色质(染色体)	传递遗传信息与控制细胞生命活动	DNA、蛋白质	
核仁	产生核糖体	DNA, RNA, 蛋白质	
核液	核酸代谢	合成核酸的酶系统	

非水性介质如四氯化碳、苯和环己烷等。

差速离心法分离细胞器：



在差速离心分离时，有些细胞器的沉降速度差别不大，可利用密度梯度离心法。在密度梯度溶液中，

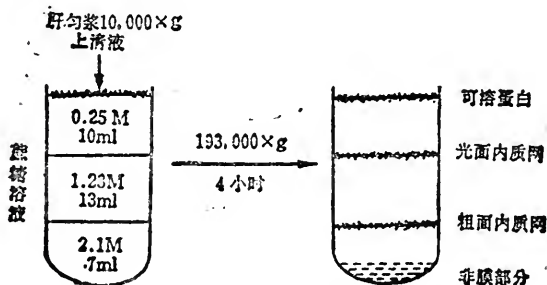


图 5-2 密度梯度离心分离肝细胞内质网

各种物质因体积、形状和密度的不同而分别滞留在离心管的不同高度，形成几个区带。离心一次可同时分离出几种成分（图5-2）。

四、生物大分子物质的抽提

生物大分子物质有些处于游离状态，有些处于结合状态。处于游离状态的存在于体液中，可直接进行分离与提纯；处于结合状态的则需采用适当的方法使其溶解，才能进行分离与提纯。

（一）蛋白质的抽提

有生物活性的蛋白质，一般存在于细胞内。细胞破碎后，要用适当的溶剂（如水、稀盐溶液、缓冲液等）将蛋白质溶解出来，再用离心法除去不溶物，得到粗提取液。水适用于白蛋白类蛋白质的提纯。如果抽提物的pH用适当的缓冲液控制，其稳定性和溶解度都能增加，球蛋白类蛋白质能溶于稀盐溶液中，0.1 mol/L NaCl是典型的稀盐溶液。膜结构蛋白如脂蛋白，用稀的去垢剂（如SDS）、洋地黄皂甙（digitonin）、胆盐溶液或有机溶剂来破坏膜结构，抽提蛋白质。其他不溶于水的蛋白质，通常用稀无机酸或碱溶液抽提，但这样处理可能会部分改变蛋白质的结构。

提取植物蛋白质时，要特别注意提取液的pH值，因为在细胞破碎以后，植物液泡里的物质能改变提取所用缓冲液的pH值，因此，在操作时可加入适量的碱，也有用稀碱液提取的。另一有效的办法是把植物组织制成丙酮干粉后，再用适当的缓冲液提取。

（二）核酸的抽提

在生物体内核酸往往与蛋白质形成复合体——核蛋白而存在，分为脱氧核糖核蛋白（含DNA）与核糖核蛋白（含RNA）。脱氧核糖核蛋白与核糖核蛋白的分离，主要利用它们在0.14 mol/L NaCl溶液中溶解度的显著不同。脱氧核糖核蛋白在0.14 mol/L NaCl溶液中溶解度很低，只及它在纯水中溶解度的1%，而在1 mol/L NaCl溶液中，它的溶解度至少是在水中的2倍；反之，核糖核蛋白在0.14 mol/L NaCl中溶解。利用这一特点，可使脱氧核糖核蛋白与核糖核蛋白分离。

1. DNA的提取 从脱氧核糖核蛋白提取液中去掉蛋白质的方法很多，常用的有：① 氯仿—异戊醇法：脱氧核糖核蛋白溶液中加入等体积的氯仿—异戊醇（24:1 V/V）混合液，激烈振荡，离心，上层水液含DNA、蛋白质，下层为氯仿—异戊醇，两层之间为蛋白凝胶。上层水液重复用氯仿—异戊醇混合液去蛋白数次，直至中间蛋白层极少或消失为止。上层水相再用95%乙醇沉淀出DNA。② 去垢剂法：是目前最常用的方法。因为这种方法可以获得一种很少降解，而又可以复制的DNA制品。阴离子去垢剂的优点是，既能使DNA与蛋白质解离，同时又能使蛋白质沉淀。③ 苯酚法：用水饱和酚去除蛋白，操作与①相似。

2. RNA的提取 从核糖核蛋白提取液去除蛋白质的方法有：① 浓盐法：在10% NaCl溶液中加热至90℃，离心除去不溶物，加乙醇使RNA沉淀，或调等电点使RNA沉淀。② 去垢剂法：常用去垢剂是十二烷基磺酸钠(SDS)。③ 苯酚法：用等体积预热至65℃的水饱和酚加到粗提液中，摇匀后置于65℃水浴中振荡10分钟，再在冰浴中振荡10分钟，离心，上层水相含RNA，下层为酚层，中间为蛋白质与少量RNA。上层水相重复用酚去除蛋白数次，直至中层有极少或无变性蛋白质。上层水相再用95%乙醇-2%醋酸钾沉淀RNA。④ 氯仿—异戊醇法：同DNA提取。

若要提取接近天然状态的RNA，可采用后两种方法制备。

（三）多糖的抽提

由于生物体内含有糖类的水解酶，必须用适当的方法破坏或抑制酶活力，始能提取原始形式的糖类。高温可使糖苷键发生交换，多糖的生物活性会发生改变。

下述提取与分离的方法，适当综合采用，以期达到分离成单一多糖的目的。

1. 溶剂提取法 常用的方法有：冷水及温乙醇提取，冷水提取，温水提取与稀碱液提取的连续提取法。温水提取法的提取液中有蛋白质，可用酸化法除去之。[其中多糖类用铜盐或铅盐分离，稀碱液提取时，加入硼酸，可使不易溶解的多糖形成硼酸络合物多糖而易被抽提。

2. 层析分离法 提取液是糖的混合液, 借助于柱层析可分离成各种单一多糖。柱层析吸附剂有活性炭、粘土、纤维素、淀粉等。还有利用糖类与硼酸结合成络合物, 在强碱性树脂上进行离子交换分离, 以及用凝胶过滤等方法来分离糖类成分。使用适当的担体来分离有活性的多糖, 已成为目前分离多糖的主要手段。

第三节 分离和提纯各种生物大分子物质的原理和技术

分离提纯各种生物大分子物质, 主要是根据各种物质分子的体积大小, 在某种特定溶剂中溶解(溶解度)的难易, 分子所带电荷的性质(正或负)及强弱, 分子与某种特定吸附剂的亲和力大小等差别来进行的。

一、利用溶解度进行分离和提纯

常用盐类或有机溶剂来分离、提纯各种生物大分子物质。用盐类沉淀分离大分子物质称为盐析。用有机溶剂提取大分子物质常涉及沉淀、萃取和分配层析等技术。

(一) 盐析

常用硫酸铵、硫酸钠、氯化钠等盐类, 配制成一定浓度的盐溶液。由于正、负离子对水偶极子的静电引力, 生物大分子失去周围的水化膜, 压缩双电层而沉淀。改变盐溶液的浓度尚可使不同组分分步沉淀, 达到分离的目的。

最常用的无机盐是硫酸铵。因为硫酸铵在水中最稳定, 溶解度大, 在 25°C 能得到 4.1mol/L 的浓度(温度不同稍有差别); 它是最温和的试剂, 提纯时, 即使硫酸铵的浓度很高, 也不会引起蛋白质一类大分子物质的变性。在蛋白质的分步分离技术过程中, 常使用逐步增加硫酸铵浓度的方法, 使不同的蛋白质逐步沉淀出来, 而达到分离和提纯的目的。目前使用硫酸铵分级的改良方法一反抽提法, 其原理是, 先用高浓度硫酸铵沉淀较多量的蛋白质, 然后用适当浓度的硫酸铵溶液抽提沉淀。此法的优点在于, 从沉淀中溶解下来的蛋白质为用一般分级所得蛋白质提纯程度的四倍, 而蛋白质溶液能被大大地浓缩。

经盐析法所得的蛋白质沉淀, 在进一步提纯前, 常要除盐。除盐的方法有透析袋透析法、分子筛层析-Sephadex G-25柱层析法和纤维过滤透析法等。经透析后所得蛋白质溶液体积显著增加, 需浓缩。

浓缩蛋白质的方法。提纯蛋白质过程中, 为了操作方便, 要减少样品体积。如凝胶过滤层析要求较小体积, 必须浓缩样品。硫酸铵分级法可浓缩蛋白质, 但样品中含有无机盐。用固体Sephadex G-25吸水膨胀可去除大量水份, 但不能去盐。采用冻干法或真空冷冻干燥法对大体积的样品也不适宜。

现常用浓缩大分子物质的方法有火棉胶袋浓缩、聚乙二醇浓缩和超滤膜浓缩。① 火棉胶袋浓缩: 火棉胶薄膜一般可通过分子量为 $10,000$ 的物质。将取制成特殊形状的小袋, 待浓缩的大分子物质置于其中, 此袋置于吸滤瓶内, 轻轻减压, 水及无机盐等小分子物质则流向膜外, 大分子物质即被浓缩。② 聚乙二醇浓缩: 待浓缩物置于透析袋内, 袋封闭后, 用冷的聚乙二醇(PEG 6000)粉末涂于透析袋外, 置于 4°C 下, 干的PEG粉末吸收水分和盐类, 大分子溶液即被浓缩。PEG吸水的速度很快, 浓缩所需时间极短。③ 超滤膜浓缩: 不同型号的超滤膜可用来浓缩分子量不同的物质(表5-4)。由于每种膜都有一定的分子量截止值, 即比此值更大的分子不能透过膜。所以, 超滤膜不仅有浓缩作用, 而且还有除盐、分级、纯化的作用, 但分辨力远不及分子筛层析法。此法操作方便、迅速、温和, 处理的样品量可大可小。此浓缩装置叫超滤器, 有封闭式、搅拌式、湍流式和细管层流式。根据待浓缩样品的浓度高低、量的大小和稳定性来决定采用适宜型式的超滤器。

(二) 有机溶剂沉淀法

乙醇和丙酮等有机溶剂分子有一定的极性, 对水分子可形成氢键而相互吸引。因此, 大量有机溶剂加

表 5-4

Diaflo超滤膜的分子量截止值

膜 名 称	分 子 量 截 止 值	孔的大约平均直径(Å)
XM-300	300,000	140
XM-100	100,000	55
XM-50	50,000	30
PM-30	30,000	22
UM-20	20,000	18
PM-10	10,000	15
UM-2	1,000	12
UM-05	500	10

入后能使生物大分子脱水而沉淀。

在蛋白质分级分离过程中,操作时的温度越低,蛋白质的沉淀越多,得到的活性蛋白质越多。丙酮与蛋白质接触的时间要尽可能短,以防止蛋白质变性。

(三) 萃取法

利用各种组分在不相混溶的两种溶剂中溶解度(其比值称为分配系数)不同而进行分离。为了提高分离效果,常重复多次萃取,此方法称为逆流分配法。此法常用于分离各种类型的核酸,特别是用于分离某些类型的RNA和激素。

近年来,发展了应用一种水溶性非离子型多聚体提纯酶的方法,如用聚乙二醇(PEG)从水溶液中提取肾上腺中的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。

(四) 分配层析

原理与萃取法同。萃取法常在分液漏斗中进行,分配层析则在纸上(纸层析)、柱上(充填物为纤维素或硅胶等,柱层析)、或薄片上(用硅胶制成,薄层层析)进行。随着溶剂在充填物中的毛细管孔隙内扩展,溶剂中的水分子被纤维素、硅胶等吸附而不能移动,成为固定相;有机溶剂则继续扩展向前,成为流动相。各种溶质因分配系数不同而在两相之间进行连续分配,当分子量差别不大时,极性低的溶质移动速度较快,极性高的速度较慢,因而可被分离。

这类方法,在分离生物大分子物质应用不广泛,常用于糖类与脂类的分离。

(五) 高压液相层析

在普通的分配层析(液相层析)的基础上作了两大改进:①充填物的颗粒较细而均匀,增加了它的比表面积,提高了单位体积层析柱的分离效果;②充填物颗粒变细,引起毛细管的孔径缩小,液体通过时的阻力增大,流速减慢。因此,增用抽液泵对流入层析柱的样品液或洗脱液施加压力,使流速增加,以达到快速分离的效果。附有一个或多个检测系统,如紫外线、荧光、电导及折射等探测仪器,能连续地监测从柱上流出的洗脱液的组分,以了解混合物中各种组分在流出液中的先后次序和数量变化等,并能作出数字或曲线记录。

高压液相层析已被成功地用来分离大鼠脑垂体中的 β -内啡肽,用于蛋白质分离目前也取得了进展。如采用多孔玻璃珠表面键合甘油丙基硅烷(Glycophase G)或与DEAE共聚等固定相,可用来分离各种血红蛋白,TSK-G 3000PW类的新型有机凝胶柱可达20,000板/m,并已作为商品用来分离蛋白质。

二、利用电荷进行分离和提纯

(一) 离子交换层析法

离子交换是指离子在液体和固体间可逆交换，但固体结构并不改变。离子交换剂是各种带有不同正、负离子基团的不溶性树脂或充填物。带有阴离子成分的磺酸型和羧酸型等树脂，它们能吸引阴离子，故称为阳离子交换树脂。带有阳离子成分的季铵型和伯胺型树脂，它们能吸引阴离子，故称为阴离子交换树脂。分离生物大分子最常用的离子交换剂有二乙氨基乙基纤维素(DEAE-C)和羧甲基纤维素(CMC)。它们的交换能力大，性质温和，分离效果好。在操作过程中，控制溶液的pH，使样品各组分电荷发生改变而进行分离。二乙氨基乙基能作为阴离子交换基团，如蛋白质分子在pH比其等电点高的溶液中变成阴离子，因此能与二乙氨基乙基结合。反之，蛋白质在pH比其等电点低的溶液中则能与阳离子交换基团结合。被交换的蛋白质的洗脱，可用梯度盐溶液或梯度pH溶液。大量纯化时也可用分步洗脱法。

离子交换纤维素在提纯生物大分子物质方面，比较成功的例子有透明质酸酶、凝血酶、组蛋白、蛋白水解酶和细胞色素C等。

(二) 电泳

溶液内带电质点在电场影响下向相反电荷的电极移动，称为电泳。其电泳的速度主要取决于质点所带电荷的多少，以及分子颗粒的大小。

电泳法分离生物大分子物质常用的支持介质有：滤纸、醋酸纤维素薄膜；硅胶、纤维素、氧化铝薄层；淀粉、琼脂和聚丙烯酰胺凝胶等。根据装置的不同有平板电泳、高压电泳、不连续的圆盘电泳、幕式电泳、等速电泳等。

低压纸电泳已广泛用于氨基酸、多肽、蛋白质、核苷酸、核酸以及带电荷的糖衍生物分离。醋酸纤维素薄膜在某种程度上已取代了纸作为支持介质，在临床上已广泛用于分离血清蛋白（包括糖蛋白和脂蛋白）和血红蛋白。薄层电泳对于分离氨基酸和核苷酸特别有用，分离迅速，分辨率好，并且可用于双向分离，所以用于进行蛋白质和核酸水解产物的“指纹图谱”分析。凝胶电泳分离高分子化合物的混合物特别有用，非常适合核酸（特别是RNA分子）和蛋白质（包括酶、同工酶、结构蛋白）的分离。使用时，常按样品分子量的大小来选择适宜的凝胶孔径，如表5-5所示。等速电泳和幕式电泳更适合于分离制备较大量的生物大分子物质如蛋白质。

表 5-5 不同分子量范围的蛋白质和核酸在凝胶电泳中所选用的凝胶浓度

	分子量范围	适用的凝胶浓度(%)
蛋 白 质	$<10^4$	20~30
	$1\sim4\times 10^4$	15~20
	$4\times 10^4\sim 1\times 10^5$	10~15
	$1\sim 5\times 10^5$	5~10
	$>5\times 10^5$	2~5
核 酸	$<10^4$	15~20
	$10^4\sim 10^5$	5~10
	$10^5\sim 2\times 10^6$	2~2.6

在自由溶液中，离子和溶液之间的摩擦阻力最小，离子能迅速迁移。由于相同分子的电荷特性完全相同，因此它们移动时趋向紧密地形成一条带，与电泳迁移率稍有不同的物质之间形成界面。这种技术称为自由界面电泳(Moving Boundary Electrophoresis)。纸电泳、薄膜电泳与凝胶电泳等则系区带电泳。等速电泳是自由界面电泳技术之一。

1. 等速电泳 等速电泳仅分离样品时，可在水平的或垂直的平面上进行。被分离的溶液，一般是含水的介质，含有蔗糖者，可使溶液有较高的密度。样品中加入一种高迁移率的离子（如氯离子）和一种低迁移率的离子（如甘氨酸离子），这两种离子都和被分离的样品离子一样，具有相同电性的电荷。

当样品加到介质的一端时，具有高迁移率的离子移向相应的电极，拖尾离子（低迁移率离子）相隔一段

距离跟在后面。迁移率介于两者之间的样品离子,按其各自的相等迁移率排列在领先离子和拖尾离子之间。当样品离子的迁移率十分相似时,可在原来的样品中加入称为“间隔离子”的合成的两性电解质,以增加电泳的分辨力。这些间隔离子的迁移率介于样品离子的迁移率之间。因此,把它们安置在样品离子之间有助于样品离子的分离。间隔离子与等电点聚焦中所用的两性载体相同。它们在领先离子和拖尾离子之间确定了一个pH梯度,与等电点聚焦原理相同,样品离子在这个pH梯度中进一步分离。

等速电泳有很高的分辨能力,可用于多种化合物的制备性和分析性的分离。

2. 幕式电泳 是低压纸电泳的一种形式。溶解或悬浮在一种适当缓冲液中的样品,连续加到一个垂直纸片的顶部。样品由于受到重力作用,通过缓冲液被带下。同时,它的带电成分在电场作用下,向水平方向移动(图5-3)。

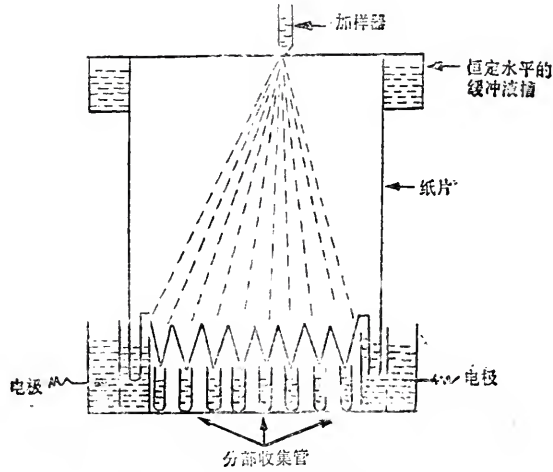


图 5-3 幕式电泳装置

表 5-6

生物大分子物质电泳后的染色方法

化合物	试剂	注
蛋白质	苯胺黑醋酸溶液	十分灵敏
	溴酚蓝-ZnSO ₄ -醋酸	定量
	丽春胺绿, 醋酸溶液	定量
	丽春红S, 甲醇-冰醋酸溶液	定量
	考马斯亮蓝, 醋酸-甲醇溶液	定量
	氨基黑, 甲醇-醋酸溶液	定量
糖蛋白	高碘酸氧化, 雪夫(Schiff)试剂染色	定量
	高碘酸氧化, 甲苯胺蓝染色	定量
	高碘酸氧化, 普鲁苯胺染色	定量
	阿尔新蓝 (Alcine Blue)	定量
脂蛋白	苏丹黑, 甲醇溶液	定量
	油红, 乙醇溶液	定量
核酸 DNA RNA	甲基绿-焦宁	RNA-红色 DNA-蓝色
	溴化乙啶(Ethidium Bromide)	
	甲烯蓝 羰化青 (Carbocyanine)	紫蓝色

顶部缓冲液液面水平的恒定，确保了缓冲具有一个稳定的流速。分离后，成份收集在纸片的锯齿形下缘底下的一排试管内。对于一个特殊的样品，通过由经验所确定的加样品位置、样品和缓冲液的流速、以及所加电压之间的适当配合，可达到最好的分离效果。

幕式电泳除用于分离带电大分子物质外，也可用于分离不同类型的细胞、细胞膜和细胞器。

电泳后，不同的生物大分子物质可用不同的染料染色以鉴别之(表5-6)。

(三) 等电点沉淀法

生物大分子物质在等电点时，其分子内总电荷等于零。这样，其分子颗粒在溶液中不存在因相同电荷而相互排斥的影响，其颗粒极易相互凝集而析出。若溶液中含有多种生物大分子物质，它们的等电点又相差较大，这就可将溶液的pH调到其中一种物质的等电点，令其沉淀，借以将不同物质分开。

(四) 等电点聚焦

等电点聚焦(Isoelectric focusing)简称为电聚焦(Electro-Focusing)，也曾称为等电点分离、等电点划分、等电点分析、聚焦电泳等。蛋白质、多肽等两性电解质，当将其置于一个通直流电而产生的pH梯度体系中时，不同的蛋白质和多肽等在电场作用下移动，并聚焦于相应于其等电点的pH位置，这就称为等电点聚焦。pH梯度是由加有两性载体(即等速电泳中的间隔离子)的溶液，通以直流电时，两性载体即形成一个由阳极到阴极连续增加的pH梯度。这种梯度是由电流来维持的，所以很稳定。其原理见图5-4。

通常用的两性载体为瑞典LKB公司生产的Ampholine和瑞典Pharmacia Fine Chemicals生产的Pharmalyte两种。商品Ampholine为40%的无色水溶液，其分子量为300~1000，可测定的pH范围为2.5~11，具有良好的导电性，电场强度分布均匀。

等电点聚焦，按支持pH梯度的介质不同，可分为两类：以液体为介质和以凝胶为介质。

如果等电点聚焦在溶液中进行，则需用密度梯度来防止对流，并保持密度，以避免分离了的物质再重新混合。常用蔗糖、甘油、乙二醇、甘露醇或右旋糖酐做密度梯度的溶质，在LKB等生产的电聚焦柱内进行物质的分离。

以凝胶为介质的等电点聚焦，又分为：以超细颗粒的葡聚糖凝胶G-75和G-200或聚丙烯酰胺凝胶(Bio-Gel P-60)为介质的制备性颗粒凝胶等电点聚焦板；以聚丙烯酰胺凝胶为介质的凝胶等电点聚焦板或柱。等电点聚焦柱所用仪器为圆盘电泳仪。

等电点聚焦的特点：分辨率高，可区分等电点仅相差0.02pH单位的蛋白质；无一般电泳存在的扩散作用，区带越走越窄；很稀的样品溶液也适用；重复性好。

等电点聚焦对于一步分离、纯化和鉴别蛋白质已证明是十分有用的。由于它有高分辨率，在鉴别同工酶方面特别有用。

(五) 免疫电泳

这是电泳分离蛋白质和双向凝胶扩散免疫沉淀相结合的一种技术。它能使具有相同电泳迁移率的物质通过抗原和同源抗体之间的特异沉淀反应来检测。

1. 扩散电泳 含有抗原的混合物样品，先在一个薄的琼脂板上进行电泳分离，完成这一步后，抗体混合物加到琼脂板的适当位置中，混合物向四周扩散，与此同时，抗原成分也在它的琼脂位置上辐射地向四周扩散。抗原与抗体相遇之处出现弧形沉淀。所形成的沉淀数目相当于不同抗原存在的数目，用肉眼或染色可检定(图5-5a)。

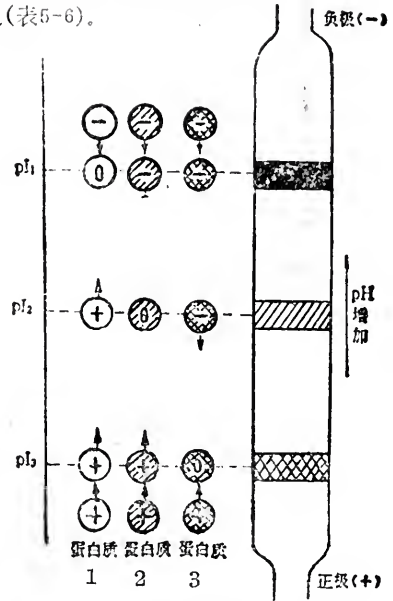
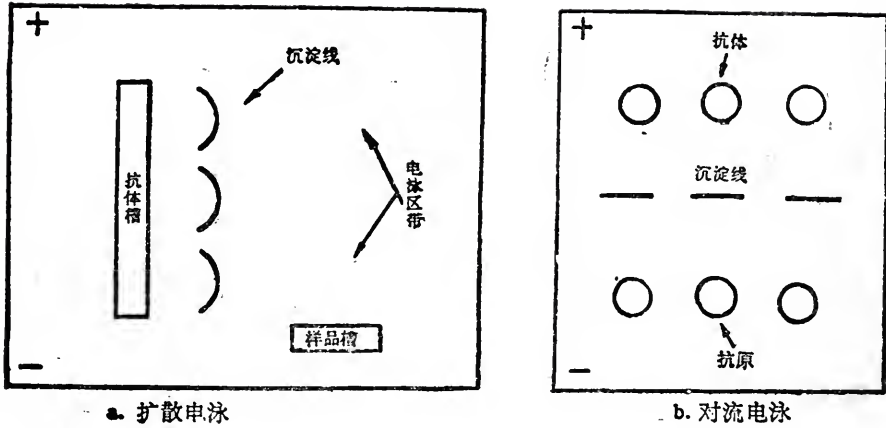
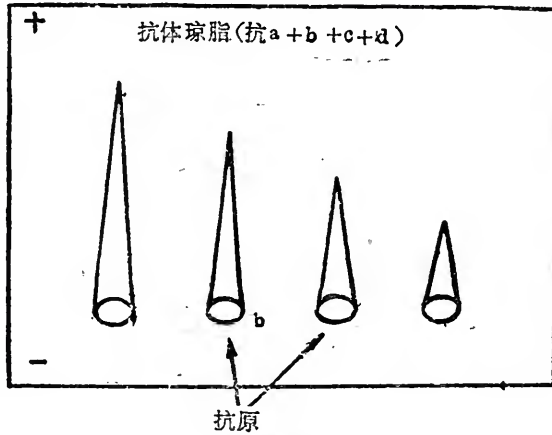


图 5-4 等电点聚焦原理示意图



a. 扩散电泳

b. 对流电泳



c. 火箭电泳

图 5-5 三种免疫电泳示意图

2. 对流电泳 在琼脂或琼脂糖等凝胶上分别打两孔，阳极端的孔注入抗体，阴极端的孔注入抗原（被检样品）；在pH8.6左右的缓冲液中，抗原泳向阳极，抗体由于电渗作用向阴极倒退，两者相遇，形成特异的免疫沉淀线，可用肉眼或染色检定（图5-5b）。

3. 火箭电泳 抗体与琼脂凝胶、缓冲液按比例混合后均匀地涂在玻璃板上，待测样品（抗原）置于阴极端的孔内。在电场中，抗原向阳极移动的同时与琼脂中抗体结合，形成抗原-抗体复合物沉淀。未结合的抗原继续前进，直至消耗（即沉淀）完为止。所形成的火箭形沉淀峰的高度与抗原的浓度成正比，以此可半定量检测样品的浓度（图5-5C）。

上述三法尚可用紫外光吸收、荧光分析、放射活性或光密度计扫描定量测定。

免疫电泳最常用的介质是琼脂，也可以使用醋酸纤维素、淀粉和聚丙烯酰胺凝胶。

免疫电泳技术在鉴别蛋白质混合物，特别是血清中的各个组分方面非常有用，也适用于对蛋白质制剂的纯度控制（检查杂质）和分析体液及组织蛋白质与同工酶等。对其他大分子物质，若这些大分子物质具有抗原性，相应地制得抗体，也能使用该项技术来进行鉴定。

三、利用体积和比重进行分离和提纯

(一) 分子筛层析

分子筛层析又称凝胶层析、凝胶过滤、通透层析、凝胶渗透层析、分子筛过滤等等。

凝胶是具有网络状结构的多孔性物质，当一种混合物通过它时，混合物中各组分可因分子大小不同而进行分离。不同型号的凝胶颗粒网孔大小不同，并具有一定的最大极限和最小极限。混合物分子直径小于网孔直径时，可以进入胶粒网孔内部，所以最不容易洗脱；分子直径大的则不能进入胶粒网孔内部，中等大小的分子则在网孔内外有一定的分配系数。因之，洗脱时，大分子最先流出，中等大小分子次之，而小分子则最后流出。故这种层析方法称为分子筛层析，又叫凝胶过滤。

由于这种方法分离效果好，设备简单，操作方便，因此被普遍采用。目前已成为生物大分子物质提取时常用的方法之一。常用的天然高聚物凝胶，如淀粉、纤维素、琼脂及琼脂糖等。人工合成的高聚物凝胶，如葡聚糖凝胶(Sephadex)、聚丙烯酰胺凝胶(Bio-Gel)和琼脂糖凝胶(Sepharse)等。尚有多孔玻璃(Bio-Glas)和多孔硅胶(Porasil)作为分子筛。根据网孔大小，分成不同型号。葡聚糖凝胶约有20种型

表 5-7 一些葡聚糖凝胶的特性

凝胶型号	颗粒大小 (μm)	分级分离的范围(以道尔顿表示的分子量)		吸水值 (g 水/ g 干胶)	床体积* (ml/g 干胶)
		多糖或蛋白质分子量	多糖分子量		
Sephadex G10	40~120	~700	~700	1.0	2
G15	40~120	~1,500	~1,500	1.5	3
G25	100~300	1,000~5,000	100~5,000	2.5	5
G50	100~300	1,500~30,000	500~10,000	5.0	10
G75	40~120	3,000~70,000	1,000~50,000	7.5	12~15
G100	40~120	4,000~150,000	1,000~100,000	10.0	15~20
G150	40~120	5,000~300,000	1,000~150,000	15.0	20~30
G200	40~120	5,000~600,000	1,000~200,000	20.0	30~40

* 床体积：1g干凝胶吸水后凝胶柱的体积

号，聚丙烯酰胺凝胶约有40种型号，使用时可按所需分离的分子类型及大小来选择(表5-7、表5-8)。

表 5-8 一些琼脂糖凝胶的特性

型号	近似的琼脂糖浓度 (%)	近似的排阻极限*(以道尔顿表示的分子量)	
		多糖	蛋白质
Sepharse 2B	2	20×10^6	40×10^6
4B	4	5×10^6	20×10^6
6B	6	1×10^6	4×10^6

* 排阻极限：层析中能分离某一定形状分子的分子量最大极限，同一形状分子，当分子量大于极限时，分子不能透进胶粒，直接流过而不能有效地分离。

分子筛层析主要用于病毒、蛋白质、酶、激素、抗体、核酸和多糖等大分子的分离和纯化。此外，还可用于大分子物质的分子量的测定，大分子物质溶液的浓缩和从大分子物质溶液中脱盐等。如能从蛋白质

制剂中除去硫酸铵，并能从核酸制剂中去除酚，从多糖中去除单糖。

(二) 超速离心法

各种质点在离心管内受到离心力作用时，会发生沉降现象，其沉降速度有赖于质点的质量、密度、形状及与周围溶剂间的吸引力，此外也受周围溶剂的密度、粘度以及离心力大小的影响。一般情况下，质点超重，密度越大，形状越近似球形，越不易与周围溶剂相吸附时，质点沉降速度越快；同时，周围溶剂的密度越小，粘度越低而离心力越大，质点也沉降越快；反之，则沉降速度越慢。

质点在离心力作用下沉降速度的比较，以沉降系数(S)表示(参见蛋白质化学)。

除在蛋白质的研究中常使用沉降系数外，在研究其他生物大分子物质与细胞器时，也经常使用沉降系数。实验测得各种生物大分子的沉降系数：溶菌酶为 2.15 S (MW17,000)，乙醇脱氢酶为 7.6 S (MW 150,000)，过氧化氢酶为 11.3 S (MW250,000)，tRNA为 4.2 S，大肠杆菌的 3 种 rRNA 分别为 5.0 S、16.0 S、和 23.0 S，大肠杆菌噬菌体 T₄、λ 及 T₂ 的 DNA 分别为 62.0 S、36.2 S 及 32.0 S。

离心力(G)的大小，根据离心机的转动速度(r/min(转数/分钟)，rpm表示)和离心半径〔以离心物质离开离心机轴中心距离 r (cm)，即平均 r 表示〕(图5-6)决定。即转速越快，离心管与轴的距离越远，则离心力越大；离心力的大小为：

$$G = \frac{4\pi^2(r/\text{min})^2 r}{3600}$$

离心力一般用相对离心力 (RCF)，以重力常数 g (980cm/s) 的倍数表示。因此

$$\text{RCF} = \frac{4\pi^2(r/\text{min})^2 r}{3600 \times 980}$$

可以简化为

$$\text{RCF} = 1.12 \times 10^{-5} (r/\text{min})^2 r$$

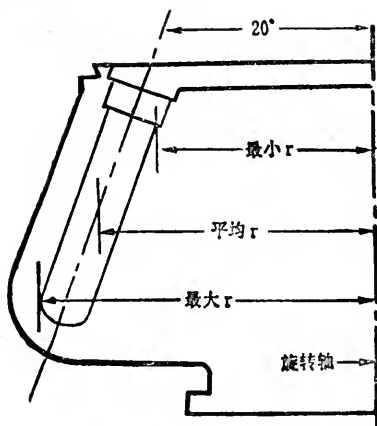


图 5-6 离心机半径 (r) 图

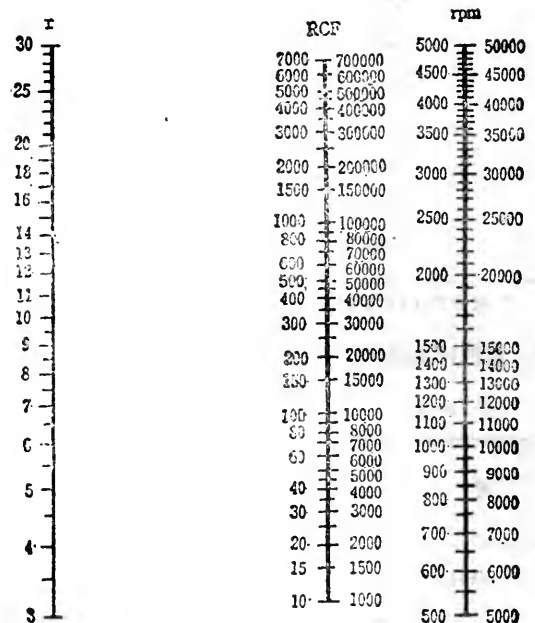


图 5-7 计算离心力的列线图

离心力大小与离心半径和转速的关系。r 为离心半径，以 cm 计，RCF 为相对离心力以 × g 表示，rpm 为转速，以转数/分钟计。用直尺对准所用的半径和转速，即得离心力相当于 g 的倍数。注意，RCF 的右边标尺和 rpm 右边相对应的；RCF 的左边标尺和 rpm 左边相对应。

在报道生物大分子物质离心分离的条件时，转头的速度、半径的大小和转头运转的时间都必须表示出来。通常记录的是，从旋转时离心管中液柱的平均半径而计算出来的、以g为倍数的相对离心力（图5-7）。

一般台式离心机的最大速度不超过3000r/min，高速离心机是指转速高达每分钟20,000到25,000转的一些离心机。它们多数用于制备，如收集微生物、细胞、细胞碎片、大的细胞器、硫酸铵沉淀物和免疫沉淀物等。超速离心机目前已能超过500,000×g（75,000r/min，r=8cm）的离心力，开辟了完全崭新的研究领域。

制备性超速离心法，可以分离大量的各种生物大分子物质。例如从组织匀浆中分级分离各种细胞器；从已经过某些纯化（如分级沉淀）的制剂中分离DNA、RNA和蛋白质等；也可用于分离提纯病毒。

制备性离心，有差速离心、分级区带离心、等密度离心和平衡等密度离心等方法。

差速离心法是依据不同大小和不同密度的颗粒具有不同的沉降速度，对被分离的物质逐渐增加（分步）离心力，从而分为很多组分。如从组织匀浆分离细胞器及血清蛋白分离的分步离心，是在一个均匀介质溶液里进行的。利用不同的离心速度产生不同的力场，在不同的时间内，使大小和轻重不同颗粒，分别沉降于离心管底而得到各种所要分离的组分。但分离所得组分尚含有较多杂质。被分离的组分，若因颗粒性物质在溶液中的迁移、震动、温差和对流等作用而被扰乱，则可用密度梯度离心法取代之。

密度梯度离心法是在离心管内加入一些扩散较快的物质（如蔗糖、甘油、盐类—氯化铯或氯化铷等），使这些物质在管内密度连续或不连续增加，形成连续或不连续密度梯度，则可排除或明显减轻差速离心法中一些干扰因素。各种需分离的物质在受离心力作用而沉降的过程中，逐步遇到越来越大的溶剂“阻力”，在管内形成不同的区带。

通常应用密度梯度离心的技术有分级区带离心（沉降速度离心）和等密度梯度离心（沉降平衡离心）等。

分级区带离心，把样品铺放在一个连续的液体梯度上，然后进行离心，直至达到所需要的分离，也就是说，沉降物质到达管底之前，但又使沉降物在梯度中移动而形成不连续的区带为止（图5-8）。

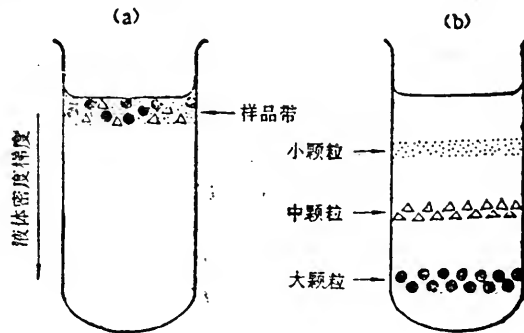


图 5-8 密度梯度区带离心与等密度离心

- (a) 样品在离心前加到一个预先制备好液体密度梯度的顶部。
(b) 离心。对于区带离心，所需要部分没有到达它的等密度位置，但已形成不连续区带。对于等密度离心，继续离心，直至所需要部分已到达它们的等密度位置。

这种方法适用于大小有别而密度相似的样品，已用于RNA-DNA混合物、核蛋白体亚单位和其他细胞成分的分离。但对密度完全不同而大小几乎一样的样品，如线粒体、溶酶体和过氧化物酶体等则难以分离。

等密度离心，是使样品沉降的各组分通过介质密度较低的，而移到与它们各自密度相同的位置。到此位置后，各组分不再沉降。因它们分别浮于比其密度大的“介质垫上”。对不同密度的物质，如核酸分子、细胞器—线粒体、溶酶体、过氧化物酶体的分离是适用的。

分析性超速离心法，已广泛用于研究DNA制剂、病毒和蛋白质的纯度，也用于检测生物大分子物质的

构象变化等。

四、利用吸附力进行分离和提纯

(一) 吸附法

样品中各组分与吸附剂因亲和力不同而进行分离和提纯。常用的吸附剂有磷酸钙凝胶、氧化铝 Cr 凝胶、活性炭、白陶土等。主要利用不同条件，使所需成分吸附在吸附剂上，然后把它洗脱。如从菠萝汁中提取菠萝蛋白酶，即在菠萝汁中加入白陶土将酶吸附，然后用盐溶液将酶洗脱。或者用活性炭将杂质吸附而去除之。

(二) 吸附层析

有柱吸附层析和薄层层析等。常用的吸附剂有硅胶、氧化铝、硅藻土、羟基磷灰石和葡聚糖凝胶等。吸附层析分离小分子有机物如核苷酸、氨基酸等的效果较好。生物大分子物质如酶也可以应用羟基磷灰石将其吸附，然后用高盐溶液逐步洗脱，或用浓度梯度的盐溶液洗脱。由于分辨能力较高，应用也较普遍。

(三) 亲和层析

亲和层析是利用生物大分子的生物学特异性，即生物分子间所具有的专一亲和力而设计的层析技术。在酶和底物（或抑制剂），抗原和抗体，辅酶和酶蛋白，激素、神经递质和它们的受体之间，都有一个生物大分子之间或者它们与小分子配体之间特异结合的亲和力，在一定条件下，它们能紧密结合成复合物。如果将复合物中某一方固定在不溶性载体（如交联琼脂糖凝胶、葡聚糖凝胶）上，则可以从溶液中特异地分离提纯另一方。与其它方法相比，亲和层析从理论上讲，能产生一个绝对的纯化作用，达到很高的纯度。如采用亲和层析法，只需一步操作就能提纯3,600倍，产率可达72~105%。此法的另一优点是分离快速。亲和层析可能还有下列优点：

①可从含破坏性污染物（如蛋白酶、核酸酶）中迅速把欲分离的大分子物质分离出来；②将同一大分子物质的活性型（能识别配体）与无活性型分开；③通过配体与活性部位结合，可防止大分子物质在纯化过程中的变性。

表5-9

用亲和层析纯化的大分子物质

被 纯 化 物	固 相 配 体
腺嘌呤核苷脱氢酶	腺嘌呤核苷
氨基肽酶	环六亚甲基二胺
抗生素蛋白	生物素 (ε-N-生物素酰-L-赖氨酸)
3-磷酸甘油脱氢酶	3-磷酸甘油
异亮氨酸-tRNA 合成酶	氨基酰-tRNA
凝血酶	苯甲脒
黄嘌呤氧化酶	别嘌呤醇
凝血因子	肝素
卵泡刺激素	刀豆球蛋白 A
半乳糖阻抑蛋白	P-氨基苯-α-硫半乳糖苷
干扰素	抗体、刀豆球蛋白 A
微管蛋白	秋水仙碱
乳酸脱氢酶	Procion Blue MX-R (三嗪染料)
胰蛋白酶	大豆胰蛋白酶抑制剂
APO-门冬氨酸氨基转移酶	5'-磷酸吡哆醛
碳酸酐酶	对磺基苯磺酰胺
枝酸变位酶	色氨酸
α-胰凝乳蛋白酶	色氨酸
甲状腺素结合蛋白	甲状腺素

原则上,亲和层析法几乎可用于纯化任何大分子物质,包括酶、抗体、特异的和普通的核酸、维生素结合蛋白、阻抑蛋白和其它调控成份、转运蛋白以及药物与激素的受体、药物与激素的结合蛋白等(表5-9),而目前主要用于蛋白质的纯化。关键在于分离这些物质要有一个适当的配体;有了配体,还要以共价键(或非共价键)连接到载体上(如琼脂糖上)。亲和层析法的基本原理见图5-9。

载体-配体复合物以适当的缓冲液装柱。当分离物上柱后,大多数物质径直通过,而能与配体相互作用的物质被固定。洗柱,去除杂质,再用适当的方法将被吸附的物质洗脱(表5-10)。

免疫吸附亲和层析法是利用抗原抗体反应的特异性,将抗原或抗体作为配体偶联到固体载体上,制成亲和层析柱,将含抗体或抗原的物质通过层析柱,使抗体或抗原被吸附,洗柱一去除杂质,再用洗脱液,将抗体或抗原从层析柱上释放下来,可得纯化了抗体或抗原制品。近年来利用免疫吸附亲和层析法分离纯化甲胎蛋白,对我国肝癌的普查作出了贡献。

目前,亲和层析使用过程中还存在一些问题。

① 层析过程中,欲分离物的被吸附和解吸附过程缓慢;② 制备时使用的柱容量还不够大;③ 由于配体与分离物分子之间的多点相互作用,就可能造成峰分裂(split peaks)和不可逆吸附现象。

亲和层析是由 Werle 等人在1967年用固相化的胰蛋白酶提纯胰蛋白酶抑制剂而发展起来的一种分离技术。



图 5-9 用亲和层析分离大分子物质

四球表示载体,球上黑色箭头表示配体。不同的大分子物质(分别以方块、半圆和三角缺口表示与配体结合部位)通过时,只有带三角形缺口的大分子与配体结合

表5-10

亲和层析结合与洗脱蛋白质的条件

酶	结合溶液	洗脱溶液
腺嘌呤脱氨酶	0.1mol/L KCl, 0.1M磷酸盐pH 7.0	2mmol/L 巯基嘌呤核苷
门冬氨酸氨基转移酶	5mmol/L磷酸盐 pH 5.5	100mmol/L磷酸盐 pH 5.5或磷酸吡哆醛 1mg/ml
碳酸酐酶	0.01mol/L Tris pH 8.0	0~10 ⁻⁴ mol/L梯度乙酰唑胺(酶抑制剂)
黄嘌呤氧化酶	0.01mol/L Na ₂ S ₂ O ₄	O ₂ -饱和的1m mol/L水杨酸盐
凝血因子	0.05mol/L Tris pH 7.5	0.1~0.4mol/L NaCl
半乳糖阻抑蛋白	0.05mol/L KCl pH 7.5	0.1mol/L 葡萄糖 pH 10.5

所谓酶的固相化,是将游离的水溶性酶设法变为不能移动的水不溶性酶。

固相酶作为亲和层析的一种,酶亲和层析,用来分离、提纯酶的抑制剂、激活剂、辅酶等,并可用来分离提纯酶的抗体。

固相酶按固相化的技术,可分为接合酶与截留酶两种。将水溶性酶通过共价键或非共价键与一种不溶性载体(如聚丙烯酰胺凝胶、富马酸与乙烯共聚体等)“接合”(Tieing down),此固相化的酶称为接合酶。现已能够将葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶、乳酸脱氢酶等,以及人血清中的酶接合在聚丙烯酰胺凝胶上。截留酶,是使水溶性酶物理地截留在惰性载体上。目前已成功地将门冬酰胺酶、核糖核酸酶与胰蛋白酶通过吸附、吸收或离子交换法实现了物理截留固相化。有些酶被包埋在由合成的聚合物做成的微形半透膜胶囊中(图5-10),物理截留技术有快速和易于制备诸优点。两种固相化酶的主要差别是:截留酶在使用的过程中,因受力的缘故,酶可被“挤出来”;而接合酶则否。

固相酶仍具有原游离酶的催化能力和专一性,且增加了游离酶所没有的一些特殊优点,如:①固相酶可反复使用,可装成柱,反应管道化,简化了酶反应工艺;②大部分固相酶对热和蛋白水解酶的稳定性增加,最大程度地延长了酶的使用寿命。

酶的固相化,扩大了酶的适用范围,酶技术得到了发展。现已有数十种固相化酶商品出售。

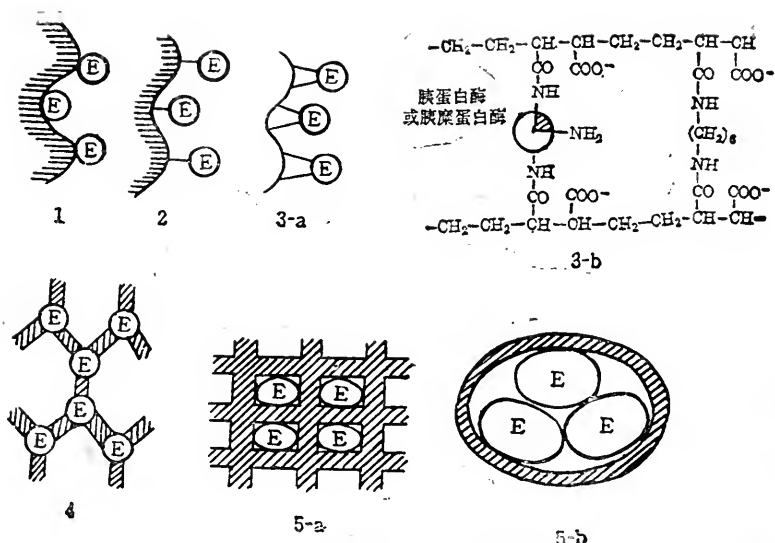
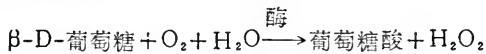


图 5-10 酶固相化技术示意图

1. 物理吸附法 2. 离子交换法 3. 共价键结合法 4. 交联法 5-a. 格子型包埋法 5-b. 微囊型包埋法

酶电极 附有固相酶的各种电极称为酶电极 (Enzyme Electrode)。如葡萄糖氧化酶电极，图5-11所示，在氧电极的膜表面附着聚丙烯酰胺凝胶固定的葡萄糖氧化酶膜，通过下列反应，



氧电极可测出溶液中氧消耗的速度，从而分析出样品中葡萄糖含量。

已报道的酶电极如表5-11所示。

酶电极与其它固相酶可用来对一些重要化学物质进行简捷地、直接地与连续地测定，使临床样本与制备化学监测实现自动化分析。

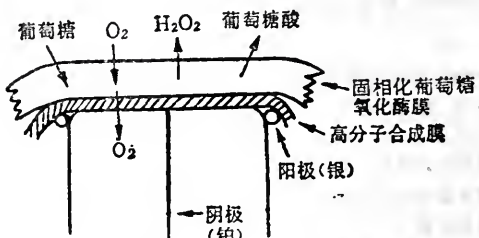


图 5-11 固相化葡萄糖氧化酶膜-葡萄糖传感器的原理

表 5-11

应用固相酶的酶电极

固相化酶种类膜	被测化合物	使用的电极	测定的范围(mol/L)
聚丙烯酰胺凝胶包埋法			
L-氨基酸氧化酶	L-氨基酸	一价阳离子电极	$10^{-4} \sim 10^{-2}$
L-氨基酸氧化酶	L-苯丙氨酸	氨电极	$5 \times 10^{-5} \sim 10^{-2}$
过氧化物酶	L-苯丙氨酸	汞离子电极	$5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$
D-氨基酸氧化酶	D-氨基酸	一价阳离子电极	$10^{-3} \sim 10^{-2}$
葡萄糖氧化酶	葡萄糖	氧电极	$10^{-3} \sim 10^{-6}$
脲酶	尿素	一价阳离子电极	$5 \times 10^{-5} \sim 1.6 \times 10^{-1}$
青霉素酶	青霉素	玻璃电极	$10^{-4} \sim 5 \times 10^{-2}$
门冬酰胺酶	门冬酰胺	一价阳离子电极	$5 \times 10^{-6} \sim 10^{-2}$
β -葡萄糖苷酶	扁桃武	氧电极	$10^{-5} \sim 10^{-2}$
超过滤膜包埋法			
脲酶	尿素	二氧化碳电极	$10^{-4} \sim 10^{-1}$
L-酪氨酸脱羧酶	L-酪氨酸	二氧化碳电极	$10^{-4} \sim 10^1$
谷氨酰胺酶	谷氨酰胺	一价阳离子电极	$10^{-4} \sim 10^{-1}$

将门冬酰胺酶包埋于聚丙烯酰胺凝胶中制得的固相酶，可应用于体外循环来治疗白血病。当血液流经固相酶时，血液中L-门冬酰胺完全分解。该固相酶较游离酶对蛋白酶的稳定性增加，应用微囊固相化的脲酶于人工肾，应用固相化碳酸酐酶和过氧化氢酶于人工肝等人造器官，在临床治疗方面已取得重大进展。

在工业生产中，固相化的氨基酸氨基酰化酶可将化学合成的DL-氨基酸拆分成L-氨基酸和酰基-D-氨基酸，以制备L-氨基酸。固相化葡萄糖异构酶，可将葡萄糖转化为果糖。固相化的糖化酶可使淀粉转化为葡萄糖。这些使用固相酶的制备性生产，为工业生产的管道化、连续化与自动化创造了条件，改善了生产环境，减轻了工人的劳动强度。

第四节 分析与测定技术

欲提纯某生物大分子物质，在着手提纯之前，首先要建立一定的分析方法来分析其纯度，并测定其浓度。

常用于测定生物大分子物质的方法，主要是根据生物大分子的结构特点来设计的。测定蛋白质浓度的方法有多种。克氏定氮法，根据每种蛋白质都有其恒定的含氮量，通过总氮量的测定而求得蛋白质含量。福林-酚试剂法，根据在碱性条件下，蛋白质与 Cu^{2+} 作用生成蛋白质- Cu^{2+} 复合物，此复合物还原磷钼酸-磷钨酸试剂，生成蓝色物质，测定蓝色的强度，折算成蛋白质含量。双缩脲法，根据蛋白质分子结构中含有若干肽键—具有双缩脲的结构特征，与碱性铜试剂作用生成紫色而定量。

测定核酸含量的方法有，定磷法—测定核酸中有机磷的含量折算成核酸的含量。定糖法—RNA中核糖在浓酸中脱水环化生成的糠醛与苔黑酚(3,5-二羟甲苯)作用生成蓝绿色；DNA中脱氧核糖脱水生成的 ω -羟- γ -酮戊醛与二苯胺作用生成蓝色。

测定多糖，是以每种单糖的乙酰脲糖醇衍生物用气相层析法定量，依靠甲基化分析来鉴定全部糖苷键。

上述测定方法可定量测定生物大分子物质，但操作麻烦，误差大，特别是特异性差。

选择分析方法有四个标准。第一，方法的特异性要强，要免除干扰物质的干扰。第二，方法的灵敏度要高。灵敏度高可减少被测物质的消耗，提高最终收得率。第三，方法的准确度要高。第四，操作要方便，快速。对于不稳定的生物大分子物质来说，这一点很重要。

从药物学的角度来提取生物大分子物质，要求被提取的物质仍保留原有的生物学活性。如提取物为酶，可用测定酶活力的变化来确定，并可从酶活力的提高程度来估算纯化的程度。若提取物无特定的并无易于检测其生物学活性的方法，则借助于分析超速离心技术等方法，也可检定其在提纯过程中构象变化情况来确定是否变性。

一、紫外与可见光谱分析

蛋白质分子中所含有的酪氨酸和色氨酸残基使蛋白质在280nm波长处具有最大吸收值；蛋白质溶液在238nm波长处的光吸收值，其吸收强弱与肽键成正比。利用这一定波长范围内光吸收值与蛋白质浓度的正比关系可以进行蛋白质含量的测定。

核苷、核苷酸、核酸的组成成份中都含有嘌呤与嘧啶碱基。这些碱基都含有共轭双键，能强烈吸收250~290nm波段的紫外光，最大吸收值在260nm左右。通常蛋白质的吸收高峰在280nm波长处，在260nm处的吸收值仅为核酸的十分之一或更低，故核酸样品中蛋白质含量较低时，对核酸的紫外测定影响不大。RNA的260nm与280nm吸收的比值在2.0以上；DNA的260nm与280nm吸收的比值在1.9左右。当样品中蛋白质含量较高时比值即下降，可作为核酸纯度的鉴别方法。

测定核酸含量有比消光系数法和克原子磷消光系数法。从测定的数值可初步判断核酸天然状态的程度。

可见和紫外光谱可以用来鉴定纯化和生物制品中化合物的种类，这种技术也可以用来指出体系中出现的中间产物和化学结构。例如，各种以含核黄素为辅基的脱氢酶，当它们处于氧化态时，在450nm处有一个吸收高峰，但在受氢还原时此峰消失。

纯的生物大分子物质有其特定的光谱曲线，故对一定浓度的生物大分子溶液，固定实验条件，绘制其光谱图，可鉴定其纯度，参见图5-12。

红外光谱法，近来被用来研究生物大分子和膜结构。但目前的主要用途是研究中等大小的生物分子结构，它一般与核磁共振仪和质谱仪联合使用。

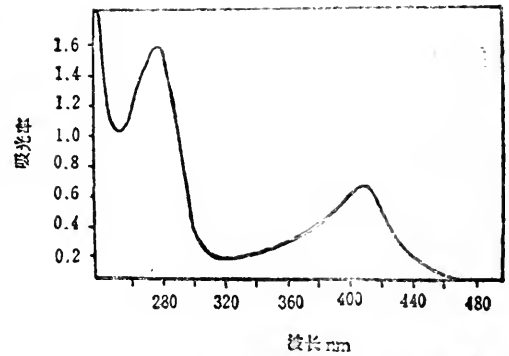


图 5-12 过氧化氢酶的可见与紫外光谱

二、激光拉曼光谱

拉曼散射光谱是分子的振动和移动光谱。60年代激光作为光源，为拉曼光谱提供了高强度、高光谱分辨率和高时间分辨率的激发光源，为拉曼光谱的微量分析、偏振性的研究等方面创造了条件。目前在生物大分子和生物超分子系统的构象研究中，特别是在溶液中的空间结构与功能关系的动态研究中，激光拉曼光谱已成为很有发展前途的一门新技术。

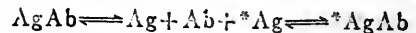
三、放射免疫分析

放射免疫分析 (Radioimmunoassay, 简称RIA) 是Berson和Yalow (1959年) 在研究胰岛素与其抗体相结合的定量测定过程中发展起来的一种超微量测定技术。

它是利用免疫反应原理而进行的一种同位素体外测定法，因此具有灵敏、特异和适用面广等特点。随着方法学的不断完善，RIA已成为生物样品微量测定中最有影响的一门新技术。如今，它不仅广泛用于各种生物活性物质和药物的超微量测定，而且在多种疾病的临床诊断方面也很有实用价值。

(一) 基本原理

在试管内，如果同时存在抗体 (Ab)、标记抗原 (*Ag) 和同种非标记抗原 (Ag)，则*Ag、Ag必然要竞争Ab上的特异性结合点，产生如下反应：



如果反应系统中的 *Ag 和 Ab 的浓度恒定，而且 (*Ag) > (Ab)，则 *AgAb 复合物生成量，与所加入的 Ag 浓度呈一定的函数关系，亦即 *AgAb 量随加入的 Ag 量增加而减少。如果以不同浓度的 Ag 对 *AgAb 量作图，即可得到一条标准曲线 (又称标准竞争曲线或竞争曲线)。对于待测样品，只要在同样实验条件下测定反应后的 *AgAb 量，就可从标准曲线上求得待测样品中 Ag 的相应含量 (图5-13)。

虽然 AgAb 复合物形成过程非常复杂，但其动态平衡过程基本符合质量作用定律。如假定 Ag 和 Ab 为均一和单价的结合，则它们之间的反应为：

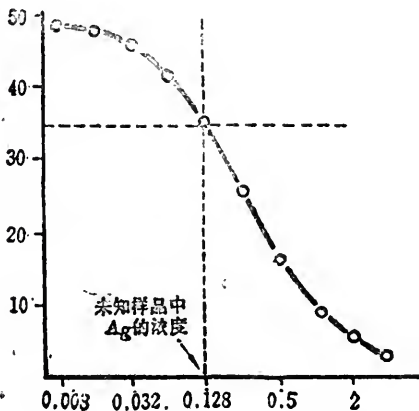
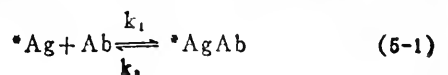


图 5-13 由存在未知样品时 Ag* 的结合率推测未知样品中 *Ag 的浓度。图中箭头表示当结合率 (B%) 等于 34% 时未知样品中所含 Ag 的浓度为 0.128

k_1 和 k_2 分别为结合常数和解离常数。反应的平衡常数（又称亲和常数）为：

$$K = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[*AgAb]}{[*Ag][Ab]} \quad (5-2)$$

设Ab的起始浓度为 $[Ab_0]$ ，则 $[Ab_0] = [*AgAb] + [Ab]$ ，代入式(5-2)：

$$\frac{[*AgAb]}{[*Ag]} = K\{[Ab_0] - [*AgAb]\} \quad (5-3)$$

令 $\frac{[*AgAb]}{[*Ag]} = y$ ，*Ag的起始浓度 $[*Ag_0] = x$ ，则

$$[*Ag] = [*Ag_0] - [*AgAb] = \frac{x}{1+y}$$

$$[*AgAb] = \frac{xy}{1+y}$$

将此式代入式(5-3)，得：

$$y^2 + Kxy - K[Ab_0]y + y - K[Ab_0] = 0 \quad (5-4)$$

由式(5-4)可知，RIA反应呈双曲线方程关系。

(二) 测定的主要条件

任何一种物质的RIA必须具备下列条件：

1. 能产生效价和亲和力高、特异性强的抗血清 主要包括：①制备免疫原；②免疫接种；③抗血清生成量的跟踪；④测定抗血清的效价、特异性和亲和常数；⑤选择理想者放血，制备抗血清，冰冻保存备用。
2. 制备比放射性纯度高的*Ag：①制备高纯度的Ag；②选用合适的放射性同位素制备*Ag；③分离、纯化*Ag；④测定*Ag的结合能力和比放射性。

生物大分子物质都是含有碳氢结构的化合物，因此可用 ^{14}C 或 3H 标记之。但目前不少实验室乐于采用放射性碘标记，主要原因有：① ^{125}I 和 ^{131}I 的比放射性较 ^{14}C 和 3H 高得多， $1m\ mol\ ^{125}I$ 、 ^{131}I 、 3H 和 ^{14}C 的比放射性分别为19,250、2,560、33和0.07Ci（居里）；②碘标记快速，设备简单；③ ^{125}I 或 ^{131}I 的 γ 射线由于能量高，穿透力强，故易检测，计数效率高。

由于 ^{125}I 具有半衰期（ $T_{1/2}$ ）长，丰度大（80~100%， ^{131}I 仅15~20%），计数效率高，以及对实验者危害小等特点，因而 ^{125}I 更受欢迎。

目前，国内外已生产多种物质的放射免疫测定盒，使用非常方便。

四、酶活力法

当提纯的生物大分子物质是酶时，酶活力可作为一个很好的纯度试验指标。因为，随着杂质的去除，比活增加，当样品不能进一步纯化时，比活达到一个恒定的最大值（表5-12和5-13）。

表5-12 尿酸酶粗制步骤情况

步 骤	蛋 白 质			酶				
	体 积 (t)	浓 度 (mg/ml)	总 数 (mg)	浓 度 u/ml	比 活 u/mg·Pr	总活力 u(万)	收 率 %	提纯倍数
人 尿	10	0.3	3×10^4	5	16.6	5000	100	1
硫酸铵沉淀 粗制品溶液	0.02	1.5	3×10^4	1500	1000	3000	60	~60

表5-13

尿激酶提纯的技术指标

步骤 \ 项目	总活 *CTA单位(万)	收率 %	比活 CTA单位/mg·Pr	提纯倍数
原料	5000	100	16	1
粗制品	~3000	~60	~1000	60
DEAE-纤维素层析	~1,500	~30	~5,000	~310
724-树脂层析	~1,350	~27	40,000~50,000	2,500~3,100

* CTA单位为尿激酶的国际单位

五、利用特殊功能特性进行纯度分析

有些生物大分子物质具有特殊功能，如酶的特异性，激素的生理效应，有很高的灵敏度，检出浓度可低到百万分之一。灵敏度比许多物理或化学方法要高得多。

六、化学结构分析

(一) 蛋白质

1. 末端基分析 蛋白质一类物质，通过N-末端的定量分析可以发现，一个纯蛋白质，每摩尔蛋白质应当有整数摩尔的N-末端氨基酸，少量其他末端氨基酸的存在，常表示存在杂质。如果只定性测定N-末端，此法只适用于仅有一条肽链的蛋白质。

2. 组成氨基酸的定量分析 一个纯的蛋白质，定量测定其组成氨基酸，应当都是整数比。若是结合蛋白质，其辅助因子也应计算在内。若有精确、灵敏、快速的氨基酸定量分析仪，此法常可用来鉴定蛋白质的纯度。

(二) 核酸

1. 微量测定双链核酸 荧光染料菲啶溴红（溴乙啶，简称EB）与双链核酸形成络合物后，在590nm处有最大吸收值，其荧光强度比原来的强度增加50~100倍。在合适的条件下（pH、温度、离子强度等），一定浓度的菲啶溴红溶液的荧光增量与加入的核酸双链区浓度成正比。因此可用来测定双链核酸的浓度，灵敏度达0.01μg/ml。专一性强，操作简便迅速，干扰物质很少。这对鉴定DNA与RNA的纯度是一很方便的方法。

2. DNA中GC摩尔百分率[(G+C)%]的测定 DNA分子中含有A、T、G、C四种碱基，按碱基互补原则借氢键而成对结合（A-T、G-C），由于A-T有两对氢键，G-C有三种氢键，因此前者的结合不及后者牢。含GC多的DNA热变性温度和浮力密度也高。因此测定(G+C)%对了解DNA的性质和分离纯化DNA等有重要意义。

测定(G+C)%的方法有化学法和物理方法。

(1) 化学法：将DNA水解成核苷酸或碱基，用纸层析法或电泳法把它们分开。分别用紫外分光光度计作定量测定，计算出(G+C)%。此法费时，误差大。

(2) 物理法：浮力密度梯度离心法和热变性温度(T_m)测定法。

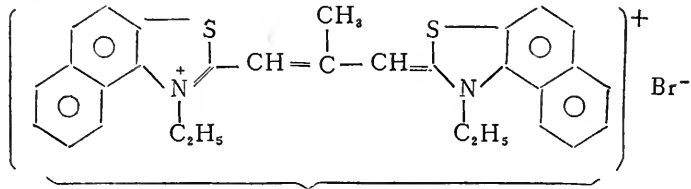
浮力密度离心法 DNA在氯化铯(CsCl)溶液中浮力决定于GC的含量。在7.7mol/L CsCl溶液中加入DNA样品，长时间高速离心后，由于沉降力和扩散力的综合作用，建立了CsCl梯度，在平衡时，DNA分子进入和自己密度相等的区域，此处的密度称为浮力密度。(G+C)%越高，密度越大，故可根据此推算出DNA的(G+C)%。

热变性温度测定法 当温度升高时, 由于DNA变性引起的增色效应, 使之对260nm波长紫外光吸收值在一个狭窄的温度范围内突然升高到最高值, 这个温度范围的中点, 即为该DNA溶液的热变性温度 T_m 。 T_m 可由DNA溶液的光密度的改变来测定。 T_m 与DNA的GC含量有关, GC含量越高, 热变性的温度也越高。因此, 测得了DNA的 T_m 后, 就可算出(G+C)%。

用这两种方法测得的同一DNA的(G+C)%略有不同。

七、全染色剂染色法

阳离子羰花青 (Cationic Carbocyanine) 是一种最新的染料。因为它能使大多数生物大分子染色, 故被称为全染色剂, 又称广谱染料 (Stains-all)。



羰花青离子

它能将RNA染成蓝紫色, DNA染成蓝色, 蛋白质染成红色, 酸性粘多糖染成从蓝到紫的各种暗斑, 磷蛋白染成蓝色, 糖蛋白染成蓝色, 脂肪染成黄至橙色。

染色液为0.0012%染料溶解在含5%甲酰胺与25%异丙醇的0.1mol/L Tris-HCl(pH 8.5)中。染色必须在暗处进行, 放置过夜, 脱色时不必避光, 用水即可脱色。灵敏度较一般专一性染色剂低得多。有SDS存在时, 不能染色。电泳后, 将凝胶浸泡在25%异丙醇中18~36小时可去除SDS。

第六章 糖 代 谢

第一节 概 述

糖又称碳水化合物，是构成所有生物体的重要成分之一。糖类广布于动植物体内，所有生物的细胞核都含有核糖，动物血液含有葡萄糖，肝脏、肌肉中含有糖原，乳汁含有乳糖，植物的根、茎、叶及种子等大多含有葡萄糖、果糖、蔗糖、淀粉和纤维素等糖类物质。

一、糖的生理功用

糖的主要功用是供给能量。人体所需能量的70%以上由糖氧化分解供应。主要依靠粮食中淀粉提供能量，葡萄糖、果糖及蔗糖等为辅助的供能糖类。还有很多不能被人体利用的植物多糖，如纤维素、果胶等，它们可组成粪便，刺激肠道蠕动和促进排便。人体内作为主要能源的糖是糖原和葡萄糖。糖原是糖的储存形式，在肝脏和肌肉中含量最多；葡萄糖是糖的运输形式，每克葡萄糖在体内完全氧化时，可释放能量约17KJ(4千卡)。

糖是构成机体组织的重要成分，约占人体干重的2%。例如，核糖和脱氧核糖分别是细胞中核糖核酸和脱氧核糖核酸的成分；糖与脂类形成的糖脂是组成神经组织和生物膜的重要成分；糖与蛋白质结合成的糖蛋白，具有多种复杂功能。如血浆球蛋白（包括抗体）几乎都是糖蛋白。某些酶、激素和生物膜结构中也含有糖蛋白。又如粘多糖（蛋白多糖）是一类含氨基己糖和糖醛酸等的杂多糖，重要的粘多糖有透明质酸、硫酸软骨素及肝素等。粘多糖与蛋白质组成一类极复杂的大分子粘蛋白，是各种结缔组织中基质的最重要组成成分，占结缔组织干重的30%。可见，糖的生理作用很广泛，糖既是主要能源物质，也是重要的组织成分。

二、糖 的 分 类

糖主要由C、H、O三种元素所组成，是一类多羟基醛或多羟基酮或者是它们的缩聚物或衍生物。糖可以根据其能否水解而分为单糖、低聚糖和多糖三大类。

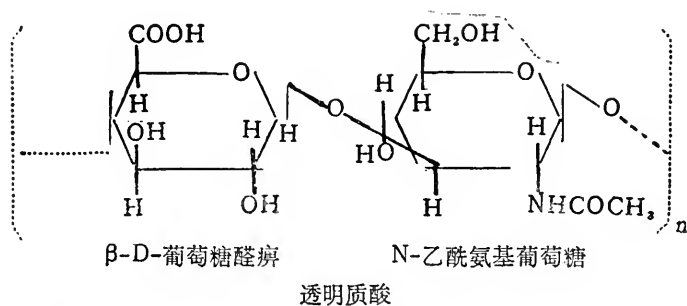
1. 单糖 是指不能再水解的糖。它是构成各种糖分子的基本单位。根据它们分子中所含碳原子数目的多少，可分为丙糖、丁糖、戊糖、己糖等。最简单的单糖是丙糖，如甘油醛和二羟（基）丙酮。或按其分子中含有醛基或酮基可分为醛糖和酮糖。自然界中存在的单糖主要是含有五个碳原子的戊糖，如核糖、2-脱氧核糖，以及含有六个碳原子的己糖，如葡萄糖和果糖等。

2. 低聚糖 低聚糖能水解成2~10个单糖分子，因此它们是由2~10个单糖分子组成，最常见的是二糖。二糖又称双糖，水解后生成两分子单糖，如蔗糖、麦芽糖、乳糖等，它们的分子式为 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 。

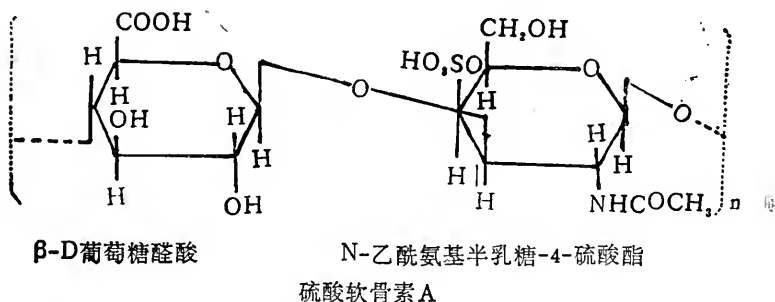
3. 多糖 多糖又称多聚糖，是能水解成许多单糖的高分子化合物。凡由一种单糖组成的多糖称同多糖，自然界中存在的重要同多糖有淀粉、糖元和纤维素等，它们的分子通式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 。由多种单糖或单糖衍生物组成的多糖称杂多糖，如透明质酸和硫酸软骨素等粘多糖。

粘多糖存在于许多组织和体液中。基质和软骨、骨、角膜等组织与滑液的粘多糖是多糖通过木糖—丝氨酸连接键与蛋白质连接。粘多糖的多糖部分一般认为属氨基葡聚糖。

最简单的粘多糖是透明质酸，它存在于皮肤、眼的玻璃体、脐带、关节的滑液及卵子的表面，起着保护作用。透明质酸的水溶液具有高度粘性，它可被透明质酸酶水解而降低其粘性。在某些蛇毒和细菌中含有透明质酸酶，可使组织中的透明质酸水解，使毒液或病原体得以侵入。在睾丸和精液中，透明质酸酶的含量也较多，它可使卵子表面的透明质酸水解，使精子易于与卵子结合而受精。透明质酸是由 β -D-葡萄糖醛酸和N-乙酰氨基葡萄糖通过 β -1,3苷键连接成二糖衍生物，并以此为重复单位再通过 β -1,4苷键而互相连接成透明质酸。结构如下：

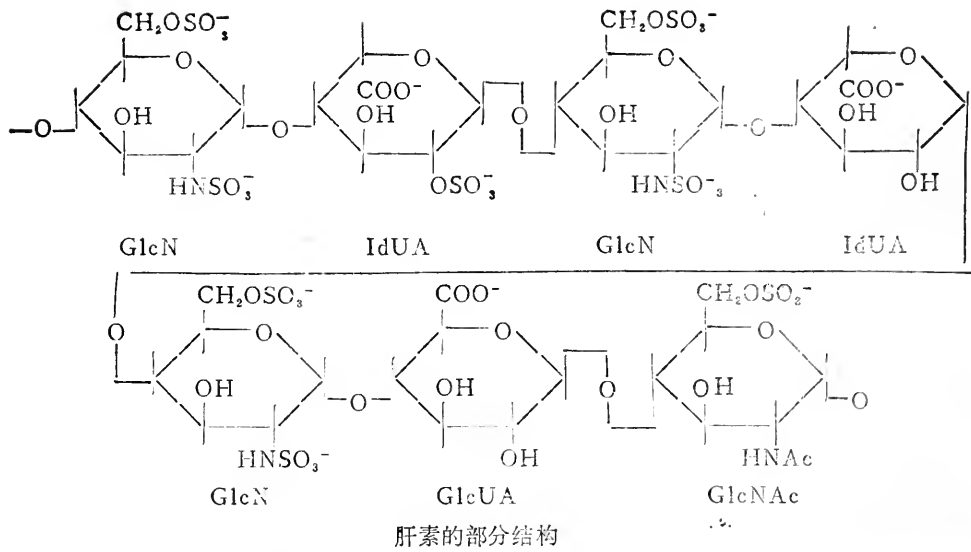


硫酸软骨素是体内量最大的粘多糖。它是结缔组织的重要成分。在角膜、软骨及肌腱等组织中含较高。硫酸软骨素有A、B和C三种，硫酸软骨素A和C的结构与透明质酸相似，只是在重复结构单位中的氨基糖为N-乙酰氨基半乳糖，并且其C-4或C-6的羟基与硫酸成酯。硫酸软骨素A的结构如下：



硫酸软骨素A为哺乳动物血液和动脉等的重要成分。动脉粥样硬化病变时，其含量往往降低。用硫酸软骨素A治疗动脉粥样硬化可取得一定效果。

肝素是由二硫酸氨基葡萄糖(GlcN)和硫酸艾杜糖醛酸(IdUA)通过 α -1,4和 β -1,4糖苷键反复交替连接而成的多聚双糖。后者进一步与蛋白质结合而成蛋白多糖，具有抗凝作用。它不存在于结缔组织，首先在肝中发现，以肝脏含量最多，肌肉、肺、大动脉管壁等组织也有存在，从上述组织的肥大细胞分泌入血液。肝素分子中约90%糖醛酸为GlcN，10%为葡萄糖醛酸(GlcUA)；少数氨基葡萄糖中的一 NHSO_3^- 基为乙酰氨基(—NHAc)所取代。肝素的部分结构式如下：



粘多糖代谢异常是由于遗传性的酶有缺陷，不能催化蛋白多糖的降解，因而蛋白多糖堆积。这些生物高聚物沉积在各种组织的溶酶体内，造成疾病。这些疾病的特点是智力发育障碍，从尿排出特殊的氨基葡萄糖。所幸者这些遗传性疾病是比较罕见的。一些粘多糖病列于表6-1。

表6-1 一些粘多糖病

综合征	类型	临床特征	生化发现	遗传	酶缺陷
Hurler综合征	I	严重智力发育障碍、骨骼变形、角膜混浊、显著的体细胞改变	尿与组织中出现硫酸皮肤素*和硫酸乙酰肝素*，成纤维细胞中硫酸皮肤素增加	常染色体隐性	α -L-艾杜糖苷酶
Hunter综合征	II	中等智力发育障碍、显著的骨骼变形，没有角膜混浊，耳聋出现较早，显著体细胞改变	尿与组织中出现硫酸皮肤素和硫酸乙酰肝素，成纤维细胞中硫酸皮肤素增加	性连锁隐性	艾杜糖醛酸硫酸酯酶
Sanfilippo综合征 (至少有两类存在)	III	严重智力发育障碍、轻度骨骼改变，角膜混浊可疑	尿与组织中出现硫酸乙酰肝素，成纤维细胞中出现硫酸皮肤素	常染色体隐性	乙酰肝素-N-硫酸酯酶 N-乙酰 α -D-氨基葡萄糖苷酶
Morquio综合征 (两类存在)	IV	严重骨骼变形、显著脊柱发育异常，没有智力发育障碍存在，角膜混浊可能出现	尿中出现硫酸角质素和硫酸软骨素	常染色体隐性	氨基半乳糖硫酸酯酶， β -D-半乳糖苷酶
Scheie综合征	V	轻度骨骼改变，没有智力发育障碍存在，严重角膜混浊	尿中出现硫酸皮肤素	常染色体隐性	α -L-艾杜糖苷酶
Maroteaux-Lamy综合征	VI	严重骨骼变形，显著的角膜混浊，没有智力发育障碍存在	尿中出现硫酸皮肤素	常染色体隐性	N-乙酰 β -D-氨基半乳糖4-硫酸酯酶
Slly综合征	VII	智力发育障碍	尿中出现硫酸皮肤素和硫酸乙酰肝素	常染色体隐性	β -D-葡萄糖苷酶
DiFerrante综合征	VIII	智力发育障碍	尿中出现硫酸角质素和硫酸乙酰肝素	常染色体隐性	氨基葡萄糖-6-硫酸硫酸酯酶

* 硫酸皮肤素亦称硫酸软骨素 B和 β -肝素

* 硫酸乙酰肝素亦称硫酸类肝素，一硫酸肝素和N-乙酰硫酸肝素

第二节 糖的消化吸收

一、糖的消化

食物中糖类主要是淀粉，另有少量麦芽糖、蔗糖、乳糖等。它们先在消化道中经消化酶催化，水解成单糖，再被小肠粘膜细胞吸收入血液，供全身组织氧化利用。

淀粉从口腔开始消化。唾液中含 α -淀粉酶（最适pH 6~7），在氯离子激活下催化淀粉分子中 α -1,4-糖苷键水解成葡萄糖、麦芽糖和糊精等混合物。但因食物在口腔停留时间很短，淀粉水解很少。食团入胃后，其中唾液淀粉酶可使淀粉继续水解，但不久因胃酸渗入，淀粉酶随即失去活性，淀粉的消化作用也就停止，故淀粉在胃中几乎不被消化。

小肠是分解淀粉的最重要器官。食糜由胃进入小肠后，酸度被胰液及胆汁中和，肠液中含有与唾液 α -淀粉酶作用相似而活性很强的胰 α -淀粉酶，将未分解的淀粉及糊精水解成麦芽糖、麦芽寡糖（含10个以下葡萄糖的麦芽低聚糖）、 α -糊精（含1,6-糖苷键支链的低聚糖）和少量葡萄糖。

上述产物在小肠粘膜表面进一步消

化。小肠粘膜上皮细胞刷状缘上含有麦芽糖酶，可将麦芽糖和麦芽寡糖水解成葡萄糖， α -糊精酶可以水解 α -糊精分子中的 α -1,6-糖苷键和 α -1,4-糖苷键，使 α -糊精水解成葡萄糖。（图6-1）。

此外，肠液中还有蔗糖酶可将食物中蔗糖水解成葡萄糖及果糖。乳糖酶能使乳糖水解成葡萄糖及半乳糖。因此，食物中的糖在小肠内几乎全部消化成为单糖，由肠粘膜细胞迅速吸收。

食物中还有大量纤维素（由 β -葡萄糖借 β -1,4-糖苷键组成的多糖）。由于人的消化液内不含水解 β -1,4-糖苷键的纤维素酶，所以不能消化纤维素，但纤维素有促进胃肠蠕动，防止便秘的作用。

二、糖的吸收

食物中多糖消化成单糖后，均可被吸收入小肠上段肠粘膜细胞，再进入小肠壁内毛细血管，经门静脉而入肝脏。然后，经肝静脉进入血循环，输送到全身组织氧化利用。各种单糖被吸收的速度不同，若以葡萄糖的吸收率为100，则各种单糖的吸收速率如下：

D-半乳糖 (110) > D-葡萄糖 (100) > D-果糖 (43) > D-甘露糖 (19) > L-木酮糖 (15) > L-阿拉伯糖 (9)。

显然，单糖吸收速率的这种差别，不能单纯借扩散作用来解释。据研究，果糖、甘露糖、木酮糖及阿拉伯糖可能通过简单的扩散作用进入小肠上皮细胞。然后，自上皮细胞透至细胞

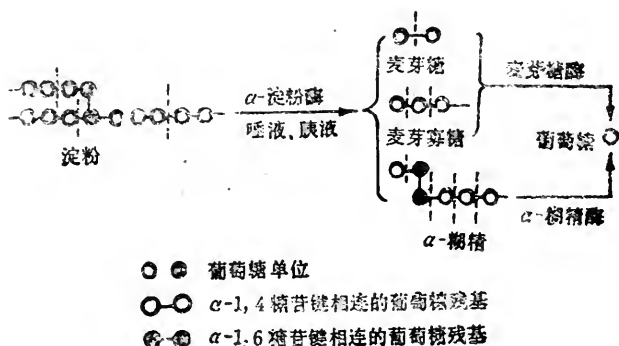


图 6-1 支链淀粉的消化

间液，并移入门静脉循环系统的微血管中，所以这些单糖的吸收速度较慢。半乳糖和葡萄糖的吸收通过钠离子参加的载体转运，属于耗能的主动转运。它们可以逆浓度梯度吸收收入血液，所以吸收较快。以葡萄糖为例，在小肠粘膜上皮细胞刷状缘中有特异的载体蛋白，葡萄糖与 Na^+ 分别结合在载体的不同部位，并一起移入细胞。葡萄糖扩散入血，而 Na^+ 在细胞内增加就会启动依赖于ATP的“钠泵”（即 Na^+ 、 K^+ -ATP酶），将 Na^+ 排出细胞和 K^+ 摄入细胞。一般认为，只有细胞内堆积的钠被“钠泵”转运到细胞外时， Na^+ 、葡萄糖才能顺利地通过载体转运进入细胞内，因此抑制“钠泵”的哇巴因（Ouabain）和抑制能量代谢的2,4-二硝基酚都能抑制葡萄糖的主动转运（图6-2）。

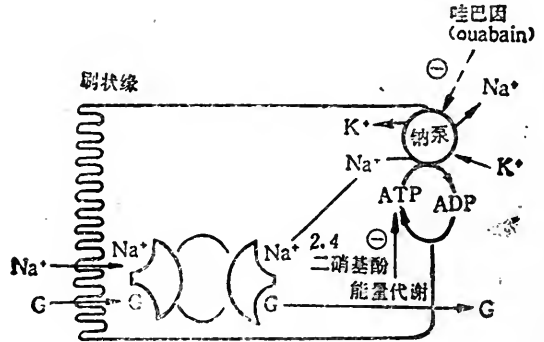
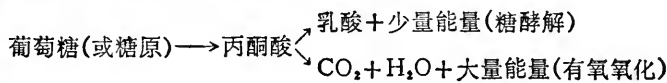


图 6-2 小肠主动吸收葡萄糖 (G) 示意图

因此抑制“钠泵”的哇巴因 (Ouabain) 和抑制能量代谢的2,4-二硝基酚都能抑制葡萄糖的主动转运 (图6-2)。

第三节 糖的氧化分解

人体各组织都能进行糖的分解代谢。糖分解代谢的重要生理功能之一，为供给人体活动所需的能量。糖分解代谢的主要途径有四条：在缺氧情况下，葡萄糖经无氧酵解生成乳酸，同时释放少量能量，称为糖酵解或糖的无氧分解；当供氧充足时，葡萄糖彻底氧化分解成 CO_2 和水，并释放大量能量，称糖的有氧氧化，这是糖氧化供能的主要途径；另外两条氧化途径为磷酸戊糖通路和糖醛酸代谢途径。这四条氧化途径，各有复杂的化学反应过程，它们的中间产物可以相互转变，提供机体所必需的能量或其他物质。糖的有氧氧化和糖酵解两条途径在供给能量方面更为重要，其相互关系如下：



一、糖酵解 (糖的无氧分解)

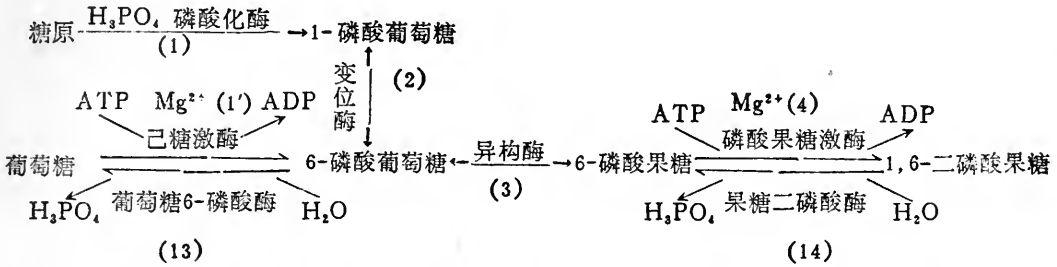
葡萄糖或糖原在无氧情况下，经过许多中间步骤可分解成乳酸，同时释放能量。这个分解过程与酵母生醇发酵大致相同，因此称为无氧酵解，简称糖酵解。葡萄糖经无氧分解和生醇发酵都可分解为丙酮酸。但糖酵解时，丙酮酸直接还原成乳酸，而生醇发酵时，丙酮酸先脱羧成乙醛，然后还原为乙醇。

糖酵解在胞液中进行，包括12步连续反应。糖酵解的中间产物大多数是磷酸化的化合物，糖及其中间产物的磷酸化在物质代谢中具有重要意义。因为，在近中性的胞液中，这些磷酸基团常呈负离子状态，不易透出细胞膜；且磷酸基团在形成酶与作用物的复合物时，可起识别或联结作用；更重要的是这些磷酸基团均用于合成ATP，ATP可直接供给机体能量。

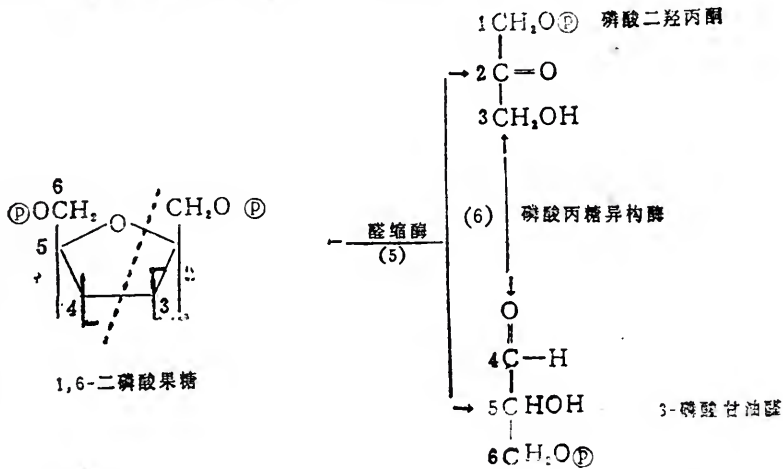
1. 糖酵解的反应过程 糖酵解是一系列复杂的连续化学反应，现分成下列四个阶段讨论。

(1) 葡萄糖或糖原转变为1,6-二磷酸果糖 (F-D-P)：若从葡萄糖开始酵解，首先经己

糖激酶或肝中葡萄糖激酶催化，葡萄糖磷酸化而成6-磷酸葡萄糖 (G-6-P)，这是消耗 1 分子 ATP 的不可逆反应；如从糖原开始，则在磷酸化酶催化下，糖原磷酸解为 1-磷酸葡萄糖(G-1-P)，再转变为6-磷酸葡萄糖，不消耗 ATP。6-磷酸葡萄糖经磷酸己糖异构酶催化转变为6-磷酸果糖 (F-6-P)。然后，在 Mg^{2+} 存在下经磷酸果糖激酶催化，6-磷酸果糖进一步磷酸化而成1,6-二磷酸果糖(FDP或FBP)，这也是消耗 1 分子 ATP 的不可逆反应。这一阶段是耗能过程，从葡萄糖开始，每生成 1 分子1,6-二磷酸果糖，消耗 2 分子 ATP；若从糖原开始，则消耗 1 分子 ATP。

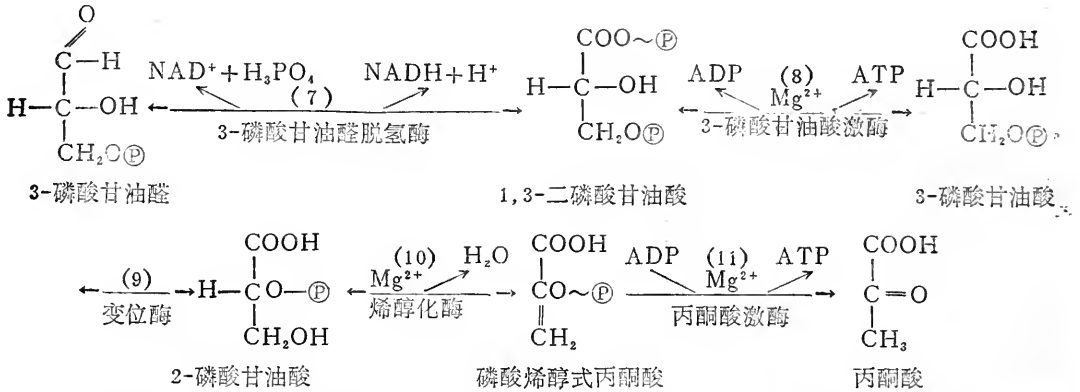


(2) 1,6-二磷酸果糖分解为3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮：在二磷酸果糖醛缩酶催化下，1 分子1,6-二磷酸果糖裂解为 2 分子磷酸丙糖，即3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮。这两种磷酸丙糖经磷酸丙糖异构酶催化可以互变，两者达到平衡时，有96%是磷酸二羟丙酮。但是，3-磷酸甘油醛在酵解途径中继续分解而被消耗，故磷酸二羟丙酮不断转变为3-磷酸甘油醛。因此，每 1 分子1,6-二磷酸果糖可产生两分子3-磷酸甘油醛。此后，糖酵解过程由 1 分子己糖变化转入 2 分子磷酸丙糖的变化。其反应过程如下：

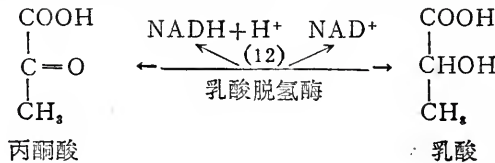


(3) 3-磷酸甘油醛生成丙酮酸：在磷酸参与下，3-磷酸甘油醛经3-磷酸甘油醛脱氢酶催化脱氢，并发生磷酸化反应，生成含 1 个高能磷酸键的1,3-二磷酸甘油酸。脱下的两个氢原子被辅酶 I (NAD^+) 接受而成还原型辅酶 I ($NADH+H^+$)。在脱氢过程中产生的能量集中在磷酸与羧酸结合的酸酐键上，形成高能磷酸键。这是糖酵解途径中唯一的脱氢反应。1,3-二磷酸甘油酸经3-磷酸甘油酸激酶的催化，将其所含的高能磷酸键 ($\sim P$) 转给 ADP，生成 ATP 和 3-磷酸甘油酸。后者经磷酸甘油酸变位酶作用，转变为2-磷酸甘油酸，再经烯醇化酶催化进行脱水反应，并引起分子内部能量的重新分配，生成含 1 个高能磷酸键的磷酸烯醇

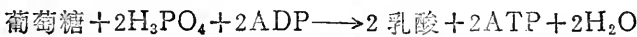
式丙酮酸。磷酸烯醇式丙酮酸经丙酮酸激酶催化，将高能磷酸根转给 ADP，生成 ATP 和丙酮酸，这是一个不可逆反应，所释放的能量以高能磷酸键的形式贮于 ATP 中。在这一阶段反应中每 1 分子 3-磷酸甘油醛产生 2 分子 ATP。反应过程如下：



(4) 乳酸的生成：在无氧情况下丙酮酸不能继续氧化分解，须经乳酸脱氢酶催化，接受 3-磷酸甘油醛脱氢时生成的 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 中的两个氢原子，被还原成乳酸，乳酸是糖酵解的终产物。这一反应是可逆的，当氧充足时乳酸又可脱氢氧化成丙酮酸。



上述反应中生成的 NAD^+ 又可供给另一分子葡萄糖进行酵解。可见，无氧时 NADH 转变为 NAD^+ 的速度与酵解速度相当。因此，糖酵解可继续不断地进行。糖酵解的全过程见图 6-3，其总反应过程为：



催化糖酵解的酶都在胞浆的可溶部分，其中己糖激酶、磷酸果糖激酶及丙酮酸激酶都是变构酶，活性较低，只能催化单向反应，是为调节糖酵解速度的关键酶（或限速酶）。催化糖酵解的酶类见表 6-2。

糖酵解释放的能量较少。由图 6-3 可见，每摩尔葡萄糖酵解成 2mol 乳酸时净生成 2mol ATP；如从糖原开始酵解，则每摩尔葡萄糖酵解时净生成 3mol ATP。而糖有氧氧化时，每摩尔

催化糖酵解的酶类

反应	酶	辅助因素	反应	酶	辅助因素
(1)	磷酸化酶	H_3PO_4	(8)	3-磷酸甘油酸激酶	$\text{ADP}, \text{Mg}^{2+}$
(1')	己糖激酶, 葡萄糖激酶	$\text{ATP}, \text{Mg}^{2+}$	(9)	磷酸甘油酸变位酶	2, 3-二磷酸甘油酸
(2)	磷酸葡萄糖变位酶	$\text{Mg}^{2+}, 1,6\text{-二磷酸葡萄糖}$	(10)	烯醇化酶	Mg^{2+}
(3)	磷酸己糖异构酶	—	(11)	丙酮酸激酶	$\text{K}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{ADP}$
(4)	磷酸果糖激酶	$\text{ATP}, \text{Mg}^{2+}$	(12)	乳酸脱氢酶	$\text{NADH} + \text{H}^+$
(5)	醛缩酶	—	(13)	葡萄糖-6-磷酸酶	—
(6)	磷酸丙糖异构酶	—	(14)	果糖二磷酸酶	Mg^{2+}
(7)	3-磷酸甘油醛脱氢酶	$\text{NAD}^+, \text{H}_3\text{PO}_4$			

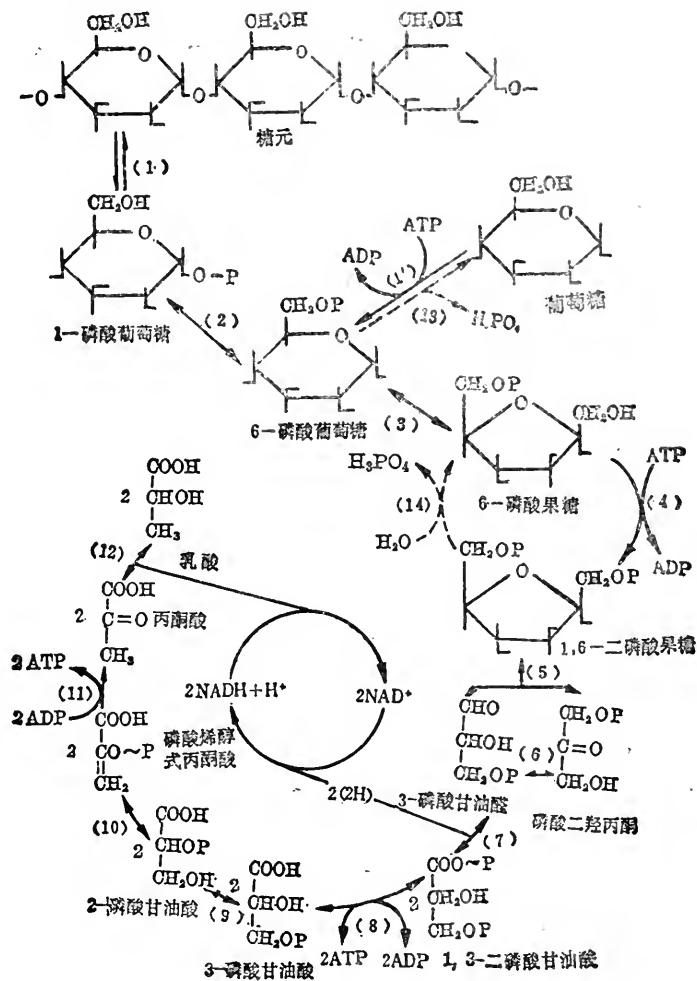


图 6-3 糖酵解过程

尔葡萄糖净生38 (或36) mol ATP, 远远多于糖酵解所释放的能量。

2. 糖酵解的生理意义 在生理情况下, 糖代谢主要通过有氧氧化供能。糖酵解供能虽少, 但有其特殊生理意义。糖酵解的主要生理功能是在缺氧条件下供能。例如, 成熟红细胞不含线粒体, 靠糖酵解维持其能量需要; 皮肤、睾丸、视网膜及大脑等即使在有氧情况下仍可进行糖酵解获得能量; 剧烈运动时, 肌肉处于相对缺氧状态, 在加快糖有氧氧化的同时加速糖酵解才能提供急需的大量能量。在病理情况下, 如当呼吸或循环功能发生障碍时 (如心功能不全、肺心病等), 因供氧不足势必加强糖酵解供能。

3. 其他单糖进入糖酵解的途径 由消化道吸收进入体内的己糖, 除葡萄糖外, 还有少量其他己糖, 如果糖、甘露糖、半乳糖等。这些己糖吸收后, 可在体内转变而进入糖酵解序列继续降解产生能量。

果糖在肌肉及肾脏可经果糖激酶催化, 磷酸化为6-磷酸果糖, 或在肝脏经果糖激酶催化生成1-磷酸果糖, 然后直接生成磷酸二羟丙酮和D-甘油醛进入糖酵解途径; 半乳糖则须经己糖激酶、UDPG:1-磷酸半乳糖转尿苷酶、UDP-葡萄糖4-表异构酶等酶的催化下经 UDP半乳糖、UDP 葡萄糖而形成1-磷酸葡萄糖再进入糖酵解序列继续进行代谢变化 (图6-4)。

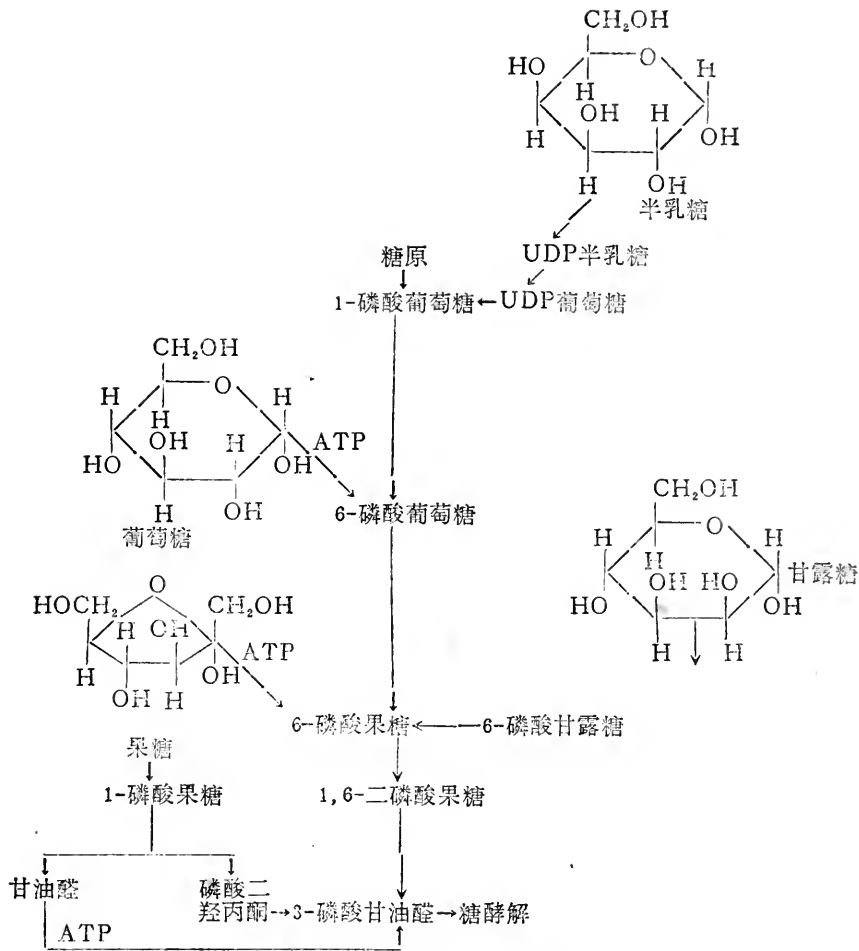


图 6-4 各种单糖进入糖酵解的途径

二、糖的有氧氧化

在有氧情况下，糖可彻底氧化分解生成 CO_2 和水，同时释放大量能量的过程称为糖的有氧氧化。糖的有氧氧化与无氧酵解有一段共同途径，即葡萄糖氧化分解成丙酮酸的过程。所不同的是有氧氧化时丙酮酸进入线粒体，氧化脱羧生成乙酰 CoA。然后，乙酰 CoA 进入三羧酸循环氧化分解成 CO_2 和 H_2O 。无氧酵解时，丙酮酸在胞液内接受 2H 还原成乳酸。糖的有氧氧化与无氧酵解的关系见图 6-5。

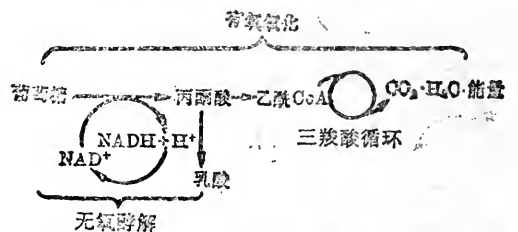


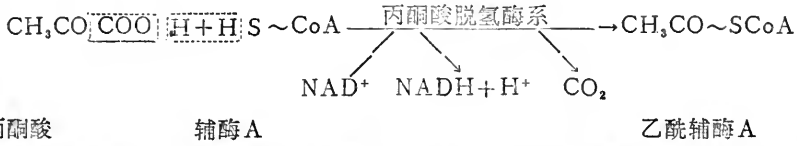
图 6-5 糖有氧氧化与无氧酵解的关系

1. 有氧氧化的主要过程 可分下列三个阶段：

(1) 葡萄糖氧化分解成丙酮酸：这个阶段与无氧酵解过程基本相同，也是在胞液中进行，所不同者是所生成的 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 不参与丙酮酸还原为乳酸的反应，而是通过线粒体内 NADH 呼吸链使 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 中的 2H 氧化成 H_2O ，并释放能量形成 ATP。

(2) 丙酮酸氧化脱羧生成乙酰 CoA：糖的有氧氧化过程从丙酮酸氧化脱羧反应开始，都

在线粒体内进行。胞液中的丙酮酸透过线粒体膜进入线粒体后，经丙酮酸脱氢酶系催化，进行氧化脱羧并与辅酶A结合生成乙酰辅酶A，这是一个关键性的不可逆反应，为连接糖酵解和三羧酸循环的重要环节，也是糖类经丙酮酸进入三羧酸循环的必经途径。



丙酮酸脱氢酶系是由丙酮酸脱氢酶、硫辛酸乙酰基转移酶及二氢硫辛酸脱氢酶组成的多酶复合体。丙酮酸脱氢酶系催化丙酮酸氧化脱羧的反应过程比较复杂，除了上述三种酶协同参加催化外，尚需焦磷酸硫胺素 (TPP)、 NAD^+ 、硫辛酸 ($\text{L} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix}$)、辅酶A (CoA—SH)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD) 及 Mg^{2+} 六种辅酶或辅助因子参与丙酮酸氧化脱羧反应。丙酮酸氧化脱羧产生乙酰 CoA 的同时脱去 α 位羧基，是一种 α -氧化脱羧作用。下述三羧酸循环中的 α -酮戊二酸的氧化脱羧作用与丙酮酸氧化脱羧反应十分相似，均属不可逆的 α -氧化脱羧反应。

(3) 三羧酸循环：又称柠檬酸循环或 Krebs 循环。这一循环反应极为重要。它不仅是糖有氧氧化的必经途径也是脂肪及氨基酸等代谢的共同道路。

上述丙酮酸经 α -氧化脱羧生成的二个碳单位 (乙酰辅酶A) 与四个碳的化合物 (草酰乙酸) 缩合产生六个碳的化合物 (柠檬酸)，异构后经氧化脱羧成五个碳的化合物 (α -酮戊二酸)，

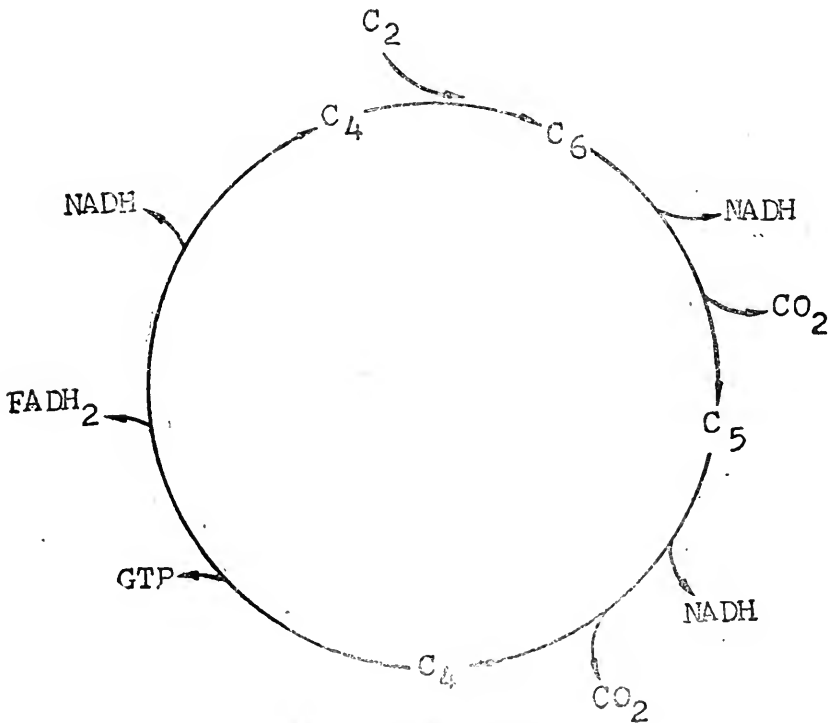


图 6-6 三羧酸循环概貌

再氧化脱羧即成四个碳的化合物（琥珀酸），最后又生成草酰乙酸（图6-6）。含两个碳原子的乙酰基进入三羧酸循环，可生成 2 分子 CO_2 ，脱下 4 对氢原子，后者通过呼吸链的氧化磷酸化可产生 11 分子 ATP。循环过程中生成 1 分子 GTP ($\text{GTP} + \text{ADP} \rightarrow \text{GDP} + \text{ATP}$)。因此，三羧酸循环每循环一次可释放大量能量，生成 12 分子 ATP。

三羧酸循环的整个反应见图6-7。

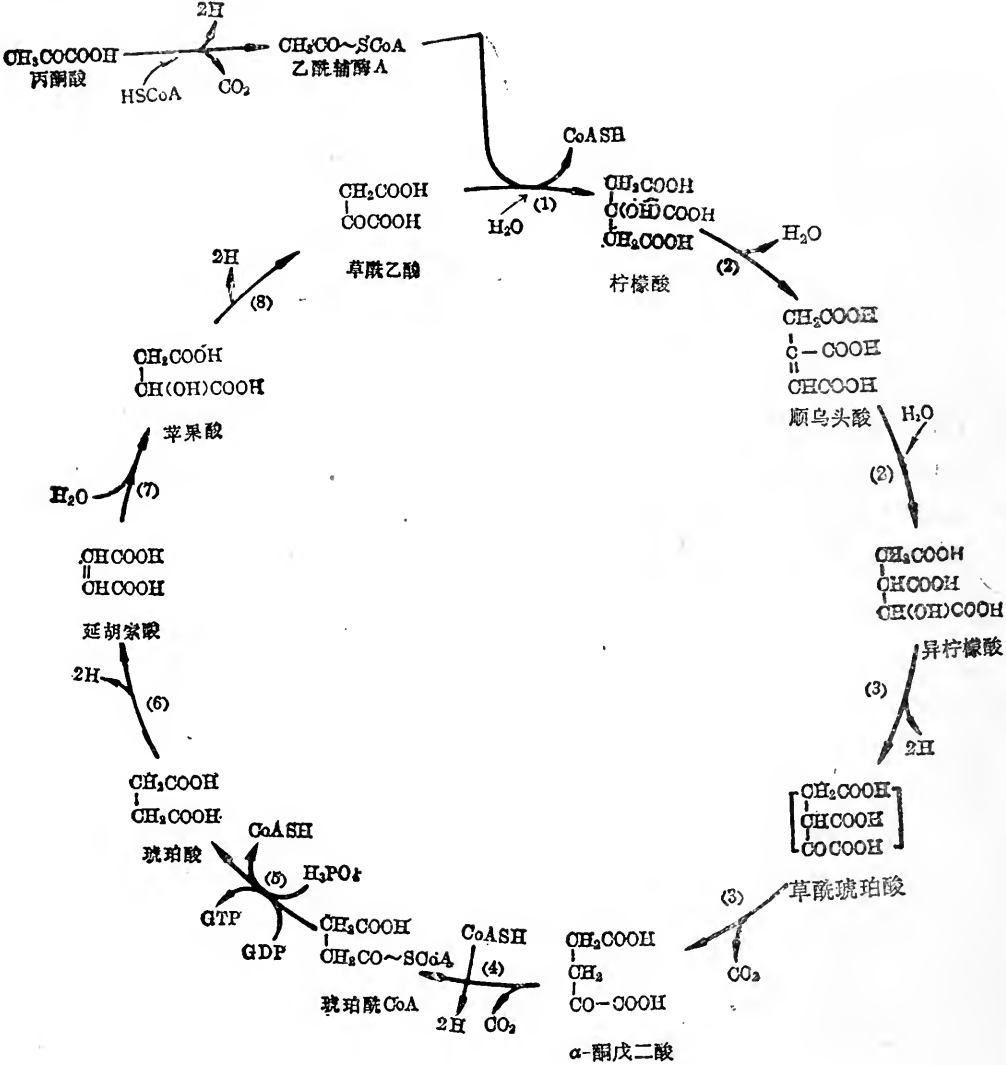


图 6-7 三羧酸循环

三羧酸循环反应过程

(1) 乙酰 CoA 与草酰乙酸缩合成柠檬酸：在柠檬酸合成酶催化下，乙酰 CoA + 草酰乙酸 + H_2O → 柠檬酸 + CoASH （先由乙酰 CoA 与草酰乙酸缩合成柠檬酰 CoA，后水解成柠檬酸和 CoA）。此反应在生理条件下是不可逆的。柠檬酸合成酶是变构酶，是三羧酸循环的一个重要调节点。

(2) 柠檬酸转变成异柠檬酸：在顺乌头酸酶催化下，柠檬酸先脱水转变为顺乌头酸，再

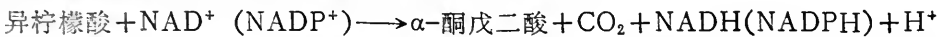
表6-3

催化三羧酸循环的酶类

反 应	酶	辅 助 因 素
(1)	柠檬酸合成酶	—
(2)	顺乌头酸酶	Fe ²⁺
(3)	异柠檬酸脱氢酶	NAD ⁺ 、Mn ²⁺ 或Mg ²⁺
(4)	α-酮戊二酸脱氢酶系	{TPP、NAD ⁺ 、CoASH. FAD、Mg ²⁺ 、硫辛酸
(5)	琥珀酸硫激酶	GDP、H ₃ PO ₄
(6)	琥珀酸脱氢酶	FAD、Fe ²⁺
(7)	延胡索酸酶	—
(8)	苹果酸脱氢酶	NAD ⁺

加入一分子水转变为异柠檬酸，均为可逆反应。柠檬酸 $\xrightleftharpoons[+H_2O]{-H_2O}$ 顺乌头酸 $\xrightleftharpoons[-H_2O]{+H_2O}$ 异柠檬酸

(3) 异柠檬酸氧化脱羧成α-酮戊二酸：其反应为：



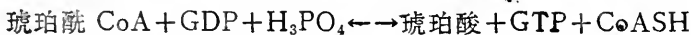
催化此反应的有两种异柠檬酸脱氢酶，一种以 NAD⁺ 为辅酶，存在于线粒体中，是一种变构酶，它是三羧酸循环中的一种限速酶，ADP 和 NAD⁺ 是变构激活剂，ATP 和 NADH 是变构抑制剂，无草酰琥珀酸中间产物；另一种是以 NADP⁺ 为辅酶，存在于线粒体及胞液中，它不是变构酶。有草酰琥珀酸中间产物。

这一反应使异柠檬酸分子上α-碳的羟基氧化成羰基，同时脱去β位羧基，通常称为β-氧化脱羧反应，是生理条件下不可逆的反应，是三羧酸循环中第二个调节点。三羧酸循环反应均在线粒体内进行，其所以在图6-7中写出草酰琥珀酸中间产物是因为心肌细胞的线粒体中含有上述两种类型的异柠檬酸脱氢酶。大多数组织的线粒体中异柠檬酸脱氢酶是以 NAD⁺ 为辅酶的。

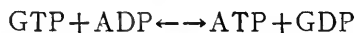
(4) α-酮戊二酸氧化脱羧成琥珀酰 CoA：α-酮戊二酸脱氢酶系催化此反应。其反应为
α-酮戊二酸 + NAD⁺ + CoASH → 琥珀酰 CoA + CO₂ + NADH + H⁺

这一酶系是由α-酮戊二酸脱氢酶、硫辛酸琥珀酰基转移酶及二氢硫辛酸脱氢酶组成的复合体，是三羧酸循环的第三个调节点，其作用模式与丙酮酸脱氢酶系相似。属不可逆的α-氧化脱羧反应。

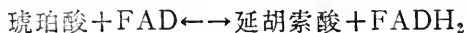
(5) 琥珀酰 CoA 转变成琥珀酸：琥珀酸硫激酶催化此反应。



这是三羧酸循环中唯一直接生成高能磷酸键化合物的反应。所生成的 GTP 经核苷二磷酸激酶催化，可转变为 ATP。



(6) 琥珀酸脱氢酶（辅基为FAD）催化琥珀酸脱氢成延胡索酸。



(7) 延胡索酸在延胡索酸酶催化下加水生成苹果酸。



(8) 苹果酸脱氢成草酰乙酸：这是三羧酸循环的最后一步，反应是由苹果酸脱氢酶催化

的。苹果酸 + NAD⁺ ← → 草酰乙酸 + NADH + H⁺

三羧酸循环的最后阶段(6-8) 是四个碳的化合物的反应, 即琥珀酸转变为草酰乙酸, 共有三步: 脱氢, 加水, 再脱氢。

三羧酸循环总结如下:

(1) 三羧酸循环是在线粒体内进行的不可逆循环, 每循环一次消耗 1 个乙酰基。循环中两次脱羧生成 2CO₂, 四次脱氢生成 4 × 2H (3NADH + 3H⁺ + 1FADH₂), 经呼吸链氧化偶联磷酸化可生 11 分子 ATP, 加上循环一次底物水平磷酸化产生的 1 分子 ATP, 故每循环一次共产生 12 分子 ATP。

(2) 三羧酸循环从草酰乙酸开始, 最后仍生成草酰乙酸, 虽其数量不变, 实际由于它参与其他物质代谢, 在不断更新。例如, 通过转氨基作用, 草酰乙酸与天冬氨酸可以相互转变。又如, 草酰乙酸可脱羧生成丙酮酸, 丙酮酸也可经丙酮酸羧化酶催化生成草酰乙酸。三羧酸循环总结见图 6-8。

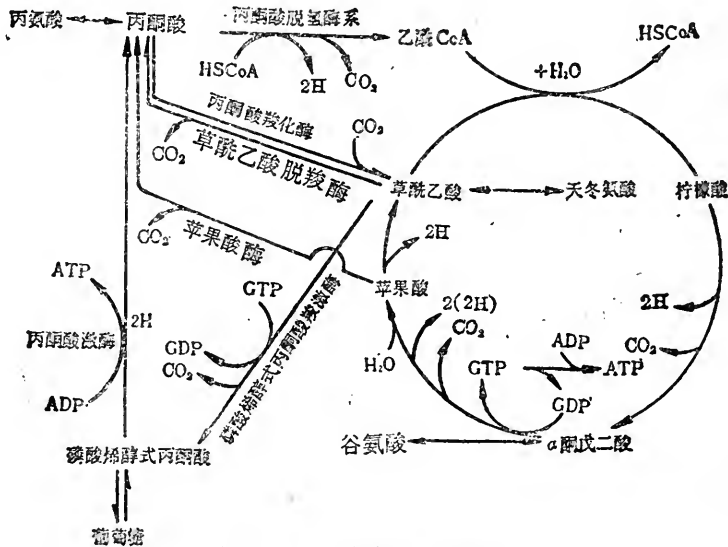


图 6-8 三羧酸循环总结图

2. 有氧氧化的生理意义

(1) 释放大量能量: 糖有氧氧化的主要生理功能是氧化供能。在有氧条件下每摩尔葡萄糖完全氧化可生成 38 (36)mol ATP (若从糖原的葡萄糖单位开始, 每摩尔可生成 39 (或 37)mol ATP, 而酵解仅生成 2(或3)mol ATP, 约为糖酵解的 18~19 倍。葡萄糖有氧氧化生成 ATP 的情况见表 6-4。

糖的有氧氧化不但产能效率高, 而且逐步释能, 并逐步贮存于 ATP 分子中, 能的利用率极高。

人体组织, 除成熟的红细胞外, 均可进行糖的有氧氧化, 缺氧时则进行酵解, 氧充足时酵解减弱。这种在有氧条件下糖酵解被抑制的现象称巴斯德效应 (Pasteur Effect)。巴斯德效应并非所有细胞代谢的普遍规律。例如, 肿瘤细胞及一些生长迅速的细胞, 即使供氧充足仍进行着旺盛的酵解, 这可能与胞液中迅速合成蛋白质消耗大量 ATP 有关。

(2) 糖有氧氧化, 特别是三羧酸循环, 也是脂肪和蛋白质在体内氧化分解的必经途径:

表 6-4

葡萄糖有氧氧化生成的ATP

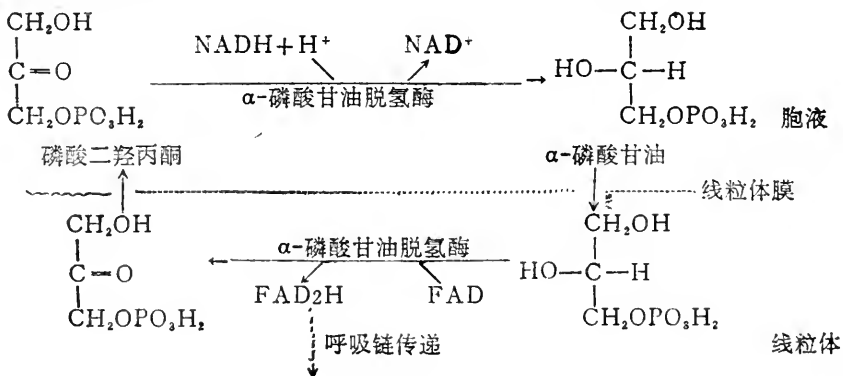
氧化阶段	主要反应过程	生成ATP数
葡萄糖 ↓ 氧化分解 ↓ 丙酮酸 ↓ 乙酰CoA ↓ 三羧酸循环 ↓ CO ₂ +H ₂ O	葡萄糖 → 3-磷酸葡萄糖	-1
	6-磷酸葡萄糖 → 1,6-二磷酸果糖	-1
	2 × [3-磷酸甘油醛 + NAD ⁺ + H ₃ PO ₄ → 1,3-二磷酸甘油酸 + NADH + H ⁺]	3 × 2 (或 2 × 2)*
	2 × [1,3-二磷酸甘油酸 + ADP → 3-磷酸甘油酸 + ATP]	1 × 2
	2 × [磷酸烯醇式丙酮酸 + ADP → 丙酮酸 + ATP]	1 × 2
	2 × [丙酮酸 + NAD ⁺ + 辅酶A → 乙酰CoA + CO ₂ + NADH + H ⁺]	3 × 2
	2 × [异柠檬酸 + NAD ⁺ → α-酮戊二酸 + NADH + H ⁺]	3 × 2
	2 × [α-酮戊二酸 + NAD ⁺ + CoA → 琥珀酰CoA + CO ₂ + NADH + H ⁺]	3 × 2
	2 × [琥珀酰CoA + ADP + H ₃ PO ₄ → 琥珀酸 + ATP + CoA]	1 × 2
	2 × [琥珀酸 + FAD → 延胡索酸 + FADH ₂]	2 × 2
2 × [苹果酸 + NAD ⁺ → 草酰乙酸 + NADH + H ⁺]	3 × 2	
合 计		38 (或 36)

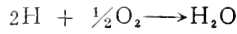
* 因胞液中2(NADH+H⁺)的2×2H进入线粒体内方式不同,氧化磷酸化后生成4或6ATP详见穿梭作用。

三大物质通过各自的特有方式转变成三羧酸循环的中间产物,再进入循环而氧化成二氧化碳和水。此外,三大物质通过三羧酸循环的中间产物而彼此联系。因此,三羧酸循环不仅是三大物质氧化供能的共同途径,而且也是它们相互转变的枢纽。

*上面已经提到由于胞液中2(NADH+H⁺)的2×2H进入线粒体内方式不同,氧化磷酸化后生成4或6ATP。下面就两种穿梭作用作介绍。

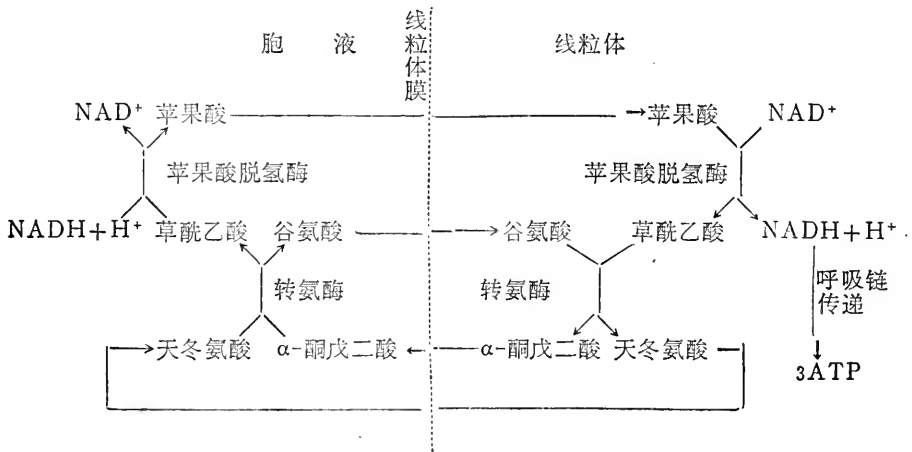
α-磷酸甘油穿梭作用:糖酵解在胞液内进行,其中3-磷酸甘油醛或乳酸两者脱氢时也都在胞液里产生了NADH+H⁺,线粒体膜不容许NADH+H⁺透过,故NADH+H⁺是不能直接进入线粒体内氧化,须借助于α-磷酸甘油穿梭作用透过线粒体膜,将NADH+H⁺中2H携入线粒体内再通过呼吸链的电子传递氧化成水,产生二分子ATP。磷酸甘油穿梭的反应过程首先在以NAD为辅酶的α-磷酸甘油脱氢酶催化下,磷酸二羟丙酮被还原成α-磷酸甘油。α-磷酸甘油可进入线粒体,并在线粒体内经FAD为辅基的α-磷酸甘油脱氢酶催化,使α-磷酸甘油再脱氢氧化成磷酸二羟丙酮。后者又扩散返入胞液,再继续起着传递氢的作用。须注意线粒体内的α-磷酸甘油脱氢酶是一种以FAD为辅基的脱氢酶(与胞液中α-磷酸甘油脱氢酶以NAD为辅酶不同)。因此,胞液中NADH+H⁺转变为线粒体内的FADH₂,只产生2分子ATP。前述总反应一分子葡萄糖彻底氧化可生成38分子ATP。严格说实际生成36分子ATP,因为胞液中α-磷酸甘油醛脱氢生成NADH+H⁺进入线粒体须通过α-磷酸甘油穿梭作用转变为FADH₂,其中2H经呼吸链氧化只生成2分子ATP。α-磷酸甘油穿梭作用如下:





苹果酸穿梭作用：体内还有一个苹果酸穿梭系统，即胞液中的NADH+H⁺，在苹果酸脱氢酶作用下，将NADH+H⁺移交给草酰乙酸，生成苹果酸。苹果酸能穿过线粒体内膜，进入线粒体，随即在线粒体中的苹果酸脱氢酶作用下，氧化成草酰乙酸。这一反应所放出的2H则由NAD⁺接受而变成NADH+H⁺，并通过呼吸链氧化产生3分子ATP。然而草酰乙酸不能直接透过线粒体膜返回胞液，必须受谷-草转氨酶作用转变成天冬氨酸与α-酮戊二酸，才能穿过线粒体膜，再进入胞液。可见胞液内产生的NADH+H⁺，通过苹果酸穿梭系统进入线粒体内，沿着呼吸链受到氧化时，就可产生3分子ATP。

苹果酸穿梭作用如下：



三、磷酸戊糖通路 (磷酸己糖旁路)

糖的有氧氧化和糖酵解是糖分解代谢的主要途径。此外，还有一些代谢旁路，其中以磷酸戊糖通路比较重要。这条旁路的优点是可以不经过三羧酸循环而使葡萄糖或糖原氧化分解，并生成NADPH+H⁺和磷酸核糖(戊糖)，故称磷酸戊糖通路。许多组织的细胞液中都存在这条通路。

*1. 磷酸戊糖通路的简要过程(图6-9) 第一步反应和糖酵解或有氧氧化相同。首先葡萄糖被磷酸化成6-磷酸葡萄糖。在6-磷酸葡萄糖脱氢酶等催化下，6-磷酸葡萄糖脱氢加水生成6-磷酸葡萄糖酸，后者在酶催化下脱氢和脱羧生成5-磷酸核酮糖，再由不同的酶催化成为5-磷酸核糖和5-磷酸木酮糖。5-磷酸核糖和5-磷酸木酮糖，再经过一系列化学反应，生成3-磷酸甘油醛和6-磷酸果糖，这样又可进入糖酵解或有氧氧化通路进行分解代谢。上述过程中脱下的氢均以NADP⁺(辅酶II)为受氢体，生成NADPH+H⁺(还原型辅酶I)。

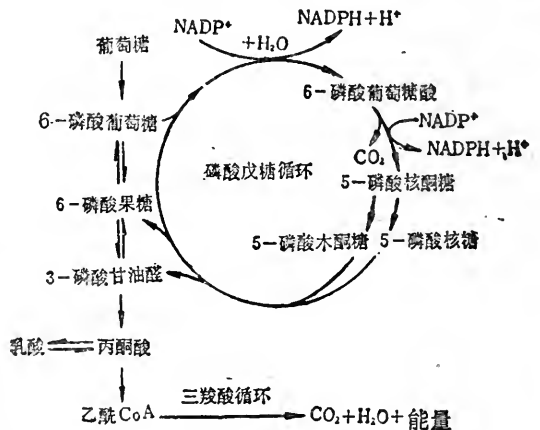


图 6-9 磷酸戊糖通路简图

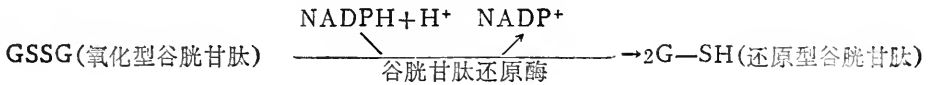
*2. 磷酸戊糖通路的生理意义

(1) 磷酸核糖的生成：磷酸戊糖通路是机体利用葡萄糖生成5-磷酸核糖的唯一代谢途径。5-磷酸核糖是合成各种核苷酸和核酸的重要原料。由于核酸参与蛋白质的合成，故繁殖旺盛或损伤后修补再生作用强的组织，如心肌和肝脏等组织中磷酸戊糖通路活跃。

(2) NADPH的生成：此通路生成的NADPH主要功用有三：

①作为某些重要物质的供氢体：如脂肪酸、胆固醇和类固醇激素的生物合成需要大量的NADPH。故在合成脂类及类固醇比较旺盛的脂肪组织、肾上腺皮质、性腺及哺乳期的乳腺等组织中，磷酸戊糖通路进行得比较活跃。当心肌和肝脏缺血时，由于缺氧，此通路相对增强，甚至由于NADPH生成增加，脂肪合成增多，可发生心肌脂肪性变和脂肪肝。

② NADPH是谷胱甘肽还原酶的辅酶：氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原成还原型的谷胱甘肽(GSH)需NADPH，这对于维持细胞还原型谷胱甘肽的正常含量有重要作用。因为，G-SH有抗氧化剂作用，能保护含巯基(-SH)酶类的活性，主要使巯基(活性基团)免被氧化而失活。

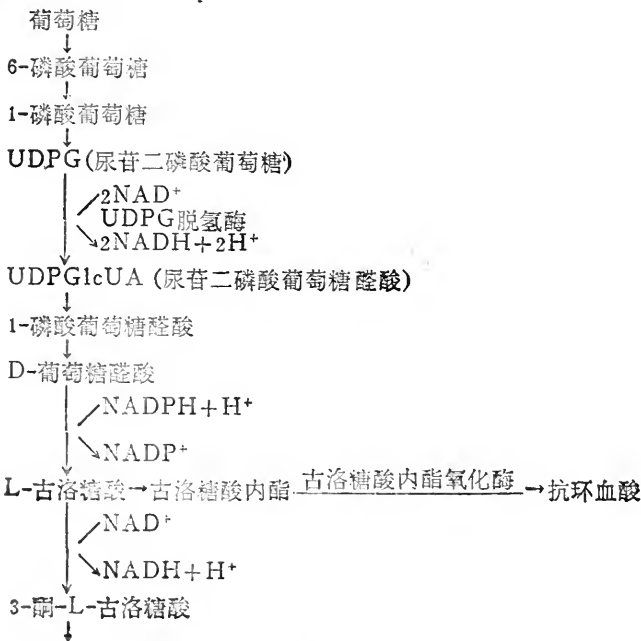


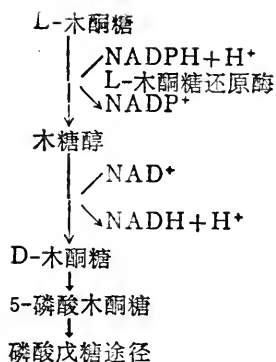
③ NADPH维持红细胞完整性：因为，它可使红细胞中G-SH维持一定浓度，G-SH可保护红细胞膜上蛋白质和酶类，使其活性基团(-SH)免遭氧化失活，故能保持红细胞的完整性，进行正常代谢。有一种遗传性6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症，因磷酸戊糖通路发生障碍，不能产生NADPH，因而G-SH含量很低，患者红细胞很易破坏而发生溶血性贫血和溶血性黄疸。已知葡萄糖6-磷酸脱氢酶的遗传性缺乏有数种类型，所有类型都是对某些药物易感，导致溶血。给葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺乏的病人使用8-氨基喹啉、砷类、磺胺等药物，会造成GSH的平均水平迅速下降。丙酮酸激酶缺乏症患者由于糖酵解受障，故影响红细胞的能量来源，也可出现溶血。

四、糖醛酸途径

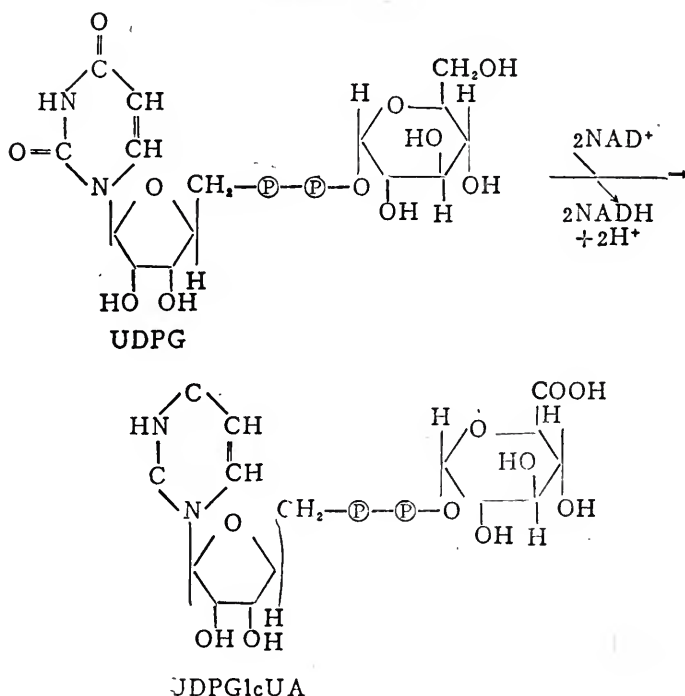
糖醛酸途径是指葡萄糖经过葡萄糖醛酸衍生物转变为5-磷酸戊酮糖的代谢途径。

糖醛酸的代谢途径简示如下：





这个途径的一个关键性中间产物是尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGlcUA)，即所谓“活性”葡萄糖醛酸，从UDPG经UDPG脱氢酶催化下氧化成尿苷二磷酸葡萄糖醛酸的过程见下面反应式。



在真核细胞进化过程中，UDPGlcUA可经上述反应过程生成抗坏血酸，即维生素C。但是灵长类和许多鱼类因长期摄取富于抗坏血酸的食物，已经不再能合成抗坏血酸。因为灵长类缺乏古洛糖酸内酯氧化酶的缘故。

对人来说，糖醛酸途径的主要生理意义在于生成“活化”的葡萄糖醛酸即UDPGlcUA。葡萄糖醛酸是蛋白多糖的重要组成部分，如透明质酸、硫酸软骨素、肝素等多糖分子中的葡萄糖醛酸基即由其提供。它也是一种重要的结合解毒剂，它的半缩醛羟基既可与羧基结合成葡萄糖醛酸酯，又可与醇基以醚式结合，所以可与许多代谢产物(胆红素等)、药物及毒物结合，促进其排出。

一种原发性戊糖尿症是由于此途径中L-木酮糖还原酶的先天性缺乏导致L-木酮糖堆积而自尿中排出。

糖醛酸代谢要消耗 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (同时生成 NADH)，而磷酸戊糖代谢途径可生成 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ，因此二者有密切的关系，当磷酸戊糖代谢途径发生障碍时，必然会影响糖醛酸代谢的顺利进行。

现将糖的有氧氧化、糖酵解、磷酸戊糖通路及糖醛酸代谢的相互关系归纳如下图(图6-10)。

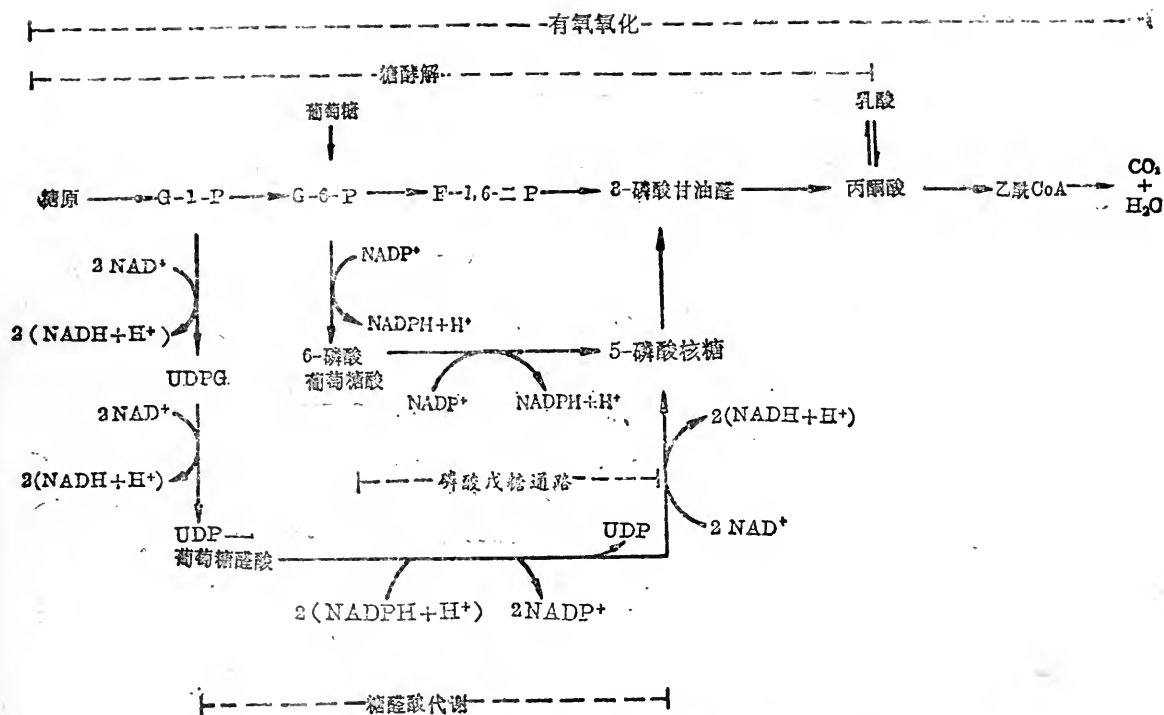


图 6-10 糖的有氧氧化、糖酵解、磷酸戊糖通路及糖醛酸代谢的相互关系

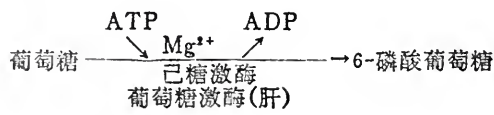
第四节 糖原的合成与分解

糖原是人体细胞贮存糖的主要形式。当葡萄糖充足时，组织细胞可摄取葡萄糖合成糖原，其中肝脏和肌肉贮存的糖原较多，分别称为肝糖原和肌糖原(正常成人肝糖原总量约 100 克，肌糖原 200~400 克)。在细胞需要能量时，糖原被分解，这对维持血糖浓度、保证供给组织活动所需的能量起重要作用。

一、糖原的合成

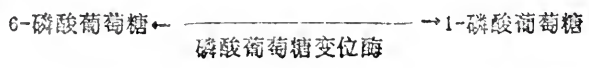
体内由葡萄糖合成糖原的过程称为糖原合成。糖原是由许多葡萄糖组成的带有许多分支的大分子多糖，其直链部分借 α -1,4 糖苷键相连，分支处则以 α -1,6 糖苷键相连。糖原合成的反应过程如下：

1. 6-磷酸葡萄糖的生成

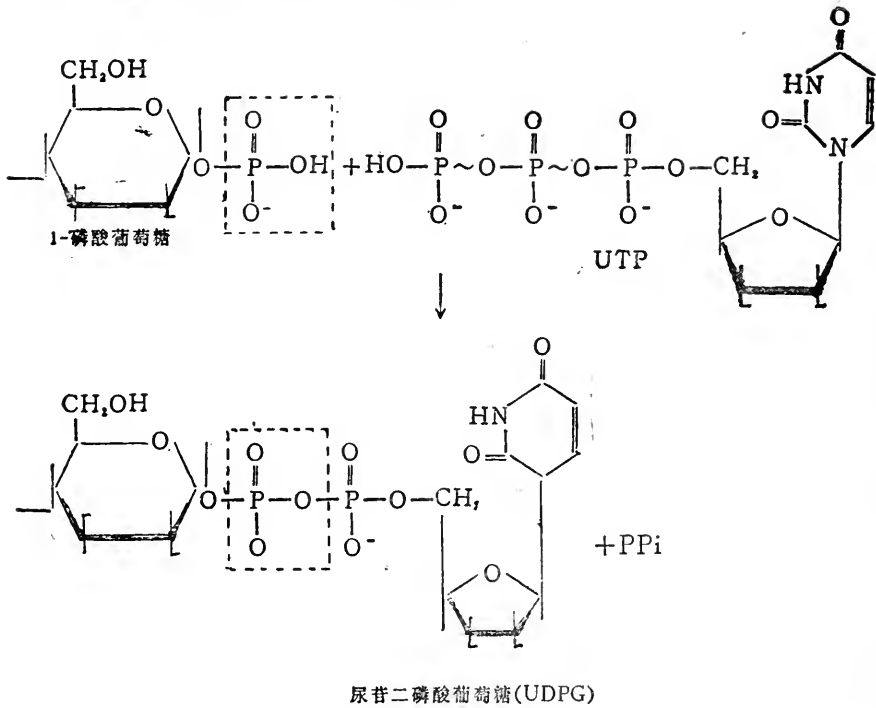


这步反应与葡萄糖酵解的第一步反应相同。

2. 1-磷酸葡萄糖的生成



3. 尿苷二磷酸葡萄糖 (UDPG) 的生成



在 UDPG 焦磷酸酶催化下,1-磷酸葡萄糖与三磷酸尿苷 (UTP)作用生成 UDPG, 释放出焦磷酸 (PPi)。

4. 糖原的生成 糖原合成时需先有微量小分子糖原为“引子”, 在糖原合成酶(为控制糖原合成的限速酶)催化下, 使 UDPG 中活性葡萄糖逐步加到糖原“引子”的分支上。新加入的葡萄糖残基以 α -1,4-糖苷键连于糖原“引子”的非还原端, 并可同时在糖原“引子”的几个分支末端的非还原端增加葡萄糖残基。这样, 糖原的直链部分逐渐延长。当各支链的葡萄糖残

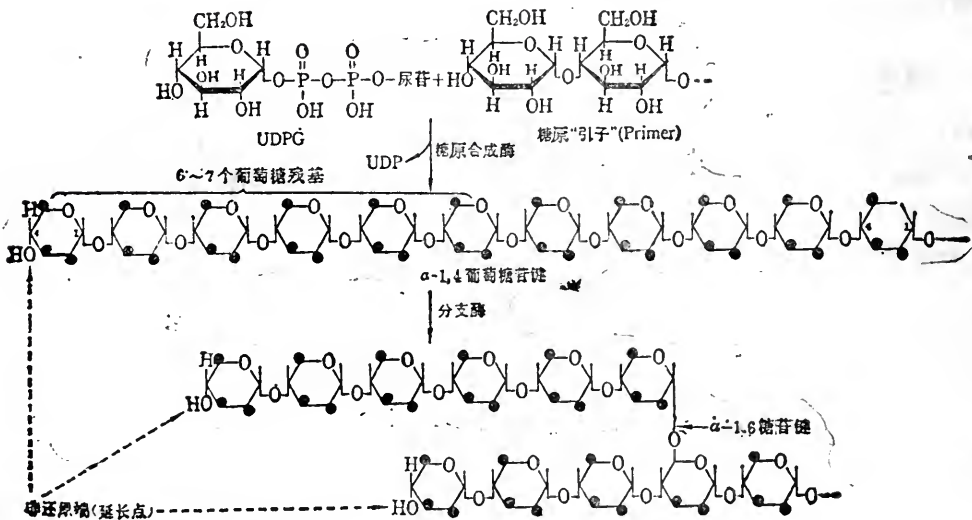


图 6-11 糖原合成过程

基延长到适当的长度后，即开始在分支酶催化下，使距非还原端约6~7个葡萄糖单位的糖链上的 α -1,4-糖苷键转变成 α -1,6-糖苷键（分支处），从而使糖原分子每隔8~12个葡萄糖残基即出现一个支链（图6-11）。

糖原合成过程中每增加1个葡萄糖单位需消耗2个高能磷酸键，即在葡萄糖磷酸化成为6-磷酸葡萄糖时消耗1分子ATP，在1-磷酸葡萄糖经UDPG合成糖原时又消耗1分子UTP($UDP+ATP \rightarrow UTP+ADP$)，故合成糖原时每增加1 mol葡萄糖共消耗2 mol ATP。

• 其他单糖合成糖原途径如甘露糖和果糖经己糖激酶催化分别磷酸化为6-磷酸甘露糖和6-磷酸果糖，果糖亦可经肝脏或肌肉中专一的果糖激酶催化生成1-磷酸果糖。半乳糖经肝脏中半乳糖激酶催化生成1-磷酸半乳糖。这些磷酸单糖在有关的酶连续催化下，均可转变为1-磷酸葡萄糖。1-磷酸葡萄糖即可按糖原合成步骤生成糖原或在肝脏水解成为葡萄糖（图6-12）。

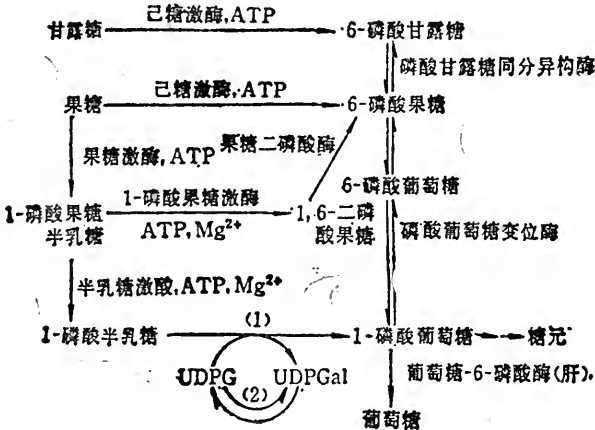


图 6-12 其他单糖合成糖原途径

UDPG: 尿苷二磷酸葡萄糖 UDPGal, 尿苷二磷酸半乳糖
 (1) 1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶 (2) 半乳糖-4-表异构酶

二、糖原的分解

糖原分解成葡萄糖的过程称糖原分解。糖原在无机磷酸存在下，经磷酸化酶催化，从糖原分子非还原端的 α -1,4-糖苷键开始逐步地磷酸解，释放出1-磷酸葡萄糖，直至生成极限糊精(α -1,6-分支点两侧各剩下4个葡萄糖残基)。1-磷酸葡萄糖经磷酸葡萄糖变位酶催化生成6-磷酸葡萄糖。最后，在肝脏所特有的葡萄糖-6-磷酸酶催化下，水解成葡萄糖。极限糊精中 α -1,6-分支点两侧葡萄糖上所连接的三糖残基，经寡(1,4 \rightarrow 1,4)葡聚糖转移酶催化转移到另一支链上，以 α -1,4-糖苷键连接于支链末端葡萄糖残基上。然后，经脱枝酶催化，将1,6-糖苷键上的葡萄糖水解出来。糖原分解过程如图6-13所示。

糖原合成与分解的生理意义 由于人的进食时间是间断的，餐后血糖升高，必须贮存一定量糖以备不进食时的生理需要。糖原是糖的贮存形式，进食后过多的糖可在肝和肌肉等组织中合成糖原贮存起来，以防血糖浓度过高。肝糖原不仅可从葡萄糖、果糖及半乳糖等生成，还可从甘油、乳酸和生糖氨基酸等非糖物质合成，这种由非糖物质合成肝糖原的作用称为糖异生作用。肝糖原不仅可分解氧化供应肝脏本身活动所需能量，还可分解成血糖，供其他组织氧化利用。肌糖原虽可由血糖生成，却不能在肌肉中分解成血糖。当肌肉活动剧烈时，肌糖原除可氧化供能外还产生大量乳酸，经血循环到肝脏，经糖异生转变成肝糖原，后者再分解

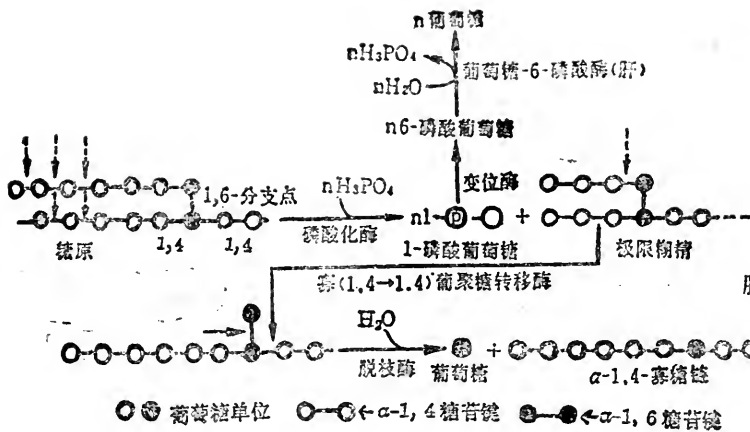


图 6-13 糖原分解过程

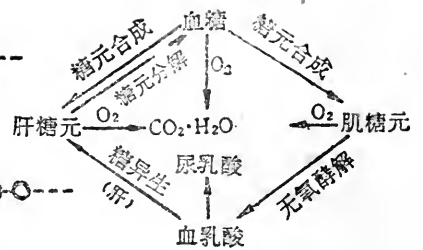


图 6-14 乳酸循环(Cori氏循环)

为血糖，供全身组织氧化利用。此外，尚有少量乳酸由肾排出。上述肌糖原→血乳酸→肝糖原→血糖→肌糖原的循环变化过程，称为乳酸循环（Cori氏循环）(图 6-14)。

第五节 糖异生作用

甘油、乳酸和某些氨基酸等非糖物质转变为糖原或葡萄糖的过程称糖原异生作用或糖异生作用。在生理条件下肝脏是糖异生的主要器官，饥饿和酸中毒时肾脏也成为其重要器官。

一、糖异生的途径

糖异生作用基本上是糖酵解的逆过程。由于糖酵解反应大部分是可逆的，只有己糖激酶（肝中主要为葡萄糖激酶）、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶三种关键酶所催化的反应为不可逆反应，必须经过特异的酶催化才能逆行，实现糖异生作用。

1. 丙酮酸羧化支路 丙酮酸转变为磷酸烯醇式丙酮酸，这是糖酵解中由丙酮酸激酶催化反应的逆过程。它必须经过由两个反应组成的丙酮酸羧化支路绕道完成。先是从生物素为辅酶的丙酮酸羧化酶催化丙酮酸生成草酰乙酸，生物素在反应中是活性 CO_2 的传递体。再由磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶催化生成磷酸烯醇式丙酮酸，同时释放出 CO_2 。(图 6-15)

2. 底物循环 由己糖激酶和磷酸果糖激酶催化的两个不可逆反应的逆过程，分别由葡萄糖-6-磷酸酶和果糖二磷酸酶催化。这种由催化单向反应的酶催化两个底物互变的循环称“底物循环”。

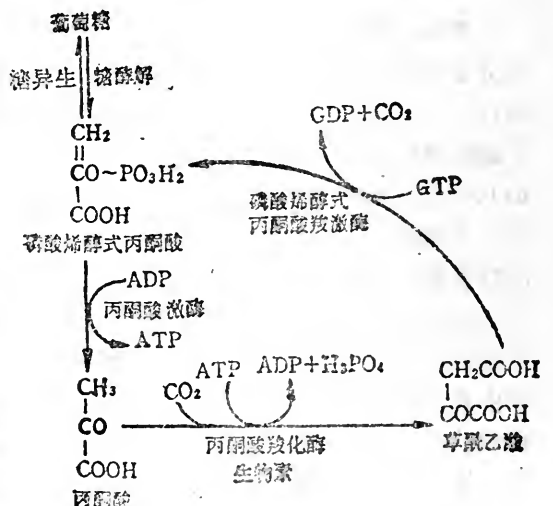
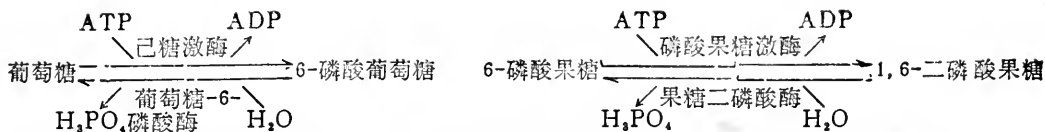


图 6-15 丙酮酸羧化支路



当然，丙酮酸羧化支路的两步反应和丙酮酸激酶催化的反应也是一种底物循环。

二、糖异生的生理意义

1. 在饥饿情况下保证血糖浓度的相对恒定 这对保证某些主要依赖葡萄糖供能的组织具有重大意义。体内有些组织消耗糖量很大，例如人脑每天约消耗 120 克，肾髓质、血细胞及视网膜等约 40 克，休息状态的肌肉每天也消耗 30~40 克，仅这几个组织的消耗量每天即达 200 克左右。可是人体储存的可供全身利用的糖仅 150 克左右（肌糖原只供肌肉本身氧化供能），如果仅靠肝糖原的分解维持血糖浓度，则不到 12 小时即全部耗尽，由此可见糖异生作用的重要性。

2. 糖异生作用与乳酸的利用有密切关系 在某些生理和病理情况下，例如剧烈运动、循环呼吸机能障碍时，肌肉糖酵解生成大量乳酸，乳酸经血液运到肝脏，可再合成肝糖原和葡萄糖。这对于回收乳酸分子中的能量，更新肝糖原，防止乳酸性酸中毒的发生等都有一定意义。

3. 协助氨基酸代谢 某些氨基酸脱氨基产生的 α -酮酸（如丙酮酸、草酰乙酸）可通过糖异生作用转变为糖。因此糖异生作用，也有利于氨基酸的分解代谢。

第六节 血 糖

血液所含的糖主要是葡萄糖，简称血糖。正常人空腹血糖浓度是相当恒定的，为 4.44~6.67 mmol/L (80~120mg/dl)。餐后血糖稍高，不久即恢复正常。在短期内没有糖吸收入体内时，血糖也可维持正常水平。为什么在生理变动的情况下，血糖含量能经常地维持在一定范围？这是由于血糖有许多来源和去路，这些来源和去路在神经、激素及某些器官的调节下，使血糖处于动态平衡状态。

一、血糖的来源和去路

(一) 血糖的来源

1. 食物中的糖 从糖类食物消化吸收来的葡萄糖或其他单糖（如果糖、半乳糖等）在肝中转变成的葡萄糖，为血糖的主要来源。

2. 肝糖原的分解 肝糖原分解生成的葡萄糖进入血循环成为血糖。

(3) 肝中糖异生作用 许多非糖物质，如甘油、乳酸、某些氨基酸等可在肝脏中转变成葡萄糖而进入血循环。

(二) 血糖的去路

1. 氧化分解供能 血糖进入全身组织细胞中氧化分解成 CO_2 和水，释放大量能量。

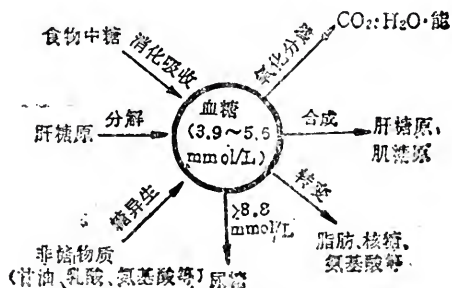


图 6-16 血糖来源与去路

2. 合成糖原 血糖进入肝脏、肌肉等组织后，可以合成肝糖原和肌糖原而被贮存。

3. 转变为非糖物质和其他糖类 血糖在各组织中可转变为非糖物质如脂肪和某些氨基酸，也可转变为核糖、脱氧核糖、氨基多糖等其他单糖。

血糖的来源和去路保持着动态平衡，这对维持血糖浓度恒定很重要，特别是对大脑、红细胞等主要依靠糖氧化供能的组织有重要意义。因为，它们不能储存糖原，必须不断摄取血糖维持其功能活动。若血糖浓度太低，可引起低血糖昏迷；如血糖浓度过高，超过了肾小管对糖重吸收能力时，即可出现糖尿。血糖的来源与去路总结于图 6-16。

二、血糖浓度的调节

正常情况下，血糖的来源与去路保持动态平衡，故血糖浓度相对恒定，以维持全身组织糖代谢正常。血糖浓度之所以能维持恒定，是因为有神经、激素及肝、肾等器官的调节。调节血糖浓度的机理简述如下。

1. 肝脏调节 肝脏是调节血糖浓度的主要器官。它的作用是通过糖原的合成与分解及糖异生作用来实现的。当血糖浓度高于正常时，肝糖原合成作用加强（肝细胞可储存糖原高达肝重的 5~10%），糖异生作用减弱，使血糖降低；当血糖浓度低于正常时，肝糖原分解作用加强，并可使非糖物质经糖异生作用合成葡萄糖，以提高血糖。当然，肝脏对血糖浓度的调节是在神经、激素的控制下进行的。

2. 肾脏调节 肾脏的排糖机构犹如一个阀门，肾脏所能保持的最高血糖浓度称为肾糖阈。血糖浓度 $8.88\sim 9.99\text{ m mol/L}$ ($160\sim 180\text{ mg/dl}$) 是肾的排糖阈值。正常人血糖浓度低于肾糖阈值，肾小管能重吸收肾小球滤液中所含有的葡萄糖，回收到血液中，所以正常人尿中不含葡萄糖。若血糖浓度高于肾的排糖阈值，从肾小球滤出的糖过多，就不能全被肾小管重吸收入血，故高血糖患者出现尿糖。肾糖阈是可以变动的，如长期糖尿病患者肾的排糖阈值比健康人稍高。

3. 神经系统在整体水平上可直接或间接地调节血糖浓度 神经系统的直接调节作用：例如，血糖浓度低于 $3.89\sim 4.44\text{ m mol/L}$ ($70\sim 80\text{ mg/dl}$) 时，情绪激动、过度兴奋、电流刺激通往肝脏的交感神经或刺激延脑第四脑室，均可引起延脑“糖中枢”的反射性兴奋。这种兴奋由中枢神经系统传至肝脏，促使一部分糖原分解成葡萄糖，释放入血，增高血糖。当血糖浓度恢复到正常水平时，则神经系统发出的冲动减弱，糖原分解减慢。中枢神经还可通过神经递质影响激素的分泌来间接调节糖代谢。激素对糖代谢的调节起着重要作用。在中枢神经系统统一支配下，各种激素相互配合，又相互制约，调节糖代谢，维持血糖浓度恒定。

使血糖降低的激素有胰岛 β 细胞分泌的胰岛素（它是唯一降低血糖浓度的激素）；使血糖升高的激素主要有胰岛 α -细胞分泌的胰高血糖素，肾上腺髓质分泌的肾上腺素及皮质分泌的糖皮质激素，脑垂体前叶分泌的生长素，以及甲状腺分泌的甲状腺激素等。它们对血糖的调节主要是通过对糖代谢各主要途径的影响而实现的（见表 6-5）。

表 6-5

激素对血糖含量的影响

降低血糖的激素		升高血糖的激素	
胰 岛 素	1. 促进葡萄糖通过大多数组织的细胞膜进入细胞 2. 诱导葡萄糖激酶(肝)、磷酸果糖激酶、丙酮酸激酶的生成, 促进糖的氧化利用 3. 抑制糖异生作用(抑制糖异生的四种限速酶) 4. 增强糖元合成, 抑制糖原分解 5. 促进糖转变为脂肪	胰 糖 高 血 素	1. 促进肝糖原分解成血糖 2. 促进糖异生
		肾 上 腺 素	1. 促进肝糖原分解成血糖 2. 促进糖异生 3. 促进肌糖原酵解成乳酸
		糖 皮 质 激 素	1. 抑制肌肉及脂肪组织摄取葡萄糖, 加速肝外组织蛋白质、脂肪的分解 2. 促进糖异生(诱导肝细胞合成糖异生的关键酶)
		生 长 素	抗胰岛素作用
		甲 状 腺 素	1. 促进小肠吸收单糖 2. 促进肝糖原分解及糖异生 3. 促进糖的氧化分解, 使血糖降低(作用小)。总的趋势使血糖升高 }使血糖升高(作用大)

第七节 糖代谢紊乱

神经系统功能紊乱、内分泌失调、肝肾功能障碍以及酶的遗传性缺损等, 均可引起糖代谢失常。糖代谢失常可表现为血糖浓度改变, 但偶尔出现血糖浓度改变不能认为是糖代谢障碍, 只有在血糖浓度持续改变或耐糖曲线异常时才反映糖代谢失常。

一、低血糖

低血糖多见于胰岛 β 细胞增生或发生癌瘤等, 使胰岛素分泌增多, 治疗时应用胰岛素过量, 脑下垂体或肾上腺皮质功能减退, 对抗胰岛素的激素分泌减少, 以及长期不能进食或严重肝脏疾病等。当血糖浓度低于 $3.33\sim 3.89\text{ m mol/L}$ ($60\sim 70\text{ mg/dl}$)时可能出现“低血糖症”, 其表现是饥饿感、四肢无力以及因低血糖刺激而引起的交感神经兴奋和肾上腺素分泌增加的症状, 如面色苍白、心慌、多汗等。

大脑对低血糖比较敏感。因为脑组织功能活动所需的能量主要来自糖的氧化, 但脑组织含糖原极少, 需不断从血液中摄取葡萄糖氧化供能。当血糖浓度过低时, 脑组织因缺乏能源而发生功能障碍, 出现头昏、心悸、饥饿感及冷汗等。若血糖继续下降至低于 2.48 m mol/L (45 mg/dl), 就会严重影响脑的功能, 出现惊厥或昏迷, 一般称为“低血糖昏迷”或“低血糖休克”。临床治疗时, 只需及时给病人静脉注入浓葡萄糖溶液, 就会得到缓解。

二、高血糖及糖尿

空腹时血糖浓度超过 7.22 m mol/L (130 mg/dl)称为高血糖。血糖超过肾糖阈 $8.88\sim 9.99\text{ m mol/L}$ ($160\sim 180\text{ mg/dl}$)时则出现糖尿。凡使血糖升高的激素分泌过多, 都可引起高血糖和糖尿。

有些情况下可出现暂时性高血糖和糖尿。例如, 正常人一次食入大量的糖(相当 200 g 以上的葡萄糖)时, 血糖来源大大超过去路, 血糖就会显著升高, 并超过肾糖阈, 出现糖尿, 称为“饮食性糖尿”; 当情绪激动, 交感神经兴奋使肾上腺素分泌增加, 后者加速糖原分解, 也会出现高血糖和糖尿, 称为“情感性糖尿”。这些都属于生理性的高血糖及糖尿, 经过一定时间或情绪平静后即可恢复正常。另外, 某些肾病患者由于

肾小管重吸收功能减低，肾糖阈下降，以致肾小球滤液中正常浓度的葡萄糖不能完全重吸收，也可出现糖尿，称为“肾性糖尿”。这种肾病患者除严重者外，其空腹血糖浓度一般正常，糖代谢无根本性紊乱。少数妊娠妇女肾糖阈的暂时性降低，也可出现肾性糖尿。老年人胰岛 β 细胞数及胰岛素受体数量均减少，故胰岛素分泌量减少，作用减弱，且肌肉萎缩，致使糖氧化作用减少，血糖含量升高。同时，肾功能减退，肾糖阈降低，因此往往持续出现糖尿。这些都属于生理性高血糖及糖尿。前者经过一定时间即恢复正常，后者是生理性老化现象，均不属于糖尿病。因此，临床上遇到高血糖或糖尿现象时，必须详细检查，具体分析，得出正确的诊断。

三、糖尿病

持续性高血糖和糖尿多见于糖尿病。糖尿病在祖国医学中属于“消渴症”。中医对消渴症的病因病理、临床表现、治则及并发症等都有了详细的记载和分析。在病因方面，认为本病的发生与过食肥甘、情志失调和烦劳过度有密切关系。如《素问·奇病论》说：“其人数食甘美而多肥，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴”。《千金方》说：“凡积久饮酒，未有不成消渴”。《河间六书》尚有“耗乱精神，过违其度”之说。《素问·阴阳别论》谓：“二阳结谓之消。胃与大肠俱热结则成三消之症，多饮而渴不止为上消，多食而饥不止为中消，多溲而膏浊不止为下消。”东汉张仲景在《金匱要略》中认为胃热肾虚是导致消渴的主要机理。对消渴症的临床表现在《金匱要略》中已明确地指出本病的特点是“三多”症状，有“消谷”（多食），“以饮一斗，小便一斗”（多饮、多尿）。中医对治疗糖尿病的基本疗法——控制饮食早有认识，并给予足够的重视。如金《儒门事亲》说：“不减滋味，不戒嗜欲，不节喜怒，病已而复作。能从此三者，消渴亦不足忧矣”。中医把控制饮食的治疗方法，称“谷药”，并指出有良好的治疗作用，称作“真良药”。明代《古今医统》有治疗消渴症必须“薄滋味”的论述。古代文献中对糖尿病的并发症也有正确的记载。如《诸病源候论》说：“其病变多发痼疽”。又如金刘完素说：“夫消渴者，多变聋盲目疾”。

现代医学认为糖尿病是由于血糖来源增多，去路减少，来源与去路之间失去动态平衡，出现高血糖、糖尿，这与糖代谢的神经体液调节失常密切相关。例如，胰岛 β -细胞功能减低，胰岛素分泌量不足或相对不足，或其靶细胞膜上胰岛素受体数量不足、亲和力降低或由于胰高血糖素分泌过量等均可引起糖尿病。胰岛 β 细胞功能减低的原因可能是多源性的，如基因遗传缺陷、病毒感染和自身免疫反应等。糖尿病患者糖的氧化发生障碍，机体所需能量不足，故患者感到饥饿而多食；多食进一步使血糖升高；血糖升高超过肾糖阈时出现糖尿；糖的大量排出必然带走大量水分故引起多尿；多尿失水过多，血液浓缩引起口渴，因而多饮；由于糖氧化供能发生障碍，大量动员体内脂肪及蛋白质氧化供能，严重时因消耗过多，身体逐渐消瘦，体重减轻。因此，糖尿病患者除表现出高血糖及糖尿外，尚有“三多一少”的症状。所谓“三多一少”即多食、多饮、多尿和体重减轻。严重糖尿病人还可出现酮血症及酸中毒等。

四、耐糖现象

健康人糖代谢的调节机构健全，即使一次食入大量的糖，血糖浓度仅暂时升高，一般不超过 7.22 m mol/L (130 mg/dl)，不久就恢复到正常水平，即人体氧化利用掉所给予葡萄糖的能力，这种现象称为耐糖现象或葡萄糖耐量。

观察耐糖现象可用糖耐量试验，是临床检查病人糖代谢是否正常的常用方法。检验方法：早晨抽取空腹血液后，一次口服 100 g 葡萄糖，或按每公斤体重 0.333 g 的葡萄糖剂量静脉注射 50% 葡萄糖溶液。在给糖后 0.5 、 1 、 2 及 3 小时分别取血，测定血糖浓度。然后，以时间为横坐标，血糖浓度为纵坐标绘成曲线，称为耐糖曲线（图6-17）。根据耐糖曲线可诊断与糖代谢异常有关的疾病。若在抽血的同时留尿，检查尿糖以观察肾糖阈状况。在进行上述葡萄糖耐量试验的同时测定空腹血清胰岛素浓度，可估计糖尿病情况及区别不同类型的糖尿病。

由图6-17可见，健康人一次食入大量葡萄糖后，约在一小时血糖达到高峰，但不超过 8.88 m mol/L

(160mg/dl), 故无糖尿。以后血糖浓度逐渐下降, 约2小时恢复到正常水平。糖尿病患者, 空腹血糖浓度高于正常水平, 大量食糖后血糖水平急剧上升, 并超过肾糖阈, 出现糖尿, 且常在四小时后仍不能恢复原值。原因之一是患者体内胰岛素不足或相对不足, 致使糖氧化发生障碍, 故糖耐量低, 即耐糖曲线水平高, 表明血糖浓度高。肾上腺皮质功能减退者, 耐糖曲线水平低, 表示原来血糖浓度低, 吸收的糖很快被氧化利用掉。因此, 大量食糖后血糖升高不明显, 且短时间即恢复到原来的低血糖水平。这是由于患者糖皮质激素分泌不足, 糖氧化分解快, 糖异生作用差, 故血糖浓度升高不明显。

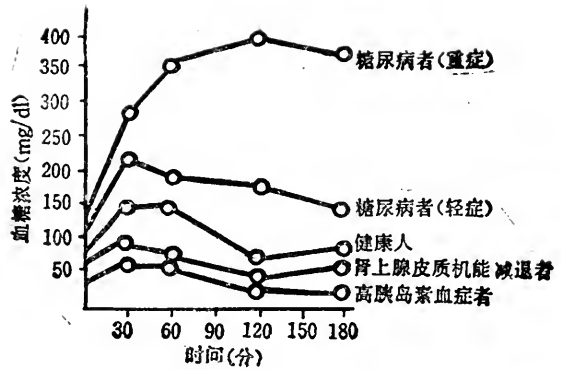


图 6-17 耐糖曲线

五、糖原累积症

糖原累积症是以糖原结构改变或糖原数量增加而在组织内堆积为特征的一类遗传性病。该病是由于与糖原代谢直接或间接有关的酶缺乏所引起的。例如缺乏葡萄糖-6-磷酸酶可引起低血糖, 因此代偿性地造成肝中糖酵解增加, 导致血中乳酸和丙酮酸的增加, 脂肪代谢加强。根据所缺乏的酶和临床表现的不同, 本病可分为九种主要类型, 见表6-6。

表 6-6

九种主要类型的糖原累积症

类 型	受累的主要组织	缺乏的酶	糖原的影响	临 床 特 征
I Von Gierke病	肝、肾	G-6-P酶	结构正常, 量增加	低血糖, 肝肿大, 酮症, 高尿酸血症, 高脂血症, 身材矮小
II Pompe病	全身组织	α -1,4葡萄糖苷酶(溶酶体)	结构正常, 量大增	血糖正常, 心肺功能衰竭, 通常2岁前死亡
III Cori病(极限糊精变性)	肝、肌肉	脱枝酶	短支分支多, 量增加	类似I型, 但轻微
IV Andersen病(支链淀粉变性)	肝、脾	分枝酶	长支分支少, 量正常	进行性肝硬化, 肝功能衰竭, 通常2岁前死亡。血糖正常。
V Mc Ardle病	肌肉	磷酸化酶	结构正常, 量中等度增加	活动时出现疼痛性肌肉痉挛, 其他方面均正常, 预后好。血糖正常。
VI Her病	肝	磷酸化酶	结构正常, 量增加	类似I型, 但轻微
VII Tarui病	肌肉	磷酸果糖激酶	结构正常, 量增加	类似V型
VIII	肝	磷酸化酶b激酶	结构正常, 量增加	肝稍大, 轻度低血糖
IX	肝	糖原合成酶	结构正常, 量降低	分二型: 其一肝大血糖正常; 另一肝大, 低血糖, 生长迟缓, 智力正常

第八节 某些中草药对糖代谢的影响

一、影响糖酵解的中草药

影响糖代谢的中草药颇多, 关于调节糖酵解的中药也已开展研究。近年有人报道, 灵芝及其提取物具有增加健康人和大鼠红细胞中2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)含量的作用, 并证实灵芝的这种作用与其所含

的腺苷有密切关系。灵芝促进红细胞生成的2,3-DPG, 不仅能变构调节血红蛋白(Hb)的运氧功能, 且对红细胞内糖酵解具有重要调节作用。成熟的红细胞约90%能量来源于糖酵解途径。由于红细胞以主动转运方式摄取血糖, 进入红细胞的血糖约有90~95%经糖酵解途径氧化利用, 约5~10%通过磷酸戊糖途径分解代谢。糖酵解产生的ATP主要用于维持红细胞膜“钠泵”的正常功能, 以保持红细胞的离子平衡。如ATP缺乏则红细胞膜内外的离子平衡失调, Na⁺进入红细胞多于K⁺的排出, 致使红细胞膨大破裂。ATP还用于维持红细胞的结构与功能。实验证明, 糖酵解的中间产物1,3-二磷酸甘油酸有15~50%转变成2,3-DPG, 后者再经3-磷酸甘油酸进一步酵解生成乳酸, 这一2,3-DPG的侧支循环称为2,3-DPG支路, 此一支路是红细胞中糖酵解的特点(图6-18)。因为红细胞中有两种特殊的酶, 即二磷酸甘油酸变位酶(DPG变位酶)及2,3-DPG磷酸酶。前者以3-磷酸甘油酸(3-P-G)为辅酶催化1,3-二磷酸甘油酸(1,3-DPG)转变为2,3-DPG, 后者催化2,3-DPG水解生成3-磷酸甘油酸。这两步反应就构成2,3-DPG支路, 反应(1)和(2)共放出能量58.5KJ, 故此反应不可逆转。其反应如下:

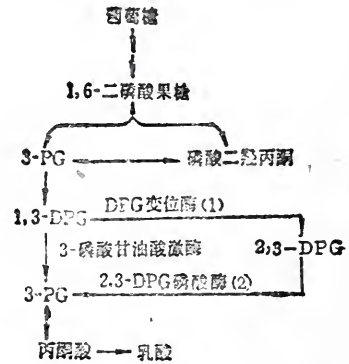
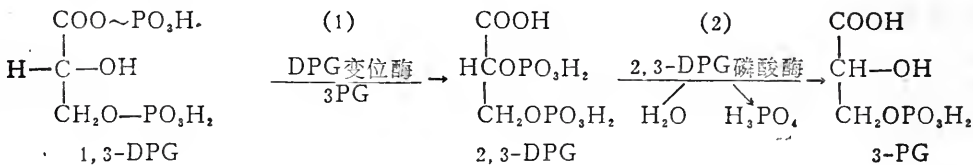


图 6-18 2,3-DPG(2,3-二磷酸甘油酸)支路



2,3-DPG支路的意义: 使红细胞中贮能物质ATP及2,3-DPG不致堆积, ADP及H₃PO₄不致过少, 从而使酵解能不断进行; 2,3-DPG可降低Hb对O₂的亲合力, 促使HbO₂放氧以适应组织对氧的需要。因此, 中药灵芝能增加红细胞中2,3-DPG的生成, 对于调节红细胞中糖酵解和改善红细胞的运氧功能都有重要意义, 这也许是灵芝及某些其他补血益气药的作用机理。

其他影响糖酵解的中药: 例如, 鹿茸精可使头颈部受伤家兔的受伤部位糖酵解(颈、髓部创伤时糖酵解受到抑制, 己糖激酶及醛缩酶等活性降低)得到改善, 试管内实验亦证明鹿茸精能促进糖酵解。蟾酥不仅有胰岛素样作用促进糖原合成, 也抑制糖酵解生成乳酸。还原青蒿素琥珀酸钠不仅明显抑制疟原虫的糖酵解等糖代谢, 并对疟原虫所感染的动物血中乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶及细胞色素氧化酶活性均有明显抑制作用。可见, 它不仅抑制糖酵解, 也抑制糖等彻底氧化供能。

二、影响糖有氧氧化的中草药

前述影响无氧酵解的中草药也会影响有氧氧化。例如, 鹿茸能提高创伤组织中己糖激酶及醛缩酶等活性, 也改善糖有氧氧化; 蟾酥抑制乳酸生成, 致使丙酮酸堆积, 有利于氧化脱羧生成乙酰辅酶A, 进入三羧酸循环氧化; 还原青蒿素琥珀酸钠对疟原虫感染的动物血中琥珀酸脱氢酶及细胞色素氧化酶等均有明显的抑制作用, 即对糖的有氧氧化有抑制作用; 柴胡皂苷能显著对抗化学物质所致肝细胞微粒体葡萄糖-6-磷酸酶活性升高; 灵芝的乙醇提取物对抗化学物质所致醛缩酶活性升高; 人参对三羧酸循环中琥珀酸脱氢酶等有调节作用。近年报道, 人参皂甙Rb₂给予大鼠后8小时, 肝组织中6-磷酸葡萄糖含量显著增加, 磷酸果糖激酶活性也显著增高, 至给药后12小时达到最高酶活性, 可见人参可作用于某些酶, 促进糖代谢; 鹤草芽能驱除丝虫, 由于其中鹤草酚能抑制虫体细胞的糖有氧氧化, 并显著抑制三羧酸循环产生琥珀酸, 故其驱虫作用可能与显著切断能量供应有关。由此可见, 有不少中草药对糖的有氧氧化, 特别是三羧酸循环有调节作用, 尚须进一步研究。

三、影响糖原合成与分解的中草药

许多中草药通过影响糖原合成或分解等途径调节血糖浓度。

(一) 促进糖原合成的中药

有些中药可不同程度地促进糖原合成,影响血糖浓度。如柴胡皂苷、天花粉、猪苓多糖、桑叶、竹节三七、珠儿参、黑芝麻及桑叶等都可不同程度地促进糖原合成。但它们促进糖原合成时对血糖浓度的影响不同。例如,黑芝麻、桑叶及麦门冬可使血糖降低,而天花粉则使血糖升高。柴胡皂苷可使禁食大鼠血糖升高,腹腔给葡萄糖后才使肝糖原增加。可见,各种中药增加糖原合成时对血糖影响不同,可能由于它们作用于糖代谢过程不同环节所致。例如,有人报道,麦门冬能促进糖尿病动物的胰岛细胞恢复正常。桑叶含有某些氨基酸能刺激胰岛素分泌。所以这两种中药均有抗四氧嘧啶性糖尿病的作用,增加糖原合成,加强葡萄糖氧化,降低血糖浓度。而桑叶中脱皮甾酮虽可促进糖原合成,并不改变正常动物的血糖水平。以竹节三七为主药的煎剂给正常或去肾上腺的饥饿小鼠多次服用后,都明显促进肝糖原合成,但如只给小鼠服相当量的葡萄糖并不促进肝糖原合成,可能由于竹节三七具有肾上腺皮质激素样作用,可促进糖原异生。猪苓多糖使荷瘤小鼠肝糖原积累,可能因使糖异生增强。

(二) 促进糖原分解的中药

某些中药可促进糖原分解,影响血糖浓度。例如秦艽中秦艽碱甲、欧苍术中苍术苷(Atrac-Tylaside)、荔枝核种子中 α -(亚甲环丙基)甘氨酸 [α -(Methylenecyclo-Propyl) Glycine]、苍耳子中一种代号为 $\Delta\Delta_2$ 的苷、蟾酥中脂蟾配质(Resibufogenin)及丹参等均可促进糖原分解。在促进糖原分解的同时,有的中药使血糖浓度升高。例如,秦艽碱甲(150~250mg/kg)注入大鼠腹腔半小时后,血糖即显著升高,同时肝糖原显著降低。若切除肾上腺或用双苄氯乙胺阻断肾上腺,即失去上述作用,故其促进糖原分解和升高血糖的作用可能是通过促进肾上腺素的释放所致;也有些中药促进糖原分解时使血糖浓度降低。例如,苍术苷可使鼠、兔、犬的肝糖原和肌糖原降低,同时使血糖降低、氧耗量降低、血乳酸升高,可能与加强糖酵解、抑制糖有氧氧化的作用有关。又如丹参促进糖原分解,同时使血糖降低。据文献报道,丹参显著加速血流量,保护心肌缺氧及提高细胞中环腺苷酸(cAMP)含量,后者激活蛋白激酶,再通过一系列酶促反应,激活磷酸化酶,促进糖原分解为葡萄糖,葡萄糖氧化供能。因此,丹参具有保护缺氧性心肌的结构和功能。

影响糖原合成与分解的中草药颇多,即使是单味中药因所含成分复杂,也类似复方,有待分离提纯,作进一步深入研究。

四、中药对血糖的影响

近年来报道影响血糖浓度的中草药颇多。例如,朝鲜人参中人参多糖、鬼箭羽中草酰乙酸钠、长春花中长春刀林碱、苍耳子中羧基苍术苷、苦瓜果实中苦瓜苷、山茱萸中熊果酸、枸杞子中肌的衍生物、野苣荬草中阿迈灵(Amellin)、甘草中甘草甜素、紫杉中紫杉碱、三七皂苷C₁、白术、苍术、黄精、玉竹、桔梗、黑大豆、何首乌等都不同程度地具有降低血糖的作用,使血糖浓度高者恢复到正常水平;而龙葵中澳洲茄碱、半边莲碱、五味子、刺蒺藜、党参、石斛及松萝则皆不同程度地具有升高血糖的作用,使血糖浓度低者恢复到正常水平;人参、黄芪、五加皮等可以双向地调节血糖,使血糖浓度高者降低,低者升高,调节血糖恢复到正常水平。

中草药调节血糖浓度的作用机理比较复杂,尚需进一步深入研究。据目前报道,中草药对血糖浓度的调节主要通过其对激素的作用。例如,鬼箭羽中草酰乙酸钠能刺激胰岛 β 细胞增殖,加强胰岛素分泌,加速糖的氧化利用,故使血糖降低;紫色蔬菜、柚、番薯藤及香茅等均含有胰岛素样物质,使血糖降低;秦艽碱甲、半边莲碱及龙葵能刺激肾上腺素分泌,后者促进糖原分解,抑制外周组织利用葡萄糖,故使血糖升高;刺蒺藜刺激糖皮质激素释放,使血糖升高。

五、治疗糖尿病的中草药

糖尿病是一种内分泌紊乱的疾病，中西医治则各异。中医治则是建立在辨证论治的理论基础上，认为这是一种消耗性的疾病，属于虚证，治以补气、增液、滋肾、养阴、清热为主，随证加减，而无降血糖等概念。因此，有些临床常用的有效中药在动物模型上并无降血糖作用，或降血糖作用很弱。治消渴中药天花粉甚至升高血糖。说明中药作用广泛，不全依赖于降血糖作用。西药胰岛素、降糖灵及 D₈₆₀ 等虽降血糖效果快速，但对进行性血管损害所致的动脉硬化、失明、残废和死亡似无防止或延缓之效，而这些恰是糖尿病致死的主因。根据糖尿病患者有动脉硬化及胰腺瘀血的病理现象，中医将活血化瘀治则用于治疗糖尿病，已有获得疗效的报道。这说明中西医结合研究中医理论，对于继承与发扬中医药学有重大意义。总结中医治疗消渴症的处方，大部分常用药的出现率(表6-7)，可供研究参考。药理研究苦瓜、人参、黄鳝鱼中蛋白质或多肽成份对血糖有调节作用。近年研究初步阐明了某些中药的作用。例如，玉竹、苍术、地骨皮等显著降低四氧嘧啶实验动物的高血糖；蜂乳及桑叶等显著降肾上腺素或四氧嘧啶实验性高血糖；知母等降低血糖及尿中酮体；人参或木糖醇则刺激产生胰岛素。在方剂方面，实验证明，“人参白虎汤”对患四氧嘧啶糖尿病的小鼠有降血糖作用。主药为人参和知母，但若只用人参和知母则有相互拮抗作用，加入石膏使两药协调，发挥良好的降血糖作用，石膏所含的Ca⁺⁺似起重要作用。“知柏八味丸”临床用于排尿异常、口渴等

表 6-7

中医治疗消渴病部分方剂分析

来源	方剂数	常用药物的出现次数															
		生地	花粉	麦冬	黄芪	山药	五味子	知母	枸杞	人参	黄连	白芍	玄参	玉竹	葛根	苍术	甘草
现代中医处方	92	58	47	32	31	31	27		22	21	18	15	15	14	13	7	18
千金方	52	11	23	16	4			25			10			5			
医部全录	91	37	35	35	19	11					19				13		
合计	235	106	105	83	54	42	27	25	22	21	47	15	15	19	26	7	18

表 6-8

中草药抗糖尿病已知化合物

成分	来源	备注
蛋白质或多肽	苦瓜、人参、黄鳝鱼	苦瓜中含胰岛素,其他结构未定(宜生用)
甙衍生物	宁夏枸杞(根)	结构未定
紫杉碱	紫杉(叶)	
总生物碱	石榴(根皮)	毒性大
黄酮	番石榴(叶)	结构未定
人参皂甙	人参	作用较弱
仙鹤草素(粗提物)	仙鹤草	
地黄素(粗提物)	地黄	
草酸	虎杖(根及根状茎)	可致低血糖休克
木糖醇	麦杆、玉米芯、蔗渣等	
齐墩果醇酸及熊果酸	山茶萸	山茶萸是“知柏八味丸”中一味药

症状的糖尿病，有一定疗效。实验证明，只用知柏八味丸粉剂或其中单味药山茱萸粉剂，能使链脲霉素 (Streptozotocin) 造型的实验性糖尿病大鼠饮水量、血糖、尿糖和尿量都明显下降。进一步观察得到：山茱萸中齐墩果醇酸使实验性糖尿病大鼠的饮水量和尿量显著下降；熊果酸使饮水量、尿量、血糖和尿糖显著降低。初步统计，治疗糖尿病的中草药约65种，其中治疗该病的天然活性成分初步归纳于表6-8。

第七章 脂类代谢

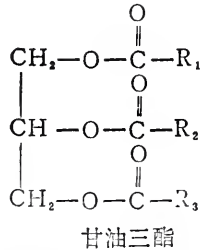
脂类是脂肪和类脂以及它们许多衍生物的总称。脂类都不溶或微溶于水，而溶于非极性的有机溶剂，如乙醚、氯仿、丙酮等；在化学性质上脂类为脂肪酸的酯或具有与脂肪酸结合成酯的可能性；脂类均能够被机体利用。

第一节 脂类的化学结构、分布和生理功用

一、重要脂类的化学结构

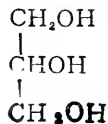
脂类的种类很多，现仅介绍脂肪和部分类脂的化学结构。

1. 脂肪的结构 脂肪又称甘油三酯，因为它是由一分子甘油和三分子脂肪酸构成的酯。结构式如下：



天然存在的脂肪，分子中三个脂肪酰基常各不相同，称混合甘油酯。其中 R_1 和 R_3 多为饱和脂肪酰基，而 R_2 多为不饱和脂肪酰基。植物油和动物油都是甘油三酯，但植物油含不饱和脂肪酸较多，熔点低，室温时为液体，通常称为油；动物油含饱和脂肪酸较多，熔点较高，室温下为固体，称为脂或脂肪。

(1) 甘油：为无色、粘稠、可溶于水的液体。结构如下：



甘油(丙三醇)

(2) 脂肪酸：脂肪酸的种类很多，其通式为 $\text{R}-\text{COOH}$ 。天然脂肪中所含的脂肪酸多为偶数碳原子的一元羧酸。根据碳原子数目可以分为短链(2~4碳)、中链(6~10碳)和长链(12~26碳)脂肪酸。并根据其是否含有双键，又分为饱和与不饱和脂肪酸两类。4~8个碳原子的脂肪酸主要存在于奶油中；10~14个碳原子的脂肪酸在椰子油中含量丰富；常见动、植物油中所含的脂肪酸多为16~18碳的饱和或不饱和脂肪酸。人体脂肪组成中25%为软脂酸，6%为硬脂酸，50%为油酸。常见的天然脂肪酸见表7-1。

有些脂肪酸人体内不能合成，需要依赖食物提供，称为必需脂肪酸。它们在结构上均含有一个以上双键，属于多不饱和脂肪酸，包括亚油酸(十八碳二烯酸)、亚麻酸(十八碳三烯酸)和花生油烯酸(廿碳四烯酸)。必需脂肪酸是磷脂和胆固醇酯的重要组成，食物中若缺乏必需脂肪酸，会引起生长缓慢、鳞状皮炎、生殖机能减退、脂类运输障碍和动脉粥样硬化。植物油中所含的必需脂肪酸较动物油多，营养价值也比动物油高。通过动物和人体的实验表明，每日进食占总热量1%的必需脂肪酸就可以满足机体需要，此量很容易从食物中获得。因此，一般膳食条件不会引起必需脂肪酸缺乏症。

2. 类脂的结构 类脂是一些物理性质与脂肪相似的物质，主要包括磷脂、糖脂、固醇和固醇酯。

(1) 磷脂：分子中含有磷酸的脂类称为磷脂，主要包括卵磷脂、脑磷脂、丝氨酸磷脂和神经磷脂等，卵磷

表 7-1

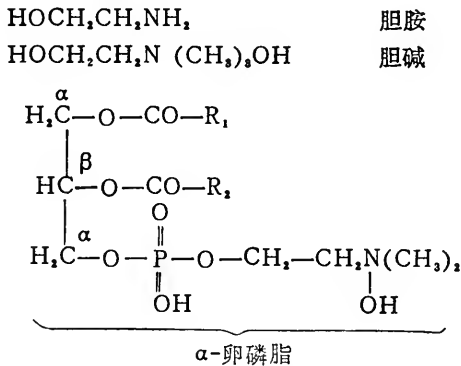
常见的天然脂肪酸

	碳原子数	双键数	名称及分子式	来源
饱和脂肪酸	4	—	丁酸 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	奶油
	6	—	己酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	奶油
	8	—	辛酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$	奶油
	10	—	癸酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{COOH}$	椰子油、奶油
	12	—	月桂酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$	鲸油、椰子油
	14	—	豆蔻酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$	豆蔻油、椰子油
	16	—	软脂酸(棕榈酸) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$	各种动植物油
	18	—	硬脂酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$	各种动植物油
	24	—	肉蓯油酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}$	花生油、脑苷脂
	24	—	α -羟廿四酸 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{21}-\text{CHOH}-\text{COOH}$	脑苷脂
不饱和脂肪酸	18	1	油酸(Δ^9 十八碳一烯酸) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\overset{9}{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	各种动植物油
	18	2	亚油酸($\Delta^9,12$ 十八碳二烯酸) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\overset{12}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{9}{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	亚麻仁油、椰子油
	18	3	亚麻酸($\Delta^9,12,15$ 十八碳三烯酸) $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{15}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{12}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{9}{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	亚麻仁油
	20	4	花生四烯酸($\Delta^5,8,11,14$ 廿碳四烯酸) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\overset{14}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{11}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{8}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}=\overset{5}{\text{C}}\text{H}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$	卵磷脂、脑磷脂

注: Δ 编码体系为从脂肪酸的羧基碳开始计数碳原子的排列顺序

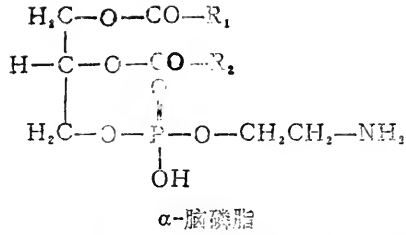
脂、脑磷脂、丝氨酸磷脂均含有甘油,为甘油磷脂;神经磷脂不含甘油而含有神经氨基酸。上述磷脂的化学结构分别叙述如下:

卵磷脂和脑磷脂的结构:卵磷脂和脑磷脂由甘油、脂肪酸、磷酸和胆碱或胆胺组成,因此卵磷脂又称作磷脂酰胆碱,脑磷脂又称作磷脂酰乙醇胺。

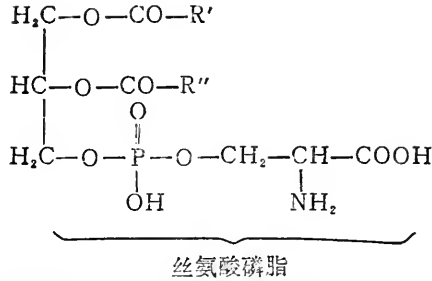


R_1 和 R_2 代表脂肪酸的烃基,其中 R_1 为饱和脂肪酸, R_2 为不饱和脂肪酸,如油酸、亚油酸、花生四烯酸等。

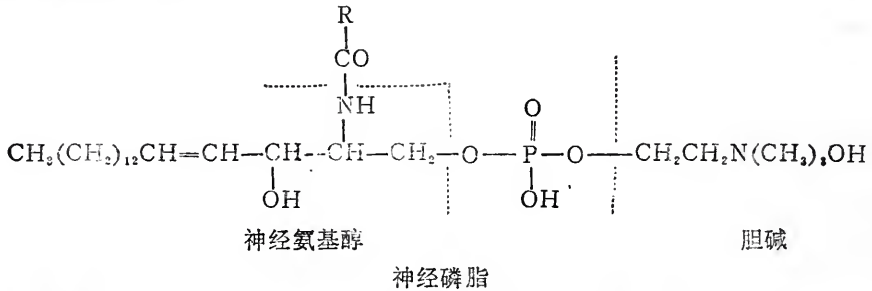
脑磷脂与卵磷脂的结构相似,所不同的是以胆胺代替了卵磷脂分子中的胆碱。



丝氨酸磷脂的结构：丝氨酸磷脂与脑磷脂的不同之处在于以丝氨酸代替了胆胺。脑组织中丝氨酸磷脂的含量比脑磷脂还多。

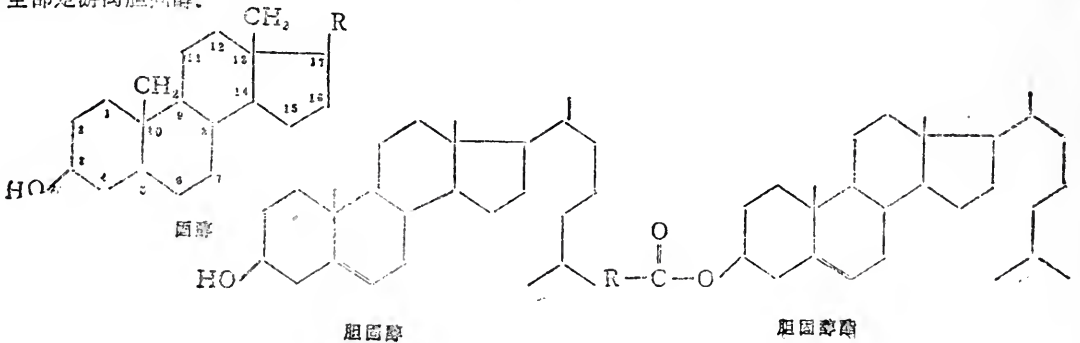


神经磷脂的结构：神经磷脂主要存在于脑和神经组织中，肝、脾等组织中仅含有少量。它由神经氨基醇、脂肪酸、磷酸和胆碱构成。结构如下：



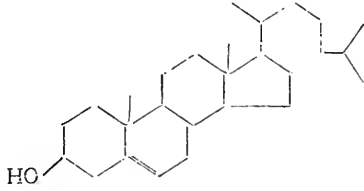
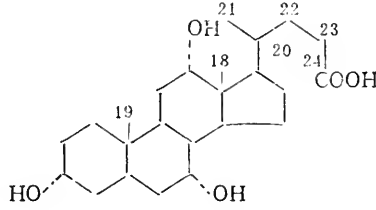
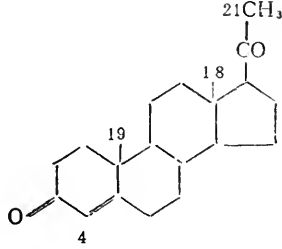
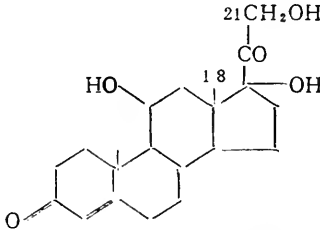
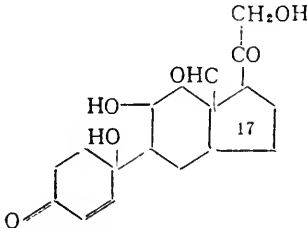
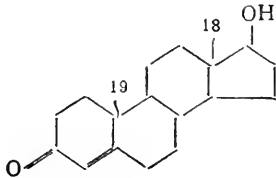
(2) 固醇及其衍生物：固醇是自然界中分布极广的一类大分子一元醇。因其结构中含有四个环组成的环戊烷多氢菲母核，并在其第10位、13位和17位碳原子上连有三个侧链，而称为甾醇。其中第10位和13位上各有一个甲基，第17位碳原子上另有一个侧链，根据此侧链的结构以及环上所连双键的数目和位置的不同，可将固醇分为若干种。固醇分子中第3位碳原子上的羟基若与脂肪酸结合，则为固醇酯。人和动物体内最重要的固醇和固醇酯为胆固醇和胆固醇酯。

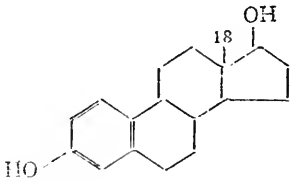
胆固醇和胆固醇酯的化学结构：人体内的胆固醇大部分以胆固醇酯的形式存在。血液中的胆固醇约65%是胆固醇酯，肝脏中游离胆固醇(或称非酯化的胆固醇)与胆固醇酯各占50%，但中枢神经系统和胆汁中几乎全部是游离胆固醇。



胆固醇重要衍生物的结构 胆汁酸和类固醇激素是胆固醇在体内的主要代谢产物，它们的结构见表 7-2。

表 7-2 胆固醇及其衍生物在结构上的区别

固醇	合成部位	碳原子数	结构	特点
胆固醇	肝、肠等	27		<ol style="list-style-type: none"> 27碳固醇 5,6双键 3β羟基, 10β, 13β甲基, 17βC₂₇H₄₇侧链
胆汁酸	肝实质细胞	24		<ol style="list-style-type: none"> 24碳类固醇 17β-五碳羧酸 10β, 13β-甲基 3α, 7α, 12α-羟基
孕酮	卵巢, 黄体	21		<ol style="list-style-type: none"> 21碳类固醇 3酮基, 4,5双键 10β, 13β-甲基 17βCO-CH₃基
皮质醇	肾上腺皮质束状带	21		<ol style="list-style-type: none"> 21碳类固醇 3酮基, 4,5双键 10, 13β-甲基 11β, 21, 17α-羟基
醛固酮	肾上腺皮质球状带	21		<ol style="list-style-type: none"> 21碳类固醇 3酮基, 4,5双键 10β-甲基, 13β-醛基 11β, 21羟基
睾丸酮	睾丸间质细胞	19		<ol style="list-style-type: none"> 19碳类固醇 3酮基, 4,5双键 10β, 13β-甲基 17β-羟基

固醇	合成部位	碳原子数	结构	特点
胆固醇	肝脏, 胎盘 卵泡细胞	18		1. 18碳类固醇 2. A环为苯环 3. $3\beta, 17\beta$ 羟基

二、脂类在体内的分布及生理功用

1. 脂类的分布 脂肪主要分布于皮下、肠系膜、腹腔大网膜、肾周围等脂肪组织中,含量因人而异,一般约占体重的10%~20%贮存脂肪的含量很容易受膳食、运动、神经和激素等多种因素的影响而发生变动,故又称为可变脂;类脂是组织细胞的构成材料,约占总脂的5%,在各种器官和组织中类脂的含量比较恒定,而且基本上不受膳食营养状况和机体活动的影响,因此类脂又被称为固定脂或基本脂。

2. 脂类的生理功用 脂肪的主要生理功能是氧化释放能量,供给机体利用。1克脂肪在体内彻底氧化约产生37.7KJ(9千卡)能量,比氧化1克糖或蛋白质所产生的能量(17KJ,4千卡)多一倍以上。脂肪是疏水性物质,贮存时很少与水结合,每贮存一克脂肪仅占体积1.2毫升,而糖的贮存形式为糖原,糖原以亲水胶体形式存在,含水多,贮存同等重量的糖原所占体积为脂肪的四倍。因此,脂肪是一种氧化供能多,所占体积小理想供能和贮能形式。

脂肪因不易导热,分布在皮下的脂肪可以防止热量散发,从而保持体温,故脂肪含量多的胖人一般耐寒而怕热。内脏周围的脂肪有减少器官间的摩擦,固定脏器和缓冲机械性撞击对内脏器官的损伤作用。瘦而高的人(无力型)易发生内脏下垂,与其脏器间脂肪含量过少有一定关系。

食物中的脂肪还是脂溶性维生素的溶剂,脂溶性维生素A、D、E、K和胡萝卜素等必须溶解在脂肪中,伴随脂肪一同吸收、运输和贮存。胆道梗阻病人不仅脂类消化吸收障碍,而且常伴有脂溶性维生素的吸收障碍,从而引起相应的维生素缺乏症。

脂肪除供应能量外,还提供了必需脂肪酸,它们在机体代谢中起着重要的作用。如花生四烯酸是人体合成前列腺素、血栓素和白三烯的原料。上述三种物质广泛存在于各种组织和体液中,参与多种重要的生理和病理过程(详见第五节)。

类脂(主要是磷脂和胆固醇)为细胞膜、线粒体膜、核膜、神经髓鞘膜等所有生物膜的重要组成,约占生物膜总重量的一半甚至以上。磷脂中的不饱和脂肪酸有利于膜的流动性,而饱和脂肪酸和胆固醇又有利于膜的坚性。生物膜各种复杂的生理功能均与其所含的脂类成分有密切关系。胆固醇还是机体合成胆汁酸和各种类固醇激素(如睾酮、雌二醇、孕酮、肾上腺皮质激素等)的原料。

第二节 脂类的消化和吸收

一、脂类的消化

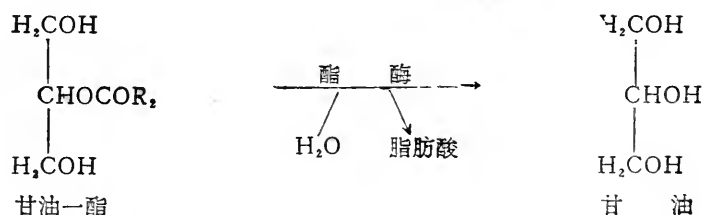
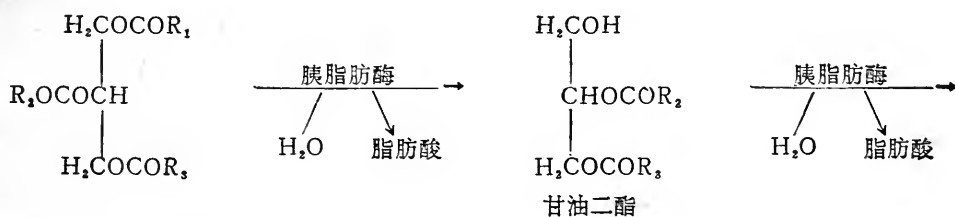
脂肪消化的主要部位在小肠。唾液中无消化脂类的酶，胃液中虽然含有少量脂肪酶，但成人胃液的 pH 值在 1.5~2.5，而胃脂肪酶的最适 pH 在 6.3~7.0，因此，胃内脂肪的消化作用很弱。胰腺分泌的胰脂肪酶对催化食物脂肪的水解起着主要作用。胰脂肪酶特异地水解甘油三酯第 1、3 位的酯键，对于第 2 位酯键的水解能力很弱，因此脂肪消化的主要产物是脂肪酸和甘油一酯（占 70%）。其余约 20% 的脂肪可在胰腺分泌的另一酯酶作用下完全水解为脂肪酸和甘油。后一酯酶的特异性较差，除脂肪外也能水解胆固醇酯及其它脂类。

食物中的卵磷脂可被磷脂酶 A、B、C 和 D 水解。胰腺分泌的磷脂酶 A 元，经胰蛋白酶激活后转变为磷脂酶 A。在胆汁酸盐和 Ca^{2+} 存在的条件下，该酶催化卵磷脂分子中第 2 位（ β 位）上的酯键水解，生成脂肪酸和溶血卵磷脂。溶血卵磷脂也是一种表面活性剂，能与胆汁酸盐一起共同促进食物脂类的消化和吸收。溶血卵磷脂还可进一步在磷脂酶 B、C 和 D 的作用下完全水解成甘油、脂肪酸、磷酸和胆碱，但因为胰液中主要存在的是磷脂酶 A，所以溶血卵磷脂是卵磷脂的主要消化产物。某些毒蛇的毒液和部分微生物中也含有磷脂酶 A，会引起组织细胞中磷脂水解，产生的溶血卵磷脂可使红细胞及其它细胞膜破坏，导致急性溶血或组织细胞坏死。

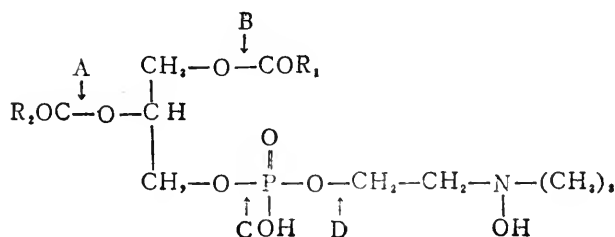
食物中所含的胆固醇，一部分以游离状态存在，另一部分与脂肪酸结合成胆固醇酯。后者经胰腺分泌的胆固醇酯酶水解，生成游离胆固醇和脂肪酸。

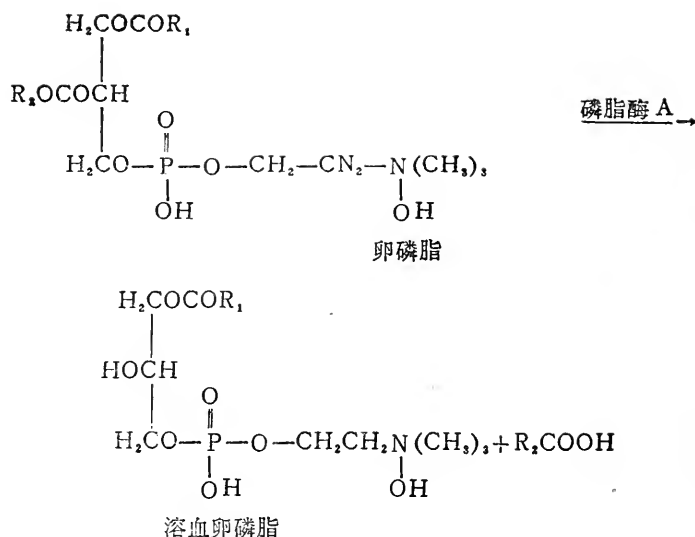
脂类的消化过程如下：

脂肪的消化：



磷脂的消化：





二、脂类的吸收

脂类的吸收主要在十二指肠下部和空肠上部。短链和部分中链脂肪酸以及甘油吸收后通过门静脉入肝。脂肪消化的主要产物：甘油一酯和十二碳以上的长链脂肪酸、溶血卵磷脂和大部分胆固醇（约占吸收胆固醇的 $\frac{2}{3}$ ）扩散进入肠粘膜细胞后，需经脂肪酸重新酯化，分别转变为甘油三酯、磷脂和胆固醇酯。汇同吸收的少部分游离胆固醇以及肠粘膜细胞产生的载脂蛋白 B₄₈，组装成乳糜微粒。后者由细胞间隙汇集于淋巴液中，通过胸导管、锁骨下静脉进入血液循环。

三、脂类消化吸收的特点

脂类难溶于水，因此脂类的消化和吸收具有不同于糖和蛋白质的以下特点：

1. 胆汁酸盐的作用 脂类的消化不仅需要各种水解酶，而且需要肝细胞分泌的胆汁酸盐，它在脂类的消化和吸收过程中起着重要作用。① 胆汁酸盐是食物脂类的乳化剂：食物中的脂类成分在胆汁酸盐作用下分散成细小的乳胶体，从而增大了脂肪、胆固醇酯、磷脂等与其水解酶的接触面积，促进了消化作用的进行；② 胆汁酸盐是脂类的各种消化产物扩散进入肠粘膜细胞的运载工具：食物脂类的主要水解产物，甘油一酯、长链脂肪酸、溶血卵磷脂、胆固醇等可同胆汁酸盐形成微细的，并带有极性的混合微团（Mixed Micelle）。后者易于穿过盖在小肠绒毛表面的水层，而使脂类的上述消化产物扩散进入肠粘膜。

2. 小肠粘膜细胞中脂类的再合成 肠粘膜细胞中长链脂肪酸、甘油一酯、溶血卵磷脂和游离胆固醇的再次酯化，促使肠粘膜细胞与肠腔中脂类水解产物之间形成一定的浓度梯度，从而有利于脂类的被动扩散。

3. 乳糜微粒的生成和转运 脂类主要的消化产物并不能直接吸收进入血液，而需要在肠粘膜细胞中形成一种称为乳糜微粒（Chylomicron, CM）的脂蛋白颗粒，再经淋巴进入血液循环。乳糜微粒的组成中除少量磷脂（4~9%）、胆固醇（1~5%）和蛋白质（0.6~2%）以外，绝大部分（85~95%）为甘油三酯，是食物脂肪的运输形式。

第三节 血 脂

血浆中的脂类称为血脂。血脂是脂类运输的形式。

一、血脂的成分和含量

血脂主要包括：甘油三酯 (Triglyceride, TG)，磷脂 (Phospholipide, PL)，胆固醇 (Cholesterol, Ch) 和胆固醇酯 (Cholesterolester, CE) 以及游离脂肪酸 (Free fatty acid, FFA)。

血脂的来源概括为两方面。其一为外源性，指经消化吸收后进入血液的食物脂类；其二为内源性，系指经肝脏等组织合成或者脂肪动员后释放入血的脂类成分。上述两种来源的脂类经过血液循环，分别输送到不同组织细胞中利用或贮存。

我国正常成年人空腹 12~14 小时的血脂浓度见表 7-3。

表 7-3 我国正常成人空腹血脂的组成和含量

脂 类	正 常 参 考 值	
	m mol/L	g/L
总 脂		4~7(5)
总 磷 脂		1.5~2.5(2)
甘 油 三 酯	0.11~1.24(1.1)	
总 胆 固 醇	2.8~6.0(5.2)	
胆 固 醇 酯	1.8~5.2(3.7)	
游 离 胆 固 醇	1.0~1.8(1.4)	
游 离 脂 肪 酸		0.05~0.2(0.15)

括号内为均值

血脂含量受年龄、性别、膳食组成、相对体重、运动状况以及激素水平、药物和疾病等多种生理和病理因素的影响，波动范围较大。例如：青年人血浆胆固醇水平低于老年人；育龄期妇女低于同年龄组的男性；给予高胆固醇高脂肪膳食会引起人和实验动物（如兔、鹌鹑、大鼠等）血浆甘油三酯和胆固醇含量明显升高；饥饿和糖尿病患者，由于贮存脂肪的大量动员，血脂也会显著升高。长时间血浆胆固醇和甘油三酯含量的增高又与动脉粥样硬化的发生密切相关。因此，血脂含量是临床常用的生化检测项目。

二、血浆脂蛋白(Lipoprotein)

脂类不溶于水，无论外源性或内源性脂类都必须与蛋白质结合成溶解度大的脂蛋白复合体，方可通过血液转运。脂蛋白颗粒近乎球状，表面部分是极性分子，如磷脂和蛋白质等的亲水基团，核心部分由疏水的甘油三酯及胆固醇酯组成。不同的脂蛋白颗粒，其结构、化学组成、代谢和功能均不相同。

1. 血浆脂蛋白的分类 各种脂蛋白因所含脂类和蛋白质的种类以及数量不同,其颗粒大小、表面所带电荷多少、电泳行为以及密度(D)等均有不同。常用的电泳法和超速离心法将血浆脂蛋白分为四类。

(1) 电泳分离法: 各类脂蛋白颗粒大小不同,生理条件下表面电荷多少亦不同,因此在电场下电泳迁移率(泳动速度)就不同。按泳动速度的快慢,可将血浆脂蛋白分为 α -脂蛋白、前 β -脂蛋白、 β -脂蛋白和乳糜微粒四类。 α -脂蛋白泳动速度最快,相当于血浆蛋白电泳时 α_1 球蛋白的位置,正常含量约占脂蛋白总量的30~47%; β -脂蛋白相当于血浆 β -球蛋白的位置,含量最多,正常占血浆脂蛋白的 $\frac{2}{3}$ 左右(48~68%);前 β -脂蛋白位于 α -脂蛋白和 β -脂蛋白之间,相当于血浆 α_2 -球蛋白的电泳位置,含量占脂蛋白的4~16%。前 β -脂蛋白含量少时在一般电泳谱上甚至看不到;乳糜微粒停留在原点,正常人空腹血浆中不应检出乳糜微粒,仅在进食后出现。

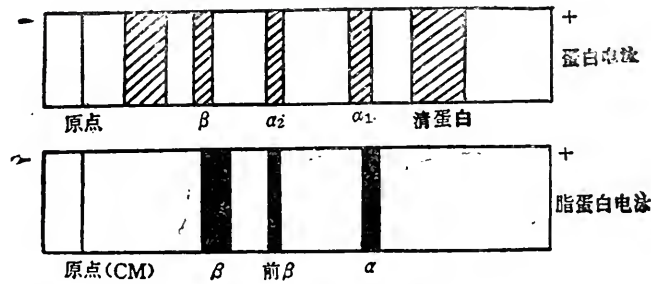


图 7-1 血浆脂蛋白电泳与蛋白电泳图谱

(2) 超速离心法: 由于各种脂蛋白所含脂类及蛋白质的数量不同,因而密度也各不相同。
表 7-4 血浆脂蛋白的物理性质、化学组成、功能及含量

特 性		血 浆 脂 蛋 白			
		CM	VLDL	LDL	HDL
物理性质	形态	微粒	小泡	微小泡	平面
	微粒直径(μm)	80~500	25~80	20~25	6.5~9.5
	密度(g/ml)	<0.96	0.96~1.006	1.006~1.063	1.063~1.210
	Sf值*	>400	20~400	0~20	沉降
	电泳迁移率	原点	前 β	β	α
化学组成(%)	蛋白质	2	10	20	50
	脂类	98	90	80	50
	甘油三酯	80~95	50~70	10	5
	磷脂	6	15	20	25
	总胆固醇	4	15	45~50	20
	自由酯	1	5	8	5
	脂类/蛋白质	40~50	~9	~4	1~1.5
功 能	从小肠转运甘油三酯至肝及肝外组织	从肝转运甘油三酯至各组织	从肝脏转运胆固醇至各组织	逆向转运胆固醇	

* Sf值(漂浮率): 血浆脂蛋白在密度为1.063的NaCl溶液中, 26°C时, 1Sf=10⁻¹³cm/s/dyn/g.

若脂蛋白组成中脂类含量高，蛋白质含量少，则密度低；反之，密度就高。血浆在一定密度的盐溶液中进行超速离心时，各种脂蛋白因密度不同而漂浮或沉降。密度分类法一般也将血浆脂蛋白分为四类：乳糜微粒 (CM, $d < 0.96\text{g/ml}$)、极低密度脂蛋白 (Very low density lipoprotein, VLDL, $d = 0.96 \sim 1.006$)、低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL, $d = 1.006 \sim 1.063$) 和高密度脂蛋白 (High density lipoprotein, HDL, $d = 1.063 \sim 1.210$)，见表 7-4。

除上述四类脂蛋白外，还有密度介于 VLDL 和 LDL 之间的中间密度脂蛋白 (IDL, $d = 1.006 \sim 1.019$)，它是 VLDL 在血浆中的降解产物。高密度脂蛋白也并不是均一的颗粒，根据其密度、颗粒直径、化学组成等的不同又可分为一些亚组分。主要有 HDL₂ ($d = 1.063 \sim 1.125$) 和 HDL₃ ($d = 1.125 \sim 1.210$) 两个亚组分。

2. 血浆脂蛋白的组成

(1) 主要脂类成分：各类血浆脂蛋白都主要由蛋白质、甘油三酯、磷脂、胆固醇及其酯组成，但含量和组成比例却相差很远。CM 含甘油三酯最多，达脂蛋白颗粒的 80~95%，蛋白质仅占 1% 左右，故密度最小，血浆静置即会漂浮；VLDL 含甘油三酯亦多，达脂蛋白的 50~70%，但其甘油三酯与乳糜微粒的来源不同，主要为肝脏合成的内源性甘油三酯；LDL 组成中 45~50% 是胆固醇及胆固醇酯，因此是一类运送胆固醇的脂蛋白颗粒；HDL 中蛋白质含量最多，因此密度最高。磷脂占其组成的 25%，胆固醇占 20%，甘油三酯含量很少，仅占 5%。

(2) 载脂蛋白 (Apolipoprotein, Apo)：血浆脂蛋白中的蛋白质部分称为载脂蛋白，迄今已发现有 18 种之多，主要包括 Apo A、B、C、D、E 五类。由于氨基酸组成的差异，每类载脂蛋白又分为若干亚类。如 Apo A 又分为 A-I、A-II、A-IV；Apo B 又分 B₄₈ 和 B₁₀₀；Apo C 又分为 C-I、C-II、C-III 等。各种脂蛋白颗粒所含的载脂蛋白不同。HDL 主要含有 Apo A-I 和 A-II，LDL 几乎只含 Apo B₁₀₀，VLDL 除含 Apo B₁₀₀ 外，还含有 Apo C-I、C-II、C-III 和 E，CM 则主要含 Apo B₄₈。各类脂蛋白的载脂蛋白含量见表 7-5。

表 7-5 血浆脂蛋白中主要载脂蛋白的含量(%)

载脂蛋白	血 浆 脂 蛋 白			
	CM	VLDL	LDL	HDL
A-I	7			67
A-II	4			22
B ₄₈	23			
B ₁₀₀		37	98	
C-I	15	3		2
C-II	15	7		2
C-III	36	40		4
D				痕 量
E		13		痕 量

载脂蛋白不仅是脂类的载体，结合和转运脂质，而且还有某些特殊功能。Apo A-I 能激活卵磷脂胆固醇酰基移换酶 (LCAT)，从而促进 HDL 成熟和胆固醇的逆向转运。Apo C-II 是脂蛋白脂肪酶 (Lipoprotein lipase, LPL) 的激活剂，能够促进 CM 及 VLDL 的降

解。Apo C-III能够抑制 LPL 的活性。Apo B₁₀₀ 和 Apo E 参与对 LDL 受体及肝脏 Apo E 受体的识别,促进 LDL 以及 CM 和 VLDL 的降解。Apo D 促进胆固醇酯及甘油三酯在 VLDL、LDL 与 HDL 之间的转运,又被称为脂质转运蛋白。

*3. 血浆脂蛋白的代谢及功能

(1) 乳糜微粒 (CM): CM含甘油三酯 80~95%, 是运输外源性甘油三酯和胆固醇酯的主要形式。脂肪消化吸收时,小肠粘膜细胞再合成的甘油三酯,连同合成和吸收的磷脂及胆固醇,再加上载脂蛋白(Apo B₄₈和ApoA),在肠粘膜细胞中组装成直径为80~500nm 的新生 CM。

新生 CM 经淋巴进入血循环后,由HDL获得Apo C和Apo E, 其中的Apo C-II 激活存在于心肌、骨骼肌、脂肪组织毛细血管内皮细胞表面的LPL, 后者催化CM中的甘油三酯水解,释放出甘油和脂肪酸,被组织细胞摄取利用。CM失去甘油三酯的同时,其表面的 Apo A、Apo C 以及磷脂和游离胆固醇转移到HDL,最后CM内核中 90%以上的甘油三酯被水解,颗粒变小,成为富含 Apo B₄₈、Apo E 和胆固醇酯的CM残体 (Chylomicron remnant), 经与肝细胞膜上的Apo E受体结合后,进入肝细胞降解。

CM颗粒较大,高脂肪餐后,血中CM含量升高,血浆呈混浊状态,称为脂血。由于CM代谢迅速,在血浆中的半衰期仅5~15分钟,餐后5~6小时已不能检测出CM,血浆又复清亮,此称为血浆脂肪廓清。如果空腹12~14小时后血浆中仍有CM,系I型高脂蛋白血症,多因先天性LPL或Apo C-II缺陷所致。

食物甘油三酯

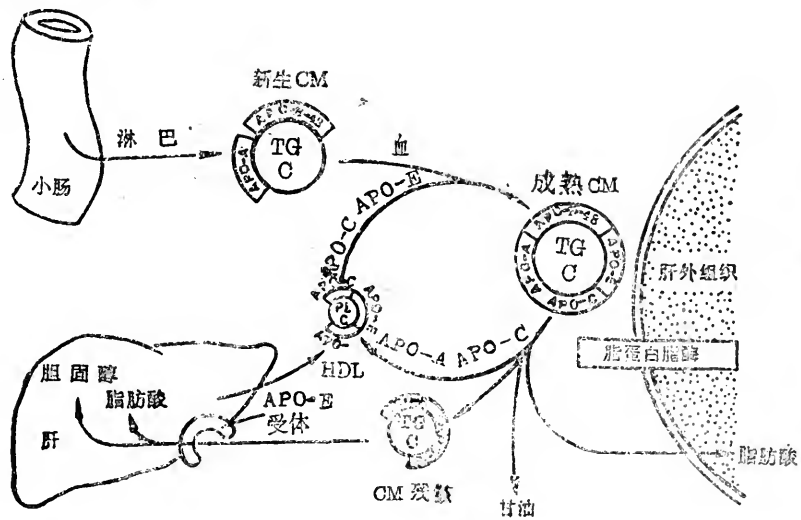


图 7-2 乳糜微粒的代谢

(2) 极低密度脂蛋白: VLDL主要由肝细胞合成,组成中 50~70%为甘油三酯,因此它是从肝脏转运内源性甘油三酯到脂肪等肝外组织的主要脂蛋白。

与CM的代谢相似, VLDL分泌入血后,由HDL获得Apo C, 其中的Apo C-II 激活肝外组织毛细血管内皮细胞表面的LPL, 后者催化 VLDL 中的甘油三酯水解,而表面的 Apo C、磷脂和胆固醇则转移至HDL,再从 HDL 接受胆固醇酯,形成中间密度脂蛋白 (Intermediate density lipoprotein, IDL)。IDL中甘油三酯和胆固醇的含量大致相等,载脂蛋白主要为Apo B₁₀₀和Apo E。部分IDL被肝细胞摄取,其余IDL在LPL和肝脂酶(HL)作用下,甘油三酯进一步被水解,而表面过剩的Apo E转移至HDL,最终转变为富含胆固醇,尤其是胆固醇酯,而载脂蛋白几乎仅余Apo B₁₀₀的LDL。VLDL在血中的半衰期为6~12小时。

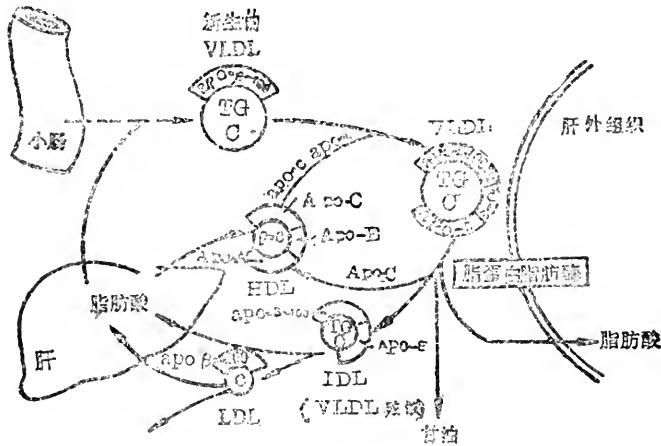


图 7-3 VLDL的代谢

(3) 低密度脂蛋白：如上所述，LDL由VLDL在血浆中分解产生。胆固醇占其总量的50%，其中 $\frac{1}{2}$ 左右为胆固醇酯，它是转运肝脏合成的内源性胆固醇的主要形式。LDL含量约占血浆脂蛋白总量的 $\frac{1}{2} \sim \frac{3}{4}$ ，半衰期为2~4天。LDL与肝及肝外组织(如动脉壁平滑肌细胞、淋巴细胞、成纤维细胞等)细胞膜上的LDL受体结合，该受体特异地识别并结合含Apo B₁₀₀或Apo E的脂蛋白，故又称Apo B、E受体。血浆中的LDL与特异受体结合后进入细胞内，并在溶酶体内被水解，释放出游离胆固醇而被利用，如参与细胞膜的组成，合成类固醇激素等。过多的游离胆固醇亦可在胆固醇酰基转移酶(ACAT)作用下，与脂肪酰辅酶A结合成胆固醇酯储存。LDL受体的遗传缺陷会导致LDL代谢障碍。纯合子细胞膜上LDL受体完全缺乏，杂合子受体数目可减少一半，此时空腹血浆胆固醇含量高达300~600 mg/dl。纯合子患者往往在20岁前就会出现典型的冠状动脉硬化性心脏病的症状。血浆中的LDL除主要通过上述受体途径降解外，约 $\frac{1}{3}$ 左右的LDL还可被网状内皮系统的巨噬细胞清除。

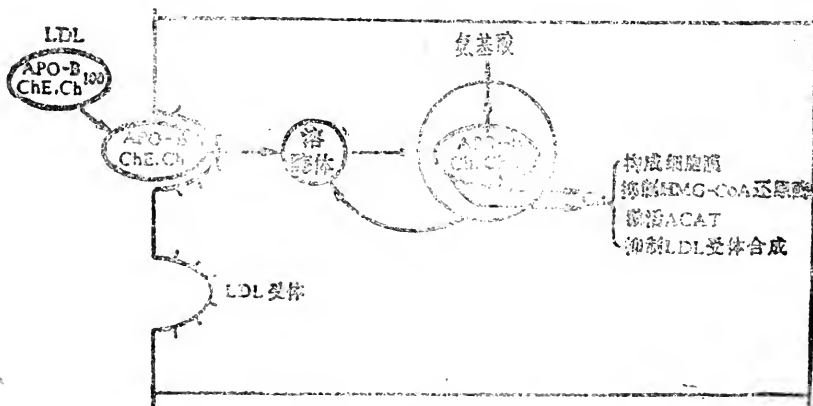


图 7-4 LDL的代谢

(4) 高密度脂蛋白：肝脏和小肠均可分泌HDL。新生HDL主要由磷脂和Apo A (A-I、A-II)组成，呈盘状。进入血循环后，血浆中卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)经Apo A-I激活，催化HDL中卵磷脂第2位的脂酰基转移至胆固醇第3位的羟基上，形成酯键，生成溶血卵磷脂和胆固醇酯。疏水的胆固醇酯进入HDL的核心，使其体积逐渐增大，转变为球状成熟HDL。新生HDL先转变为HDL₂，随着胆固醇酯的增多以及CM和VLDL在脂解过程中释出的磷脂、Apo A-I和A-II的加入，再转变为密度较小

的HDL₂。因此，血浆HDL₂的含量与CM和VLDL的降解、LCAT和LPL的活性，以及Apo C-II的水平密切相关。成熟HDL主要被肝细胞摄取，其中的胆固醇用以合成胆汁酸或通过胆汁直接排出体外。HDL在血浆中的半衰期为3~5天。

在LCAT和Apo A-I 等的作用下，HDL能将肝外组织、其它血浆脂蛋白颗粒，以及动脉壁中的胆固醇逆向转运到肝脏代谢或排出体外，阻止了游离胆固醇在动脉壁等组织中的沉积，因而有对抗动脉粥样硬化形成的作用。大量统计资料表明，血浆HDL水平高的人，如绝经期前的妇女，动脉硬化的发病率显著低于同龄男性；凡使血浆HDL水平降低的各种因素，如超重、吸烟、糖尿病等都是动脉粥样硬化的危险因素。运动是增加血浆HDL含量的有效措施，应予提倡。近年的研究显示，HDL的这种抗动脉硬化作用主要与密度较小、胆固醇和磷脂含量较多的HDL₂亚组分有关。此亚组分较HDL₁更容易受到性别、年龄、生活方式(Life style, 如吸烟、饮酒、运动等)、激素水平以及药物等的影响。高密度脂蛋白的代谢见图7-5。

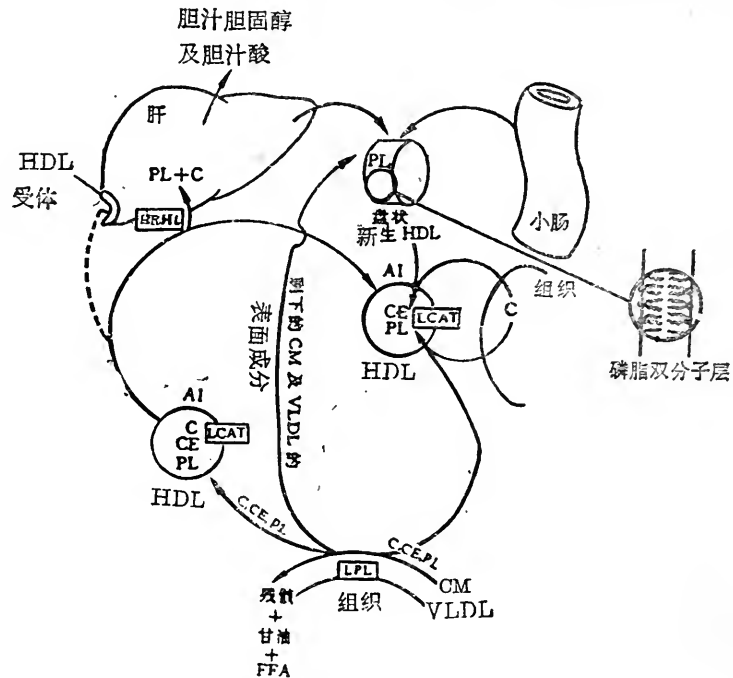


图 7-5 高密度脂蛋白代谢

第四节 甘油三酯的中间代谢

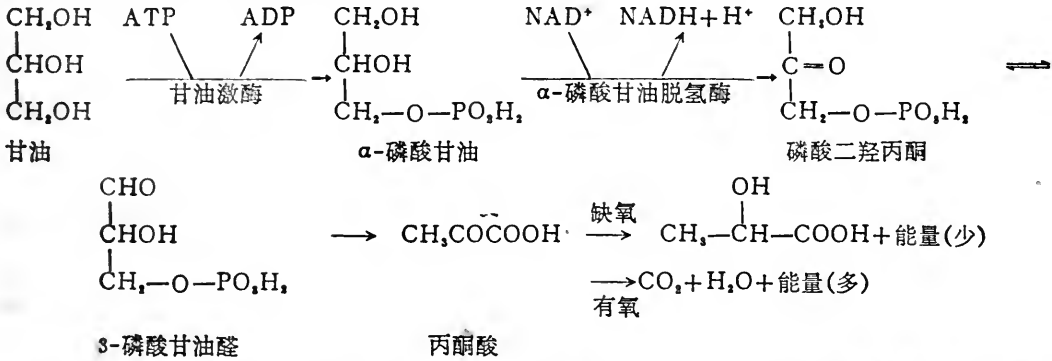
一、甘油三酯的分解代谢

1. 脂肪的动员 贮存的脂肪被组织细胞内的脂肪酶逐步水解，释放出脂肪酸和甘油，供给其它组织氧化利用的过程，称为脂肪的动员。释放出的甘油可以在血浆中直接运送，长链脂肪酸因不溶于水，需要与血浆清蛋白结合为脂肪酸清蛋白复合体而转运。血浆中的游离脂肪酸含量不多，空腹时约为6~16mg/dl，但其转换率很快，半寿期仅2~3分钟，因此血浆运输脂肪酸的能力很强，每小时可达25g。空腹时机体所需能量的50~90%由游离脂肪酸氧化提供。

存在于脂肪细胞胞液中的脂肪酶是脂肪分解的限速酶，其活性受多种激素的调节，故又称

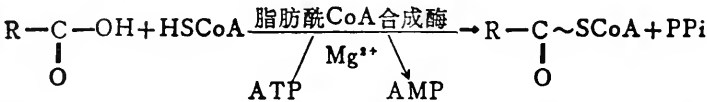
为激素敏感脂肪酶。肾上腺素、去甲肾上腺素、胰高血糖素、生长素等能增加该酶的活性，而胰岛素、前列腺素、雌二醇等能够抑制此酶的活性。

2. 甘油的氧化 甘油在组织细胞的氧化利用需要先在甘油激酶作用下转变成 α -磷酸甘油，后者脱氢后生成磷酸二羟丙酮，然后循糖代谢途径分解或者异生成糖。肝、肾和肠粘膜等组织中含有丰富的甘油激酶，但骨骼肌和脂肪细胞中此酶的活性低，所以后两种组织不能很好地利用甘油作为能源氧化。

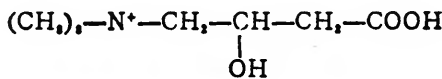


3. 脂肪酸的氧化 脂肪酸的氧化包括脂肪酸的活化和活化的脂肪酰辅酶A在线粒体内的 β -氧化。经上述过程，脂肪酸逐步分解成多个酰辅酶A，后者进入三羧酸循环彻底氧化，并释出大量能量供应机体生命活动需要。

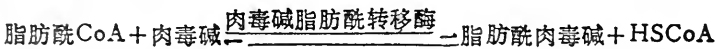
(1) 脂肪酸的活化——脂肪酰辅酶A的生成：脂肪酸氧化分解前必须先经过活化以提高分子势能，活化在线粒体外进行。脂肪酸与ATP在内质网或线粒体外膜上的脂肪酰辅酶A合成酶催化下生成脂肪酰辅酶A。



(2) 脂肪酰CoA进入线粒体：催化脂肪酸氧化的酶系存在于线粒体基质内，胞液中活化的脂肪酰CoA不能直接透过线粒体内膜，它进入线粒体要以肉毒碱(Carnitine, 3-羟-4-三甲胺羟丁酸)为载体。肉毒碱的分子式如下：



线粒体内膜的两侧均有肉毒碱脂酰转移酶，该酶催化脂肪酰CoA与肉毒碱之间脂肪酰基的转移过程。



线粒体两侧的肉毒碱脂酰转移酶属同功酶。位于线粒体内膜外侧的肉毒碱脂酰转移酶I，催化脂肪酰CoA转变为脂肪酰肉毒碱而进入线粒体膜，后者在线粒体内膜内侧肉毒碱II的作用下，重新转变成脂肪酰CoA。这样，在肉毒碱和肉毒碱脂酰转移酶的作用下，长链脂肪酰CoA进入线粒体内。脂肪酸活化及通过线粒体膜的过程见图7-6。

(3) β -氧化过程：脂肪酰CoA进入线粒体后逐步进行氧化降解，由于氧化发生在脂酰基的 β -碳原子上，故称为 β -氧化。这是体内脂肪酸氧化的主要方式。

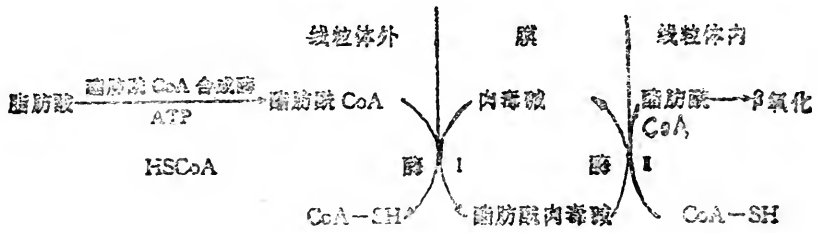


图 7-6 脂肪酰CoA进入线粒体

β -氧化包括四步连续反应：① 脱氢：脂肪酰 CoA 在脂肪酰 CoA 脱氢酶作用下， α 、 β 碳原子上各脱下一个氢原子，生成 α 、 β 烯脂肪酰 CoA，脱下的 2H 由辅基 FAD 接受生成 FADH_2 。

② 加水： α 、 β 烯脂肪酰 CoA 双键断裂，加 1 分子水，生成 β -羟脂肪酰 CoA。

③ 再脱氢： β -羟脂肪酰 CoA 在 β -羟脂肪酰 CoA 脱氢酶作用下，再次脱氢，生成 β -酮脂肪酰 CoA。脱下的 2H 由该酶的辅酶 NAD^+ 接受，生成 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 。

④ 硫解： β -酮脂肪酰 CoA 在硫解酶的作用下，被 1 分子辅酶 A 分解，碳链从 α 和 β 碳原子中间断裂，生成一分子乙酰 CoA 和一分子比原来少二个碳原子的脂肪酰 CoA。

以上生成的少了二个碳原子的脂肪酰 CoA，再经过脱氢、加水、脱氢、硫解，又生成一分子乙酰 CoA。如此反复进行，偶数碳原子的脂肪酸最终全部分解为乙酰 CoA。脂肪酸 β -氧化的过程见图 7-7。

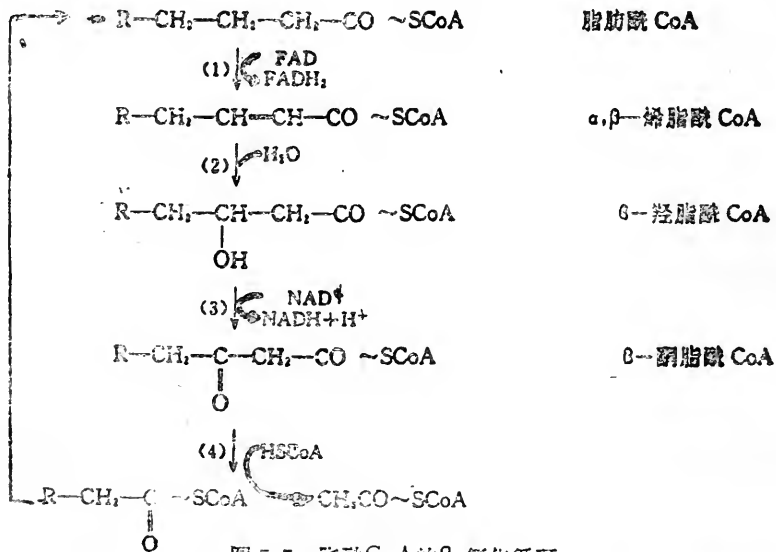


图 7-7 脂肪酰CoA的 β -氧化循环

(1) 脂肪酰CoA脱氢酶 (2) α, β -烯脂肪酰CoA水合酶 (3) β -羟脂肪酰CoA脱氢酶
(4) β -酮脂肪酰硫解酶

脂肪酸氧化是体内能量的重要来源。以 16 碳的软脂酸为例，共进行 7 次 β 氧化，产生 8 分子乙酰 CoA，7 分子 FADH_2 和 7 分子 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 。每分子 FADH_2 经过呼吸链氧化成水，产生 2 分子 ATP；每分子 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 氧化生成 3 分子 ATP；每分子乙酰 CoA 通过三羧酸循环氧化为 CO_2 和水，产生 12 分子 ATP。因此，一分子软脂酸彻底氧化总共生成

$7 \times (3-2) + 8 \times 12 = 131 \text{ATP}$, 减去脂肪酸活化时消耗的 1 分子 ATP, 净生成 130 分子 ATP。按重量计, 脂肪酸氧化所产生的 ATP 是葡萄糖氧化产生 ATP 的 2 倍以上。

4. 酮体的生成和利用 脂肪酸 β 氧化生成的乙酰 CoA, 在心肌和骨骼肌内能彻底氧化生成 CO_2 、 H_2O 并释放出能量。但在肝细胞内, β 氧化产生的大量乙酰 CoA 不能全部氧化, 部分乙酰 CoA 在线粒体中转变为乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮, 这三种物质统称为酮体。酮体是脂肪酸在肝脏氧化分解的特有中间代谢物。

(1) 酮体的生成: 乙酰 CoA 在肝线粒体酶的催化下生成酮体的过程分为三步:

① 2 分子乙酰 CoA 在硫解酶作用下缩合成为乙酰乙酰 CoA。

② 乙酰乙酰 CoA 在 β -羟- β -甲基戊二酰 CoA (HMGCoA) 合成酶催化下, 再与一分子乙酰 CoA 缩合生成 HMGCoA。

③ 在 HMGCoA 裂解酶作用下, HMGCoA 裂解生成乙酰乙酸和乙酰 CoA。

乙酰乙酸在线粒体内膜 β -羟丁酸脱氢酶的作用下, 加 2H 还原, 生成 β -羟丁酸。极少的乙酰乙酸自发脱羧而成丙酮。

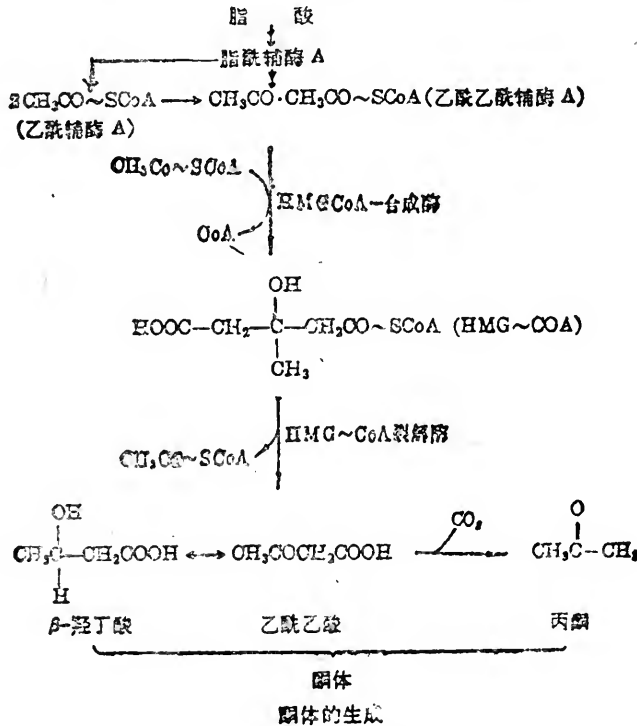


图 7-8 酮体的生成

肝线粒体内含有丰富的 HMGCoA 合成酶和裂解酶, 因此酮体主要在肝脏产生。但肝脏缺少利用酮体的酶, 肝脏产生的酮体需经血液运输到肝外组织氧化分解。

(2) 酮体的利用: 肝外许多组织具有活性很强的利用酮体的酶, 能将乙酰乙酸再活化为乙酰乙酰 CoA, 然后在硫解酶作用下分解为 2 分子乙酰 CoA 而进入三羧酸循环。催化乙酰乙酸活化的酶有两种: 琥珀酰 CoA 转硫酶, 主要存在于心、肾、脑和骨骼肌的线粒体中, 在有琥珀酰 CoA 存在时, 此酶使乙酰乙酸活化成乙酰乙酰 CoA; 乙酰乙酸硫激酶, 存在于

肾、心、脑组织中，通过消耗 ATP 直接使乙酰乙酸与辅酶 A 结合生成乙酰乙酰 CoA。

β -羟丁酸在 β -羟丁酸脱氢酶作用下，脱氢生成乙酰乙酸，再沿上述途径氧化。丙酮含量很少，仅占血液酮体总量的 2% 以下，主要随尿排出。当血中酮体剧烈升高时，丙酮也可从肺直接呼出，使呼出气体有烂苹果味。

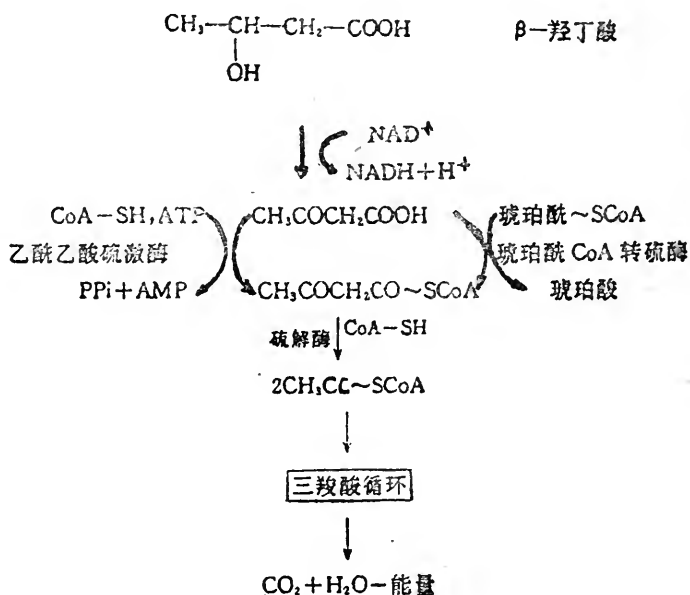


图 7-9 酮体的氧化

总之，肝脏是生成酮体的器官，但它不能利用酮体；肝外组织虽不生成酮体，却可以氧化利用酮体。

(3) 酮体生成的生理意义：酮体是脂肪酸在肝内氧化分解的正常中间产物。小分子水溶性的酮体易于透过血脑屏障和肌肉毛细血管壁，是肝脏输出能源的重要方式。正常情况下机体主要依靠糖的有氧氧化供能，脂肪动员较少，体内不会生成太多的酮体。但在某些情况下，如饥饿和糖尿病时，大量脂肪酸在肝脏氧化，酮体生成量明显增多，并且代替葡萄糖成为脑和肌肉组织的主要能源，以维持它们的正常生理功能。

正常情况下，血中仅含有少量酮体(约为 0.05~0.85m mol/L 或 0.3~5mg/dl)，其中乙酰乙酸占 28~30%， β -羟丁酸占 70%，丙酮在 2% 以下。饥饿、糖尿病、高脂低糖膳食时，酮体生成过多，超过肝外组织利用的能力，导致血中酮体含量异常升高，称为酮血症。如血中酮体达到 11.9m mol/L 以上，超过了肾小管的重吸收能力，尿中排出大量酮体，称为酮尿症。乙酰乙酸和 β -羟丁酸都是较强的有机酸，酮症酸中毒是一种临床常见的代谢性酸中毒。治疗时除对症给予碱性药物外，输注葡萄糖，糖尿病人还需给予胰岛素，以纠正糖代谢紊乱，增加糖的氧化供能，减少脂肪动员和酮体的生成。

二、甘油三酯的合成代谢

人体内的脂肪除食物摄入的以外，也可以在体内合成。肝、脂肪组织和小肠是脂肪合成的主要场所。

1. 脂肪酸的合成

(1) 合成原料和部位：脂肪酸是用乙酰 CoA 作为碳源，NADPH 作为供氢体，ATP 提供合成所需的能量，在肝、肾、脑、肺、乳腺、脂肪等组织的胞液中合成的。肝脏是人体合成脂肪酸的主要部位，其合成能力较脂肪组织大 8~9 倍。脂肪组织是储存脂肪的场所，它本身虽能够以葡萄糖作为原料合成脂肪酸和脂肪，但主要摄取并贮存由小肠吸收的食物脂肪酸以及肝脏合成的脂肪酸。

乙酰 CoA 是合成脂肪酸的主要原料，代谢中产生乙酰 CoA 的物质很多，但膳食成分中 70~80% 为糖，因此乙酰 CoA 主要来自糖代谢。细胞内的乙酰 CoA 全部在线粒体内产生，但合成脂肪酸的酶系存在于胞液中，乙酰 CoA 又不能自由透过线粒体内膜。因此，线粒体内的乙酰 CoA 需要通过特殊的转运系统进入胞液，方能用于脂肪酸的合成。此转运过程称为柠檬酸-丙酮酸循环。即：线粒体内的乙酰 CoA 先与草酰乙酸缩合成柠檬酸，后者通过线粒体内膜上的载体进入胞液，经柠檬酸裂解酶催化，分解为乙酰 CoA 和草酰乙酸。此乙酰 CoA 可作为合成脂肪酸的原料，而草酰乙酸则在苹果酸脱氢酶作用下还原成苹果酸，再经苹果酸酶催化氧化脱羧生成丙酮酸。丙酮酸再进入线粒体羧化为草酰乙酸，以补充线粒体内草酰乙酸的消耗。

脂肪酸的合成是还原性合成， $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 是脂肪酸合成过程中必需的供氢体，主要来自磷酸戊糖通路。

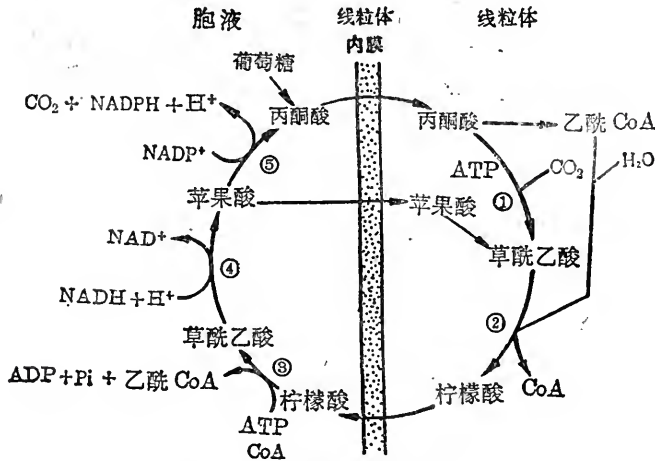
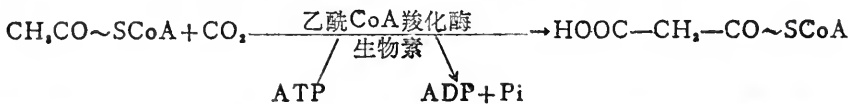


图 7-10 柠檬酸-丙酮酸循环

(2) 脂肪酸的合成过程

① 丙二酰 CoA 的生成：乙酰 CoA 羧化成丙二酰 CoA 是脂肪酸合成的第一步反应，催化此反应的乙酰 CoA 羧化酶是脂肪酸合成的限速酶，辅酶为生物素。



② 脂肪酸合成酶系：由乙酰 CoA 和丙二酰 CoA 合成软脂酸是一个重复的加成过程。在植物和微生物细胞中，催化此过程的为脂肪酸合成酶系，它由一个脂酰载体蛋白 (Acyl

carrier protein, ACP) 和围绕在其四周的至少六种酶组成。它们是：脂肪酰转移酶、丙二酰转移酶、 β -酮脂肪酰合成酶、 β -酮脂肪酰还原酶、脱水酶、 α, β 烯脂肪酰还原酶组成。如图 7-11 所示：

(3) 软脂酸的合成过程：乙酰 CoA 与丙二酰 CoA 合成软脂酸是一个复杂的循环过程，现简化为四步反应：

① 脱羧缩合：脂肪酰合成酶系的组成中有二个巯基与其催化作用密切相关。一个巯基结合在 ACP 上，由 4' 磷酸遍多酰巯基乙胺提供；另一个还原性巯基来自酶的半胱氨酸（即合成酶-SH 基）。乙酰 CoA 和丙二酰 CoA 首先在各自转移酶的作用下，分别与合成酶的巯基以及 ACP 的巯基相结合，然后合成酶上的乙酰基转移到 ACP 上并与丙二酰基缩合，同时脱羧并放出 CO_2 ，生成 β -酮丁酰~SACP。

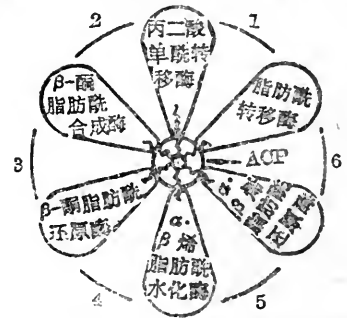


图 7-11 脂肪酰合成多酶复合体

② 加氢： β -酮丁酰~SACP 由 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 获得 2H ，还原为 β -羟丁酰~SACP。

③ 脱水： β -羟丁酰~SACP 脱去 1 分子 H_2O 生成 α, β 烯丁酰~SACP。

④ 再加氢：再由 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 供氢， α, β 烯丁酰~SACP 还原成丁酰~SACP。软脂酸的合成过程见图 7-12。

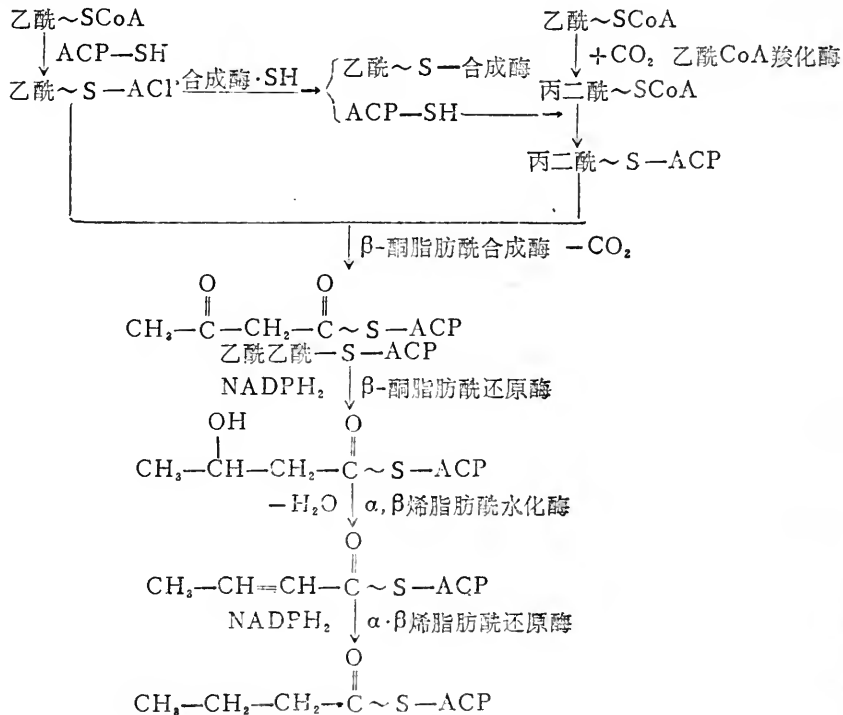
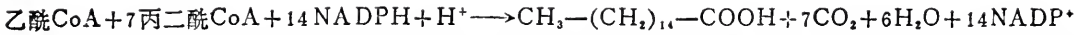


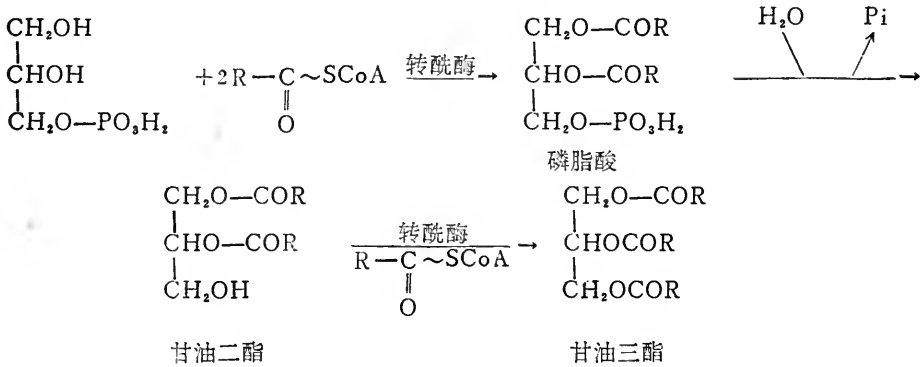
图 7-12 软脂酸的合成过程

通过上述一轮反应，由 2 个碳原子的乙酰基转变为 4 个碳原子的丁酰基。上述缩合、加氢、脱水、再加氢的过程反复进行，就以丙二酰 CoA 作为二碳单位的供给体，经过 7 次循环，每次增加 2 个碳原子，生成十六碳的软脂酰 S~ACP，再经硫酯酶作用生成软脂酸。总反应为：



(4) 脂肪酸碳链的延长和去饱和作用：胞液中合成的软脂酸可以在线粒体或内质网中进一步加工，使碳链延长，生成硬脂酸等饱和脂肪酸，也能够去饱和生成单烯脂肪酸，主要是油酸 (18:1, Δ^9)。人和哺乳动物不能合成亚油酸 (18:2, $\Delta^9,12$)、亚麻油酸 (18:3, $\Delta^9,12,15$)、花生四烯酸 (20:4, $\Delta^5,8,11,14$)，此三种多不饱和脂肪酸必需由食物供应，因为哺乳动物缺乏 Δ^9 以上的去饱和酶 (Desaturase)。

2. 甘油三酯的合成 2分子脂肪酰 CoA 与一分子 α -磷酸甘油在转酰酶作用下，先将二个脂酰基转移至 α -磷酸甘油分子上，生成磷脂酸，然后脱去磷酸，再与另一分子脂肪酰 CoA 缩合生成甘油三酯。合成过程如下所示：



合成需要的 α -磷酸甘油来自糖酵解或甘油的磷酸化，脂肪酰 CoA 由体内合成或消化道摄入的脂肪酸活化生成。在能源物质供应充裕的条件下，机体主要以糖为原料合成脂肪贮存起来，以备需要时动用，具有重要生理意义。

·第五节 多不饱和脂肪酸的重要衍生物—— 前列腺素、血栓素和白三烯

前列腺素 (Prostaglandin, PG)、血栓素 (Thromboxane, TX) 和白三烯 (Leukotrienes, LTs) 均为廿碳多不饱和脂肪酸的衍生物。30年代首先在人精液中发现一种可使平滑肌收缩的物质，误认为来自前列腺而称为前列腺素。后发现PG种类繁多，几乎存在于哺乳动物所有组织和体液中，而以精液中含量最丰富。70年代先后从血小板和白细胞中分离出血栓素 (TXA₂) 和白三烯。近年的研究发现，PG、TX 和 LTs在体内含量虽少，但分布和生理作用广泛，它们不但参与了几乎所有细胞的代谢活动，而且与炎症、免疫、过敏、心血管疾病等许多重要生理和病理过程有关，在调节细胞代谢上具有重要作用。

一、前列腺素、血栓素及白三烯的分类和命名

(一) 前列腺素

前列腺素是一类具有廿碳原子的不饱和脂肪酸。它以前列腺酸 (Prostanoic acid) 为基本骨架，具有一个五碳环和两条侧链 (R₁及R₂)。见图7-13。

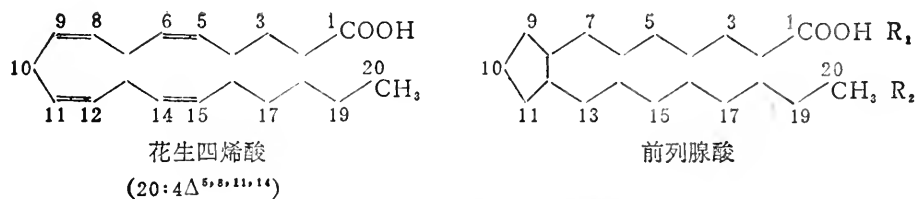
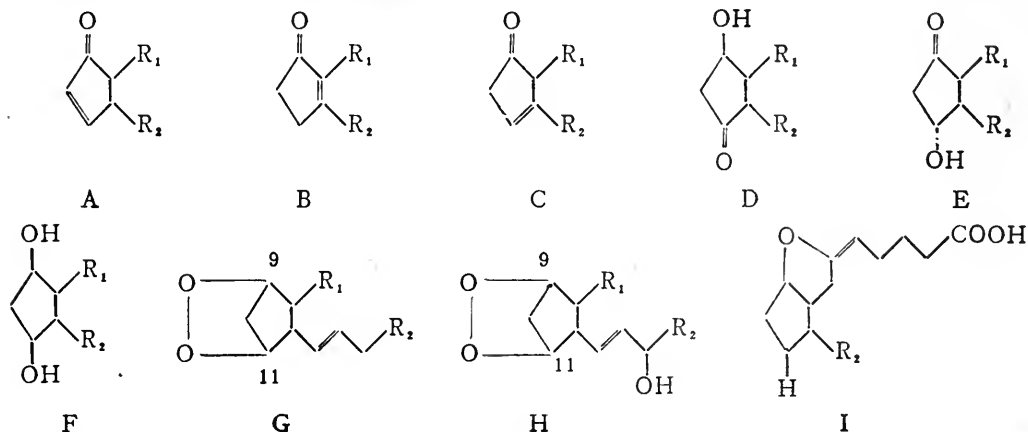


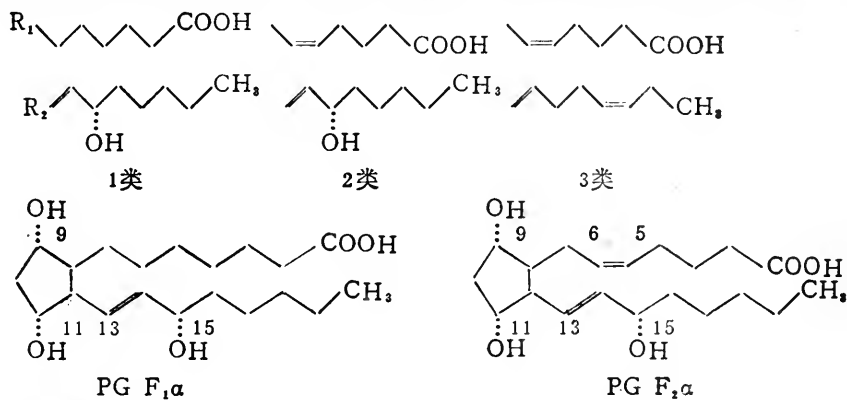
图 7-13 花生四烯酸及前列腺酸的结构

根据五碳环上取代基团和双键位置的不同, PG 分为 9 型, 分别命名为 PG A、B、C、D、E、F、G、H 和 I, 体内 PG A、E 及 F 较多。



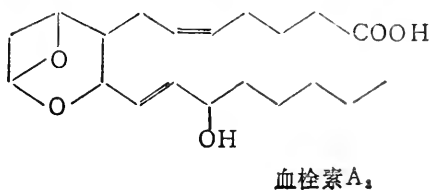
PGG₂和PGH₂是PG合成过程的中间产物, PGI₂为带双环的PG, 除五碳环以外还有一个含氧的五元环, 又称为前列环素(Prostacyclin)。

根据侧链R₁及R₂所含双键的数目PG又分为1、2、3类, 写在各型字母的右下角。又根据五碳环上9位OH基的立体构型而分为 α 及 β 两型。天然前列腺素均为 α 型。如PGF_{1 α} 和PGF_{2 α} 的结构。



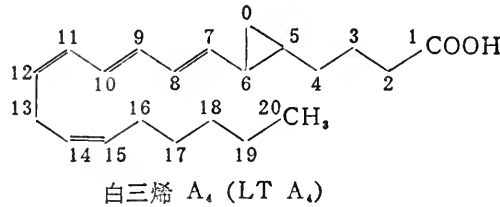
(二) 血栓素

血栓素也是廿碳不饱和脂肪酸的衍生物, 它有前列腺酸样骨架, 但分子中的五碳环为含氧的噁烷所取代。



(三) 白三烯

白三烯是不含前列腺酸骨架的廿碳不饱和脂肪酸。根据碳环上取代基团、双键异构及环氧化物的不同而将白三烯分为A、B、C、D、E型(LT A、B、C、D、E)。各型LT中，一般含有四个双键，常在字母右下方标以4表示。白三烯A₄的结构如下：



二、前列腺素、血栓素和白三烯的生物合成

(一) 前列腺素及血栓素的合成

细胞膜中磷脂富含的花生四烯酸是合成PG及TX所需原料的主要来源。除红细胞外，全身各组织均能合成PG，血小板中有血栓素合成酶，可利用花生四烯酸生成TXA₂。当细胞受外界因素如血管紧张素II、缓激肽、肾上腺素、胶原、凝血酶等的刺激，细胞膜中的磷脂酶A₂被激活，使磷脂水解释放出花生四烯酸，然后经环加氧酶催化，先后生成不稳定的环内过氧化物PGG₂和PGH₂。PGH₂在一系列酶的作用下转变为PGF_{2α}、PGD₂和PGE₂。在血管内皮细胞PGH₂经PGI₂（前列环素）合成酶作用转变为PGI₂。在血小板、肺、脾等组织内PGH₂经血栓素合成酶催化生成TXA₂。

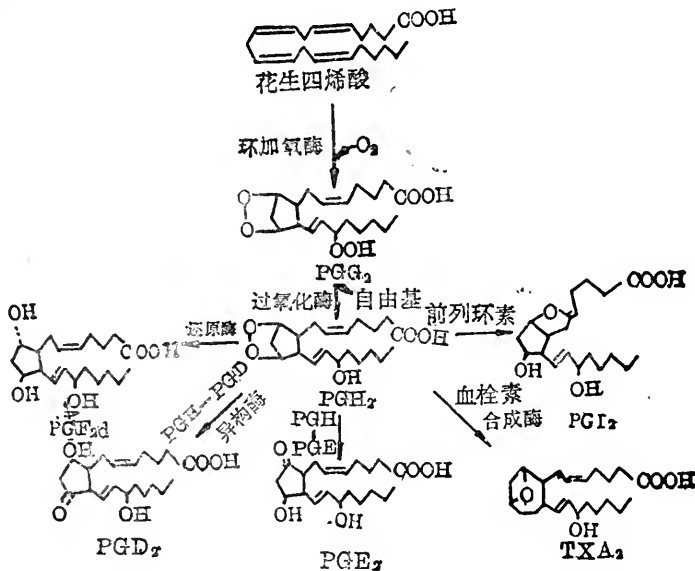


图 7-14 PG、TX的生物合成

(二) 白三烯的生物合成

来自磷脂的花生四烯酸在脂过氧化酶作用下生成氢过氧化廿碳四烯酸 (5-Hydroperoxy eicotennoic acid, 5-HPETE)，然后在脱水酶的作用下产生环氧化物，并随双键异构化形成白三烯A₄(LTA₄)，后者在谷胱甘肽转移酶催化下形成LTC₄，再由γ-谷氨酰转肽酶催化，将谷氨酸从LTC₄中脱去，形成LTD₄，后者由二肽酶催化转变为LTE₄。LTA₄还可在环氧水解酶作用下生成LTB₄。

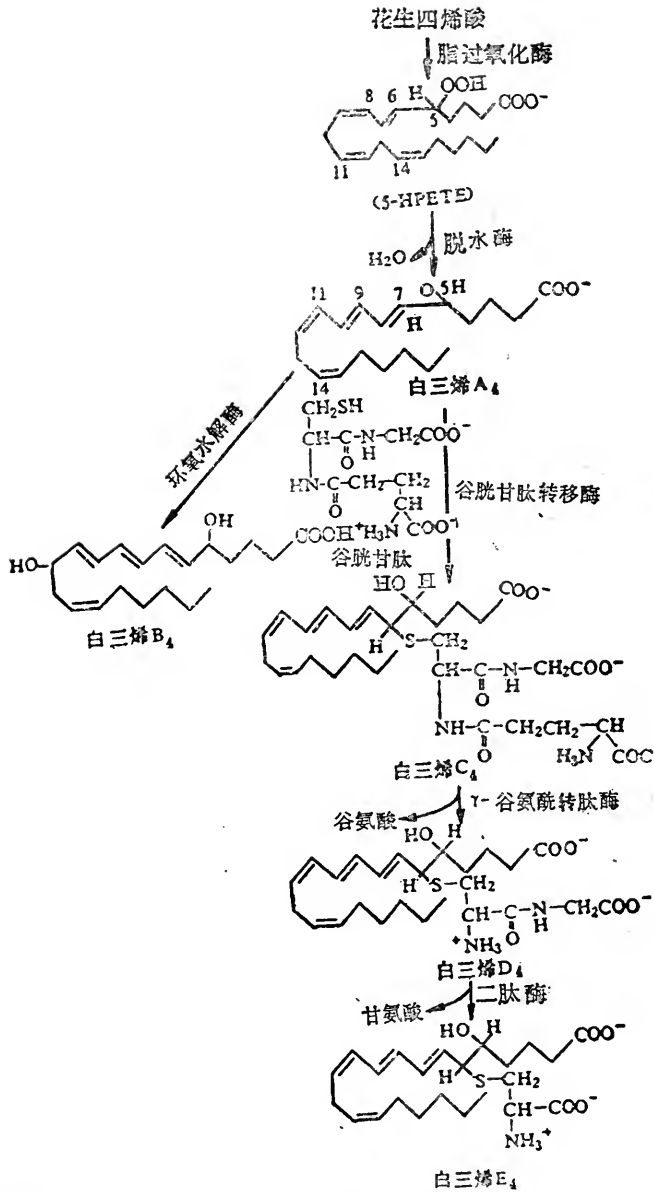


图 7-5 白三烯的生物合成

三、前列腺素、血栓素和白三烯的生物学效应

(一) 前列腺素

PG主要通过cAMP或cGMP为中介发挥生物学效应。PGE₂能使支气管平滑肌松弛，并能诱发局部炎症，促进局部毛细血管扩张，通透性增加，产生红、肿、热、痛症状。PGE₂、PGA₂使动脉平滑肌舒张，有降低血压的作用。PGE₂和PGI₂能抑制胃酸分泌，促进胃肠道平滑肌蠕动。现认为内源性PG对胃粘膜的保护作用可能是防止溃疡病发生的重要因素。卵泡产生的PGF₂α可使卵巢平滑肌收缩而引起排卵。子宫释放的PGF₂α能使黄体溶解，分娩时子宫内膜释放的PGF₂α并能引起子宫收缩增强，从而促进分娩。PGE₂能加速血小板聚集，促进血栓形成。而主要在血管内皮细胞合成的PGI₂不仅能扩张血管（包括冠状

动脉), 还能激活腺苷酸环化酶, 增加血小板内cAMP的含量, 从而抑制血小板的聚集。

(二) 血栓素

血小板产生的TXA₂与PGI₂作用相反, 能显著促进血小板聚集, 使血管收缩, 促进凝血及血栓形成, 且上述生物效应比PGE₂强得多。TXA₂和PGI₂之间的平衡构成保护血管完整性的内环境稳定因素。各种因素(如高血压、高血脂等)引起的动脉内皮细胞损伤, 使其不能生成足够的PGI₂合成酶, 造成PGI₂/TXA₂比值的下降, 导致血管收缩和血栓形成, 是动脉粥样硬化和由此引起的心脑血管病发生和发展的重要原因。

小剂量阿斯匹林能够显著抑制血小板中环加氧酶的活性, 从而阻断TXA₂的生成, 同时不影响血管内皮细胞PGI₂的合成, 故有抗血小板聚集和血栓形成的作用。我国学者结合中医活血化瘀的理论, 发现冠心II号能够增加血小板中cAMP的含量, 川芎提取物川芎嗪能降低血小板聚集性, 并有效地对抗TXA₂引起的动脉平滑肌收缩。鱼油中富含ω-3系的多不饱和脂肪酸, 如廿碳五烯酸等(ω编码体系为从脂肪酸的甲基碳开始计数碳原子排列顺序的方法, 亚油酸和花生四烯酸均为ω-6系不饱和脂肪酸。), 在体内可依此为原料合成PGE₃、PGI₃和TXA₃等物质。PGI₃能够抑制细胞膜磷脂释放花生四烯酸, 从而减少TXA₂和PGI₂的生成。由于PGI₃的生物效应与PGI₂相同, 而TXA₃却较TXA₂的作用弱得多, 因此多食鱼类和鱼油(如爱斯基摩人)有利于改善TXA₂与PGI₂的作用平衡, 预防心脑血管病的发生。

(三) 白三烯

过敏原刺激机体合成的慢反应物质(Slow reacting substance of anaphylaxis, SRS-A), 被认为是引起哮喘病支气管痉挛和粘膜水肿的主要物质, 现证实其为LTC₄、LTD₄和LTE₄的混合物。它促使支气管平滑肌收缩的作用较组胺或PGF_{2α}强100~1000倍, 且缓慢而持久。LTB₄还能调节白细胞的功能, 促进嗜中性及嗜酸性白细胞游走及趋化作用, 诱发多核白细胞脱颗粒, 使溶酶体释放水解酶类, 加速炎症及过敏反应的发展。LTC₄和LTD₄还能使毛细血管通透性增加, 并有凝集血小板及抑制胰岛素分泌的作用

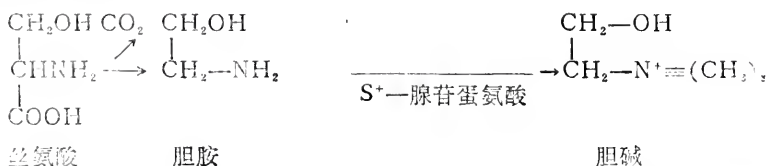
第六节 磷脂和胆固醇的代谢

一、磷脂的代谢

磷脂是生物膜的重要组成成分, 红细胞膜脂类的40%, 线粒体膜脂类的95%为磷脂。同时磷脂对脂肪的吸收和转运以及不饱和脂肪酸的储存也起着重要作用。体内含量最多的磷脂为卵磷脂和脑磷脂, 占磷脂总量的75%以上。人类从食物, 如蛋黄、瘦肉、肝、脑、肾、大豆中可以获得磷脂, 但机体也能自行合成所需要的磷脂, 肝脏是磷脂合成最活跃的器官。

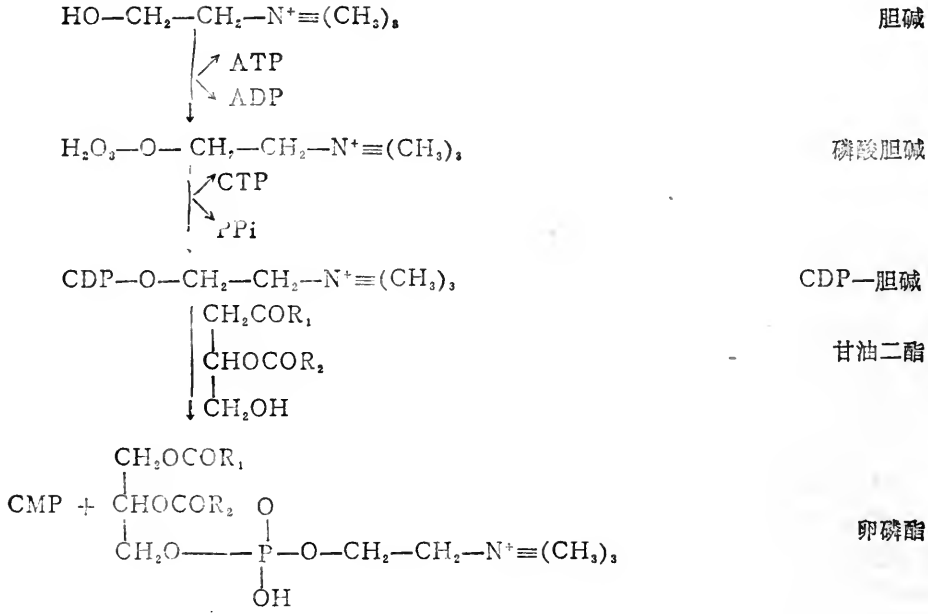
1. 磷脂的合成 卵磷脂和脑磷脂均由四部分组成: 甘油、脂肪酸、磷酸、胆碱或胆胺。上述物质可通过食物提供或在体内合成, 但甘油的β-位碳原子上多为必需脂肪酸, 仅能从食物获得。

(1) 胆胺和胆碱的合成: 胆胺在体内可由丝氨酸脱去羧基生成。胆胺由S⁺-腺苷蛋氨酸上获得甲基后转变为胆碱。



(2) 卵(脑)磷脂的合成: 胆碱或胆胺在合成卵磷脂或脑磷脂之前, 需要经过三磷酸胞

苷 (CTP) 激活, 形成胞苷二磷酸胆碱 (CDP-胆碱) 或胞苷二磷酸胆胺 (CDP-胆胺), 然后再与甘油二酯缩合成卵磷脂或脑磷脂。以卵磷脂为例其合成过程如下:



脑磷脂的合成与卵磷脂的合成过程相似。

另外, 磷脂还可以通过另一条途径合成。即 α -磷酸甘油二酯先与 CTP 作用生成胞苷二磷酸甘油二酯, 再与丝氨酸反应生成丝氨酸磷脂, 后者脱羧后生成脑磷脂, 脑磷脂再甲基化转变为卵磷脂。

磷脂是合成脂蛋白的必需材料, 如果磷脂在肝脏合成不足, 会使肝中内源性甘油三酯的外运发生障碍。肝脏中脂肪过量堆积, 称为脂肪肝 (详见脂类代谢紊乱)。

2. 磷脂的分解 磷脂在体内磷脂酶 A_1 、 A_2 、甘油磷酸酶和胆碱磷酸酶的作用下, 水解成甘油、脂肪酸、磷酸、胆碱或胆胺。甘油和脂肪酸均可进一步氧化分解成 CO_2 和 H_2O ; 胆碱经氧化和脱甲基后生成甘氨酸, 脱下的甲基可用于其它物质的合成。

二、胆固醇代谢

1. 胆固醇在体内的含量和分布 胆固醇是生物膜和神经髓鞘的重要组成成分, 又是胆汁酸和类固醇激素的前体, 因此广泛存在于全身各组织中。胆固醇在体内的分布极不均匀, 全身胆固醇总量 (约 140 g) 的四分之一存在于脑和神经组织内, 每百克组织约含胆固醇 2 g (2%); 肝、肾、小肠粘膜等内脏以及皮肤和脂肪组织中胆固醇的含量也比较高, 达 0.2~0.5%; 肌肉组织中胆固醇含量较低, 约 0.1~0.2%; 骨质中含量最少, 仅占 0.01%。

2. 胆固醇的消化吸收

(1) 食物中的胆固醇含量: 正常膳食每天约提供 0.3~0.5 g 胆固醇, 全部来自动物性食品, 如蛋黄、内脏、奶油等。植物性食品不含胆固醇, 所含植物固醇如豆固醇和谷固醇, 不仅本身不被人体利用, 还能抑制胆固醇的吸收。各种常见食物中胆固醇的含量见表 7-6。

(2) 胆固醇的消化和吸收: 食物中的胆固醇多以游离胆固醇的形式存在, 胆固醇酯仅占

表 7-6

各种食物中的胆固醇含量 (mg/100g)

蛋清	0	猪油	110	带鱼	244
脱脂牛奶	2	肥瘦猪肉	120	蛤蜊	180
牛奶	24	猪肚	150	螃蟹	182
瘦牛肉	57	猪心	150	乌贼鱼	350~460
瘦猪肉	60	猪肠	163	鸡、鸭蛋	500
瘦羊肉	84	猪肾	300	鱿鱼	1,170
鸡肉	90~200	猪肝	620	蛋黄	2,000
鸭肉	70~100	奶油	280		

10~15%。后者经胆汁酸盐乳化后,在胰腺分泌的胆固醇酯酶作用下水解为游离胆固醇,吸收进入小肠粘膜。在肠粘膜细胞80~90%的游离胆固醇与脂肪酸再合成为胆固醇酯,然后游离胆固醇以及胆固醇酯同甘油三酯、磷脂和 Apo B₄₈ 一起组成乳糜微粒,经淋巴进入体循环。未被吸收的食物胆固醇在肠腔被细菌还原为粪固醇排出体外。胆固醇在肠道的吸收率不高,一般仅占食物中含量的20~30%。

(3) 影响胆固醇消化和吸收的因素:许多因素影响食物胆固醇的消化和吸收。主要包括① 胆汁酸盐:作为乳化剂,胆汁酸盐有利于胆固醇酯酶的水解作用,而胆汁盐微团又是胆固醇等脂类水解产物吸收进入肠粘膜细胞的运载工具。因此,胆汁酸盐能促进胆固醇的消化和吸收。② 食物中脂肪的含量:外源性脂肪能促进胆汁的分泌和肠粘膜细胞中乳糜微粒的合成,故能增加胆固醇的吸收。③ 植物固醇:其结构与胆固醇相似,本身不易吸收,摄入过多还能够抑制胆固醇的吸收。④ 纤维素和果胶:能与胆汁酸盐结合后从肠道排泄,从而削弱了胆汁酸盐对胆固醇消化和吸收的促进作用。临床应用的消胆胺为一种阴离子交换树脂,就是胆汁酸盐结合剂。

3. 胆固醇的合成

(1) 胆固醇合成的部位及原料:体内胆固醇主要由机体内源合成,每日约产生1~2克,多于普通膳食条件下食物中胆固醇的吸收量。各种组织细胞均具有合成胆固醇的能力,而以肝脏的合成作用最强,占全身胆固醇合成总量的70~80%。其次是小肠,约占10%,皮肤、肾上腺皮质、性腺等也是胆固醇合成的重要场所,脑合成胆固醇的能力很低。胆固醇的合成在胞液和微粒体中进行,来自糖、氨基酸和脂肪酸分解代谢所产生的乙酰 CoA 是合成胆固醇的基本原料,同时还需要 NADPH+H⁺, ATP 等辅助因素参加。

(2) 胆固醇的合成过程:可分为三个阶段:① 由乙酰CoA合成六碳的β-羟-β-甲基戊二酰CoA(HMG CoA),HMG CoA是合成胆固醇和生成酮体的共同中间产物。② 由HMG CoA合成三十碳固醇核,即鲨烯(Squalene)。其中 HMG CoA 在还原酶催化下,由 NADPH+H⁺获得 4H,还原为甲基二羟戊酸(MVA),是整个胆固醇合成过程的关键反应,HMG CoA 还原酶是合成的限速酶。③ 鲨烯进入微粒体环化成羊毛脂固醇,再转变为胆固醇。胆固醇的合成简况见图 7~16。

乙酰 CoA 是胆固醇合成的起始物质,每合成 1 分子胆固醇,需要 18 分子乙酰 CoA、36 分子 ATP 和 16 分子 NADPH+H⁺。这些物质大部分来自糖的氧化,因此膳食中糖类热量过多会使机体胆固醇的合成增多,饥饿时胆固醇合成减少。

HMG CoA 还原酶在调节胆固醇的合成中具有决定性意义,许多因素通过改变此限速酶

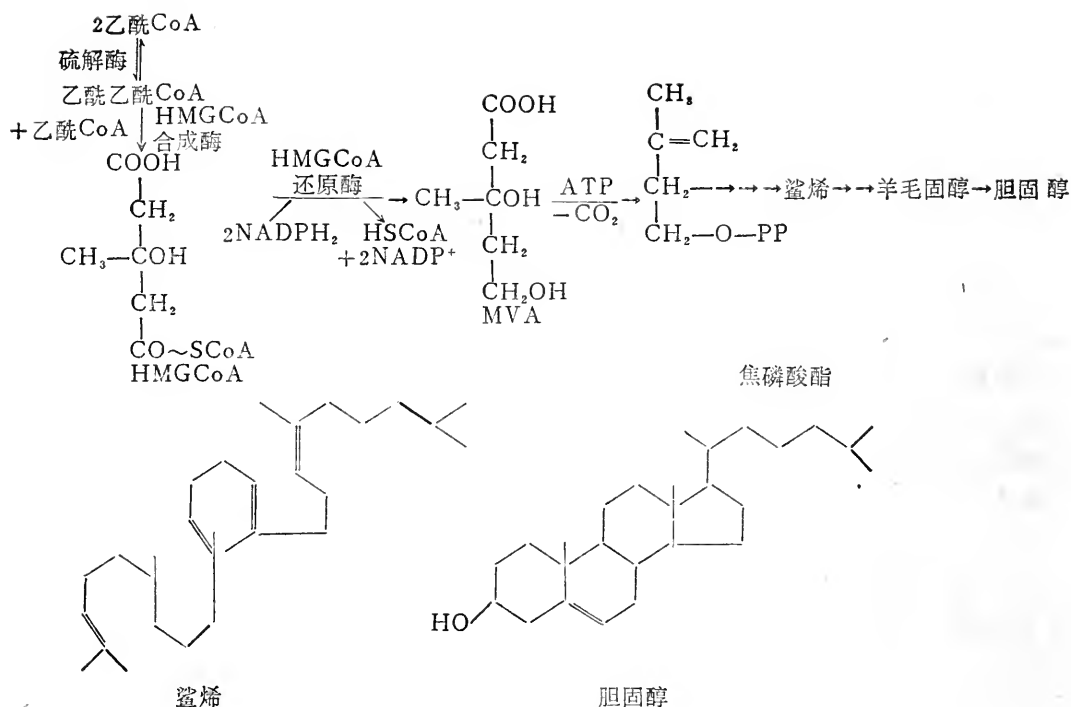


图 7-16 胆固醇的合成

的活性，而影响体内胆固醇的合成。膳食胆固醇能反馈抑制肝脏中胆固醇的合成，就主要通过 HMG CoA 还原酶的抑制而发挥作用。肾上腺素和甲状腺素都能促进此还原酶的活性，而使胆固醇合成加强。但甲状腺素又能促进胆固醇转变为胆汁酸，且后一作用大于前者，故总结果是使血浆胆固醇降低。甲状腺机能亢进患者，血浆胆固醇含量较正常偏低，而甲状腺机能减退的患者常伴有高胆固醇血症及动脉粥样硬化。

4. 胆固醇的转化与排泄 胆固醇在人体内不能分解成二氧化碳和水，因此不是能源物质，但它能转变为一系列重要的类固醇化合物。

(1) 转变成胆汁酸：体内 75~80% 的胆固醇在肝脏转变为胆酸，胆酸与甘氨酸或牛磺酸结合成胆汁酸。胆汁酸的钠盐或钾盐称为胆汁酸盐或胆盐，是胆汁的重要组成，对脂类的消化和吸收起着重要作用。

胆酸的生成受自身的反馈调节，终产物胆酸能够抑制肝脏中 7 α -羟化酶的活性。因此消胆胺等抑制胆酸从肠道重吸收的药物，能促进肝脏胆汁酸的生成，从而有利于降低体内胆固醇的含量。

(2) 转变成类固醇激素：胆固醇在肾上腺皮质细胞内转变为肾上腺皮质激素；在卵巢转变为雌二醇、孕酮等雌激素；在睾丸转变为睾丸酮等雄性激素。

(3) 转变为 7-脱氢胆固醇：在肝和肠粘膜细胞中，胆固醇转变为 7-脱氢胆固醇。后者贮存于皮下，经紫外光照射后转变成维生素 D₃，而促进钙磷的吸收和骨骼的钙化。

体内部分胆固醇可由肝细胞直接排入胆管，随胆汁进入肠道排泄。因此，胆道阻塞的病人，血中胆固醇含量会显著升高。胆汁中胆固醇含量过高，又会形成胆固醇结晶并沉淀下来，这是引起胆结石的重要原因。

第七节 胆汁与胆汁酸代谢

一、胆汁的正常组成

胆汁由肝细胞分泌，胆囊贮存，经总胆管排入十二指肠。成人每天约分泌 500~1000ml 胆汁。肝细胞刚分泌出的胆汁称为肝胆汁，呈金黄色，澄清透明，有苦味，比重约 1.010，稍偏碱性。肝胆汁进入胆囊后，其中的水分和无机盐不断被胆囊吸收，胆囊壁又分泌许多粘蛋白掺入胆汁，使胆汁浓缩，比重增高至 1.012~1.059，成为暗褐色粘稠不透明的胆囊胆汁。

胆汁既是一种消化液，促进脂类的消化吸收；又是一种排泄液，体内一些代谢或生物转化的产物、毒物或解毒的产物，如胆红素、胆固醇、药物、重金属离子、色素等，可经胆汁输送到肠腔，再随粪便排出体外。

胆汁为一种水溶液，胆囊胆汁中水占 82%。其固体成分中最重要的为胆汁酸盐，占胆汁固体成分总量的 50~70%；胆色素，主要是结合胆红素，也是胆汁的特征性成分之一，占固体成分的 3~5%；胆汁中还含有较多的磷脂和胆固醇。其中磷脂，主要是卵磷脂，占固体成分的 1/4 左右 (25~30%)；胆固醇占 3~6%。除此以外，胆汁中还含有多种蛋白质、某些酶、脂肪酸、少量尿素，以及 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 等无机离子。正常胆汁的组成成分见表 7-7。

表 7-7

肝胆汁与胆囊胆汁组成成分的比较

	肝 胆 汁	胆 囊 胆 汁
色泽	金黄色，澄清透明	暗褐色，粘稠不透明
比重	1.010~1.012	1.012~1.059
pH	7.1~8.5	5.5~7.7
水(%)	96~97	80~86
总固体物质(%)	3~4	14~20
蛋白质	0.1~0.9	1~4
胆汁酸	0.2~2	1.5~10
磷脂	0.05~0.08	0.2~0.5
胆固醇	0.05~0.17	0.2~0.9
胆色素	0.05~0.17	0.2~1.5
无机盐	0.2~0.9	0.5~1.1
钙(mg%)	4~9	10~14
铁(mg%)	0.03~7	
氯(mmol/L)	75~110	15~30

二、胆汁酸代谢

胆汁酸是体内胆固醇的主要代谢产物。成人每日约合成 1~2 g 胆固醇，其中 1/2 以上 (0.4~1.49) 在肝脏转变为胆汁酸。肝细胞新合成的胆汁酸称为初级胆汁酸。初级胆汁酸随胆汁进入肠道，经肠道细菌作用，还原成为次级胆汁酸。次级胆汁酸可由门静脉重吸收，再被肝脏分泌到胆汁中。因此，胆汁中既有初级胆汁酸又有次级胆汁酸，它们几乎都与甘氨酸或牛磺酸

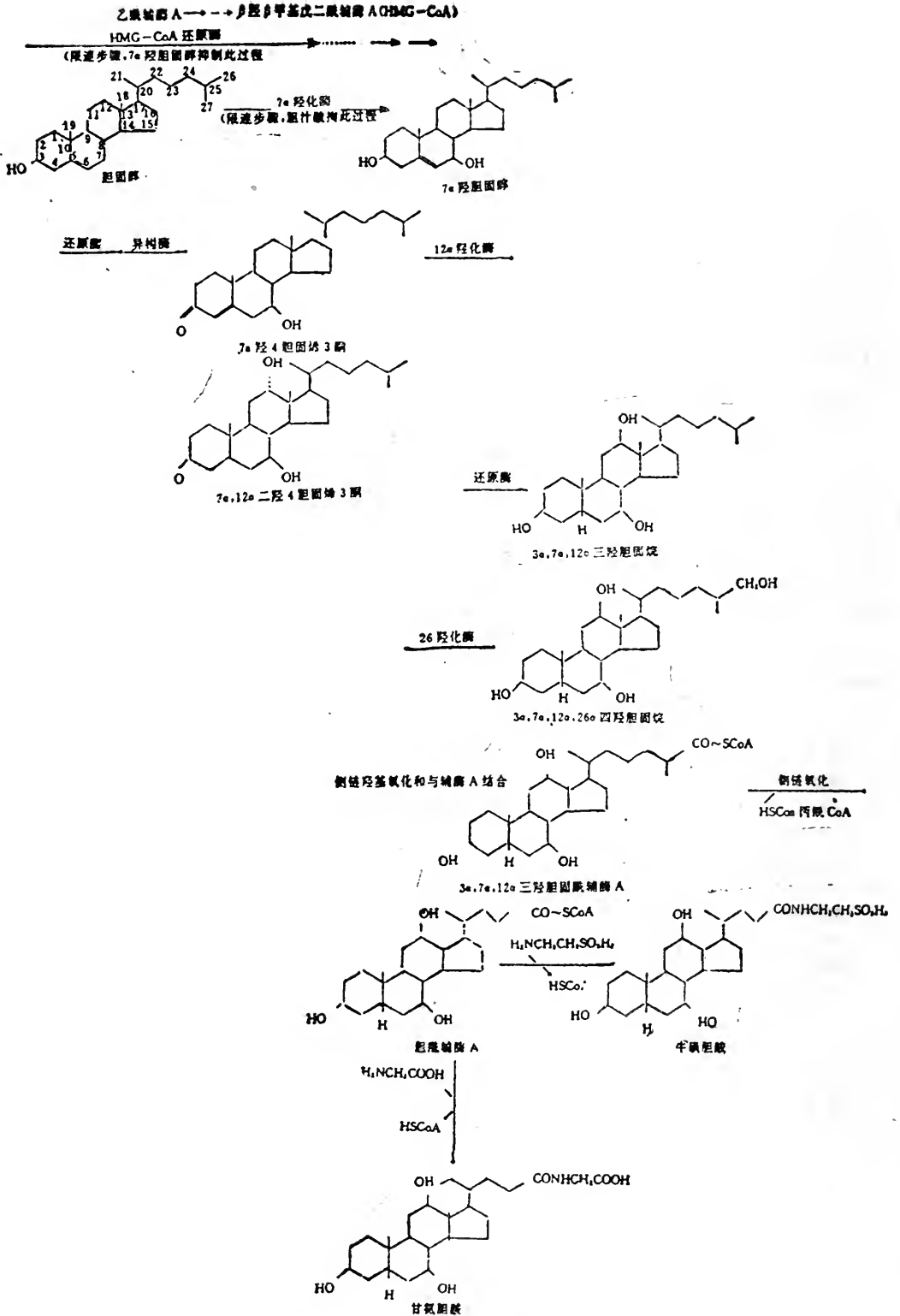


图 7-17 初级胆汁酸的生物合成

等结合成结合胆汁酸。各种胆汁酸主要以其钠盐或钾盐的形式存在于胆汁中，即胆汁酸盐。

*1. 初级胆汁酸的生物合成 胆固醇转变为胆汁酸的过程相当复杂。首先，胆固醇在7 α -羟化酶催化下，B环第7位上羟化生成7 α -羟胆固醇，7 α -羟化酶属于微粒体单加氧酶系，反应需要细胞色素P450，以及NADPH+H⁺的参加。此步反应为胆汁酸合成过程的限速步骤，终产物胆汁酸能反馈抑制7 α -羟化酶的活性。7 α -羟胆固醇再经羟化酶和侧链氧化酶等的作用，最后生成胆酸和鹅脱氧胆酸两种游离型初级胆汁酸。它们分别同甘氨酸或牛磺酸结合就形成结合型初级胆汁酸，主要包括甘氨酸胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸。人胆汁中甘氨酸胆酸与牛磺胆酸含量之比为3:1。硫酸结合型胆汁酸的量甚少。

现将胆固醇转变为初级胆汁酸的过程简示如图7-17。

*2. 次级胆汁酸的生成 随胆汁进入肠腔的胆汁酸参与脂类的消化吸收。当胆汁酸移至小肠下端和大肠后，受肠道细菌的作用，结合型胆汁酸首先脱去甘氨酸或牛磺酸，再脱去7 α 位上的羟基，转变为游离型次级胆汁酸。其中胆酸转变为脱氧胆酸，鹅脱氧胆酸转变为石胆酸。游离型次级胆汁酸吸收进入肝脏后，多数转变为结合型次级胆汁酸再分泌到胆汁中。正常胆汁中胆酸和鹅脱氧胆酸各占40%，脱氧胆酸占18%左右，石胆酸在2%以下。

*3. 胆汁酸的肠肝循环 进入肠道的各种胆汁酸绝大部分(95~98%)被肠壁重吸收。回肠是重吸收的主要部位，因为该处有胆汁酸特异的主动转运系统。成年人每天可分泌30g胆汁酸，而体内胆汁酸代谢池仅3~5g，这说明胆汁酸每天需重复利用10次左右。由于肠肝循环的存在，使数量不多的胆汁酸能够有效地促进食物中脂类的消化和吸收。每天由粪便丢失的胆汁酸约0.4~0.6g，占胆汁酸分泌量的2~5%，主要是次级胆汁酸，特别以胆汁酸中溶解度最小的石胆酸排出最多。因而，肝细胞只需合成相等数量的胆汁酸以弥补粪便中胆汁酸的丢失。

如果阻断胆汁酸的肠肝循环，如使用消胆胺，该药物可作为螯合剂在大肠中与胆汁酸结合排出，而使体内胆汁酸池缩小，7 α -羟化酶因此活性增强，使更多的胆固醇转化为胆汁酸。消胆胺常用于降低血浆胆固醇，但大量使用也会使肠腔中胆汁酸含量降低，影响脂类的消化吸收，甚至出现脂肪泻。

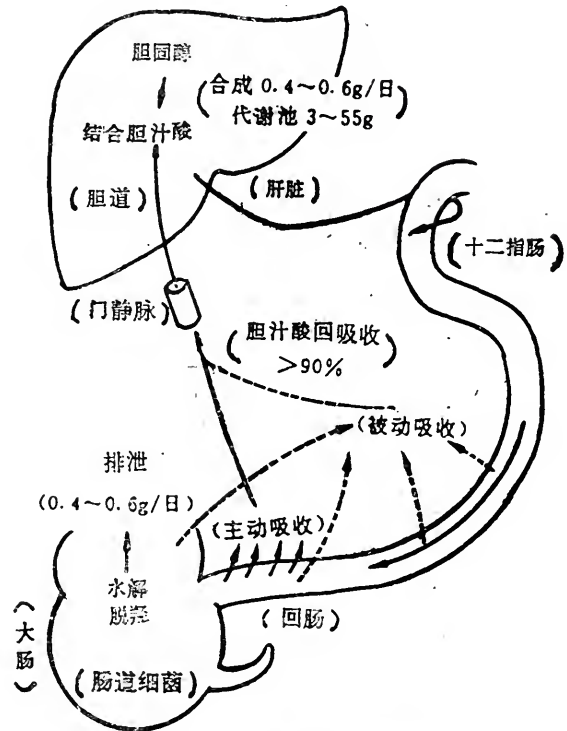


图 7-18 胆汁酸的肠肝循环

第八节 脂类代谢紊乱

一、高脂血症(Hyperlipidemia)

空腹血脂浓度持续高于正常称为高脂血症。临床上的高脂血症主要是指血浆胆固醇或甘油三酯的含量单独超过正常上限，或者二者同时超过正常上限的异常状态。正常人的上限标准因地区、种族、膳食、年

龄、职业以及测定方法等的不同而有差异。一般成人以空腹12~14小时后,血浆甘油三酯超过 1.80mmol/L(160mg/dl),胆固醇超过 6.7mmol/L(260mg/dl)作为高脂血症的诊断标准。血脂在血浆中均以脂蛋白的形式存在和运输,因此高脂血症实质上是某种形式的高脂蛋白血症(Hyperlipoproteinemia)。

根据世界卫生组织1971年的分类方法,高脂蛋白血症分为五型,以后又将II型分为II_a和II_b两型。我国的高脂蛋白血症病人主要为II型(约占40%)和IV型(占高脂蛋白血症的50%以上)。

高脂蛋白血症从病因上分为原发性和继发性两大类。继发性高脂蛋白血症由某些已知疾病引起,如糖尿病、肾病综合征、甲状腺机能减退等。原发性高脂蛋白血症病因多不明确,现已证实,部分伴有遗传性缺陷和家族史。而肥胖、不良的饮食和生活习惯、激素以及神经的调节失常也是诱发高脂蛋白血症的重要因素。各型高脂蛋白血症的特征见表7-8。

表 7-8 各型高脂蛋白血症的特征

类型	I	II _a	II _b	III	IV	V
名称	高乳糜微粒血症	高β-脂蛋白血症	高β-脂蛋白及前β-脂蛋白血症	高β-脂蛋白血症	高前β-脂蛋白血症	高乳糜微粒及前β-脂蛋白血症
增加的脂蛋白	乳糜微粒(CM)	β-脂蛋白(LDL)	β-脂蛋白(LDL) 前β-脂蛋白(VLDL)	中间型β-脂蛋白(IEDL)	前β-脂蛋白(VLDL)	前β-脂蛋白(VLDL)乳糜微粒(CM)
血清脂类浓度变化	TG↑↑↑ C↑或正常 C/TG<0.2	TG正常 C↑↑↑ C/TG>2.0	TG↑ C↑↑↑ C/TG>1.5	TG↑~↑↑ C↑~↑↑ C/TG=1~2	TG↑↑ C正常或↑ C/TG<0.2	TG↑↑ C↑ 0.15<C/TG<0.6
血清外观分离后放置12小时	乳白色 上层奶油盖 下层澄清	透明 透明	大多透明或混浊 仍透明或混浊	大多混浊 上层奶油盖 下层混浊	透明或混浊仍透明或混浊	混浊或乳白色 上层奶油盖 下层混浊
成因	肝外性脂蛋白脂肪酶缺乏或活性降低、血浆乳糜微粒的清除障碍	β-脂蛋白受体缺陷,β-脂蛋白对胆固醇的负反馈作用失效	合成亢进,脂蛋白脂肪酶活性降低,脂蛋白异常障碍	中间脂蛋白(II-DL)异常障碍	合成增强,异常障碍,脂蛋白脂肪酶抑制	异常障碍,脂蛋白脂肪酶的缺乏或抑制,造成甘油三酯的清除障碍,apoC-Ⅰ缺陷等
临床特点	皮疹状黄色瘤,肝脾大,眼底有高脂血症性视网膜炎,骨髓有泡沫细胞	有角膜环,与动脉硬化关系密切	同II _a	常有周围血管病变,较早伴发冠心病,糖耐量降低	多肥胖,过食,糖耐量降低,易发生冠心病(88%)	常见于成年,症状与I型相似,与冠心病的关系不显著
恶化条件	摄取长链脂肪酸	高卡量,增加饱和脂肪	高卡量,增加饱和脂肪及糖	高卡量,增加饱和脂肪及糖	高卡量,精、饱和脂肪、乙醇等增加	糖、饱和脂肪、乙醇等的摄入增加
发生率	罕见	常见 (II型在我国占40%左右)	不常见	常见 在我国一半以上属于此型	不常见	不常见

TG: 代表甘油三酯

C: 代表胆固醇

二、动脉粥样硬化(Atherosclerosis)

动脉粥样硬化主要由于血浆胆固醇含量过多,沉积于大、中动脉内膜上,形成粥样斑块,导致管腔狭窄甚至阻塞,从而影响了受累器官的血液供应。冠状动脉的上述病变会引起心肌缺血,甚至心肌梗塞,称为冠状动脉硬化性心脏病,简称冠心病。同位素示踪实验证明,粥样斑块中的胆固醇来自血浆低密度脂蛋白(LDL)。LDL可侵入动脉内膜,并在内膜中裂解,释放出胆固醇,引起局部细胞坏死,中层平滑肌细胞

增生并向内膜迁移,成纤维细胞增生,管壁纤维化和钙化等病理改变。极低密度脂蛋白(VLDL)是LDL的前体,因此,血浆LDL及VLDL增高的高脂蛋白血症患者,冠心病的患病率显著增加。

高密度脂蛋白(HDL)的水平与冠心病发病率呈显著负相关。这是因为HDL能将外周细胞中过多的胆固醇转变为胆固醇酯,并将其转运到肝脏氧化成胆酸或者直接排出体外。细胞培养的实验还证明,HDL能够与LDL争夺血管壁平滑肌细胞膜上的受体,具有抑制细胞摄取和蓄积LDL的作用。血浆HDL能够防止胆固醇在动脉壁中的沉积,因此是冠心病的保护因素。

综上所述,脂类代谢紊乱造成血浆LDL或VLDL含量升高,HDL含量减少,是导致动脉粥样硬化的关键因素。降低血脂,主要是降低LDL和VLDL的水平,并设法提高血浆HDL的水平,不但是治疗高脂血症,而且是预防和治疗动脉硬化和冠心病的基本原则。

降低血脂的措施如下:

1. 饮食控制 ① 少吃动物油及含高胆固醇、高脂肪的食物,以减少外源性甘油三酯和胆固醇的摄入。长期限制胆固醇的摄入量,可降低血浆胆固醇10~25%左右。② 控制热量,避免过食。尤其要控制蔗糖、果糖、葡萄糖这类简单糖的摄入量,以减少体内甘油三酯和胆固醇的合成。③ 增加膳食中蔬菜、水果、豆类、牛奶等的比例。蔬菜、水果和豆类中含有丰富的纤维素、果胶和豆固醇,能够抑制胆固醇和甘油三酯的吸收。豆类中含有的磷脂,还有利于甘油三酯和胆固醇的转运。牛奶中含有某种抑制HMGCoA还原酶的物质,可减少体内胆固醇的合成。

2. 体育活动 适当运动是防治高脂血症和冠心病的重要措施。因为运动时骨骼肌和心肌细胞耗能增多,更多的游离脂肪酸进入这些组织氧化,使进入肝脏的游离脂肪酸数量减少,内源性甘油三酯的合成减少,运动并能增加脂蛋白脂肪酶的活性,从而有利于乳糜微粒及VLDL的降解;运动还能够升高血浆HDL,尤其是HDL₂亚组分的水平,促进胆固醇的逆向转运。

3. 降脂药物

(1) 消胆胺:又称降脂一号树脂,为聚苯乙烯季胺型阴离子交换树脂,分子量为100万。消胆胺在消化道不被破坏,也不吸收,但与胆酸的亲合力很大,从而干扰了胆汁酸盐的肠肝循环,增加机体对胆固醇和胆汁酸的排泄。由于胆汁酸盐是胆固醇吸收的必需物质,胆酸含量的减少能够降低肠道胆固醇的吸收。体内80%左右的胆固醇在肝脏转化为胆酸,其转化速度受体内胆酸含量的负反馈调节。血中胆酸浓度降低,则胆固醇转化为胆酸的速度增加。因此,消胆胺适用于高胆固醇血症患者。剂量过大(>24g/日)该药能阻止脂肪的吸收,甚至发生脂肪泻。

(2) 烟酸:主要抑制脂肪动员,减少游离脂肪酸的释放和肝脏中甘油三酯及VLDL的合成。同时通过对HMGCoA还原酶的抑制作用,也可降低内源性胆固醇的合成。

烟酸的副作用有恶心、呕吐等胃肠道反应以及皮肤的潮红和瘙痒,继续用药多可消失。

(3) 亚油酸等多不饱和脂肪酸:亚油酸能与游离胆固醇结合为胆固醇酯,而有利于胆固醇的转化、运输和排泄,并能改变胆固醇在体内的分布,减少血管壁中胆固醇的含量。蚕蛹和向日葵籽中含有丰富的亚油酸。鱼油中多不饱和脂肪酸(如廿碳五烯酸、六烯酸等)含量高,都可用于高脂血症和冠心病的防治。

(4) β -谷固醇:为一种植物固醇,可抑制肠道胆固醇的吸收。

(5) 硫酸软骨素:为酸性粘多糖,它能增强LPL的活性,从而促进乳糜微粒及VLDL的脂解,降低血浆中甘油三酯的含量。另外,它还有抗凝和抗血栓形成的作用,对治疗动脉粥样硬化有一定效果。

(6) 降脂中草药:近年来我国科技工作者通过大量临床和实验研究证实,许多中草药具有降低血脂、预防和治疗高脂血症及动脉粥样硬化的作用,且副作用小,值得推广应用。单味药如泽泻、山楂、首乌、茵陈、丹参、人参、三七、决明子、大蒜、绿豆、绿茶等。而经中医辨证后组成的各种方剂,不但降脂作用增强,某些还有强心、扩张冠状动脉、降低血压、镇静等多种作用。如益气活血为主的中药复方“冠脉康”,经临床使用显示:该复方能够显著降低冠心病病人血浆甘油三酯、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇(LDL_c)的水平,并能增加血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL_c),尤其是密度较小的HDL₂亚组分的水平,提高血浆中Apo A-I和Apo C-II的含量。动物实验表明上述复方除降脂作用外并能够阻止和逆转大鼠因高胆固醇

醇食饵诱发的主动脉粥样硬化病变。

三、脂肪肝

脂肪在肝中过量存积称为脂肪肝。正常肝脏所含脂类约占肝重的4~7%，其中半数为甘油三酯。脂肪肝时，肝中脂类达肝重的10%以上，且主要为甘油三酯，类脂的含量甚至低于正常。

肝脏是合成甘油三酯最活跃的场所，肝脏合成的甘油三酯主要依赖极低密度脂蛋白运往心肌、骨骼肌、脂肪等肝外组织氧化或贮存。肝中脂肪合成过多，或者VLDL合成障碍是造成脂肪肝的两个直接原因。

1. 肝脏甘油三酯合成过多 见于脂肪或糖的摄入量过多，以及脂肪动员增强。高脂膳食时进入肝内的脂肪和饱和脂肪酸增多；糖尿病人脂肪动员增加，大量游离脂肪酸被肝脏摄取，成为合成甘油三酯的原料；糖代谢产生的乙酰CoA、 α -磷酸甘油、NADPH+H⁺和ATP是合成脂肪的主要物质。

2. 极低密度脂蛋白的合成障碍 VLDL是内源性甘油三酯的运载工具。其组成中除50~70%为甘油三酯外，磷脂占15%左右。这部分磷脂与载脂蛋白构成脂蛋白颗粒的极性外壳，对甘油三酯的运输起着重要作用。因此磷脂的摄入不足以及其合成障碍（后者主要因胆碱，必需脂肪酸或蛋氨酸供应不足引起），都会导致肝中VLDL的合成与甘油三酯的合成速度不相适应，而发生脂肪肝。卵磷脂、胆碱、蛋氨酸、甲基转移所需要的维生素B₁₂以及三磷酸胞苷，都能够促进肝脏中磷脂的合成，故具有抗脂肪肝的作用。

此外，酗酒也可引起脂肪肝。乙醇不但直接造成肝损害，而且90%以上的乙醇在肝内被氧化，乙醇脱氢使NADH/NAD⁺的比值升高，从而抑制了脂肪酸的氧化，增加了肝内脂肪的合成。

慢性脂肪肝可引起肝细胞纤维性变化并可发展为肝硬化，使肝脏功能进一步受到损害。

四、肥胖

肥胖（Obesity）是指脂肪组织中有过多脂肪蓄积的状态。目前国际上用体重（质）指数（Body mass index, BMI）作为肥胖度的衡量标准。BMI=体重(kg)/身高²(m²)。我国规定24<BMI<26为轻度肥胖；26<BMI<28为中度肥胖；BMI>28为重度肥胖。

成年人的肥胖，脂肪细胞体积增大但数目一般不增多；生长发育期儿童发生的肥胖，脂肪细胞体积增大，数目也增多。而且婴幼儿时期喂养过饱还会引起食欲中枢功能失调，成年后出现贪食的习惯。据统计80%的肥胖儿童，如不采取适当措施将会发展为成人肥胖。因此，积极提倡科学喂养，更新观念、防治儿童肥胖，是肥胖症预防和治疗的环节。

引起肥胖的原因很多，除遗传因素和内分泌失调引起的肥胖外，常见的原因为热量摄入过多，体力活动过少，致使过多的糖、脂肪酸和甘油、氨基酸等转变为甘油三酯贮存于脂肪组织中。这类原因引起的肥胖常称作单纯性肥胖，即患者不伴有明显的神经及内分泌的功能失常，主要出现以肥胖为主的各种临床表现。如怕热、多汗、疲乏、心悸、呼吸困难、嗜睡、腹胀等。

肥胖症患者常伴有高血糖、高血脂、高血压和高胰岛素血症。肥胖者对胰岛素有抗性，血浆胰岛素含量虽高，但糖耐量却比正常人低。基于以上改变，肥胖症患者糖尿病、高血压、冠心病和脑血管病，以及胆囊炎、胆石症和痛风等的发病率显著高于正常人。

肥胖症的防治主要在于饮食控制。科学的减肥食谱应根据每个人的活动情况，计算出每天应摄入的总热量。在食物组成上减少脂肪和简单糖的比例，但需要摄入足够的蛋白质以维持氮总平衡，并给予维生素含量丰富的蔬菜、水果、豆类等。B族维生素，尤其是维生素B₁、B₂、PP、泛酸等对促进体内糖、脂肪和氨基酸的氧化分解起着重要作用；水和无机盐是维持机体正常生理活动所必需的营养物质，都应充分供应。一般认为，每摄入100千卡热量，至少应包括5g糖，即糖应不低于供能总量的20%，否则会发生酮症酸中毒。除节制饮食外，适当增加体育活动，尤其是慢跑等持续时间较长的有氧运动，能够促进体内贮存脂肪的动员和利用，是防治肥胖症的另一基本措施。

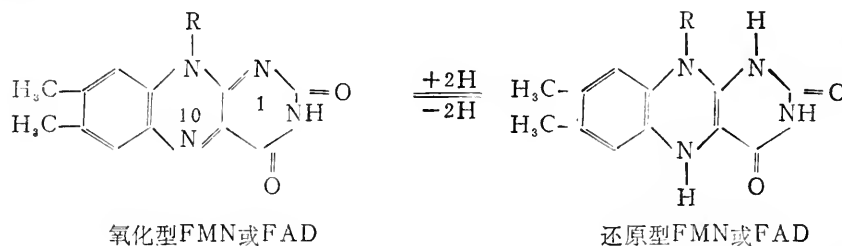
药物减肥适用于饮食控制不住，又不爱参加体育锻炼的肥胖症患者。减肥西药主要以控制食欲为目的，如苯丙胺类，能够作用于下丘脑的食欲中枢，以节制食欲。肥胖症中医辨证多为气虚和痰湿，益气健脾温肾利水为其主要治则。《神农本草经》中记载着135种具有轻身作用的药物，如人参、茯苓、白术、地黄、枸杞、黄芪、杜仲、泽泻、菊花、仙灵脾等，就多属此类。

通常可将反应式写成:

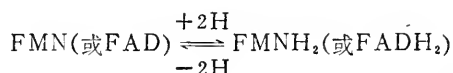


这类脱氢酶能激活底物脱氢, 其辅酶接受氢后成为还原型辅酶, 后者可在黄素酶的催化下, 将氢传递给黄素酶的辅基, 本身再被氧化为氧化型的辅酶。

2. 黄素蛋白酶类 黄素蛋白酶类的辅基有两种: 黄素单核苷酸 (FMN) 和黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)。它们都是以核黄素 (维生素 B₂) 为中心构成的黄素核苷酸。FMN 和 FAD 是递氢体, 其分子中的异咯嗪部分可进行可逆地脱氢和加氢反应, 每次传递两个氢原子。其作用机理如下:



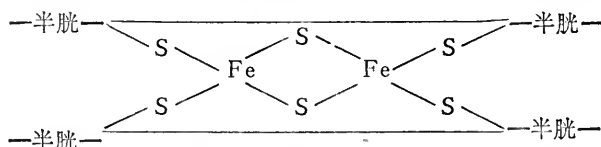
即:



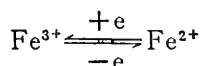
黄素蛋白酶类种类很多, 为呼吸链有关的有 NADH 脱氢酶 (FMN)、琥珀酸脱氢酶 (FAD)、脂酰辅酶 A 脱氢酶 (FAD)、 α -磷酸甘油脱氢酶 (FAD) 等。

3. 铁硫蛋白类 铁硫蛋白 (Fe-S) 是呼吸链中的一类电子传递体, 它含有非血红素铁和对酸不稳定的硫。现已发现九种, 即 (Fe-S)₁ ~ (Fe-S)₉, 其中 (Fe-S)₁ 又可分为 Ia 和 Ib。在线粒体内膜上铁硫蛋白往往和其他递氢体或电子传递体 (如黄素酶或细胞色素) 结合成复合物而存在。

铁硫蛋白传递电子的反应中心称为铁硫中心 (Iron-sulfur center), 通常由 2 个或 4 个铁原子及硫原子组成, 形成 [2Fe2S] 或 [4Fe4S] 的形式。铁原子与硫相互连接成晶格结构, 并通过铁原子再与蛋白质中四个半胱氨酸残基的 S 相连接。其结构可表示为:



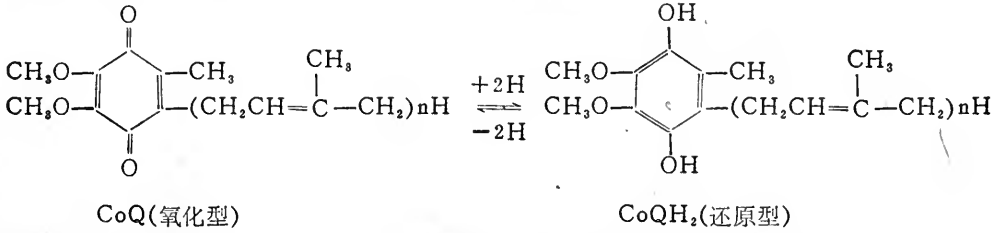
铁硫中心的铁能可逆地氧化还原, 氧化状态时, 铁均为三价, 还原状态时, 一个铁变为二价, 因此铁硫蛋白是单电子传递体。即



铁硫蛋白不仅参与线粒体氧化体系, 而且还参与某些微粒体氧化体系。在呼吸链中, 有的铁硫蛋白在 NADH 脱氢酶 (FMN) 到 CoQ 之间传递电子, 有的在琥珀酸脱氢酶 (FAD) 到 CoQ 之间传递电子, 有的在细胞色素 b-c₁ 之间传递电子。

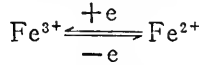
4. 辅酶 Q (简称 CoQ) 辅酶 Q 广泛存在于生物界, 故称为泛醌。CoQ 的化学结构为 2.

3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌的衍生物。在6位碳上有若干(n)个异戊二烯单位的侧链,不同来源的辅酶Q,其侧链的异戊二烯单位数目不同,人和哺乳动物 n=10,可写成 CoQ₁₀。辅酶Q的醌结构能可逆地进行氧化还原反应,因此是递氢体。



在呼吸链的传递过程中, CoQ 接受黄素酶传来的氢而被还原成氢醌,然后再将电子传给细胞色素(将质子留于介质中),本身被氧化成醌。

5. 细胞色素体系 细胞色素是呼吸链中的一类传递电子的色素蛋白,其色素辅基是铁卟啉衍生物,在有氧呼吸的生物体细胞中普遍存在,故称为细胞色素。在递电子反应中,细胞色素体系依靠其辅基中铁的化合价可逆变化而传递电子。



不同生物来源的细胞色素各不相同,目前已发现的有三十多种,其中重要的有细胞色素 a、a₃、b、c、c₁、b₅和P450。细胞色素较多地存在于线粒体中,但也存在于微粒体内。如细胞色素 b₅和P450就主要存在于微粒体中。人和动物线粒体呼吸链中含有五种细胞色素: a、a₃、b、c、c₁。细胞色素 a₃直接以氧分子为电子接受体,故又称细胞色素氧化酶。细胞色素 a 与 a₃目前尚不能分开,故统称为细胞色素 aa₃。细胞色素 a₃分子除含有铁卟啉外,尚含有铜,在电子传递过程中,依靠化合价的可逆变化(Cu²⁺ $\xrightleftharpoons[-e]{+e}$ Cu⁺) 在细胞色素 a₃与氧分子之间传递电子。

线粒体中的细胞色素绝大部分和内膜紧密结合,只有细胞色素 c 结合较松,容易分离提纯,故对其结构研究得较清楚(见图 8-1)。细胞色素 c 中辅基铁卟啉与酶蛋白肽链上的两个半胱氨酸残基结合成牢固的硫醚键。铁原子有六个配位键,其中有四个配位键与卟啉环生成络

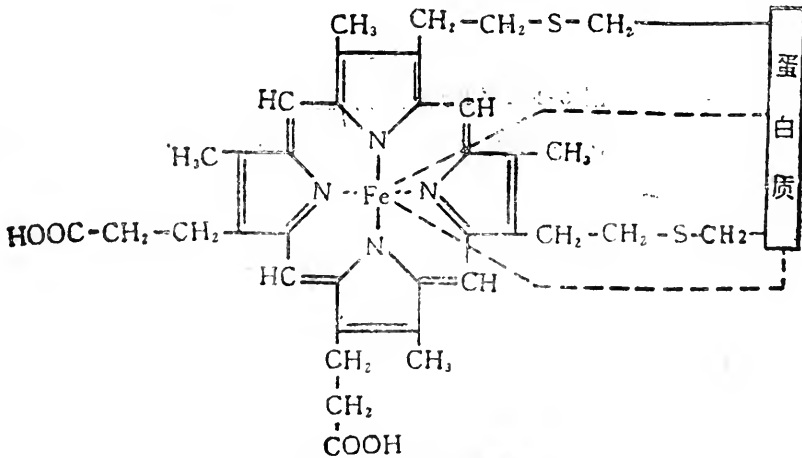


图 8-1 细胞色素 c

合物，另外两个键与蛋白质部分的组氨酸残基和蛋氨酸残基相连，所以不能连接别的化合物。细胞色素 a_3 和 P_{450} 的铁原子只形成五个配位键，还保留一个空位可以为 O_2 、 CO 和 CN^- 等结合。氰化物中毒时，细胞色素 a_3 与 CN^- 结合后便不能传递电子使氧还原，从而阻断了 H_2O 和能量的生成，机体因不能利用氧而窒息死亡。

细胞色素 P_{450} 可参与微粒体加氧酶系所催化反应中的电子传递，其作用类似于细胞色素氧化酶，能与氧直接反应，是一种终末氧化酶。

在呼吸链中细胞色素只接受 CoQ 传来的电子，而将质子游离于环境中，通过其辅基中的铁化合价的可逆变化依次传递电子。即电子经细胞色素 $b \rightarrow c_1 \rightarrow c \rightarrow a \cdot a_3$ 依次传递，最后由细胞色素氧化酶将电子传递给氧，使氧还原成氧离子 (O^{2-})， O^{2-} 具有较大的活性，可与游离在环境中的质子 ($2H^+$) 结合为 H_2O 。

二、体内重要的呼吸链

线粒体内重要的呼吸链有两条，即 $NADH$ 氧化呼吸链和琥珀酸氧化呼吸链。

1. $NADH$ 氧化呼吸链 $NADH$ 氧化呼吸链是最主要的呼吸链。人体内大多数代谢物（如乳酸、丙酮酸、苹果酸及谷氨酸等）脱下的氢，均通过此呼吸链氧化为水。 $NADH$ 氧化呼吸链是由 NAD^+ 、黄素酶、铁硫蛋白、辅酶Q和细胞色素组成的。每 $2H$ 通过这条呼吸链氧化成水，同时释放出能量以供机体活动的需要。组成此呼吸链的各种传递体的排列顺序及其作用见图 8-2。

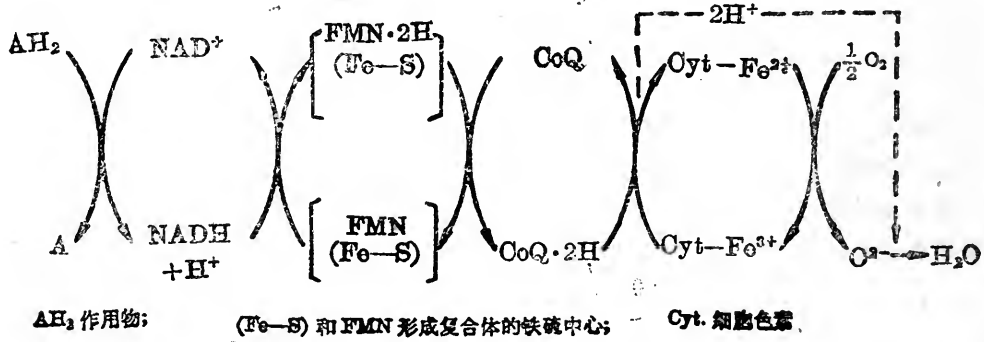
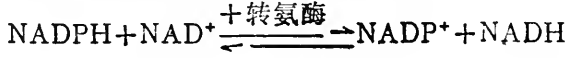


图 8-2 $NADH$ 氧化呼吸链

由图 8-2 可以看出，代谢物在相应脱氢酶的催化下脱氢，其辅酶 NAD^+ 接受氢转变为 $NADH + H^+$ 。 $NADH$ 又在 $NADH$ 脱氢酶作用下脱氢，其辅酶 FMN 接受氢生成 $FMN \cdot 2H$ 。 $FMN \cdot 2H$ 再将 $2H$ 转给 CoQ ，生成 $CoQH_2$ 。 $CoQH_2$ 中的 $2H$ 分解成 $2H^+$ 和 $2e$ ， $2H^+$ 游离于介质中，而 $2e$ 通过一系列细胞色素的传递，最后交给氧，生成氧离子 (O^{2-})。然后生成的 O^{2-} 与介质中的 $2H^+$ 结合而成 H_2O 。

至于 $NADPH$ 大多数在线粒体外生成，主要参与合成代谢。但线粒体中也可生成少量的 $NADPH$ ，后者在转氨酶作用下，将氢转给 NAD^+ ，然后 $NADH$ 再通过上述呼吸链进行氧化。



2. 琥珀酸氧化呼吸链 琥珀酸氧化呼吸链由琥珀酸脱氢酶、辅酶Q和细胞色素所组成。其中琥珀酸脱氢酶复合物含有 FAD、铁硫蛋白及另一种细胞色素 b，后者与 CoQ 和细胞色素 C₁ 之间的细胞色素 b 是不同的。该呼吸链的组成及作用见图 8-3。

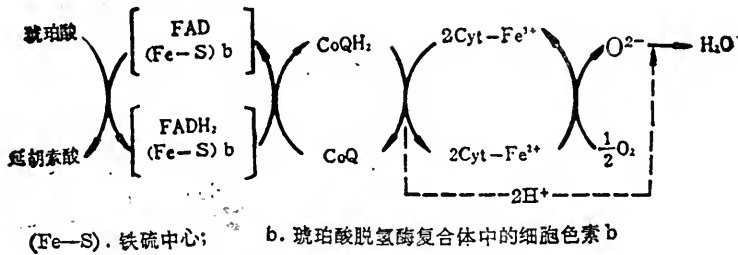


图 8-3 琥珀酸氧化呼吸链

以上呼吸链与 NADH 氧化呼吸链的区别在于从琥珀酸分子中脱下的氢原子不经 NAD⁺ 而直接由琥珀酸脱氢酶复合物传递给辅酶Q。由于缺少 NAD 这一环节，每2H 经过此呼吸链氧化所释放的能量比经过 NADH 氧化呼吸链时少。除琥珀酸外，线粒体中尚有其他代谢物，如脂肪酰辅酶A和 α-磷酸甘油等，这类代谢物的脱氢酶也属于黄素酶（用FP₂表示），其辅基为 FAD。它们氧化过程中所脱下的 2H 均可通过此呼吸链氧化。

线粒体两条呼吸链的传递皆经过 CoQ，因此 CoQ 成为线粒体中不同作用物氧化时呼吸链的汇合点。现将线粒体中某些重要作用物氧化时的呼吸链总结于图 8-4

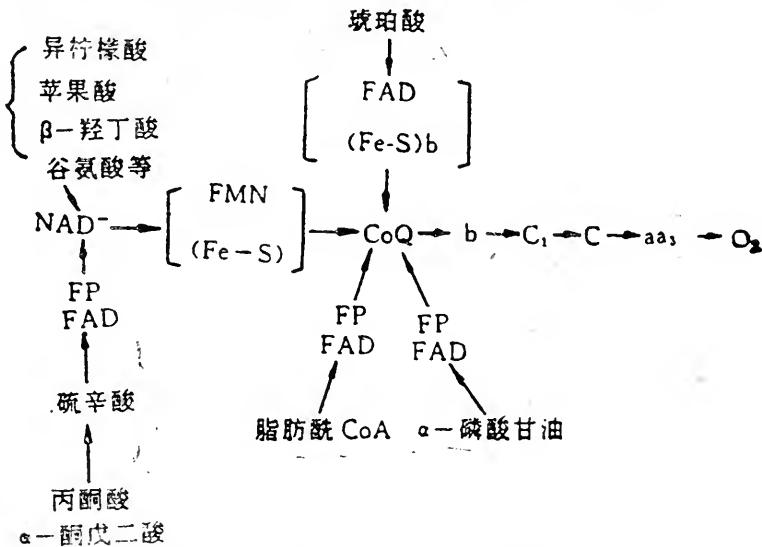


图 8-4 线粒体中某些作用物氧化时的呼吸链

三、呼吸链成分排列顺序的研究——氧化还原电位

长期以来人们对呼吸链各传递体的排列顺序进行了多方面的研究，其中利用电化学原理和技术测定各组分标准氧化还原电位、按电位递增值而确定的排列顺序，是较早且具有代表性的方法。在电化学中，常用标准氧化还原电位 E° (V) 值来表示还原剂释出电子或氧化剂获得电子的能力。在生物化学中，则结合体液 pH 7.0 的条件，以 E'° (V) 值来表示氧化还原剂对电子的亲合力。E'° 是指成对的氧化型/还原型物质（简称

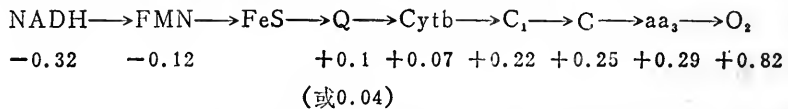
氧还对, 如A/AH₂、O₂/H₂O等)的浓度为1mol/L、于pH 7.0及25℃时组成的半电池, 以标准氢电极为参比电极([H⁺]为1mol/L和1个大气压的H₂相平衡), 人为规定为零伏特, 所测定的电位值。表8-1列入呼吸链中各氧还对的E⁰值。

表 8-1

呼吸链中各氧还对的E⁰

氧化还原对	E ⁰ (伏特)
NAD ⁺ /NADH+H ⁺	-0.32
FMN/FMNH ₂	-0.12
FAD/FADH ₂	-0.06
细胞色素b Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+0.07
Q/QH ₂	(+0.04)或+0.1
细胞色素c ₁ Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+0.22
细胞色素c Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+0.25
细胞色素a ₃ Fe ³⁺ /Fe ²⁺	+0.29
$\frac{1}{2}$ O ₂ /H ₂ O	+0.82

根据氧化还原原理, E⁰值愈低的氧还对, 表示其释出电子的倾向愈大, 愈容易成为还原剂而排列于呼吸链的前面, 其后各氧还对按E⁰值递增而依次排列。如下式(递体下面数字为E⁰值)。



上式说明, 自左至右各电子递体的氧化能力依次增强, 即O₂的氧化能力最强, NADH氧化能力最弱, 也可以说NADH的还原能力最强, O₂的还原能力最弱。这种按氧化还原能力所排列的顺序, 也表示各递体反应的依次性, 即氧化能力强的成分并不越级去氧化距它较远的还原剂。如O₂并不能直接去氧化NADH或QH₂, 而只能氧化细胞色素a₃。

标准氧化还原电位从低到高的排列原则, 经与线粒体复合物的提取分析和再造实验, 以及应用抑制剂阻断和光谱分析等的研究相比较, 结果能够相互印证, 说明上述呼吸链组成成分的排列顺序基本上是正确的。但某些环节上还有些具体问题仍需彻底弄清, 如铁硫中心的结构类型和分布位点, 细胞色素b和辅酶Q的相互位置等, 均有待于进一步研究确定。

第四节 能量的释放、转换、储存和利用

糖、脂肪等营养物质作为能源利用时, 其分子化学潜能必须通过氧化分解, 即生物氧化过程才能释放出来。所释出的能量除约50%以热的形式散发及小部分在系列反应中被消耗外, 其余近50%的能量最终需要转变为ATP才能为生命活动作功。在生物体系的能量转换中, ATP的产生和利用无疑是处于中心位置, 但其他高能化合物, 特别是高能磷酸化合物也很重要。

一、高能磷酸化合物

在代谢中所出现的有机磷酸化合物, 按其所含磷酸酯键或酸酐键的稳定性和水解时释出能量(kJ/mol或kcal/mol)之多少, 可将其分为两类: 一类为一般有机磷酸酯, 如α-磷酸甘油, G-6-P和3-磷酸甘油酸等。这类化合物磷酸酯键比较稳定, 水解时释出能量约为

9~16kJ或2~4kcal。这份能量一般在反应中被消耗或以热能形式散发，不足以成为单位能量(30.5kJ或7.3kcal)以合成ATP。因此将这类化合物称为低能磷酸化合物或低能化合物。另一类如ATP、ADP、磷酸肌磷(CP)、1,3-二磷酸甘油酸(1,3-DPG)、磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)和氨基甲酰磷酸等所含磷酸酯键或酸酐键非常不稳定，在一定条件下水解所释出能量大于30kJ(或>7kcal)，所以称它们为高能磷酸化合物。此外，还有少量高能硫酯化合物，如乙酰CoA和琥珀酰CoA等。

表 8-2 一些有机磷酸化合物 ΔG° 值

化合物	ΔG°	
	kcal/mol	kJ/mol
PEP	-14.8	-61.9
氨基甲酰磷酸	-12.3	-51.4
1,3-DPG	-11.8	-49.3
磷酸肌酸	-10.3	-43.1
ATP	-7.3	-30.5
ADP	-6.6	-27.6
G-1-P	-5.0	-20.9
F-6-P	-3.8	-15.9
AMP	-3.4	-14.2
G-6-P	-3.3	-13.8
3-磷酸甘油	-2.2	-9.2

在表 8-2 中，ATP 的 γ -磷酸基水解时的 ΔG° 值处在中间位置，在其上面的化合物水解的 ΔG° 值都比它高，故它们可将 $\sim P$ 转给 ADP 产生 ATP，如磷酸烯醇丙酮酸和 1,3-二磷酸甘油酸的底物水平磷酸化就是这种转换的形式。而 ATP 下面的化合物，如 G-6-P、F-6-P 和 3-磷酸甘油等都是利用 ATP 的 γ -磷酸基磷酸化生成的。

ATP 也称腺苷三磷酸，在三个磷酸基中，与腺苷核糖环 5' 碳以酯键相连接的一个称为 α -磷酸基，其余二个分别称为 β 和 γ 磷酸基。 α 、 β 、 γ 三个磷酸基间以两个磷酸酐键相结合，它们水解释出的自由能都在 7.3kcal 以上，常称其为高能键 (highenergy bond)，以“ \sim ”表示，高能磷酸键常写成 $\sim P$ 或 $\sim \textcircled{P}$ 形式。这只是惯用的一种表达方式，与化学上键能的概念不尽相符。

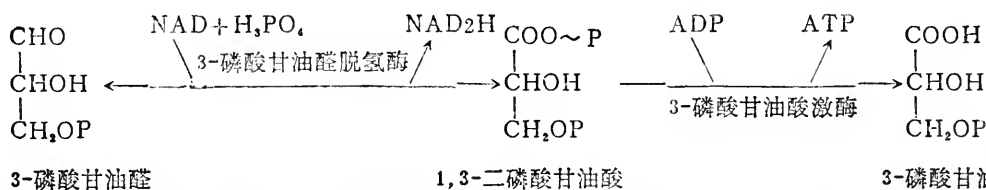
二、ATP 的生成

体内 ATP 的生成，概括起来有两种方式，一种是底物水平磷酸化，另一种是电子传递水平磷酸化，亦称为氧化磷酸化。

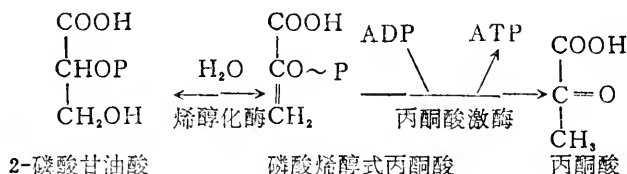
(一) 底物水平磷酸化

在分解代谢过程中，底物因脱氢、脱水等作用使能量在分子内部重新分布，形成高能磷酸酯键，然后再将高能磷酸基团转移给 ADP 形成 ATP。

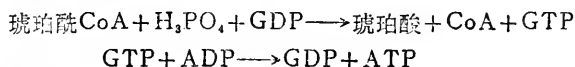
例如，3-磷酸甘油醛脱氢并磷酸化生成 1,3-二磷酸甘油酸，在分子中形成一个高能磷酸键，在酶催化下，1,3-二磷酸甘油酸可将此高能磷酸键转给 ADP，生成 3-磷酸甘油酸与 ATP。即：



又如 2-磷酸甘油酸脱水生成磷酸烯醇式丙酮酸时也能在分子内部形成一个高能键，然后再将其转移给 ADP 形成 ATP。即：

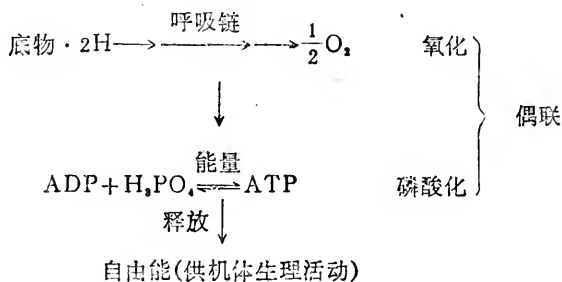


此外， α -酮戊二酸氧化脱羧生成的琥珀酰 CoA 中的高能硫酯键可以转移给 GDP 生成 GTP，后者再转给 ADP 生成 ATP。即



(二) 氧化磷酸化

在生物氧化过程中，代谢物脱下的氢经呼吸链氧化生成水的同时，释放出能量驱动 ADP 磷酸化生成 ATP。这种生物氧化过程释放能量与 ADP 磷酸化截获能量相偶联的作用，称为氧化磷酸化。



在线粒体内膜进行的氧化磷酸化过程，是需氧生物生命活动的基础，体内约 80% 的 ATP 是通过这种方式生成的

1. P/O 比值及氧化磷酸化的偶联部位 研究氧化磷酸化最常用的方法是测定线粒体或其制剂的 P/O 比值。P/O 比值是指每消耗一克原子氧所消耗无机磷的克原子数。由于每两克原子氢经呼吸链传递最终与一克原子氧结合成水，其间因伴有 ADP 的磷酸化，故消耗无机磷酸。测定氧和无机磷的消耗量即可求出 P/O 比值。某种物质氧化时，每用去 1 mol 氧所消耗无机磷的 mol 数，即为该物质的 P/O 比值。也就是其生成 ATP 的 mol 数。

根据不同代谢物参于呼吸链的 P/O 比值可大致推导出偶联部位。底物脱下的 2H，经 NADH 氧化呼吸链氧化，其 P/O \approx 3，即生成 3 分子 ATP；经琥珀酸氧化呼吸链氧化，其 P/O \approx 2，即生成 2 分子 ATP。因此第一偶联部位大约位于 NADH \rightarrow CoQ。实验证明，抗坏血酸能在细胞色素 c 的地方引入电子到呼吸链上，且 P/O \approx 1，说明在 CoQ \rightarrow 细胞色素

c 之间有第二偶联部位，在细胞色素 $c \rightarrow O_2$ 之间存在第三偶联部位。

根据电化学计算能量释放结果表明：在 $NADH \rightarrow CoQ$ ，细胞色素 $b \rightarrow c$ ， $a_3 \rightarrow O_2$ 之间反应都可释放 41.87kJ 以上的能量，这些能量足以使 ADP 磷酸化生成 ATP。这一结果与用 P/O 比值测得的结果相同。因此在 NADH 氧化呼吸链中，一对电子由 NADH 传递到 O_2 的过程中有三个部位形成 ATP，这三个部位是：NAD \rightarrow CoQ 之间。细胞色素 $b \rightarrow c$ 之间。细胞色素 $a_3 \rightarrow O_2$ 之间。现将氧化磷酸化偶联部位总结在图 8-5 中。

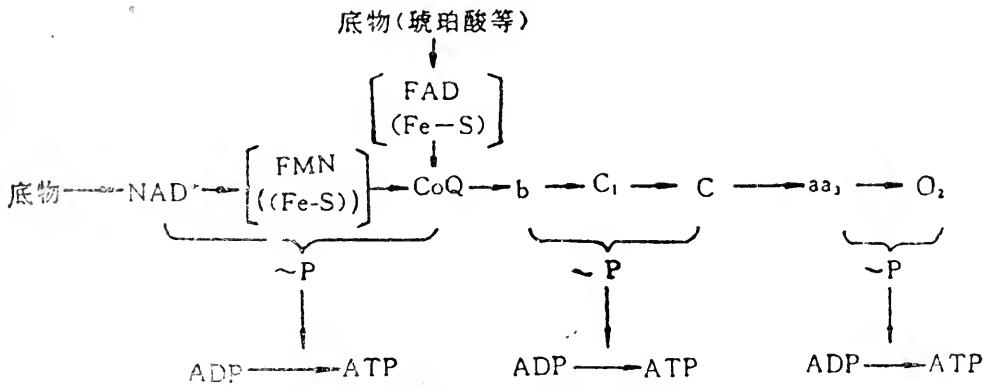


图8-5 氧化磷酸化偶联部位示意图

2. 影响氧化磷酸化的因素

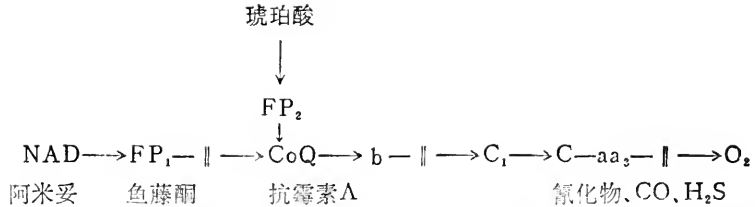
(1) ADP、磷酸 (Pi) 和 ATP 的调节作用：ADP 和 Pi 的不断供应是保证线粒体氧化磷酸化正常进行的基本条件。线粒体内膜上有转运腺苷酸的特异载体，可将胞液中的 ADP 转运到线粒体基质中，或将 ATP 输出至胞液，胞液中的磷酸也可由载体转运到基质中， Ca^{2+} 可促进腺苷酸的转运，长链脂肪酰辅酶 A 则抑制此转运用。

当机体利用 ATP 增多时，ATP 浓度下降，ADP 浓度上升，同时 ADP 和 Pi 进入线粒体增多，导致 $ADP+Pi/ATP$ 比值升高，即自动加速氧化磷酸化的进行。这一结果使 NADH 被消耗，而 NAD^+ 增多，从而促进了三羧酸循环的过程。反之，当机体利用 ATP 减少时， $ADP+Pi/ATP$ 的比值降低，氧化磷酸化速度减慢，三羧酸循环延缓。这种调节作用使体内 ATP 的生成适应生理的需要。

(2) 甲状腺素的调节作用：甲状腺素能诱导细胞膜上 $Na^+、K^+-ATP$ 酶的合成，从而使 ATP 水解为 ADP 和 Pi 的速度加快，ADP/ATP 的比值升高，导致氧化磷酸化作用增强。由于 ATP 的合成和分解均增强，机体的耗氧量和产热量也都随之增加。故甲状腺机能亢进的患者常出现基础代谢率增高，怕热、易出汗等症状。

(3) 抑制剂的作用：某些药物或毒物可通过抑制呼吸链的电子传递或解除氧化磷酸化的偶联等作用，抑制氧化磷酸化反应的进行。主要有：

① 呼吸链抑制剂：它们对呼吸链的某个环节有专一性的抑制作用。如阿米妥、鱼藤酮、大黄酮和大黄素等能抑制 NADH 到 CoQ 之间的电子传递；抗霉素 A 可阻断 CoQ 与细胞色素 c 之间的电子转运；氰化物、CO、叠氮化物和硫化氢可阻断细胞色素氧化酶与分子氧之间的电子传递。CO 主要作用于还原型细胞色素氧化酶，而 CN^- 作用于氧化型细胞色素氧化酶。呼吸链抑制剂的作用部位可用下图表示：



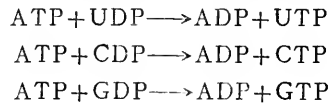
CO 和氰化物由于抑制了呼吸链最后一环节的酶而使生物氧化作用中断，氧化磷酸化无法进行，不能形成 ATP。此时即使组织细胞有充足的氧也不能利用，造成组织呼吸停顿、能源断绝，严重时甚至危及生命。

在工业生产中吸入含氰化物的蒸气或粉末，或误食大量的苦杏仁、桃仁、白果、发芽马铃薯、木薯等，都会引起氰化物中毒。临床上抢救氰化物中毒时，通常使用亚硝酸钠和硫代硫酸钠。亚硝酸钠可使部分血红蛋白氧化为高铁血红蛋白 (Hb-Fe³⁺)，后者与氰化物有较大的亲和力，能结合成氰化高铁血红蛋白，而使细胞色素氧化酶恢复其递电子的功能。硫代硫酸钠能与 CN⁻ 结合成毒性极小的硫氰化物，而从尿液排出体外。

② 解偶联剂：如 2, 4-二硝基酚 (DNP) 等，它们并不抑制呼吸链的电子传递，但能拆散氧化与磷酸化的偶联作用，这类化合物称为解偶联剂。解偶联剂使呼吸链释放的能量不能形成 ATP。ADP 的浓度增加，又刺激了呼吸链的作用，使耗氧增加。而物质氧化所释放的能量大部分以热的形式散失，不能为机体有效利用。患某些传染性疾病时体温升高，就是因为细菌或病毒产生一种解偶联剂，使生物氧化释放的能量较多地转变为热的形式，而使体温上升。

三、能量的转移、储存和利用

虽然细胞内的 ATP 是能量的直接来源及主要的磷酸载体，但是在某些合成代谢中，需要其他三磷酸核苷作为供能物质。如糖原合成需要 UTP，磷脂合成需要 CTP，蛋白质合成需要 GTP。这些三磷酸核苷分子的高能磷酸键并不是从物质氧化过程中直接生成的，而是来源于 ATP。也就是说物质氧化时释放的能量首先合成 ATP，然后再由 ATP 将高能磷酸键转移给其他二磷酸核苷生成相应的三磷酸核苷，从而参与合成多种需要的生物分子。



ATP 水解时所释放的能量，除供给生理所需要的能量外，还有一部分能量通过高能键的方式转给肌酸以生成磷酸肌酸，后者为肌肉及脑组织中能量的贮存形式。磷酸肌酸中所含的高能磷酸键不能直接利用，当机体消耗 ATP 过多而使 ADP 增多时，磷酸肌酸把高能磷酸键转移给 ADP 而生成 ATP，再由 ATP 为生理活动提供能量。这一反应由肌酸磷酸激酶 (CPK) 催化，可表示为图 8-6。

机体一切生理活动所需要的能量，都是来自供能物质（如糖类、脂肪等）的分解代谢，但必须首先转换成 ATP 形式才能被利用。ATP 分解成 ADP 时释放的自由能可转换成肌肉收缩的机械能、合成代谢物的化学能、神经传导的电能、维持体温的热能、主动吸收及排泄等各种形式的能量。总之，ATP 在体内能量的转移、贮存和利用过程中起着重要作用。现

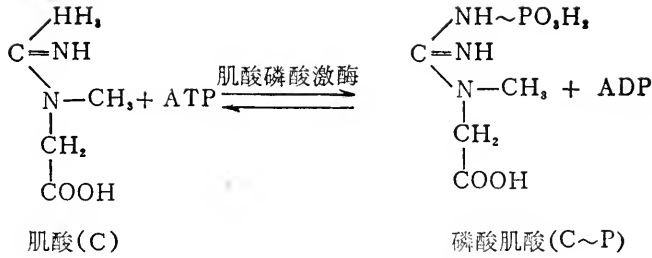


图 8-6 磷酸肌酸的生成和利用

将体内能量的转移、贮存和利用的关系总结如图 8-7。

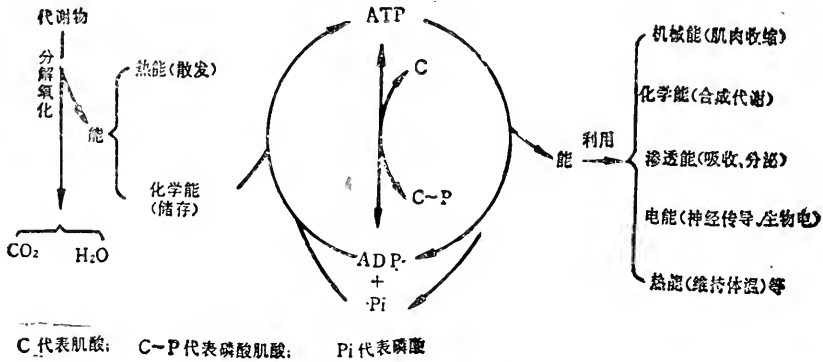


图 8-7 体内能量的转化、贮存和利用

第五节 非线粒体氧化体系

生物氧化过程主要在细胞的线粒体内进行，但线粒体外也有其它的氧化系统，其中以微粒体和过氧化物酶体最为重要。其特点是水的生成不经过呼吸链电子传递，氧化过程也不伴有 ADP 的磷酸化，因此不是产生 ATP 的方式。但非线粒体氧化体系与过氧化氢、类固醇和儿茶酚胺类化合物以及药物和毒物等的代谢都有密切关系，是生物转化作用的重要场所(与药物代谢有关的内容见第十四章)。

一、微粒体氧化体系

微粒体中有一种特殊的氧化酶系，它所催化的反应都是在底物分子中加入一个氧原子，因此称为单加氧酶或羟化酶。由于催化反应时氧分子中一个氧原子进入底物中，而另一个氧原子还原为水，即一个 O₂ 同时起两种作用，故又称此酶为混合功能氧化酶。其作用机制比较复杂，但总反应可以表示为：



该酶系主要由细胞色素 P₄₅₀ (简称为 P₄₅₀) 和一种黄素酶 (P₄₅₀ 还原酶) 两部分组成，

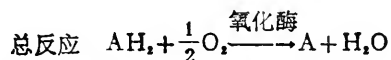
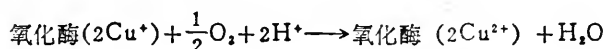
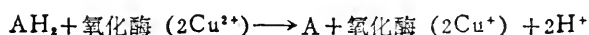
此外还可能有细胞色素 b_6 。在反应过程中黄素酶利用辅作用物 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 还原 P_{450} ，而 P_{450} 又具有类似细胞色素 a_3 的作用，能使氧激活，促使一个氧原子进入底物而完成羟化过程，同时氧分子中另一个氧原子被电子还原，并与介质中的 H^+ 结合成水。

微粒体氧化酶系主要作用于许多脂溶性药物或毒物的羟化，羟化后可以增加作用物水溶性而利于排泄。但是，它与体内正常代谢物的氧化也有密切关系。例如：肾上腺皮质激素与性激素的合成，VitD 的活化，胆汁酸以及儿茶酚胺类化合物的生成等都必须有单加氧酶参与。

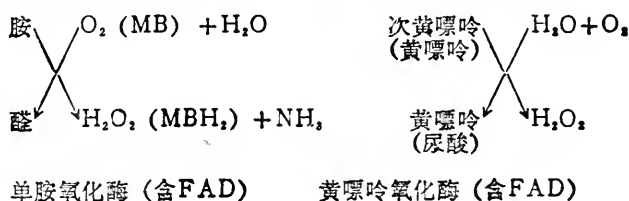
二、氧化酶和需氧脱氢酶

体内大多数代谢物脱下的氢通过呼吸链中间传递体（递氢体或递电子体）的传递，最终与氧结合成水。也就是说，在物质氧化过程中，氧不是直接受氢体。因此，呼吸链中的脱氢酶也称为不需氧脱氢酶。

1. 氧化酶 氧化酶能直接利用氧分子作为受氢体，其反应产物是水。细胞色素氧化酶和抗坏血酸氧化酶等就属于这类酶。氧化酶的辅基含有铁或铜等金属离子。辅基中的金属离子都能反复地进行氧化还原——接受底物中的电子而被还原，同时底物脱下的质子则游离于环境中，金属离子再将接受到的电子传递给氧，本身又被氧化。氧接受电子还原成氧离子，再与环境中的游离的质子结合成水。氧化过程可简单地表示为：

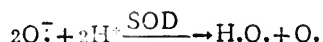


2. 需氧脱氢酶 需氧脱氢酶是一类黄素酶，其辅基为 FMN 或 FAD。这类酶能利用氧作为受氢体，反应产物是过氧化氢 (H_2O_2)。在生理条件下，除氧外不能以其他物质作为受氢体。在体外无氧的实验条件下，需氧脱氢酶催化的反应也可以用美蓝 (MB) 或醌类作为受氢体进行反应。习惯上有时将需氧脱氢酶不严格地称为氧化酶。如单胺氧化酶、黄嘌呤氧化酶、D-氨基酸氧化酶等。



三、超氧化物歧化酶

超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 又称过氧化物歧化酶，SOD 属于金属酶，按照结合的金属离子种类不同，该酶有以下三种：含铜与锌超氧化物歧化酶 (Cu、Zn—SOD)、含锰超氧化物歧化酶 (Mn—SOD) 和含铁超氧化物歧化酶 (Fe—SOD)。三种 SOD 都催化超氧化物阴离子自由基 (O_2^-) 歧化为 H_2O_2 与 O_2 。



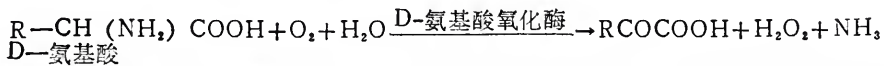
目前人们认为自由基 (Free radical) 与某些疾病以及人体的衰老有关。所谓自由基就是具有未配对电子的原子或原子团。如超氧化物阴离子自由基、羟自由基 (OH^\cdot)、氢自由基 (H^\cdot) 和甲基自由基 (CH_3^\cdot)

等。在细胞内的线粒体、内质网、细胞核、质膜和胞液中都可以产生自由基。自由基非常活泼，反应性极强，通过一系列的连锁反应能引起生物膜上的脂质过氧化，从而破坏膜的结构与功能。它也能引起蛋白质变性和交联，使酶及激素失活，机体的免疫能力降低，破坏核酸的结构并导致代谢异常等。因此，自由基能促使某些疾病的发生和机体的衰老。细胞内也存在清除自由基、抑制自由基反应的体系，它们有的属于抗氧化酶类，有的属于抗氧化剂（如维生素E）。SOD是一种主要的抗氧化酶，它能清除超氧化物阴离子自由基，在防御氧的毒性、抗辐射损伤及预防衰老等方面起着重要作用。

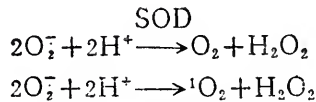
四、过氧化氢酶与过氧化物酶

人体的某些组织如肝脏、肾脏、中性粒细胞和小肠粘膜细胞等都含有过氧化物酶体（即微体）。在过氧化物酶体中含有多种产生过氧化氢的需氧脱氢酶，以及分解和利用过氧化氢的酶类。

1. 过氧化氢的产生 过氧化物酶体中含有较多的需氧脱氢酶。可以催化D-氨基酸、次黄嘌呤、黄嘌呤等化合物脱氢氧化，生成过氧化氢。例如：

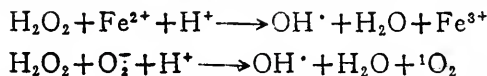


超氧化物阴离子自由基在超氧化物歧化酶的催化下歧化而生成 H_2O_2 ，或自动歧化产生 H_2O_2 和单线态氧($^1\text{O}_2$)。



另外，羟自由基与羟自由基相互反应以及某些有机化合物的自身氧化也可生成 H_2O_2 。由此可见，细胞内过氧化氢的来源较为广泛，并不局限于过氧化物酶体内产生。

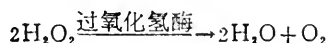
2. 过氧化氢的作用及毒性 某些组织产生的 H_2O_2 具有特定的生理意义。例如嗜中性粒细胞产生的 H_2O_2 可用于杀死吞噬进来的细菌，甲状腺中产生的 H_2O_2 可作用于酪氨酸的碘化过程，为合成甲状腺激素所必需。然而， H_2O_2 对人体也是有毒的，它具有强烈的氧化作用，能氧化含巯基的酶和蛋白质，使之丧失活性。还可以氧化细胞膜磷脂中的不饱和脂肪酸进而造成生物膜损伤。如红细胞膜损伤后易发生溶血，线粒体膜损伤后使氧化磷酸化不能正常地进行。过去认为这些损伤是直接由 H_2O_2 引起的，而现在有人认为 H_2O_2 直接引起损伤的可能性较小，它可能是通过形成活性更强的羟自由基($\text{OH}\cdot$)和单线态氧($^1\text{O}_2$)而起损伤作用的。 H_2O_2 能被过渡金属元素或超氧化物阴离子自由基还原产生 $\text{OH}\cdot$ ，其反应式为



$\text{OH}\cdot$ 是一种氧化能力很强的自由基， $^1\text{O}_2$ 是一种激发态分子氧，性质比较活泼。两者均能使机体内各种有机物氧化，造成机体损伤。

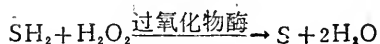
3. 过氧化氢的分解 过氧化氢酶和过氧化物酶都可以清除生物体内的 H_2O_2 ，避免 H_2O_2 与 O_2^- 在整合合物作用下产生更具毒性的 $\text{OH}\cdot$ 。

(1) 过氧化氢酶：这种酶是一种含铁卟啉的结合蛋白质。在体内它存在于红血球及某些组织细胞的过氧化物酶体中，能催化 H_2O_2 分解为 H_2O 和 O_2 。即：

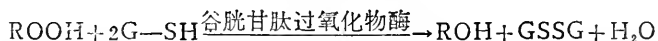


过氧化氢酶催化效率高，每分子过氧化氢酶在 0°C 时每分钟可使2,640,000个分子 H_2O_2 分解，所以一般情况下体内不会因过氧化氢蓄积而中毒。

(2) 过氧化物酶：此酶也是一种含铁卟啉的结合蛋白质。它催化 H_2O_2 直接氧化酚类与胺类等有毒的代谢物，故有双重的保护作用。



在某些组织细胞内还有一种含硒的谷胱甘肽过氧化物酶。此酶可使 H_2O_2 转变为 H_2O 或使多氧化物(如 ROOH)还原为无毒的醇类(ROH)，但在催化反应中需要还原型谷胱甘肽(G-SH)作为供氢体，其反应式为



生成的氧化型谷胱甘肽(GSSG)再在谷胱甘肽还原酶的催化下，由 NADPH 供氢重新还原为 G-SH 。

第六节 中草药对生物氧化的影响

生物体最基本的特性之一是它们对能量的需要。人体所需的能量来源于底物水平磷酸化，和氧化磷酸化而以氧化磷酸化为主。研究发现某些中药可以通过影响生物氧化而发挥其治疗作用。有人观察了人参、当归、黄芪和五味子四种常用中药和复方生脉液等对鼠肝线粒体氧化磷酸化的作用。结果表明，上述四种单味药均能不同程度地降低线粒体氧耗量、 P/O 比值和呼吸控制率；生脉液能明显地降低氧化磷酸化的效率，并具有解偶联作用。使 ATP 生成受到影响，物质氧化时释放的能量更多以热能的形式散发。上述作用可能有调节体温和改善外周循环的功效。临床应用也证实了生脉液有改善外周循环和温煦四肢的疗效。另外有实验显示，黄连小檗碱能抑制牛心肌电子传递体系的 NADH 氧化或琥珀酸、细胞色素 c 的氧化还原反应；甘草中的甘草次酸是氧化磷酸化的解偶联剂。

第九章 蛋白质代谢

蛋白质是生命的物质基础，没有蛋白质就不可能有生命。不仅因为蛋白质是构成机体组织器官的基本成分，更重要的是蛋白质本身能够不断地进行自我更新。人体内的蛋白质估计有 10 万余种，每一种蛋白质都有一定的分子结构，分布在机体的一定部位，执行一定的生理功能，如运动、支持、运输、催化及生长繁殖等作用，无不与蛋白质有密切的关系。

第一节 蛋白质在人体中的重要性

一、与记忆功能和思维能力有关的蛋白质

高等动物的记忆功能和人类思维能力是否与脑组织中的特异蛋白质，如 S-100 蛋白、14-2-2 蛋白、14-3-3 蛋白、胶质纤维酸性蛋白 (GFA)、神经髓鞘蛋白、突触蛋白及结合蛋白等有关。人们正在探索中。

二、铁传递蛋白(Transferrin, TF)

是一种结合金属糖蛋白，其功能不仅是输送铁，尚有抗感染作用。因铁离子是一些细菌生长的必需因素之一，而铁传递蛋白与铁有很强的结合力，夺取细菌生长的条件，从而起到抑菌抗感染作用。

三、钙调蛋白(Calmodulin, CaM)

是一种能与钙结合而起调节细胞功能的蛋白质，在真核细胞中广泛存在。与钙结合后，CaM 发生构型上的变化，成为一些酶的激动剂。再与酶结合时，又引起酶的构型改变，使之由非活性态转变为活性态。CaM-Ca²⁺ 成为一些酶作用时必不可少的成份，将钙离子的信号转为特异的生化反应。其作用的发现使长达百年的钙离子如何调节细胞功能，在分子水平上得到解释。

四、糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, GHb)

是指经糖化后的血红蛋白，血红蛋白的 β -链氨基末端与葡萄糖或其他代谢物以非酶作用连结而成。经阳离子交换树脂分离，按先后次序依次命名为 HbA_{1a}、HbA_{1b}、HbA_{1c}、HbA_{1d} 及 HbA_{1e}，合称为 HbA₁，其中 HbA_{1c} 为糖化血红蛋白的主要成分。糖尿病患者红细胞中 HbA_{1c} 升高。

GHb 的含量能反映近二个月内血中糖和血红蛋白相接触后积累的结果，也可反映这一时期患者血糖浓度，不受血糖暂时波动的影响。空腹血糖的测定只能说明瞬间的血糖高低，GHb 可作为糖尿病的诊断及治疗是否有效的一项较有价值的指标。

五、干扰素(IFN)

干扰素 (IFN) 是由干扰素诱导剂 (如病毒、细菌、立克氏体以及某些人工合成的化学物质) 作用于活细胞而产生的一类糖蛋白。分子量为 2000~4000。是由 165 或 166 个氨基酸残基组成的多肽,起干扰作用。人的干扰素有多种,如白细胞干扰素 (α -IFN),它们是由病毒刺激细胞产生的,是典型的干扰素。还有由 T 淋巴细胞与抗原直接接触后所产生的免疫干扰素。干扰素的作用无特异性,即任何一种诱导产生的干扰素,可以抑制多种病毒的增殖,是一种广谱抗毒物质。实际上干扰素本身并无抗病毒作用,而是 IFN 由宿主细胞合成释放出来,又进入邻近的细胞,刺激该细胞产生另一类蛋白质—翻译抑制蛋白 (TTP),能抑制或干扰病毒的繁殖。干扰素还具有抗癌细胞增殖的活性,证明 IFN 对肿瘤细胞的增殖具有抑制力,已用于乳腺癌、骨髓癌的治疗。干扰素治疗一些常见的病毒性疾病,如肝炎、流感等。将成为控制病毒和癌症的重要药物。

六、谷 蛋 白

是谷类作物种子蛋白质的主要成分,其中营养上必需的赖氨酸含量为 3.5~4.5%,而小麦只含 2.1%,所以提高谷物种子谷蛋白含量,必将有效地提高谷物的营养价值,以满足人类健康的需要。

综上所述,人们必需从外界摄取足够量的优质蛋白质才能维持正常的各种生理活动,若摄取不足则会有损于健康。

第二节 氮 平 衡

人体进食的氮量与排出氮量相等谓氮平衡。食物中含氮物质主要是蛋白质,一般蛋白质分子中含氮量约为 16%,所以食物中氮的含量可以反映食物中蛋白质的量。从体内排出的含氮终产物主要是蛋白质分解的代谢产物,故排出的氮量也可以反映体内蛋白质的分解量。体内的蛋白质不断地合成与分解,蛋白质分子每时每刻地都在更新它们的组成部分,维持着动态平衡。人体蛋白质的动态平衡,可以用氮的平衡情况来表示,根据蛋白质在体内的代谢情况,氮平衡有下述三种:

一、氮 总 平 衡

如由消化道吸收的氮量 (食物中含的氮量减去粪便排出的氮量)与尿中排出的氮量相等,即食进的氮量大致与排出的氮量相等时称氮总平衡。正常成年人,每日从食物中摄取的蛋白质,主要是用来维持机体组织蛋白的更新及修补。当食物中蛋白质供应适宜时,其氮的摄入量与排出量相等,表示体内蛋白质的合成与分解的量相等。

二、氮 正 平 衡

若尿中排出氮量少于吸收的氮量,即摄取的氮量大于排出的氮量时称氮正平衡。表明体内蛋白质的合成占优势,如孕妇、生长中的儿童、哺乳期的妇女及病后恢复期或伤口愈合期均属于这种情况。儿童处于生长期,组织器官在不断增长,每日需要供给大量食物蛋白质以

满足机体生长所需蛋白质。孕妇与初愈病人不断地在体内生长新组织，其食进的蛋白质必有一部分变成新组织而存在于体内。故当食物中蛋白质供应适宜时，其氮的食进量必大于排出量，其相差部分的氮，以组织蛋白质的形式留存在体内。

三、氮负平衡

若尿中排出的氮量多于吸收氮量，即食进的氮量小于排出的氮量时，称氮负平衡。它表明体内蛋白质分解占优势，其结果表现为体重减轻，逐渐消瘦，如广泛的组织损伤、放射线损伤及患消耗性疾病（肿瘤、结核等）。受损伤部位的组织器官中的组织蛋白质大量分解，合成的蛋白质不足以弥补。饥饿者由于能量供应不足，机体将组织蛋白质分解来供应能量。即使其所得食物中的蛋白质已够正常人所需量，但其体内仍是蛋白质的分解大于合成，即排出的氮量大于食进的氮量。

第三节 必需氨基酸与非必需氨基酸

组成蛋白质的氨基酸有二十余种，在这二十余种氨基酸中，体内只能合成一部分，其余则体内不能合成，或合成速度不足以满足体内的需要。体内不能合成或合成速度太慢的氨基酸都必须由食物蛋白质供给，所以称为“必需氨基酸”。体内能自己合成的氨基酸则不必由食物蛋白质供给，故称为“非必需氨基酸”。所谓非必需氨基酸，并非合成体内蛋白质时不需要，而是体内自己能合成，所以不必由食物蛋白供给。各种食物蛋白质因其所含的必需氨基酸在种类上及数量上常不相同，它们的营养价值也有高低之分。对人体必需的有八种必需氨基酸，即赖氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、亮氨酸、缬氨酸及异亮氨酸。必需氨基酸每日最低需要量见表 9-1。

表 9-1 成人、婴儿、儿童营养必需氨基酸每日最低需要量mg/kg（体重）

必需氨基酸	成人	婴儿	儿童
异亮氨酸	10	70	30
亮氨酸	14	161	45
苯丙氨酸(含酪氨酸)	14	125	27
赖氨酸	12	103	60
蛋氨酸(胱氨酸)	13	58	27
苏氨酸	7	87	35
色氨酸	35	17	4
缬氨酸	10	93	33

*一、赖氨酸

我国古代学者早就注意到摄食菌类可以提高脑细胞的功能，《神农本草经》就有服菌类可以“增智慧”、“益智开心”的记载。据分析，冬菇、平菇、草菇、口蘑均含有丰富的必需氨基酸—赖氨酸。每100g干

茹中，大约含1~2g 赖氨酸，每天如摄取25~50g 干茹，就能达到强化食品的要求。适当增加菇类食品的摄入量，对促进儿童智力发展有利，值得提倡。

赖氨酸的作用不仅仅在于合成蛋白质，提高蛋白质的利用率，促进食欲及消化能力。对婴儿和少年儿童的生长有益，并能提高对钙的吸收，加速骨骼生长。因此，日本有关部门对11~12岁的学生供应赖氨酸强化面包（每天加入0.5g 赖氨酸），一年后检查证明，食者体重、身高、智力均高于未食者。故普遍提倡把赖氨酸作为学龄儿童的强化食品添加剂。但过量食用赖氨酸强化食品可产生副作用。用赖氨酸强化的食品如无精氨酸的“配合”，可以导致食欲减退，生殖能力下降，抗病力减弱，进而引起氮负平衡。经研究证明，赖氨酸和精氨酸于细胞膜转运时是由同一载体承担进出于细胞膜的，又因高浓度的赖氨酸能诱导精氨酸酶活性增加，而促使精氨酸分解加快，造成细胞内精氨酸供应不足，致使氨基酸代谢失去平衡。因此，目前又出现精氨酸强化的各种制品。但是，如果经常食用动物性蛋白，因其含有上述两种氨基酸，则无需食用强化食品。

二、组氨酸

人体可以合成一部分组氨酸，因合成数量有限，对婴儿和幼小动物来说又是必需氨基酸，所以将组氨酸归为半必需氨基酸。

最近有大量的研究材料证明，成年人和成年动物每天应由食物补充一定量的组氨酸（人约每天2mg/kg）才能维持氮平衡。所以，提出组氨酸是必需氨基酸。由一些实验均证明，长期（2个月左右）缺乏组氨酸，可出现氮负平衡，血浆蛋白质降低、贫血、肌肉和血浆中组氨酸水平下降，血浆铜、锌及体重均低于正常水平。补充组氨酸后，上述症状均能恢复正常水平。过去长期将组氨酸归为非必需氨基酸，因当时用人和动物实验的时间较短，短期实验对其它必需氨基酸可以得到正确结论，但对组氨酸却不能，因为机体有维持组氨酸代谢池相对稳定的代谢机制，故组氨酸代谢池变化不大，只有较长时间缺乏组氨酸才能影响组氨酸代谢池的改变，出现组氨酸缺乏症状。机体短时间缺乏组氨酸时，可通过减少代谢池中组氨酸的消耗及组氨酸内源性补充，来维持组氨酸代谢池的平衡。

正常情况下，肾脏含有丰富的肌肽（L-组氨酸和β-丙氨酸构成的二肽）酶，可分解肌肽，生成组氨酸和β-丙氨酸，故它是机体内重要的内源性氨基酸供给器官。肾功能衰竭时，肾脏对上述功能降低，甚至完全丧失。所以，慢性肾功能衰竭病人血浆组氨酸水平降低，急性尿毒症病人血浆组氨酸水平亦明显降低，在治疗中应注意补充组氨酸。

*三、动物性蛋白及植物性蛋白质

动物性蛋白质无论对人体的发育或成长均极为重要。按生物生长发育的规律，愈是早期，对蛋白质的质量要求愈高，在人的一生中婴幼儿时期发育速度最快，而脑又是此阶段发育最快的器官之一。据脑科学界比较新的估计，人有一千亿以上的脑细胞，这些脑细胞自开始分裂，至出生后六个月基本结束（有些可延缓至一年）。以后，一生中脑细胞只有不断死亡，没有增生。所以，脑细胞分裂的多寡、直接影响人的智力高低。在胎儿期靠母体血液中的蛋白质营养大脑，出生后在哺乳期靠乳汁的蛋白质及其他营养物质，以保证婴儿脑细胞充分分裂。对智力发育不全的婴儿的研究发现，婴儿蛋白质不足是智力发育不全的主要原因。应提倡妇女在怀孕期间及授乳期补食高质量的蛋白质是十分重要的。

古今中外的医学书籍中将黄豆列为能使人类长寿的首要食品。明代李时珍认为“服食大豆令人长肌肤，益颜色、填骨髓，加气力，补虚能食”。在豆类制品中最好的是豆腐。豆腐能“宽中益气、和脾胃，消胀满，下大肠浊气”。大豆蛋白质中，8种人体必需氨基酸的含量超过大米、小麦、玉米中必需氨基酸含量的总和。在动物性蛋白质不充足的情况下可用大豆代替，但其蛋白质生物学价值低于鱼、肉、鸡蛋。大豆中所含的铁、钙、磷和维生素之多，更是谷类食物无法比拟的。

豆浆不但营养丰富，也是老少皆宜十分经济的健康饮料。豆浆中皂角苷具有减肥作用，它既可抑制脂

肪的合成，又能促进其分解，使其排出体外。皂角苷还具有活血作用，使微血管以及末梢血浆循环得以改善，所含的维生素E具有清除过氧化脂质的作用，所含必需氨基酸也高于牛奶和人奶，而且不含胆固醇，而饱和脂肪酸含量也较低。见表9-2、表9-3。

表 9-2 豆浆、牛奶、人奶的成分

种类	成分%											
	能量	水分	蛋白质	脂肪	糖分	灰分	钙 (毫克)	磷 (毫克)	铁 (毫克)	维生素		
										B ₁	B ₂	E
豆浆	61	87.9	3.2	3.6	4.8	0.5	31	44	1.2	0.07	0.02	4.4
牛奶	58	88.7	2.9	3.2	4.5	0.7	100	90	0.1	0.04	0.15	—
人奶	61	88.2	1.4	3.1	7.1	0.2	32	25	0.2	0.01	0.03	—

表 9-3 豆浆、牛奶、人奶的脂类含量

种类	成分%		
	饱和脂肪酸	不饱和脂肪酸	胆固醇(毫克)
豆浆	0.8~0.96	1.04~1.20	0
牛奶	1.98~2.31	0.99~1.32	9.24~9.9
人奶	1.71	1.39	9.3~18.6

第四节 食物中蛋白质营养价值的估量及其互补作用

评定蛋白质的营养价值，首先要考虑食物中蛋白质的含量，及其中必需氨基酸的含量。

在估量蛋白质的营养价值时，还要注意蛋白质在机体消化酶的作用下被分解的程度及其被机体利用的程度。食物蛋白质在体内的利用率称为蛋白质的生物学价值 (Biological Value; BV)，或称生理价值。

$$\text{蛋白质的生理价值} = \frac{\text{氮贮留量}}{\text{氮吸收量}} \times 100$$

蛋白质营养价值的根本问题是食入的蛋白质是否为机体所利用，其质与量是否适合于人体各项生命活动的需要。各种食物蛋白质的生理价值，即指留在体内蛋白质占食物中被吸收的蛋白质量的百分率，即蛋白质的生理价值，如鸡蛋蛋白质 94% 被机体所利用，各种食物蛋

表 9-4 几种食物蛋白质的生理价值

鸡蛋蛋白质	94	熟大豆	64
脱脂牛奶	85	扁豆	72
鱼	83	蚕豆	53
牛肉	76	白菜	76
猪肉	74	花生	59
白面粉	52	红薯	72

白质的生理价值见表 9-14。

从上表可知，动物性蛋白质的生理价值高于植物性蛋白质。从表 9-5 也可以看出瘦牛肉、全鸡蛋的蛋白质中含有所有人体所需要的必需氨基酸，在含量上可能较好的满足人体所需。而组成各种植物性蛋白质的必需氨基酸种类也较齐全，但其中可能有一种或几种在数量上不足(如小麦面赖氨酸不足，黄豆缺少蛋氨酸)；有些植物蛋白质较难消化，故植物性蛋白质的生理价值低于动物性蛋白质。几种主要食物蛋白质的必需氨基酸的含量见表 9-5。

表 9-5 几种主要食物蛋白质的必需氨基酸模式 (g/100g蛋白质)

氨基酸	大米	小麦面	玉米	黄豆	瘦牛肉	全鸡蛋
异亮氨酸	3.5	3.6	3.3	4.2	4.0	5.0
亮氨酸	8.4	7.1	15.2	9.6	7.7	9.2
赖氨酸	3.5	2.4	3.7	6.0	7.6	5.6
蛋氨酸	1.7	1.4	1.8	1.1	2.7	3.4
胱氨酸	2.2	2.5	2.4	1.6	1.1	3.0
苏氨酸	3.8	3.1	4.4	4.3	4.9	5.2
色氨酸	1.7	1.1	0.8	1.2	1.1	1.6
缬氨酸	5.4	4.2	5.0	4.8	5.5	6.8
苯丙氨酸	4.8	4.5	5.0	4.8	3.7	5.6
酪氨酸	4.0	3.8	3.8	3.2	3.8	4.0

植物蛋白质因其所含氨基酸的种类和比例与人体的需要不相似，所以营养价值较低于动物蛋白质。但植物蛋白质却能互相补充其必需氨基酸而提高其营养价值。即单独食用豆类或谷类，它们蛋白质的营养价值都不够高，如把它们混合起来，就能提高这些蛋白质的营养价值。把几种营养价值较低的蛋白质，经混合食用以后使营养价值提高的作用称为不同蛋白质的互补作用。例如，由玉米、小米及大豆三种植物蛋白质混合组成的膳食，其营养价值高于牛肉。这是因为各种蛋白质可以互相补充它们各自缺乏或含量少的必需氨基酸，从而提高它们的营养价值。我国劳动人民历来有吃混合食物的习惯，现在看来，是利用植物蛋白质的互补作用来改善营养的。

谷物蛋白中缺少赖氨酸，大豆蛋白中却很丰富。因而，大豆蛋白与玉米、小麦等谷物掺
表 9-6 蛋白质的生理价值及互补作用

食品	含量%	生理价值	
		单独食用	混合食用
玉米	40	60	73
小米	40	57	
大豆	20	64	
小麦	55	67	89
小米	25	57	
大豆	10	64	
牛肉	10	69	

合做成食品，可以提高食品的营养价值，见表 9-6。

大豆蛋白不含有胆固醇，可以预防心血管病，因此，它比动物蛋白更具有独特性。

第五节 关于蛋白质需要量

健康成人蛋白质只需要维持量。但儿童除需要维持量外，还要增加生长需要量。而伤病员也要考虑修补组织需要量。关于人类对蛋白质的需要量问题，一直有争议。目前认为需要量如下：食用混合膳食时，蛋白质需要量为每公斤体重 0.67 g (0.58~0.77 g)；如长期食用动植物混合膳食时，则每公斤体重为 1.05 g (0.93~1.16 g)；若以鱼、鸡、牛肉、奶制品为蛋白质来源时，每公斤体重需要 0.64 g (0.56~0.78 g)；另加上 25% 的安全系数以照顾各种情况，则成年人每公斤体重的需要量为 0.75 g，该数值仍不适用以混合蛋白为主食的地区。无疑，提高蛋白质的质量，蛋白质需要量可相对降低些。反之，则要提高摄入量。

根据 FAO/WHO 的资料，有的国家以本国的情况把必需丢失氮量定为每日 58mgN/kg。再考虑到利用率、安全率及其它因素，折合成鸡蛋白氮需要量时，则为每日 189mg N/kg，如换算成蛋白质时即每日 $189 \times 6.25 = 1.18\text{g/kg}$ 。上述数值适用于 20~69 岁男女。例如男性体重为 62.0kg 再乘以该值，此男性每日蛋白质的需要量为 73 g。考虑蛋白质需要量时，尚应注意膳食供热情况。

第六节 关于氨基酸溶液补给问题

全血、血浆、清蛋白、蛋白质水解液和氨基酸混合液都可以用于静脉输注以补充体内蛋白质的不足，但氨基酸混合液是比较更适用于临床的静脉营养液体。因为，大量输血容易发生并发症，以输全血的方式来补充蛋白质既不经济又不安全，除非在特殊情况（如大失血）之外，无需采用。静脉注射清蛋白之后，50~70% 进入组织间隙，半衰期约为 20 天，故以清蛋白作为补充人体的组织蛋白质的来源其效果不高，只能用于低蛋白血症（如肝硬变）。蛋白质水解液（常用酪蛋白水解液或纤维蛋白水解液），因其系用酸水解，色氨酸被破坏，须另行添加之。如用酶水解，注意热原，应给予去除，水解蛋白含有较多的多肽、铵盐与可滴定酸（酸水解时），但其疗效尚可，成本也较低，对氨基酸混合液（静脉注射）应注意氨基酸的种类及其比例，混合液的氨基酸组成必须能促进组织器官及蛋白质的合成。成人处于基础热能需要时，至少每日需 0.7 g 氨基酸/kg，如 70kg 体重的成年人需要 50 g 氨基酸。婴儿手术后，需静脉每日补充氨基酸 3~4g/kg，才能获得满意的生长和正氮平衡。其混合液必须含有 8 种必需氨基酸，并为 L 型。结晶氨基酸混合液是按一定比例（也包括非必需氨基酸）而制成。我国已有由 10 种氨基酸组成的 9.12% 氨基酸注射液。值得注意的是，进行过氨基酸输液的病人，如伤口愈合和身体恢复不够理想，可能与所用的氨基酸混合液中精氨酸浓度偏低有关。一般氨基酸混合液中精氨酸的含量在 0.3~0.6%，但此种浓度不能满足特殊情况下机体的需要。要使精氨酸充分发挥作用，一些学者提出输液时精氨酸不低于 1% 或更高一些为宜。氨基酸混合液的组成见表 9-7。

表 9-7

卵蛋白和氨基酸混合液的组成 (10% 氮中氨基酸克数)

氨基酸	鸡蛋蛋白	Aminosol 蛋白酶水解液 (瑞典)	Aminofusin L-Reihe (西德)	Freamine (美国)	Solamin (日本)	782型 (中国)
异亮氨酸	6.6	6.5	3.3	7.6	8.1	6.7
亮氨酸	8.8	11.4	4.6	9.9	12.2	15.3
赖氨酸	6.4	10.1	4.2	7.9	13.7	21.8
芳香氨基酸	10.0	7.5	4.6	6.1	11.7	10.6
苯丙氨酸	15.8	6.4	4.6	6.0	—	10.6
酪氨酸	4.2	1.1	—	—	—	—
含硫氨基酸	5.5	5.5	4.4	6.0	8.3	8.7
蛋氨酸	3.1	3.7	4.4	5.3	—	8.7
半胱-胱氨酸	2.4	1.8	—	0.2	—	—
苏氨酸	5.1	5.0	2.1	4.4	8.6	6.6
色氨酸	1.6	1.8	1.0	1.7	3.7	2.2
缬氨酸	7.3	8.7	3.2	7.2	7.8	7.5

第七节 蛋白质的消化和腐败及氨基酸的吸收

一、蛋白质的消化

唾液中没有消化蛋白质的酶，蛋白质的消化是在胃中开始的。

1. 胃中的消化 胃粘膜细胞刚分泌出的胃蛋白酶原，必须经过胃液中盐酸的激活及胃蛋白酶的自我激活作用才能转变成为具有催化活性的胃蛋白酶。胃液中的盐酸又给予胃蛋白酶适合的酸性环境（胃蛋白酶最适 pH 为 1.5~2.5，成人胃液的 pH 为 1.3~2.5），因而有利于食物中蛋白质在胃内的消化。

胃蛋白酶是肽链内切酶，大多数蛋白质皆可被水解，对水解的肽键有特异性，主要水解由苯丙氨酸、酪氨酸等芳香族氨基酸的羧基所形成的肽键。水解成多肽、寡肽及少量氨基酸。蛋白质在胃中的消化是不完全的。

2. 肠中的消化 胰液中含有丰富的消化酶，蛋白质的消化主要依靠胰蛋白水解酶来完成的。

肠液中的蛋白质水解酶基本上为两大类：肽链内切酶和肽链外切酶。内切酶可以水解蛋白质肽链内部的一些肽键。外切酶主要有羧基肽酶 A 和羧基肽酶 B。

胰、肠液中蛋白质水解酶的特异性。

胰蛋白酶是肽链内切酶，主要水解赖氨酸、精氨酸等碱性氨基酸的羧基所形成的肽键。

胰糜蛋白酶为肽链内切酶，主要水解苯丙氨酸、色氨酸等羧基所形成的肽键。

羧基肽酶 A，主要水解中性氨基酸残基组成的羧基末端肽键。

羧基肽酶 B，主要水解由赖氨酸、精氨酸等碱性氨基酸残基组成的羧基末端肽键。

蛋白质经胰蛋白酶、糜蛋白酶及弹性蛋白酶作用后，产生少量氨基酸及寡肽，后者进一步被羧基肽酶水解成氨基酸。

胰腺细胞分泌出来的各种蛋白质水解酶最初都是无活性的酶原，经过激活才有活性，在激活过程中肠激酶起着重要作用。

肠激酶主要存在于小肠上皮细胞纹状缘表面，在胆汁作用下，可大量释放到肠液中。肠激酶对胰蛋白酶原进行局部水解，释出其氨基末端的六肽，使其活化为胰蛋白酶。在人体胰蛋白酶对胰蛋白酶原的自身激活作用很弱，但能激活糜蛋白酶原、弹性蛋白酶原及羧基肽酶原。

胰液中的蛋白水解酶最初均以酶原形式存在，同时，胰腺中还存在胰蛋白酶的抑制剂，这对保护胰脏组织，免受蛋白酶作用有着重要生理意义。

胰蛋白水解酶水解蛋白质所得到的产物中 $\frac{1}{3}$ 为氨基酸，其余 $\frac{2}{3}$ 为寡肽。肠内消化液中水解寡肽的酶极少，但在肠粘膜细胞的纹状缘中含有一些寡肽酶，能从肽键的氨基末端或羧基末端逐步水解肽键，分别称为氨基肽酶或羧基肽酶。这两种酶各作用于肽链的一端，经反复作用后，氨基酸从肽链的两端逐一脱落，最终成为二肽。二肽再经肠粘膜细胞中二肽酶的作用，完全水解成为氨基酸。蛋白质的消化和吸收总结见表 9-8、图 9-1。

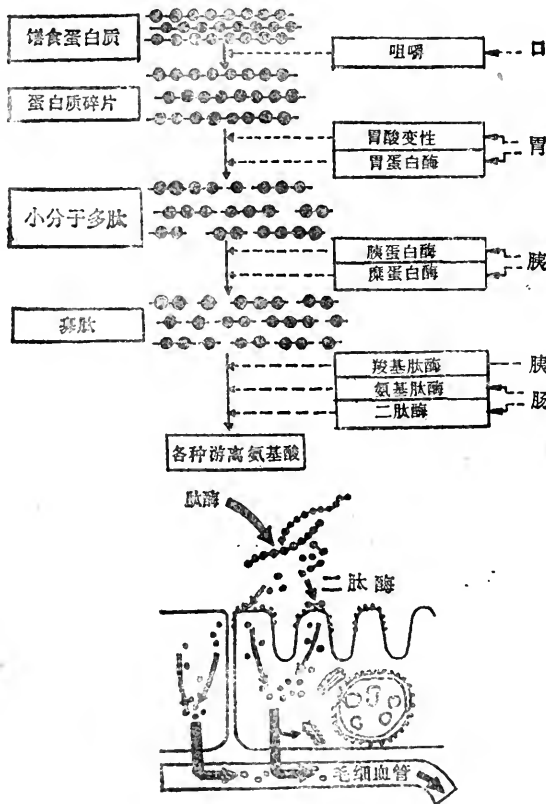


图 9-1 蛋白质的消化和吸收

表 9-8

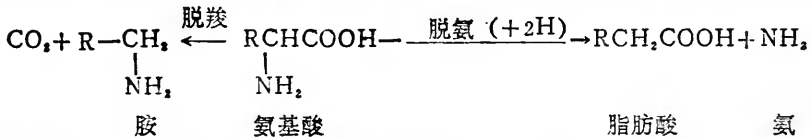
蛋白质水解酶作用表

酶	存 在	最适pH	特 异 性
胃蛋白酶	胃	1.5~2.5	$\dots \times - \text{苯丙} - \times \dots$ \downarrow
胰蛋白酶	小 肠	7.5~8.5	$\dots \times - \text{胰} - \times \dots$ \downarrow
糜蛋白酶	小 肠	7.5~8.5	$\dots \times - \text{酪} - \times \dots$ \downarrow
木瓜蛋白酶	植 物	5	
羧基肽酶A 羧基肽酶B	小 肠		中性—末端—COO ⁻ 碱性—末端—COO ⁻
氨基肽酶 二肽酶	肠粘膜 肠粘膜		末端—NH ₂ +x... \downarrow $\times - \times$

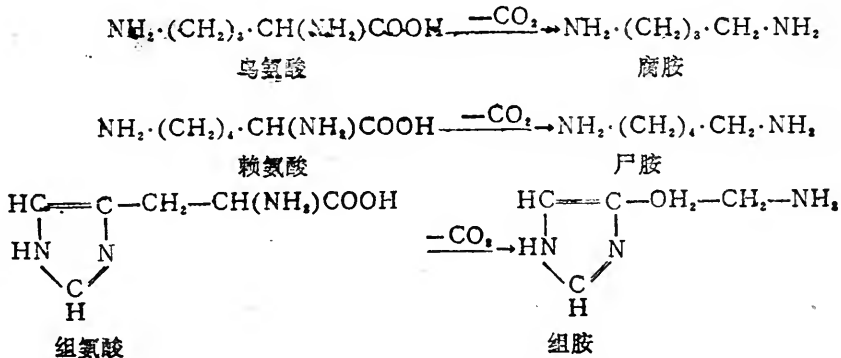
二、蛋白质在肠内的腐败

小部分未消化的蛋白质或未吸收的氨基酸，进入大肠后受到细菌的作用产生各种分解产物。细菌对蛋白质或其消化产物的这种分解作用称为腐败作用。腐败作用实际上是肠中细菌代谢过程的反映，包括水解、氧化、还原、脱羧基、脱氨基、脱巯基等作用，而产生胺、脂肪酸、醇、酚、吲哚、硫化氢、氨及二氧化碳等物质。除脂肪酸外，胺、酚及吲哚等都是有毒物质，余下的腐败产物对身体无大影响。被吸收的部分有毒物质主要在肝脏中进行解毒作用而降低毒性或转变成易于排泄的物质，排出体外。

肠道细菌含有分解各种氨基酸的酶，但其腐败类型主要是脱氨作用与脱羧作用。



氨基酸经脱羧后，其产物大多是具有毒性的胺类。例如，鸟氨酸、赖氨酸、组氨酸等经脱羧后分别形成腐胺、尸胺及组胺等，其反应式如下：



三、氨基酸的吸收

正常情况下，只有氨基酸及少量的二肽、三肽才能被吸收，肽吸收后大部分在肠中进一步被水解成为氨基酸，小部分也可直接被吸收入血。

氨基酸的吸收主要是在小肠中进行的，L-氨基酸吸收快。各种氨基酸的吸收是通过需能(ATP)、 Na^+ 及特殊转运机理完成的。即肠粘膜细胞具有转运氨基酸的转运蛋白(载体)，将氨基酸及 Na^+ 转入细胞内， Na^+ 则依靠钠泵主动排出细胞外。见图9-1, 9-2。

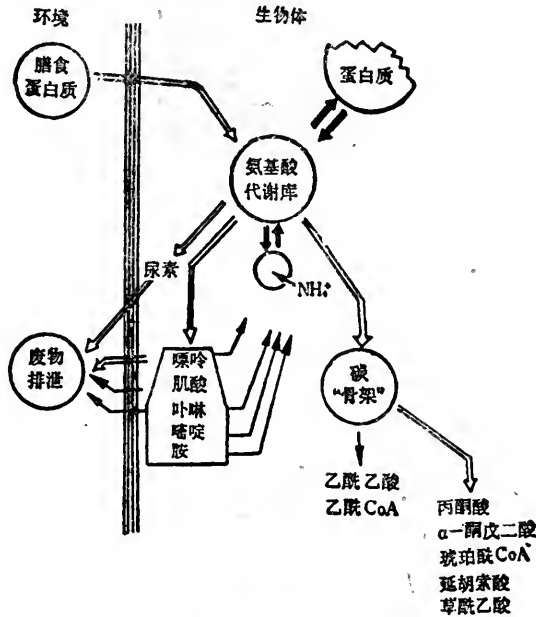


图 9-2 氨基酸代谢的动态平衡

由于氨基酸侧链结构的差异，主动转运氨基酸的载体也不相同。经研究证明，有四种转运氨基酸的特殊运载系统：转运中性氨基酸、碱性氨基酸、酸性氨基酸及亚氨基酸、甘氨酸等。而在金黄色葡萄球菌则含有12种转运氨基酸的特异膜结合系统。

当某些氨基酸共用同一载体时，这些氨基酸在它们的吸收过程中将彼此竞争。

氨基酸的吸收除了涉及与钠离子运转相连接的几个中间载体的运转系统之外，尚可通过谷胱甘肽起作用的 γ -谷氨酰基循环，见图9-3。

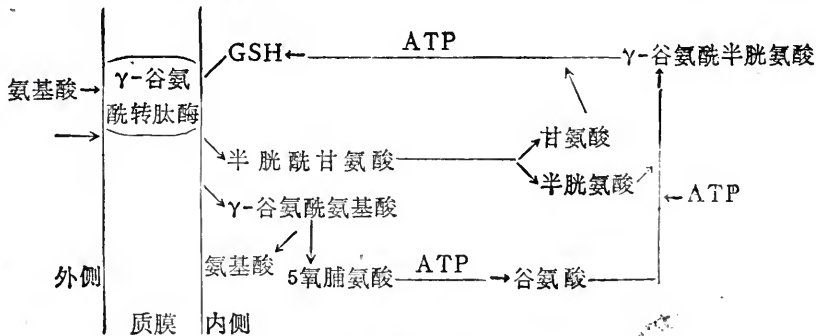


图 9-3 γ -谷氨酰循环(Meister循环)

谷胱甘肽作为 γ -谷氨酰基的供体，而谷胱甘肽中的 γ -谷氨酰基经质膜中 γ -谷氨酰基转移酶的作用与氨基酸的氨基形成肽键，除脯氨酸之外，均能作为 γ -谷氨酰基转移酶的底物。由上图可见，此循环可看成二个阶段，首先是 γ -谷氨酰氨基酸形成，后经谷氨酰环化酶作用使谷胱甘肽的再合成。

上述氨基酸的主动转运，不仅存在于肠粘膜细胞上，类似的作用也可能存在于肾小管细胞、肌细胞等细胞膜上，对于细胞内富集氨基酸的作用具有普遍意义。

第八节 氨基酸分解代谢的一般途径

由于氨基酸的化学结构不同，其代谢途径必然有所差别，但它们都含有 α -氨基和 α -羧基，各种氨基酸的 α -氨基和 α -羧基的变化都是相类似的。氨基酸分解代谢的一般途径就是指这些具有普遍性的变化。

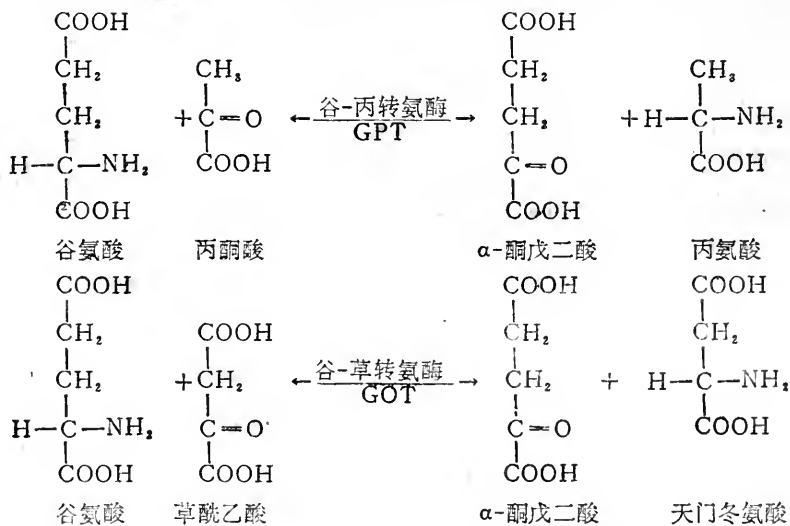
一、氨基酸的脱氨基作用

氨基酸的脱氨基作用主要是在氨基移换与氧化脱氨基联合反应下进行的。

1. 氨基移换作用 一种 α -氨基酸上的氨基，转移到另一个 α -酮酸分子上，生成一个新的 α -氨基酸和与原来 α -氨基酸相应的酮酸，而且在反应过程中没有游离氨的产生，上述过程叫做氨基移换作用或称转氨基作用。催化这一过程的酶称为氨基移换酶或转氨酶，该酶的辅酶是维生素 B_6 的衍生物。

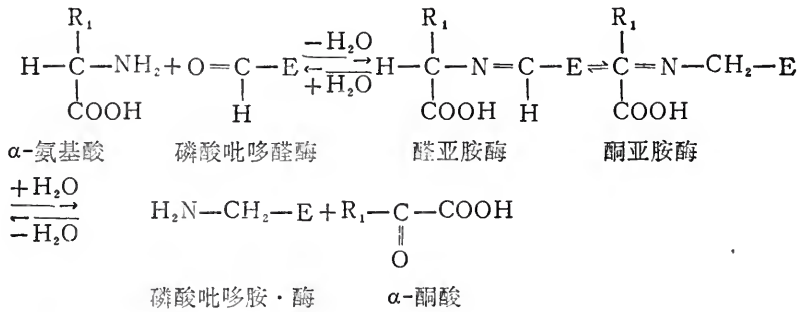
体内大多数氨基酸可与 α -酮戊二酸进行氨基移换反应，生成谷氨酸及与原来 α -氨基酸相应的酮酸，其反应是可逆的。

例如，丙氨酸与 α -酮戊二酸之间进行氨基移换，生成丙酮酸与谷氨酸。天门冬氨酸与 α -酮戊二酸之间进行氨基移换，生成草酰乙酸与谷氨酸。催化前-反应的酶称为谷丙转氨酶 (GPT)，催化后-反应的酶称为谷草转氨酶 (GOT)。上述两种转氨基反应过程如下：

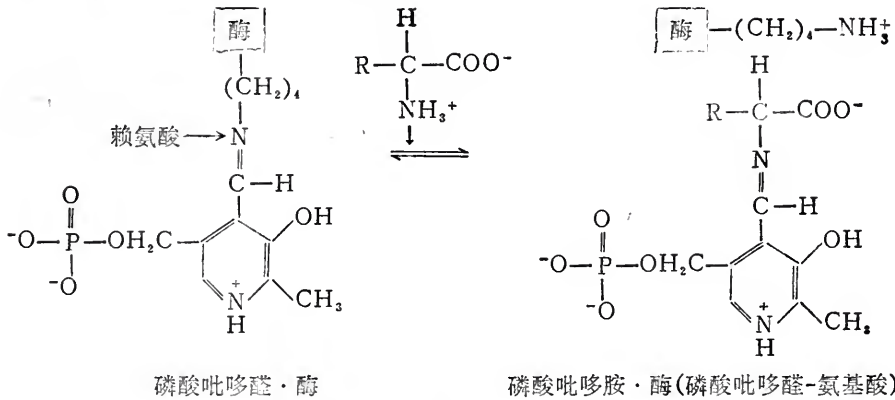


所有转氨酶的辅酶都是维生素 B_6 的衍生物——磷酸吡哆醛。当转氨基时磷酸吡哆醛暂时变成磷酸吡哆胺〔磷酸吡哆醛-酶复合物与其基质以共价键形成西佛碱 (Schiff-base) 中

间物。当无基质存在时，磷酸吡哆醛与酶蛋白以牢固的非共价键形式相连)。在催化过程中，磷酸吡哆醛的碳原子与氨基酸未质子化的 α 氨基作用，使醛基碳原子和 α -氨基酸的 α 氮原子以共价键相连，同时脱去水，形成醛亚胺酶，后者与相应酮亚胺酶为共振关系。醛亚胺、酮亚胺均含有 >C=N —结构，该结构是西佛碱所特有的结构，如加水后即形成游离的酮酸和磷酸吡哆胺·酶，其反应如下：

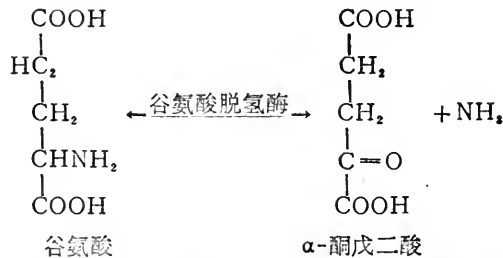


磷酸吡哆醛·酶、磷酸吡哆胺酶结构如下：



2. 联合脱氨基作用 联合脱氨基作用是氨基酸在氨基移换和氧化脱氨基的联合作用下，脱去氨基而变成 α -酮酸和氨(NH_3)。

经氨基移换作用生成的谷氨酸，在谷氨酸脱氢酶的作用下脱去氨基(氧化脱氨)，生成 α -酮戊二酸及氨(NH_3)。



以上两步反应结果， α -氨基酸的氨基被脱去后生成与该氨基酸相应的 α -酮酸和氨，而 α -酮戊二酸在反应中只起转氨基的作用，其本身并不消耗。因此，体内大多数氨基酸皆可与 α -

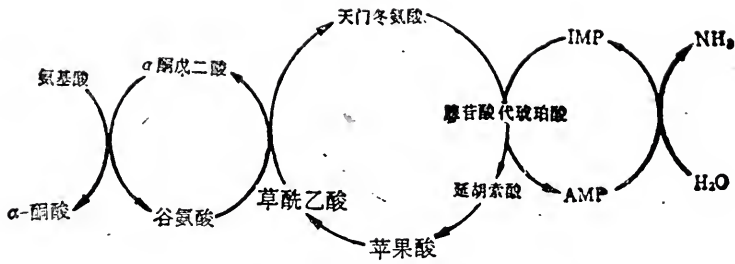


图 9-5 嘌呤核苷酸循环

二、氨的代谢途径

体内氨基酸通过脱氨基作用（主要是联合脱氨基作用）产生氨。此外，体内一些胺类物质，如肾上腺素、去甲肾上腺素、组胺等，在单胺氧化酶、二胺酶的作用下，也可分解放出氨。血中尿素经肠粘膜进入肠道，在细菌尿素酶的作用下，尿素被分解生成氨。

氨对机体既是有用的物质，又是有毒的物质。它可以用于合成氨基酸或其它含氮化合物（如嘌呤、嘧啶等）。其害处表现在对中枢神经系统的毒性作用（如血氨浓度增高时，可使脑血管收缩，影响供脑血量）。当家兔注射氯化铵后血液氨浓度升高到 $29.4\mu\text{mol/L}$ 时，该动物将死亡。人体内不断地生成氨，而正常人血氨却很少。体内大部分的氨是在肝内被转变成成为无毒的尿素而解毒排出体外；一部分氨与谷氨酸生成无毒的谷氨酰胺，或转变成其他物质，从而防止血氨过多所引起的毒性作用。

1. 合成尿素

(1) 尿素合成步骤：合成主要经过以下三个步骤：

第一步，氨与二氧化碳在肝内与鸟氨酸结合成瓜氨酸；

第二步，瓜氨酸再与一分子氨结合形成精氨酸；

第三步，在精氨酸酶的作用下，精氨酸被分解生成尿素和鸟氨酸。

第一步、第二步反应是合成反应，消耗能量，需要 ATP 和 Mg^{2+} 参加。

鸟氨酸可以再参加尿素生成过程。可见尿素是在一种循环过程中生成的，生成 1 分子尿素可消除 2 分子的氨，是解除氨毒的有效过程。这种循环是从鸟氨酸开始，所以，称为鸟氨酸循环。见图 9-6。

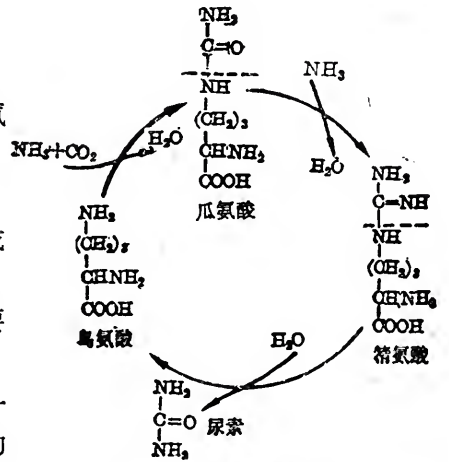


图 9-6 鸟氨酸循环

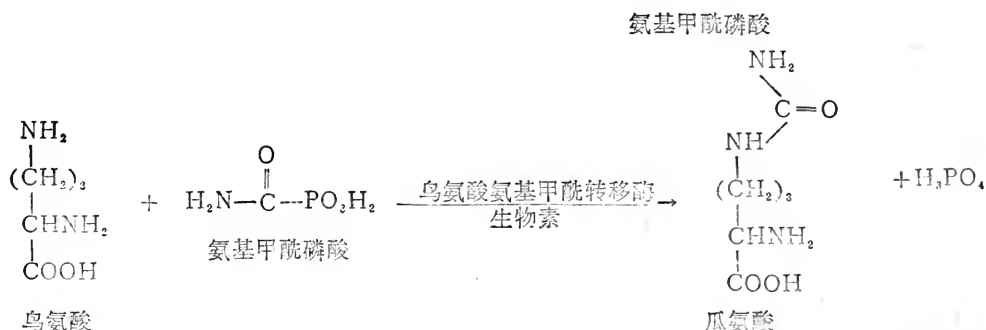
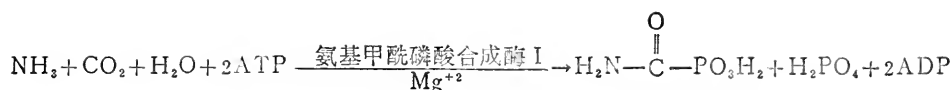
在生成尿素的鸟氨酸循环中除有一系列的酶参加之外，精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸也有促进此循环的作用。

鸟氨酸循环看来似乎很简单，实际上，中间步骤相当复杂。

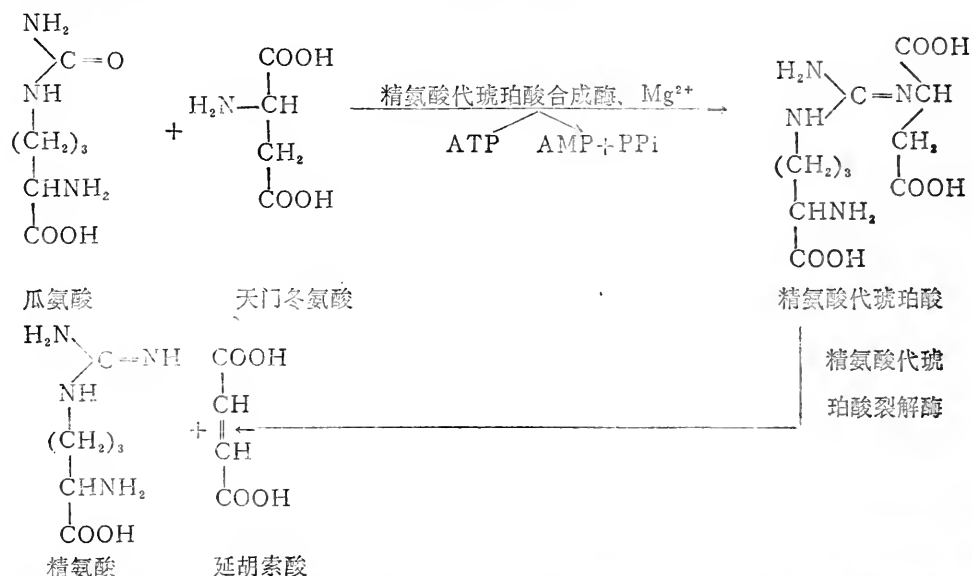
(2) 鸟氨酸循环的中间步骤：

① 瓜氨酸的合成：其中的氨是线粒体中的谷氨酸经氧化脱氨而来，在氨基甲酰磷酸合成酶 I 的作用下与 CO_2 反应生成氨基甲酰磷酸，此反应是不可逆反应，并需 N-乙酰谷氨酸的

存在。



② 精氨酸的合成：上述反应所生成的瓜氨酸可以继续被氨基化为精氨酸。但此氨基化所需氨基不是直接来自 NH_3 ，而是来自天门冬氨酸的氨基。



③ 精氨酸水解：上式生成的精氨酸可在肝中精氨酸酶的催化下水解成鸟氨酸及尿素。

许多组织含有通过上述途径合成精氨酸所需要的酶，但只有肝脏、肾脏和脑组织具有精氨酸酶，水解精氨酸生成尿素和鸟氨酸。鸟氨酸可返回线粒体，重新与氨基甲酰磷酸缩合以完成鸟氨酸循环（尿素循环）。整个鸟氨酸循环反应需消耗 3 分子 ATP。尿素形成的总反应如下：

因此，每形成 1 分子尿素需要由 ATP 提供四个高能磷酸键能。鸟氨酸循环每种酶都有罕见的遗传性缺乏病，由于尿素合成受到障碍，患者血尿素氮（BUN）浓度极低，患者几乎均在婴儿期死亡。

2. 谷氨酰胺的合成 体内还有一种暂时解除氨毒性的方式，即在脑组织等处产生的氨可与谷氨酸结合成谷氨酰胺。谷氨酰胺是无毒的，它可以经血液运输到肝脏和肾脏，在肝和肾中又分解为氨和谷氨酸。氨在肝脏合成尿素，在肾脏可以形成铵盐排出体外。

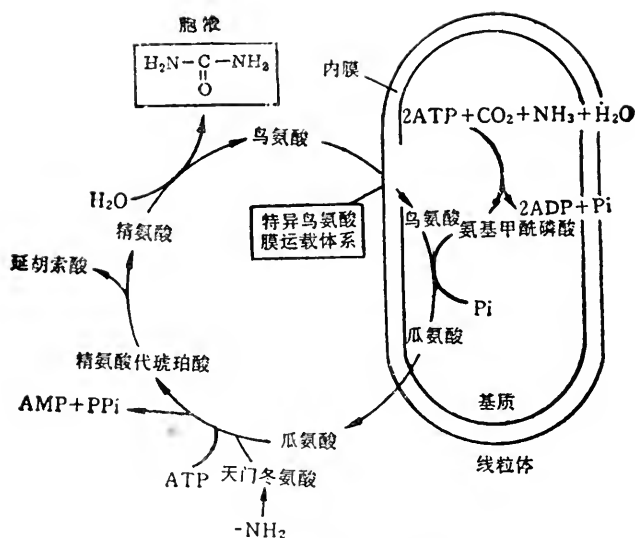
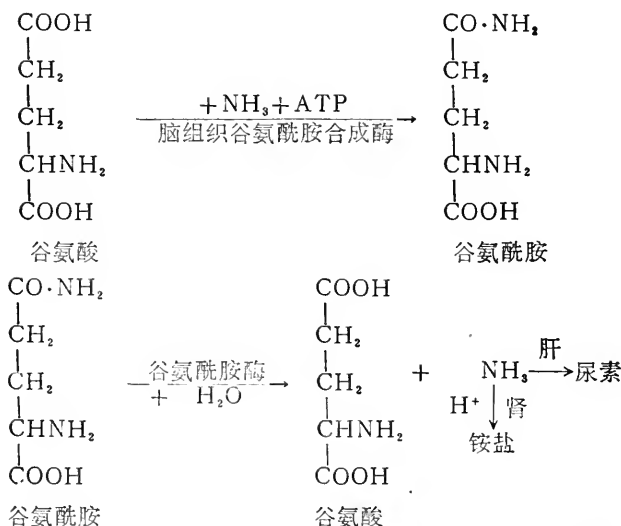


图 9-7 尿素的生成机制



*肝脏氨基酸的代谢很旺盛，其代谢过程中所产生的氨，对于人类是有毒的，氨的解毒主要依靠在肝脏合成尿素。当肝功能衰竭时，尿素合成减少，血氨含量升高，便可引起肝昏迷。

产生肝昏迷的因素是多方面的，但血氨增高是重要原因之一。一般认为，正常人脑组织中氨的解毒依靠

α -酮戊二酸 $\xrightarrow{+\text{NH}_3}$ 谷氨酸 $\xrightarrow{+\text{NH}_3}$ 谷氨酰胺的途径。

因谷氨酸在脑组织中储量不多，当血氨较高时，谷氨酸很快地被耗尽，这时便由 α -酮戊二酸与氨作用生成谷氨酰胺进行解毒。这样可使 α -酮戊二酸含量降低，当它被消耗而又得不到补充时，三羧酸循环就受到抑制，使脑组织的能量供应发生故障，产生肝昏迷。

酪氨酸、苯丙氨酸与色氨酸三种氨基酸代谢紊乱所引起的中枢神经递质失衡可能是肝昏迷的另一重要原因。在肠道细菌的氨基酸脱羧酶作用下，则产生相应的胺类，如酪胺、苯乙胺等。正常情况下，由肠道进入机体内大部分胺类可为肝细胞线粒体的单胺氧化酶氧化分解。当严重肝病病变时，由于肝功能衰竭，加之有门静脉分流，可使大量胺类未经解毒而直接进入体循环。酪胺、苯乙胺经特异性不强的多巴胺- β 羟化酶作用，可生成对羟苯乙醇胺与苯乙醇胺。因上述胺类与儿茶酚胺类递质在结构上十分相似，故亦同样为神经末梢所摄

取、贮存与释放,但不能产生正常的生理效应,称为假神经递质。这些假递质浓度的升高也是引起肝昏迷的发病原因。因为假神经递质干扰了正常的神经传导功能。肝性脑病患者血中苯乙醇胺浓度增加可高达 100 μ g%,其升高的程度与昏迷的程度常呈平行关系。左旋多巴治疗肝性脑病有一定效果,因多巴胺和去甲肾上腺素都不能透过血脑屏障,而它们的前体左旋多巴易于透过血脑屏障,后者入脑后,在儿茶酚胺神经元内转变为多巴胺和去甲肾上腺素,从而恢复正常的神经活动。

在严重肝功障碍的病人,常因高蛋白食物或胃肠道出血而引起肝昏迷。因此,对肝昏迷病人应限制蛋白质的摄入量,给予葡萄糖供能,尽量减少组织蛋白的分解,减少氨的生成;并抑制肠道细菌,以降低肠内腐败作用,减少氨基酸脱氨而生成氨。为此可口服或经直肠应用新霉素。

另外,当肝硬化或门静脉侧支循环障碍的肝病病人,因肝脏功能受到严重的损害,不能使胰岛素灭活,胰岛素无限制地进入周围血液循环,从而引起高胰岛素血症,后者又促使肌肉清除过多的支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸,主要在肌肉中进行分解代谢)使血中支链氨基酸明显降低,从而导致支链氨基酸对色氨酸进入大脑的竞争作用减低,于是更多的色氨酸进入大脑,使5-羟色胺大量合成,促使肝昏迷形成和加重。

*3. 清开灵注射液对血尿素、血氨含量的影响 对安宫牛黄丸进行剂型改良,其新剂型为清开灵注射液,后者临床用于神经系统感染所引起的高热、抽搐、昏迷及中毒性脑病等均有较好的疗效。

皮下给予一定剂量的四氯化碳造成大鼠中毒性肝炎,实验动物肝脏具有大量变性和坏死的病理特点。四氯化碳造成大鼠肝损伤组的血氨浓度、血乳酸含量比正常组明显增加,尿素的含量也显著地高于正常组。血尿素升高,说明应用该剂量的四氯化碳,肝细胞并非全部坏死。由于肝脏代偿功能强,尿素的合成能力没有明显下降,加之肾功能障碍,可使尿素排出减少,致使血尿素相对地升高。当给予大鼠皮下注入清开灵 I 号注射液时(治疗组),血氨、血乳酸水平比肝损伤组明显地下降,血尿素水平也下降。血尿素水平的下降,可能由于动物注入清开灵 I 号注射液后,氨的生成减少或氨变成其他含氮物质(蛋白质),抑或是经清开灵 I 号注射液的作用改善了肾功能,增加了尿素的排出(表 9-9, 表 9-10)。清开灵 I 号注射液具有使血氨和血乳酸下降,恢复肝脏功能的作用,这可能是减轻肝性昏迷的主要机理之一。

表 9-9

各组血氨氮值 (μ g/dl) 比较表

组 别	第一批实验 均值 \pm 标准差(鼠数)	第二批实验 均值 \pm 标准差(鼠数)
正常组	56.96 \pm 15.68(10)	56.96 \pm 15.68(10)
肝损伤组	99.94 \pm 20.72(10) Δ	71.00 \pm 8.24(5)
治疗组	53.65 \pm 7.16(8)**	51.00 \pm 7.62(5)*

表 9-10

各组血尿素氮值 (mg/dl) 比较表

组 别	第一批实验 均值 \pm 标准差(鼠数)	第二批实验 均值 \pm 标准差(鼠数)
正常组	41.88 \pm 4.55(8)	41.88 \pm 4.55(8)
肝损伤组	73.85 \pm 15.42(8) Δ	55.32 \pm 9.85(5) Δ
治疗组	41.46 \pm 5.30(8)*	31.16 \pm 3.74(5)*

Δ 与正常组相比较 $P < 0.001$

* 与肝损伤组相比较 $P < 0.01$

** 与肝损伤组相比较 $P < 0.001$

*4. 大黄的化学成分 Rhatannin(乐丹宁)对机体代谢的影响 有效成分 Rhatannin 是日本九州大学西冈五夫教授等人从中国产的大黄(雅黄)中分离提纯的一种新的活性成分。

随后大浦彦吉等人又进一步研究了其生化药理学的机制,初步阐明了其作用机理。

单味药中大黄有泻下、清热、抗菌等方面的药理作用。大浦等基于对大黄水提液所做的基础研究工作,发现大黄水提液对血尿素氮(BUN)有影响,对实验性肾功能不全动物病理模型有改善作用,故着重研究了Rhatannin对机体氮代谢的影响。

尿素在肝、肾中合成,氨基酸代谢中所产生的氨具有毒性,经肝、肾将其转变成无毒的尿素排出体外,故尿素的生成与氨以及氨基酸代谢均有密切关系。用Rhatannin 15mg/kg体重,注入大鼠腹腔,以自动临床化学分析仪检测大鼠血尿素氮,结果表明给药后4~8小时内,肝、肾中的尿素减少,同时BUN水平也下降37%。为进一步阐明Rhatannin的下降BUN机制,又观察了其对血液氨基酸含量以及肝脏的鸟氨酸循环等生化环节的影响。研究表明,Rhatannin对鸟氨酸循环体系中的关键酶如:氨甲酰磷酸合成酶、精氨酸合成酶、鸟氨酸氨甲酰转移酶、精氨酸代琥珀酸裂解酶的活性均无影响,因而推断其降低BUN的作用并非直接作用于尿素生成的鸟氨酸循环酶体系所致。另一方面给予Rhatannin后的2~8小时内大鼠血浆中的游离 α -氨基酸的量发生了变化,其中以谷氨酰胺、丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸的下降尤其明显,因而肝组织中用于合成尿素的谷氨酰胺、天门冬氨酸、谷氨酸的来源减少,故导致尿素合成减少。为进一步弄清血浆中 α -氨基酸的去向,用 ^{14}C -苯丙氨酸进行实验,结果表明给予Rhatannin后4小时、6小时、8小时,标记氨基酸掺入血清蛋白的显明显增加,这说明Rhatannin有促进蛋白质合成的作用。用聚丙烯酰胺凝胶电泳亦证实清蛋白、铁传递蛋白、 β -脂蛋白、 γ -球蛋白与对照组相比均有明显的增加。经检查肝脏中的GOT、GPT、GDH酶活性无变化,而谷氨酰胺合成酶在给予Rhatannin后的2~4小时内活性增加50~60%,推测这是肝脏中谷氨酸和氨减少的原因。

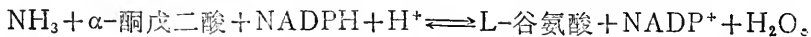
在肌动蛋白和肌球蛋白中各有一分子的3-甲基组氨酸。肌动蛋白和肌球蛋白分解后,3-甲基组氨酸进入血和尿中,故检测3-甲基组氨酸在尿中的含量可反映肌蛋白分解的状况。实验表明给予Rhatannin的一、二、三天分别收集尿液测定3-甲基组氨酸发现均有明显的下降,因此Rhatannin具有抑制肌肉蛋白质分解的作用。

用高蛋白饲料喂养大鼠,一周后BUN水平可比正常升高2~3倍。如果饿动物四天以上也可达到同样的目的,用Rhatannin分别处理上述动物模型均可观察到BUN水平明显降低的作用。

综上所述,Rhatannin具有降低血尿素氮使血浆中游离 α -氨基酸减少,促进血清蛋白质的合成,抑制肝脏的尿素合成,升高肝脏中的谷氨酰胺合成酶活性,抑制肌动、肌球蛋白分解等生化药理学作用。

三、酮酸的代谢途径

1. 经氨基化合成非必需氨基酸 氨基酸经脱氨基后所产生的 α -酮酸,可再被氨基化生成氨基酸,因为在生成氨基酸的同时,有还原作用,故又称为还原氨基化作用。例如:



2. 转变成糖和脂肪(生酮) 大多数氨基酸脱去氨基后生成的 α -酮酸,在生物体内可以通过糖异生途径变成糖;有的则可转变成酮体,再通过脂肪酸合成途径转变成脂肪。有的氨基酸既能生糖也能生酮。例如,赖氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸等。其他大多数氨基酸为生糖氨基酸;只有亮氨酸是唯一的生酮氨基酸。

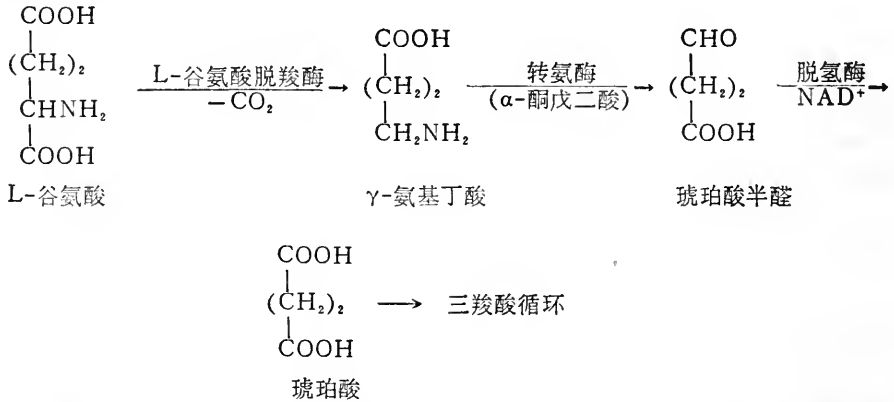
3. 氧化供能 α -酮酸在体内可以通过三羧酸循环彻底氧化成 CO_2 和 H_2O ,同时释放出能量供生理活动需要。

四、氨基酸脱羧基作用

在动物体内,各种氨基酸进行的脱羧基作用远不如转氨基作用普遍,只有少数氨基酸或其衍生物才能参加脱羧基作用。机体内含氨基酸脱羧酶,可使某些氨基酸脱羧而转变成相

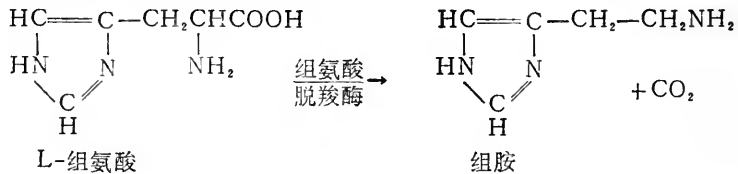
应的胺类。例如，组氨酸和谷氨酸相应地转变成组胺及 γ -氨基丁酸。氨基酸或其衍生物经脱羧后形成的胺类，都具有较强的生理作用。

1. γ -氨基丁酸 (GABA) γ -氨基丁酸是谷氨酸经谷氨酸脱羧酶的作用而生成的，该酶在脑、肾脏组织中活性最强。因而，在脑细胞中 γ -氨基丁酸的浓度较高。 γ -氨基丁酸可与 α -酮戊二酸进行转氨基作用，生成琥珀酸半醛，后者再经琥珀酸半醛脱氢酶的催化，形成琥珀酸进入三羧循环而被代谢。



γ -氨基丁酸广泛而大量地存在于中枢神经系统，它既是脑的能量物质，又是抑制性递质，在脑组织代谢中非常活跃。脑内若干小肽(γ -氨基丁酰组氨酸)内含有 GABA；垂体激素(泌乳素)的分泌受脑内 GABA 的调节；某些神经精神疾患(癫痫)，其发病机理与 GABA 神经元的紊乱可能有关。

2. 组胺 组胺是由组氨酸通过组氨酸脱羧酶的脱羧基作用而生成的。组胺在神经系统、肺、肝脏、肌肉、胃粘膜及结缔组织的肥大细胞中含量较高。组胺是一种较强的血管舒张剂，浓度过高时可引起虚脱。过敏反应可刺激组胺的大量释放。组胺还可刺激胃粘膜分泌胃蛋白酶原及胃酸，可作为研究胃功能活性的指标。



组胺可在二胺氧化酶的作用下，氧化成相应的醛和氨。未被氧化的组胺可以从尿中以N-乙酰或 N-甲基的衍生物形成排出体外。偏头痛的发病可能与脑血管组胺过多有关。

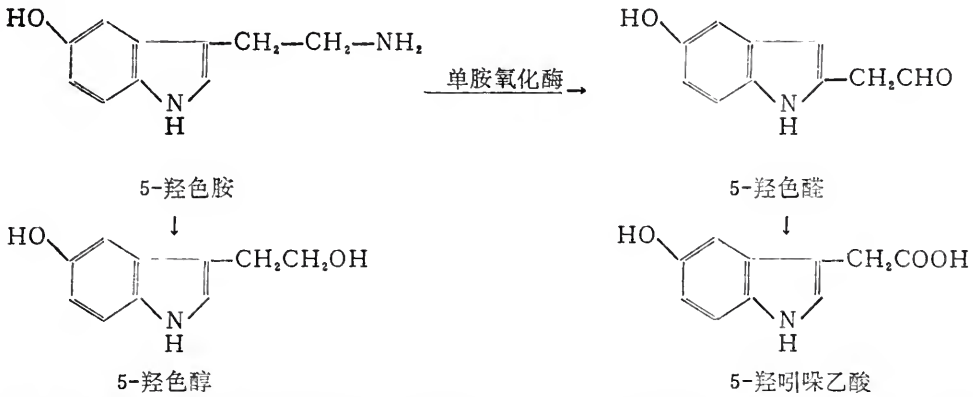
d-儿茶精 (d-catechin)，有维生素 P 样作用，对毛细血管有降低其通透性及脆性，增强其对外伤的抵抗力，在维持正常血管功能方面有一定作用。在试管中 d-儿茶精抑制组氨酸的脱羧基作用强于黄酮类，故可能有抗过敏休克的作用。

3. 色胺与 5-羟色胺 色氨酸在肝脏中色氨酸脱羧酶的催化下，经脱羧基作用生成色胺。色胺可通过单胺氧化酶的作用，生成相应的醛，再进一步经醛氧化酶的作用生成吲哚乙酸。

色氨酸的重要代谢途径是在脑中通过色氨酸羟化酶的作用，生成 5-羟色氨酸，后者进一步经 5-羟色氨酸脱羧酶的作用，生成 5-羟色胺 (5-HT)。5-羟色氨酸脱羧酶在肾组织中活性较高。5-HT 是一种神经递质，存在于中枢神经系统，也存在于毒液中，如蟾毒、黄蜂毒

中。

5-羟色胺通过单胺氧化酶的作用，生成 5-羟色醛，后者再进一步氧化成 5-羟吲哚乙酸，由尿酸排出体外。5-羟色胺的另一代谢产物为 5-羟色醇，后者也同上述产物一起，由尿排出体外。

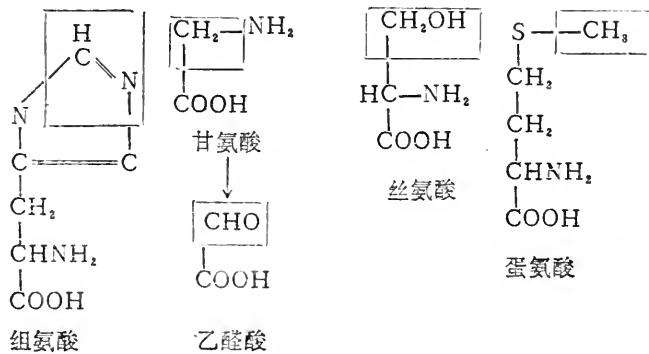


有人推测，当血管系统发生某些破损而生成血栓或血凝块时，破裂的血小板释出其 5-HT，可刺激该处血管平滑肌收缩，有助于止血。小剂量人参干浸膏能使脑干的 5-HT 减少，皮质 5-HT 增加。

五、个别氨基酸的代谢

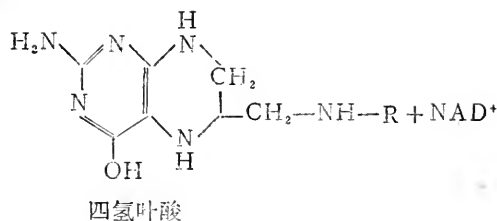
1. 一碳单位的代谢 在代谢过程中，某些化合物可以分解生成一个碳原子的基团。统称为一碳单位或一碳基团。例如，丝氨酸变为甘氨酸时，其分子中减少一个碳单位，该碳单位结合在四氢叶酸 (FH₄) 的分子上，后者又参与某些化合物如嘌呤或胸腺嘧啶的合成。凡是属于这一个碳原子的转移和代谢过程，统称为一碳单位代谢，其中也包括甲基移换，但不包括 CO₂ 的代谢。

体内重要的一碳单位有数种形式，如亚氨基甲基 (—CH=NH)、甲酰基 (HC=O)、羟甲基 (—CH₂OH) 及甲基 (—CH₃) 等，它们分别来自组氨酸、甘氨酸、丝氨酸及蛋氨酸等化合物。

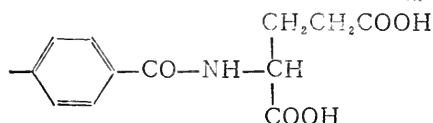


在生物体内，上述化合物的一碳单位能进行转移而合成其他物质。一种形式的一碳单位在转移过程中也可能变成另一种形式后，再用于合成其他物质。但是，必须指出，一碳单位

必先与四氢叶酸（携带者）结合后才能完成转移或互变。



结构式中的R代表N-苯甲酰谷氨酸基团：

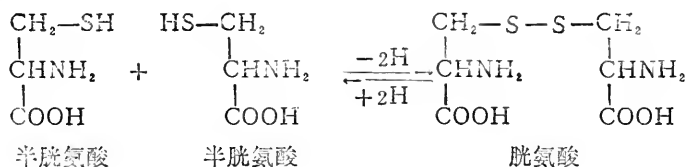


- ① 甘氨酸分解时可生成 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ 甲烯四氢叶酸 ($\text{N}^5, \text{N}^{10}-\text{CH}_2-\text{FH}_4$)。
- ② 组氨酸转变成谷氨酸时，可生成 N^5 -亚氨甲酰四氢叶酸 ($\text{N}^5-\text{CH}=\text{NH}\cdot\text{FH}_4$)，后者经环脱氨酶作用生成 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ 一甲炔四氢叶酸 ($\text{N}^5, \text{N}^{10}=\text{CH}-\text{FH}_4$)。
- ③ 丝氨酸转变成甘氨酸时，也可以生成 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ 一甲烯四氢叶酸。
- ④ 一碳单位的互变及其参与的重要化合物 N^{10} -甲酰四氢叶酸 ($\text{N}^{10}-\text{CHO}-\text{FH}_4$)， $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲炔四氢叶酸 ($\text{N}^5, \text{N}^{10}=\text{CH}-\text{FH}_4$)， $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲烯四氢叶酸 ($\text{N}^5, \text{N}^{10}-\text{CH}_2-\text{FH}_4$) 皆可互变，但还原成 N^5 -甲基四氢叶酸 ($\text{N}^5-\text{CH}_3-\text{FH}_4$) 后，则不易再氧化。故后者于细胞内含量较多，为细胞内四氢叶酸贮存形式。 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲烯四氢叶酸用于合成胸腺嘧啶的甲基， $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -甲炔四氢叶酸参与嘌呤碱中 C_8 原子的合成， N^{10} -甲酰四氢叶酸参与嘌呤碱中 C_2 原子的合成，以上均为合成 DNA、RNA 所必需的原料。

2. 含硫氨酸的代谢 生物体内的含硫氨基酸有半胱氨酸、胱氨酸及蛋氨酸。这三种氨基酸都具有其特殊的代谢途径，并生成具有重要生理功能的物质，如牛磺酸、胆碱和肌酸等。

(1) 半胱氨酸和胱氨酸的代谢：半胱氨酸的分子中含巯基 ($-\text{SH}$)，胱氨酸含有二硫键 ($-\text{S}-\text{S}-$)，在体内两分子的半胱氨酸脱氢成为一分子胱氨酸。体内有许多重要的酶，如琥珀酸脱氢酶、乳酸脱氢酶等，是依赖其分子中半胱氨酸的巯基来体现其活动的，故称为“巯基酶”。许多毒物，如碘乙酸、对氯汞苯甲酸、芥子气、重金属离子可与 $-\text{SH}$ 基结合而呈现其毒性。二巯基丙醇可使被结合的一 SH 基恢复成原来的状态，故有解毒作用。体内还有还原型的谷胱甘肽能保护酶分子上的巯基，因而有重要的生理功用。

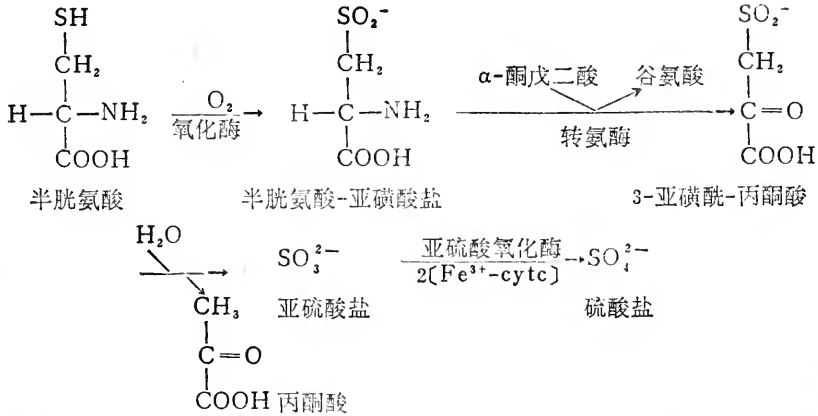
① 半胱氨酸与胱氨酸的互变：在体内半胱氨酸与胱氨酸可以通过氧化与还原反应互相转变。



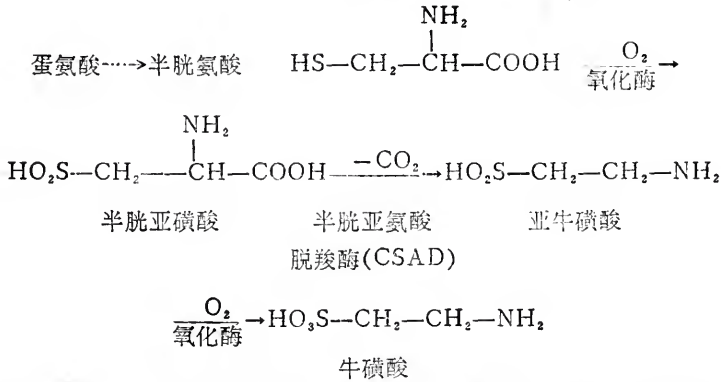
生物体内，上列氧化还原反应不需要酶的催化。微量的 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 或 Mn^{2+} 等金属离子都能催化半胱氨酸氧化成为胱氨酸；同时，许多还原剂也能催化胱氨酸还原成为半胱氨酸。

因此，胱氨酸及半胱氨酸在细胞中的存在形式决定于细胞中氧化还原状态。

② 半胱氨酸的氧化：半胱氨酸的主要代谢产物为丙酮酸及硫酸盐，主要为后者。半胱氨酸于细胞质中被氧化成半胱氨酸亚磺酸盐，再经转氨基作用生成了 3-亚磺酰-丙酮酸，并以亚硫酸形式释放 SO_3^{2-} ， SO_3^{2-} 进一步氧化成硫酸盐，排出或进入其他组织细胞。亚硫酸盐转变成硫酸盐是在亚硫酸盐氧化酶的作用下进行的，该酶存在于线粒体内膜表面，类似于细胞色素 b_5 (cytb₅)。其氧化反应过程如下：



③ 牛磺酸 (Taurine) 是普遍存在于动物各种组织细胞内液中的一种游离氨基酸：多年来，仅知牛磺酸与胆酸结合形成牛磺胆酸，在脂类消化吸收中发挥作用。哺乳动物体内，蛋氨酸和半胱氨酸的代谢中间产物半胱亚磺酸 (半胱氨酸-亚磺酸盐) 可经脱羧和氧化作用合成

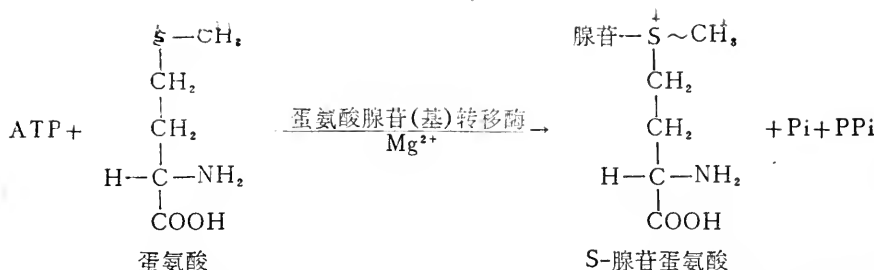


牛磺酸。食物中胆固醇过多或肝肠循环失调会造成高胆固醇血症而致动脉硬化，牛磺酸不但能有效地降低血液中胆固醇并能调节肝肠循环，所以动脉硬化患者使用牛磺酸时，出现较好的效果。人体各器官中，心脏含有牛磺酸最高，因此牛磺酸成为心绞痛、心肌梗塞的有效治疗药物。

产妇最初几个月乳汁中牛磺酸含量是人工乳 (包括牛乳) 的 40 倍以上，这对初生儿以及后来大脑的发育和发达有重大影响。尚有维持视网膜的功能。在保健营养研究领域中，牛磺酸不逊色于维生素。中枢神经系统中，牛磺酸可能还是一种神经递质，牛磺酸对神经元有抑制作用，可被马钱子碱拮抗，癫痫患者脑中牛磺酸浓度降低，注射牛磺酸可减少发病率。

3. 蛋氨酸的代谢 动物体内，蛋氨酸的甲基可以转移而作为其它物质合成时的甲基化原料。甲基化的过程包括两个反应阶段。

第一阶段产生 S-腺苷蛋氨酸：



上述反应结果，蛋氨酸的S原子接上了腺苷，产生S-腺苷蛋氨酸。S-腺苷蛋氨酸是活性甲基的供体。体内多种物质需要S-腺苷蛋氨酸供给甲基，如胆碱、肾上腺素、肌酸等物质的生成，都与S-腺苷蛋氨酸供出的甲基转移有关。而蛋氨酸本身又与蛋白质的生物合成有重要的关系。

第二阶段反应中，S-腺苷蛋氨酸的性质较为活泼，可使很多化合物甲基化。例如，甲基转移至去甲肾上腺素，则生成肾上腺素；转移至胍乙酸，则生成肌酸。此时，S-腺苷蛋氨酸本身失去甲基而变成S-腺苷同型半胱氨酸，后者脱去腺苷即生成同型半胱氨酸。

同型半胱氨酸又在N⁵-甲基四氢叶酸的参与下，经过甲基移换而生成蛋氨酸。

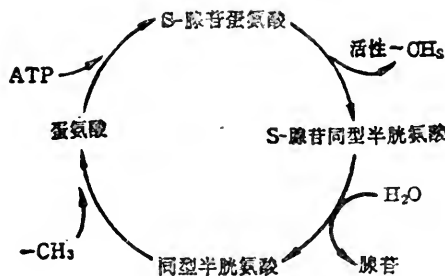
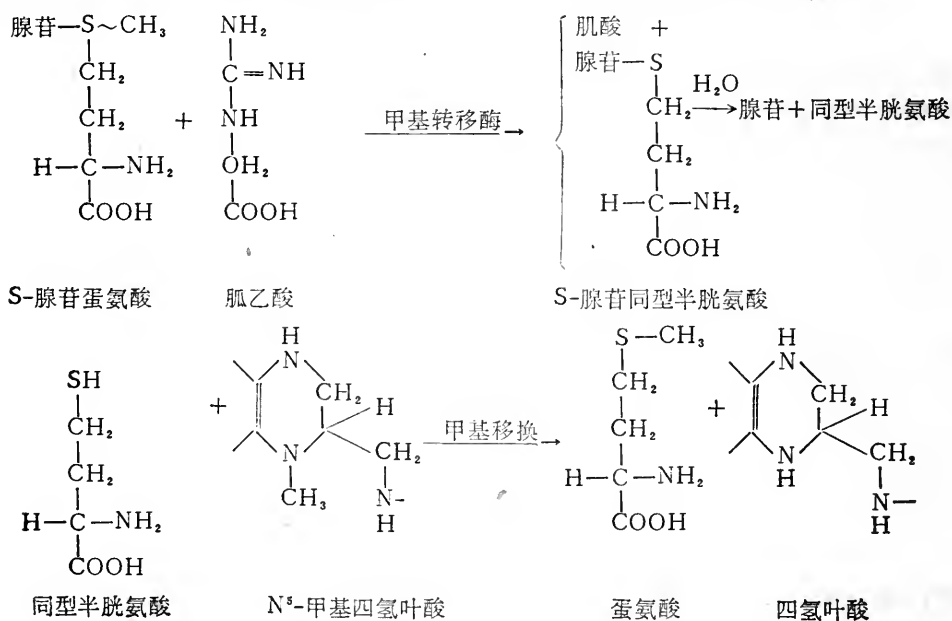


图 9-8 活性甲基循环

从蛋氨酸形成的S-腺苷蛋氨酸，进一步变成同型半胱氨酸，然后又从同型半胱氨酸反方向合成蛋氨酸，这一循环称为S-腺苷蛋氨酸循环，又称活性甲基循环，图9-8所示。

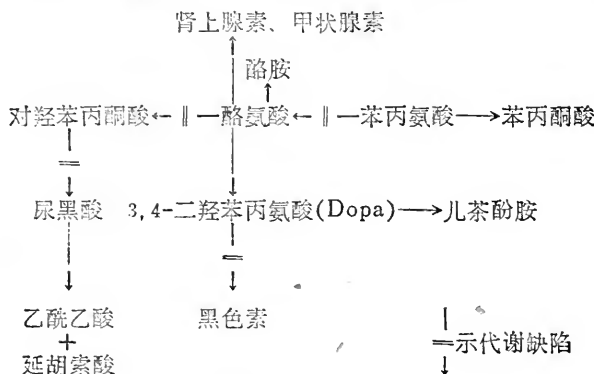
二甲基胆碱经甲基转移(S-腺苷蛋氨酸供给甲基)可以形成胆碱。大鼠长期喂以缺乏胆碱和蛋氨酸的食物(CMD)会引起肝癌。慢性缺乏胆碱和蛋氨酸的食物引起肝癌的机理尚不清楚，仅提出一些线索。经证明缺乏胆碱时，细胞膜中胆碱含量在24小时内明显降低。胆碱为荷正电化合物，正电荷减少，膜可能易受氧自由基的攻击。另一假说认为缺乏甲基时，引起信息分子特别是DNA的甲基化不足，伴有对某些限制性酶的敏感性变化，可能对细胞有永久性的影响。饲以CMD食物仅1~2周，就引起肝细胞的死亡和增生，长期反复进行，必然增加DNA复制时基因突变差错的频率。缺乏胆碱和蛋氨酸可以引起肝癌，为营养与癌的研究提供了直接模式。提出了依赖于植物蛋白质，可能处于缺乏蛋氨酸的边缘，成为发生癌的因素之一。

谷胱甘肽(GSH)是半胱氨酸、谷氨酸、甘氨酸所组成的三肽。合成时不需用核蛋白体及各种核糖核酸，只在 γ 谷氨酸半胱氨酸合成酶催化下，谷氨酸和半胱氨酸生成 γ 谷氨酰半胱氨酸，再由谷胱甘肽合成酶催化与甘氨酸化合生成谷胱甘肽。GSH的主要生理作用是抗氧化剂，保护细胞膜中含巯基的蛋白质及含巯基酶不被氧化，可保护细胞脂质免遭过氧化损害。当细胞内产生少量的 H_2O_2 时，在谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的作用下，使 H_2O_2 还原成水而自身被氧化成氧化型的谷胱甘肽(GSSG)，而后者在谷胱甘肽还原酶(GR)作用下，由NADPH提供氢而还原为GSH。

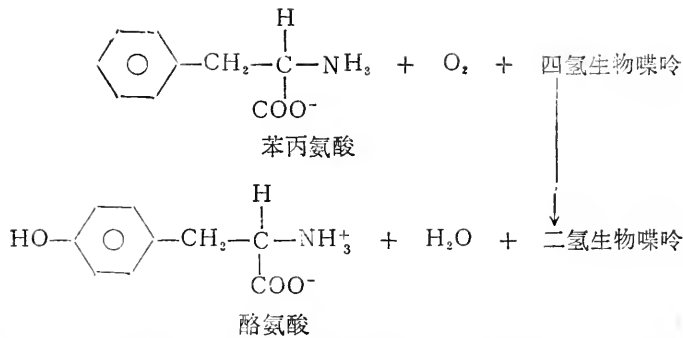
细胞中的GSH对维持细胞蛋白质最适宜的-SH/-S-S-比值具有重要意义。急性饮酒后，肝中GSH下降，GSSG增加，GSH/GSSG比值下降80%，可能引起酶活性、线粒体功能和阳离子转运的变化。肝细胞中GSH减少，使聚合的微管蛋白和微管数减少，肝分泌血浆蛋白质延缓，是发生酒精性肝肿大的主要因素之一。

4. 芳香族氨基酸的代谢

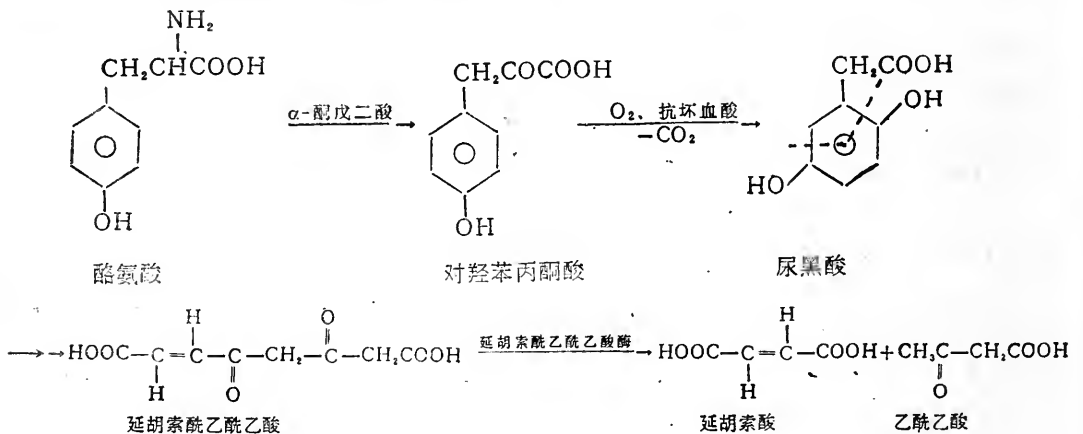
(1) 酪氨酸和苯丙氨酸的代谢：酪氨酸在体内的代谢途径很多，可汇集如下：



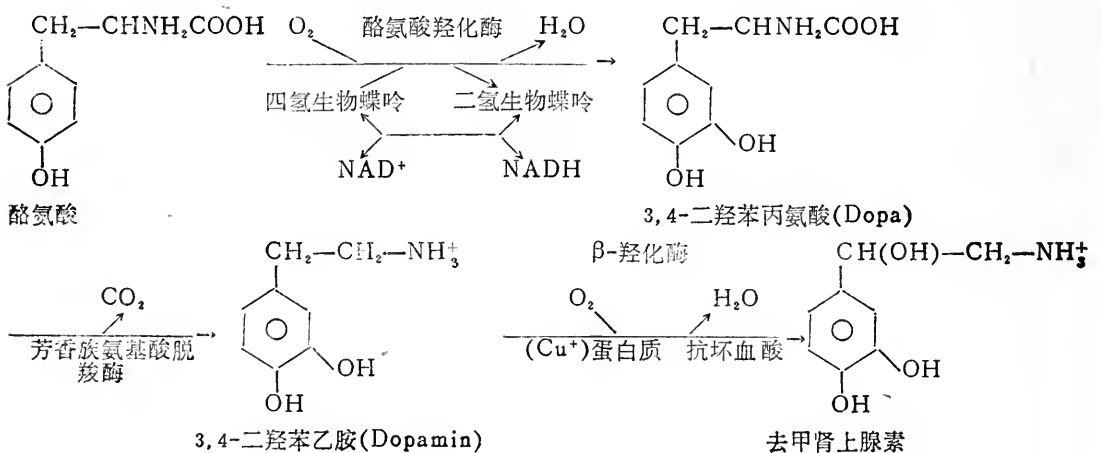
(2) 苯丙氨酸转变为酪氨酸：在机体内，苯丙氨酸可以变为酪氨酸，所以酪氨酸是非必需氨基酸，苯丙氨酸是必需氨基酸。苯丙氨酸变成酪氨酸的反应，是由苯丙氨酸羟化酶和生物喋呤为辅酶完成的。



(3) 酪氨酸生成乙酰乙酸及延胡索酸：酪氨酸与 α -酮戊二酸进行氨基移换，变成对羟苯丙酮酸。对羟苯丙酮酸可继续被氧化成 2,5-二羟苯丙酮酸，再经氧化脱羧作用即成为尿黑酸。尿黑酸继续被氧化，分解成为延胡索酸及乙酰乙酸。延胡索酸可以变成糖，乙酰乙酸是一种酮体，所以酪氨酸是一种生糖兼生酮的氨基酸。



(4) 酪氨酸生成肾上腺素、甲状腺素：① 肾上腺素的生成：肾上腺素合成过程的第一步是酪氨酸被酪氨酸羟化酶作用生成二羟苯丙氨酸 (Dopa)，最后在多巴胺 β -羟化酶催化下生成去甲肾上腺素，后者再接受 S-腺苷蛋氨酸的甲基而形成肾上腺素。





② 黑色素的合成：黑色素是毛发、皮肤、眼球等组织的色素，其来源已确定为酪氨酸。酪氨酸在酪氨酸羟化酶的催化下，首先变成二羟苯丙氨酸，后者，再经多巴醌、吲哚醌、最后聚合成为黑色素，这一过程是在黑色素细胞中进行的。③ 甲状腺素的合成：酪氨酸也是合成甲状腺素的原料。在甲状腺内酪氨酸依次被碘化为一碘酪氨酸及二碘酪氨酸，已经碘化的酪氨酸再进一步氧化缩合成甲状腺素。④ 苯丙氨酸和酪氨酸的代谢缺陷：代谢过程的每一步都需要酶催化，酶是蛋白质，它的合成受基因（DNA）的控制。当某一个基因发生了改变，某种酶的合成就会发生障碍，由于酶的缺陷，代谢过程将会中断，从而产生先天性代谢疾病。白化病也称“白老夭”，是代谢缺陷病的一种。白化病的发生是由于多巴变为黑色素的酶（酪氨酸酶），由于纯合隐性基因 aa 的存在不能形成，所以不能合成黑色素，使其毛发、皮肤缺少色素而呈白色。苯丙酮尿症是由于纯合隐性基因 PP 的存在，不能形成苯丙氨酸羟化酶，苯丙氨酸不能转变成酪氨酸，即从另一代谢途径脱去氨基而生成苯丙酮酸，后者的堆积对神经有毒性作用。所以，患儿的智力发育出现障碍，血中苯丙酮酸含量升高，尿中排出大量的苯丙酮酸。其治疗原则要早期发现和控制膳食中苯丙氨酸的摄入量，患儿可以得到较好的预后。人参干浸膏小剂量能使脑干的多巴胺（Dopamin）、去甲肾上腺素明显增加，促使¹⁴C 的苯丙氨酸透过血脑屏障，而苯丙氨酸为脑内生物胺的前体，有利于记忆功能。

5. 分枝氨基酸的代谢 分枝氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸，它们都是必需氨基酸。三种氨基酸残基的侧链都具有疏水性，对维持蛋白质的立体结构是重要的。它们在分解代谢时，首先通过转氨基作用生成相应的 α-酮酸，后者进一步氧化、脱羧而降解成脂酰 CoA。亮氨酸的分解代谢最后生成乙酰乙酸及乙酰 CoA，异亮氨酸最后生成丙酰 CoA 及乙酰 CoA，缬氨酸为琥珀酰 CoA。

遗传性缺乏分枝酮酸脱氢酶可引起三种相应的 α-酮酸的积累并随尿排出。因其有甜的气味，故这种酮酸尿称为“枫糖尿症”。除非患病婴儿以低含量分枝氨基酸的人工蛋白质来进行治疗，否则该病是可以致死的。有的报道指出，在正常人血清中分枝氨基酸与芳香氨基酸 μmol/L 的比值为 3，如比值严重下降 < 1，往往出现较重的脑症状，故认为分枝氨基酸的代谢异常与肝性脑病的发生有一定关系。氨基酸与脂肪、糖代谢的联系如图 9-9。

许多临床观察及动物实验指出，肝性脑病和多种肝病时氨基酸代谢有明显改变。主要表现为血浆中芳香族氨基酸（苯丙氨酸、酪氨酸，简称 AAA）的浓度增高，分枝氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸，简称 BCAA）的浓度减少，BCAA/AAA 摩尔比值降低，这些血浆氨基酸的失衡与肝性脑病的发生、发展密切相关。因此，可用 BCAA 或以它为主的混合氨基酸注射治疗肝性脑病及其它肝病者，纠正血浆氨基酸的失调，可取得一定疗效。

6. 氨基酸与生物碱的生物合成 生物碱合成于高等植物中，但在低等有机体和某些动物体中也能生成。它们是一类含氮的有机化合物，具有碱性特征和明显的药理活性。而在植物

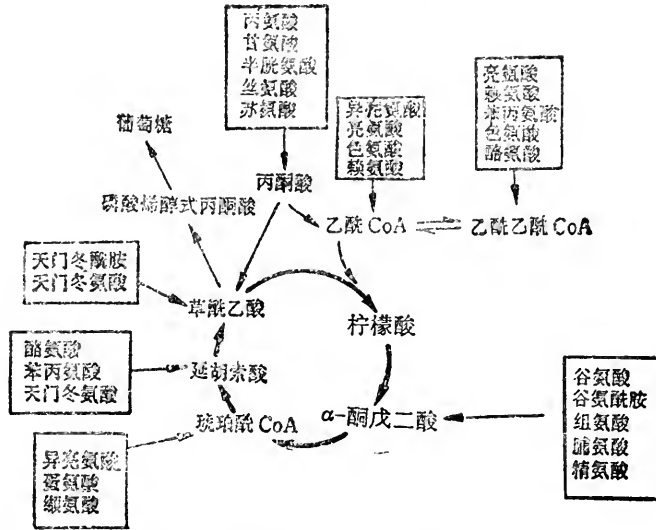
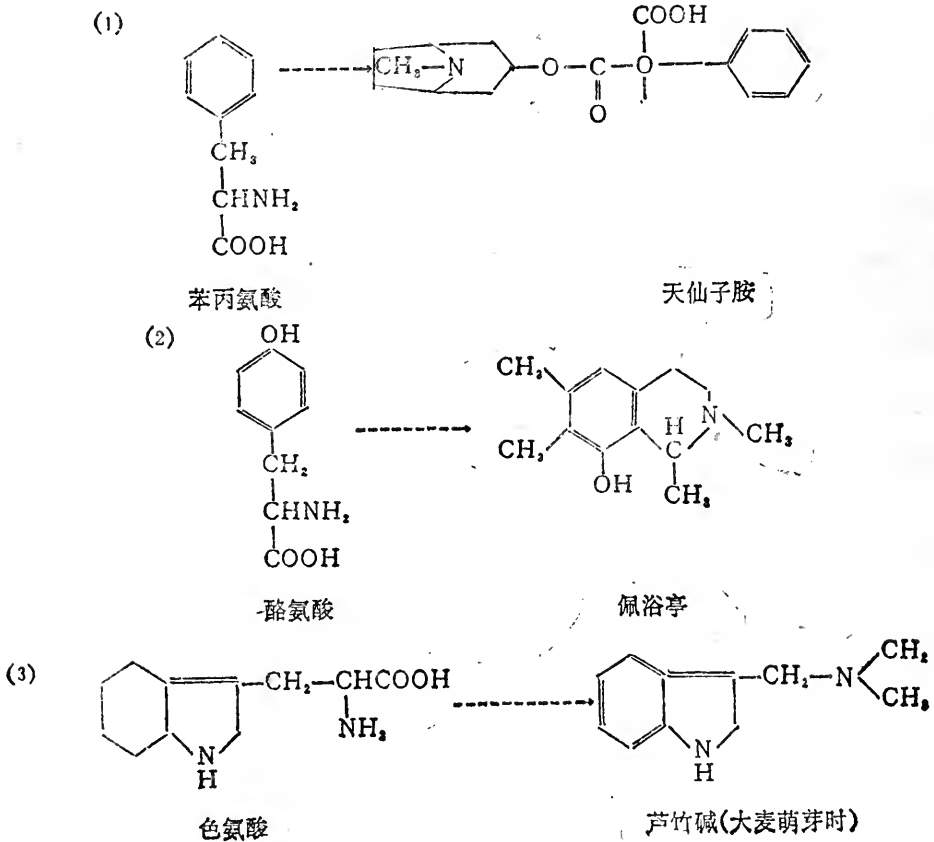
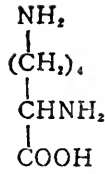


图 9-9 氨基酸与脂肪、糖代谢的联系

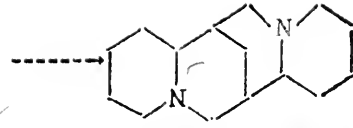
中它们是由氨基酸或由其衍生物合成的。许多天然产物化学家和生物化学家采用标记生物碱的前体，生物合成生物碱。实验资料证明，在植物界中有五种氨基酸——苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、赖氨酸、鸟氨酸是大多数生物碱的前体。例如，苯丙氨酸可转变为天仙子胺，酪氨酸可生物合成佩洛亭等，其结构式如下：



(4)

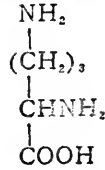


赖氨酸

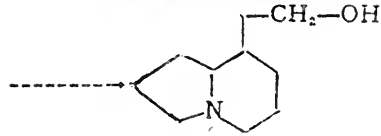


金雀花碱(金链花属植物)

(5)



鸟氨酸



毒豆碱

*第九节 激素对蛋白质代谢的调节

一、甲状腺激素

给动物一次注射甲状腺激素后,首先发现某些 RNA 增加,随之 RNA 聚合酶活性增加。然后一系列酶活性增加。如线粒体中的细胞色素氧化酶的增加和代谢的改变。甲状腺激素对整体动物蛋白质的影响,因用量不同而有质的差异。若给大剂量的甲状腺素 (T_4) 则蛋白质合成受到抑制,血浆、肝和肌肉中的游离氨基酸浓度升高。人患甲状腺功能亢进时,常出现负氮平衡,可能是氨基酸用于分解供能造成的。相反,在甲状腺功能减退时,体内蛋白质合成和分解均趋向缓慢。

二、糖皮质激素

糖皮质激素的各种作用主要是通过影响靶细胞中核酸的代谢来实现的。皮质醇最初可诱导细胞中合成某种特殊的 mRNA。后者能翻译出抑制细胞膜转运功能的蛋白质,使细胞对葡萄糖、氨基酸等能源物质和合成代谢各种原料的摄取降低,以致细胞的各种合成代谢(包括 RNA 合成)均受抑制而分解代谢增强。糖皮质激素对 DNA 的合成也有作用,并和 RNA 一样,存在显著的组织差异,如接近生理剂量的考的松即可抑制鼠肝、心、肾和骨骼肌中 DNA 的合成。糖皮质激素可增强氨基酸的糖异生作用。长期应用大剂量糖皮质激素治疗,能引起氮的负平衡。

三、性激素

雄性激素中以睾酮(双氢睾酮)的活性最强,动物给睾酮后,全身蛋白质的合成增加,而氨基酸的分解代谢减弱,尿中排氮量显著减少,呈氮正平衡。孕酮能促进性器官合成蛋白质(孕酮主要由黄体分泌的),但这一作用不如睾酮明显,并且需要预先有雌激素的准备。但孕激素(人体内真正的孕激素为孕酮)对周围组织则有促进蛋白质分解的作用,可能由孕激素促进肝脏从循环中摄取氨基酸,血液氨基酸浓度下降,从而引起组织蛋白质分解。雌激素可直接促进子宫和肝脏蛋白质的合成。

四、生长激素(GH)

生长激素能促进蛋白质合成，使动物呈现氮正平衡，由于氨基酸的分解减少，因而血浆和尿中尿素含量下降。GH 能促进某些氨基酸（特别是亮氨酸和甘氨酸）进入细胞，使血浆中氨基酸水平下降。

五、胰 岛 素

胰岛素能促进丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、脯氨酸等氨基酸进入细胞内，使细胞内利用的氨基酸增多。胰岛素还能促进氨基酸活化，增加肌肉中 ^{14}C -亮氨酰-tRNA 和 ^{14}C -酪氨酰-tRNA 的形成，有利于蛋白质合成。胰岛素还能增加参与转录过程的 RNA 聚合酶活性。在实验中加入放线菌 D 后，胰岛素仍可以促进肌肉蛋白质的合成，说明胰岛素同样可以影响翻译过程。胰岛素尚有抑制组织蛋白质分解的作用等。

第十章 核苷酸代谢

核酸是生物体的基本组成成分，也是体内重要的含氮化合物，它的基本组成单位是核苷酸。从化学组成来说，核酸就是多核苷酸。核糖核苷酸组成核糖核酸 (RNA)。脱氧核糖核苷酸则组成脱氧核糖核酸 (DNA)。DNA 是遗传的物质基础。RNA 除参与蛋白质的生物合成过程外，目前证明其本身就是生物催化剂。核苷酸除参与组成核酸大分子外，还参与很多细胞生化过程，如 cAMP、cGMP 是调节代谢的物质，ATP 是能源，UDP、CDP 及 GDP 分别参与糖原、磷脂及蛋白质的合成。腺苷酸还是重要的辅酶 (如 NAD^+ 、 FAD 及 CoA 等) 的组成成份。此外，目前还发现另一些具有生物活性的核苷酸，如核苷-5'-多磷酸、3'-多磷酸化合物是细菌在不利环境 (如氮源缺乏) 作出“严格控制”的反应信号分子。而一些 5'-5' 相连的二核苷多磷酸则是一些动物卵中的储能物质和营养的另一种形式。2'-5' 相连的寡聚核苷酸有抑制病毒生长和促进巨噬细胞吞噬的功能。

体内的核苷酸可来自食物中的核酸，但主要由机体细胞自身合成。因此，核酸不属于营养必需物质。

食物中的核酸多与蛋白质结合成核蛋白，核蛋白在胃中受胃酸的作用分解成核酸和蛋白质。核酸进入小肠后受胰液与肠液中各种水解酶的作用逐步水解。胰液中有核酸内切酶和核酸外切酶。它们是磷酸二酯酶类。前者从多核苷酸分子内部切断磷酸酯键，使核酸大分子水解为寡核苷酸的小分子片段。后者从核酸分子的末端起逐个水解产生单核苷酸。核酸酶可分为核糖核酸酶 (RNase) 和脱氧核糖核酸酶 (DNase)。单核苷酸在胰、肠液中被核苷酸酶水解成核苷和磷酸。核苷又被核苷酶水解成碱基和戊糖；也可在核苷磷酸化酶的作用下磷酸解为碱基和磷酸戊糖。

细胞中 DNA 的含量相当恒定，而 RNA 的含量却有显著变化。DNA 在细胞中是一种较为稳定的成分，其分解速度很慢，不像 RNA 那样代谢活跃。细胞中 DNA 酶含量高。这种酶的生理功能可能是消除异常的外源性 DNA，以维持细胞遗传的稳定性。

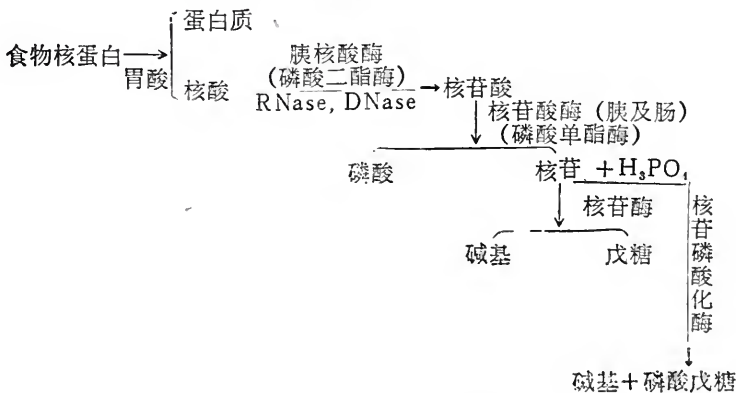


图 10-1 核酸的消化

核苷酸及其水解产物均可被吸收。吸收后的核苷酸及核苷的绝大部份在肠粘膜细胞中又

被进一步分解，分解产生的戊糖被吸收而参加体内的戊糖代谢，嘌呤和嘧啶碱则主要被分解排出体外。由此可见，食物来源的嘌呤和嘧啶碱极少被机体利用。下面分别介绍嘌呤及嘧啶核苷酸的代谢。

第一节 嘌呤核苷酸代谢

一、嘌呤核苷酸的合成

体内嘌呤核苷酸合成有两条途径。一种是从头合成途径 (de novo synthesis)，即机体利用一些简单化合物如磷酸核糖、氨基酸、一碳单位、 CO_2 等合成嘌呤核苷酸。另一种是利用体内游离的嘌呤或嘌呤核苷，经过比较简单的反应过程，合成嘌呤核苷酸，称为补救合成途径 (Salvage pathway)，脑、骨髓等组织就以补救合成途径为主。肝组织以从头合成途径为主。

(一) 嘌呤核苷酸的从头合成途径

同位素实验证明，嘌呤环上的 C-4, C-5, 及 N-7 来自甘氨酸，而 C-2, C-8 为一碳单位。N-3 和 N-9 则为谷氨酰胺的酰氨基，N-1 由天冬氨酸供给，而 C-6 则来自 CO_2 。见图 10-2。

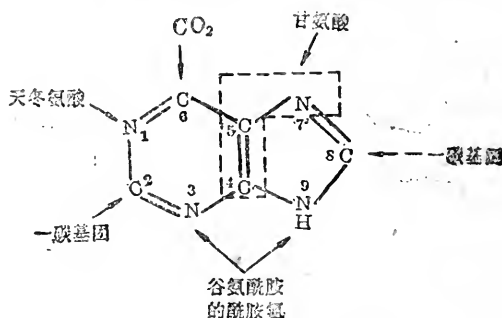
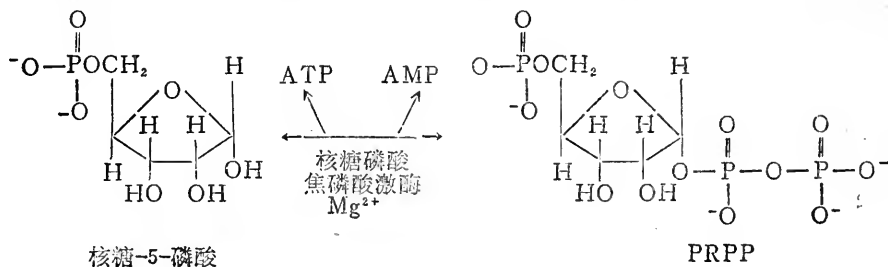


图 10-2 嘌呤环的原子来源

肝是体内从头合成的主要器官，其次是小肠粘膜及胸腺；合成部位在胞浆中。机体首先合成次黄嘌呤核苷酸 (IMP)。腺嘌呤核苷酸 (AMP) 及鸟嘌呤核苷酸 (GMP) 则由 IMP 加工生成。

1. IMP 的合成 从 5-磷酸核糖开始，先合成 5-磷酸核糖-1-焦磷酸酯 (PRPP)。然后经过十步反应合成 IMP。

(1) 5-磷酸核糖-1-焦磷酸 (PRPP) 的生成：来自磷酸戊糖通路的核糖-5-磷酸，从 ATP 中取得焦磷酸生成 PRPP，作为合成嘌呤核苷酸的起始物。参与此反应的酶为核糖磷酸焦磷酸激酶，它能直接将 ATP 上的焦磷酸转移给核糖的第一位碳原子。



(2) 次黄嘌呤核苷酸 (IMP) 的合成：IMP 的合成过程较复杂，共需 10 步反应，大致可分二个阶段。第一阶段，生成闭合的咪唑环，共有五步反应。

① 谷氨酰胺 (Gln) 侧链氨基取代 PRPP 之 C-1 上的焦磷酸基，形成 5-磷酸核糖胺，催化此反应的酶为 PRPP 酰胺转移酶。

- ② 甘氨酸在ATP的供能下参与合成甘氨酸酰胺核苷酸。这是一种类核苷酸，甘氨酸酰胺也是一种含氮碱。
- ③ 四氢叶酸供给一碳单位生成甲酰甘氨酸酰胺核苷酸 (FGAR)，此一碳单位给嘌呤环引入C-8。
- ④ 谷氨酰胺与FGAR反应并消耗 ATP，生成甲酰甘氨酸核苷酸 (FGAM)。此谷氨酰胺提供嘌呤环上的N-3。

⑤ FGAM脱水环合成5-氨基咪唑核苷酸(AIR)。

第二阶段，5-氨基咪唑核苷酸经羧化，转甲基再脱水环合成IMP。

⑥ 5-氨基咪唑核苷酸羧化形成5-氨基-4-羧基咪唑核苷酸 (CAIR)，此羧化的碳源为CO₂或碳酸盐，组成嘌呤环上C-6。

⑦ 上述产物与天冬氨酸缩合生成5-氨基-4(N-琥珀基) 甲酰咪唑核苷酸(SAICAR)。

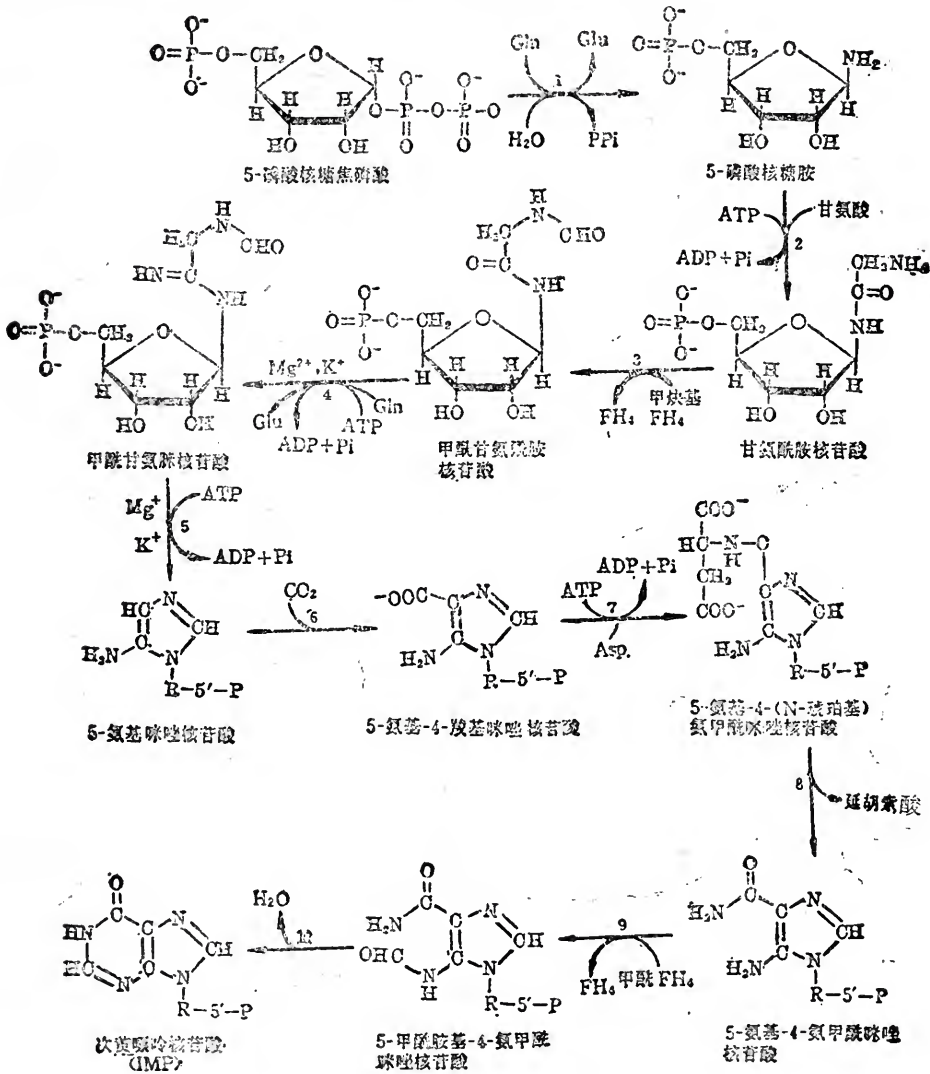


图 10-3 IMP合成的全过程

图中编号的酶: ① PRPP酰胺转移酶 ② 甘氨酸酰胺核苷酸合成酶 ③ 甘氨酸酰胺核苷酸转甲基酶 ④ 甲酰甘氨酸核苷酸合成酶 ⑤ 氨基咪唑核苷酸合成酶 ⑥ 氨基咪唑核苷酸羧化酶 ⑦ 氨基琥珀酰氨基甲酰咪唑核苷酸合成酶 ⑧ 腺苷酸琥珀酰裂合酶 ⑨ 5-氨基-4-氨基甲酰咪唑核苷酸转甲基酶 ⑩ 次黄嘌呤核苷酸环水解酶

⑧ 在腺苷酸琥珀酸裂解酶催化下,上述产物释出延胡索酸,产生5-氨基-4-甲酰咪唑核苷酸(AICAR).

⑨ 四氢叶酸供给一碳单位,生成5-甲酰胺基-4-甲酰咪唑核苷酸(FAICAR),由此引入嘌呤环上最后一个C-2原子。

⑩ 在次黄嘌呤环化水解酶的催化下,脱水闭合生成IMP(图10-3)。

2. AMP和GMP的生成 IMP是AMP和GMP的前体。IMP在腺苷酸代琥珀酸合成酶及裂解酶的作用下,以天冬氨酸供给氨基,取代C-6上的羟基, GTP供给能量,生成AMP。IMP还可以氧化成黄嘌呤核苷酸(XMP),后者由谷氨酰胺提供氨基,使C-2上氨基化而生成GMP。(图10-4)

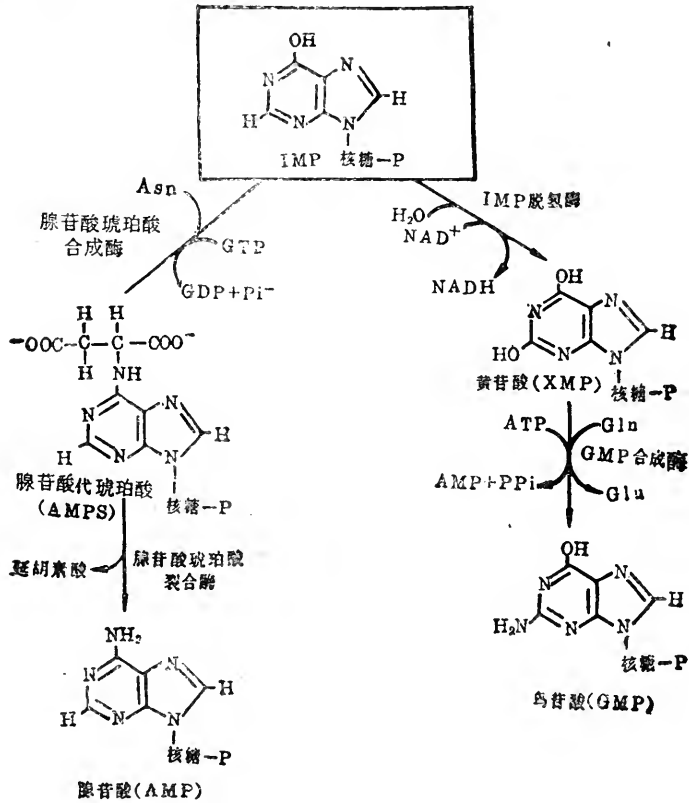


图 10-4 IMP转化成AMP、GMP

AMP和GMP可进一步在激酶的作用下,以ATP为磷酸供给体,经过两步磷酸化,分别生成ATP和GTP。

(二) 嘌呤核苷酸的补救合成

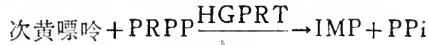
有些组织能利用现成的嘌呤碱或嘌呤核苷重新合成嘌呤核苷酸。不仅过程比从头合成简单得多,而且耗能也少。这过程称为补救合成。

嘌呤核苷酸补救合成途径的生理意义在于节省能量和原材料的消耗,机体对原材料充分利用。另一方面,脑和骨髓等不能进行从头合成,只能利用由红细胞从肝运送来的游离嘌呤碱或嘌呤核苷进行补救合成。肝脏是从头合成嘌呤核苷酸最活跃的器官,它可以大量释放嘌呤碱入血,提供补救合成的原料。

补救合成的反应如下:



这一反应由腺嘌呤磷酸核糖转移酶 (APRT) 催化。



催化上述反应的酶是次黄嘌呤—鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (HGPRT)。

从头合成和补救合成均需 PRPP, 因此补救合成旺盛时, 必然会抑制从头合成, 反之亦然。

嘌呤核苷酸可以相互转变, 以保持彼此的平衡。IMP 可转变成 XMP、AMP 和 GMP。AMP 在腺苷酸脱氨酶作用下, 可直接转变成 IMP。GMP 在鸟苷酸还原酶的作用下, 进行还原脱氨基反应, 也可生成 IMP。因此, AMP 和 GMP 之间也可相互转变。

二、嘌呤核苷酸的分解

核苷酸的分解代谢类似于消化道中核苷酸的消化。细胞中的核苷酸在核苷酸酶的作用下水解成核苷。核苷经核苷磷酸化酶的作用, 磷酸解成自由的碱基及 1-磷酸核糖, 后者可转变为

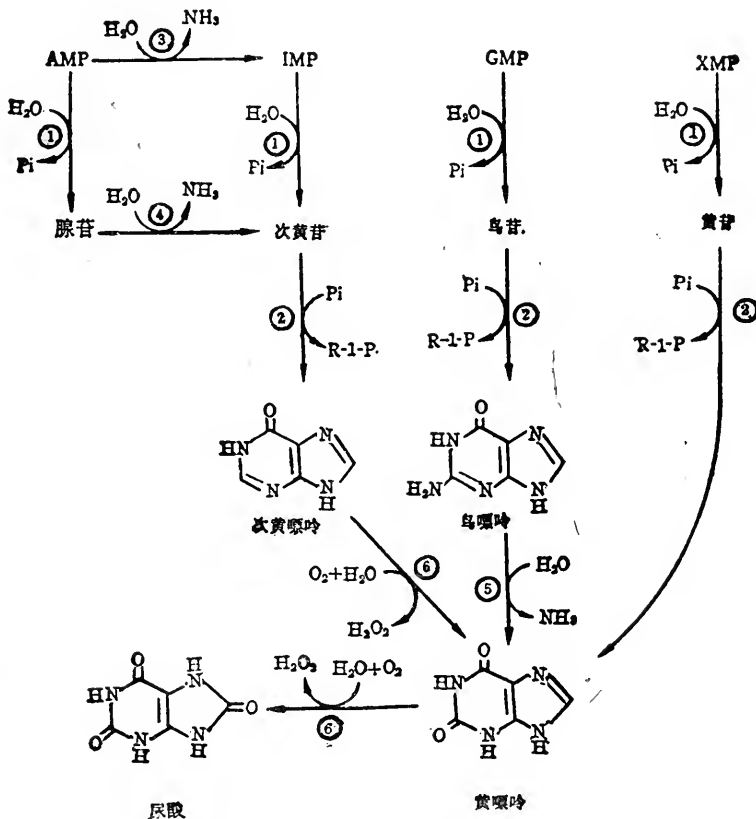


图 10-5 动物体内嘌呤核苷酸的分解代谢

- ① 5'-核苷酸酶 ② 嘌呤核苷磷酸化酶 ③ 腺苷酸脱氨酶
④ 腺苷脱氨酶 ⑤ 鸟嘌呤脱氨酶 ⑥ 黄嘌呤氧化酶

5-磷酸核糖, 为合成 PRPP 提供原料。嘌呤碱可参加核苷酸的补救合成, 也可分解为尿

酸，随尿排出体外。反应过程见图 10-5。

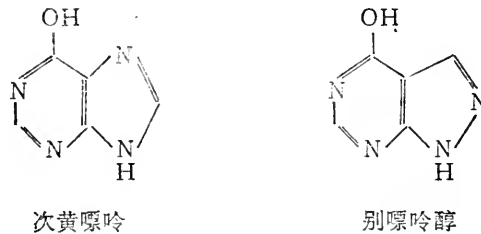
AMP 在相应酶的作用下，生成次黄苷和次黄嘌呤，后者在黄嘌呤氧化酶的作用下生成黄嘌呤，最后生成尿酸。

GMP 在核苷酸酶及核苷磷酸化酶的作用下生成鸟嘌呤。后者再在鸟嘌呤酶的催化下生成黄嘌呤，最后生成尿酸。

体内嘌呤核苷酸的分解代谢主要在肝脏、小肠、及肾脏进行。

尿酸有醇式和酮式两种。醇式具有酸性，所以经常以钾、钠等盐类形式从尿中排出。正常人，血浆中尿酸含量约为 2~6mg%。男性平均为 4.5mg% 左右，女性平均为 3.5mg% 左右。痛风症患者血中尿酸含量升高，当超过 8mg% 时，尿酸盐晶体即可沉积于关节、软组织、软骨及肾等处，而导致关节炎、尿路结石及肾疾病。痛风症多见于成年男性，其原因尚不完全清楚，可能与嘌呤核苷酸代谢酶的先天性缺陷有关。此外，当进食高嘌呤饮食、体内核酸大量分解（如白血病、恶性肿瘤等）或肾疾病而尿酸排泄障碍时，均可导致血中尿酸升高。临床上常用别嘌呤醇₂ (Allopurinol) 治疗痛风症。别嘌呤醇与次黄嘌呤结构类似，只是分子中 N₇ 与 N₉ 互换了位置，故可抑制黄嘌呤氧化酶，从而抑制尿酸的生成。同时，别嘌呤在体内可经过代谢转变与 PRPP 反应生成别嘌呤核苷酸，这样一方面消耗 PRPP 而使其含量减少，另一方面别嘌呤核苷酸与 IMP 结构相似，又可反馈抑制嘌呤核苷酸从头合成的酶。这两方面的作用均可使嘌呤核苷酸的合成减少。

目前认为尿酸可以清除剩余的自由基，延缓衰老。在特殊情况下，有报导它可以防癌。红细胞膜很容易遭到过氧化作用的破坏，而尿酸有高度的预防作用，比血液中其它抗氧化剂强好几倍。



第二节 嘧啶核苷酸代谢

一、嘧啶核苷酸的合成

嘧啶核苷酸主要包括 UMP 和 CMP，它们也有从头合成及补救合成两条途径。

(一) 嘧啶核苷酸的从头合成

同位素证明，嘧啶环也可利用天冬氨酸、谷氨酰胺和 CO₂ 合成。见图 10-6。嘧啶骨架先合成，然后再与 PRPP 相连接。

合成过程可分四个阶段

第一阶段，在胞液中生成氨基甲酰磷酸。谷氨酰胺为氮的供体，催化的酶为氨基甲酰磷酸合成酶 II。

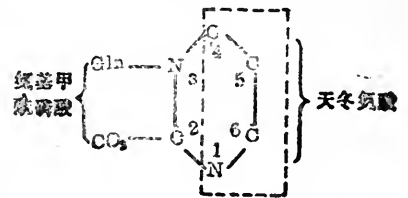
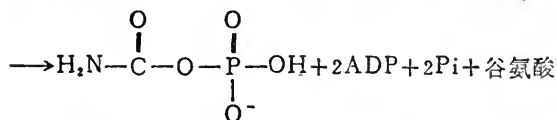
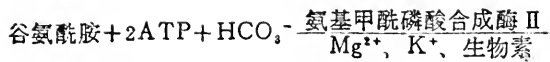


图 10-6 嘧啶环各原子来源



第二阶段，氨基甲酰磷酸与天冬氨酸在天冬氨酸转氨基甲酰基酶(ATC 酶)催化下，生成氨基甲酰天冬氨酸，脱水闭环，后者生成二氢乳清酸后用脱氢生成乳清酸 (Orotic Acid)。

第三阶段，乳清酸从 PRPP 获得磷酸核糖，在乳清酸磷酸核糖转移酶催化下，生成乳清酸核苷酸。后者脱羧生成 UMP。

第四阶段，CTP 的生成是在 UTP 的水平上，在 CTP 合成酶的催化下，消耗一分子 ATP，从谷氨酰胺接受氨基而成 CTP。

合成的化学过程及参与反应的酶见图 10-7。

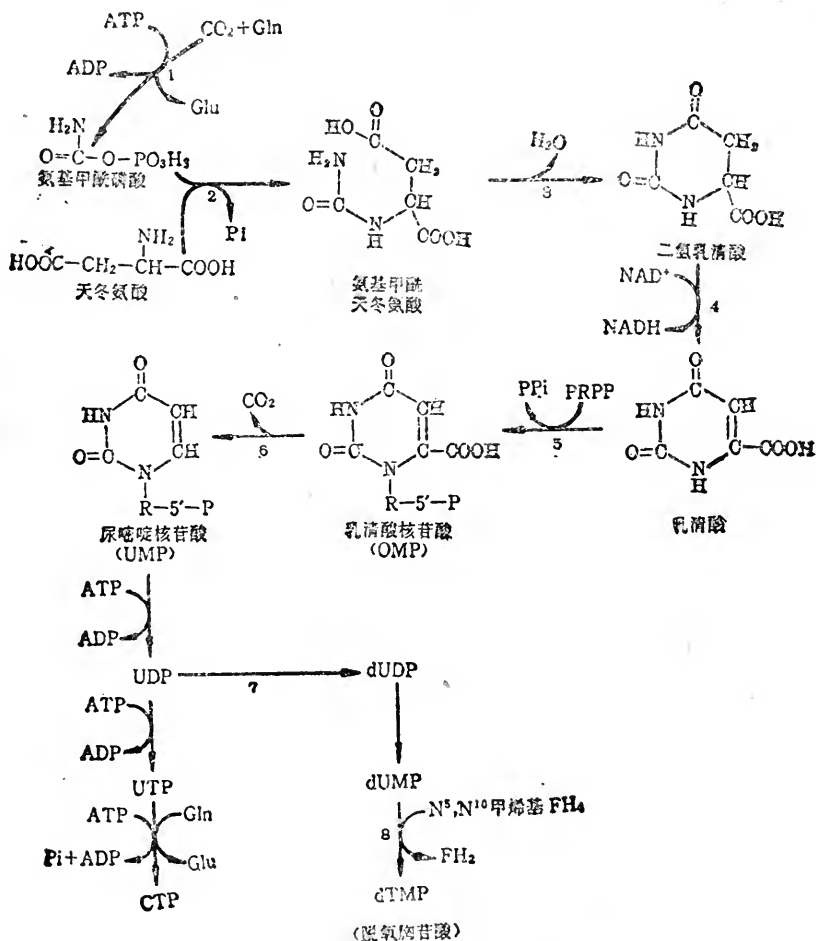
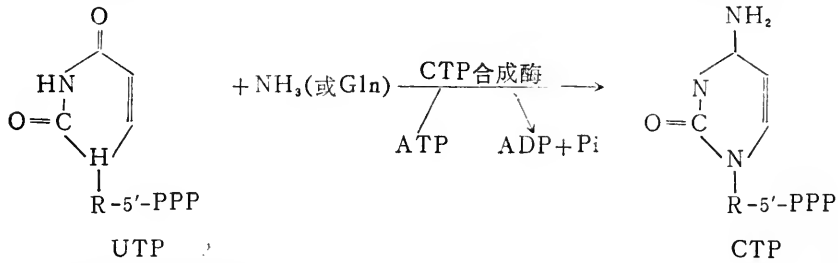


图 10-7 UMP 的合成及其转变

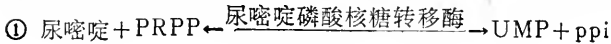
- ① 氨基甲酰磷酸合成酶 ② ATC 酶 ③ 二氢乳清酸酶 ④ 二氢乳清酸脱氢酶
⑤ 乳清酸磷酸核糖基转移酶 ⑥ OMP 脱羧酶
⑦ 核苷酸还原酶 ⑧ 胸苷酸合成酶

尿嘧啶核苷酸转变为胞嘧啶核苷酸是在 UTP 的水平上进行氨基化而完成的。



(二) 嘧啶核糖核苷酸的补救合成

嘧啶核苷酸的补救合成有两条通路。例如，尿嘧啶再利用可有以下两种方式：

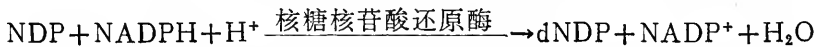


二、嘧啶核苷酸的分解

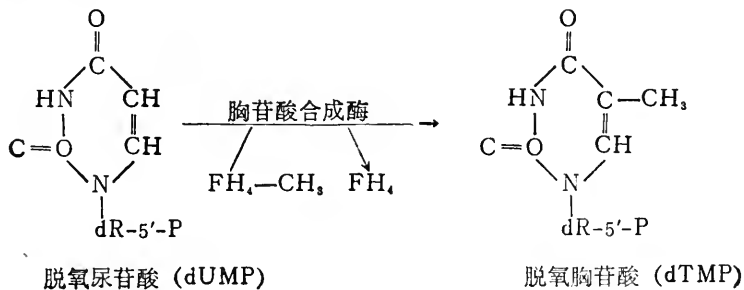
嘧啶核苷酸首先通过核苷酸酶及核苷磷酸化酶的作用，分别除去磷酸及核糖，产生的嘧啶碱再进一步分解。胞嘧啶脱氨基转变成尿嘧啶。尿嘧啶还原成二氢尿嘧啶，并水解开环，最终生成 NH_3 、 CO_2 及 β -丙氨酸。胸腺嘧啶降解成 β 氨基异丁酸。后者可直接随尿排出或进一步分解。嘧啶碱的降解代谢主要在肝中进行。嘧啶碱的降解产物均易溶于水。

至于脱氧核苷酸的代谢，现简述如下：

核糖转变为脱氧核糖是在核苷二磷酸 (NDP) 水平上进行，反应由二磷酸核糖核苷还原酶，也称核糖核苷酸还原酶 (Ribonucleotide reductase) 催化，所有四种二磷酸核苷 (ADP、GDP、CDP、和 UDP) 都可转变为相应的脱氧衍生物。反应通式如下：



dTMP 是 dUMP 甲基化生成，此反应由 $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -亚甲基四氢叶酸提供甲基，由胸腺嘧啶核苷酸合成酶催化而成。



dUMP 可由 dUTP 在 dUTP 酶的催化下生成。



此外, UDP 可以在 UDP 还原酶作用下生成 dUDP, 然后水解生成 dUMP。

dUMP 也可在脱氨酶作用下从 dCMP 生成。



同位素研究表明, 在大多数细胞中, 经 dCMP 脱氨生成 dUMP 是 dUMP 的主要来源。在哺乳动物细胞中 dCMP 脱氨酶的活性远大于 UDP 还原酶。

DNA 是由各种脱氧核苷酸组成的, 在不分裂的细胞中, 游离脱氧核苷酸含量极低; 当细胞分裂旺盛时, 其含量明显增加, 以适应 DNA 的需要。

第三节 核苷酸的抗代谢物

化学结构与生物体内一些必需代谢物 (如合成核酸的原料及辅助因素) 相似的人工合成或天然存在的化合物引入体内后, 与体内必需代谢物发生特异性的拮抗作用, 从而影响生物体内的正常代谢。这些化合物称为抗代谢物。

抗代谢物种类很多, 如抗维生素、抗激素、抗氨基酸、抗嘌呤类、抗嘧啶类等。抗代谢物属于竞争性抑制剂。二者竞争与酶蛋白结合, 使酶失去催化活力, 物质代谢就会失常, 甚至抑制生长繁殖。

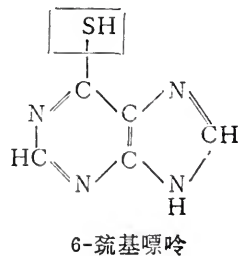
抗代谢物的研究对阐明药物作用机理有很大帮助。例如磺胺药的化学结构与对氨基苯甲酸相似, 二者竞争叶酸合成酶, 使叶酸合成受阻, 细菌生长受抑制, 这就是一例。

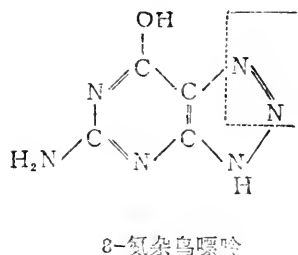
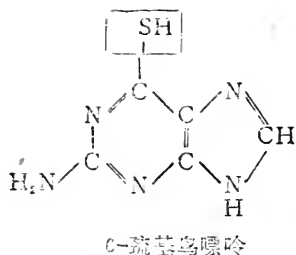
抗代谢物的研究还为寻找新药提供基础。例如化疗用的抗肿瘤药就是这样设计出来的。

一、嘌呤核苷酸的抗代谢物

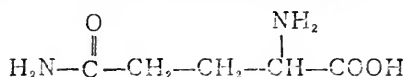
嘌呤核苷酸的抗代谢物是一些嘌呤、氨基酸或叶酸等的类似物。它们主要以竞争性抑制或以假乱真等方式来干扰或阻断嘌呤核苷酸的合成代谢, 从而进一步阻止核酸及蛋白质的生物合成。肿瘤细胞的核酸及蛋白质合成十分旺盛, 由此, 这些抗代谢物具有抗肿瘤作用。

嘌呤类似物有6-巯基嘌呤 (6-Mercaptopurine, 6MP)、6-巯基鸟嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤等, 其中以6MP在临床上应用较多。6MP的化学结构与次黄嘌呤相似, 唯一不同的是分子中C₆上由巯基取代了羟基。6MP可在体内经磷酸核糖化而生成6MP核苷酸, 并以这种形式抑制IMP转变为AMP及GMP的反应。6MP还能直接通过竞争性抑制, 影响次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶, 使PRPP分子中的磷酸核糖不能向鸟嘌呤及次黄嘌呤转移, 抑制补救合成途径。此外, 6MP核苷酸的结构与IMP相似, 还可以反馈抑制磷酸核糖酰胺转移酶而干扰磷酸核糖的形成, 从而阻断嘌呤核苷酸的从头合成。

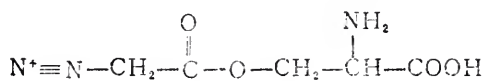




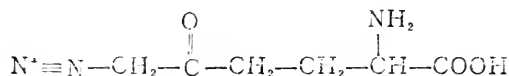
氨基酸类似物有氮杂丝氨酸(Azaserine)及6-重氮-5-氧正亮氨酸(Diazonorleucine)等。它们的化学结构与谷氨酰胺相似, 可干扰谷氨酰胺在嘌呤核苷酸合成中的作用, 从而抑制嘌呤核苷酸的合成。



谷氨酰胺

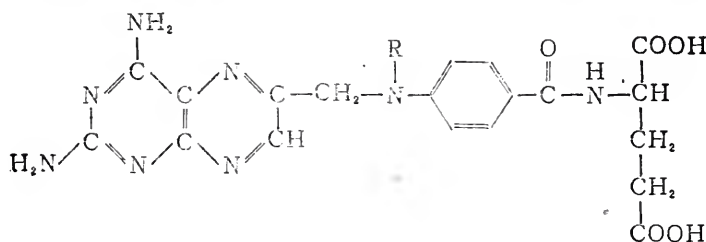


氮杂丝氨酸 (重氮乙酰丝氨酸)



6-重氮-5-氧正亮氨酸

氨喋呤 (Aminopterin) 及氨甲喋呤 (Methotrexate, MTX) 都是叶酸类似物, 能竞争性抑制二氢叶酸还原酶, 使叶酸不能还原成二氢叶酸及四氢叶酸。由此, 嘌呤分子中来自一碳单位的C₃及C₂均得不到供应, 从而抑制了嘌呤核苷酸的合成。MTX在临床上用于白血病等癌瘤的治疗。



R=H 氨喋呤

R=CH₃ 氨甲喋呤

二、嘧啶核苷酸的抗代谢物

与嘌呤核苷酸一样, 嘧啶核苷酸的抗代谢物也是一些嘧啶、氨基酸或叶酸等的类似物, 它们对代谢的影响及抗肿瘤作用与嘌呤抗代谢物相似。

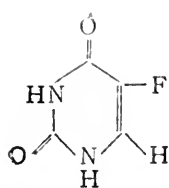
嘧啶类似物主要有5-氟尿嘧啶 (5FU), 其化学结构与胸腺嘧啶相似。5-FU本身并无生物学活性, 在体内转变成一磷酸脱氧核糖氟尿嘧啶核苷 (FdUMP) 及三磷酸氟尿嘧啶核苷 (FUTP) 后, 才能发挥药理作用。

FdUMP与dUMP的结构相似, 是胸苷酸合成酶的抑制剂, 阻断TMP的合成, 从而影响DNA的复制。

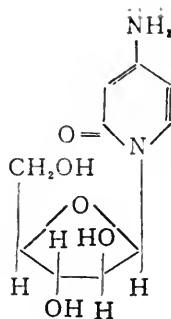
FUTP可以FUMP的形式参入RNA分子。异常核苷酸的参入破坏RNA的结构与功能。

氨基酸类似物及叶酸类似物已如前述, 它们主要是使dUMP不能利用一碳单位的甲基化导致 dTMP的生成受阻, 从而影响DNA合成。

另外, 某些改变了核糖结构的核苷类似物, 例如阿糖胞苷, 也是重要的抗癌药物, 阿糖胞苷能抑制CDP还原成dCDP, 也能影响DNA的复制。



5-氟尿嘧啶



阿糖胞苷

目前,发现很多中药能影响核苷酸代谢,如能起促进作用的有人参、黄芪、刺五加等,抑制核苷酸代谢的中药如斑蝥素、猪苓、青黛等临床上常配伍应用于抗肿瘤治疗。

*第四节 中药对环核苷酸的影响

cAMP和cGMP是调节细胞代谢的重要生物活性物质,二者的作用往往是相反的,但又是相辅相成的,以达到共同维持细胞内代谢的平衡。因此,有人曾认为他们是阴阳的物质基础。有些中药以通过影响其浓度而达到调节细胞代谢的目的。例如,甘草的有效成分甘草次酸可抑制磷酸二酯酶的活性,因而能增加胃幽门和胃贲门粘膜内cAMP的含量,而达到抑制胃酸的分泌,甘草有治疗胃溃疡的作用可能与此有关。

黄芪可使细胞的生理代谢明显增强,显著提高小鼠血浆和组织内的环核苷酸量。以水煎剂灌胃,每日0.5ml,连续10~14天,可使血浆中cAMP含量明显增高,用黄芪提取物或服用黄芪干浸片,也均可见cAMP显著增加。

用青黛治疗慢性粒细胞性白血病时,病情好转与血液中cAMP的含量上升有关。猪苓也可用于抗肿瘤,发现猪苓提取物能提高肿瘤细胞的cAMP的含量,抑制磷酸二酯酶的活性。

小剂量的人参能使脑干中的多巴胺,去甲肾上腺素明显增加和5-HT减少,但脑皮质中5-HT及腺苷环化酶的活性及无机磷增加,促进¹⁴C标记的苯丙氨酸通过血脑屏障。而大剂量则能使皮质及脑干中的腺苷环化酶活性下降,从而使脑干中的cAMP含量下降。

党参与黄芪是临床常用的益气中药,两者配伍制成注射液,能增加家兔血小板内的cAMP和cGMP的含量。有人认为两药有抗血小板凝聚的作用,这可能与cAMP的含量增加有关。活血化瘀中药益母草也有以上相似的功能,实验报告证明也能提高血小板内的cAMP含量,但对cGMP含量则无影响。

第十一章 DNA、RNA及蛋白质的生物合成

一切生物都能把它的各种遗传特征传递给下一代,靠什么来传递?在十九世纪有人提出靠所谓“基因”传递的概念,但什么是“基因”,那是十分抽象、全无所知的。到了本世纪四十年代,发现细胞里的核酸是决定遗传的物质基础,到这时才把“基因”的概念物质化了,就是说“基因”是核酸分子上的功能单位。这是生物学上的一项重大突破。核酸中的脱氧核糖核酸(DNA)是遗传的物质基础,DNA分子上各种核苷酸的排列顺序可以储存大量的遗传信息(所谓“基因”就是DNA分子中有一定功能的片段)通过DNA的复制,把遗传信息一代一代地传递下去。DNA还可把信息转录给核糖核酸(RNA),以RNA为模板,将从DNA上转录来的信息再翻译成新合成的蛋白质。

第一节 DNA的生物合成

一、半保留复制

DNA作为遗传物质的基本特点就是能够准确地复制自己。按照华特逊(Watson)和克里克(Crick)于1953年提出的DNA分子双螺旋结构模型可以说明DNA的复制过程。在复制过程中,DNA分子的两条多核苷酸链拆开为两条单链,然后分别以这两条单链为模板,根据碱基配对法则合成和这两条单链相对应的另外两条单链,新合成的两条单链与模板的结构并

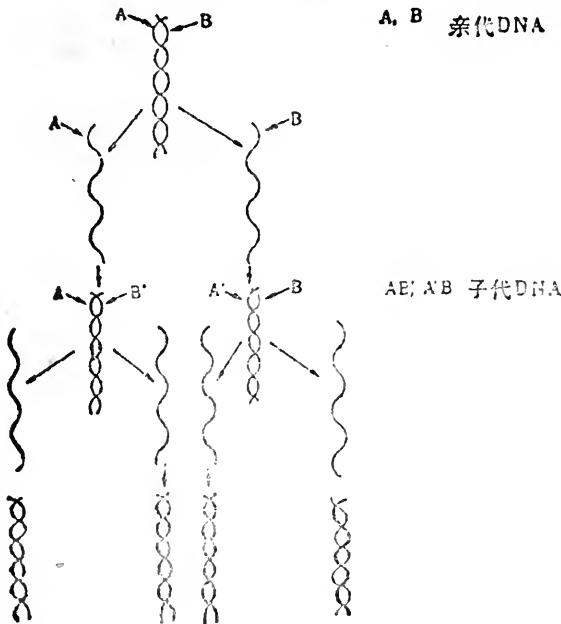


图 11-1 DNA复制模型

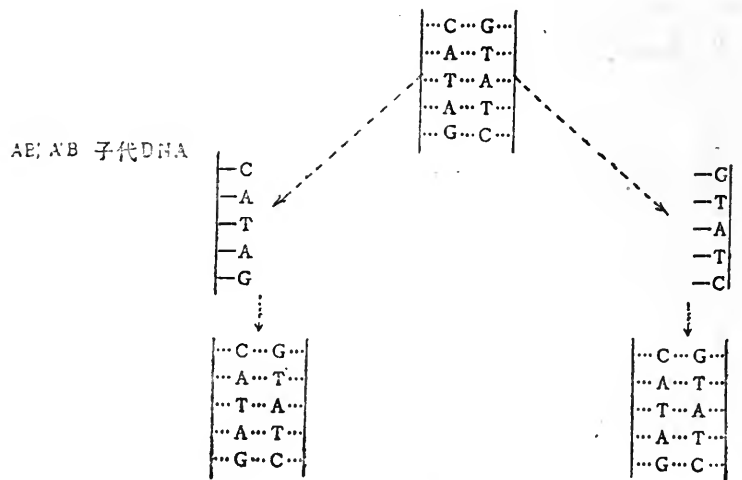


图 11-2 DNA双链螺旋分子的复制

不相同,但是两者是互补的。在这种复制方式中,形成的两个子代 DNA 分子中一条单链是来自原来的 DNA 分子(亲代 DNA 分子),另一条是新合成的。因此,称为半保留复制。在这种复制过程中,生成的两个子代 DNA 分子与原来的 DNA 分子片段的结构完全相同,而且两个子代 DNA 分子结构也彼此相同。

1958 年以来,分别应用放射自显影法和同位素标记的密度梯度离心法,测定大肠杆菌的 DNA。结果证明,每经过一次合成, DNA 分子总有一半是原有的成分,另一半是新合成的成分。如图 11-1、11-2 所示。

二、参与 DNA 复制的主要酶类

从 DNA 复制过程模式图 10-5 中可以看出,复制过程的显著特点是涉及到多种蛋白质错综复杂的协同作用。分析表明,在 DNA 复制中至少有 15 种蛋白质直接参与作用。现将其主要参与的酶类分述于下:

1. DNA 聚合酶 从原核细胞大肠杆菌中已分离出三种 DNA 聚合酶,它们发挥作用时都需要以 DNA 为模板,故称为 DNA 指导的 DNA 聚合酶(DNA Dependent DNA Polymerase; DDDP)。DNA 聚合酶 I 分子量为 109kda1 的蛋白质,现已得到高度纯化制品,其聚合作用表现在当进入的 dNTP(任何一种脱氧核苷三磷酸)的碱基与模板上的碱基配对时, DNA 聚合酶 I 使引物 3'-OH 向 dNTP 的 α -磷酸发生亲核攻击形成 3',5'-磷酸二酯键(释放出 PPi,后者被焦磷酸酶水解为 Pi),反应向聚合方向(5'→3')进行(参阅图 11-3)。DNA 聚合酶 I 尚具有 3'-5'核酸外切酶活性,即从生长链的 3'-OH 末端水解 3',5'-磷酸二酯键,释放出单核苷酸。该酶的主要作用是在 3'-OH 末端除去损伤的或不需要的单核苷酸(已连接在链上的错误核苷酸),纠正在复制过程中的错误,从而保证 DNA 复制的精确性。DNA 聚合酶 I 还有 5'→3'核酸外切酶活性,从 5'末端水解除去引物 RNA,以及在损伤修复中移去损伤的多核苷酸片段和错误的片段。总之 DNA 聚合酶 I 具有除去引物,修复损伤及变异,填补空隙等功能。DNA 聚合酶 II 的生理意义尚不明确。DNA 聚合酶 III 参与合成绝大部分新生的 DNA 链。上述三种 DNA 聚合酶都以 DNA 作为模板,催化四种脱氧核糖核酸沿 5'→3'方向聚合,它们都不能从头合成 DNA 而只能在一个原有的多核苷酸链(引物)的 3'-OH 末端上延长 DNA 链。

2. 引物酶(Primase)它是一种特定的 RNA 聚合酶。在 DNA 复制过程中,需要合成一短链 RNA(3~10 个核苷酸)作为合成 DNA 的引物(Primer),即通常称之为 RNA 引物。RNA 引物的碱基与 DNA 模板是互补的, RNA 引物是由引物酶催化合成的。引物酶可被 DNA 结合蛋白启动。

3. 参与双股 DNA 解链的酶 DNA 分子具有双股螺旋结构,同时碱基又位于双股螺旋中间,如不松散螺旋,不解开双股(链)则碱基不能暴露,也就不可能在模板上按碱基配对原则进行 DNA 复制。在复制时这种螺旋缠绕结构必须解开,至少解开一小片段,以便每股多核苷酸链能起到模板作用。DNA 解开缠绕之前,经拓朴异构酶(Topoisoimerase),原核细胞中又称回旋酶(Gyrase; 促旋酶)的作用下在 DNA 中引进一活节(Swivel),以适应解开双股螺旋的需要;其机理可能是在邻近岔口前面处的一股上造成一缺口,让其回转数转后再接合起来。经过回旋酶作用之后,再由解链酶(Helicase, Unwinding Protein, DNA 螺旋酶; DNA 解链蛋白)借助 ATP 水解释放的能量,恰在复制叉(Replication fork)前解开一小

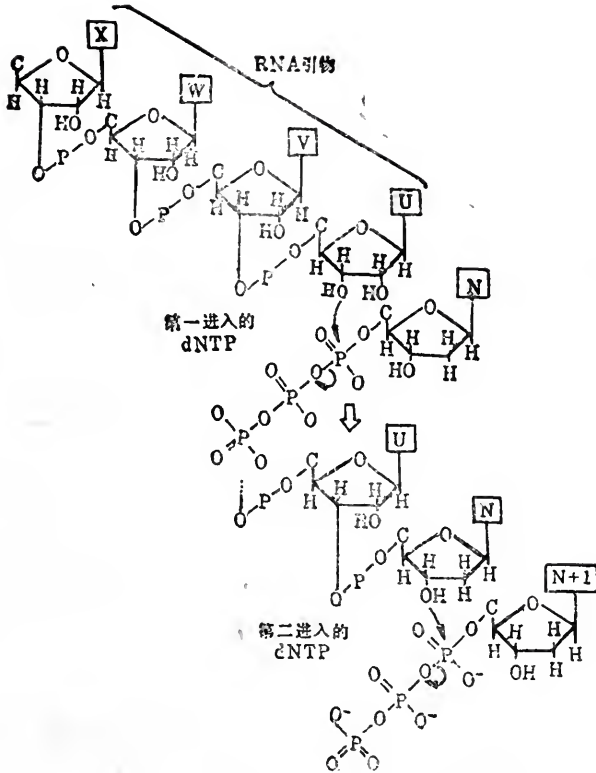


图 11-3 在RNA引物上DNA开始复制

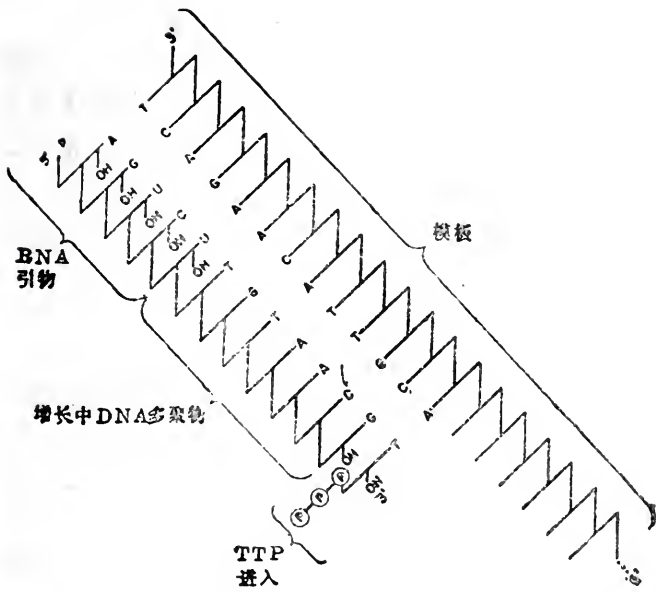


图 11-4 在RNA引物上合成冈崎片段显示亲代DNA模板功能

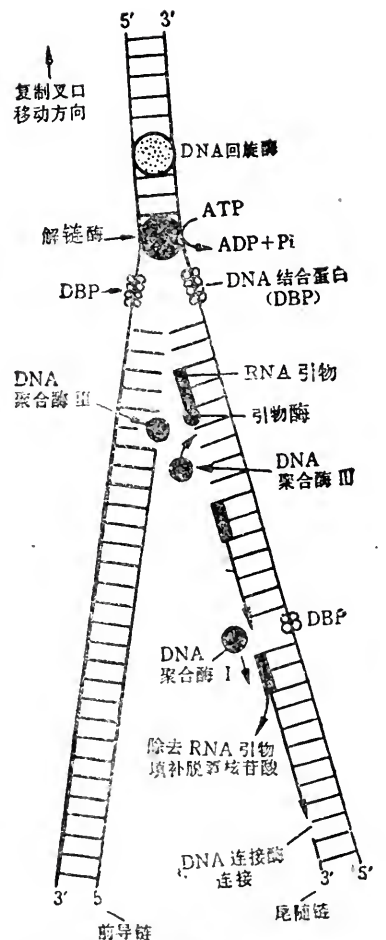


图 11-5 DNA复制过程模式

此链为前导链。另一条链是断续合成约 1,000~2,000 个碱基的短链即冈崎片段,其延长方向也是 5'→3', 该片段不断合成,不断地在连接酶催化下连接起来,其长度与前导链相等,这一条为随从链。复制过程总结如图 11-5。

四、DNA 损伤及修复

1. DNA 的损伤 生物在其生存的环境中经常受到各种因素的影响,如紫外线照射、电离辐射及改变嘌呤和嘧啶结构的化学因子等都会引起 DNA 分子中碱基序列的改变(碱基的更换、丢失)、骨架中磷酸酯键的断裂、两条链之间形成交联等,这些损伤若不能及时修复,将会影响 DNA 复制,导致基因突变,甚至死亡。然而在一定条件下,机体能使受损伤的 DNA 得到有效的修复。例如,大剂量的紫外线照射可使 DNA 链中相邻的胸腺嘧啶核苷酸之间形成共价键(二聚体)从而对活细胞造成损伤。这种二聚体的形成会阻碍 DNA 聚合酶的作用,影响 DNA 复制和转录。修复有多种方式,目前了解比较清楚的是切除修复。

2. 切除修复 切除修复是在一系列酶的作用下,将 DNA 分子中损伤部分切除,并以完整的另一条链与模板,修补切除的部分,使 DNA 恢复正常结构,修复过程分四部进行(图 11-6)。

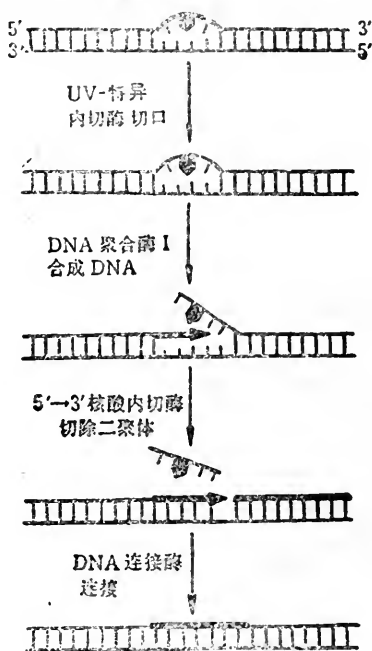
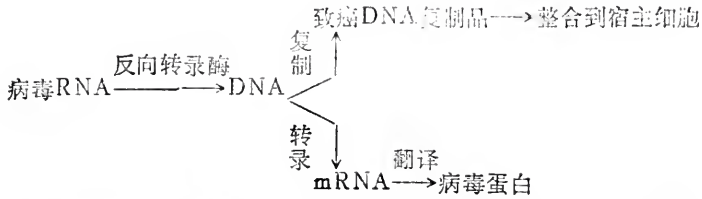


图 11-6 切除修复

① 由 UV-特异的核酸内切酶辨认损伤部位,并于 5'-末端邻近二聚体处作切口,即切断邻近损伤部位的磷酸二酯键。② 剥开含有二聚体片段,以切口链 3'-OH 末端逐个接上脱氧核苷酸,并以另一条完整的 DNA 链为模板,按 5'→3'方向在 DNA 聚合酶 I 的作用下,修补合成小片段 DNA 补充已切除的空隙。③ 在具有 DNA 聚合酶活性的核酸外切酶的作用下切掉含有二聚体的损伤片段。④ 在连接酶的作用下,将新合成的 DNA 片段与原来的链连接起来。从而完成修复作用。

五、反向转录

按照传统的中心法则概念,遗传信息的传递只能由 DNA 到 mRNA,再翻译成蛋白质。但近年来,在研究致癌病毒时,发现一种反向转录酶或称为 RNA 指导的 DNA 聚合酶,可催化反向转录过程,即以致癌病毒的 RNA 为模板,按病毒 RNA 的核苷酸顺序,合成带有 RNA 病毒信息的 DNA 过程。这一过程与转录过程相反,故称为反向转录。病毒 RNA 指导合成的 DNA,通过复制又可以合成致癌的 DNA 复制品,后者可以整合到宿主的细胞 DNA 中,并随细胞分裂而传递下去,一遇合适条件,便进行复制,产生致癌的 DNA 分子,引起细胞癌变。由转录、翻译合成的病毒蛋白(又称为转化蛋白)也可以引起细胞癌变。



由此可见。病毒 RNA 是致癌的基因物质，但仅有这种 RNA (基因)，而没有传递这种基因的酶，致癌作用也不可能发生。因此，反向转录酶很有可能是使细胞癌变的一个关键因素。此酶的发现，说明生物体内遗传信息不仅可以从 DNA 转录到 mRNA，而且还可以从 RNA 反向转录到 DNA 上，使传统的中心法则的内容得到充实和发展。但必须指出，除了部分病毒的遗传物质是 RNA 外，绝大多数生物的主要遗传物质仍然是 DNA。

*六、基因突变

近年来，流行病学的研究表明，人类肿瘤 (占80~90%) 是由环境中的致癌物，其中主要是化学的和物理的因素诱发的。环境中的致突变物造成DNA损伤，若发生在体细胞中则可导致基因突变，最终可能发展成为癌变；若发生在胚胎细胞 (生殖细胞) 中则是造成遗传缺陷的主要原因。除此之外，DNA损伤还可引起心脏病、衰老、白内障及发育性新生儿缺陷等。

遗传物质是相对稳定的，外界因素 (包括理化因素) 的影响不能轻易改变其结构，但当外界因素的强度超过一定限度时，是可变的。遗传物质的变化以及由其所引起的表现型的改变，称为突变 (Mutation)。体细胞突变理论认为细胞的癌变是体细胞的基因突变引起的，支持这种理论的证据是：无论电离辐射还是化学致癌物几乎都是微生物和人工培养的哺乳类动物细胞的有效致突变剂。用物理因素或化学致癌物处理细胞，无论转化与否，往往显示出染色体的畸变，而大多数快速增长的肿瘤细胞其染色体组型也多不正常。

1. DNA的修复与致突变、致癌的关系 在生物生长的环境中，多种物理和化学因素能引起细胞内DNA损伤，而导致基因突变。但又存在着DNA修复合成系统，修复DNA损伤，使生物体细胞保持相对稳定性和遗传上的特征。有时一些化学致突变剂或紫外线引起的损伤不能被修复。或者进行错误的修复，导致基因突变，表现出物理、化学因素的致突变作用。例如SOS (是呼救信号，为拉丁语，Si Opus Sit，必要时) 修复系统，就是在正常情况下并不表现出来，要经过诱导才能出现的修复体系，它是在某些因素引起DNA合成阻断时诱导产生的。由于SOS修复过程中发生错误碱基的插入，所以又将其称为错误倾向的DNA修复。在细菌和哺乳动物体内具有此种修复系统。SOS错误修复可能与癌变有关。在人皮肤的成纤维细胞内由于缺乏内切酶，不能进行正常的切除修复，有可能诱导产生类似的SOS修复，患者对太阳光较敏感，日晒后皮肤红肿、溃疡、色素沉着，最后引起皮肤癌。有些致突变剂，如2-氨基嘌呤，现已有间接实验证明，该化合物不能诱导SOS修复，此点与2-氨基嘌呤无致癌作用是一致的。以上事实说明并非所有的基因突变都可导致癌变，DNA的某些损伤不足以诱导SOS修复反应，就不能导致癌变。

近年来，关于癌的发生，提出一种“二步论”假说。假说认为，一个正常细胞经过二次以上的突变，就可能恶变成恶性细胞。以后，此恶性细胞在一定的条件下形成增殖优势而形成癌。一种遗传型的癌往往发病早，而且是多发的，非遗传型癌则发病晚，并且是单发的，这种现象用体细胞突变易于解释。

2. 基因突变类型 基因突变是由于DNA分子中核苷酸的排列顺序发生改变而引起的。按基因变化的水平分类，可分为基因内突变和基因间突变，分别加以叙述。

(1) 基因内突变：该突变又分为碱基替换型突变和移码型突变。

① 碱基替换型突变：碱基替换基本上可分为两种类型，嘌呤取代嘌呤，嘧啶取代嘧啶称为转换 (Transition)，有四种可能性，即 $A \rightleftharpoons G$ 、 $T \rightleftharpoons C$ 。嘌呤取代嘧啶或嘧啶取代嘌呤则称为颠换 (Transversion)，有八种可能，即： $A \rightleftharpoons T$ 、 $A \rightleftharpoons C$ 、 $G \rightleftharpoons C$ 、 $G \rightleftharpoons T$ 。由于碱基的取代引起DNA分子中核苷酸顺序的改变，在转录、翻译合成蛋白质过程中，又会对多肽链中氨基酸的排列顺序产生影响，因而又分为错义突变和

七、基因重组

近年来,在生物科学领域内新兴起的一门遗传工程学,其任务是从分子水平研究基因重组。DNA重组(Recombination DNA),又称基因工程或称基因操作,是运用工程技术方法,从体外分离含有需要基因的DNA片段(目的基因),将其接到适当的基因载体中,并植入到宿主体内(常为大肠杆菌)。培养宿主细胞,产生引入DNA片段的克隆(Clone),最后有选择地复制含有相关DNA片段的克隆。用于DNA重组的工具是限制性核酸内切酶(Restriction Endonuclease)和基因载体(Vector of Gene)。

1. 目的基因的分离 目的基因——人们所需要的基因,一般认为是细胞染色体上具有能作为一个功能产物如多肽链或RNA分子编码的DNA片段。目的基因的来源如下:①直接从染色体DNA分离。这在原核生物中可以得到,但真核生物,例如人类的染色体DNA比细菌的大千倍以上,较难用直接法取得。②人工合成。一些简单的多肽链,可在已知其一级结构(可推知其目的基因所含的遗传密码及其排列顺序)的基础上,按这些氨基酸编码的核苷酸序列来合成基因。③以mRNA合成cDNA。就是先从细胞中提取mRNA,以mRNA为模板,用反转录酶合成互补DNA(cDNA),经碱处理除去模板mRNA,再经反转录合成双股DNA,真核细胞的基因常用此法来制备。

2. 载体的制备 基因载体是指能够携带并转运DNA的特殊载体,其本身也是DNA,可在一定宿主细胞中复制,具有某些遗传特性,还需要有被适当的限制性内切酶的专一切口。质粒(Plasmid,质体)为任何染色体外能自体复制的遗传单位(DNA)。是常用的基因载体。常用的质粒(Plasmid)有:噬菌体(为线状双螺旋DNA)、柯斯质粒(Cosmid)、大肠杆菌质粒。质粒通常要经过组建后才能作为基因载体。质粒载体在宿主细胞内能自我复制和稳定地保存,且能使所携带的外源DNA忠实地复制和高效表达,对多种限制性内切酶各有其专一切口。理想的质粒,对同一种限制性内切酶只有一个切口。载体质粒(DNA)制备的主要步骤是:含质粒的菌种经过培养扩增后,收集菌体,加酶溶解或机械破碎菌体,再用理化方法除去菌体组分,分离纯化闭环质粒DNA。常用分离方法有Sephacryl-S-1000凝胶柱层析和Sephrose-2B柱层析。

3. 工具酶 工具酶是基因工程技术的重要工具,应用它可把基因组切断和与载体连接重组,常用的工具酶有:限制性(核酸)内切酶、DNA连接酶、DNA和RNA聚合酶、末端转移酶、反转录酶等。目前已分离到限制性内切酶400种以上,主要是从细菌和霉菌中得到的。如EcoR₁是从大肠杆菌R₁株得到的。

4. DNA重组过程 体外重组:用破坏细胞和旋离的方法提取基因载体,并选用适当限制性内切酶,切割基因载体。以同样的内切酶切割供体DNA得到目的基因DNA片段,切割后基因载体和目的基因DNA具有同样的粘性末端,两者同放于较低的温度下(0℃~12℃)12小时以上退火(两条变性DNA重新组合成螺旋的缓慢冷却过程),互补的粘性末端配对,再在连接酶作用下,将其连成一个整体,即成基因载体和目的基因(DNA)的共价复合物(杂交体)。

转化:将体外重组的DNA在一定条件下植入宿主细胞中进行培养,随着宿主细胞的繁殖,重组DNA进行复制,植入的基因也增加,并得到表达。

筛选:根据基因载体和目的基因的某些特点,筛选含有重组目的DNA分子克隆。例如,

以目的基因相应的标记 mRNA 作为探针,检测从各克隆抽提出的 DNA (用硝酸纤维膜吸附 DNA), 只能与 mRNA 发生杂交者,则表明此克隆中宿主细胞已吸收了重组 DNA, 并发生了增殖。

鉴定: 通过目的 DNA 转录产生 mRNA, 再翻译产生特异的蛋白质, 与该基因相对应的抗体相互作用, 如果发生反应, 则表示已正确进行了表达。

第二节 RNA 的生物合成

细胞内各类 RNA (包括 mRNA、rRNA 和 tRNA) 都是以 DNA 为模板, 在 RNA 聚合酶的催化下合成的。所以, 这类 RNA 聚合酶被称为 DNA 指导的 RNA 聚合酶(DDRP)。在 RNA 聚合酶催化下, DNA 模板上的信息就可以传递到 RNA 分子上, 此过程又称转录。

一、参加转录的主要物质

(1) RNA 生物合成需要 DNA 模板, 反应物 RNA 的碱基顺序决定于模板 DNA 的组成。在体外, RNA 聚合酶能用 DNA 两条链同时分别作模板进行转录; 但在体内, DNA 的双链中仅有一条链或其中某个片段可作为模板, 即转录的不对称性。通常将指导转录的一条链称为有意义链, 而将其互补链称为反意义链。反意义链对另一些基因而言, 则为有意义链。

(2) 需要四种核糖核苷三磷酸, 即 ATP、CTP、GTP、UTP 作为 RNA 聚合酶的底物。

(3) 二价金属离子。Mg²⁺、Mn²⁺是酶的必需辅助因子。

(4) 大肠杆菌 RNA 聚合酶。由 5 个亚基组成, 即 $\alpha_2\beta\beta'\sigma$ 具备五个亚基时称全酶, 除去 σ 亚基 (因子) 者称为核心酶。 σ 亚基可辨认起始位点 (启动基因或启动子), 并与之结合, 带动全酶, 解开双链, 促进 RNA 合成开始。启动后, σ 亚基从全酶脱落, 核心酶易于在模板上滑动, 催化各个核苷酸之间形成 3', 5'-磷酸二酯键, 促进 RNA 链的延长。

(5) 终止因子 ρ (约 20 万道尔顿的中性蛋白, 由 4 个相同亚基组成)。能与核心酶结合, 终止转录。

二、RNA 生物合成 (转录) 过程

在 DNA 指导下 RNA 的合成, 即遗传信息的转录过程, 可分为四个反应步骤。

(1) 酶与 DNA 模板结合: RNA 聚合酶需先与 DNA 模板的一定部位相结合, 并局部打开 DNA 双股螺旋。转录是在 DNA 模板的特殊位点上开始的, 此位点称启动子(Promoter), 又称起始位点或启动基因。RNA 聚合酶中的 σ 因子能识别启动子部位, 在 σ 因子的作用下, RNA 聚合酶以全酶的形式与起始位点结合。RNA 聚合酶也有解链作用, 使结合区域的 DNA 双链解开。

RNA 聚合酶与起始位点结合之前, DNA 双股螺旋需要解开。对此问题其说不一: RNA 聚合酶结合到起始位点时, 使 RNA 聚合酶结合处的双链 DNA 拆开; σ 亚基也参与 DNA 双股螺旋的解开; 可能由一些尚未弄清楚的辅助因子完成。

(2) 起始: RNA 全酶-DNA 复合物形成后, 即 RNA 聚合酶进入合成的起始位点后,

便开始转录，合成原料 5'-NTP（核糖核苷三磷酸）结合到 DNA 的起始位点，按碱基配对原则互相配对（A-U）、（T-A）、（G-C），新合成 RNA 的第一个核苷酸往往是腺嘌呤核苷酸（PPPAOH），当第二个 5'-NTP 进入 DNA 模板时与第一个 5'-NTP 之间形成 3'，5'-磷酸二酯键。参看图 11-7。

(3) 延长：RNA 链合成的延长开始于第一个磷酸二酯键形成之后， σ 因子即从全酶中解离出来，与另一个新核心酶结合，循环地参加与辨认起始位点的作用。无 σ 的核心酶与 DNA 模板的结合更牢固。核心酶一直停留在其模板上直至达到终止信号为止。新合成的 RNA 与模板 DNA 链暂时形成一杂交的双螺旋。

核心酶沿 DNA 链滑动，每滑动一个核苷酸距离，即有一个 5'-NTP 按与 DNA 链碱基互补原则进入模板，并与 RNA 链的 3'-OH 末端生成 3'，5'-磷酸二酯键，RNA 链的延长反应是由核心酶催化的，整个转录过程是由一个 RNA 聚合酶完成的连续不断的延长反应。当 DNA 在另一个区域解链时，被转录过的 DNA 区域又重新形成双股螺旋构型。

在转录过程中 DNA、RNA 双股螺旋结构不如 DNA、DNA 的稳定。所以，趋于重组 DNA、DNA 双股螺旋的力将新生的 RNA 链逐步与其模板分开。

(4) 终止：转录的起始与终止都受着严格的控制，模板 DNA 分子上具有终止转录信号。当核心酶滑行到终止信号，终止因子 ρ 与新生的 RNA 结合，并沿 5'→3' 方向移动，与核心酶接触后即促使新生的 RNA 从核心酶上释放下来。在有些终止点，新合成的 RNA 链却能自动脱离转录复合体。最后转录终止时，新合成的 RNA、核心酶、 ρ 因子等均从 DNA 模板上释放出来。上述转录过程，如图 11-8 所示。

目前一般认为，DNA 是生物遗传的主要物质基础，生物后代的个体与亲代有相似的遗传性状，是通过后代个体中的蛋白质和亲代的相同而体现出来的。因为有了相同的蛋白质（酶），才有相同的代谢类型。

细胞分裂阶段是 DNA 合成最旺盛的时期，DNA 的含量成倍增加，随着细胞的分裂，DNA 平均分配给两个子代细胞，故子代细胞中 DNA 的含量与亲代一样，性质也与亲代相同。现已知道，后代的 DNA 实际是亲代的“复制品”，这样就能与亲代保持相同的遗传信息。

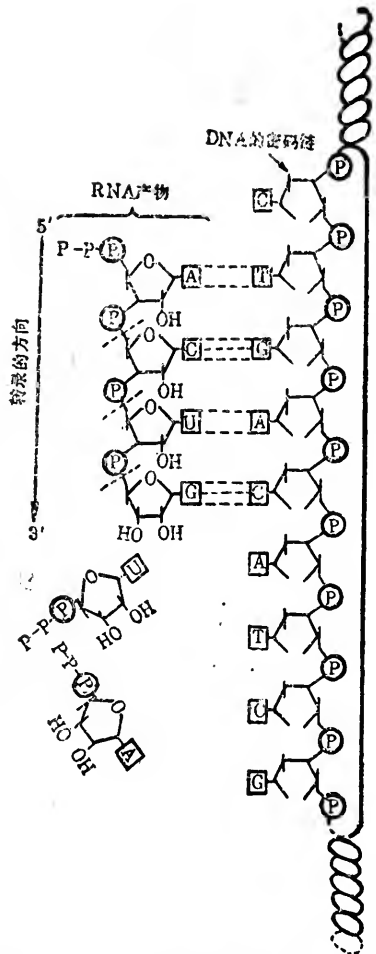


图 11-7 RNA 在 DNA 模板上生物合成

在图 11-7 中所示的初期产物在其第一个核苷基 5' 位置有一个三磷酸基，而在另一端（生长端）的 3' 位置上有一个游离的羟基。所以合成的 RNA 经酸水解后，将从这产物分子的 3'-羟基末端产生一个鸟苷分子，另外还有一个 3'(2') 尿苷酸分子、一个 3'(2') 胞苷酸分子，如果一分子磷酸没从产物 5'-末端除去，则还有一分子的腺苷四磷酸。所以，合成是 RNA 从分子的 5' 末端的方向开始的

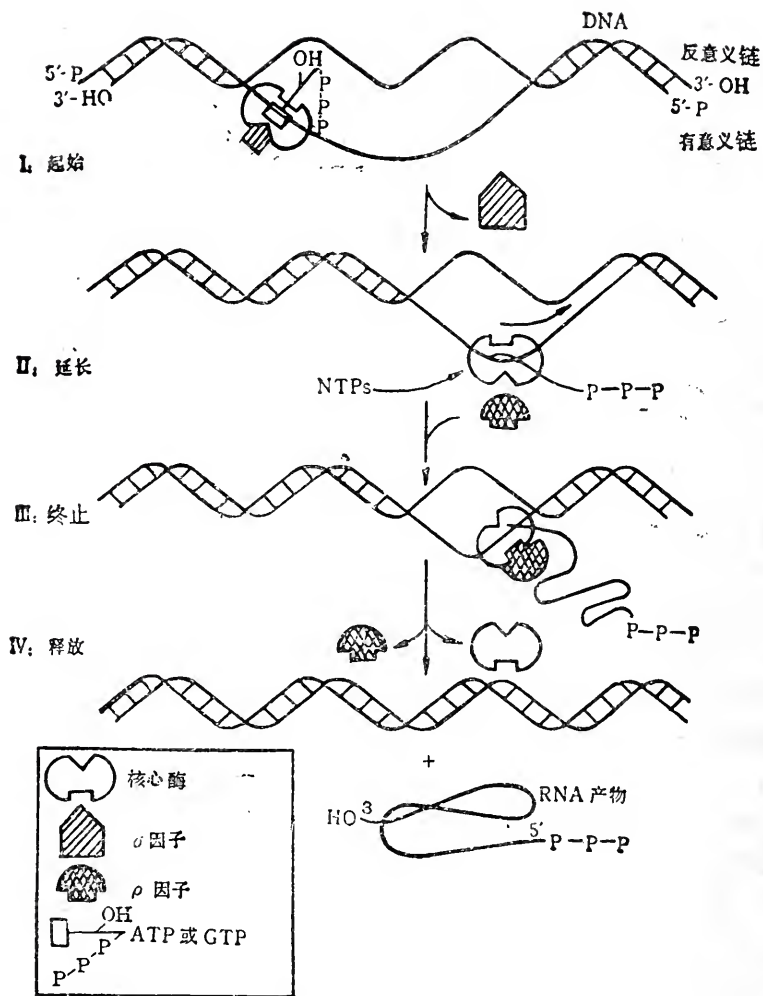


图 11-8 RNA转录过程示意图

遗传特征是通过代谢类型表现出来的。由于 DNA 在核内，蛋白质的合成主要在细胞质中，所以 DNA 不能直接控制蛋白质的合成，它必须先把遗传信息“转录”给 mRNA。mRNA 转入到细胞质后，与核蛋白体结合在一起，此时依据 mRNA 转录来的信息“翻译”成氨基酸连接顺序，以合成某种特异的蛋白质（酶）。

第三节 蛋白质的生物合成

生物体的遗传特征以密码的形式编在 DNA 分子上，表现为特定的核苷酸排列顺序，并经过 DNA 的复制，把遗传信息由亲代传递给子代，在后代的个体发育过程中，遗传信息经过转录和翻译过程，使后代表现出与亲代相似的遗传性状。所谓“转录”，就是以 DNA 分子为模板合成出与其核苷酸顺序相对应的 RNA 过程。所谓“翻译”，就是在 RNA 的控制下，根据核苷酸链上每三个相联的核苷酸决定一种氨基酸的规则，合成有一定氨基酸顺序的肽链（蛋白质）的过程。生物体内的蛋白质不断更新、不断合成。在复杂的生命活动过程中需要

具有独特结构和功能的蛋白质，相互配合，才能完成。

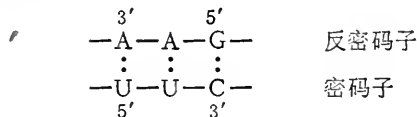
医学中的一些课题，如抗菌药物、肿瘤、病毒、免疫、遗传等都与蛋白质的生物合成有关。因此，了解蛋白质的合成，对防治疾病有重要意义。

一、参加蛋白质合成的三种核糖核酸

1. 信使核糖核酸 (mRNA) 这种 RNA 单链的长短不一，分子量在 15~200 万之间，其数量约占细胞 RNA 总量的 5~10%。它的作用是从核内的 DNA 分子上转录出遗传信息，经核孔到达核外的核蛋白体 (核糖体) 上，作为合成蛋白质的直接模板，称为“信使 RNA” (mRNA)。其分子中核苷酸的排列顺序，完全由 DNA 所决定。mRNA 分子上的每三个单核苷酸，即 3 个相邻碱基 (三联体) 组成一个单位叫做密码子 (Codon)。mRNA 中四种碱基 (A、U、C、G)，按 3 个碱基为一组，可以形成 64 种不同的组合，即可形成 64 个密码子。其中 UAA、UGA 和 UAG 三组称为终止密码子。其余 61 种密码子分别代表 20 种 α -氨基酸。色氨酸只有 1 种密码子，精氨酸却有 6 种密码子，但以 2 种和 4 种密码子代表一种氨基酸最常见 (表 11-1)。多肽链中的每个氨基酸由各种密码子所决定 (体现 1 个氨基酸信息)。如 UAU 或 UAC 代表酪氨酸，UGG 代表色氨酸等。AUG 除作为代表蛋氨酸的密码子之外，当它位于 mRNA 的启动部位时，又兼作肽链合成的启动信号，即开始合成肽链，故又称为起始密码子 (Initiation Codon)。终止密码子 UAA、UAG、UGA，在 mRNA 上表示合成肽链的终止，故又称终止信号。在 mRNA 分子上的密码子可被 tRNA 分子上的反密码子 (Anticodon) 所辨认。如色氨酸 tRNA 分子上的反密码子可辨认 mRNA 分子上的 UGG。

2. 转运核糖核酸 (tRNA) 其作用在于转运某一特定的氨基酸分子到 mRNA 分子上。tRNA 有很多种，体内 20 种氨基酸有其特定的 tRNA，一种氨基酸可有数种 tRNA。在所有的 tRNA 的 3'-端都是 (-CCA)。氨基酸可与 A (腺苷) 上 3'-OH 结合。已与氨基酸相结合的 tRNA 称为氨基酰 tRNA。与 (-CCA) 相反的一端称为反密码端，其顶端有三个单核苷酸称“反密码子”或“对码”。反密码子使 tRNA 能带着特定氨基酸按互补原则辨认 mRNA

分子中密码子位置，把氨基酸转送到一定位置。例如，苯丙氨酸 tRNA 的反密码子—A—A—G—^{3'}—^{5'}—，可以辨认 mRNA 上的密码子—U—U—C—^{5'}—^{3'}—。



在互相辨认时，密码子与反密码子的碱基，除互补关系外，其顺序正好相反。密码子第三碱基 (由 5' 端向 3' 端方向计数) 与反密码子的第一碱基配对时，互相要求不十分严格，称为不稳定配对或称摆动。因此，一种 tRNA 所搬运的同一种氨基酸有时可以结合在代表一种氨基酸的几种不同密码子上。

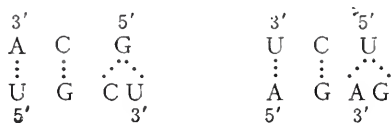


表 11-1

遗传密码表

第一碱基	第二碱基				第三碱基
5'	U	C	A	G	3'
U	苯 苯 亮 亮	丝 丝 丝 丝	酪 酪 终止 终止	半 半 终止 色	U C A G
C	亮 亮 亮 亮	脯 脯 脯 脯	组 组 谷酰胺 谷酰胺	精 精 精 精	U C A G
A	异亮 异亮 异亮 蛋、起动	苏 苏 苏 苏	门冬酰胺 门冬酰胺 赖 赖	丝 丝 精 精	U C A G
G	缬 缬 缬 缬	丙 丙 丙 丙	门 门 谷 谷	甘 甘 甘 甘	U C A G

3. 核蛋白体核糖核酸 (rRNA) 核蛋白体由大小不一的 2 个亚基所组成, 2 个亚基各由不同 RNA 分子 (rRNA) 与多种蛋白质分子共同构成。在低 Mg^{2+} 浓度下, 大肠杆菌的核蛋白体 (70S), 可分为大亚基 (50S) 及小亚基 (30S)。70S 核蛋白体的质量为 2700kd。

真核生物核蛋白体较大, 它们由 60S 大亚基和 40S 小亚基组成, 两者合成一起成 80S 核蛋白体, 其质量为 4200kd。40S 亚基含 18S RNA 与原核 16S 同源。60S 亚基含有三种 RNA, 5S 和 28S, 是原核的 5S 和 23S 的分子伙伴, 其 5.8S RNA 则为真核生物所特有。真核生物与原核生物的核蛋白体的大小亚基中 RNA 与蛋白质的种类见表 11-2。

表 11-2

核蛋白体中 RNA 和蛋白质

不同来源	核蛋白体(S)	亚基(S)	RNA(S)	蛋白质种类
真核生物	80	40	18	30~32
		60	28, 5.8, 5	36~50
原核生物 (大肠杆菌)	70	30	16	21
		50	23, 5	34

细胞质中核蛋白体一般分为两类, 一为附着于粗面内质网者主要参与清蛋白、胰岛素等分泌蛋白质的合成; 另一种游离于细胞质者主要参与细胞内固有蛋白质的合成。核蛋白体在蛋白质合成时主要起“装配机”的作用, 能够促进 tRNA 所携带氨基酸缩合成多肽。原核生物 70S 核蛋白体结构模式, 如图 11-9。

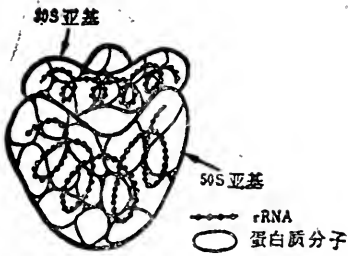


图 11-9 70S 核蛋白体

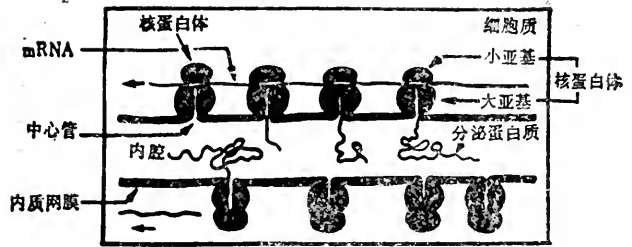


图 11-10 核蛋白体(大亚基内的中心管)

在完整的核蛋白体中，小亚基以凹面与大亚基的扁平底面相贴，而小亚基的中间分界线正与大亚基底面的沟相吻合，在大亚基中央有一中心管，新合成的肽链沿此管释放，如图 11-10 所示。

大亚基上含有肽基部位，Peptidyl Site (P位) 即与多肽 tRNA 结合的位置；氨酰基部位，Aminoacyl Site (A位)，即与氨基酰 tRNA 结合的位置。这两个部位是非特异性的，无论何种多肽 tRNA 或何种氨基酰 tRNA 均可与之结合；大亚基尚有肽基转移酶 (Peptidyl Transferase) 活性及与小亚基结合部位。在小亚基上也含有几个与其他成分相结合的部位，如与蛋白质合成启动者蛋氨酰 tRNA (在细菌是甲酰蛋氨酰 tRNA) 相结合的部位，和启动因子、mRNA 及与大亚基相结合的功能部位。

大小两个亚基的结合就是蛋白质合成的开始，换言之，只有正在进行蛋白质合成时，核蛋白体的2个亚基才结合成完整的核蛋白体，蛋白质合成一旦终止，它就解离成大小2个亚基。核蛋白体可以单独存在，即单体，也可以由直径 10~15 Å (埃) 的 mRNA 的细丝把它们串联在一起，成为合成蛋白质的功能团，即多聚核蛋白体或称多聚核糖体。多聚核蛋白体中各单体的间距并不均等，约为 300~350 Å

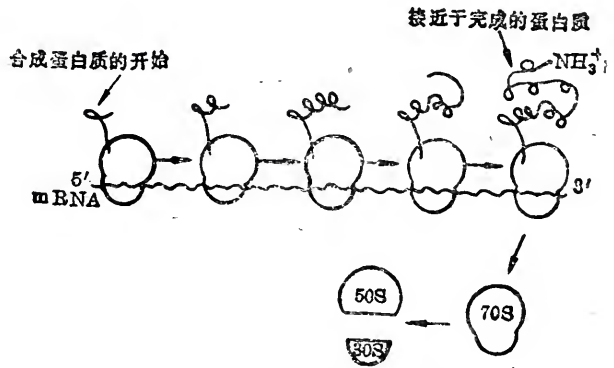


图 11-11 多聚核蛋白体

(埃)，mRNA 似穿行于大小亚单位之间的沟缝中，其中单体的数目有 3~30 个，最常见者为 3~5 个。多聚核蛋白体，如图 11-11 所示。

二、蛋白质的合成过程

蛋白质生物合成的具体步骤包括：氨基酸活化、活化氨基酸的转运、活化氨基酸在核蛋白体上的缩合。

1. 氨基酸的活化与转运 在蛋白质分子中，某一氨基酸借其所含的 $-NH_2$ 基与另一氨基酸所含的 $-COOH$ 基，互相联结形成肽键。但 $-NH_2$ 及 $-COOH$ 反应不强，必须经过活化，有 ATP 参加才能彼此相联。氨基酸的羧基，在酶的作用下，与腺苷酸 (AMP) 的磷酸以酯键相联，获得一个高能键，变为活化氨基酸。

与下,核蛋白体的大、小亚基,mRNA (mRNA 分子上有蛋白质合成的起动信号 AUG) 和一种具有“起动”作用的甲酰蛋氨酸 tRNA (fMet-tRNA_f; fMet-tRNA^{met}), 共同构成起动复合物(大肠杆菌)。形成时需要起动因子 3 (IF-3) 的促进。mRNA 以其特异的起始部位与 30S 小亚基结合。然后甲酰蛋氨酸-tRNA_f 又在起动因子(IF-2)、(IF-1)协助下,亦与 30S 小亚基结合,而形成 30S 起动复合物 (30S-mRNA-fMet-tRNA^{met}、IF-3、IF-2、IF-1、GTP)。30S 起动复合物一经形成,IF-3 即行脱落,50S 大亚基随之与其结合,形成 70S 起动前复合体 (大、小亚基、mRNA、fMet-tRNA^{met}、IF-2、IF-1、GTP)。同时,GTP 被水解成 GDP+Pi。IF-2、IF-1,亦随之脱落,如此所形成的起动复合体,为肽链延长作了准备。核蛋白体的 P 位为甲酰蛋氨酸-tRNA^{met} 分子所占据,空着的 A 位准备接受下一个氨基酰 tRNA。至此,为肽链延长准备了条件。如图 11-13 所示。

真核生物含有的起动因子比原核生物的多得多,它们之间的相互作用也复杂得多。原核生物与真核生物蛋白质合成的起动复合物形成过程有许多相似之处,但其区别见表 11-4。

表 11-4 原核与真核生物蛋白质合成起动的区别

	原核生物	真核生物
核蛋白体	完整	70S
	亚基	50S、30S
起始tRNA _f	fMet-tRNA ^{met}	Met-tRNA ^{met}
起始因子	三种	至少七种
起动复合物	1. 30S,mRNA	1. 40S, Met-tRNA ^{met}
生成顺序	2. 30S,mRNA, fMet-tRNA ^{met}	2. 40S,mRNA, Met-tRNA ^{met}
	3. 70S,mRNA, fMet-tRNA ^{met}	3. 80S,mRNA, Met-tRNA ^{met}

(2) 肽链延长: 此阶段包括进位、肽键形成 (或转肽)、脱落和移位 (Translocation) 过程。在核蛋白体大亚基上, 氨基基部位 (A 位) 可接受氨基酰-tRNA 进入 (进位), 大亚基还具有肽基转移酶活性 (转肽), 可催化肽链形成。

新进入的氨基酰-tRNA 上的反密码必与 A 位的 mRNA 密码子相符, 尚需两种延长因子, EFTu 及 EFTs。EFTu 先与 GTP 结合, 再与氨基酰-tRNA 结合成复合物, 由于 EFTu 与 GTP 结合时其构象的改变, 即能将氨基酰-tRNA 运送到 A 位, 并释放出 EFTu-GDP, 后者再与 EFTs 及 GTP 反应, 重新形成 EFTu-GTP。见延长因子循环图 11-12。值得注意的是, 除 fMet-tRNA^{met} 之外, 所有的氨基酰-tRNA 必须与 EFTu-GTP 反应后才能进入 A 位。而 P 位为甲酰蛋氨酸-tRNA^{met} 所占据。当 P 位及 A 位均有氨基酰-tRNA 并列在一起时, 在肽基转移酶的催化下, 将 P 位上的 tRNA 所携带的氨基酰 (甲酰蛋氨酸) 或肽酰转移给 A 位氨基酰-tRNA 的氨基上, 形成二肽基

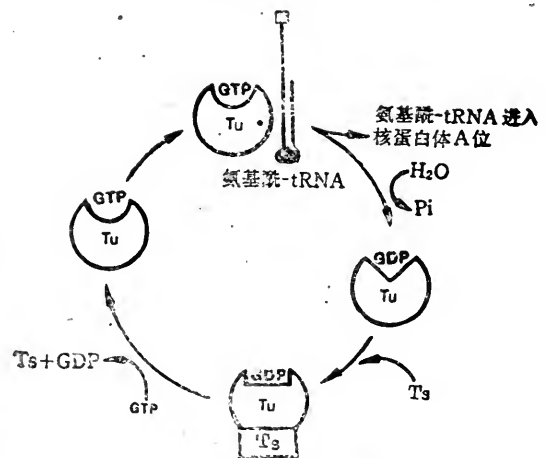
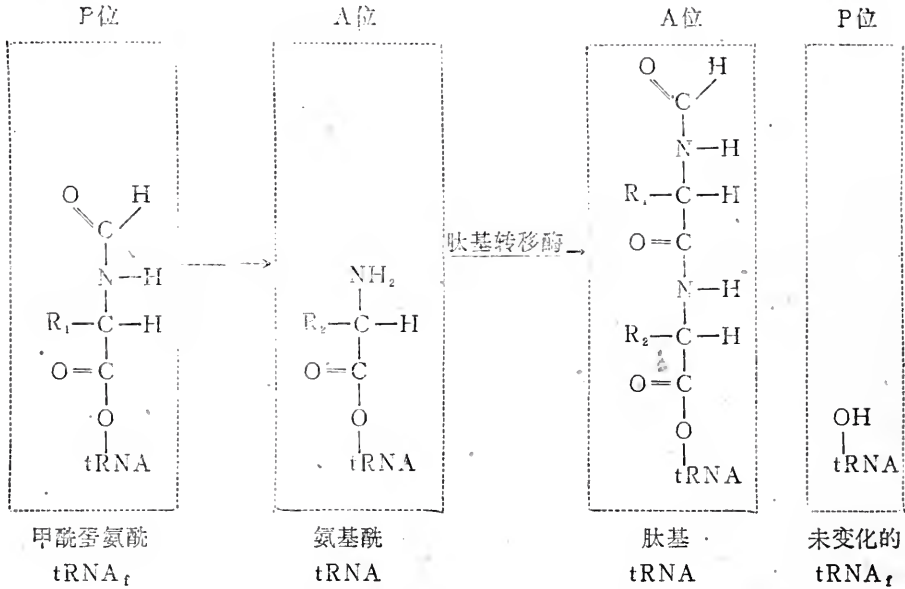


图 11-12 延长因子循环

tRNA (A位), 此时P位只有不带氨基酸的 tRNA。



在肽链延长因子 G (EFG 和移位酶) 及 GTP 作用下, 不带氨基酸的 tRNA 脱离 P 位 (脱落), 肽基 tRNA 从 A 位移到 P 位 (移位), 此时核蛋白体沿 mRNA 从 5'→3' 方向挪动相当于一个密码子的距离, 使下一个反密码子 (氨基酰-tRNA) 能准确地定位在 A 位 (即空 A 位)。以后肽链上每增加一个氨基酸残基, 即按新的氨基酰-tRNA 进入 A 位, 形成新的肽链 (转肽)。转肽后 P 位上的 tRNA 脱落 (不带氨基酰的 tRNA 从 P 位脱落); 核蛋白体移动的同时, 原处于 A 位的肽链 tRNA 随之移到 P 位 (移位)。按进位、转肽、脱落、移位的反复重复, 直至肽链增长到一定的长度, 核蛋白体移到 A 位出现 mRNA 上终止信号为止。

(3) 终止: 终止因子又称释放因子 (Release Factor, RF) 可识别出现于 A 位上 mRNA 的终止信号 (UAA、UGA、UAG), RF₁ 可识别 UAA 或 UAG, RF₂ 可识别 UAA 或 UGA, 这类蛋白质识别具有较高特性的三个核苷酸 (密码子) 的顺序。

终止因子与终止信号结合时, 肽基转移酶可使 P 位上 tRNA 所携带的多肽链与 tRNA 之间的酯键水解, 多肽链从核蛋白体及 tRNA 上释放下来。

最后, 核蛋白体与 mRNA 分离。同时, 携带最后一个氨基酸的 tRNA 也自行脱落, 核蛋白体解离为大、小两个亚基, 重新进入核蛋白体循环。游离的多肽链, 会自动盘绕成特殊立体结构的蛋白质。

图 11-13 表示的只是单个核蛋白体循环, 实际上在细胞内合成蛋白质时并非单个核蛋白体, 而是多个核蛋白体聚在一起形成多聚核蛋白体。开始合成蛋白质时, 核蛋白体先附着在 mRNA 的一端 (起始部位), 然后沿着 mRNA 链不断移动, 根据 mRNA 所携有的信息, 连续接受带有氨基酸的各种 tRNA, 即由上述 tRNA 辨认, 并译出 mRNA 上的密码子, 每译一个新的密码子, 就进入一个带有氨基酸的新的 tRNA, 并构成多肽链。当这一核蛋白体移动到足够远的位置, 大约 40 个核苷酸距离时, 另一核蛋白体又可以附于这一 mRNA 的起始部位, 每当一个核蛋白体向前移动一个密码子的位置, 肽链上即增加一个新的氨基酸残基, 移动过程也就是翻译过程; 核蛋白体不断移动, 肽链不断加长; 接近终止信号时, 翻译过程

即告结束。上述的蛋白质合成的模式过程，主要介绍大肠杆菌的蛋白质合成过程。除某些细节外，原核和真核生物的肽链延长过程是大致相同的。细菌中发挥起动作用的是甲酰蛋氨酸-tRNA，而哺乳动物发挥起动作用的是蛋氨酸-tRNA。合成后的多肽链，还需要进一步经加工或修饰，抑或组成亚基聚合，才能转变为具有正常生理功能的蛋白质，见蛋白质合成模式图11-13。

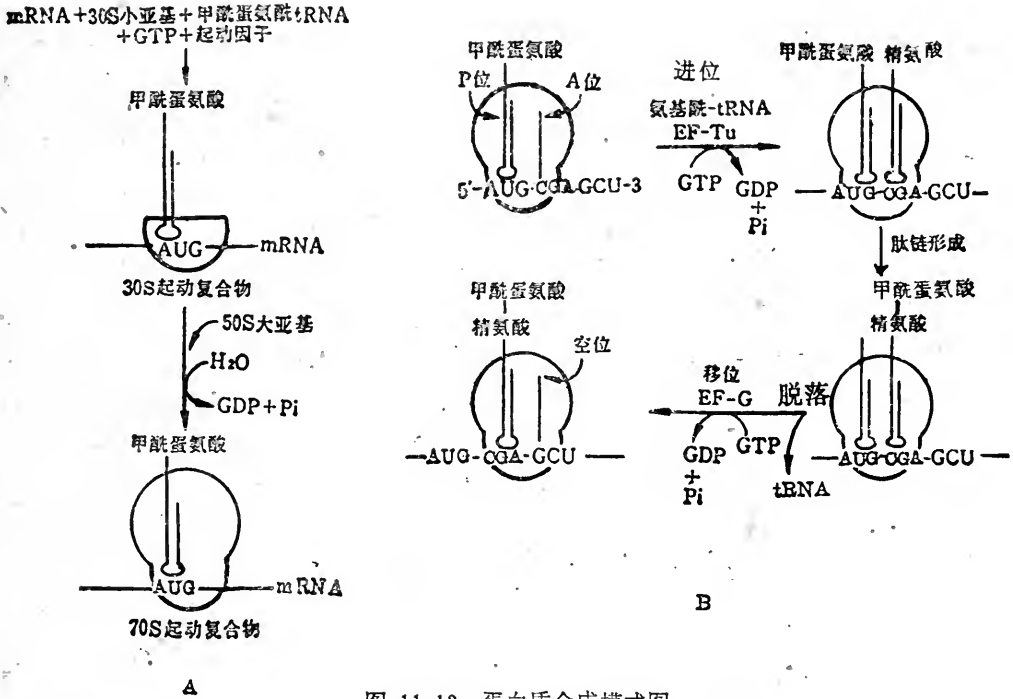


图 11-13 蛋白质合成模式图
A. 起动复合物形成 B. 肽链延长

三、蛋白质生物合成后的加工

从核蛋白体释放出来的多肽链，其分子结构，多数都不具有正常的生理功能，还需要进一步修饰 (Modification)，改变结构，才能转变为具有生物活性的蛋白质，称为翻译后加工。蛋白质的立体结构是由一级结构决定的。合成后的肽链即自行卷曲和折叠，并借助于次级键维持其一定空间结构。由于多肽链种类不同，其合成后的加工方式亦不相同。

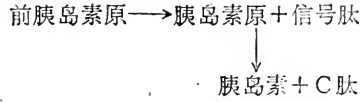
1. 二硫键的形成 在 mRNA 分子上无胱氨酸的密码子，多肽链中的二硫键是在肽链合成后，通过肽链的卷曲和折叠，使分子的半胱氨酸的-SH 基可以互相靠拢，经酶促反应氧化而成二硫键。

2. 多肽链中氨基酸残基侧链的修饰 蛋白质分子的某些氨基酸残基，不是遗传密码所直接编码的，如胶原中存在许多羟脯氨酸残基和羟赖氨酸残基，是由脯氨酸及赖氨酸侧链经羟基化而形成的。

3. 连接辅基 糖蛋白的糖链，是在肽链合成后，通过糖苷转移酶的催化逐步加上去的，如血红蛋白。脂蛋白等也是在肽链合成后再与相应的辅基结合而形成的结合蛋白。

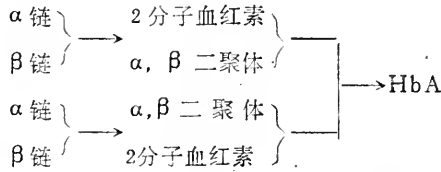
4. 水解修剪 某些肽链合成后需经特殊的酶水解切除一段肽链后才能显示生物活性，如

前胰岛素原的加工除了切去信号肽外，还要除去内部的连接肽（C肽）。



5. 肽链的磷酸化、乙酰化、甲基化 肽链的磷酸化，如磷酸化酶；乙酰化，如组蛋白；甲基化，如肌肉蛋白质等。

6. 亚基聚合 许多功能复杂的蛋白质，由两条以上肽链通过非共价键聚合成多聚体，才具有生物活性。这些聚合往往有一定顺序，前一步聚合可促进后一聚合步骤的进行，如成人血红蛋白（HbA）由两条 α 链、两条 β 链及四个血红素分子所组成，其聚合过程如下：



总结以上所述，细胞内的 DNA 蕴藏着全部遗传信息，它借着一定密码，将某一部分遗传信息转录给 mRNA；后者又经过一系列翻译过程，合成特定的蛋白质。简化如下图 11-14。

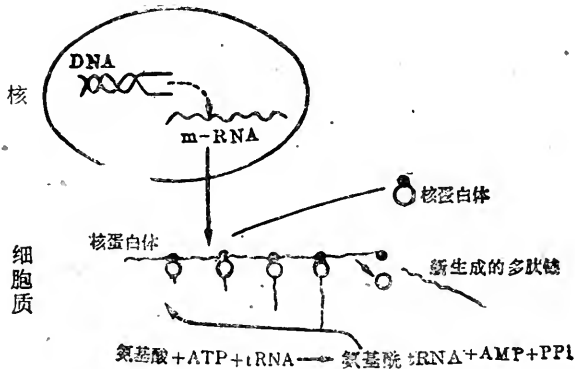
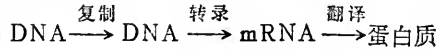


图 11-14 蛋白质合成

第四节 蛋白质、核酸的生物合成与医学的关系

蛋白质是一切生命活动的物质基础，当蛋白质的合成出现障碍时，生命活动则直接或间接地受到严重影响。如用抗菌药物抑制病原微生物的蛋白质合成，可使其生长及繁殖发生障碍。又如促进人体的蛋白质生物合成有利于病后恢复，只要个别蛋白质合成出现异常，即有可能影响人体的代谢，对人体的健康造成不良后果，可见蛋白质的生物合成与医学的关系十分密切。

一、分子病

蛋白质生物合成的信息系统包括 DNA 和 mRNA。DNA 分子如有缺陷，则细胞内 RNA

与蛋白质的合成都会发生异常，器官的结构与功能随之变异。DNA 分子的异常，可随个体繁殖而传给后代，分子病即属此类。分子病是指某种蛋白质分子一级结构的氨基酸排列顺序与正常有所不同的遗传性疾病。如镰刀形红细胞性贫血，此型贫血是由于合成血红蛋白的基因异常所造成的。现已知有一百多种突变基因分别影响 α 链和 β 链（血红蛋白是由四个多肽链形成的，其中两条 α 链、两条 β 链）某一位置上的氨基酸发生改变，而形成各种血红蛋白病。HbS 的基因突变就是 DNA 分子一个碱基对的改变，即 DNA 分子中 T-T 变为 A-A，简言之，异常 DNA 分子以 A (CAT) 取代正常 DNA 分子中的 T (CTT)。DNA 分子某结构基因核苷酸序列异常，必导致转录和翻译的改变，引起血红蛋白 β 链上谷氨酸残基，被缬氨酸的残基所代替，这一细微的变异，即可造成严重的后果。

表 11-5 HbA 与 HbS 的 β 链上氨基酸的异常

正 常	镰 状 贫 血
DNA...GGG—CTT—CTT...	...GGG—CAT—CTT...
mRNA...CCC—GAA—GAA...	...CCC—GUA—GAA...
HbA...脯...谷...谷...	HbS...脯...缬...谷...

患者红细胞在静脉中，由于氧分压低，其中的血红蛋白易形成结晶而使红细胞呈镰刀状。因此，红细胞易破碎而导致贫血。

二、蛋白质生物合成的阻断剂

蛋白质生物合成的阻断剂很多，其作用部位各不相同。或作用于翻译过程，如某些抗菌素能与核蛋白体结合，从而妨碍翻译过程，四环素、链霉素可与小亚基结合，而氯霉素则能与大亚基结合。亚基被结合则核蛋白体的正常功能受到影响，由此直接使翻译过程发生障碍；或造成翻译错误，如链霉素，将某一氨基酸密码子误译成另一氨基酸，因而不能合成具有正常功能的蛋白质。有的阻断剂作用于转录过程，对蛋白质的合成间接产生严重影响。也有的作用于复制过程（如多数抗肿瘤药物），它们由于能影响细胞分裂而间接影响蛋白质的生物合成。

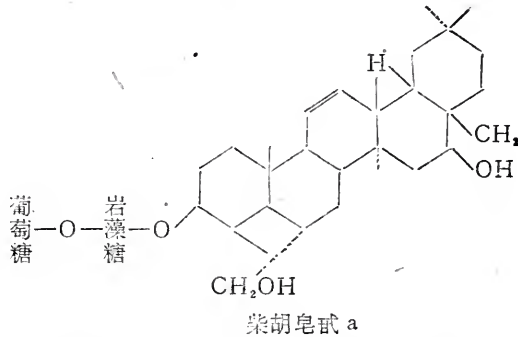
近年来还发现细菌毒素可以抑制蛋白质的生物合成，如白喉毒素对人及其它哺乳动物的毒力极强，在哺乳动物体内含有特异的抑制肽链延长因子活性的物质，从而强烈地抑制蛋白质的生物合成。天门冬酰胺酶也是蛋白质合成的阻断剂。蛋白质合成需要 L-天门冬酰胺为原料，可在正常组织内自行合成，而肿瘤细胞却不能合成，需要由外界供给。注射 L-天门冬酰胺酶，肿瘤组织因缺乏足够的天门冬酰胺的供给，可使其生长停止或减慢。反之，对正常组织则影响较小。这一方法，已应用于临床医治白血病。

第五节 中药对 DNA、RNA 及蛋白质合成的影响

一、柴胡皂甙

应用柴胡皂甙 a、c、d 混合物 (3:2:2) 能明显地促进大鼠肝切片的蛋白质合成。有的

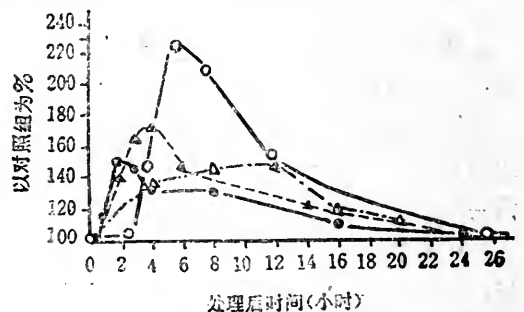
学者以柴胡皂甙进行研究，见有大鼠体重减轻，但肝脏重量增加，认为该皂甙具有类似糖皮质激素的作用。糖皮质激素可促进肌肉、皮肤、骨骼等蛋白质分解，然而在肝脏中反而能促进蛋白质合成，柴胡可使 ^{14}C -亮氨酸掺入，蛋白质明显增加，柴胡皂甙结构式如下：



胰提取液中加入小肠提取液所引起的蛋白质活化反应中，当加入柴胡热水提取液时，可强烈地促进蛋白酶活化，随柴胡提取液的添加量而增加，于电泳区带中可观察到有抑制蛋白酶活性部分。实验结果表明，小鼠小肠中并未检测出非特异性的蛋白酶活性，但存在胰蛋白酶原的活化因子。

二、人 参

在研究人参对蛋白质代谢影响时，以放射性乳清酸向大鼠肝细胞核的 RNA 掺入为指标。结果发现人参对其掺入有 50~60% 的促进作用。进而对其活性组成部分进行分离和精制，获得部分精制物 F_3 (含皂甙量约为 50%) 及精制物 F_4 (含皂甙量为 92%)，对上述两种精制物的研究结果如下：上述两种精制物有促进核 RNA 的合成作用，增加核蛋白体及 mRNA 的合成，激活 RNA 聚合酶的活性，使细胞内核蛋白体增加；尚有增加蛋白质的合成能力，并有明显的促进放射性 ^{14}C -亮氨酸向血清蛋白 (清蛋白、 α 、 β 、 γ -球蛋白) 的掺入作用。长期经口给药(四周)，于电镜下可观察到粗面内质网明显增加。以超速离心分离的膜结合型核蛋白体亦显著增加。如图 11-15 所示。



●：RNA聚合酶活性 ○：核蛋白体RNA的合成
▲核RNA的合成 △血清蛋白的合成

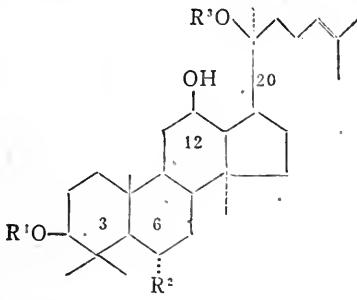
图 11-15 大鼠给予 F_3 及 F_4 对各种酶活性的变化

故将上述 F_3 及 F_4 称为蛋白质合成促进因子 (人参活素, Prostisol), 并已证明其活性成分为人参皂甙 Rb-1、Rb-2、Rc、Re 及 Rg-1 等, 其化学结构见下表 11-6。

Rb-1 可使 RNA 聚合酶活性增加, 特别是 RNA 聚合酶 I (rRNA 聚合酶) 及 RNA 聚合酶 II (mRNA 聚合酶) 在 2~4 小时活性明显增加, 但对 RNA 聚合酶 III (tRNA、5S RNA 聚合酶) 却全无影响。Rb-1 对 ^{14}C -亮氨酸掺入血清蛋白的作用最强。Rb-2、Rc、Rg-1 能明显地增加大鼠骨髓细胞 DNA、蛋白质合成。对 ^3H -乳清酸掺入大鼠肝细胞核 RNA, Rb-1 有促进作用, Rc 则使之减少, Rg-1 对其掺入作用则无影响。人参皂甙可使肝中游离的非必

表 11-6

人参皂甙的种类及其化学结构



	R ¹	R ²	R ³
20 S-Protopanaxadiol*	H	H	H
20-S-Protopanaxatriol**	H	OH	H
Ginsenoside			
Ra- ₁	Glc- ² Glc	H	Xyl- ⁴ Ara(p)- ⁶ Glc
Ra- ₂	Glc- ² Glc	H	Xyl- ² Ara(f)- ⁶ Glc
Rb- ₁	Glc- ² Glc	H	Glc- ⁶ Glc
Rb- ₂	Glc- ₂ Glc	H	Ara(p)- ⁶ Glc
Rb- ₃	Glc- ² Glc	H	Xyl- ⁶ Glc
Rc	Glc- ² Glc	H	Ara(f)- ⁶ Glc
Rd	Glc- ² Glc	H	Glc
Re	H	Rha- ² Glc-O	Glc
Rf	H	Glc- ² Glc-O	H
Rg- ₁	H	Glc-O	Glc
Rg- ₂	H	Rha- ⁶ Glc-O	H
20-Gluco-Rf	H	Glc- ² Glc-O	Glc
Rh- ₁	H	Glc-O	H
Notoginsenoside***			
R ₁	H	Xyl- ² Glc-O	Glc
R ₂	H	Xyl- ² Glc-O	H
R ₃	H	Glc- ⁶ Glc-O	H
R ₄	Glc- ₂ Glc	Glc- ⁶ Glc- ⁶ Xyl-O	H
R ₅	(Glc) ₂ -Xyl	Glc- ⁶ Glc-O	H

注: * 原人参二醇 ** 原人参三醇 *** 人参三七皂甙

需氨基酸(丙氨酸、甘氨酸、谷氨酸)及微粒体中的蛋白质浓度增加。如上所述,人参皂甙有促进血清蛋白的合成,提示对低蛋白血症有改善作用。

三、大黄、黄连

大黄味苦,性寒。能泻实热,下积滞,行瘀解毒。主要含蒽醌衍生物,其含量为3~5%,一部分为游离状态,如大黄酸(Rhein)、大黄素(Emodin),尚含有结合状态的,如大黄酸-8-葡萄糖甙(Rhein-8-mono-β-D-glucoside)。

大黄酸和大黄素对金黄色葡萄球菌的核酸及蛋白质合成有较强的抑制作用,并在剂量上呈平行的关系。叶酸能拮抗大黄素、大黄酸对金黄色葡萄球菌的核酸合成的抑制作用,可能是通过影响叶酸的酶系统,从而抑制核酸的合成进而阻碍蛋白质合成而影响细菌的生长。大黄素、大黄酸对无细胞系统DNA的生物合成有抑制作用,大黄素可与DNA结合成复合物

从而干扰 DNA 的模板功能。大黄的抗菌作用,可能由于它能与 DNA 结合,抑制 DNA、RNA 和蛋白质的生物合成有关。

黄连味苦,性寒。能泻火、解毒、清热,主要含有小檗碱(Berberine)。经研究证明,小檗碱能以单分子插入小牛胸腺的 DNA 双股螺旋中形成复合物。还能诱导酵母 *Saccharomyces Cerevisiae* 突变,生成线粒体呼吸功能减弱的菌落,可能由于小檗碱插入质粒环状 DNA,从而抑制 DNA 复制及转录所致。近年来发现小檗碱可在体外抑制肉瘤 180 细胞的 DNA、RNA、蛋白质合成的原发作用。

四、几种具有抗癌作用的中药对核酸、蛋白质的影响

1. 野百合 野百合中含有野百合碱(Monocrotaline),具有清热、利湿、解毒作用。野百合碱及其类似化合物,在体内转变为相应的双稠吡咯啉衍生物,可以选择地烷化细胞 DNA 分子上的特定区域,即与 DNA 分子发生交叉联结,阻止细胞 DNA 合成期(S期)进入有丝分裂期(M期);野百合碱还可使果蝇的性染色体发生畸变或断裂,产生拟似于电离辐射的各种生物学效应。野百合碱嵌入 DNA 分子的特定部位并与其形成复合体,抑制 DNA 的复制与转录;还可作用于核蛋白体以干扰蛋白质的生物合成。由于癌细胞对野百合碱具有较高的敏感性,可迅速而明显地产生上述效果。但药物对正常肝细胞也有损伤。

2. 喜树 喜树味苦,性寒有毒,抗癌,主治多种癌症。含有多种生物碱,其中有抗癌活性的有喜树碱(Camptothecine),喜树碱中抗癌的主要基团为 α -羟基-内酯环。尚有喜树次碱(Venolenpine)、去氧喜树碱(Deoxycamptothecine)等。喜树碱主要作用于细胞 DNA 合成期(S期),使S期的细胞致死,对 DNA 合成前期(G_1 期)和后期(G_2 期)亦有作用,但不如S期细胞明显,尚可延缓 G_2 期进入核分裂期(M期)。高浓度时,它可抑制核的有丝分裂。对休止期(G_0 期)细胞无作用。喜树碱首先抑制癌细胞的 DNA 聚合酶,继而影响 DNA 的生物合成。亦可直接破坏 DNA 或先与 DNA 结合,使 DNA 易受内切酶的攻击,进而使 RNA 和蛋白质合成受到阻止。喜树碱对恶性细胞的影响大于正常细胞,此点对肿瘤疾病的治疗是有利的。

3. 长春花 长春花味微苦,性凉有毒,有抗恶性肿瘤作用。已分离出 70 余种生物碱,具有抗癌活性的,如长春碱(Vinblastine; VLB)、长春新碱(Vincristine; VCR)等。艾氏腹水癌小鼠给予长春碱(2mg/kg)时,即能减少 ^3H -尿嘧啶核苷酸掺入癌细胞 RNA。由体外试验得知,药物与艾氏腹水癌细胞经 1 小时温育后, ^3H -尿嘧啶核苷酸掺入 RNA 亦明显被抑制,以长春碱的作用最强, $2 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ 时即产生显著抑制。对癌细胞核仁的 DNA 合成的抑制作用比非癌细胞核仁的 DNA 要强。患慢性粒细胞性白血病及白血病性肉瘤(Lekosarcoma)病人的白细胞与浓度为 $0.5 \sim 1.0 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ 的长春新碱接触后, ^3H -胞嘧啶核苷掺入该白细胞的 RNA 和 DNA 均受抑制。长春碱和长春新碱尚能抑制艾氏腹水癌细胞的 DNA 指导的 RNA 聚合酶。

4. 蓖麻籽 蓖麻籽味甘,辛,有毒。用于抗癌的为蓖麻毒素(Ricin),又称蓖麻毒蛋白,分子量为 60,000,是一种糖蛋白。蓖麻毒蛋白对小鼠艾氏腹水癌、肝癌、肉瘤 S_{180} 及白血病等动物移植性肿瘤均有一定治疗作用。蓖麻毒蛋白可强烈抑制癌细胞的蛋白质合成,中等强度抑制 DNA 合成,对 RNA 的合成抑制较轻微。蓖麻毒蛋白有两条肽链借—S—S—键相联,当其发挥作用之前有一裂解过程,裂解后释放出 A 链和 B 链, A 链称为效应链(Effec-

to mer), B链称为结合链(Haptomes)。B链可与细胞表面的糖类受体结合,把游离的A链或整个毒蛋白分子通过质膜带入胞浆与核蛋白体60S亚基发生作用,抑制氨基酰-tRNA与核蛋白体结合,从而抑制蛋白质合成,导致细胞死亡。

5. 猪苓味甘,性平。菌核含麦角固醇,水溶性多聚糖化合物—猪苓聚糖I(Gu-1),有抗癌作用。应用 ^3H -TdR掺入的放射自显影法表明,猪苓提取物(757)能抑制肉瘤S₁₈₀、腹水瘤细胞内DNA的合成,影响瘤细胞的增殖。用猪苓提取物(757)治疗肺癌、食道癌等均取得一定疗效,初步认为“757”有抗肿瘤作用及提高机体免疫功能,尚无不良反应。

*五、复方中药益气通络丹对核酸和蛋白质的影响

应用益气通络丹(补阳还五汤加减)分别观察对 ^3H -脱氧胸苷(^3H -TdR)和 ^3H -亮氨酸掺入小白鼠各组织器官DNA和蛋白质的影响。实验结果揭示,益气通络丹对睾丸、胸腺、胰腺的DNA的合成分别提高达185%、152.5%、106.3%;同时,肾上腺、睾丸、胰腺的蛋白质的合成分别为151.8%、84.9%、48.0%。在益气通络丹的作用下,对免疫组织器官DNA、蛋白质合成的影响:淋巴结、脾、胸腺,其DNA的合成分别提高163.1%、87.0%、152.5%;淋巴结、胸腺的蛋白质合成分别提高55.6%、35.1%。益气通络丹使肺和心脏DNA合成分别提高103.4%、148.2%,其肺蛋白质合成提高42.2%。

益气通络丹可使多种组织内DNA、蛋白质合成增加,调节和控制机体的新陈代谢,使之维持最佳活力。提高机体免疫功能,增强机体的抗病力。

第十二章 代谢调节

人体的物质代谢是由许多相关而复杂的代谢途径所组成。在生理条件下，它们能互相配合有条不紊地进行着各自特有的酶促化学反应。并能适应内外环境的变化而及时地改变反应速度，以维持动态平衡，表现在血液中一些化学成分的浓度保持相对恒定。这主要是由于体内存在着一整套精确而有效的代谢调节机构。一旦这种调节机构发生异常，就会出现代谢紊乱而导致疾病。

代谢调节是指细胞内的代谢速度按照生物生长需要而改变的机制，它是生物在长期进化过程中为适应环境需要而逐步形成的。进化程度愈高的生物，其调节机构愈复杂。最原始的调节方式为单细胞微生物的细胞内代谢调节，它是通过代谢物浓度的改变来影响细胞内酶的活性和数量，从而改变合成或分解过程的速度来实现的，称细胞或分子水平调节，这类调节为一切调节的基础。随着生物进化为多细胞生物，出现了内分泌腺，它所分泌的激素作用于靶细胞，可改变酶的结构或数量，从而调节代谢反应的方向和速度，称激素水平的调节。高等动物则不仅有完整的内分泌系统，还有功能复杂的神经系统。在中枢神经系统支配下，通过神经递质对效应器发生直接影响，或通过神经激素改变某些内分泌腺的激素分泌来对整体的代谢进行综合调节。内外环境的变化可通过这种神经-体液调节来影响代谢速度。上述三个水平的代谢调节方式，在高等动物及人体都存在。

有关激素对糖、脂类、蛋白质代谢的调节已分别在相应章节中阐述。本章在复习糖、脂类、蛋白质代谢相互关系的基础上，重点介绍细胞水平的调节（包括酶活性的调节和基因表达的调控）以及激素调节的机理。

第一节 糖、脂类和蛋白质代谢的相互关系

生物体内的物质代谢是一个完整而统一的过程。各种代谢途径密切联系，相互制约。今以糖、脂类和蛋白质代谢之间的相互关系为例说明。它们是通过代谢中间产物，如丙酮酸、乙酰辅酶A、草酰乙酸和 α -酮戊二酸等来实现的。如图12-1所示三羧酸循环是三者互相转化的中心环节。

从图12-1可见，糖代谢和脂肪代谢的中间产物可转变成蛋白质分子中的非必需氨基酸。蛋白质的分解产物 α -酮酸则能转变成糖或脂类。糖分解代谢的重要中间产物乙酰辅酶A是合成非必需脂肪酸与胆固醇的主要原料；糖分解的另一中间产物3-磷酸甘油醛又能转变成 α -磷酸甘油参与脂肪合成。因此，糖在体内可转变成脂肪和胆固醇。脂肪分解成甘油，后者通过糖异生作用可转变成糖。但这仅占甘油三酯的极小部分。而脂肪酸代谢的主要产物乙酰辅酶A转变成丙酮酸的量较少，故脂肪难于净转变为糖。这些都反映了糖、脂类和蛋白质之间的相互转化过程。

必须指出，糖、脂类和蛋白质之间的转化是有条件的。例如，只有糖供应充分时，才能大量转变成脂类。各代谢物之间的转化程度也是有明显差异的，如糖容易转变成脂肪。反之

脂肪转变成糖是有限的。

糖、脂类和蛋白质之间，不仅有相互转化的一面，还存在着相互影响和制约的另一面。在生理情况下，人体所需能量主要由糖的氧化供给，其次才由脂肪和蛋白质提供。如糖代谢发生障碍，引起供能不足，则脂肪和蛋白质分解代谢必然加速，以保证人体能量需要。其结果是体内脂肪和蛋白质过度消耗，脂肪大量分解，产生酮体过多，引起酸中毒。糖代谢发生障碍，引起供能不足，还可影响蛋白质合成代谢及其分解转变成尿素的过程。

此外，核酸与糖、脂类、蛋白质代谢也相互联系，相互制约，互相转化。体内许多游离核苷酸在代谢中起着重要作用。如 ATP 是能量和磷酸基团转移的重要物质，GTP 参与蛋白质的生物合成，UTP 参与多糖的生物合成，CTP 参与磷脂的生物合成。体内许多辅酶或辅基含有核苷酸组份，如辅酶 A、辅酶 I、辅酶 II、FAD 等。核苷酸的嘌呤和嘧啶环是由几种氨基酸参与合成的。核苷酸的核糖又是从糖代谢的磷酸戊糖通路而来的。核酸和蛋白质生物合成的关系更为密切，而核酸的生物合成又需要许多蛋白质因子参与。可见体内的物质代谢是一个完整而统一的过程。

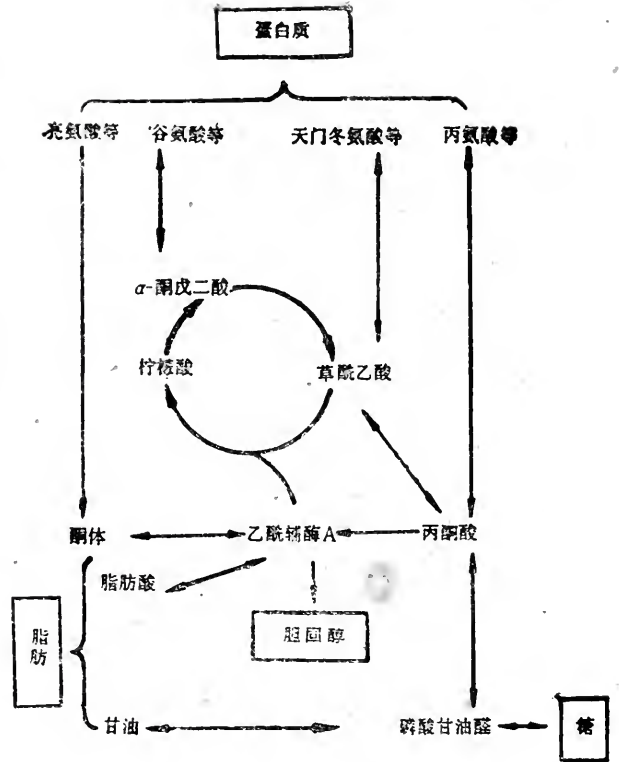


图 12-1 糖、脂类和蛋白质代谢的相互关系

第二节 细胞水平的调节

活细胞的一个重要特征，是它对细胞内外信号和刺激可作出灵敏的应答并进行自我调节。这些信号包括神经、激素、代谢物、离子、药物、光量子等。当遇到信号时，细胞可通过调整酶活性水平、基因表达水平、给出正调节（激活）或负调节（抑制），以维持内环境相对稳定。

一、酶活性的调控

酶在细胞内有一定的布局，催化某一代谢途径的酶往往组成一个酶系统而分布在细胞内的特定部位。例如，糖酵解、磷酸戊糖通路和脂肪酸合成的酶系存在于胞液；三羧酸循环、脂肪酸 β-氧化和氧化磷酸化的酶系存在于线粒体；核酸合成酶系大部分在细胞核。这样的隔离分布为细胞水平的调节创造了有利条件，使某些调节因素可专一地影响细胞某一组分中的酶活性。一些离子或代谢物在细胞各组分之间的“穿梭移动” (Shuttle) 也可改变细胞不同组分的某些代谢速度。例如 Ca^{2+} 从肌细胞线粒体中释出，可促进胞液中的糖原分解， Ca^{2+} 进

入线粒体则有利于糖元合成。

体内某代谢途径的速度改变，往往只取决于多酶系统中的某些酶，甚至某一个关键酶(限速酶)活性的变化。这些酶通常只能催化单向反应，其酶活性的改变不但可影响整个酶系的酶促反应总速度，甚至可改变代谢方向。例如，糖酵解过程有十一种酶参与，其中己糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶是限速酶。当细胞内 ATP/AMP 的比值增加，则可抑制上述三种酶，从而降低糖酵解的速度；同时通过激活果糖-1, 6-二磷酸酶，又可加速糖异生作用。因此，改变某些关键酶或限速酶的活性是细胞水平代谢调节的基础。

酶活性的调控主要有两种方式：一种是对酶结构的调节，一般在数秒或数分钟内完成。它是通过酶分子结构的改变来实现的调节。另一种是对酶数量的调节，它是需经数小时甚至数十小时才能实现的迟缓调节。主要是通过基因表达的调控影响酶分子合成或影响酶分子降解的速度来改变细胞内酶含量以调节代谢速度。

(一) 反馈抑制的概念 (图 12-2)

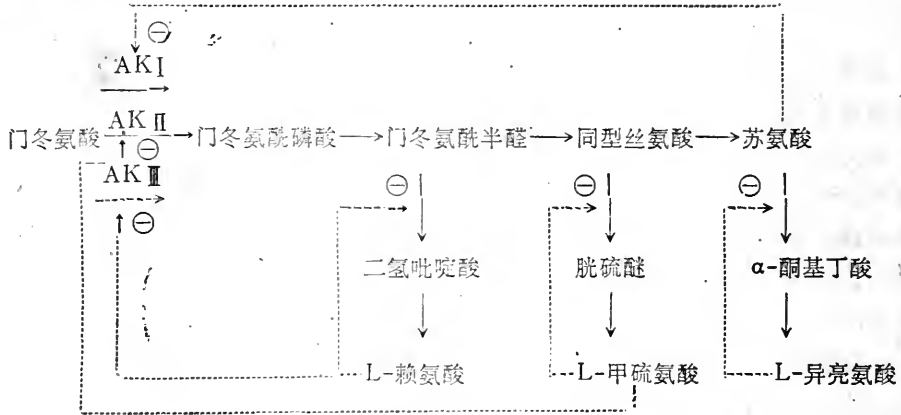


图 12-2 门冬氨酸代谢调节简图

反馈抑制主要是指反应系统中最终产物对初始反应的酶活性的抑制作用。当最终产物积累到一定量时，可使反应速度减慢；反之，最终产物消耗时，反应速度又加快。如此不断地调节，以维持平衡，犹如恒温调节控制，故称反馈控制。

反馈抑制有多种方式，例如，在大肠杆菌内苏氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸和赖氨酸均由门冬氨酸经不同分支途径合成。这些途径可通过三种形式的反馈抑制相互配合构成统一体。

1. 最终产物分别对初始反应的同工酶进行反馈抑制 如苏氨酸和赖氨酸能分别抑制大肠杆菌中门冬氨酸激酶 AKI 和 AKIII，AKII 则受到甲硫氨酸的阻遏。

2. 最终产物反馈抑制合成途径中的分支反应的酶活性 如赖氨酸抑制从门冬酰半醛转变成二氢吡啶酸；甲硫氨酸抑制同型丝氨酸转变成胱硫醚；异亮氨酸抑制苏氨酸转变成α-酮基丁酸的分支代谢反应。

3. 最终产物的顺序反馈抑制 如最终产物异亮氨酸的堆积，抑制苏氨酸脱氨酶，引起苏氨酸堆积，后者又进一步抑制 AKI 的活性。

最终产物对初始反应的反馈抑制，可避免生成过多的中间产物，消耗过多的 ATP，在代谢控制上是经济有效的措施。

(二) 变构效应物的调节

1. 变构调节的概念 最终产物对初始反应进行反馈抑制是通过代谢途径中分布在反馈抑制点上的一类变构酶 (Allosteric Enzyme) 而实现的。它们可受代谢物 (包括最终产物、中间产物及其它途径代谢物) 的影响, 而发生构象改变, 从而改变酶活性。凡能使酶分子发生变构的物质, 称变构效应物。如变构后, 导致酶活性抑制, 称变构抑制剂。反之称变构激活剂。例如, 胞苷三磷酸 (CTP) 是门冬氨酸转氨甲酰基酶 (ATCase) 的变构抑制剂, ATP 是 ATCase 的变构激活剂。

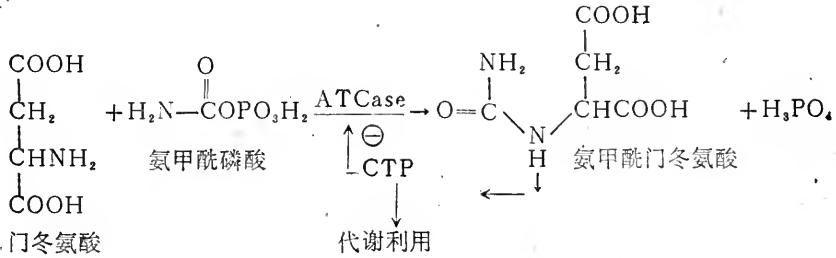


表 12-1 是糖酵解、三羧酸循环、糖异生和脂肪酸合成代谢中某些变构酶的主要变构剂。
表 12-1 糖代谢和脂肪酸合成代谢中的一些变构酶及主要变构剂

酶类	变构抑制剂	变构激活剂	酶类	变构抑制剂	变构激活剂
糖酵解			糖异生		
己糖激酶*	G-6-P	ADP、AMP、	丙酮酸羧化酶	AMP	乙酰CoA、ATP
磷酸果糖激酶	ATP、柠檬酸	F-6-P	果糖-1,6-二磷酸酶		
丙酮酸激酶	ATP、乙酰CoA	FDP	脂肪酸合成		
三羧酸循环			乙酰CoA羧化酶	长链脂酰CoA	柠檬酸、异柠檬酸
柠檬酸合成酶	ATP、长链脂酰CoA	AMP			
异柠檬酸脱氢酶	ATP	ADP、AMP			

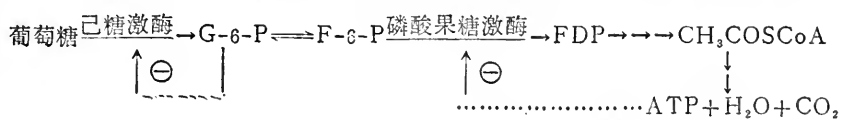
* 不包括葡萄糖激酶。

由表 12-1 可见, 同一代谢物对不同变构酶具有不同效应。如柠檬酸是糖酵解过程中磷酸果糖激酶的变构抑制剂, 又是脂肪酸合成过程中, 乙酰 CoA 羧化酶的变构激活剂。

变构效应物使酶蛋白分子发生构象改变, 从而影响酶活性及相应的代谢途径称变构调节。

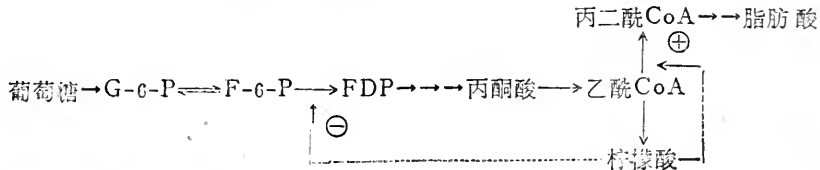
2. 变构调节的机理 酶反应动力学、电镜和 X 线衍射等研究表明, 变构酶一般由催化亚基和调节亚基组成。催化亚基和底物结合, 发挥催化作用; 调节亚基与变构剂结合, 起调节作用。有时也可在同一亚基上存在催化部位和调节部位。变构效应剂通过非共价键与调节亚基上的某些基团结合, 影响酶的构象, 引起酶蛋白四级结构的改变, 如变为松弛型或紧密型从而改变酶的催化亚基与底物结合的性能, 使酶活性发生相应的变化。

3. 变构调节的生理意义 变构调节在生物界普遍存在, 它是体内快速调节酶活性的主要方式。通过变构调节, 代谢终产物常能反馈抑制该代谢途径中催化起始反应的变构酶。例如, ATP 是糖有氧氧化的终产物, 可以反馈抑制磷酸果糖激酶, 使 6-磷酸果糖 (F-6-P) 和 6-磷酸葡萄糖 (G-6-P) 堆积, 后者又反馈抑制己糖激酶, 从而减少葡萄糖的氧化作用。



上述代谢调节方式的生理意义，在于保证体内能源物质 ATP 或其它代谢产物（如脂肪酸等）的产量不致过多或不足，并可避免生成不必要的中间产物。

当代谢产物过剩时，又可通过变构调节使该产物的前体消耗于其他途径。如柠檬酸过多时，可抑制磷酸果糖激酶和激活乙酰 CoA 羧化酶，使柠檬酸的前体丙酮酸来源减少；并使乙酰 CoA 用于脂肪酸合成，以避免柠檬酸继续堆积。



(三) 酶蛋白的酶促化学修饰的调节

酶蛋白肽链上的某些基团可在另一种酶的催化下，发生可逆的共价键的变化，从而改变酶活性，这种作用称酶促化学修饰。例如，磷酸化和脱磷酸化，乙酰化和脱乙酰化，甲基化和脱甲基化以及—SH 基和—S—S—基的互变等。

酶促化学修饰对机体内酶活性的调节有重大意义。因为变构调节时，若变构效应物浓度

酶促化学修饰对酶活性的调节

酶 类	反 应 类 型	修 饰 引 起 的 活 性 变 化
糖原磷酸化酶	磷酸化/脱磷酸	激活/抑制
磷酸化酶 b 激酶	磷酸化/脱磷酸	激活/抑制
糖原合成酶	磷酸化/脱磷酸	抑制/激活
谷氨酰胺合成酶	磷酸化/脱磷酸	抑制/激活

很低，就不足以与全部酶分子的调节部位结合，结果部分酶分子仍处于活性状态。而通过酶促化学修饰，只要有催化剂量的调节因子，即可使全部被修饰的酶改变活性。因此，酶促化学修饰对酶活性的调节效率是很高的。它是体内快速调节的另一重要方式。表 12-2 列举了酶促化学修饰对酶活性的调节作用。

例如，肌肉中糖原磷酸化酶 b 是由分子量 100,000 和 95,000 的两个亚基组成。每个亚基各接上一个磷酸基，即转变为高活性的二聚体磷酸化酶 a。两分子磷酸化酶 a 可进一步聚合成活性较低的四聚体磷酸化酶 a。

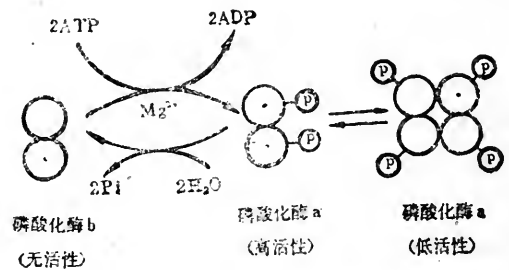


图 12-3 肌肉磷酸化酶的酶促化学修饰作用

肝糖原合成酶，分子量约 290,000，也有两种形式：一种是无活性的、磷酸化的 D 型；另一种是有活性的、脱磷酸的 I 型，这两种形式也可在相应的酶和 ATP 存在下，互相转化。

与变构酶不同，酶促化学修饰调节是通过酶蛋白分子共价键的改变而实现的。体内酶促化学修饰反应往往是连锁反应，即一种酶经化学修饰后，被修饰的酶又可催化另一种酶分子进

行化学修饰，每修饰一次就产生一次放大。因此，极少量的调节因子经逐级放大，可产生显著的生理效应。例如，肾上腺素或胰高血糖素促进肝糖原分解，是由于它们激活磷酸化酶和抑制糖原合成酶而实现的（图 12-4）。只要有极微量的肾上腺素或胰高血糖素到达靶细胞，就会促使靶细胞内 cAMP 含量升高，然后开动一系列酶促化学修饰反应（cAMP → 活化蛋白激酶 → 活化磷酸化酶 b 激酶 → 活化磷酸化酶 b），最终使无活性的磷酸化酶 b 转变成有活性的磷酸化酶 a，从而催化糖原分解成葡萄糖。假如，每一次反应放大 10 倍，从激素促进 cAMP 生成的起始反应，到生成磷酸化酶 a 为止，经过四次放大，则调节效率可提高 10^4 倍。另一方面，肾上腺素和胰高血糖素通过 cAMP 激活蛋白激酶，后者不仅使无活性的磷酸化酶 b 转变成有活性的磷酸化酶 a，而且使有活性的糖原合成酶 I 转变成无活性的糖原合成酶 D，抑制肝糖原合成，这样就更保证了肝糖原的分解。一分子胰高血糖素可从肝糖原分解出 300,000 分子葡萄糖；可见其效率之高。

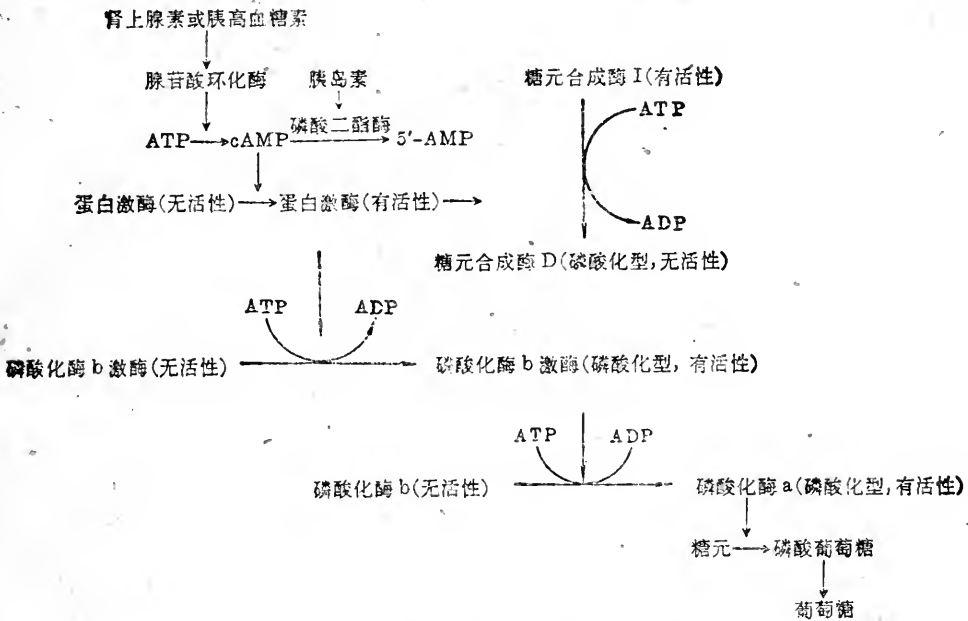


图 12-4 肾上腺素和胰高血糖素对肝糖原合成与分解的调节过程

(四) 钙调节蛋白 (Calmodulin; CaM) 对酶活性的调节

钙调节蛋白是一种能与钙结合而起调节细胞功能的蛋白质，广泛存在于真核细胞。它由 148 个氨基酸组成，分子量 16,790，分子中有四个 Ca^{2+} 结合点(图 12-5)。一旦与 Ca^{2+} 结合，钙调节蛋白可发生构象变化，成为一些酶的激活剂。后者与酶结合，引起酶的构象改变，使之由非活性态转为活性态，从而将 Ca^{2+} 信号转为特异的生化反应。钙调节蛋白的发现使长达百年的有关 Ca^{2+} 如何调节细胞功能之谜，在分子水平上得到阐明。

钙调节蛋白通过影响有关酶活性，参与调节细胞内生化反应。如它能控制与信息传递过程中第二信使 cAMP 的合成、分解有关的腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶；与糖原合成、分解有关的蛋白激酶等；能调节有钙泵作用的 Ca^{2+} -ATP 酶；调节与平滑肌收缩有关的肌球蛋白轻链激酶(Myosin Light Chain Kinase)等。在脑中，活化的钙调节蛋白能同时激活腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶，但与两种酶的亲和力不同，从而调节 cAMP 浓度。

效应出现较迟。然而，一旦酶诱导合成，则能保持其活性，直至酶蛋白降解为止。因此，调节效应持续时间较长。调节酶蛋白的合成可通过基因表达的调控来实现，将在下一节讨论。

二、基因表达的调控

1. 原核生物基因表达的调控 原核细胞没有分化的细胞核和核膜，只有核样物质，它包含 60% 以上 DNA 和 30% RNA 以及少量的蛋白质(1%)，它不象真核细胞染色体上 DNA 与蛋白质(组蛋白等)结合成高度严密的结构，其 DNA 也不受这种结构蛋白质的控制。因此基因调控相对比较简单。由于没有核膜的分隔，所以原核生物基因转录 mRNA 时出现边转录边翻译的偶联反应。原核细胞有关功能的基因通常是连锁分布，并以一个单位(操纵子)进行表达和调节。

根据对外界反应能力的差别，原核细胞基因表达可分两大类：一类称组成型或静止型，即其基因产物表达高度稳定，很少或不受细胞内代谢状态的影响，产生恒定数量的酶(或蛋白质)。另一类称适应型或活化型，其基因表达明显受外界营养条件和细胞内有关因子的影响，例如， β -半乳糖苷酶，当以乳糖为唯一碳源时，由于受乳糖的诱导，酶的合成量大增，这种酶称诱导酶。如组氨酸合成酶系，在有组氨酸存在时表现出酶合成显著受到抑制，此种酶称“阻遏酶”。原核细胞的基因表达约 80% 为恒定组成型，20% 是可以诱导或阻遏的适应型。

原核生物如细菌，细胞常将相关功能的基因和控制它的基因组织在一起成为一个协同表达的操纵子，用来精确地控制着基因的表达产物，如参与分解代谢或合成代谢的酶系。大量研究表明，染色体 DNA 分子中不仅存在着能转录生成 mRNA 的信息区(由于信息区包含的基因，起着规定蛋白质结构的作用，故称结构基因)，而且在信息区邻近还存在着控制信息转录的控制区和调节基因(R)，后者可转录和翻译阻抑蛋白，具有调节基因表达的功能。控制区包括启动基因(P)和操纵基因(O)。启动基因是专供 RNA 聚合酶附着的转录起始部位；操纵基因是阻抑蛋白的受体。一旦调节基因产生的阻抑蛋白，紧密结合在操纵基因上，则附着在启动基因上的 RNA 聚合酶就不能移动到结构基因(S)处，使结构基因处于“关闭”状态。反之，在诱导剂存在下，诱导剂与阻抑蛋白结合，此结合物不与操纵基因结合，则 RNA 聚合酶能顺利地由启动基因向结构基因移动而开始转录，使结构基因“开放”。染色体 DNA 分子中的信息区和控制区共同组成“操纵子”(Operon)调节系统。

例如，大肠杆菌 DNA 的调节基因可转录和翻译出乳糖阻抑蛋白。它对乳糖操纵子的操纵基因上特殊顺序的核苷酸碱基有较强的亲和力，能紧密地与其结合，使附着在操纵子启动基因上的 RNA 聚合酶不能移动到结构基因处，以致结构基因 Z、Y、a 不能转录出相应的 mRNA，也就不能合成与乳糖代谢相关的三种酶，即 β -半乳糖苷酶(催化乳糖水解为半乳糖和葡萄糖)、 β -半乳糖苷透性酶(使乳糖进入细胞)和硫代半乳糖苷转乙酰酶(使乙酰 CoA 上乙酰基转到硫代半乳糖苷分子上)，使乳糖操纵子结构基因呈“关闭”状态(图 12-6a)。如果大肠杆菌培养液中，以乳糖为碳源，则诱导剂别乳糖(乳糖在体内可转变为别乳糖)能与乳糖阻抑蛋白结合成复合物，改变阻抑蛋白的构象，使其不能与操纵基因结合，于是附着在启动基因上的 RNA 聚合酶能移动到结构基因部位，使结构基因“开放”、转录和翻译出上述三种诱导酶(图 12-6b)。待乳糖耗尽，与阻抑蛋白结合解除，则阻抑蛋白又重新与操纵基因结合，停止诱导酶的合成。

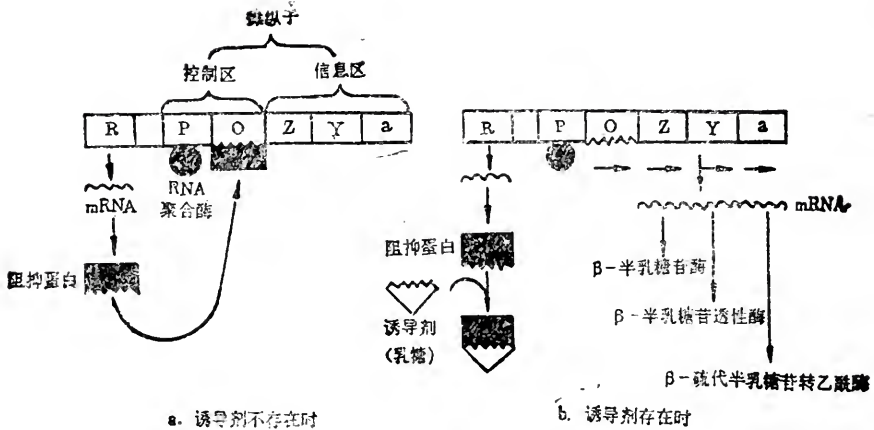


图 12-6 乳糖操纵子及其调节

诱导酶的生成，在生物界相当普遍。除酶促反应底物可作诱导剂外，某些激素和外源性药物或毒物也可能作为诱导剂来诱导酶的合成，改变细胞内酶含量以调节代谢（包括药物的代谢转化）。实验指出，调节基因转录、翻译的某些阻抑蛋白，可能原来无活性，不能与操纵基因结合，结构基因处于“开放”状态。只有在辅阻抑物（阻抑剂）存在下，形成辅阻抑物-阻抑蛋白复合物，才能使无活性的阻抑蛋白活化，“封闭”结构基因，阻止酶蛋白的合成。这是酶含量调节的另一重要方式（图 12-7）。某些代谢最终产物就是辅阻抑物。例如，当大肠杆菌生长于含有色氨酸的培养液中，其色氨酸合成酶系的活性明显降低。这是通过色氨酸操纵子来调节酶合成的。色氨酸是辅阻抑物，它能与原来无活性的阻抑蛋白结合，形成有活性的辅阻抑物-阻抑蛋白复合物，后者与色氨酸操纵子的操纵基因结合，阻止了结构基因的转录，从而抑制了酶蛋白的合成。

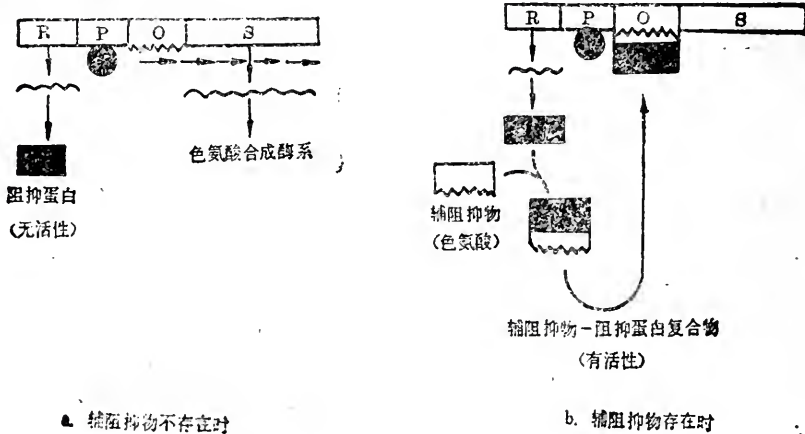


图 12-7 辅阻抑物对操纵子的调节

某些调节基因如阿拉伯糖操纵子产生的调节蛋白，在阿拉伯糖存在时能激活结合于 DNA 上的 RNA 聚合酶，从而使基因表达起始，这类特殊的调节蛋白对操纵子有正调控作用。

此外，大部分合成代谢途径的操纵子，常可借助终末产物的浓度，通过翻译的核糖体的介导，使那些有转录活性的 RNA 聚合酶从操纵子上解离下来，从而降低结构基因的表达率，此类调节机制即近年来重视的衰减作用。衰减机制在控制基因产物的过量和产物种类的配比方面可能是一种快速灵敏的调节方式。如色氨酸操纵子等均存在衰减子区。

2. 真核生物的基因调控 真核细胞基因的转录与翻译分别在核和胞质中进行。其DNA与组蛋白,非组蛋白结合成复合物—染色质。一般情况下真核细胞基因组只有约30%进行转录。在原核细胞中,基因表达的调控主要以操纵子形式进行转录调控,而真核细胞除转录调控外,还有转录后加工以及翻译后修饰的调控作用。

真核细胞基因由编码区的序列—外显子(Exon)和那些无编码意义的间隔序列—内含子(Intron)组成。它是以外显子—内含子交替镶嵌的结构作为一个遗传单位的。

• 真核细胞的基因调控包括基因自身的改变和基因表达的调控两个方面。基因自身的改变可通过下列途径而实现:

(1) 基因的丢失:如随着细胞的分化消失某个基因的活性,或者通过某种机制将其某段DNA丢失。

(2) 基因的扩增:如爪蟾卵母细胞经两次扩增与放大可使rRNA基因单位增几千倍,此时每个卵母细胞合成 10^{18} 个核糖体,占整个RNA的75%,借助基因扩增使细胞产生大量的特异的基因产物,这是真核细胞DNA水平调控的另一种方式。

(3) 基因的重排:如免疫球蛋白的多样性就是免疫球蛋白基因的重排和转换表达的结果。

在真核生物中,基因表达的调控主要发生在转录和翻译水平。

(1) 真核生物转录水平上的基因表达调控: 组蛋白是染色质转录中的通用阻抑分子,它不但能强烈地抑制DNA模板活性,而且还能阻止DNA模板上RNA链的延长。组蛋白翻译后的修饰作用对基因转录会产生影响,如甲基化可加强与DNA作用的能力;磷酸化可能与RNA合成及基因激活有关;乙酰化可能使组蛋白与DNA分子间联系减弱,从而使DNA的伸展与转录更加顺利进行。

非组蛋白的种类至少比组蛋白大2~3个数量级,既有组织特异性,又有与DNA结合的特异性。体外试验表明某些非组蛋白能刺激RNA的合成。组蛋白对DNA的转录起着非特异的抑制作用,而非组蛋白却能解除这种抑制。

增强子(Enhancer):存在于多种真核细胞基因中,具有促进启动子(即启动基因)的转录起始活性,是基因有效表达所必需的结构。根据增强子作用的类型可将其分为受外界因素影响的诱导性增强子和与组织特异性、发育阶段性有关的组织特异性增强子,它们可分别促进诱导蛋白和结构蛋白基因的转录。研究表明,类固醇-受体复合物与诱导性增强子的结合位点是类固醇依赖性基因表达的调节区域。一些癌变细胞过多的产生一些特异蛋白,很可能与增强子刺激某些基因过度表达有关。研究增强子不仅有其理论意义,而且可望应用于基因工程,促进工程菌的组建,如果能利用增强子具有促进发育和增强转录活性的特点,把它组装在外源真核生物激素基因的附近让细菌生产激素,那将是生物技术中的一个突破。

启动子(Promoter):染色质中的启动子在不同条件下产生不同的构象,在成熟的静止的细胞中启动子的结构可以是双链的。在活性染色质中,可能变成单链,在一些区段还可以形成发夹环结构。研究表明,染色质内基因转录活性取决于染色质内启动子的构象状态,而启动子的构象又依赖于各种配体如转录活性因子等的结合,因此这些配体和细胞内外的信号分子能够通过其所引起的构象变化来调节染色质上基因的转录活性。

反义RNA/DNA在基因表达中的调控:过去认为原核或真核细胞中结构基因的表达都是通过调节基因产生的蛋白质来调控的。近年来发现一些调节基因产生的RNA也可以有效地调控基因表达。这些调控基因称反义基因。由反义基因转录出的mRNA称反义RNA(Antisense RNA)。反义RNA可通过其碱基序列与相关的mRNA碱基序列形成互补碱基对,从而影响mRNA的翻译。该项发现启发人们应用人工反义基因或反义RNA来控制细胞内的癌基因、病毒基因、遗传缺陷基因等的表达,以治疗肿瘤、病毒性和遗传性疾病。研究表明,用人工反义RNA可成功地抑制简单疱疹病毒的胸腺嘧啶核苷激酶基因在小鼠LTK-细胞中的表达。

RNA剪接是真核细胞基因表达的关键阶段,通过这个阶段的调节可以产生许多具有功能的、并携带有用信息的分子。研究表明,这种剪接是真核生物中普遍存在的现象,并且是转录后阶段中极其重要的有显

著效应的调节机制。它不仅对于成熟细胞的基因表达，而且对于发育的细胞基因的表达也至关重要。细胞可以通过不同的剪接方式，从细胞内不具有活性的原初转录本产生不同种类的有活性的mRNA，以适应不同组织或各发育阶段的需要。

(2) 真核生物基因表达的翻译调控：真核生物翻译水平的调节在基因表达中显得比原核生物更为重要。主要通过以下环节来实现：

① 翻译前mRNA有效性的调节：在细胞内已被加工成熟的mRNA未必都具有活性。通常其有效性(或可利用性)与mRNA本身的寿命以及稳定它的因素有关；同时也与形成屏蔽mRNA(Masked mRNA)以保护和贮藏它有关。例如，在乳腺中，酪蛋白mRNA，当给以催乳素时，由于增加了转录的起始速度，迅速使mRNA浓度上升，而且还增长了mRNA的寿命。当激素被撤回，mRNA的降解速度加速，浓度迅速下降，寿命随之缩短。又如卵母细胞核糖核蛋白颗粒体(RNP)的特异蛋白质可以与mRNA结合形成屏蔽mRNA，来控制翻译前mRNA的活性和调节mRNA在细胞中的浓度。这种翻译调节机制对于发育时基因的转换表达可能是有用的。

② mRNA选择性的翻译：例如 α 和 β 珠蛋白mRNA的二级结构甚至高级结构有很大差异，以致核糖体和一些蛋白因子(包括起始因子)的识别和相互作用，以及核糖体阅读mRNA速度等方面的不同，最终表现出翻译的总速度和翻译的频率不相同。

③ 起译的调节：例如血红素分子可通过控制起始因子eIF-2蛋白激酶来调节珠蛋白的合成。当血红素不存在时，特异的eIF-2蛋白激酶将使eIF-2起始因子磷酸化而失活，磷酸化的无活性的eIF-2不能促使Met-tRNA与40s核糖体亚基形成复合物，因此翻译不能起始。过量的血红素能结合于eIF-2蛋白激酶使之失活，无活性的蛋白激酶不能催化eIF-2磷酸化，而使eIF-2保持起始活性，翻译得以进行。

④ 翻译后修饰与调节：近年来有关蛋白质生物合成研究的进展之一是认识了新合成的肽链即使获得了天然的折叠的构象信息还是不能形成有功能性的蛋白质，必须进行翻译后的共价修饰才能具有功能。研究表明，翻译后的共价修饰对于亚细胞的运动，分子的贮藏，酶(补体等)的激活，酶活性的可逆调节，最终功能分子的获得，蛋白质的降解等方面有着广泛的生理意义。

翻译后共价修饰的类型颇多，包括磷酸化、羟化、甲基化、乙酰化、腺苷酰化、-S-S-氧化还原等。

由此可见，基因调控并非简单的开关机制，而是对基因活动的整体性、程序性和反馈性的调节与控制过程。

第三节 激素水平的调节

随着生物由低级向高级进化，用激素来控制物质代谢就成为高级动物体内代谢调节的一种重要形式。激素作用的特点之一就是具有较高的组织特异性和反应特异性，一种激素往往只对一种或几种靶细胞或靶组织产生一定的生物效应。

例如ACTH能促进肾上腺皮质合成皮质激素。激素所以具特异性作用，原因在于靶细胞具有能和激素特异地结合的蛋白质，称激素受体。这种受体能和相应的激素结合，识别激素的信号，并将信号转化为一系列细胞内化学反应，从而表现出激素的生物效应。

根据激素受体在细胞中的定位，一般可分成两大类：

细胞膜受体：是多肽和蛋白质激素(统称肽类激素)以及儿茶酚胺类激素等的受体。这类激素能与细胞膜受体结合，引起细胞内cAMP等浓度的改变，从而产生

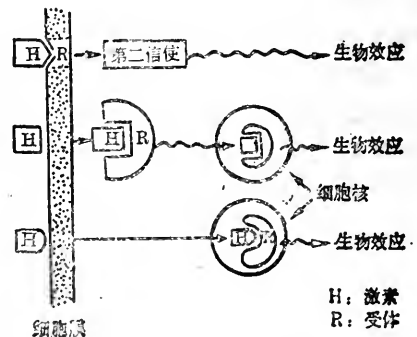


图 12-8 两类激素作用机理示意图

生物效应。这种在细胞内传递激素效应的物质称第二信使，而激素本身可看作第一信使(图 12-8)。

细胞内受体：包括类固醇激素和甲状腺激素的受体。类固醇激素受体位于胞液，能与类固醇激素结合成活性复合物，转移至核内，再与染色质结合而发挥其调节代谢的作用（类固醇激素受体作用的“二步模式”）。甲状腺激素受体则主要位于细胞核染色质，与甲状腺激素结合，影响转录而调节代谢（图 12-8）。

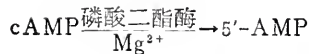
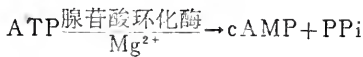
必须指出，近年来发现在微粒体、高尔基体及核等细胞器上也存在多肽激素受体。由于单克隆抗体等技术的发展和运用，Welshons 和 King 等人还发现雌激素等类固醇激素受体主要存在于细胞核内，过去认为类固醇激素受体位于胞液，可能是实验过程中核膜受到破坏的结果。1985年他们提出了雌二醇受体（ER）作用的“核膜式”。1987年 Parikh 研究表明，ER 存在于胞浆和核两部份，并有一个动态平衡过程，故上述激素受体的精确定位需进一步研究。

一、作用于细胞膜受体的激素调节机理

来自下丘脑和垂体、性腺等的肽类激素以及肾上腺髓质激素主要是通过靶细胞膜上的相应受体而起作用的。激素和相应的细胞膜受体以非共价键结合，具有高度的特异性和较强的亲和力，因此受体对激素的作用十分敏感。激素与受体的结合量和激素的效应成正比关系。因此体内激素的作用强度不但取决于血液中激素的浓度，同时也取决于靶细胞膜上受体的含量，以及受体对激素的亲和力。

1. 以 cAMP 为第二信使 激素和细胞膜受体结合后，可引起细胞膜通透性的改变和膜上某些酶活性的改变等。再经一系列反应产生生物效应。例如，胰岛素能促进肌细胞膜对葡萄糖和某些氨基酸的转运，这些作用似乎不一定通过第二信使，属直接作用。另一方面，很多肽类激素和受体结合后可引起靶细胞膜上腺苷酸环化酶（A 环化酶或 AC）活性的改变，从而影响细胞内 cAMP 的浓度，通过一系列反应产生生物效应，cAMP 是这类激素的第二信使。

腺苷酸环化酶分布很广，除成熟红细胞外，几乎存在于哺乳动物全部组织的细胞膜上，它能催化 ATP 形成 cAMP，并释出焦磷酸（PPi）。cAMP 在胞液内经磷酸二酯酶催化可进一步水解成无活性的 5'-AMP。



细胞膜受体将激素信息传至腺苷酸环化酶的过程大致如下：细胞膜受体与腺苷酸环化酶是两种可分离的蛋白质。鸟嘌呤核苷酸调节蛋白（G 蛋白）参与 AC 的活化过程。当激素与受体结合后，可促进三磷酸鸟苷（GTP）与 G 蛋白结合，形成 G 蛋白-GTP 复合物，后者进一步激活 AC，催化 ATP 成 cAMP（图 12-9）。受体、G 蛋白和 AC 分别具有识别激

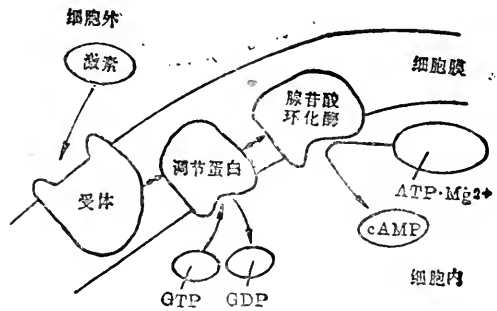


图 12-9 激素作用于膜受体激活 AC 的模式图

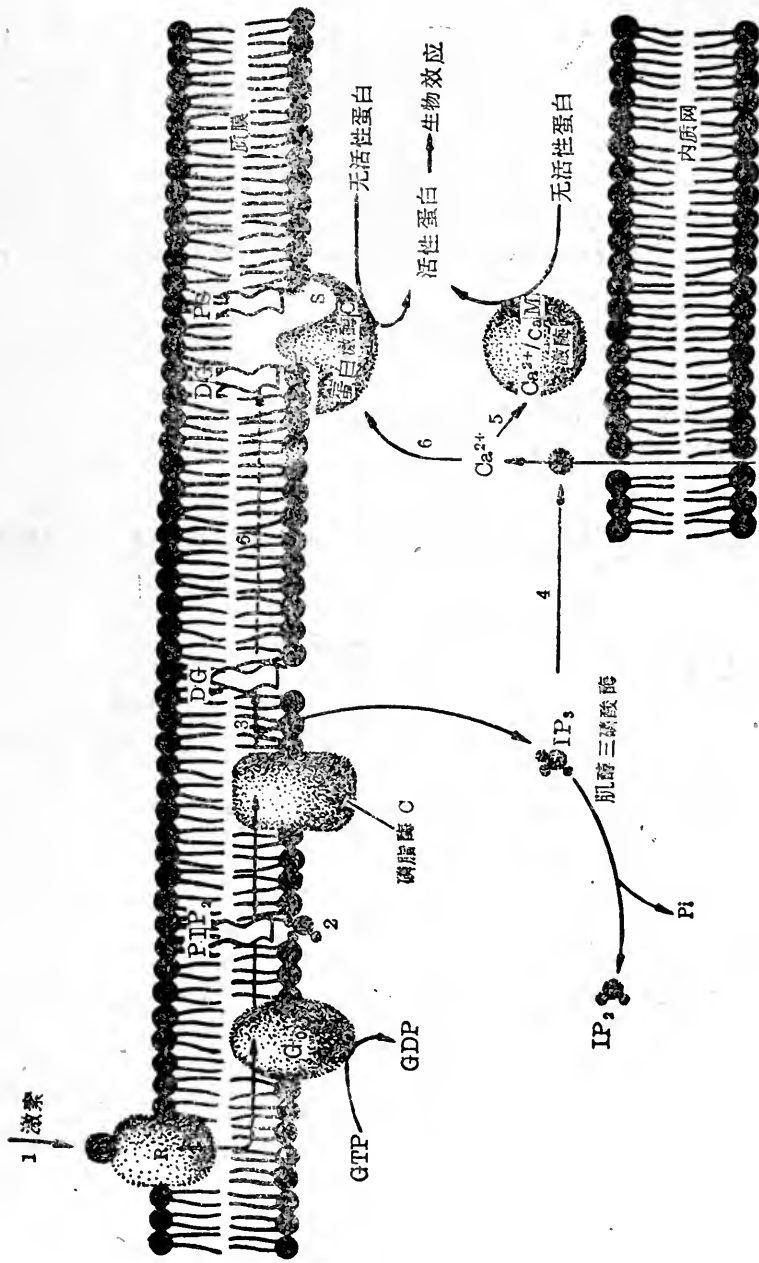


图 12-12 Ca²⁺ 信使系统

一方面cAMP和cGMP在细胞中的浓度常互相消长，如异丙基肾上腺素使心肌收缩加强时，心肌中cAMP增加而cGMP减少；乙酰胆碱使心肌收缩减弱时，则cAMP减少而cGMP增加。目前已初步肯定，cGMP是胆碱能神经M受体的细胞内递质，可能与5-羟色胺、组织胺和某些激素(GHIH)信息的传递有关。cGMP可能也是通过蛋白激酶而起作用的。这种cGMP依赖性蛋白激酶(G-激酶)和上述cAMP依赖性蛋白激酶(A-激酶)有所不同。有关cGMP作为某些激素的第二信使还有待进一步证实。

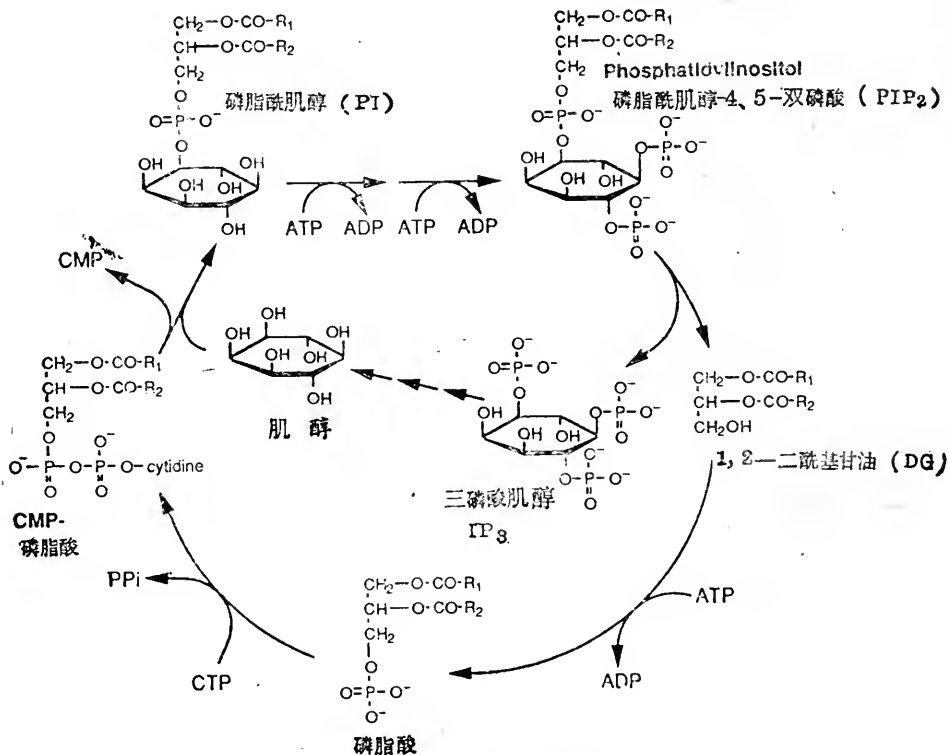
* 2. Ca^{2+} 信使系统 Ca^{2+} 参与一系列重要生理过程的调节。如加压素、TSH、PTH、CRF、TRF等与相应受体结合，都可见 Ca^{2+} 浓度增高，从而发挥生物学效应。因此，人们曾一度认为 Ca^{2+} 亦属第二信使。近年来研究表明， Ca^{2+} 具有信使分子作用是肯定的，但它的作用要比cAMP复杂得多，因而命名“ Ca^{2+} 信使系统”。

上述激素、乙酰胆碱、肾上腺素和膜上相应激素受体或胆碱能 M_1 受体，肾上腺素能 α_1 受体结合后可通过G蛋白(Gp)使膜上磷脂酶C活化，催化磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸(PIP_2)水解成第二信使三磷酸肌醇(IP_3)和1,2-二酰基甘油(DG)(图12-12: 1-3)。作为第二信使的 IP_3 经浆细胞入内质网(ER)，作用于 Ca^{2+} 运输系统，促进 Ca^{2+} 释放入胞浆。

Ca^{2+} 与钙调蛋白(CaM)等结合可活化蛋白激酶，启动级联反应，而产生生物学效应(图12-12: 4-5)。

另一个第二信使DG，在膜上可活化蛋白激酶C(须要磷脂酰丝氨酸PS和 Ca^{2+} 参与)，以催化细胞内底物蛋白(酶)的磷酸化，如糖原合成酶，肌球蛋白轻链激酶等，启动级联反应，产生生物学效应(图12-12: 6)。

从细胞膜磷脂酰肌醇PI转变成 PIP_2 进而分解成第二信使 IP_3 和DG，在体内可形成磷脂酰肌醇循环(见图12-13)。



在细胞内cAMP和Ca²⁺信使系统往往是互相协同的。例如Ca²⁺通过CaM激活磷酸二酯酶或者激活或抑制腺苷酸环化酶从而影响cAMP系统。而cAMP可增加质膜对Ca²⁺的内流。增加内质网对Ca²⁺的摄取，调节磷脂酰肌醇的代谢。

二、作用于细胞内受体的激素调节机理

在血液中，类固醇激素或甲状腺激素大部分与血浆蛋白结合，游离激素较少。当血液循环通过靶组织时，游离激素即大量被细胞摄取。在靶细胞内存在着各种激素受体，与相应激素结合，影响基因转录，调节蛋白质（主要是酶）的合成，而发挥作用的。

1. 类固醇激素的作用机理 尽管对类固醇激素受体在细胞内的定位有不同看法，但有一点是共同的，即类固醇激素必须与相应受体结合后才具有与DNA结合的能力。目前认为类固醇激素受体可分三个功能区段，分子的羧基端具有结合类固醇激素的功能；分子的中段有结合核DNA的能力；分子的氨基端除了已知糖皮质激素受体为免疫功能区外，其他的功能尚未完全明确。

研究表明活化的激素受体复合物必须与染色质上一段特异DNA核苷酸序列相互作用，才能启动转录过程。靶细胞核内与类固醇激素受体相互作用的这一段核酸顺序称激素反应成分(Hormone Responsive Elements, HRE)。除了必须在激素存在的条件下，HRE才有活性以外，HRE的性质与增强子相似。当激素受体复合物与DNA上的HRE部位结合后，HRE就具有转录调控能力。目前已证实，活化的糖皮质激素受体、雌激素受体、孕激素受体以及甲状腺激素受体都能与基因DNA上的相当于HRE的部位结合。例如活化的糖皮质激素受体(GCR)在核内首先一个分子GCR与糖皮质激素反应成分(GRE)中6个保守核苷酸序列(5'-TGTACT-)相结合，而后第2个GCR分子与糖皮质激素反应成分中非保守核苷酸序列结合，最后两个GCR分子间相互结合，并由此促进转录(图12-14)。

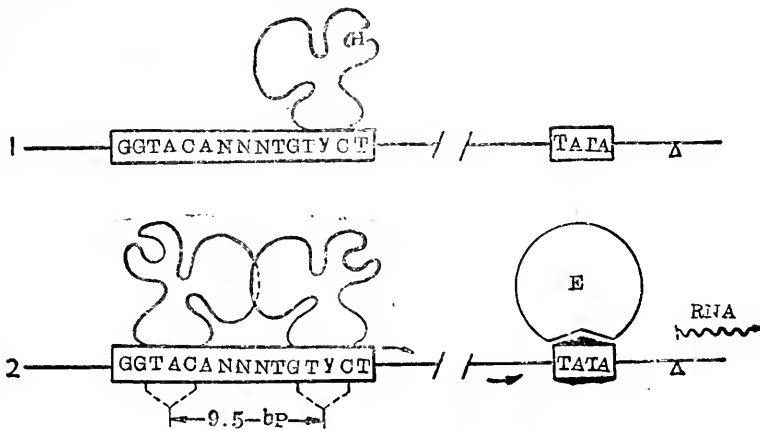


图 12-14 糖皮质激素受体与糖皮质激素反应成分结合模式

H: 糖皮质激素

炎症为最常见的基本病理过程之一，是许多疾病的主要组成部分。炎症反应过程包括血管、细胞、间质和神经体液等一系列变化。机体通过炎症反应以抵抗有害物质的入侵。但如果炎症反应过强过久，就会给机体带来危害。糖皮质激素是一类强有力的抗炎药物，它能降低毛细血管通透性；抑制炎症性白细胞的侵入和渗出；减轻炎症性疼痛反应及抑制肉芽组织增生。因此，多年来一直被广泛应用于临床治疗各种严重感染性疾病、急慢性炎症以及重症休克。过去一直认为糖皮质激素的抗炎作用能直接稳定细胞的溶酶体膜，以减少炎症反应中溶酶体酶的释出。现在认为花生四烯酸的代谢衍生物前列腺素及白三烯为强有力的炎症介质。它们分别为花生四烯酸环加氧酶及脂加氧酶所催化的衍生物，其代谢过程的限速步骤是磷脂酶A₂所催化而释出花生四烯酸的反应。

糖皮质激素抗炎作用是通过GCR所介导的一系列生化反应而发挥作用的。具体过程如下：糖皮质激素进入靶细胞后，与GCR结合形成活化GCR。然后与核内染色质DNA结合，诱导合成 mRNA。mRNA 出核后在胞浆核糖体中翻译出调脂蛋白(Lipocortins)。调脂蛋白可抑制限速酶-磷脂酶 A₂ 活性，减少花生四烯酸的合成，从而降低前列腺素及白三烯类的生成量 (图12-15)。

糖皮质激素除了有强大的抗炎作用外，还有明显的免疫抑制作用。因此广泛应用于变态反应性疾病，自身免疫性疾病，胶原性疾病等。研究表明，糖皮质激素抑制免疫反应也是通过 GCR 介导的。具体途径如下：活化的GCR受体与淋巴细胞核内 DNA上核酸内切酶基因的调节成分结合，促进转录成核酸内切酶 mRNA，该 mRNA 出核后，在胞浆中翻译成核酸内切酶，再次进入细胞核，这些核酸酶能降解淋巴细胞中染色体DNA，造成DNA裂解从而导致淋巴细胞死亡。

2. 主要甲状腺激素的作用机理 甲状腺激素的受体位于细胞核染色质，它是由“核心”受体(酸性蛋白)和组蛋白组成。其中3,5,3'-三碘甲腺原氨酸 (T₃) 对核受体的亲和力最强，故其生理效应显著。甲状腺素 (T₄) 及其代谢物 3,3',5'-三碘甲腺原氨酸 (反 T₃) 等也能

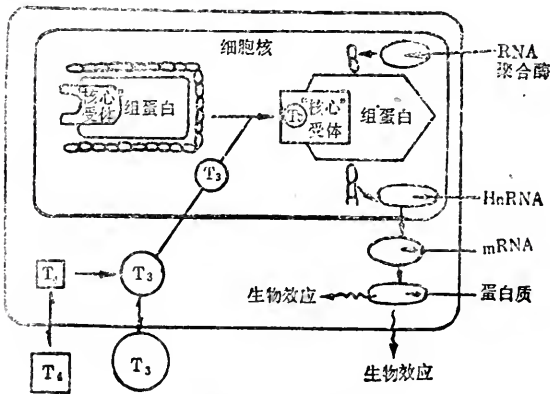


图 12-16 甲状腺激素的作用机理模式图

值得注意的甲状腺激素和类固醇激素的分子结构和生物合成没有相似之处，但它们受体之间的分子结构和作用机理方面却有许多共同之处。两类受体分子的氨基酸顺序有明显的相似性。在分子的DNA结合功能区上，其相似性为41~53%。激素结合区均靠近受体分子的羧基端。当甲状腺激素与受体结合形成复合物后，可进一步与核染色质 DNA 上相当于 HRE 的部分结合，通过调节基因的表达过程，诱导特异 mRNA 的转录而产生生理效应。

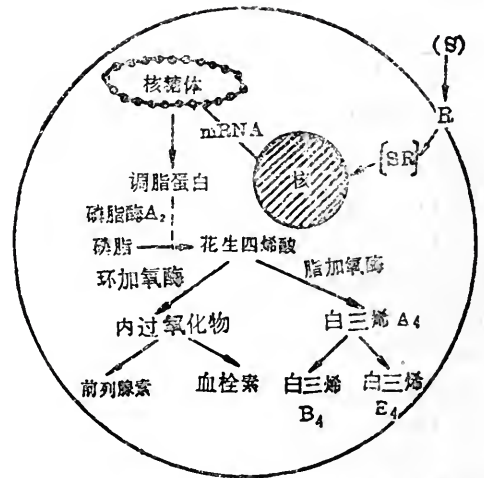


图 12-15 糖皮质激素影响细胞内花生四烯酸代谢的作用机制

S: 糖皮质激素, R: GCR
SR: 糖皮质激素-GCR复合物

与受体结合，但亲和力很低，生理效应较弱。组蛋白参与受体的核定位，并对维持受体以高亲和力与 T₃ 结合是必需的。甲状腺激素与受体结合形成复合物可改变染色质构象，从而影响转录。这可能是甲状腺激素控制生长激素和 α₂μ 球蛋白 mRNA 的作用机理。甲状腺激素对能量代谢的影响也与增加线粒体蛋白质合成有关。甲状腺激素可增强胰高血糖素和儿茶酚胺作用的机理可能与其抑制磷酸二酯酶，导致 cAMP 增加有关。甲状腺激素

第四节 神经—体液调节

中枢神经系统调节机体全身的代谢过程，它一方面通过神经活动直接影响体内各器官和内脏的功能，另一方面又通过神经-体液途径，即间接通过下丘脑-垂体系统的各种激素对代谢过程产生影响。植物神经系统和这两方面的调节功能都有联系，尤其和神经-体液调节的关系更为密切。植物神经的中枢部分，如大脑皮层、下丘脑、脑干等都和机体内环境平衡的调节有关。尤其是下丘脑，几乎和机体内各种代谢活动有一定的联系。如下丘脑前区的视上核可能与调节水代谢和电解质代谢有关；室旁核可能主要调节糖代谢；乳头体附近各核可能调节脂代谢等。下丘脑还能分泌多种肽类激素，因为是由神经细胞分泌的，故称神经激素。现已确定，至少可分泌九种下丘脑激素：① 促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)；② 生长素释放抑制激素 (GHIH)；③ 生长素释放激素 (GHRH)；④ 促甲状腺激素释放激素 (TRH)；⑤ 促性腺激素释放激素 (GnRH) ⑥ 催乳激素释放激素 (PRH)；⑦ 催乳激素释放抑制激素 (PIH)；⑧ 促黑激素释放激素 (MRH)；⑨ 促黑激素释放抑制激素 (MIH)。

下丘脑激素的分泌，受中枢神经细胞释放的神经递质的调节。这是中枢神经系统控制内分泌腺的一个重要组成部分。现已证明，儿茶酚胺（去甲肾上腺素或多巴胺）一般对下丘脑激素的释放有明显的影 响，其中 NA 能促进 GnRH、TRH、和 GHRH 的释放，抑制 CRH 分泌；DA 可促进 GHRH 和 PIH 的分泌。5-羟色胺则抑制 GnRH 和 TRH 的释放，而促进 GHRH 和 PRH 的释放。

在正常情况下，各种内分泌腺活动能保持协调和相对平衡。下丘脑-腺垂体-靶内分泌细胞轴起着重要作用。下丘脑通过下丘脑激素调节腺垂体活动，后者通过促激素（如 ACTH、TSH、LH 和 FSH 等），再进一步调节靶内分泌腺。与此同时，靶内分泌腺分泌的激素对下丘脑和腺垂体产生反馈作用。如加强作用，称正反馈；减弱作用，称负反馈。如反馈作用只达上一级“内分泌”细胞，称短反馈；如达更高一级“内分泌”细胞，称长反馈。如反馈作用只限于本身，则称超短反馈（图 12-17）。

近年来发现中枢神经系统的边缘结构—海马有丰富的糖皮质激素受体，对下丘脑-垂体-肾上腺轴起抑制性调节作用。

各内分泌腺间，除有纵向的相互制约外，还有横向的相互联系。例如，肾上腺素可抑制胰岛素分泌；高血糖素和生长素可促进胰岛素分泌；甲状腺激素又与生长素合成等有关。

由于下丘脑分泌细胞直接受中枢神经系统调节，这就使神经系统和内分泌系统形成一个整体，从而调节机体的正常活动。

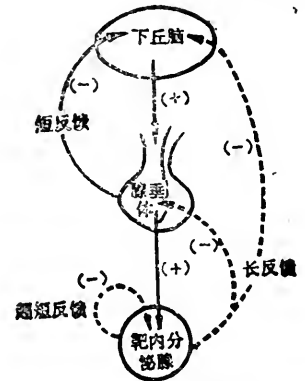


图 12-17 下丘脑-腺垂体-靶内分泌腺轴

* 第五节 神经内分泌免疫网络的概念

自从1977年Besedovsky提出免疫-神经-内分泌网络的假说以来，神经内分泌系统与免疫系统相互影响，相互作用的研究日益受到重视，进展迅速。大量研究表明神经内分泌系统具有调节机体免疫反应的作用，而机体的免疫系统及免疫反应过程又不同程度影响着神经内分泌系统的功能，彼此之间相互交叉，互为因

果, 构成了一个完整的神经内分泌免疫网络系统。

近年来有关神经内分泌免疫网络的研究成果集中表现在:

① 发现免疫器官上有较丰富的神经分布, 以及在免疫活性细胞上有多种神经递质、神经肽及激素受体, 为“网络”学说提供了物质基础;

② 中枢神经系统有可能通过植物神经和下丘脑-垂体-靶腺两条途径调节免疫功能;

③ 垂体细胞表面具有和T细胞表面相同的IL-2受体, 并能接受IL-2的正调节作用,

④ 外周淋巴细胞在一定刺激条件下, 能通过分泌 IL-1、IL-2 等淋巴因子, β -内啡肽等神经肽以及 ACTH, TSH等促激素和生长激素, 绒毛膜促性腺激素(HCG), 催乳激素等, 统称“免疫递质”, 将免疫信息传递给神经内分泌系统。现已证明这些由免疫系统分泌的激素其结构与功能和神经内分泌细胞所产生者完全相同, 为表示两者来源之区别, 将前者称为免疫反应性激素 (Immunoreactive Hormone), 它们是神经内分泌系统与免疫系统之间双向作用的枢纽。胸腺淋巴细胞与巨噬细胞等可直接分泌神经内分泌肽类激素, 这是一个惊人的发现。

综上所述, 神经内分泌系统和免疫系统间的相互作用是双向的。它们拥有一套共同的激素, 淋巴因子、单核因子, 并以这些分子作为信号, 使两个系统内或系统之间得以相互交通和调节。此外, 两个系统还备有相同结构的受体, 可以和上述配基结合, 而相互联系。

第六节 中药对内分泌系统的调节作用

近年来, 通过中医基础理论研究及临床实践, 观察到中医辨证为脏腑功能紊乱及阴阳失调患者, 其内分泌功能常有改变。应用中药调整脏腑功能及阴阳平衡, 随着“证”的改善, 机体神经-体液调节或激素代谢有不同程度纠正。

一、中药对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的影响

通过肾阳虚证的研究, 观察到不同疾病的肾阳虚患者尿17-羟皮质类固醇 (17-OHCS) 排量低于正常 (表12-3)。为了探索尿17-OHCS排量低下的原因, 比较了正常人和肾阳虚患者的ACTH 2天静脉滴注试验, 结果30例正常人在滴注后的2天内尿17-OHCS排量均升高10mg以上, 而31例肾阳虚患者有17例在第一天反应低下。第二天始达正常高峰 (表12-4)。这种延迟反应, 提示尿17-OHCS 排量降低是继发于垂体功能低下。进一步测定能部分反应下丘脑功能的血11-羟昼夜节律变化。结果在24例肾阳虚患者中, 有14例是M型异常表现 (正常应为V型、U型或W型)。实验提示: 肾阳虚患者在下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的不同水平都存在功能障碍。上述患者经温补肾阳法治疗(用山萸肉、巴戟天、仙灵脾、补骨脂、附子、肉桂、生地等药物), 随着肾阳虚证的改善, 下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能在一定程度上趋向正常。

此外, 痰饮丸(附子理中汤合三子养心汤)对慢支脾肾阳虚患者降低的尿17-OHCS 排量也有明显的升高作用。从动物实验观察到方中肉桂、甘草、白术、干姜的醚提取液口服能使幼鼠胸腺萎缩, 肾上腺维

表12-3 肾阳虚患者在补肾药物治疗前后24小时尿17-OHCS排量的比较

肾虚类型及例数	治疗前后	尿17-OHCS (mg/24小时)	
		平均值	范围
阳虚15例	治疗前	3.24±0.46	0~6.56
	治疗后第一周	7.64±0.82	2.95~18.3
	治疗后第二周	10.30±0.8	5.04~15.7

生素C含量下降,也说明具有提高垂体-肾上腺皮质系统功能的作用。人参皂甙则有提高血浆皮质醇的作用。

对多种疾病的阴虚火旺患者尿17-OHCS的测定,观察到具有阴虚肝火旺的患者,尿17-OHCS排量增高可能与下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能亢进,或肝灭活功能增强,使糖皮质激素负反馈作用减弱而引起ACTH分泌增加,促进肾上腺皮质激素分泌有关。从甲亢患者所观察到的实验资料可归因于后一原因。患者经滋阴泻火方药治疗,随着阴虚肝火旺症候的改善,尿17-OHCS排量也相应趋向正常。龙胆草在泻肝火降低尿17-OHCS排量方面具明显效果。

表 12-4 正常人和肾虚患者(包括治疗前后)ACTH试验比较

组 别	例 数	尿17-OHCS (mg/24小时)			
		基数均值	ACTH试验		
			第一日	第二日	
正 常 人	30	7.17	24.10	26.70	
阳虚(反应正常组)	14	2.11	22.89	25.02	
阳虚(反应延迟组)	治 前	17	2.97	6.18	17.05
	治 后	15	3.79	17.72	23.52

实验表明生地、知母、甘草可延缓动物肝细胞对皮质醇的分解代谢。因此在研究中药对内分泌功能的调节作用时,既要考虑神经-体液调节,又要注意激素代谢的变化。

临床在应用大剂量糖皮质激素进行治疗时,常出现对自身下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的抑制和对组织器官的损害等副作用。而中药可对抗糖皮质激素的某些副作用而不影响治疗效果。研究表明:应用糖皮质激素,早期可引起阴虚内热,后期则导致阴阳两虚而以阳虚为主。为了保护下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的功能,临床短程应用大剂量糖皮质激素,可配以知母等滋补肾阴中药;对长期应用激素或激素减量时,则宜配以温补肾阳的中药。动物实验表明,助阳药、补中益气丸、当归补血汤和人参等对氢化可的松所致的肝损伤有一定的保护作用。

二、中药对甲状腺激素的影响

分别用益气养阴泻火药及温补肾阳药治疗甲状腺功能亢进症及甲状腺功能减退症,可明显改善临床症状与体征。临床研究表明,以益气养阴法治疗甲亢,重用黄芪很重要。以大剂量黄芪配以首乌、生地、白芍、夏枯草和制香附治疗甲亢,在改善症状的同时,可使甲亢患者血清 T_3 、 T_4 含量明显下降。动物实验证明,上述复方能对抗过量甲状腺激素引起的能量代谢亢进和血浆cAMP的升高。文献报道,滋阴泻火药知母提取物蒽蒽皂甙元,能对抗过量甲状腺激素引起的肝、肾、肠粘膜 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性的升高,可见益气、养阴、泻火中药治疗甲亢不仅能改善甲亢患者的症候且对甲状腺激素的外周作用有一定影响,并可能通过调整免疫功能,纠正亢进的甲状腺功能。

有人研究了非甲状腺疾病情况下血清甲状腺激素与辨证分型的关系。发现阳虚、气虚、阴虚、气阴两虚患者血清 T_3 、游离 T_3 (FT₃)皆低于正常,反 T_3 、rT₃则高于正常, T_3 /rT₃比值低于正常; T_4 多在正常范围,而FT₄则高于正常。上述变化和虚证的严重程度有关。推测这类病人甲状腺功能低下,属于继发性改变,可能是机体的一种保护性适应机制,有利于节约能量、减少消耗。

三、中药对下丘脑-垂体-性腺轴的影响

中医认为肾藏精，主生长、发育、生殖等。因此性腺功能异常，大多属肾虚范畴。对冠心病、高血压、糖尿病等疾病男性肾虚患者作血清睾酮(T)和雌二醇(E₂)测定，发现T变化不大，而E₂/T值明显升高(表12-5)。提示肾虚与性激素内环境改变密切相关，患者性激素平衡失调。经益气补肾法治疗后，随着临

表12-5 肾虚高血压病患者血浆E₂和T的测定(x±SE)

组别	例数	E ₂ (pg/ml)	T(ng/dl)	E ₂ /T(×10 ³)
正常组	30	42.20±5.82	588±25.13	7.6±1.0
伴肾虚	58	60.4±3.55*	577.9±28.03	13.8±1.13*
无肾虚	12	58.16±5.2	669.17±78.64	11.23±1.14**

与正常人比较：* P<0.001，** P<0.05

床症状改善，上述指标可恢复至正常水平。

文献报导，“补肾益寿片”能提高老年男性血清睾酮水平，改善LRH兴奋试验反应类型。并能延缓实验动物下丘脑DHT受体老年性改变的发生。四君子汤则有降低血清E₂的作用。

用补肾化痰法(熟地、山药、补肾脂、仙灵脾、黄精、桃仁、皂角刺、冰球子等)治疗下丘脑-垂体功能失调性闭经，取得满意的疗效。提示补肾药物可能作用于下丘脑，其作用机理不同于雌激素。从补肾药物促进排卵的作用与血清LH/FSH及1gT/1gE₂比值的下降相关，也表明可能通过调节下丘脑-垂体-性腺功能而起作用。

四、中药对交感-肾上腺髓质系统的影响

实验表明，中医热证患者植物神经平衡指数增高，尿中儿茶酚胺(CA)排量增多，提示交感-肾上腺髓质功能活动增加；寒证患者植物神经平衡指数低于正常值，尿CA排量也减少，说明其交感-肾上腺髓质的功能活动低下。根据寒则热之，热则寒之的治则，热证用性属寒凉的方药，寒证用温热方药治疗，尿CA排量均发生相应的改变，这种变化可出现在临床症状好转之前。也有报导中医辨证属阴虚心火旺的病人，尿中CA(主要是肾上腺素)排量增高，经滋阴泻心火药黄连治疗，随着心火旺症状改善，尿CA排量趋向正常。

进一步研究肾阳虚心火旺证，发现患者尿17-OHCS排量降低而尿CA排量升高(表12-6)。

表12-6 30例肾阳虚心火旺(心肾不交)患者尿17-OHCS及CA排量变化

辨证分型	尿17-OHCS (mg/24小时) (x±S. D)	尿CA (μg/24小时) (x±S. D)
正常组	6.7±1.95 (42)	59.3±10.97(30)
肾阳虚心火旺组	3.66±1.19*	105.5±30.02*

*与正常组比较P<0.001。括号内为例数

经用交泰丸以肉桂温肾阳，黄连泻心火，随着肾阳虚心火旺证的改善，上述指标也相继趋向正常(表12-7)。

从而推测中医心肾不交证之一——肾阳虚心火旺证的现代生病机理可能与下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能的低下及下丘脑-交感-肾上腺髓质活动增强有关，而交泰丸有调整上述病理现象的功效。

表12-7 13例肾阳虚心火旺患者用交泰丸治疗后尿17-OHCS及CA排量变化

测定项目	治 疗 前	治 疗 后
尿17-OHCS (mg/24小时)	3.8±0.97	7.25±2.82*
尿CA (μg/24小时)	101.14±27.43	68.68±14.66*

• 表示与治疗前比较 $P < 0.01$

根据儿茶酚胺类激素可通过 α 及 β 肾上腺素能受体, 分别以cGMP和cAMP为第二信使而发挥作用的机理, 有人观察了生地、龟板对甲亢动物肾脏 β 受体数目的影响, 结果表明, 生地、龟板有降低甲亢动物升高的肾脏 β 受体数目的作用。也有人观察了以益气养阴泻火药黄芪、生地、鳖甲、夏枯草、黄连等组成的“甲亢复方”对实验性甲亢小鼠血浆cAMP含量的影响, 结果发现上述中药能纠正甲亢小鼠血浆cAMP含量的升高。

第十三章 水盐代谢和酸碱平衡

水是人体内含量最多的组成成分。体内溶有多种无机盐和有机物（如糖、蛋白质等）的水溶液，称为体液。在体液中一些无机盐和有机物（如蛋白质）以离子状态存在，故又称为电解质。人体内的代谢变化是在体液环境中进行的。为了保持细胞内代谢的正常进行及组织细胞各种生理功能的正常发挥，必须维持内环境的相对稳定。因此，要求体液的含量、分布和组成三个方面都保持相对稳定，同时还需要体液的 pH 和渗透压保持相对恒定。在临床实践中，可见到由于体液的含量、分布和组成的失常及酸碱平衡的紊乱，影响全身各系统器官，特别是循环系统、肾和脑的功能，严重者可危及生命。因此，掌握水、电解质和酸碱平衡的一些基本知识，对于一个中药学工作者也是完全必要的。

第一节 体液的含量分布和交流

一、体液的分布

体液存在于全身各处，分布在细胞内的液体为细胞内液，细胞内液是细胞代谢活动的介质，其容量与性质直接影响细胞的生理机能；分布在细胞外的液体为细胞外液，细胞外液是细胞生活的内环境，是细胞与外界环境进行物质交换的媒介。细胞外液可分为血浆和组织间液，血浆的成分和性质能反映全身体液的情况。细胞外液还包括淋巴液和脑脊液。

全身体液总量在正常成人占体重的 60%，其中 2/3 在细胞内，因此细胞内液占体重的 40%，其量相当恒定，血浆占体重的 5%，组织间液量占体重的 15%，其量也比较恒定，随生理和病理情况而增减。

体液容量随年龄、性别、胖瘦等不同情况而有差异。新生儿体液量可达体重的 80%，婴儿体液量为体重的 70~75%；由于脂肪疏水，肥胖者的体液量比一般人为少，女性脂肪较多体液量比男性为少。这些不同生理情况下体液总量的差异主要表现为组织间液量的差异。

二、体液中的电解质

体液中的溶质分为电解质和非电解质两大类，非电解质如葡萄糖、尿素等，电解质为 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 、有机酸根、蛋白质等。这些离子在细胞内液和细胞外液中的分布上有很大差异，而在组织间液和血浆之间的差异较小（表 13-1）。

由图 13-1 和表 13-1 中可见，各部分体液中电解质的含量有下列特点：

① 每种体液中的离子浓度（以 mEq/L 计），阳离子总量和阴离子总量相等，因而各部分体液都呈电中性。

② 细胞内液中， K^+ 约占阳离子总量的 77%，细胞外液中 Na^+ 约占阳离子总量的 92%，因此 K^+ 和 Na^+ 在细胞内外的分布差异十分突出。细胞内液的主要阴离子为蛋白质和 HPO_4^{2-} ，细胞外液的主要阴离子为 Cl^- 和 HCO_3^- 。

表13-1

各种体液中的电解质含量

电 解 质	血 浆	细 胞 间 液	细 胞 内 液
	(毫当量/L血浆)	(毫当量/L水)	(毫当量/L水)
阳离子			
Na ⁺	142	147.0	15
K ⁺	5	4.0	150
Ca ²⁺	5	2.5	2
Mg ²⁺	2	2.0	27
阳离子总量	154	155.5	194
阴离子			
Cl ⁻	103	114.0	1
HCO ₃ ⁻	27	30.0	10
HPO ₄ ²⁻	2	2.0	100
SO ₄ ²⁻	1	1.0	20
有机酸	5	7.5	—
蛋白质	16	1.0	63
阴离子总量	154	155.5	194

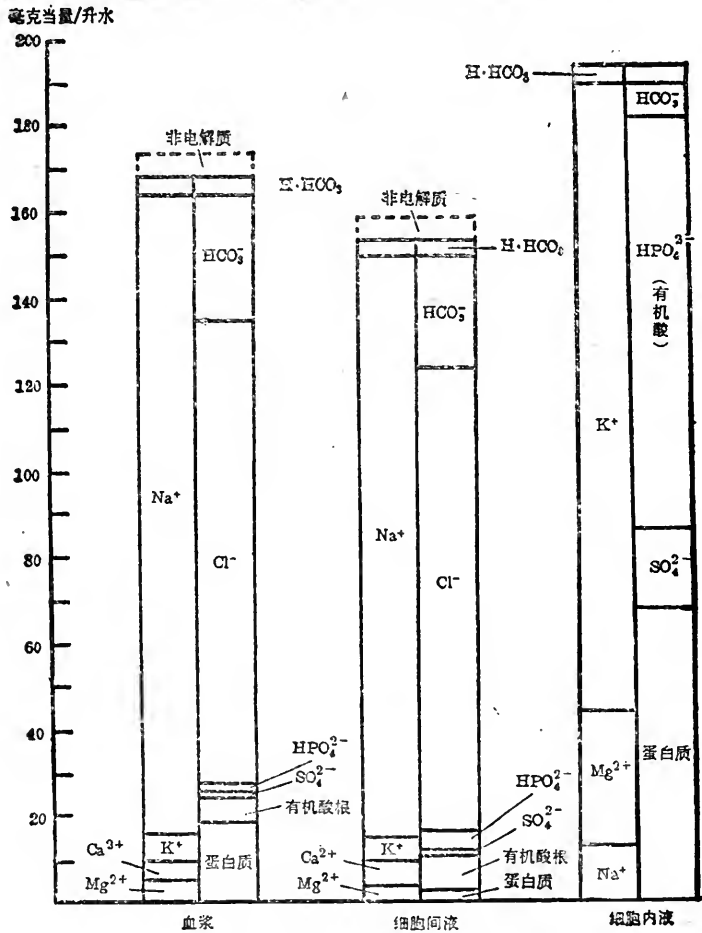


图 13-1 细胞内外液的电解质浓度

③ 同属于细胞外液的血浆和组织间液，其阳离子组成与含量都非常接近，但阴离子有些差别，主要是因为血浆蛋白质比组织间液为多所致，血浆蛋白质 $6.5\sim 8\text{g/dl}$ ，组织间液只 $0.05\sim 0.35\text{g/dl}$ 。血浆蛋白质含量高对于维持血容量以及血浆与组织间液之间的水分和其它物质的交换上具有重要作用。

④ 各部分体液的渗透压基本一致，其渗透浓度为 $280\sim 320\text{mOsm/L}$ （毫渗量/升）。由蛋白质所引起的渗透压为胶体渗透压，蛋白质分子大、分子数相对为少，故产生的胶体渗透压比晶体渗透压小得多，但细胞内液蛋白质含量比细胞外液高得多，为达到细胞内外的渗透压平衡，因而细胞内液中总的电解质含量比细胞外液为多。晶体渗透压是由无机离子和葡萄糖、尿素等非电解质引起，非电解质浓度很小，故晶体渗透压主要由无机离子引起。因此， Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等是影响体液渗透压的重要离子。

三、体液的交流

细胞内液、组织间液和血浆这三部分体液并非静止不动，它们之间不停地在进行着交流，正是由于存在这种交流，才有吸收营养物质、转移代谢中间物、排出废物等，因此各部分体液之间的交流作用对于维持机体的生命活动也是至关重要的。三部分体液之间的交流是以组织间液为媒介。

1. 血浆与组织间液之间的交流 血浆与组织间液之间以毛细血管相隔。毛细血管的动脉端和静脉端之间的管壁只有一层内皮细胞，所以壁薄，为多孔半透膜，除蛋白质分子不易透过外，水和许多小分子物质易于透过。由于毛细血管血压两端不同，动脉端 30mmHg ，静脉端约为 12mmHg ，故在毛细血管动脉端血浆中的水和小分子物质透出到组织间液；在毛细血管静脉端从组织间液中回收水分和小分子物质进入血浆，还有少量组织间液经淋巴管而进入静脉（图 13-2）。正常情况下，单位时间内血浆和组织间液之间的滤出和回收量基本相等，每

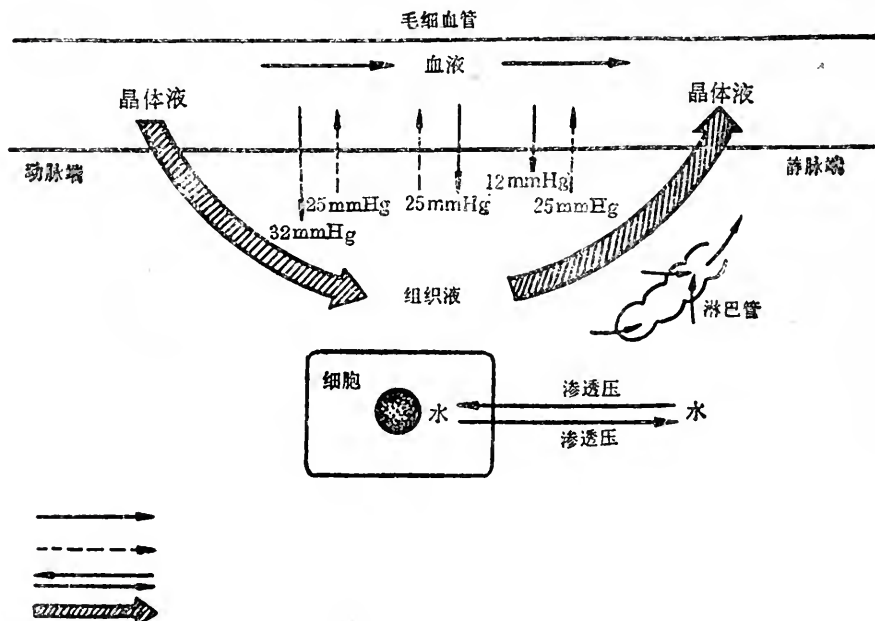


图 13-2 体内各部分体液之间的交流

分钟全身毛细血管总流量达 2 升之多。

若静脉端血压升高（如心力衰竭时），组织间液回收减少，易导致组织水肿。血浆蛋白胶体渗透压是血浆回收组织间液的重要因素，若血浆蛋白（尤以血浆清蛋白）浓度下降，液体在组织间液滞留而致水肿，称为低蛋白水肿。

2. 细胞内液与组织间液之间的交流 细胞膜使细胞内外液相隔。细胞膜是一种半透膜，蛋白质不能透过，水分子可自由透过，水的净流向取决于膜两侧渗透压大小，水总是流向渗透压较高的一侧。细胞膜两侧渗透压（包括胶体渗透压和晶体渗透压）相等时，水进出细胞量保持平衡；若组织间液渗透压升高，可致细胞内水分渗出较多，导致细胞内脱水而细胞皱缩；若组织间液渗透压下降，水分子进入细胞较多，导致细胞肿胀。

细胞膜又是一种特殊的膜， Na^+ 、 K^+ 等无机离子透过时有特殊的规律。 Na^+ 、 K^+ 在细胞膜两侧的浓度不同，细胞内液高 K^+ 、低 Na^+ ，细胞外液高 Na^+ 、低 K^+ 。除按一般规律，它们从高浓度处向低浓度处扩散（被动转运）外，还有逆浓度差方向的转运（主动转运），这是由于细胞膜上有特殊的转运蛋白质—— Na^+ 、 K^+ -ATP 酶，催化 ATP 分解供能驱动细胞内的 Na^+ 泵出细胞和细胞外的 K^+ 泵入细胞内，因此将之称为“钠钾泵”或简称“钠泵”。在一般生理条件下，每催化一个 ATP 分解，可致 3 个 Na^+ 出细胞和 2 个 K^+ 入细胞。细胞代谢中所获得的能量约 20~30% 是用在钠泵的运转上，从而保持着 K^+ 和 Na^+ 在细胞内外的不均匀分布状态。例如肌肉细胞内 K^+ 浓度是细胞外液的 30 倍，细胞外液 Na^+ 浓度是细胞内液的 12 倍。神经肌肉等可兴奋组织的生物电活动就是建立在这种离子不均匀分布的基础上的，说明 K^+ 、 Na^+ 在细胞内外不均匀分布是生命活动的必要条件。

至于 O_2 、 CO_2 、葡萄糖、氨基酸、尿素等一般都随浓度梯度而透过细胞膜，从而使细胞不断与组织间液进行物质交换，保证细胞不断从组织间液吸取营养物质，排泄细胞自身代谢的产物。

第二节 水的代谢

一、水的生理作用

1. 参与组织结构 水是细胞组织的组成成分。一部分水是可以流动的自由水，一部分水是结合于蛋白质、糖类的结合水。心脏和肌肉细胞中结合水多，这对于维持其形态、硬度、弹性等都起重要作用。例如心脏含水约 79%，血液含水约 83%，两者含水量相差不大，但心脏中的水主要是结合水，因而心脏能进行强有力地收缩、推动血液循环，而血液中的水主要是自由水，血液以流体形式流经全身。

2. 稳定体温 水的比热大、流动性大，加上体内含量大，因而稳定着体温使之不易发生波动。水的比热（1cal/g）大于其它溶剂和其它固体物质，即使体内产热较多，也因能被水吸收，体温不会大幅度上升。水的蒸发热（575cal/g）大，当体内产热较多时，通过少量水蒸发（出汗）就可散发较多的热量。水的流动性大，可经各部分体液交流和血液循环，将吸收的热量分布于全身和体表。上述这些因素再加上体内水占体重的比例大，因而能稳定体温使之不易发生波动。

3. 溶剂与运输作用 水是良好溶剂，机体所需的营养物质和代谢产物一般都能溶于水，

即使难溶和不溶物质也可与亲水物质（如蛋白质）等相结合后分散在水中，随着水的流动而转运于各种组织之间。

4. 促进体内化学反应 代谢物在水中分散存在，有利于化学反应的进行。水的电离常数高，促进电解质的电离作用而加速反应过程，水分子还直接参与水解反应和氧化还原反应等。

5. 滑润作用 水是良好的滑润剂，在有摩擦活动的器官，这种滑润作用显得十分重要，例如，唾液有助吞咽，眼泪有助于眼球活动，胸膜腔液、腹膜腔液、心包腔液等的存在，大大减少了这些内脏器官运动时的摩擦。

二、水的平衡

体内水的来源有三个途径：食物中水、饮水、代谢水。各种食物都含水，随摄食而进入体内，主要在大肠内吸收。饮水量随各人习惯而有较大差异。体内物质氧化过程中产生的水谓之代谢水，每100g糖、脂肪、蛋白质在体内氧化分解中所产生的水量分别为55、107、41ml，成人每日代谢水总共约300ml，其量比较恒定。

体内水的排出有四个途径：呼气、汗、粪、尿。由肺呼吸排出的水量每日约400ml，可因呼吸的深浅、速率、代谢率及空气的湿度等情况而变化。皮肤不断蒸发水分，即使不感到出汗也仍在蒸发，称为“不显性出汗”，每天约500ml，在高温、运动时，出汗明显，严重者每小时可排汗1升以上。消化系每日分泌唾液、胃液、肠液、胰液、胆汁等，总量8000ml以上，为血浆总量的两倍多。在消化道下段绝大部分被重吸收入体内，故每日以粪便排出的水量仅约100ml。肾脏排尿是体内排水的主要途径，成人每日从肾小球滤出原尿180升，在流经肾小管时绝大部分被吸收，每日排出终尿约1500ml。尿量受饮水量、活动、出汗等多种因素的影响而变动很大，体内缺水时，排出的尿少而浓缩，大量饮水时，排尿较多而稀释。因此肾脏在调节水平衡上有重要意义。机体通过排尿既排水，又排代谢废物，体内代谢中所产生的废物每日约35g，至少需要500ml尿液才能将其溶解排出，因此每日至少排尿500ml（表13-2）。

表 13-2

成人每日水的出入量(ml/24h)

水的来源	水的排出
食物水 1000	呼出气 400
饮料 1200	皮肤蒸发 500
代谢水 300	粪便 100
	肾排废物 500
	肾排水 1000
合计 2500	合计 2500

临床上对于不能进食进水的病人，应当用输液或其它方法补给其所需水量。所需水量主要依据上述水的排出量进行计算，由于呼气、皮肤蒸发、粪便和肾排废物的尿量共1500ml，为必需排水量，也即是每日最低损失量，因此每日至少应补给1500ml。

第三节 钠、钾、氯的代谢

一、电解质的生理作用

1. 维持神经肌肉的正常应激性 神经和肌肉的应激性受体液中电解质的影响很大,只有当各种离子的浓度和比例都正常,神经肌肉的应激性才处于良好状态。各种离子对神经肌肉应激性的影响如下式所示:

$$\text{神经肌肉应激性} \propto \frac{[\text{Na}^+] + [\text{K}^+]}{[\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{H}^+]}$$

Na^+ 和 K^+ 增强神经肌肉兴奋性,若血中 K^+ 、 Na^+ 浓度过低,神经肌肉的应激性下降,可出现肌肉软弱无力甚至麻痹。 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 降低神经肌肉兴奋性,当 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 浓度升高时,神经肌肉的应激性下降,血清 Ca^{2+} 浓度过低,可出现手足抽搐甚至惊厥。

各种离子对心肌应激性的影响与上面所述有些差异,如下式所示:

$$\text{心肌应激性} \propto \frac{[\text{Na}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{OH}^-]}{[\text{K}^+] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{H}^+]}$$

2. 维持体液的渗透压 体液渗透压主要由无机离子引起,临床上常以血浆中 Na^+ 和 Cl^- 的浓度来了解体液渗透压和水盐代谢情况,血浆 Na^+ 142(138~145)mEq/L,血浆 Cl^- 103(95~106)mEq/L,血浆 HCO_3^- 也较多为 22~27mEq/L,它们的浓度(mEq/L)以及与血浆总渗透压(mOsm/L)之间的关系为:

$$[\text{Na}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + 12$$

$$\text{血浆渗透压(mOsm/L)} = 2 \times ([\text{Na}^+] + 12)$$

3. 维持酸碱平衡 体液中一些离子组成缓冲系,以维持体液 pH。

4. 影响酶的活性以影响物质代谢 有些无机离子是酶的辅基成分或是酶的激动剂或抑制剂,从而影响物质代谢。

5. 构成有特殊功能的化合物 如铁参与构成血红蛋白和肌红蛋白分子,铁是这些分子中与氧结合的部位。

6. 其他作用 钙磷构成骨和牙齿。 Ca^{2+} 对细胞的信息传递、神经细胞的膜电位等方面均起重要作用。

二、钠和氯的代谢

体重 60kg 的人,体内含 Na^+ 约 60g,含 Cl^- 约 100g,两者在细胞内液的量很少,主要存在于细胞外液和骨骼。细胞外液和骨骼含钠量各为体内总量的 45%,骨骼可视为钠在体内的储存库,慢性缺钠时,可以从骨骼得到部分补充。

1. 摄入 人体摄入钠和氯主要通过调味用的食盐获得,每日约 100~200mEq(相当于 5.85~11.7g),以 Na^+ 和 Cl^- 形式从消化道吸收。每日摄入量常随各人口味不一而有较大差异。

2. 排出 排出途径为尿、粪、汗。每日所排出的 Na^+ ,90%由肾排出,正常人肾脏对排 Na^+ 的适应力很强,一般是多吃多排,少吃少排,不吃不排。肾功能不良者,肾排 Na^+ 能

力下降，致使 Na^+ 在体内滞留。一般排 Na^+ 同时也排 Cl^- 。汗液中 Na^+ 与 Cl^- 浓度约为血浆浓度的 $1/5 \sim 1/2$ ，大量出汗时其浓度更低，但是出汗过多则排出的实际量较大，也可导致血浆 Na^+ 与 Cl^- 浓度下降。粪便中含 Na^+ 与 Cl^- 仅 $6 \sim 12 \text{mEq}$ ，除非严重腹泻，一般对血中 Na^+ 、 Cl^- 影响不大。

三、钾的代谢

1. 含量与分布 体重 60kg 的人，体内含钾总量约为 120g （或约 3000mEq ），为体内钠总量的 2 倍。钾约 98% 存在于细胞内液，仅 2% 存在细胞外液，因此 K^+ 是细胞内液的主要阳离子，胞内浓度为 150mEq/L 。血浆 K^+ 浓度为 $5(4.1 \sim 5.5) \text{mEq/L}$ ，浓度虽仅及细胞内液 K^+ 浓度的 $1/30$ ，但其浓度若有细微变化对心脏活动的影响很大，因此必须保持血浆 K^+ 浓度的恒定。

钾在细胞内外浓度如此悬殊，是由于 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶不断将胞外 K^+ 泵入胞内的结果。但 K^+ 进入胞内的速度较慢，细胞外液的 K^+ 须经 15 小时才能与胞内 K^+ 达到平衡。由于 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶需要 ATP 供能，因此失去生命活力或能源物质匮乏的细胞，就不能维持这种浓度差，这时细胞膜两侧的各种离子则按其跨膜浓度梯度进行被动转移。因此血库存放过久的血液、其血浆 K^+ 浓度往往较高。

K^+ 在细胞内外的分布受物质代谢和体液 H^+ 的影响很大。实验证明，当细胞内合成 1g 糖原或蛋白质时，就分别有 0.15mEq 或 0.45mEq 的 K^+ 从细胞外液进入细胞，当细胞内糖原或蛋白质分解时，又有同样量的 K^+ 从胞内释出到胞外。胰岛素促进细胞内糖原和蛋白质合成而促进 K^+ 进入细胞，胰岛素还通过作用于肝细胞质膜和肌细胞质膜上的 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶以促进细胞外液中的 K^+ 进入细胞。这种作用在临床上重要用途。严重创伤（烧伤或大手术）、组织破坏、感染、缺氧等时，体内分解代谢增强，细胞释出较多的 K^+ ，致血浆 K^+ 浓度升高，可给患者输注葡萄糖和胰岛素，促进细胞外液的 K^+ 进入胞内，则高血 K^+ 可得以缓解。

体内 H^+ 代谢也影响 K^+ 的分布和代谢。酸中毒时，细胞外液 H^+ 浓度增加，作为体内的一种调节机制，部分 H^+ 进入细胞（主要是肌细胞）每 3 个 H^+ 进入时有 1 个 K^+ 和 2 个 Na^+ 出细胞，使细胞外液 K^+ 浓度上升。据估计，血浆 pH 每降低 0.1，血浆 K^+ 可上升 0.7mEq/L 。另一方面，酸中毒时肾小管增强泌 H^+ 而减少泌 K^+ 。因而 K^+ 在体内滞留。因此，酸中毒病人常伴有高血钾，而碱中毒常与低血钾相伴。

2. 摄入 正常成人每日需 $\text{K}^+ 2 \sim 4 \text{克}$ （相当于 $50 \sim 100 \text{mEq}$ ）。天然食物含 K^+ 丰富，尤以动物肌肉和蔬菜为多，正常摄食者都能满足机体对 K^+ 的需要。

3. 排出 机体每日通过肾脏排出的钾，为排出钾总量的 90% 以上，每日排 K^+ 约 $30 \sim 80 \text{mEq}$ 。从肾小球滤出的 K^+ ，在流经近曲小管时几乎全部被回收，远曲小管和集合管细胞可分泌 K^+ 以与管腔液内的 Na^+ 进行交换，因此，最后排出的 K^+ 主要来自远曲小管，其次来自集合管。肾对 K^+ 的排出是调节 K^+ 保持平衡的重要方面，肾排 K^+ 量可随食物摄入 K^+ 量而增减。但是，即使不摄入 K^+ 而致机体缺 K^+ 时，肾仍每日排 K^+ 约 $20 \sim 40 \text{mEq}$ （约合 $1.5 \sim 3.0 \text{g}$ 氯化钾，因此，肾排 K^+ 的特点是“多吃多排、少吃少排、不吃也排”。不吃也排是禁食者体内引起低血 K^+ 的重要原因，应注意补 K^+ 。汗和粪中也有少量 K^+ 的排出，若非大量出汗和严重腹泻，一般对机体 K^+ 平衡影响不大。

由于血浆 K^+ 浓度对心脏活动的影响很大, K^+ 的代谢又有上述种种特点, 因此要时时警惕发生高血钾和低血钾。对于高血钾患者, 可采取输注葡萄糖和胰岛素促 K^+ 入胞, 并加强利尿以促 K^+ 从尿中排出; 对于低血钾患者, 应及时补充 K^+ , 但补 K^+ 时要严防矫正太过而造成高血钾。

四、水盐代谢的调节

正常人体对水和无机盐的摄入与排出能保持平衡, 是受调节机制作用的结果。但和前述的糖、脂肪、蛋白质等有机物的代谢调节相比, 水盐代谢调节有两个重要特点: ① 调节动因上, 水盐代谢调节多数情况下是以体液容量和渗透压的变化为动因, 作用于相应的感受器官实现调节的; ② 调节效应上, 水盐代谢调节是对体液的整体进行调节, 即调节摄入量与排出量, 从而使体液的容量、渗透压、各种离子的浓度和比例等在整体上维持相对恒定。而糖、脂肪、蛋白质等有机物的代谢调节, 常是以代谢物或产物的含量为动因, 或通过激素调节, 影响细胞内或细胞之间的作用, 其效应是改变某些代谢途径的方向和速度。

1. 神经调节 当进食高盐饮食后或机体失水 1~2%, 可致体液渗透压增加。刺激丘脑下部的渗透压感受器, 引起大脑皮层产生口渴思饮的欲望, 饮水后, 渗透压恢复正常而解渴。

2. 抗利尿激素调节 抗利尿激素 (ADH) 是调节水代谢维持体液渗透压的激素。其化学本质为八肽, 由下丘脑视上核和室旁核分泌, 沿下丘脑-垂体束进入神经垂体贮存, 于需要时释放入血, 通过血液循环, 作用于肾远曲小管和集合管, 与其细胞表面受体结合, 通过 cAMP 系统的作用, 使膜蛋白磷酸化, 从而加速对水分子的回收而减少排尿。抗利尿激素还有升高血压的作用, 又名加压素 (Vasopressin)。

抗利尿激素的释放主要受体液渗透压的调节。下丘脑视上核和室旁核是神经元又有渗透压感受器的功能, 对血浆渗透压的改变很敏感。当细胞外液渗透压升高特别是 Na^+ 浓度升高时, 渗透压感受器兴奋, 一方面引起口渴思饮; 另一方面, 促使神经垂体释放抗利尿激素, 促进肾小管对水的吸收, 渗透压得以下降。再者, 当血容量减少和血压下降时, 对左心房的容量感受器和颈静脉窦及主动脉弓的压力感受器刺激减少, 反射性地抗利尿激素分泌增加, 促进肾小管对水重吸收而恢复血容量与血压。反之, 当渗透压下降或血容量增加以及血压上升时, 抑制抗利尿激素分泌, 减少了肾小管对水的回收, 排出水分增多, 则可使渗透压、血容量和血压都恢复正常。

3. 醛固酮激素调节 醛固酮主要是调节无机盐代谢维持正常血容量的激素, 其作用是促进肾远曲小管和集合管对 Na^+ 的重吸收, 伴随吸收 Cl^- 和水, 增加 K^+ 和 H^+ 的排出。因此醛固酮总的作用是保 Na^+ 、保水、排 K^+ 、排 H^+ 、增加血容量。作用机制可能是醛固酮进入肾小管细胞核后, 促进转录和合成醛固酮诱导蛋白, 后者再促进肾小管细胞膜上钠泵运转, 增强对 Na^+ 的主动吸收。

醛固酮分泌的调节: 醛固酮的分泌释放受肾素-血管紧张素系统的调节。肾素是肾小球旁细胞分泌的一种蛋白水解酶, 催化存在于血浆中的血管紧张素原 (肝脏产生、含于 α_2 球蛋白中) 水解出血管紧张素 I (十肽), 再经转化酶催化去掉 C 端两个氨基酸而生成血管紧张素 II (八肽), 又经氨基肽酶水解除去 N 端一个氨基酸而成血管紧张素 III (七肽)。血管紧张素 II、III 最后由血管紧张素酶降解而失活。血管紧张素 II、III 有相同生物活性, 但人血浆中的浓度 II 比 III 高 4 倍, 故 II 为主要活性物质。其作用是引起小动脉收缩以升高血压, 并刺激肾上腺

皮质球状带合成和分泌醛固酮以调节水盐代谢；此外，它还可刺激中枢而引起渴感，促进利尿激素分泌。肾素-血管紧张素系统发挥作用的关键在于肾素的分泌。肾素的分泌受肾小球入球动脉的血压和致密斑钠感受器的影响。当血容量和血压降低时，肾脏入球动脉的血压也降低，刺激球旁细胞分泌肾素，同时由于肾小球滤过率下降，滤出的 Na^+ 减少，刺激致密斑钠感受器，也引起球旁细胞分泌肾素。肾素通过上述过程引起醛固酮分泌，使肾小管对水 Na^+ 吸收加强，以恢复血容量和升高血压，血容量和血压回升后又反过来抑制肾素分泌。

醛固酮的分泌还直接受血浆中 Na^+ 、 K^+ 浓度的影响。血浆中 Na^+ 浓度降低或 K^+ 浓度升高以致 Na^+/K^+ 比值下降，可直接刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮，使肾脏排 K^+ 保 Na^+ 。其中，肾上腺皮质球状带对血 K^+ 升高的敏感性特强，这是血浆 K^+ 得以维持恒定的重要调节方式。

4. 心钠素调节 心钠素或称心房利尿多肽 (ANP)，是近年来发现对水钠代谢有重要调节作用的激素，总的作用是促进水和钠的排出。心钠素主要由心房细胞合成和分泌，人体中已发现的心钠素有： α -ANP、 β -ANP、 γ -ANP 三种，分别由 28、56、128 个氨基酸残基组成。 α -ANP 活性最高、 β -ANP 是 α -ANP 的二聚体形式， γ -ANP 可能是 α -ANP 的前体，其 C 端的 99~126 氨基酸水解即为 α -ANP。心钠素作用于肾小管髓袢的上行段，通过抑制腺苷酸环化酶活性以降低对 Na^+ 和水的重吸收，从而引起利尿和排 Na^+ 。此外，心钠素还抑制肾素、醛固酮和利尿激素的分泌，抑制口渴。当细胞外液增多或血压升高时，均能引起心钠素的合成和分泌。

* 五、水盐代谢的紊乱

1. 脱水 体液的丢失叫脱水。根据水与电解质丢失情况的不同，脱水可分为三种类型。

(1) 缺水 (高渗) 性脱水：水的丢失比钠的丢失多。血浆 Na^+ 高于 150mmol/L ，主要原因是饮水不足，以及在高温、高热大量出汗后未及时补液所致。失水后细胞外液呈高渗，水自细胞内逸出，细胞内液减少，使细胞外液得到一定程度的恢复；由于细胞外液渗透压增高，反射性地引起 ADH 分泌增加，促进肾小管对水的重吸收作用，出现少尿；另外还刺激丘脑下部的渴中枢，出现口渴；由于细胞内液脱水，细胞代谢障碍，可出现氮质血症。对此种脱水患者应及时补充 5% 的葡萄糖或低渗溶液。

(2) 缺钠 (低渗) 性脱水：钠的丢失比水多。血浆 Na^+ 低于 130mmol/L ，由任何原因引起的体液丢失，例如严重的呕吐、腹泻、大量出汗等只补水而不补钠，则体液的渗透压降低即引起低渗性脱水。失 Na^+ 后细胞外液渗透压下降，虽然机体失水，但早期反而排出大量低渗尿；同时水向细胞内转移，引起细胞水肿，这样细胞外液及血容量便减少，导致循环衰竭、血压下降，由于血容量减少，肾小球滤过率降低，一面出现氮质血症，一面又引起醛固酮分泌增加，使尿中排出氯化物量减少或完全缺如；由于血容量降低，血浆的渗透压又比细胞间液的大，故一部分水进入血浆，使细胞间液缺水的程度比血浆的更明显，致使皮肤松弛，眼窝下陷。在低渗性脱水时可根据情况补充 5% 的葡萄糖生理盐水，或口服葡萄糖及食盐水，以促进钠的吸收。

(3) 混合 (等渗) 性脱水：水和盐成比例的丢失。血浆渗透压变化不大，血浆 Na^+ 含量在正常范围。混合性脱水是临床上最常见的脱水。例如，不太严重的消化不良或短时间的呕吐、腹泻等。同时肺和皮肤不断的损失低渗体液，故水的损失多于盐，产生口渴、尿少等高渗性脱水症状。又由于从细胞内液进入到细胞外液的水不多，因之血容量减少，严重时产生与低渗性脱水相似的循环衰竭现象。由于等渗性脱水兼有高渗性及低渗性脱水症，故称混合性脱水。对等渗性脱水患者应及时补充等量的生理盐水及 5% 葡萄糖溶液。

给脱水患者补充液体，应根据脱水类型不同补给不同的液体，并应考虑到有无酸碱平衡失常，同时予以纠正。中药成分复杂，作用广泛，有其独特优点，其补液剂正在研制及试用。

2. 钾代谢紊乱 正常体重60kg的人,体内钾总量约120g,血(血浆或血清)钾浓度为3.8~5.5mmol/L,若体内钾总量或血钾浓度有改变,即为钾代谢紊乱。

(1) 低血钾:即血钾浓度低于3.5mmol/L者。造成低血钾的原因归纳起来有:摄入过少、丢失过多及细胞内外分布异常等。摄入过少,见于摄食障碍、禁食等;严重腹泻,呕吐和利尿剂治疗是低血钾常见原因;治疗糖尿病酸中毒时,应用大量葡萄糖和胰岛素,促进血浆内 K^+ 随葡萄糖进入细胞内,若未及时补钾,就容易发生低血钾。在碱中毒时亦能使钾转入细胞内导致低血钾。可是,由于钾在细胞内外分布不同,血钾浓度并不能完全代表体内钾代谢的真实情况,但从大多数情况来看,低血钾意味着体内缺钾。

缺钾时可出现软弱无力,反射减弱或消失,甚至呼吸麻痹、心律失常等。

临床上对低血钾的处理是首先治疗其原发病。根据钾在体内分布及排泄的特点,补钾之前必需先改善肾功能,补钾以口服为好,静脉滴注时一定要坚持见尿补钾的原则。

(2) 高血钾:即血钾浓度高于5.6mmol/L者。其原因为输入钾过多及排泄障碍。前者如输钾过多、过快或输入大量陈旧血液;后者如肾功能衰竭、肾上腺皮质功能低下、大面积的烧伤或呼吸道障碍引起缺氧以及酸中毒等情况时。另外,还出现神经肌肉的一些症状,如手足感觉异常、极度疲乏、骨骼肌麻痹等。

高血钾是危险的,应采取紧急降低血钾措施,除限制钾的进入量外,可注射葡萄糖及胰岛素以降低血钾,或用葡萄糖酸钙及乳酸钠治疗。

第四节 钙、磷的代谢

一、体内钙、磷的含量、分布和生理功能

1. 含量及分布 成人体内总钙量约1kg,广泛分布于所有细胞中,但99%存在于骨骼中,其余的分布于软组织中。在软组织中钙占的比例虽小,但有着极其重要的生理功能。

成人体内含磷约0.6kg,85%以上存在于骨骼中,软组织中含磷量较钙多,主要以各种有机磷酸酯形式存在,如磷脂、核酸等。

钙和磷在骨中以骨盐的形式存在。骨盐主要是羟磷灰石($3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$),此外还有少量无定形的磷酸钙。

2. 生理功能 容易被代谢所利用之钙称为体内的可混合的钙库,亦即是在软组织、细胞外及血流中可以自由移动的钙。钙调蛋白,广泛存在于细胞内,它调节细胞的 Ca^{2+} 浓度以维持各种依赖钙的反应;过量的 Ca^{2+} 则由钙泵等途径排出于细胞外。

钙有广泛的生理功能,除参与骨与牙齿的形成外, Ca^{2+} 对神经组织特别重要,若血钙降低,神经组织应激性亢进,导致抽搐; Ca^{2+} 参与肌肉组织的收缩与松弛、血液凝固;腺体的分泌及神经递质的释放。

磷以磷酸根形式参与物质代谢过程,在糖、脂、蛋白质代谢及氧化磷酸化过程中都有磷酸参加,磷酸在酸碱平衡中也起重要作用,此外磷脂还是细胞膜的成分。

二、钙磷的吸收和排泄

1. 钙的吸收与排泄

(1) 钙的吸收:食物中乳类、豆类及甲壳类含钙量多,一般来说植物性食物中较动物性食物中为多。食物中磷酸、碳酸、草酸、植酸及硫酸等的阴离子,均可与钙结合成不溶性盐,降低钙的吸收;大量脂肪消化产生很多的脂肪酸与钙离子形成钙肥皂,也使钙难于吸收;另

外钙盐在酸性溶液中较碱性中易于溶解，故在酸性溶液中易于吸收。可见钙的吸收受钙盐的种类、溶解度、肠道 pH 及肠内脂肪等因素的影响。乳糖、赖氨酸及甘氨酸也能增加钙的吸收。上述诸因素虽然对钙吸收有影响，但都不是影响钙吸收的主要因素，影响钙吸收的主要因素是维生素 D 及机体对钙的需要量。维生素 D 缺乏时钙吸收减少，给予维生素 D 数小时后钙的吸收增加，它反映了维生素 D 在肝、肾中羟化形成有生物活性的 1, 25-二羟维生素 D₃ 所需的时间。

• 中药阿胶主要成分是胶原，水解可得到多种氨基酸如甘氨酸等，此外尚含有钙和硫。阿胶能增加红细胞数及血红蛋白量，从而改善全身功能，同时改善体内钙平衡。实验尤表明，在给基本饲料的基础上，若每日加服 30 g 阿胶与不加者对比，食物中钙的吸收率增高，钙在体内的滞留增加，使血钙略有增高，这种钙的运载功能，可能与阿胶中所含的甘氨酸有关。

成人每日食物中含钙量不恒定，通常为 0.5~1 g 左右。吸收率也不一致，从 25~70%，故进食量很难有一定标准。1980 年国际调查委员会的食物和营养会议推荐：成人每日进食钙 800mg，乳母及孕妇为 1,200mg。

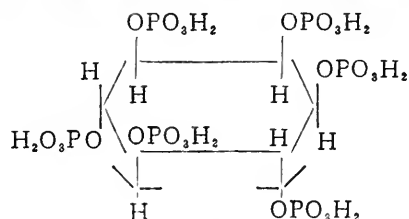
(2) 钙的排泄：钙主要由小肠排出，部分地由肾排出。当摄钙量少时，钙仍进入粪便继续排出，可导致负钙平衡。缺乏维生素 D，钙排出增加；给予维生素 D，则排出减少。由于钙对神经的兴奋性及骨的钙化有较深的影响，故应当注意负钙平衡，以免发生抽风或骨质脱钙。对孕妇及乳母尤应给予足够的钙及维生素 D 以预防之。

正常成人每日由尿排出钙量为 2.5~7.5mmol (100~300mg)，当蛋白消化吸收过量时，尿排出钙量增加，其可能是由于蛋白质代谢增加了尿液的酸度所致。若血浆蛋白量正常而血钙浓度低于 1.9mmol/L (7.5mg/dl) 时，则尿中无钙排出。相反，当溶骨增强而使血钙升高时，则尿排出钙量增加，易引起尿路结石。

2. 磷的吸收与排泄

(1) 磷的吸收：食物中的磷以磷蛋白、核蛋白、磷脂、磷酸甘油以及无机磷酸盐的形式存在，其中大部分是无机磷酸盐。除食物中 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Fe^{3+} 离子过多时能与磷酸生成不溶性的磷酸盐以外，一般来说磷在小肠上段较易吸收，因为此处 pH 较低，有利于磷的吸收。维生素 D 不但能促进钙的吸收，同时亦可促进磷的吸收。若钙吸收不佳，磷在小肠下段排出增多，则极易在 pH 较高的小肠下段形成不溶解的磷酸钙，从而妨碍磷酸盐的吸收。富含磷的食物如乳、豆、蛋、谷、鱼以及肉等亦富含磷。

在植物性食物中，磷主要以植酸盐的形式存在，植酸是六磷酸肌醇脂。植酸的钙盐、镁



植 酸

盐是不可溶的。植酸在肠道中妨碍钙、锌和铁的吸收。粗糙加工的谷类中含植酸盐多，吃这类食物可导致体内缺钙，严重时可发展成谷物性的佝偻病。成人每日磷的需要量与上面介绍的钙量相同。

(2) 磷的排泄：主要通过肾脏排泄。从肾小球滤过的磷有 85~95% 被肾小管重吸收。肾

小管对磷的排出起控制作用，缺磷时尿中甚至无磷排出，血磷增高时尿磷排出增加。

三、血钙和血磷

1. 血钙 血钙是指血浆或血清中之钙。正常成人血钙浓度为 $2.2\sim 2.7\text{mmol/L}$ ($9\sim 11\text{mg/dl}$)，儿童较高，常处于其上限。血钙以离子钙及结合钙两种形式存在，约各占一半，但只有离子钙才有直接的生理作用。结合钙绝大部分与蛋白质结合，小部分与柠檬酸等结合。蛋白质结合钙不能透过毛细血管壁，称为非扩散性钙；钙离子、柠檬酸钙等可透过毛细血管壁称为扩散性钙。

血液的 pH 、 HPO_4^{2-} 及 HCO_3^- 的浓度可影响血中钙离子浓度，其与钙离子的关系以下式表示：

$$\frac{[\text{Ca}^{2+}] [\text{HPO}_4^{2-}] [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}^+]} = \text{常数}$$

因此，当 $[\text{H}^+]$ 增高时 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增加； $[\text{HPO}_4^{2-}]$ 或 $[\text{HCO}_3^-]$ 增加时 $[\text{Ca}^{2+}]$ 降低。 Ca^{2+} 有降低神经肌肉兴奋性的作用，当血浆 $[\text{Ca}^{2+}]$ 降低至 0.9mmol/L (3.5mg/dl) 时，神经肌肉的兴奋性过高，出现抽搐现象。

血浆蛋白质浓度显著降低时，结合钙减少，血钙浓度下降，但 $[\text{Ca}^{2+}]$ 可无变化，不出现抽搐。

2. 血磷 血磷通常指血清或血浆中的无机磷，它以无机磷酸盐 (H_2PO_4^- 、 HPO_4^{2-}) 的形式存在。成人血浆浓度为 $1.0\sim 1.6\text{mmol/L}$ ($3\sim 5\text{mg/dl}$)，儿童为 $1.3\sim 1.9\text{mmol/L}$ ($4\sim 6\text{mg/dl}$)。

钙和磷以骨盐形式沉淀于骨中，若长期处于低血磷状态，会影响成骨作用，发生佝偻病或软骨病。一般来说血磷降低，而血钙正常是佝偻病的特征。

正常情况下血中钙磷浓度恒定，在其调节过程中，甲状旁腺素、降钙素和维生素 D 起到重要作用。

* 四、钙磷代谢的调节

1. 甲状旁腺素 (PTH) 调节 PTH是由甲状旁腺分泌的一个高血钙激素。它是一个多肽，人的PTH分子量为9,300，由84个氨基酸组成，人工合成的PTH为天然PTH氨基端的34肽，便有PTH的生物活性。

PTH的功能是升高血钙，也有降低血磷的作用。

PTH的分泌受血清钙浓度的调节。当 Ca^{2+} 浓度增高时，抑制其分泌，降低时促进其分泌，二者呈负相关。 Ca^{2+} 抑制PTH分泌的机理是由于 Ca^{2+} 抑制甲状旁腺的腺苷酸环化酶，使cAMP降低，cAMP能促进PTH的分泌，因而血中 Ca^{2+} 增高可抑制PTH分泌。

2. 降钙素 (CT) 调节 CT是一个32肽激素，为甲状腺滤泡旁细胞 (C细胞) 分泌，分子量3,600。当血钙浓度仅增加 $0.04\sim 0.12\text{mmol/L}$ ($0.15\sim 0.5\text{mg/dl}$) 时，即刺激C细胞分泌降钙素。此激素促进骨的钙化，抑制骨的吸收，因而降低血钙浓度。幼年动物对CT较敏感，有人认为CT可能是生长期调节钙磷代谢的重要激素，但CT在人体内的生理意义尚待阐明。例如患髓旁性甲状腺癌时，CT大量产生，而患者血钙浓度仍在正常范围内。

下钙素 (Katacalcine) 是一种新发现的降血钙多肽激素。下钙素与降钙素来自同一前体蛋白。下钙素具有特异的使血钙降低的作用，而且还可以增强降钙素降低血钙的作用。

下钙素使血钙下降的作用是专一的，它对血磷、钠、钾及蛋白质的浓度均无影响。

血浆下钙素的浓度男性高于女性。男性平均为 $63.5\mu\text{g/L}$ ，女性为 $25.8\mu\text{g/L}$ 。患甲状腺髓样癌的病人，血浆中下钙素可大量升高，甚至可达 $486\mu\text{g/L}$ 。

下钙素可以调节血钙浓度，可用于治疗高血钙症及变形性骨炎。血浆下钙素的测定有助于甲状腺髓样癌的诊断。

3. 维生素D(1,25-二羟维生素D)调节 维生素D有植物来源的 D_2 和动物(包括人的皮肤)来源的 D_3 。不论 D_2 或 D_3 在体内经羟化成1,25-二羟维生素D后，其活性大增(较维生素D大10倍以上)。羟化的过程是维生素D被血流带到肝细胞，经内质网的25-羟化酶羟化成25-羟维生素D，再进入血流被带到肾脏，在肾脏的1-羟化酶催化下，生成1,25-二羟维生素D。25-羟维生素D和1,25-二羟维生素D是维生素D的主要活性代谢物。

1,25-二羟维生素D的功能：① 增加肠中钙的吸收。当1,25-二羟维生素D扩散进入肠粘膜细胞后，即与胞浆中一种特异的胞浆蛋白结合，接着进入胞核，它刺激生物合成一种特异的钙运输蛋白(Calcium Transporting Protein)，此蛋白在肠粘膜的刷状缘上的功能可视为一种钙-依赖性的ATP酶，换言之， Ca^{++} 在消耗ATP时，逆浓度梯度被泵入细胞内，以增加肠粘膜对钙的吸收。② 增加肾小管对原尿中的钙的重吸收。肾脏每日约滤过10g钙，但只有100mg左右由尿排出，这是由于肾远曲小管主动的重吸收钙以恢复血流中的钙的结果。这种主动的运输过程也为1,25-二羟维生素D与PTH的协同所控制，其中也涉及到钙-依赖性的ATP酶的合成。③ 动员骨钙。1,25-二羟维生素D动员骨钙需要与PTH的协同，PTH的作用是刺激腺苷酸环化酶产生cAMP，在破骨细胞中，以数种方法从羟基磷灰石结晶中增加骨液中的 Ca^{++} ，1,25-二羟维生素D的功能是将骨液中的 Ca^{++} 运输至细胞外液；CT可以抵抗PTH对骨钙的动员作用。

低血钙刺激PTH的释放，PTH的功能之一是活化肾的1-羟化酶，使1,25-二羟维生素D生成增加。

五、某些中草药对水盐代谢的影响

体液平衡的维持，现代医学的观点认为，与血压、渗透压、排泄途径的功能以及激素的调节等有关。中医学的理论是：体液代谢主要与肝、脾、肾三脏有关。根据中医学的理论及研究资料，介绍下面一些中草药对水盐代谢的影响。

(一) 利尿药

1. 钾利尿药

(1) 篇蓄：大鼠实验，篇蓄有利尿作用，当将 20g/kg 煎剂给予盐水负荷的大鼠后，其尿量及钠钾的排出均增加，灰分也有同样作用，故认为篇蓄的利尿作用主要由所含有效成分中的钾盐(889mg%)所引起。也有人认为是其所含的黄酮甙所致。

(2) 泽泻：临床和动物实验，多数认为有利尿作用，并使尿中钠、钾及尿素排出增多。以50%泽泻煎剂给大鼠灌胃，每鼠10ml，灌胃后3小时的总尿量为3,267ml，对照组为17ml，表明泽泻有利尿作用，并证明正品泽泻利尿效果最大。生片泽泻、酒制泽泻及麸制泽泻均有一定的利尿作用。泽泻的利尿作用可能和其含大量钾盐(296mg%)有关。

(3) 瞿麦：瞿麦对麻醉的和不麻醉的家兔均有利尿作用。瞿麦穗 2g/kg 煎剂给水盐潴留的家兔灌胃，6小时内尿量增至156.6%，氯化物的排出量增至268.2%；瞿麦茎穗煎剂与纯穗煎剂作用相似，但较弱。瞿麦煎剂使麻醉犬尿量增加1~2.5倍，不麻醉犬增加5~8倍。瞿麦对钾排出的影响大于钠。瞿麦中含钾量为500mg%，其利尿排钾作用可能与此有关。

(4) 金钱草：金钱草对家兔及大鼠均有明显的利尿作用。用 20g/kg 煎剂给大鼠灌胃，利尿作用明显，连续用则利尿作用逐渐减弱。生药与灰分的利尿效力无显著差异，酹剂则无利尿作用，故其利尿作用可能与所含的钾盐量有关(灰分含钾663mg%)。广金钱草与四川金钱草有明显的利钠作用。

(5) 杜仲：各种品种均有利尿作用，对人，煎剂较醇溶性物降压作用大，其利尿作用可能和含大量钾盐(400mg%)有关。

2. 非钾利尿药

(1) 枳实：其水提取液含有利尿作用的两种甙，即脱-对-羟基苯甲酰梓甙 (Des-p-hydroxybenzoyl catalposide) 和梓甙 (Catalposide)。用大鼠实验，前者的利尿作用强于后者，且主要为钠利尿；后者主要为氯利尿，其利尿作用系对肾小管的影响所致。对切除肾上腺的大鼠，两者均表现为钠利尿。对碳酸酐酶无抑制作用，对循环系统无影响，毒性低。

(2) 猪苓：健康人口服猪苓煎剂5g，6小时内尿量增加62%，尿中氯化物增加45%。动物实验表明其利尿作用是抑制肾小管对电解质及水的重吸收。

(3) 黄芪：人体试验证明黄芪有中等利尿作用，可增加尿量及氯化物的排出，临床剂量(0.2g/kg)即可增加尿量64%，排钠量增加14.5%；黄芪对大鼠亦有明显的利尿、利钠作用。

(4) 桑白皮：在临床上有利尿消肿作用；动物实验证明其水及正丁醇的提取物灌胃或腹腔注射均有利尿作用，并使尿中钠及氯化物排出增加。

(5) 鱼腥草：含槲皮甙及大量钾盐(灰分含钾1201mg%)，具有利尿作用，蟾蜍肾及蹼灌流试验，提示其利尿作用可能与血管扩张、增加肾血流量有关，钾仅起增强利尿作用的附加作用。

3. 强心利尿药

(1) 铃兰：有显著的利尿作用，对心力衰竭的利尿效果优于洋地黄及毒毛旋花子甙。后两者不能退水肿，铃兰制剂常可得到满意的效果。根的利尿作用较叶明显，在利尿的同时增加电解质(主要为钠)排泄，这主要是由于抑制了肾小管的重吸收，特别是远曲肾小管对钠的转运过程。

(2) 罗布麻：根含强心成分，其中有毒毛旋花子甙元、K-毒毛旋花子甙、β罗布麻甙(加拿大麻甙)等。罗布麻甙对大鼠的利尿作用较毒毛旋花子甙作用强。加拿大麻提取物，小量对大鼠表现利尿作用，大量则反使尿量减少。此属植物多能增加血流量，利尿作用较强，可用于心力衰竭的水肿及肝硬化腹水；对粘膜刺激较洋地黄、毒毛旋花等植物强。以罗布麻根12~15g制成煎剂，应用于34例各种水肿(肾性、心性 & 肝硬化、妊娠等)，证明有一定的利尿消肿作用。该药有一定的毒性及蓄积作用。

4. 抑制巯基酶利尿药

(1) 轻粉：主要含氯化亚汞(即甘汞)，口服后甘汞在肠中小部分变成易溶解的二价汞离子，二价汞离子吸收后可与肾小管中含巯基的酶(例如，琥珀酸脱氢酶)结合，使肾小管重吸收NaCl所需之能量供应发生障碍，从而抑制肾小管对电解质及水的重吸收，此作用与汞撒利相同。

(2) 桂枝：为五苓散中主要利尿成分，其作用方式可能似汞撒利。但另有报道，谓桂枝在对大鼠的实验中，未见对尿量及尿钠的排出有明显影响。

(二) 抗利尿药

(1) 狭叶铁线莲(山蓼, *Clema bis Hexapetala*, 与威灵仙同属)：狭叶铁线莲煎剂及浸剂对大鼠、小鼠及豚鼠均有显著的抗利尿作用，50%煎剂0.2ml约相当于垂体后叶素0.1单位的抗利尿效果，其作用时间较后叶素长。此种作用可能与血压降低，和肾血管收缩有关。

(2) 甘草：甘草中含三萜类化合物甘草甙(甘草甜素)和甘草次酸。甘草浸膏、甘草粉、甘草甜素、甘草次酸均有去氧皮质酮样作用，能使多种动物尿量及钠排出减少，钾排出增加。甘草皮质激素样作用的机理，尚待进一步研究。

(三) 使异常下降的渗透压调节点正常化的方剂

《伤寒论》中的五苓散证，根据文献和资料表明，该证的发生主要在于先有汗出、吐泻、攻下等原因所致的伤津失水，在此基础上引起的机体复杂应激反应和调节失常，从而导致的既有伤津失水，又有水液内蓄的复杂病理改变。即体内的水分偏在于胃内或组织间，而血中水分减少，产生口渴。给予五苓散(由桂枝、白术、猪苓、茯苓、泽泻组成)后多饮暖水，服后出汗为病情向愈的指证，说明五苓散具有使偏在的水分返回血中的作用。研究表明，五苓散的药理作用，在于使异常下降的渗透压调节点正常化。另有研究表明，五苓散对大鼠尿量及尿钠排出未见明显的影响。

(四) 影响钙代谢的中药

(1) 阿胶(见前)

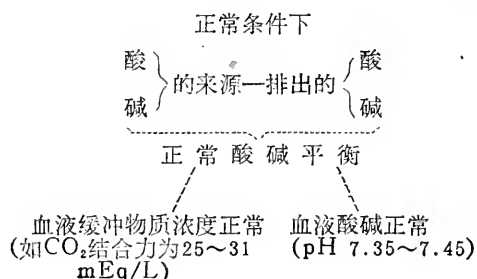
(2) 白茅根: 白茅根含钙较多, 有促凝血作用。

(3) 中药输液剂: 中药输液剂正在研制中, 试用于临床的有增液针及养阴针两种。经化学分析发现: 上述两种针剂中含有: 葡萄糖、NaCl、果糖、蔗糖、半乳糖、甾体、皂甙等化合物及钾、钙、镁、铝、银、铜、铁、铅等元素。这些物质的药理作用, 可能即中医学的救阴和保津部分内容(增液针: 玄参、麦冬、生地各100g 研制成10%供静脉注射用的等渗液3000ml; 养阴针: 玄参、麦冬各100g, 生地50g 研制成10%等渗液)。

第五节 酸碱平衡

一、概 述

正常人血液的酸碱度(pH)总是变动在很小的范围内。血液酸碱度的相对恒定是机体进行正常生理活动的基本条件之一。体内每天在代谢过程中产生的酸性和碱性物质, 或从消化道吸收的酸性或碱性物质不断地入血, 必然会影响血液的酸性。可是, 人体内具有一整套调节酸碱平衡的机构, 可以在一定限度内使血液的酸碱度化仍能恒定在 pH 7.35~7.45 之间。正常人血液 pH 值之所以能够稳定, 首先就是依赖于血液内一些酸性和碱性物质以一定的比例构成的缓冲系统来完成的; 而这种比例恒定, 又有赖于肺和肾等的调节作用, 把过剩的酸碱消除, 使体内酸碱度保持相对平衡。机体这种能够处理酸性和碱性物质的含量与比例, 维持血液 pH 值在正常恒定范围内的过程, 称为正常酸碱平衡。



从上式中可见, 正常体内就是这样不断产酸入血耗碱或产碱入血耗酸, 血液中缓冲对(主要是 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$)比值(pH值)不断偏离正常, 通过肺和肾的作用精确地调整缓冲对的“分母”和“分子”, 使已偏离正常的比值不断向正常转化。“产”与“排”这种矛盾互相对立, 又互相统一, 使机体能够保持正常的生命活动。

二、体内酸性和碱性物质的来源

体内酸性和碱性物质有三个来源: 代谢中产生的, 自食物及消化液中吸收的。代谢中产生的酸和碱是体内酸、碱最重要的来源, 因而下面着重讨论代谢中酸碱的生成。

(一) 生成酸

凡能释放出氢离子(H^+)的物质, 叫做酸。食物中糖、脂肪、蛋白质氧化分解的主要最终产物之一是 CO_2 。 CO_2 溶于体液中, 与水结合生成碳酸($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$)。成年人即使在安静状态下组织细胞产生 CO_2 的量也是相当可观的, 平均每天可有300~400升左右

(相当于 13~18 摩尔 H_2CO_3)。任何情况引起代谢速度的增强, 都可使 CO_2 量显著增加。由于碳酸可以通过呼吸作用变成气态的 CO_2 , 由肺部排出体外, 所以碳酸是挥发性酸。

此外, 糖、脂肪、蛋白质代谢过程中还产生许多其他酸性物质, 如乳酸、丙酮酸、乙酰乙酸、 β -羟丁酸、硫酸(由含硫的氨基酸氧化生成)和磷酸(由磷脂、核蛋白分解产生)等。因此, 一般认为糖、脂肪和蛋白质都是“成酸食物”。这些酸类不象碳酸那样可变成气体由肺呼出, 故属非挥发性酸或称固定酸。固定酸经肾脏随尿液排出体外, 估计正常人每天从固定酸产生的 H^+ 的数量约 50~90 毫当量。

(二) 生成碱

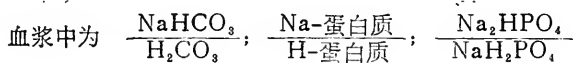
凡能结合氢离子 (H^+) 的物质, 叫做碱。蔬菜和水果等含有较多的盐类, 如柠檬酸钾、 K_2HPO_4 、以及 NaHCO_3 等。当柠檬酸钾吸收入身体后, 在代谢过程中柠檬酸钾可转变成 KHCO_3 。而 K_2HPO_4 和 NaHCO_3 本身就是碱性物质。因此, 一般认为蔬菜和水果都是“成碱食物”。此外, 在蛋白质代谢过程中也产生碱性物质如氨 (NH_3) 和有机胺等, 但其量很少。

吃普通饮食的正常人, 体内物质代谢每天产生的酸性物质比碱性物质多得多。因此, 酸性物质必须不断地从体内排出, 这是维持体内正常酸碱平衡的关键问题。

三、血液的缓冲作用

在正常条件下, 一方面体内产酸多于产碱, 过多的酸性物质首先入血, 经血液的缓冲和运输, 才能从肺(呼出 CO_2)和肾排出; 另一方面, 在细胞代谢中产生的酸、碱性的中间代谢产物也需经血液运输而分送至全身其他细胞以进一步的代谢。在正常条件下, 尽管有大量的酸性物质进入血液, 但血液的酸碱度 (pH 值) 并不因此而发生显著改变, 总是保持在 pH 7.4 左右。这是因为血液中含有许多缓冲物质的缘故。

1. 血液中的缓冲物质及其缓冲作用 由于血液中含有多种缓冲物质, 故血液有较强的缓冲酸、碱的能力。血液中含有的缓冲物质均为弱酸与该弱酸的盐所组成。血液中的缓冲体系有:



若有少量酸 (H^+) 进入血液, 则缓冲体系中的酸根离子与 H^+ 结合生成弱酸, 使 H^+ 浓度不致发生明显的改变。反之, 若有少量碱 (OH^-) 进入血液, 则血液中原来所含有的 H^+ 浓度因与 OH^- 中和而减少, 此时血液中未电离的弱酸分子就趋向电离而生成 H^+ , 使血液中的 H^+ 浓度得到部分的恢复, 也就是使 H^+ 浓度不致于因为加入 OH^- 而有显著的变化。血液就是这样, 靠着其中的弱酸分子与弱酸盐中的酸根离子的作用, 使血液本身能够维持它的 H^+ 浓度不发生明显改变。当然, 如果外加的酸或碱量过大, 超过血液的缓冲能力, 则血液的 pH 值也就不可避免地出现显著变化。

血浆中的缓冲系统缓冲酸、碱的化学反应是非常迅速的, 进入血液中的酸、碱性物质几乎在瞬间就能被缓冲掉。此外, 在红细胞内液中的缓冲系统(如 $\frac{\text{KHb}}{\text{HHb}}$ 和 $\frac{\text{KHCO}_3}{\text{H}_2\text{CO}_3}$ 等)也

能通过细胞内、外的离子转移作用，参与缓冲作用。例如，当酸中毒时，细胞外液中的 H^+ 离子可进入细胞内，而细胞内液中的 K^+ 离子则移出细胞外，从而达到缓冲的目的。然而这种离子转移过程是比较缓慢的，往往需要2~4小时才能完成。

在正常条件下，由于酸性或碱性物质不断进入血液，因而血中的缓冲物质中〔盐〕/〔酸〕的比值也就不断发生变化。例如，酸性物质入血，使比值变小；碱性物质入血，使其比值变大。血液中缓冲物质的量毕竟是有限的，只有在肾和肺的协同作用下，缓冲物质中〔盐〕/〔酸〕的比值不断向正常转化，缓冲作用不断进行，才能维持血液的正常酸碱度。

2. 血浆中碳酸氢盐缓冲体系 血浆中以碳酸氢盐缓冲体系最为重要，它对固定酸的缓冲发挥主要作用。这是因为：① HCO_3^- 的含量较其他缓冲体系高；② HCO_3^- 浓度为 H_2CO_3 浓度的20倍，所以对酸的缓冲能力特别强，这与人体代谢产生的酸远多于碱的生理情况也是相适应的。③ HCO_3^- 与 H_2CO_3 的浓度易于调节。 H_2CO_3 浓度可通过肺部呼出 CO_2 的多少加以调节，而 HCO_3^- 的浓度可通过肾脏对其以多保留或少保留的方式进行调节。

血浆中 $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ 的正常比值为20/1。正常人血浆 $pH=7.4$ 时，血浆 $[HCO_3^-]$ 约为27毫当量/升， $[H_2CO_3]$ 约为1.35毫当量/升，二者比值为 $27/1.35=20/1$ 。血浆的 pH 值可根据亨德森-哈塞尔巴赫方程计算：

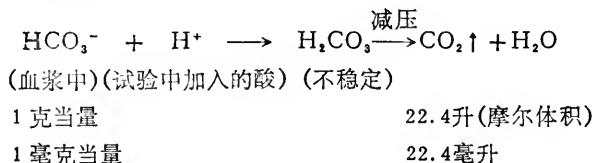
$$pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

式中 pK_a 值为6.1(37℃时)，正常人血浆 pH 值为

$$\begin{aligned} pH &= 6.1 + \log \frac{27}{1.35} \\ &= 6.1 + \log \frac{20}{1} \\ &= 6.1 + 1.3 \\ &= 7.4 \end{aligned}$$

由上式可见，如果 HCO_3^- 浓度增高或 H_2CO_3 浓度降低，则 pH 值增高，血液变碱。反之，如 HCO_3^- 浓度降低或 H_2CO_3 浓度增高，则 pH 值降低，血液变酸。只要 $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ 比值维持正常（即20:1），血浆 pH 可维持在7.4不变。

3. 血浆二氧化碳结合力 由于血浆中的 HCO_3^- 在维持酸碱平衡中起着特别重要的作用，因此临床上很重视血浆中 HCO_3^- 含量的测定。 HCO_3^- 本身为碱（抗酸成分），因此也有人将血浆中 HCO_3^- 的含量，称为“碱储量”。实验室中，血浆中 HCO_3^- 含量的测定原理是：将血浆加酸减压后，使其中的 HCO_3^- 转变成 CO_2 放出，然后测定血浆中所释放出的 CO_2 量，由此推算出血浆中 HCO_3^- 的含量。因此，根据其测定原理，血浆碱储量又可称为“血浆二氧化碳结合力”，后者在临床上应用更为广泛。



血浆二氧化碳结合力（即血浆中 HCO_3^- 的含量）有两种表示法：

① 以毫当量/升表示,指每1升血浆中含有 HCO_3^- 的毫当量数,正常值为 25~31 毫当量/升。

② 以 CO_2 体积%表示,指每 100 毫升血浆含有的 HCO_3^- 在加酸、减压的条件下,释放出 CO_2 的毫升数(换算成 0℃、760 毫米汞柱下所占的体积)正常值为 56~69 体积%。

四、肺脏对酸碱平衡的调节作用

在一般情况下,体内不断产生的大量酸性物质,经过血液的缓冲作用后,血中 H_2CO_3 浓度不断增高,只有从血液中排出不断产生的 H_2CO_3 ,血液的缓冲作用才能得以维持。肺通过多呼出或少呼出 CO_2 的方式,可精确地调节血中 H_2CO_3 的浓度。

代谢中产生的 CO_2 入血可生成碳酸,使血中碳酸浓度增高;代谢中产生的其他各种非挥发酸,经过血液缓冲后,使血浆中 HCO_3^- 浓度减少而 H_2CO_3 浓度增多,致 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 比值变小, pH 值随之降低。此时,血中 H_2CO_3 分解增强,提高了血中 CO_2 的浓度。血中 CO_2 分压增高和 pH 值的降低,均可刺激呼吸中枢,引起呼吸加深加快,从而呼出更多 CO_2 ,使 H_2CO_3 浓度降低,致使 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 接近于 20/1 的正常比值, pH 值也就恢复至正常范围。

在体内,若碱性物质入血、经血液缓冲后使血中 H_2CO_3 浓度减少,同时 HCO_3^- 浓度增加, $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 比值变大,即 pH 值升高。此时,由于 H_2CO_3 浓度已降低,使血中 H_2CO_3 分解减弱,从而就降低了血浆中 CO_2 的浓度。血中 CO_2 分压降低和 pH 值的升高,对呼吸中枢有抑制作用,呼吸变浅变慢,尽量少排 CO_2 ,以增加血中 H_2CO_3 浓度,致使比值接近于 20/1 的正常比值, pH 值也就恢复至正常范围。

可见,肺是通过多呼或少呼出 CO_2 的方式,精确地调节着缓冲对的“分母”,使缓冲对的比值恢复正常,以维持血液的 pH 值在相对恒定的范围之内。肺的调节作用也是较迅速的,在正常情况下 10~30 分钟内即可完成。

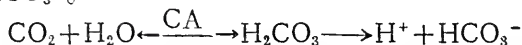
五、肾脏对酸碱平衡的调节作用

肾脏的主要作用是排出固定酸,保留并维持血中碱储量,从而调节血液的 pH。

在正常代谢过程中,人体产生大量酸性物质,在血液中被缓冲时,消耗了大量碳酸氢钠(需重新生成);同时,人体每日从肾小球滤出了一定量(约 300 g)的碳酸氢钠(需重吸收)由这两种途径损失的 NaHCO_3 ,只有恢复之后,才能维持体液的酸碱平衡。肾脏调节和恢复细胞外液 NaHCO_3 的浓度主要是通过以下方式进行的。

1. 碳酸氢钠的重吸收 每日通过肾小球滤过的 NaHCO_3 约有 90% 在近曲小管和 10% 在远曲小管被重吸收。肾小管并不是简单的将 NaHCO_3 重吸收,而是通过复杂的变化,并需要碳酸酐酶参与。

肾小管细胞内含有碳酸酐酶(CA),能催化 CO_2 和 H_2O 生成 H_2CO_3 , H_2CO_3 又进一步的解离成 H^+ 和 HCO_3^- 。



解离出的 H^+ 被近曲小管,远曲小管及集合管上皮细胞管腔膜上的氢泵(Proton Pump, 即 HCO_3^- -ATP 酶),在耗能的情况下分泌到管腔, HCO_3^- 则仍留在细胞内。 H^+ 分泌到管腔和管腔液中的 Na^+ 进行交换,称 H^+ - Na^+ 交换。换回的 Na^+ 可与肾小管细胞中的 HCO_3^- 结

合生成 NaHCO_3 而被重吸收入血液。 NaHCO_3 中 Na^+ 是通过管周膜上钠泵的作用主动向血液转运, HCO_3^- 则是被动吸收。肾小管细胞分泌的 H^+ 换回管腔液内 NaHCO_3 中的 Na^+ , 则管腔液中的 NaHCO_3 转变为 H_2CO_3 , 后者分解为 CO_2 和 H_2O , 扩散入细胞内, 这样管腔液的 NaHCO_3 可因而消失。总的结果相当于滤出的 NaHCO_3 被重吸收于血液中。

2. 碳酸氢钠的重新生成 当体内固定酸过多时, 碱量明显减少, 管腔液中的 NaHCO_3 , 即使全部重新吸收, 仍不足以恢复正常的碱储量, 则必须通过肾脏重新生成 NaHCO_3 , 以补充其不足。 NaHCO_3 可通过以下途径在远曲肾小管重新生成。

① 管腔液内缓冲盐的酸化: 这是细胞外液 NaHCO_3 重新生成的一个途径, 也是尿液酸化的途径。当血中碱储不足, 管腔液流经远曲小管时, 管壁细胞分泌的 H^+ 可与管腔液内缓冲盐中的 Na^+ 进行 H^+-Na^+ 交换, 例如, 与 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲盐反应, 则 Na_2HPO_4 变为 NaH_2PO_4 , 在 Na_2HPO_4 中被 H^+ 交换出来的 Na^+ 进入肾小管细胞, 伴同 HCO_3^- 重返血液。新生成的 NaHCO_3 就可以补充因缓冲固定酸所耗去的 NaHCO_3 。除磷酸盐可接受肾小管分泌的 H^+ 外, 在正常尿液 pH 范围内 (4.5~8.0) 有机酸盐如柠檬酸根和酮症酸中毒时的 β -羟丁酸根均能接收肾小管分泌的 H^+ 形成酸, 从尿中排出。交换出来的 Na^+ , 亦随 HCO_3^- 重新入血, 以补充缓冲酸所耗去的 NaHCO_3 。所以, 管腔液中缓冲盐的酸化是因缓冲酸所耗去 NaHCO_3 重新生成的途径。

由于肾小管远端管腔液中, 绝大部分 Na_2HPO_4 转变成 NaH_2PO_4 , 使管腔液的 pH 值由 7.4 降至 4.8, 故磷酸缓冲盐的酸化又是尿液酸化的重要途径之一。管腔液中有有机酸盐接受肾小球管细胞分泌的 H^+ 后, 变成有机酸, 用下式可以表示:



NaA 代表有机酸盐; HA 代表有机酸。这是尿液酸化的又一途径。

② 肾脏的排氮作用: 肾脏的排氮作用是重新生成因缓冲固定酸所耗去的 NaHCO_3 的一个途径。虽然它也是通过 H^+-Na^+ 交换进行的, 但只有在肾小管细胞中生成的 NH_3 扩散至管腔液的情况下才能进行 H^+-Na^+ 交换, 实际上是 $\text{NH}_4^+-\text{Na}^+$ 交换。

NH_3 在肾小管细胞中形成。血中谷氨酰胺进入肾小管细胞内, 经谷氨酰胺酶催化而释出 NH_3 , 这是 NH_3 的主要来源。氨基酸也可以氧化脱 NH_3 。生成的 NH_3 被扩散入管腔液, NH_3 与肾小管细胞分泌的 H^+ 结合生成 NH_4^+ , NH_4^+ 不能被重吸收而与管腔液中强酸盐 (如 NaCl 、 Na_2SO_4 等) 的负离子 (Cl^- 、 SO_4^{2-} 等) 结合生成酸性的铵盐 (如 NH_4Cl 、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 等), 随尿排出。而强酸盐的正离子 Na^+ 在与 H^+ 交换时进入肾小管细胞, 伴同 HCO_3^- 返回血液, 从而补充因缓冲固定酸耗去的 NaHCO_3 。 NH_3 的分泌量随尿液的 pH 而变化, 尿液酸性越强, NH_3 的分泌越多。

肾脏通过上述的 H^+-Na^+ 交换和分泌 NH_3 的方式, 使血中从肾小球滤过的以及由缓冲固定酸而消耗的 NaHCO_3 得到恢复。若血中 NaHCO_3 浓度超过 28mmol/L 则 NaHCO_3 重吸收减少。

图 13-3 中表示了肾脏调节酸碱平衡时的四种反应: ① H^+-Na^+ 交换; ② 碳酸氢盐以 CO_2 的形式自管腔液中重吸收; ③ NH_3 的形成及排出; ④ 分泌的 H^+ 以 H_2PO_4^- 和 NH_4^+ 等形式排出。

上面阐明了酸碱平衡调节的三个环节。首先是血液的缓冲作用, 其反应迅速, 但缓冲能

力有限，不能持续发挥作用。肺的调节较血液的缓冲作用稍慢，但只能调节 H_2CO_3 的浓度。肾的调节虽然最慢，但维持最久（可达一周），其作用最强，特别是对固定酸及过多碱性物质的排出完全依靠肾的功能。血液的缓冲，肺及肾的调节，三者在此生理或病理的状态下都是互相联系的过程，其目的就是排出酸和碱性代谢产物，保持体液 pH 的稳定（参见图13-4）。

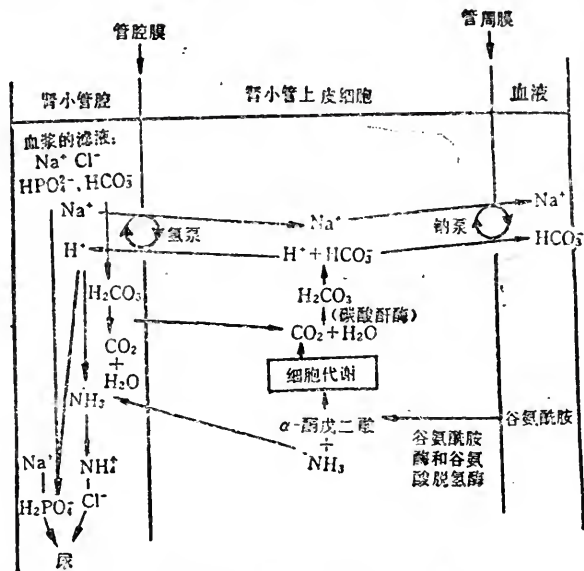


图 13-3 肾脏在调节酸碱平衡中的主要四种反应

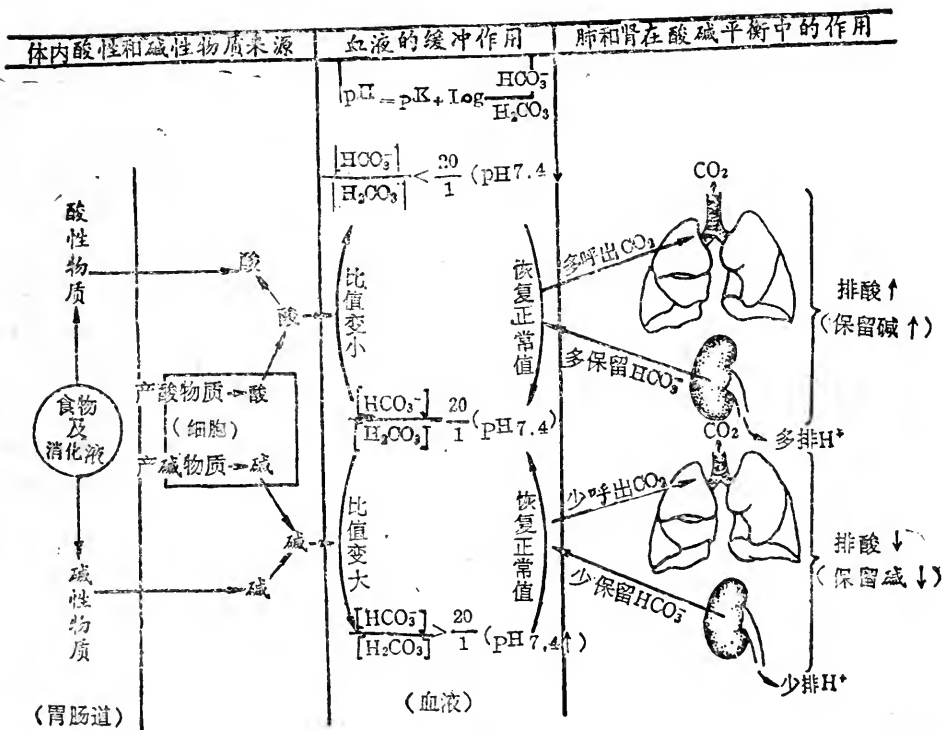


图 13-4 人体酸碱平衡调节图

六、酸碱平衡紊乱

酸中毒是由体内堆积过量的酸或由体内损失碱所导致的一种不正常情况。同样地,碱中毒是由于体内堆积了过量的碱或损失了酸所造成的一种不正常情况。正常酸和碱的量按公式

$$\text{pH} = \text{pKa} + \lg \frac{[\text{BHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

计, $\frac{[\text{BHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$ 的比率为 $\frac{20}{1}$, pH 为 7.35~7.45。在酸中毒或碱中毒时,此比率可以几乎不变。若酸中

毒是由分母增高引起,则分子相应的增高使其比率几乎不变;若由于碱的损失,即分子减小,则分母相应的减小亦达同样效果。与此相似,在碱中毒时,由于碱量增多,则代偿性地增加碳酸的保留;并且在分母降低时分子亦变小。在上述的这四种情况下,分子、分母的比率基本不变,则 pH 几乎不变,此为代偿性的酸中毒或碱中毒,当比率改变使 pH 超出正常范围时,叫做非代偿性的酸中毒或碱中毒。当 pH 超出正常界限之前,碳酸氢盐或 H_2CO_3 的绝对量早已发生了改变。下面分别对酸碱平衡紊乱加以介绍。

1. 代谢型的酸中毒(原发性的碱不足) 原发性的碱不足是当酸的产生、吸收及保留增加时引起碳酸氢盐的减少。酸的增加多见于糖尿病、饥饿、剧烈腹泻及某些其他的代谢紊乱。例如, β -羟丁酸不能正常地被利用而消耗碱储;胃病时口服盐酸亦消耗碱储;婴儿腹泻使碱丢失;肾炎时,肾排量不够,甚至保留酸。以上情况使得原发性碱减少。除肾炎时保留酸外,原发性的碱减少则导致尿中排酸增加,尿中氨增多,呼吸增加以促二氧化碳排出,所有这些代偿机制有助于保持 $\frac{[\text{BHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$ 的正常比值。若比值基本不变,则能使 pH 保持在正常范围内,叫做代偿性代谢型酸中毒;反之,为非代偿性代谢型酸中毒,此时 pH 降低,病人发生昏迷。

2. 代谢型碱中毒(原发性碱过剩) 吸收过量的 NaHCO_3 , 使碳酸氢盐缓冲对中的 NaHCO_3 部分单独增加;由于体内损失酸,如幽门梗阻时剧烈呕吐,均可产生代谢型碱中毒。其代偿机制是由肾排出过量的碱 (HCO_3^-), 同时降低氨的形成,呼吸变慢使 CO_2 排出减少。若这些生理性的代偿是满意的,则能保持 pH 低于 7.45, 即极少有不幸的症状出现。若是非代偿性的, pH 高于正常,则碱中毒是严重的,并可发生抽搐。除严重的碱中毒外,其他原因亦可抽搐,应当予以鉴别。通常当 NaHCO_3 高于 30mmol/L 时, pH 高于 7.45, 则很少能被代偿。

3. 呼吸型的酸中毒(原发性的 CO_2 过剩) 呼吸型酸中毒可由呼吸阻塞或抑制引起。前者见于肺炎、气管阻塞及肺气肿;后者源于中毒量的吗啡或其他呼吸抑制剂。在这种情况下常常缺氧的威胁比酸中毒大,但它是一种酸血症,其代偿机理是增加肾重吸收碳酸氢盐,增加尿的酸性及排氨增多。呼吸型的酸中毒时,与代谢型的酸中毒相反,血浆中 NaHCO_3 却是代偿性的增高。此种酸中毒亦有代偿性的和非代偿性的。

4. 呼吸型的碱中毒(原发性的 CO_2 减少) 它是在某些不正常的情况下呼吸中枢受刺激, CO_2 排出过多所引起。以前常见的是在发烧及热水浴的两种情况下发生,但新近的观察更注意的是另外两种情况:一种是生活在高海拔地方的缺氧者,其呼吸率的增加, CO_2 排出加快;另一种是担心或癔病者,这种精神状态引起通气量增加。以上两种情况可在飞机的乘客身上同时见到。呼吸型碱中毒常由减少尿氨的形成及增加碳酸氢盐的排出而进行代偿。呼吸型中毒虽为碱中毒,但与代谢型的碱中毒相反,血浆中 NaHCO_3 是降低的。

从以上所述的情况考虑,若在酸或碱中毒时,只测定碱储,就不能反映出中毒情况的真实性,有时还需要测定 pH 等。例如,在非代偿性呼吸型的碱中毒时,由于挥发性酸的丢失,引起碱血症,为了代偿减少的碳酸,如前所述,就增加 NaHCO_3 的排出。因此,产生血浆中 NaHCO_3 较低的碱血症。另一方面,在一种非代偿性的 CO_2 过多时,机体企图代偿时,就产生并贮藏 NaHCO_3 , 实际上血液较酸,但 NaHCO_3 却有增加,这些虽是非常见的病例,但却是很重要的。一个好的临床病史对确定紊乱的原因是非常有帮助的,酸血

症或碱血症应分别参考低的或高的pH。

确定酸中毒或碱中毒的类型是根据尿pH测定、血浆 HCO_3^- 及 H_2CO_3 浓度的结果，但这些测定尽可能立即在代偿改变前完成。

七、酸碱平衡的临床指标

临床上为了正确了解酸碱平衡状况，至少要测定尿液的pH和血浆的 HCO_3^- （即 CO_2CP ）。

两个指标，在病史已知的条件下就可决定四型的紊乱，即呼吸性酸中毒和碱中毒、代谢性的酸中毒和碱中毒。但在呼吸紊乱稳定状态，血浆的pH将是正常的。所以测定尿液的pH和血浆的 HCO_3^- ，并不能反映酸碱平衡的全部状态。为较全面地了解体内酸碱平衡情况，下面介绍几种临床指标：

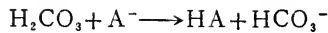
1. 二氧化碳分压(P_{CO_2}) 它是反映呼吸性酸碱平衡的重要指标， P_{CO_2} 指血浆中溶解的 CO_2 。正常人动脉血 P_{CO_2} 为33~47mmHg，平均为40mmHg。呼吸性碱中毒时 P_{CO_2} 低于正常；呼吸性酸中毒时 P_{CO_2} 高于正常。在代谢性酸、碱中毒时，可分别低于或高于正常。

2. 二氧化碳结合力(CO_2CP) 指25℃、 P_{CO_2} 为40mmHg的条件下，100ml血浆中以 HCO_3^- 形式存在的量（即碱储量）。以标准状况下的ml数表示时，正常值为50~70ml/dl (22.3~31.4mEq/L)。

CO_2CP 在代谢性酸中毒时降低，碱中毒时增高；相反在呼吸性酸中毒时 CO_2CP 增高，碱中毒时降低。

3. pH值 指没有分离血细胞的血浆pH，正常人动脉血pH值为7.35~7.45，平均值为7.40。pH值低于7.35为酸中毒，高于7.45为碱中毒。此指标不能区别代谢性还是呼吸性的酸碱平衡紊乱。

4. 缓冲碱(BufferBase; BB) 缓冲碱有全血的和血浆的。全血缓冲碱是全血缓冲剂负离子浓度的总和，包括血浆和红细胞内的碳酸氢盐、血红蛋白、血浆蛋白及血浆和红细胞中的磷酸盐，其中最主要的是血红蛋白和碳酸氢盐。正常值为45~52mEq/L。全血BB不受 P_{CO_2} 的影响，例如当 P_{CO_2} 增高时， H_2CO_3 增加， H_2CO_3 可被血红蛋白(A^-)等负离子缓冲，此时 A^- 的减少量和 HCO_3^- 的增加量相等，故缓冲剂负离子的总浓度不变。



BB也不受血红蛋白氧饱和度的影响，因 HbO_2^- 增加时 Hb^- 则降低，反之亦然，故 HbO_2^- 加 Hb^- 总量不变。但全血BB可随血红蛋白的浓度而改变。

血浆BB主要为 HCO_3^- (24mEq/L)，其次为血浆蛋白(约17mEq/L)，而 HPO_4^{2-} 浓度很低(2mEq/L)。血浆BB正常值为42mEq/L左右。

BB比 HCO_3^- 更能全面的反映体内中和固定酸的能力，全血BB又能反映血液碱储备的总量。当代谢性酸中毒时，BB减少；代谢性碱中毒时，BB增加。

5. 碱多余和碱缺失 碱多余(BE)是指在 P_{CO_2} 为40mmHg、38℃、血红蛋白的氧饱和度为100%时的血液(全血或血浆)用酸或碱滴定至pH7.40时所需的酸或碱量，用毫当量/L表示。若需用酸滴定表示受测血样缓冲碱量高，表示碱多余，用BE的正值表示；若需用碱滴定则说明受测血样缓冲碱量低，即碱缺失(BD)，用BE的负值表示。血浆的正常值为 $0 \pm 3\text{mEq/L}$ 。BE是观察代谢性酸碱紊乱较方便的指标。代谢性酸中毒BE为负值，代谢性碱中毒BE为正值。BE又可直接用来作治疗上碱剂输入量计算之用。

6. 标准碳酸氢盐(SB)与实际碳酸氢盐(AB) SB是全血在标准条件下(血红蛋白的氧饱和度和温度为100%、温度38℃、 P_{CO_2} 为40mmHg的气体平衡后)测得血浆中 HCO_3^- 的含量。实际碳酸氢盐系指隔绝空气采血、分离血浆后不用 P_{CO_2} 40mmHg气体平衡测得的碳酸氢盐含量。健康人SB与AB是相等的，正常值为21~27mEq/L。平均为24mEq/L。AB>SB提示有 CO_2 蓄积，是呼吸性酸中毒特征；AB<SB表示 CO_2 呼出过多，有呼吸性碱中毒存在，两者相等但均偏低，则为代谢性酸中毒；均偏高则为代谢性碱中毒。

以上介绍的是酸碱平衡紊乱及其临床生化指标。对酸碱平衡失常的病人，要诊治恰当，首先就要进行临床生化指标的测定，再结合病史、病情才能作出正确的治疗方案。以往生化指标的测定步骤复杂，用血量最大，不易进行。现在临床上用血气分析仪测定，操作简便，用血量少，这种仪器已逐步被广泛使用。

第十四章 药物的转运与代谢转化

药物的转运与代谢转化如同细胞进行正常的物质代谢一样，会涉及到生物膜的结构与功能。药物的吸收、分布、排泄及代谢等体内过程直接影响到药物在体内的效应。因此，生物膜的结构与功能对药物的疗效与毒性有着密切关系。药物进入体内会发生生物化学的转化，多数药物可在体内转化为毒性或药理活性较小、溶解度增大而且易于排泄的物质。也有一些药物经过体内代谢转化后，其毒性或药理活性改变甚微或比原来更大、溶解度反而变小。现代的药物代谢研究，就在于了解药物在体内的变化过程。本章仅就药物在体内的转运与转化加以阐述。

第一节 生物膜结构与药物转运

一、生物膜概念

生物膜一般是指覆盖在动物、植物、微生物等细胞表面的外周膜或称质膜（浆膜），以及在细胞内形成各种细胞器的如核膜、线粒体膜和溶酶体膜等细胞内的膜性结构。它们是由蛋白质、脂类以及少量的寡糖所组成的具有多种功能的动态体系。厚度约为60~100埃（ $1\text{Å} = 10^{-8}\text{cm}$ ）。在真核细胞（Eukaryotic cell）中，膜结构约占整个细胞干重的70~80%。生命的基本结构和功能单位—细胞，主要由膜结构组成。它们不仅将细胞内含物与外界隔开，维持膜内微环境的相对稳定，而且对细胞内各种生物大分子之间的有序反应和整个细胞的区域化提供了一个必需的物质基础。在细胞与外环境之间的相互关系上也起着重要作用。诸如，遗传信息传递、生物能量转换、物质转运、激素和药物的作用、神经传导、免疫反应、肿瘤的发生及诊断、治疗等无不与生物膜的功能密切相关。

二、生物膜的化学组成及结构

生物膜主要由脂质和蛋白质构成，有的还含少量寡糖与蛋白质结合形成糖蛋白或由寡糖

生物膜的化学组成

生物膜	蛋白质(%)	脂(%)	糖(%)
菌鞘	18	79	3
质膜：血小板	33~42	51~58	7.5
人红细胞	49	43	8
小鼠肝细胞	46	54	2~4
大鼠肝细胞核膜	59	35	2.9
线粒体外膜	52	48	2.4
线粒体内膜	76	24	(1~2)
菠菜叶绿体片层膜	70	30	
草兰氏阳性菌	75	25	

与类脂结合形成糖脂。不同生物膜上的脂质与蛋白质所占的比例不同(表 14-1), 范围可以从 1:4 到 4:1。一般说来, 功能复杂的膜, 蛋白质比例较大, 如线粒体内膜含蛋白质高达 70% 以上; 功能比较简单的髓鞘, 其膜含脂量较高(79%), 而蛋白质仅占 18%。

1972 年, Singer 和 Nicolson 提出的“液态镶嵌模型”(Fluid mosaic model) 已被世界学者公认和应用。该模型(图 14-1)表明细胞膜是一个可塑而易流动的、嵌有蛋白质的类脂双分子层的膜状结构。

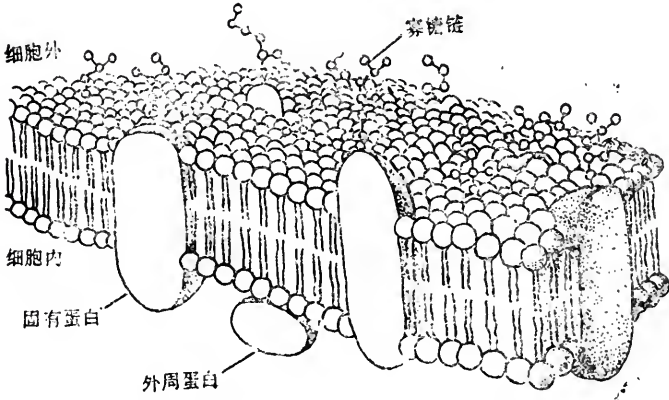


图 14-1 细胞膜的液态镶嵌模型

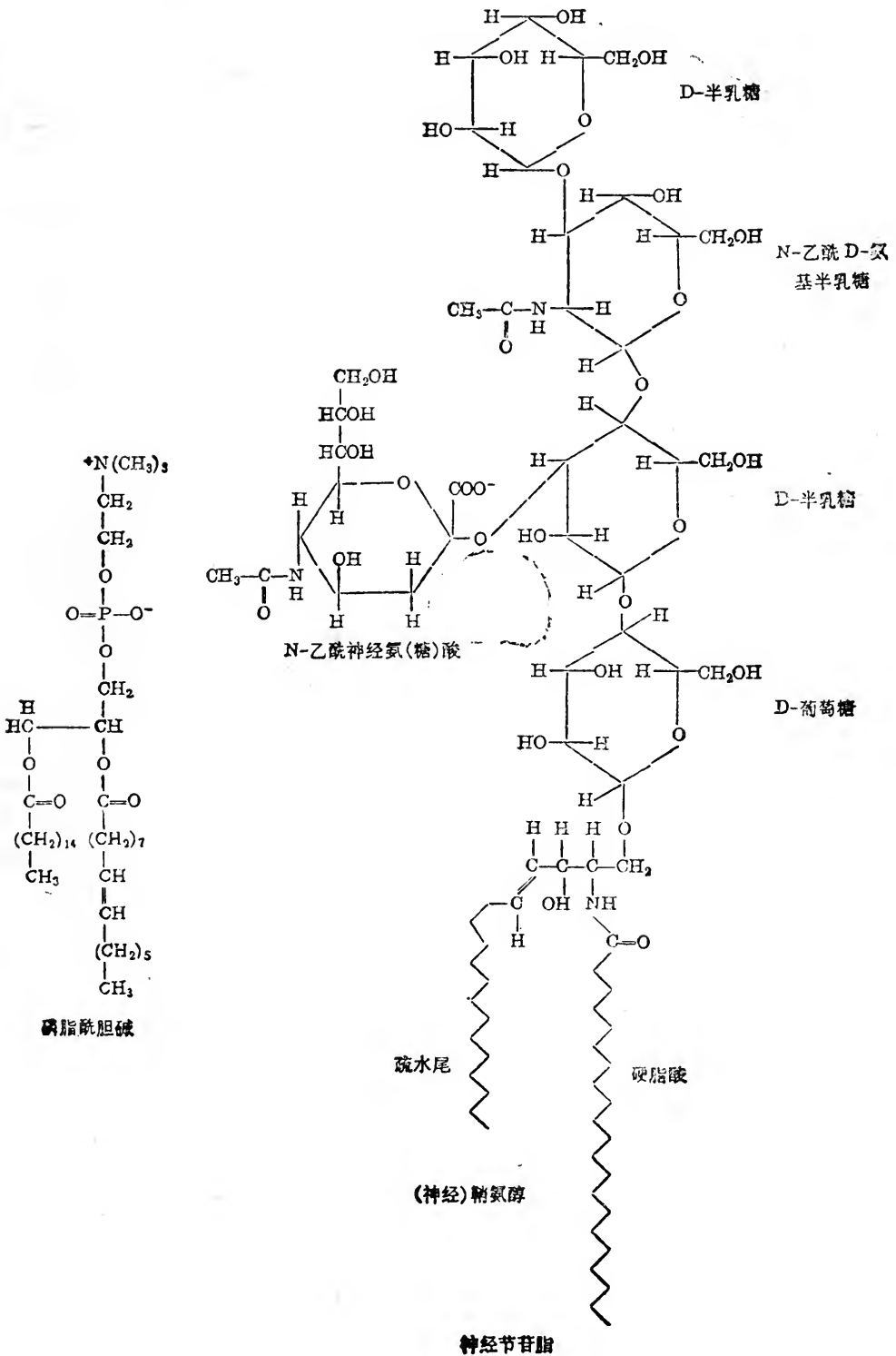
1. 膜脂 不同生物膜所含各种磷脂含量见表 14-2。此外, 有的生物膜还含有胆固醇及糖脂。动物体内的大部分脂质虽是甘油三酯, 但甘油三酯不形成膜。在高等动物的生物膜中最多的是磷脂酰胆碱 (Phosphatidylcholine), 它以甘油为骨架, 甘油的 1 位与 2 位两个羟基分别与两条脂肪酸链生成酯, 3 位羟基与磷酸生成酯。生物膜中许多磷脂都是以此结构为基础的。在同一类磷脂中, 脂肪酸链的长短和不饱和度是不同的, 这对生物膜的流动性有密切关系。生物膜上还有一种鞘磷脂, 是以神经鞘氨醇 (Sphingosine) 代替甘油为骨架, 仅有一条

表 14-2 动物生物膜的磷脂组成 (%)

	PC	PE	CL	II	FS	SM	其他
核膜	57	26	0	3.9	5.5	6.3	1.3
大白鼠							
线粒体	41	35*	8	7	—	2.4	6.6
内膜	38	38*	10	2	—	0.8	11.2
外膜	45	30*	0	8	—	4.4	12.6
内质网	59	24*	0	9	—	4.2	3.8
滑面	55	22*	0	7	—	12.3	3.7
粗面	60	23	0	9	—	3.9	4.1
质膜	43	20	0	7	4	23	3.0
溶酶体膜	42	21	0	6	0	16	15.0
高尔基复合体膜	45	17	0	9	4.2	12	12.8

PC: 磷脂酰胆碱; PE: 磷脂酰乙醇胺; CL: 心磷脂
 PI: 磷脂酰肌醇; PS: 磷脂酰丝氨酸; SM: 神经鞘磷脂
 * 表示含极少量的PS

脂肪酸链以酰胺键与神经鞘氨醇相连。糖脂是神经鞘氨醇的衍生物，其结构与鞘磷脂相似，只是糖基代替了磷脂酰胆碱而与神经鞘氨醇的羟基相结合。糖脂主要分布在质膜上，量虽然



很少，却具有多种生理活性，如神经节苷脂 (Ganglioside)，它是一类膜上受体。

虽然生物膜上有各类磷脂、糖脂及胆固醇等不同物质，但是膜脂都有共同的结构特点，它们都由亲水与疏水两部分组成。其亲水部分为极性头 (Polar head)，疏水部分为疏水尾 (Nonpolar tails)。亲水基团直接与水相接触；疏水基团以疏水键相互平行排列，如图 14-2 所示，磷脂酰胆碱的两条几乎平行的脂肪酸链与磷脂酰胆碱部分朝着相反方向。它们的极性头通过静电引力与氢键对水有亲和力，因而面向水；而疏水尾则互相聚集避免与水接触。这一特点，使所有生物膜都具有脂质双分子层这个基本结构 (图 14-3)。



图 14-2 磷脂酰胆碱的分子结构模型

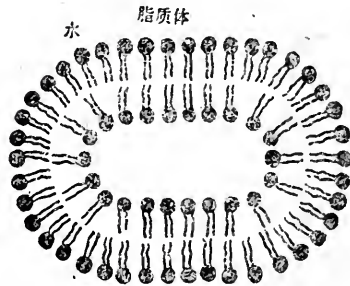
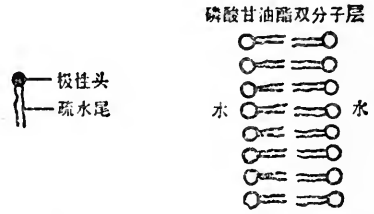


图 14-3 生物膜的脂质双分子层

现已阐明，构成生物膜的磷脂有一个共同特点，即磷脂都有两种“相态”存在：晶胶相和液晶相。在晶胶相时，磷脂的脂肪酸部分排列整齐而且致密，流动性较小；而在液晶相时，则排列疏松而不规则，且流动性大。当温度升高时，磷脂分子容易转变为液晶相，温度降低时则倾向于晶胶相。这种“相态”互相转变的情况称“相变”。这两种相态互变的临界温度约为 $10\sim 25^{\circ}\text{C}$ 。所以，不少生物膜在正常体温下已处于液晶相状态，这就保证了生物膜有较大的流动性。实验表明胆固醇对磷脂相变温度有显著影响，如红细胞、肝细胞、有神经细胞的质膜中均含有相当量的胆固醇，起着调节生物膜中脂质的物理状态的作用，防止磷脂碳氢链生成凝胶或结晶状态，因而保持了膜的流动性。

2. 膜蛋白 膜蛋白是膜功能的主要负担者。其中有糖蛋白，也有脂蛋白。已发现的蛋白质都是具有 α 螺旋结构的球蛋白。脂质双分子层作为生物膜的骨架，使蛋白质可以镶嵌与附着。根据蛋白质在生物膜脂质双层中的位置，可分为固有蛋白 (Integral protein) 与外周蛋白 (Peripheral protein) 两类，如图 14-4 所示。固有蛋白不溶于水，镶嵌在脂质双分子层中，占脂蛋白总量的 $70\sim 80\%$ 。其中有的埋在脂质的内层，有的埋在外层。蛋白质的亲水性氨基酸残基与脂质分子的亲水部分相互联系而暴露在脂质双层的内表面或外表面；以疏水性氨基酸残基与脂质的疏水基团相连则嵌入脂质双层的中央部分，有的固有蛋白两端均为亲水残基，中间的 α 螺旋部分为疏水残基，则可贯穿脂质双层，两端露出脂质双层的内外表面。有的蛋白质主要是糖蛋白，其糖链直接接在肽链的氨基端部分，主要朝向脂质双层的外面。

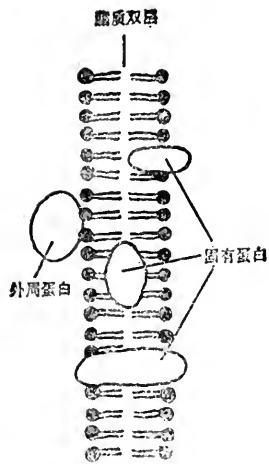


图 14-4 膜蛋白

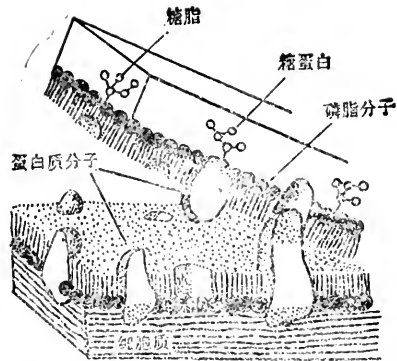


图 14-5 中央裂开的细胞膜结构模型图

因此，膜内外是不对称的。通过冰冻蚀刻 (Freeze-fracture method) 电子显微技术可证明固有蛋白质的存在。脂质双分子层主要是由疏水键维持的，在低温下疏水键削弱，切面就会沿着脂双层的中央裂开 (如图 14-5)。冰冻蚀刻图象中观察到的各种生物膜两叶内侧小颗粒的不对称性，为生物膜“液态镶嵌模型”中蛋白质是不对称地镶嵌在脂质双分子膜中的论点提供了直观的实验依据。

固有蛋白质具有重要的功能，可分别作为转运膜内外物质的载体 (Carrier)，接受某些激素和药物的受体，具有催化作用的酶，具有个体特异性的抗原和能量转换器等。

外周蛋白主要分布于膜的内侧表面，约占膜蛋白的 20~30%。它们常与固有蛋白露在内侧表面的部分以离子键相连，不伸入脂质双层之中，结合力较弱，只需用较温和的方法如改变介质的离子强度、pH 条件或加入螯合剂等即可把外周蛋白从膜上分离下来。从膜上分离下来的外周蛋白多为水溶性，如线粒体内膜的细胞色素 C 和可溶性 ATP 酶等。

3. 糖类 生物膜中约有 5% 的组分是糖类。一般是以不超过 15 个单糖残基连接起来的，具有分枝的寡糖链，大部分与蛋白质相结合构成糖蛋白，小部分与神经磷脂等结合成糖脂。由于糖蛋白和糖脂的寡糖链突出在质膜外面 (如图 14-6)，故细胞表面与周围环境的相互作用

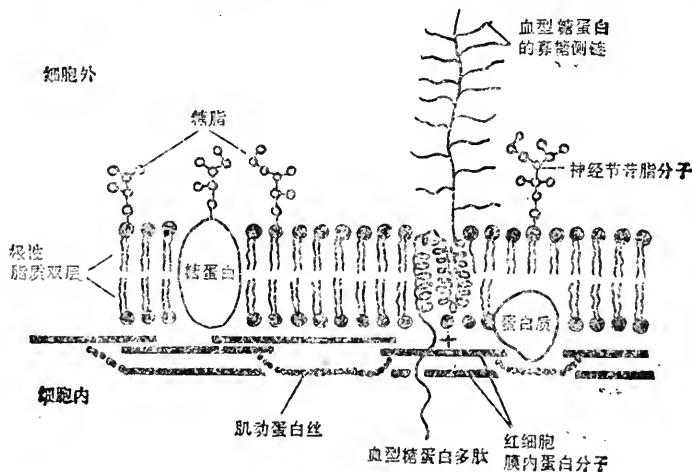


图 14-6 红细胞膜示意图

和各种刺激往往首先与它们接触。它们有的是膜抗原的主要组分，如糖蛋白上的寡糖链与红细胞膜 MN 抗原性有关；有的如肌动蛋白丝 (Actin filament) 参与细胞运动、胞质分裂、分泌等作用；有的参与血凝过程。红细胞的血型物质就是镶嵌在质膜上的糖蛋白。许多实验表明，癌细胞的恶性增殖和转移都与它们细胞表面糖链的变异密切相关。

4. 细胞膜的流动性 生物膜“液态镶嵌结构”模型的最大特点是突出膜的流动性和不对称性。膜的流动性是指组成膜的分子不是静止的而是经常处于运动状态。膜脂分子在膜内主要进行与膜表面垂直的侧向运动，也可绕着与膜平面垂直轴旋转，但较少进行翻转运动 (Flip-flop)，这样可保证膜脂的不对称性。膜蛋白分子在膜内也有类似运动，但与膜脂相比，膜蛋白的侧向扩散速度要慢得多，每分钟约为几微米。

影响生物膜流动的因素很多，环境温度在相变温度范围内，每下降 10°C ，膜的粘度增加 3 倍。其他如 pH、离子强度、金属离子等都会影响膜的流动性。含脂肪酸链较短、不饱和脂肪酸较多的膜，流动性就较大。在哺乳类动物的细胞膜中，磷脂酰胆碱所含脂肪酸的不饱和程度高，而鞘磷脂则相反，由于两者含量约占整个膜脂的 50%，故磷脂酰胆碱/鞘磷脂比值大小是影响膜流动性的一个重要因素。在相变温度以上，胆固醇含量增加具有降低膜脂流动性的作用。膜蛋白随着与膜脂结合方式的不同也影响着膜的流动性。

生物膜正常的流动性是维持细胞正常功能的必要条件，诸如物质运送、能量转换、细胞识别、细胞分化、细胞免疫、激素作用、信息传递等等都与膜的流动性密切相关。许多疾病与膜的流动性变化异常也有关，如动脉粥样硬化患者的红细胞的胆固醇含量较高，膜流动性则低于正常；进行性肌肉营养不良病人的骨骼肌、肝以及红细胞膜的流动性也都比正常人为低。

* 赤芍是“活血化瘀”治则中常用中药之一。实验证明，赤芍的衍生物具有增加人血小板膜流动性和抑制血小板聚集的作用，并表现出量效关系和构效关系。当其衍生物母核上取代的碳链含碳数愈高，亲脂性愈强，其增加膜流动性的作用也愈强，改善血小板聚集的功能更有效。

5. 细胞膜的不对称性 膜蛋白分布的两侧 (内侧面与外侧面) 是不对称的。没有一个蛋白质既位于膜的这一侧又位于膜的另一侧。

脂质双分子层两侧的膜脂组分在含量比例上也有明显差异。含胆碱的磷脂 (磷脂酰胆碱、鞘磷脂) 大多分布于外层；含氨基的磷脂 (磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸) 大多分布于内层。用冰冻蚀刻技术得到的红细胞膜两个裂面，分别测定膜的内层与外层，发现不饱和脂肪酸和胆固醇在膜的外层较多，也具有不对称性。所有哺乳类动物细胞质膜上的糖基都位于膜的外表面。生物膜结构上的两侧不对称性可保证膜的方向性功能，这是生物膜发挥作用所必不可少的。例如能量转换过程中的质子梯度的产生、物质与离子传送的过程都具有方向性； Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的 ATP 结合点位于膜内侧；不少激素的受体则位于相应靶细胞的质膜的外侧，从而保证膜两侧在功能上的不同。

三、药物转运

药物发挥药理作用必须通过细胞膜的转运。这种转运主要分两个阶段：首先是药物与膜相互作用，再由膜的外侧移向内侧并释放至液相基质。后一阶段主要通过下列几种方式。

1. 被动转运 (Passive transport) 此种转运又称简单扩散。主要通过物质的物理扩散过程出入于生物膜，并不与膜的分子发生反应。简单扩散是由高浓度处向低浓度处扩散，因此

不需消耗能量。其转运的速度取决于物质在膜两侧的浓度梯度、扩散物的分子大小、电荷性及亲脂性等因素。一般认为在这种扩散过程中，只有小于膜孔道的亲水性物质和离子才能通过一些亲水孔道，而亲脂性物质则很易通过脂质双分子层。多数进入人体的有机药物，部分可解离成离子态。未解离的非离子态，一般说脂溶性较大的易通过生物膜；而离子态脂溶性小的不易通过生物膜。总之，人体内单纯依靠被动转运而通过细胞膜的物质较少。所以，被动转运方式不是细胞内外物质转运的主要形式。

2. 易化扩散 (Facilitated diffusion) 葡萄糖、氨基酸以及各种无机离子等亲水性强的物质，需要得到细胞膜上一定物质的帮助才能从高浓度侧向低浓度侧扩散，这就是易化扩散，又称促进扩散或帮助扩散。易化扩散与被动转运相似，是沿浓度梯度方向进行的，不消耗能量，因而整个过程无须与能量代谢偶联。其扩散速度常取决于膜两侧的浓度差。

易化扩散是借助于膜上高分子特异载体的结合或释放而成。目前认为，细胞膜上镶嵌着许多专一的载体蛋白 (Carrier protein)，具有高度的结构特异性。载体蛋白及其被运送物质的复合物，由于热运动以及在结合或释放被运送物质时的蛋白质构象变化而在膜的两侧摆动，通过载体的作用，促进扩散的进行，减少物质在膜两侧浓度达到平衡所需的时间。

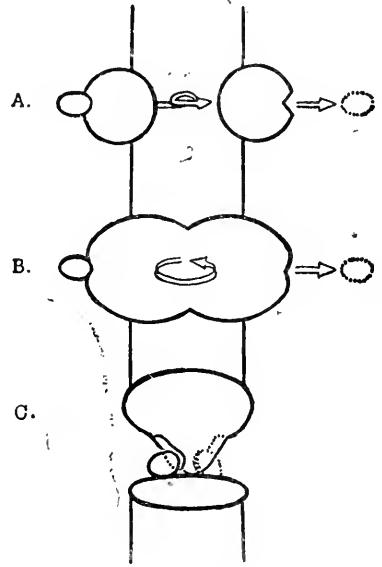


图 14-7 易化扩散示意图

* 结合分子通过生物膜有三条途径，如图14-7所示。A：通过脂核(Lipid core)的旋转使载体蛋白的结合点转向膜的对侧，将被转运的分子送向另一面。B：载体蛋白经单纯旋转穿过膜伸展到另一边，使结合点从一侧转移到另一侧。C：载体蛋白通过可能存在于两种构象的细孔或管道，从这一构象转变为另一构象时，结合点暴露到膜的对侧，从而将被结合分子也转运到生物膜的另一侧。

近年来被作为药物载体的脂质体(Liposome)已受到人们的重视。脂质体是双层脂包围一些水溶液的小滴，呈球形。当磷脂悬浮于过量的水溶液中，就会自动形成多层同心双层脂小泡(图14-3)。

3. 主动转运 (Active Transport) 物质分子进入细胞的转运以逆浓度梯度方向进行的现象称主动转运。这种转运与易化扩散类似，都需要载体参与。但由于主动转运是溶液中的分子从低浓度侧向高浓度侧移动，故需消耗大量能量，该能量一般多由细胞内 ATP 提供。

主动转运是人体细胞最重要的物质转运形式。体内各种细胞膜或细胞器的膜性结构，普遍存在着主动转运装置——一种镶嵌在膜的脂质双层中的特殊蛋白质。如 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶——“钠泵”。细胞膜内 K^+ 的浓度比细胞膜外高 30 倍，膜外 Na^+ 浓度则比细胞内高 10 倍，这种离子梯度就是一种称为“钠泵”的结构所形成与维持的。“钠泵”能够逆浓度差，主动地把细胞膜外的 K^+ 移入膜内，同时又不断地把进入细胞内的 Na^+ 移向膜外，从而形成并维持了 K^+ 、 Na^+ 离子在细胞膜内外侧的正常浓度差。早已证实，小肠上皮细胞对肠道内消化产物及某些无机离子的吸收，肾小管上皮细胞对肾小球滤液中某些物质的重吸收，都是细胞膜上“钠泵”等所起的一种主动转运现象。

* Na^+ 、 K^+ -ATP 酶主动转运钠、钾离子确切的作用机理尚不完全清楚。目前较为一致的看法是(图14-8)：当 ATP 酶①在钠离子参加下，结合在 Mg^{2+} -ATP 上的磷酸基转移到酶分子上，即酶被磷酸化成②，引

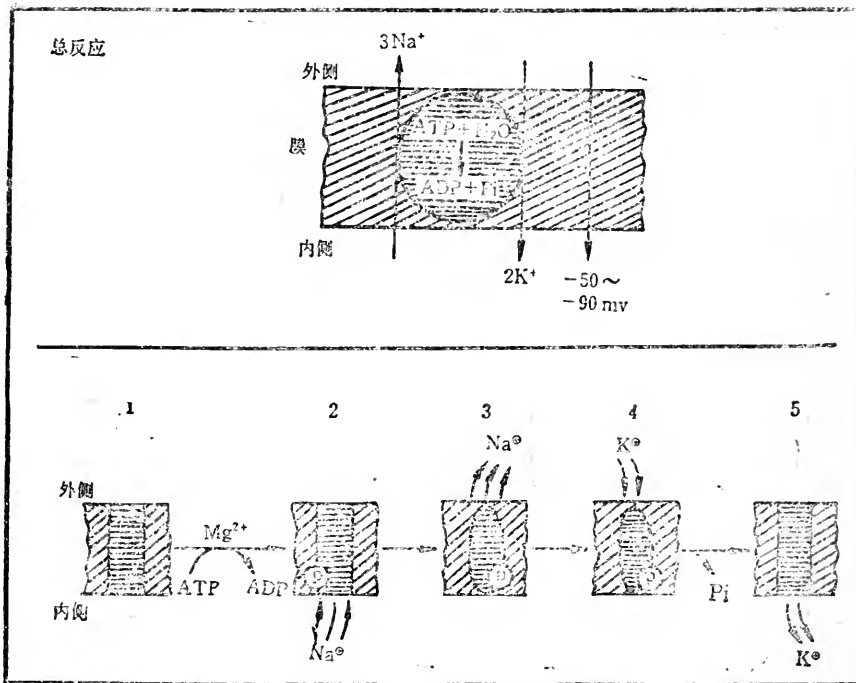


图 14-8 钠钾泵总反应及其作用模型

起酶构象改变,使 Na^+ 移向外侧面,由于 Na^+ 与此构象的酶的亲和力较弱, Na^+ 被释放如③, 此时酶对 K^+ 的亲和力较强而被结合成④。因 K^+ 的结合引起磷酸基的释放, 酶回复到原始构象⑤。此构象使阳离子结合部位暴露于细胞内侧, 与 K^+ 离子的亲和力降低而释出 K^+ , 对 Na^+ 亲和力强, 故又与 Na^+ 结合。与 Na^+ 的结合激活了ATP酶, 再次磷酸化而发生构象改变, 如此又可排出 Na^+ 、结合 K^+ , 往返进行, 转运 Na^+ 、 K^+ 。

4. 中药生脉散(液)对ATP酶的影响 近十多年来, 许多文献资料和综述报道认为, 强心甙类药物是通过抑制心肌膜ATP酶, 改变心肌细胞膜对某些阳离子的主动运输而达到正性肌力的作用。主动运输是消耗能量的过程, 当心肌膜ATP酶活性被强心甙类药物抑制时, 使ATP水解释放的能量受到抑制, 表现在钠离子从细胞内向细胞外流出量减少, 即“钠泵”受到阻滞。细胞内增多的钠离子, 与肌质网结合钙发生竞争, 使结合钙转为游离钙, 钙离子具有增强心肌收缩力的作用, 结果使心搏出量增多。

生脉散(液)是由人参、五味子和麦冬组成的方剂, 有强心和改善血液循环的作用。人参在我国医学上早就被认为是一种强壮剂。动物实验也证明人参具有强心作用, 其作用特点与强心甙相似。五味子有调节心血管系统的功能, 对改善血液循环及心脏乏力有一定的效用。生脉液及其各组成成分, 对大鼠及豚鼠的实验结果表明。人参和五味子对心肌膜ATP酶活性有抑制作用(表14-3)。上述实验结果联系临床应用, 初步推测生脉液抑制心肌膜ATP酶活性是改善心脏生理功能的途径之一。

表 14-3 生脉散三种药物煎剂分别对大鼠心肌膜ATP酶活性的影响

组 别	酶 活 性	抑 制 %
对照	7.5 ± 0.47	0
生脉液0.3ml	4.2 ± 0.61	44.0
人参煎剂0.5ml	5.7 ± 0.58	24.0
五味子煎剂0.5ml	3.1 ± 0.40	59.0
麦冬煎剂0.5ml	7.5 ± 0.07	0

生药量(mg/ml): 人参100, 麦冬500, 五味子300

第二节 药物代谢

药物种类繁多，结构互异，自进入机体直至离开机体，一般可分为几个过程：即吸收，指药物从给药部位进入血液循环的过程；分布，指药物从血液运送到组织、细胞间液和细胞内液的过程；代谢，指药物在机体的酶等因素影响下发生化学结构改变的过程；排泄，指药物的原形或其代谢产物通过排泄器官排至体外的过程，又称 ADME 系统。它对血药浓度的维持、药物作用的强弱及其持续时间的久暂都有密切关系。药物进入体内后，有些不发生化学结构的改变，以原型发挥药理作用，并可以原型被排泄到体外。但大多数药物在体内均经不同程度的结构转化，通常将机体对药物的化学处理过程称为药物代谢，亦称生物转化。一般药物经代谢转化后其脂溶性降低，极性增加，易于排出体外。药物代谢的生物学意义不仅是加快药物的排泄，而且还使药物灭活。所以，药物代谢是机体对药物的一种防卫功能。但是，有的药物经生物转化后才出现药效或毒性。例如，环磷酰胺转化后变为具有抗癌活性的醛磷酰胺；3, 4-苯骞苊经转化则成致癌物，因此，不能将生物转化统称为解毒作用。

一、药物代谢反应进行的部位

药物在体内发生化学反应须有酶的参与才能完成。参与药物代谢的酶系主要存在于肝细胞微粒体内，其次是溶酶体或线粒体，该酶系称为肝微粒体药物代谢酶，简称“药酶”。药物代谢的主要部位是在肝脏，其次是在消化道和肠粘膜，有些药物的代谢可在胃、脑、血液等部位进行。当肝脏功能不良时，许多主要在肝脏代谢的药物都应慎用，以免由于灭活作用减慢而引起毒性反应。肝微粒体酶的组成成分之一是细胞色素 P₄₅₀，它广泛存在于生物界。细胞色素 P₄₅₀ 不但存在于高等动物的肝微粒体，也存在于高等动物的其它组织脏器(表 14-4)，还存在于微生物、昆虫和植物体内。因此，它不是高等动物和人体特有的酶系。未出生的胎儿肝脏没有细胞色素 P₄₅₀，分化的细胞较未分化的细胞所含的药物代谢酶的量多。所以，癌细胞所含的细胞色素 P₄₅₀ 的量少于正常细胞。

表 14-4 细胞色素 P₄₅₀ 在人体各组织中的含量

组 织	细胞色素 P ₄₅₀ 含量 (nmol/mg)
肝	0.10~1.96
肾上腺皮质	0.05~2.10
胎盘	0.024
大肠	0.070
小肠	0.050
肾	0.08~0.18
脾	0.03~0.21
脑	0.018~0.051

二、药物代谢反应的类型

机体为了将吸收的药物变成易溶于水的化合物，使之容易从尿和胆汁中排泄，要进行极其复杂的生物转化过程。这些生化反应过程大致可分为氧化、还原、水解和结合四种类型。

氧化，还原或水解反应称第一相反应；结合反应称第二相反应。各相还可区分为多种不同反应，在细胞中不同部位完成(见表 14-5)。进入人体的药物大都要相继通过此二相的变化，最后排出体外。现择要举例如下。

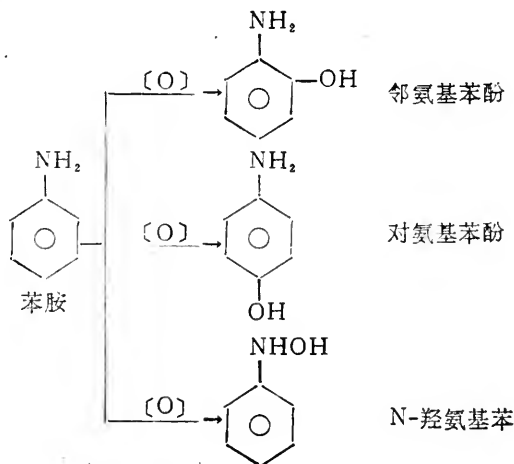
表 14-5

药物代谢主要反应类型及其部位

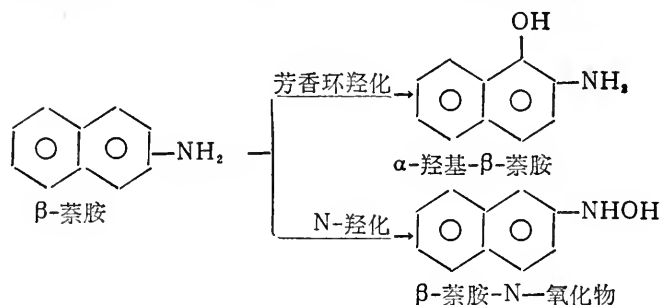
第一相反应	细胞内酶的定位
氧化：羟化反应 烷基侧链氧化反应 环氧化反应 O-、N-、S-脱烷基氧化反应 N-、S-的氧化反应 脱氨基氧化 脱硫反应 醇、醛氧化反应 还原：偶氮还原反应 硝基还原反应 醛酮还原反应 水解：酯、酰胺水解反应 酰胺水解反应	肝微粒体 肝微粒体 肝微粒体 肝微粒体 肝微粒体 肝微粒体、线粒体 线粒体 胞液为主 肝微粒体 肝微粒体 胞液 肝微粒体，血液 肝微粒体，其它
第二相反应	细胞内酶的定位
结合反应：葡萄糖醛酸结合 甘氨酸结合 谷氨酰胺结合 硫酸盐结合 硫酸结合 乙酰化 甲基化	肝微粒体 线粒体 线粒体 线粒体 胞液 胞液 胞液

1. 氧化反应

(1) 羟化反应：羟化分芳香族环上的羟化与非芳香族环的羟化两种。前者，特别是苯环的羟化作用，在药物代谢反应中尤为常见。例如，苯胺可在苯环上羟化产生对氨基苯酚或邻氨基苯酚，也可在非苯环上进行 N-羟化而产生 N-羟氨基苯。后一产物可导致高铁血红蛋白的产生，有很强的毒性作用。



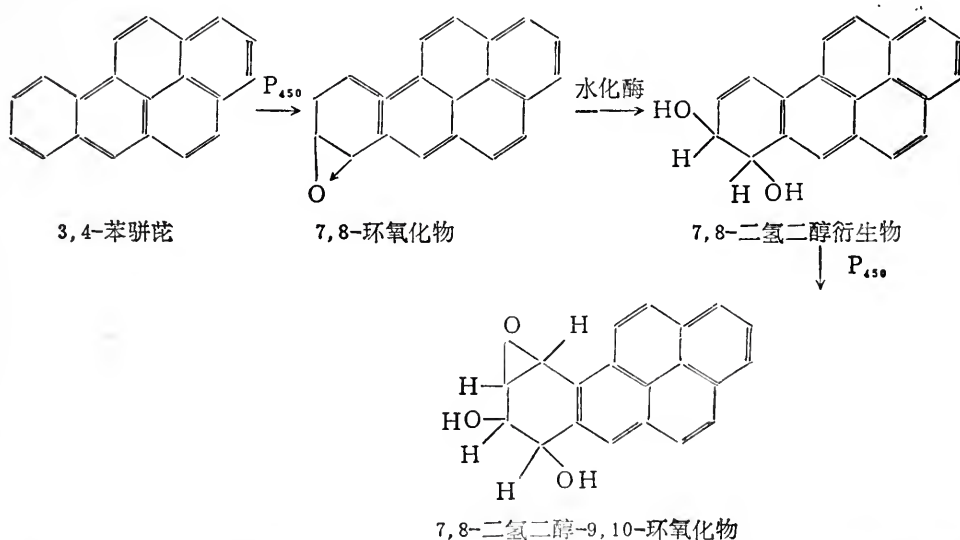
β -萘胺等致癌性芳香胺在体内的致癌作用与其羟化的部位密切相关。例如 β -萘胺的芳香环羟化可消除其毒性排出体外，若进行 N-羟化则可能致癌。



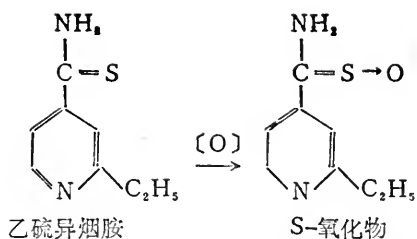
(2) 烷基侧链氧化反应：芳香族或杂环化合物的侧链烷基可氧化为醇或酸。例如中药大黄所含的缓泻成分大黄酚，可在体内氧化为芦荟大黄素，后者再继续氧化为大黄酸。



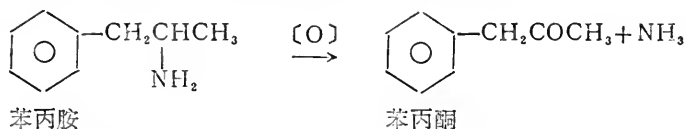
(3) 环氧化反应：芳香族化合物常氧化成环氧化物 (Epoxide)。多环芳香烃如 3,4-苯并芘在细胞色素 P_{450} 作用下，可氧化形成多种环氧化物，再经环氧化物水化酶催化为二氢二醇衍生物后，一般即丧失了致癌活性。但如致癌的多环芳香烃在体内代谢时，在其分子上多处形成环氧化结构，则其部分水化了的二氢二醇衍生物就有致癌作用。目前认为其致癌作用主要与苯并芘-7,8 二氢二醇-9,10 环氧化物的形成有关，谷胱甘肽若与之结合则可消除其致癌作用。



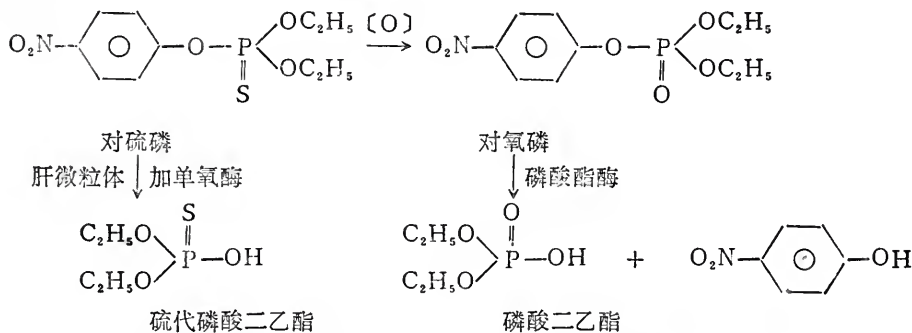
(4) O-、N-、S-脱烷基氧化反应：烷基中以甲基和乙基最易发生氧化。O-脱烷基氧化以镇痛药非那



•(6) 脱氨基反应: 这种脱氨基方式主要作用于不被胺氧化酶所作用的胺类, 使其侧链上的氨基进行脱氨氧化, 生成酮和氨, 如苯丙胺在兔体内主要代谢产物为苯丙酮和氨。

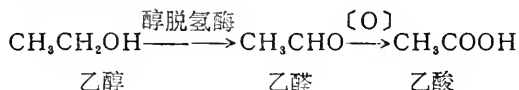


•(7) 脱硫反应: 有机磷杀虫药对硫磷, 本身并无生物学活性, 但在昆虫体内依赖于氧化脱硫作用, 转变为对氧磷 (Paraoxon), 后者通过抗胆碱酯酶作用而呈现强大的杀虫效力。对硫磷对人的毒性也主要由其代谢产物所引起。



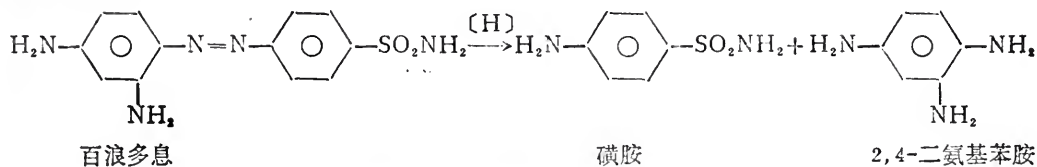
对硫磷也可在体内由肝微粒体的加单氧酶催化脱去对硝基苯成为硫代磷酸二乙酯而解毒。毒性很大的对氧磷可经磷酸酯酶水解成为对硝基酚与磷酸二乙酯而解毒。

•(8) 醇、醛氧化反应: 醇在肝细胞中由醇脱氢酶氧化生成对应的醛, 再经醛脱氢酶、醛氧化酶、黄嘌呤氧化酶催化, 继续氧化成对应的羧酸。

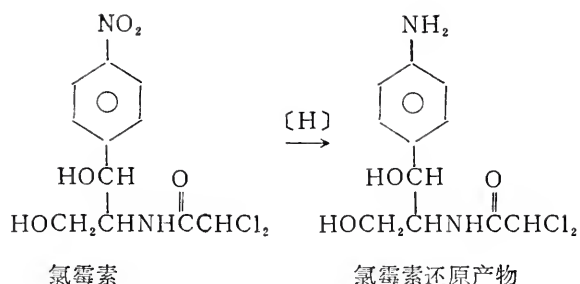


2. 还原反应

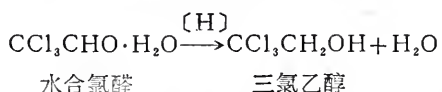
(1) 偶氮和硝基的还原反应: 偶氮的还原反应以百浪多息为例加以说明。抗菌药百浪多息, 其活性成分不是百浪多息本身, 而是百浪多息化学结构中的偶氮基在体内的还原产物磺胺(氨基磺胺)。



硝基的还原反应以抗生素氯霉素为例。氯霉素被细菌和哺乳动物的硝基还原酶系转化为胺。

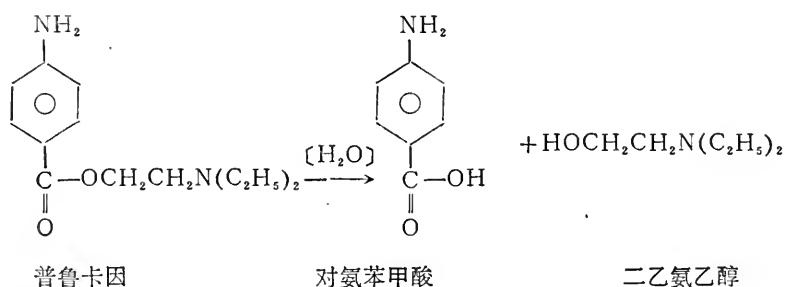


(2) 醛酮还原反应：这是由非微粒体还原酶所催化的反应，如水合氯醛还原为三氯乙醇。

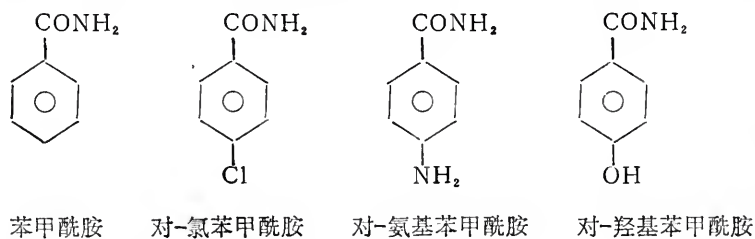


3. 水解反应 水解多发生在含有酯键或酰胺键的药物，它是通过血浆或其他组织包括肝微粒体中的水解酶的水解作用而完成的。

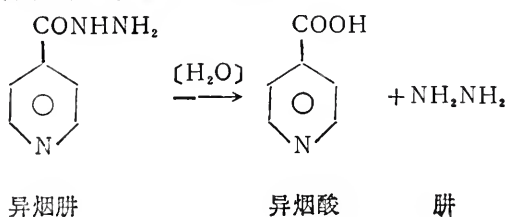
(1) 酯键水解：酯键的水解反应在血浆中进行，如局部麻醉剂普鲁卡因由肝和血浆胆碱酯酶的水解而迅速失活。



(2) 酰胺水解：其水解作用在肝微粒体中进行。酰胺键—CONH—在水解时，生成羧基和氨基。芳香族酰胺的水解速度受置换基团的影响。假设苯甲酰胺的水解率为 100%，则对氯苯甲酰胺、对氨基苯甲酰胺和对羟基苯甲酰胺的水解率分别为 95%、20% 和 4%。



(3) 酰肼水解：芳香酰肼的水解以异烟肼为例。

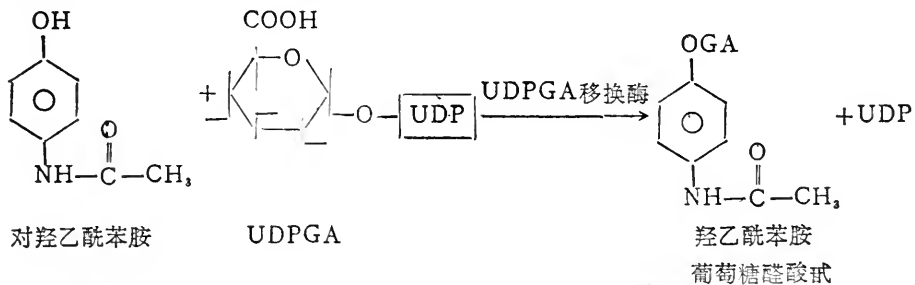


4. 结合反应 结合反应是体内普遍发生的反应。药物在组织中，无论经过上述的氧化或还原、水解反应与否，大多要与体内其他化合物（或基团）相结合。结合作用的类型较多（表 14-6），但参与结合反应的结合剂均由正常机体成分代谢而来。多数结合剂一般先转变为活性形式的供体（大多为体内的中间代谢产物）。如葡萄糖醛酸的活性体为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（UDPGA）；硫酸的活性供体为3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸酯（PAPS）等。催化结合反应的酶大都是参与正常中间代谢的酶。结合产物一般极性增高，水溶性增大，药理活性减少或消失，也较母核易从肾脏排出。有些结合物能经胆汁入肠，被肠道细菌水解，其水解产物又可由肠吸收，形成肠肝循环。

表 14-6 结合反应的主要类型

结 合 物	底 物 类 型	酶 定 位
葡萄糖醛酸	酚、醇、羧酸、胺、羟胺、磺胺、巯基化合物	微粒体
甘氨酸	酰基辅酶A	线粒体
谷胱甘肽	环氧化物、卤化物、硝基化合物、羟胺	胞液
甲基	酚、胺	胞液
乙酰基	芳香胺、胺、氨基酸	胞液
硫酸	酚、醇、芳香胺	胞液

(1) 葡萄糖醛酸结合：具有羧基、羟基、胺基、巯基的药物或代谢物能在肝微粒体内与葡萄糖醛酸结合，形成酯、醚及酰胺等化合物，是体内最为常见的结合形式。肝脏细胞液中含有尿苷二磷酸葡萄糖脱氢酶，使糖代谢过程中产生的尿苷二磷酸葡萄糖（UDPG），氧化成UDPGA，作为葡萄糖醛酸的供体，在葡萄糖醛酸基移换酶的作用下，使之与—OH、—COOH、—NH₂、—SH等基团相结合。这类反应在肝、肾、肠粘膜、皮肤等组织中都可进行，而以肝脏为最强。胆红素、类固醇激素的代谢产物等体内正常代谢物也在肝内进行葡萄糖醛酸结合作用。前者主要由胆道排泄，后者主要随尿排泄。



中药甘草的根茎含三萜皂甙甘草酸，即甘草甜素（Glycyrrhizin），是甘草次酸（Glycyrrhetic acid）的二葡萄糖醛酸甙。被人体吸收后在肝中分解为甘草次酸与葡萄糖醛酸，后者能与药物或毒物相结合，可能是甘草解毒的原因之一。

(2) 硫酸结合：体内硫酸，是含硫氨基酸的分解代谢产物，它可与酚羟基、类固醇羟基、脂肪族的伯醇羟基以及芳香族的氨基等相结合。但参与结合的硫酸要先与ATP作用成活化的3'-磷酸腺苷酸硫酸（PAPS），再经硫酸移换酶的催化始能进行结合反应。

长处呈明显的吸收峰而于1962年由 Omura 等提出细胞色素 P₄₅₀的名称。在哺乳类动物的肝、肾、小肠、肺、肾上腺、皮肤、睾丸、黄体等器官和组织内都有 P₄₅₀，以肝 P₄₅₀的含量最高。许多内源性物质如类固醇、脂肪酸、胆酸以及进入体内的许多外源性分子如药物、毒物等的代谢无一不是在 P₄₅₀参与下进行的。例如维生素 D₃的致活过程是先在肝微粒体进行第25位碳羟化反应，然后在肾脏线粒体内进行第1位碳羟化，这两次羟化反应都需要 P₄₅₀参加。P₄₅₀还催化中等长链饱和脂肪酸的 ω -氧化。对药物、食品添加剂、致癌剂、杀虫剂等外源性脂溶分子及环境污染物在许多组织特别是肝、肺及皮肤微粒体内的氧化代谢，P₄₅₀也起着关键作用。最近证明，P₄₅₀有两种类型：一种其吸收高峰在446nm~448nm（简称P₄₄₈）；另一种吸收高峰在450nm。通常将它们合称为细胞色素 P₄₅₀。细胞色素 b₅则属细胞色素 b族，其辅基为亚铁原卟啉，在微粒体混合功能氧化酶系中（复合电子传递系）NADH与细胞色素 P₄₅₀底物复合物之间传递电子。

P₄₅₀的作用与细胞色素氧化酶类似，它氧化药物的过程如图14-9所示：作为底物的药物（RH）首先与氧化型细胞色素 P₄₅₀(Fe³⁺)结合成细胞色素 P₄₅₀(Fe³⁺)-(RH)复合物，然后接受由NADPH提供的电子，形成还原型细胞色素 P₄₅₀(Fe²⁺)-(RH)复合物，该电子由NADPH-细胞色素 P₄₅₀还原酶传递。还原型细胞色素 P₄₅₀(Fe²⁺)-(RH)复合物再结合1个分子型的氧(O₂)，并对O₂提供1个电子。使氧活化成超氧离子。这第2个电子来源可能是由另一分子NADPH，但不排除NADH和细胞色素 b₅，该电子是由NADH-细胞色素 b₅还原酶传递的。活化的超氧离子，一方面氧化与细胞色素 P₄₅₀结合的药物，另一方面又和两个质子结合生成水。与此同时，还原型细胞色素 P₄₅₀(Fe²⁺)又失掉1个电子变成氧化型细胞色素 P₄₅₀(Fe³⁺)，再起催化作用。脂溶性药物被 P₄₅₀羟化后的产物(ROH)，其水溶性增加并易于排泄。

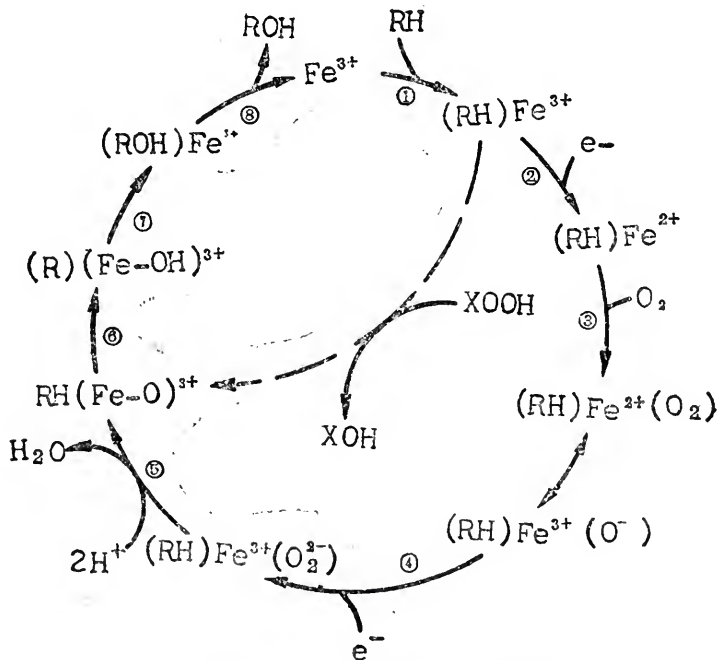
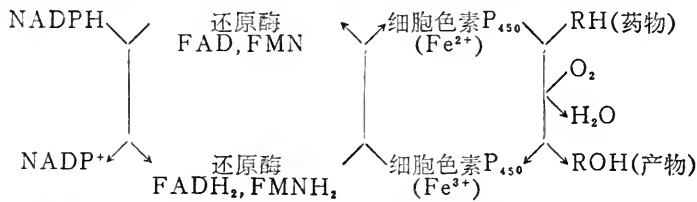


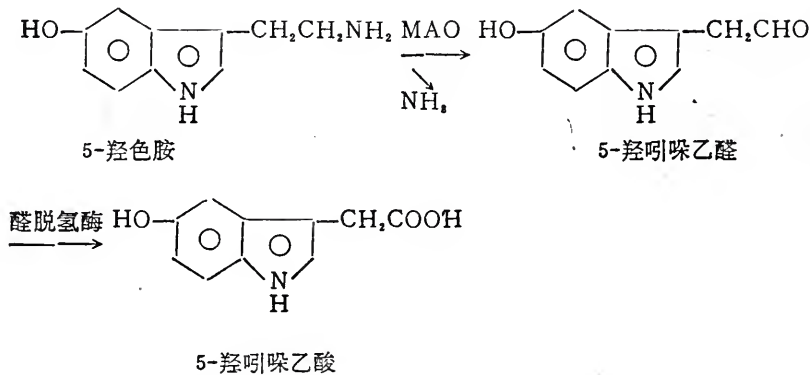
图 14-9 细胞色素 P₄₅₀的羟化作用

微粒体药物代谢酶系中另一主要成分是还原酶，属黄素蛋白类。主要功能是传递电子，但只接受 NADPH 给出的电子，故称为需 NADPH 的细胞色素 P₄₅₀ 还原酶，简称还原酶。药物代谢酶系催化氧化还原作用的还原酶与 P₄₅₀ 之间的关系可概括如下：



2. 非微粒体酶 体内药物代谢亦可受非微粒体酶的催化。除葡萄糖醛酸的结合反应外，非微粒体酶能催化其他所有的结合反应以及某些药物的氧化、还原、水解等代谢反应。这些非微粒体酶有单胺氧化酶、黄嘌呤氧化酶、醇和醛的脱氢酶、胆碱酯酶、乙酰移换酶、硫酸移换酶以及谷胱甘肽-S-移换酶等。它们除主要在肝内催化药物代谢反应外，也可在血浆，消化道、肾脏等器官进行。

以单胺氧化酶 (MAO) 为例，它可使许多药物氧化脱氨，反应产物是芳香基或烷基醛，通常再通过其他酶进一步氧化为相应的羧酸。MAO 是线粒体的酶，常见于肝、肾、肠和神经组织中，它的底物包括乙胺、酪胺、儿茶酚胺 (多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素) 和色氨酸衍生物—色胺、5-羟色胺。



肝细胞液中存在的黄嘌呤氧化酶，可氧化嘌呤衍生物如抗癌药 6-巯基嘌呤，在该酶作用下，氧化为 6-巯基尿酸，使原有的抗癌作用消失。

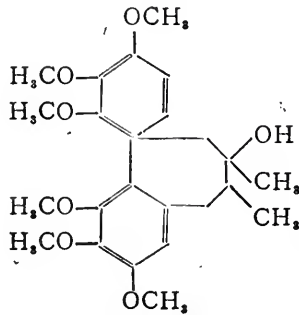
3. 肠道菌丛酶系 由于肠道多属无氧环境，故肠道菌丛酶系主要催化水解或还原反应。水解酶类有 β -葡萄糖苷酶、 β -葡萄糖醛酸苷酶、硫酸酯酶、 β -内酰胺酶等，以及催化硝基、偶氮基、羰基还原的还原酶类。例如，水杨酸偶氮磺胺吡啶在大鼠体内，肠道菌丛裂解偶氮键产生 5-氨基水杨酸盐和磺胺吡啶，产物被吸收并进一步代谢。实验发现：喂以同一药物的无菌动物，在其尿或粪便中未见正常代谢产物排出；反之，全部药物以原形见于粪中。中药的某些活性成分可能是通过肠道细菌代谢后才发挥作用的。如大黄番泻甙经肠道细菌代谢转变成大黄蒽酮而发挥作用。

第三节 影响药物代谢的因素

一、药物代谢酶的诱导

授予某些特定物质所引起的药物代谢酶的生物合成增加的现象称为药物代谢酶的诱导。有诱导作用的特定物质叫药物代谢酶的诱导剂。如苯巴比妥、保泰松、利眠宁等均可使肝微粒体药酶的数量增加。现在已知有 200 种左右的物质有此种诱导作用。一般认为，药酶的诱导剂大多是脂溶性高、半衰期长的药物。诱导剂不仅能促进其他药物的代谢转化，同时也使其自身的代谢加速，这也是某些药物产生耐受性的原因之一。药物代谢酶表现活性的增强，并非是酶分子活性的增加，而是由于上述化合物可诱导酶的生物合成。实验证明，酶活性增加的原因是由于微粒体细胞色素 P₄₅₀ 酶蛋白合成增多及酶的破坏速率降低。例如，苯巴比妥类可使药酶所在的肝细胞内伴随着滑面内质网增生，细胞色素 P₄₅₀、NADPH-细胞色素 P₄₅₀ 还原酶及葡萄糖醛酸基移换酶的合成增加，药物的代谢转化增强。抑制核酸及蛋白质合成的药物（如放线菌素 D）可以阻断药物的这种诱导作用。3-甲基胆蒽也有与苯巴比妥相似的诱导作用，但不增加 NADPH 细胞色素 P₄₅₀ 还原酶的量。

中药五味子所含有有效成分的五味子素有三种，即五味子乙素 (r-Schizandrin)、丙素及五味子醇 (Schizandrol)，对肝微粒体药酶系统有明显诱导作用，使细胞色素 P₄₅₀、NADPH-细胞色素 P₄₅₀ 还原酶、氨基比林脱甲基酶、肝微粒体蛋白质等的含量显著增加。有学者对五味子乙素诱导药酶细胞色素 P₄₅₀ 的生物合成进行了实验观察，对正常小鼠每日灌胃五味子乙素 150mg/kg，共 3 日处死，分离微粒体，测其细胞色素 P₄₅₀、蛋白质、RNA 及磷脂含量 (见表 14-7)。发现实验组的细胞色素 P₄₅₀ 及蛋白质均明显增加，细胞色素 P₄₅₀ 含量几乎相当于对照组的 2.5 倍。



五味子素

表 14-7 五味子乙素对小鼠肝微粒体中细胞色素 P₄₅₀、蛋白质、RNA 和磷脂含量的影响

	对 照 组	实 验 组	P 值
肝重 g/100g	4.6 ± 0.2	5.2 ± 0.1	<0.05
P ₄₅₀ mmol/mg 蛋白质	0.126 ± 0.013	0.298 ± 0.017	<0.001
蛋白质 mg/g	10.3 ± 0.41	11.9 ± 0.64	<0.05
RNA mg/g	0.93 ± 0.09	0.95 ± 0.03	>0.05
磷脂 mg/g	26.0 ± 1.6	29.1 ± 0.1	>0.05

小鼠注射四氯化碳后，肝细胞微粒体细胞色素 P_{450} 含量显著降低。预先服用五味子乙素，则可完全防止细胞色素 P_{450} 的减少，甚至比正常对照组还高(表14-8)。

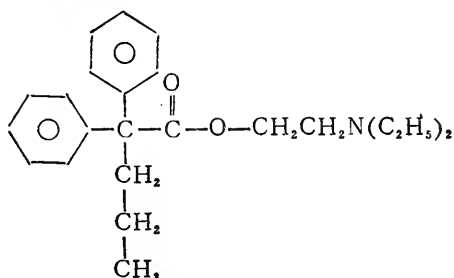
表 14-8 五味子乙素对四氯化碳中毒小鼠肝微粒体中
细胞色素 P_{450} 、蛋白质、及RNA含量影响

	正常组	CCl_4 组	CCl_4 +五味子乙素组
P_{450} mmol/mg蛋白	0.173 ± 0.012	0.116 ± 0.015	0.268 ± 0.008
蛋白质 mg/g	10.1 ± 0.1	10.3 ± 0.4	12.7 ± 0.6
RNA mg/g	0.81 ± 0.06	0.88 ± 0.07	0.88 ± 0.04

结果表明：五味子乙素保肝和解毒作用等机理可能主要是诱导药酶所致。因此，五味子有调节肝脏功能的作用，是常用的滋补强壮药。

二、药物代谢酶的抑制

由于微粒体药酶作用的专一性不高，因而一种药物能抑制另一药物的氧化，如异烟肼可抑制苯妥英钠等药物的代谢。凡能使药物代谢酶活性受抑制的现象称为药物代谢酶的抑制，能抑制药物代谢酶活性的物质叫做药物代谢酶抑制剂。这类药物抑制剂研究得最充分的是镇痉药 β -二乙氨基二苯丙乙酸酯(其商品名为SKF-525A)，其结构式如下：



SKF-525A

SKF-525A 本身几乎无药理作用，但它可抑制微粒体药酶的作用。如抑制氧化酶、硝基还原酶、葡萄糖醛酸移换酶等。当动物给予 SKF-525A 15mg/kg，再注射已巴比妥 100mg/kg，其睡眠时间由 27min 延长到 80min，已巴比妥的半衰期由 26min 增加到 60min，当动物苏醒后血中已巴比妥浓度与对照组则无多大差别。其抑制的机理可能是既妨碍细胞色素 P_{450} 的生成，也抑制药物的还原。

*许多药物如甲氟咪呱、异烟肼、氯霉素等都是“药酶”抑制剂。此外，还有些酶也参加药物代谢，如血浆胆碱酯酶水解乙酰胆碱，当胆碱酯酶被抑制时也可增强某些药物的作用。中药石蒜含有石蒜胺碱(Lycoramine)、石蒜碱(Lycorine)、雪花莲胺碱(加兰他敏；Galanthamine)等多种生物碱。加兰他敏是可逆性胆碱酯酶抑制剂。石蒜胺碱是加兰他敏的二氢衍生物，也能抑制胆碱酯酶。在体内或体外试验中，石蒜碱能抑制小鼠艾氏腹水癌细胞的无氧及有氧酵解，抑制三羧酸循环中的脱氢酶活性。与SKF-525A相似，石蒜碱也能抑制药物代谢，但作用较弱。中药甘草所含的甘草酸衍生物对肾脏 Na^+ 、 K^+ 的转移起重要作用。实验证明，甘草酸单铵盐(Ammonium Glycyrrhizinate, AG)强烈抑制微粒体中 Na^+ 、 K^+ -ATP酶的活性。因此，健康人服用甘草浸膏后出现肾脏排泄 Na^+ 、 Cl^- 减少的现象，可能与 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性受抑制有

关。

*三、药物代谢的双相作用

少数药物对药物代谢的影响呈双相作用 (Biphasic action), 即在用药最初数小时内是酶抑制作用; 其后, 或再连续给药时呈现酶诱导作用。例如, 尼可刹米, 服用后先抑制后诱导。有抑制作用的药物 SKF-525A, 服后 6 小时内产生强烈的代谢抑制作用, 到 24 小时后又呈现出诱导作用。再如乙醇, 是出现诱导或是抑制肝药酶活性, 则取决于这类制剂的应用情况。长期嗜酒者对镇静药与乙醇的敏感性降低, 并发现苯巴比妥、安宁及乙醇从血中清除的速度显著提高, 这是由于久服乙醇后引起肝药酶活性增加所致。亦发现苯妥英钠在嗜酒者身上的代谢速度加快。反之, 无饮酒嗜好者, 饮酒过量时则引起肝药酶的抑制。

*四、年龄、性别、种属等因素的影响

1. 年龄因素 许多生理功能、体液分布、血浆蛋白的含量等均可因年龄不同而有差异, 从而影响药物在体内的吸收、结合、分布、转化、排泄等。临床上, 经常出现药物对新生儿、特别是早产儿的药效和副作用比成人为大的情况。除了药物从肾脏排出困难、血脑屏障发育不够完善等原因外, 在药物代谢上的缺陷是重要原因。在胎儿和新生儿的肝中, 内质网的形成还不完全, 细胞色素 P_{450} 以及 NADPH-细胞色素 P_{450} 还原酶活性很差。葡萄糖醛基转移酶活性在胎儿肝脏中几乎不能测出。其他如乙酰作用、甘氨酸结合作用也极低。动物实验证实, 乳幼动物肝微粒体的药物代谢能力低, 对中枢神经系统药物的感受性比成熟动物要高得多, 老年动物的药物代谢能力也同样较成熟动物低下。如幼龄大鼠因酶受苯巴比妥的诱导, 活性容易上升; 高龄大鼠诱导生成细胞色素 P_{450} 及 NADPH-细胞色素 P_{450} 还原酶的能力明显减弱。因此, 老年人因酶诱导困难, 药物转化能力的下降, 对一些药物的效用较敏感而副作用也较大。故在临床用药时对老年人、婴幼儿的剂量必须严格控制。对某些药物不能用按体重或体表面积折算小儿用量, 应有其特殊的小儿剂量; 对 60 岁以上老年人的用量, 一般应按成人剂量的减 1/4。

*2. 性别因素 个体对一些药物的感受性存在着性别差异, 这点在临床实践和动物实验中已得到证明。例如, 给同样剂量的环己巴比妥(短时作用的巴比妥类安眠药)后, 雌鼠的睡眠时间约是雄鼠的 4 倍。但当苏醒时, 两性大鼠的血浆环己巴比妥水平基本相同。同时, 雄鼠体内药物的代谢要比雌鼠快, 转化环己巴比妥的肝微粒体酶的活性比雌鼠大。由此可见, 雌雄动物对药物反应性的差异来源于不同性别动物的肝微粒体药物代谢酶活性的不同。

*3. 种属因素 不同种属的动物在药物的生物转化上是有差别的, 药物代谢的速度、方式可以不同。不同的种属也可以有完全不同的代谢途径来处理同一药物。有资料表明, 猫体内的葡萄糖醛酸苷类结合作用的重要性相对地比其它种属动物差。如致癌药 N-2-苄基乙酰胺, 只有 3% 的剂量在猫体内是以葡萄糖醛酸苷形式排泄, 而豚鼠以这种形式排出的量为剂量的 60~80%。又如双香豆素乙酯, 是一种抗凝血药, 在人和兔体内的代谢速度都很快(每小时约 20%)。人体是通过环羟基化代谢, 兔是通过酯键的水解形成无活性的游离酸。相反, 狗代谢此药的速度则很慢(每小时约 3%)。在寻找短时间作用的双香豆素衍生物筛选过程中, 若以对狗的研究结果为依据, 双香豆素乙酯将被淘汰; 而对兔的研究, 该药则被入选。因此, 将动物药理实验资料应用于人体时要慎重。

*4. 营养状态与病理状态的影响 磷脂对肝微粒体酶系功能的维持有密切关系。当食物中缺乏合成磷脂的原料时即影响微粒体中磷脂的合成, 从而影响肝微粒体酶的功能, 影响药物的代谢。食物中缺乏钙、磷、锌使细胞色素 P_{450} 减少; 缺乏维生素 E、C 使肝微粒体的药酶活性降低; 缺乏维生素 B_{12} 使肝及肠菌的偶氮还原酶活性下降; 体内蛋白质缺乏时, 肝细胞分化减慢, 细胞色素 P_{450} 及 NADPH-细胞色素 P_{450} 还原酶活性显著下降, 酶诱导也受影响。可见, 机体营养状态与药物代谢密切相关。

病理因素的影响也是显而易见的, 尤其是肝脏的实质性病变, 可以改变肝微粒体药物代谢酶的活性, 在肝内代谢的药物其半衰期可能延长, 其作用也将延长。如大鼠的再生肝脏, 药物代谢酶活性显著降低。

代谢环己巴比妥、氯丙嗪和对氯苯甲酸的能力降低。呈恶性生长的动物肝癌细胞的微粒体药物代谢酶，几乎没有转化这些药物的活性。肝癌细胞微粒体几乎无侧链氧化、羟基化和去烷基化的活性。在癌细胞中细胞色素P₄₅₀的含量低，在移植性肝癌中也有类似的情况，而癌组织近旁组织则与正常组织相同。严重的肝炎和肝硬化患者，其肝脏中细胞色素P₄₅₀含量可降至正常的60%左右。因此，对肝病患者用药尤应慎重。

*5. 复方与药效 复合剂即两种或两种以上的药物联合应用时，应注意药物之间的相互作用。据报道，同时用3~5种药物的病人，药物相互作用的发生率是18.6%，若同时应用6种或更多的药物时，其相互作用的发生率可达81.4%。这种在体内发生的药物作用和药物之间的相互影响，可表现在药物吸收、分布、代谢及排泄等各个方面，它们可以是作用的增强或减弱，也可以是作用时间的延长或缩短。黄嘌呤氧化酶可作用于与天然存在的黄嘌呤相类似的药物6-巯基嘌呤，使它被氧化为6-硫代尿酸从而失去其抗肿瘤作用。经实验证明，别嘌呤醇(Allopurinol)是有效的黄嘌呤氧化酶竞争性抑制剂，所以别嘌呤醇若与6-巯基嘌呤合用，可使后者作用明显增强。此点说明，两种药物竞争同一药物代谢酶而发挥其对代谢的影响。另一种影响代谢的方式是直接抑制肝微粒体酶，降低其活性。如氯霉素和降血糖药磺酰脲类联合给药时，由于氯霉素抑制肝微粒体酶活性，使口服降血糖药的代谢受到抑制，增强了磺酰脲类的降血糖作用。

据报道，黄连、黄柏、大黄、甘草组成的复方，对金黄色葡萄球菌代谢影响的研究中发现：黄柏的主要成分小檗碱对细菌的呼吸及RNA合成有强烈抑制作用；大黄抗菌主要成分为蒽醌衍生物中的1,9-二羟基蒽醌，其抗菌作用是由于它能与DNA结合，抑制DNA、RNA和蛋白质的生物合成；实验证明，黄连的抗菌作用与小檗碱一样，它们的作用机制尚未阐明，但小檗碱能强烈抑制酵母和细菌糖代谢中丙酮酸的氧化脱羧过程；甘草所含醇提取物及甘草酸钠在体外对金黄色葡萄球菌等有抑制作用，甘草次酸在试管中能增强小檗碱抑制金黄色葡萄球菌的效力。以此配伍的方剂，可影响细菌的许多代谢环节，能获得优异的抗菌效果，且不易产生耐药性。黄连的抑菌作用：生黄连>炒黄连>焦黄连>黄连炭；而黄芩经蒸煮后的抑菌作用大于生黄芩。可见，黄连以生用为宜；黄芩以蒸、煮、酒炒者为好。

几种中药配伍可产生协同作用以增加疗效。如补中益气汤中的升麻和柴胡，在方剂中对其他药有明显的协同作用，可以增强这些药物的肠蠕动效能，若减去这两味药，则该汤剂对肠蠕动作用会明显减弱，若单用这两药又无此作用。再如大黄、黄连、黄柏及甘草组成的泻心汤，其抗菌药力大于每种单味药，而且配伍用药还可减轻毒副作用。所以，有关多种中药复合应用时对药物代谢的影响机理有待深入研究。但至少可以肯定，在以复合方剂为多见的中药应用中，其配伍是否得当，对疗效的影响是至关重要的。

*6. 药物之间的相互作用与拮抗作用 有些作用机理相同或相似的药物，在联合用药中有时会影响药效。在中草药与化学药物之间也会出现相互作用。例如国公酒、远志酊等中药制剂都含乙醇，若与水合氯醛同服会生成乙醇缩三氯乙醛而严重中毒。夏枯草、白茅根、金钱草等起利尿作用的中草药，因含大量钾离子，若与安体舒通等保钾利尿药合用，将会导致高钾血症。

在联合用药中也要注意药物之间出现的拮抗作用。如鹿茸、参茸等含糖皮质激素样物质的中药，有升高血糖的作用，若与胰岛素等降糖药合用，就产生拮抗作用。山楂丸、五味子丸等中成药，含酸性成分，与磷酸氢钠、胃舒平等碱性药物共服，则导致酸碱中和，降低药效。

第四节 药物代谢转化的意义

一、清除外来异物

药物在体内产生药效，取决于药物的吸收与分布；其作用的终止，则取决于药物在体内的生物转化及最后的排泄。虽然某些水溶性药物在体内可不发生化学结构的改变而以原型从肾排出，但大多数脂溶性药物都经历不同程度的化学结构改变，使其形成水溶性的、解离的代谢物从肾或肠道排出。所以，药物转化的生物学意义之一，是加快药物的排出以清除外来

异物。据此，可把药物转化看作是机体对药物这类异物的防御反应。

二、改变药物的活性或毒性

药物在体内经代谢转化，某些无活性或活性不强的药物可以转变为有活性或活性较强的药物。但一般地说，药物的活性或毒性多数是降低的。即使某些药物经转化后尚具活性，机体仍能通过进一步的结合反应解毒并将其排出。

三、对体内活性物质的灭活

体内生理活性物质在发挥作用后也不断地灭活，如甲状腺素与葡萄糖醛酸相结合而灭活；肾上腺素通过 O-甲基化和单胺氧化酶作用而灭活等等，使之构成动态平衡，以维持正常生理功能。

四、药代研究在新药设计中的作用

参与药物生物转化的因素很多，各种药物在体内的转化过程各不相同。按我国有关药政文件规定，报批第一类新药要提供动物及临床的药代动力学试验资料，其中包括该药的吸收、分布、代谢、排泄、血浆和组织蛋白结合，以及药效和毒性试验等情况。只有进行了对该药的药理、毒理、药代动力学、临床药理、制剂、生产工艺等一系列工作直到获得政府药政部门批准生产、投放市场才算完成对该药的全部“研究”与“开发”。可见，药物代谢的研究在为寻找新药建立理论基础方面是有非常重要意义的。

第十五章 胆色素代谢

第一节 肝功能概述

胆汁中的色素，主要指胆红素。它的代谢之所以引起大家的兴趣，是因为这种橙黄色的物质在血清或组织内的郁积，常能灵敏地反映出肝功能的好坏。因此，肝脏在胆色素代谢中起重要作用。除此以外，肝脏还有多种功能。例如，肝脏对机体糖代谢最突出的影响是维持血糖浓度的恒定；能将果糖、半乳糖等转化为葡萄糖；也是糖异生的场所，能将一些非糖物质如生糖氨基酸、乳酸及甘油等转化为葡萄糖。肝脏在脂类的消化、吸收、分解、合成及运输等代谢过程中均发挥重要作用。它能合成卵磷脂，协助脂肪的运输。肝细胞不仅是合成胆固醇的重要器官，且能特异的将胆固醇转变成胆汁酸盐。

肝脏能合成血浆蛋白，特别是清蛋白对维持血液中的胶体渗透压起重要作用。它还能合成一些凝血因子（XIII、Ⅳ、X，凝血酶原）及纤维蛋白等。在肝脏中转氨基、脱氨基、转甲基，脱羧基等均进行得异常旺盛，所以是氨基酸代谢的主要器官。它不但与糖、脂类、蛋白质代谢密切相关，且与维生素的储存与转化，激素的灭活等代谢有关。因此肝脏是人体内物质代谢的重要器官。

肝脏能合成和分泌一些重要的物质输入血液，如一些重要的酶等。也能将血液中的一些物质解毒和清除，将有毒性的氨通过鸟氨酸循环生成尿素经肾脏排出。由于在肝脏中进行旺盛的代谢活动，所以它是体内产热最多的器官之一。肝脏对血液中某些成分的相对恒定起调节作用。因此肝脏在维持体内物质代谢的正常进行和内环境的相对稳定方面具有重要意义。

肝脏之所以能具有如此重要的生理功能，这是由于它具有特定的形态结构和生理学基础的缘故。在结构上它主要由肝细胞、网状内皮细胞和胆道、血管系统所构成。它有门静脉和肝动脉双重血液供应，肝细胞索之间有丰富的血窦，为血液与肝细胞之间的物质交换提供了良好条件。同时肝细胞膜通透性较大，分子量四万以上的蛋白质也能通过，而一般细胞膜分子量超过一万的蛋白质就很难通过。这使肝细胞与血液之间进行着活跃的、有效的物质交换。

肝细胞中含有丰富的酶，目前已知的有数百种，而其中有些则是肝细胞所特有。例如，合成尿素过程中的鸟氨酸氨基甲酰转移酶，仅存于肝细胞的线粒体中。催化芳香族氨基酸及含硫氨基酸代谢的很多酶也主要存在于肝细胞中。这些活性高、且完备的酶系统也是肝脏代谢功能的物质基础。

中药给药的方法主要是经口内服，这些中药的水煎剂成分，在肠道吸收后绝大多数要入肝脏，对肝细胞的代谢活动产生影响，这在改革剂型和设计新药时必须考虑并进行检查。

临床上应用的“肝功能”试验是为了了解肝脏的某种代谢功能的检查方法。如根据肝脏在蛋白质代谢中的作用而设计的：血清清蛋白/球蛋白比值（A/G），血浆蛋白电泳，麝香草酚浊度试验（TTT）等。根据酶代谢概况而常用的检查则有血清谷丙转氨酶（ALT，GPT），谷草转氨酶（AST，GOT），乳酸脱氢酶（LDH）及其同工酶，碱性磷酸酶（AKP）等。根据胆色素代谢而设计的检查则有血清总胆红素测定，直接胆红素测定等。

第二节 胆红素的来源、形成及转运

胆色素包括胆红素、胆绿素、胆素原和胆素。它们是铁卟啉化合物在体内分解代谢的主要产物，这些物质除胆素原外，均为有色物质，胆素则是胆素原的脱氢产物，而胆绿素含量极微，因此，胆色素主要是指胆红素。

一、胆红素的来源及形成

血红蛋白是红细胞的主要成分（占红细胞干重的95%）。一个成熟红细胞的正常寿命约为100~120天，每天约有相当于7.5g血红蛋白的红细胞衰老破坏。红细胞衰老后，被单核吞噬系统（骨髓肝、脾）中的吞噬细胞吞噬破坏而释放出血红蛋白。

胆红素主要是由血红蛋白分解而来，正常人由血红蛋白分解而产生的胆红素占80~85%，其余约有15%~20%胆红素来自其他色素蛋白（包括骨髓内未成熟红细胞的破坏以及过氧化物酶、过氧化氢酶、肌红蛋白、细胞色素b、c、P₄₅₀等的分解）。

血红蛋白由珠蛋白和辅基血红素组成，血红素是卟啉Ⅱ和亚铁离子的络合物，呈红色。原卟啉Ⅱ是由四个吡咯环组成的卟啉衍生物，其卟啉环的1~8位的H分别为4个—CH₃（1、3、5、8位），2个—CH=CH₂（2、4位）及2个—CH₂CH₂—COOH（6、7位）所取代，血红素的结构式见图15-1。

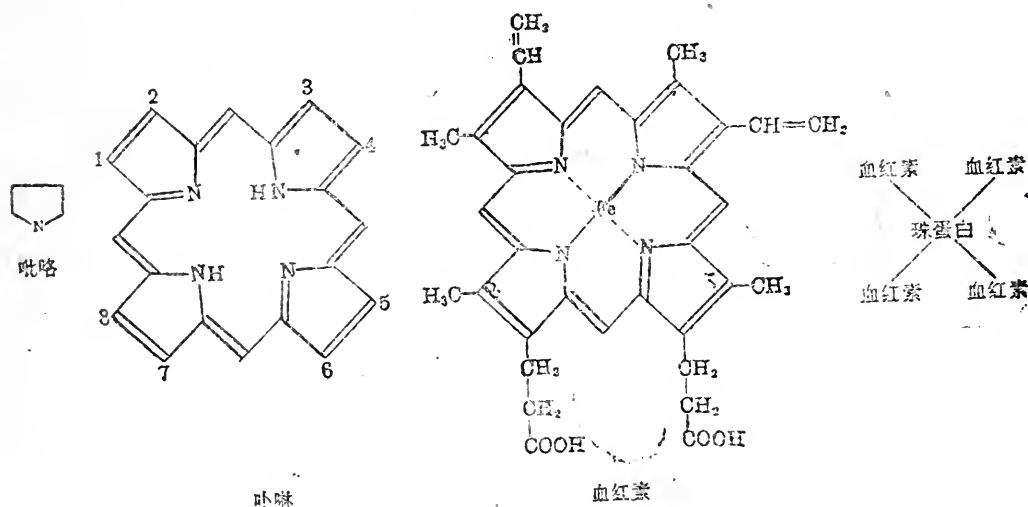


图 15-1 血红素的结构及血红蛋白的组成

衰老的红细胞主要是在单核吞噬系统中破坏，其血红蛋白中的血红素也就在这些组织中分解成胆红素。血红蛋白的分解过程至今尚未完全清楚，一般认为，血红蛋白脱去珠蛋白后，分离出血红素，血红素在微粒体血红素加氧酶催化下，其 α -次甲基桥被氧化断裂，释放出一氧化碳和铁，形成胆绿素。后者在胆绿素还原酶的催化下，迅速被还原为胆红素。由于此酶活性很高，故胆绿素一般不会堆积或进入血中。胆红素生成步骤见图15-2。

近年来证明，胆红素分子内部丙酸基中的氧原子和吡咯环上的氮原子形成分子内氢键，

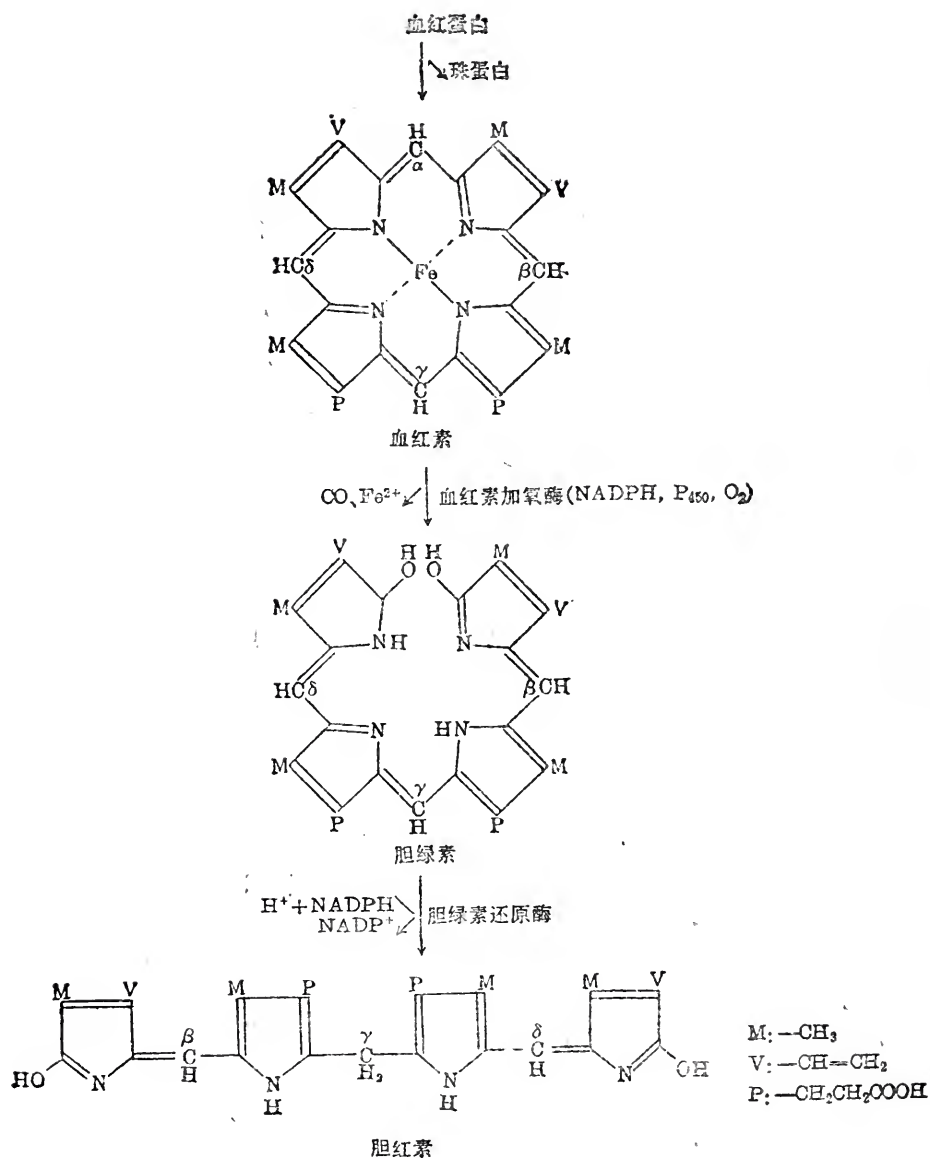


图 15-2 胆红素的形成

使整个分子形成一种卷曲的形状。胆绿素分子内有双键，旋转受限，故不易形成卷曲结构。其分子中亲水基团都暴露在分子表面，因而具有亲水性。而胆红素则不然，整个分子氢键形成卷曲且成舟状⁶⁾，亲水基团已被埋在分子内部，疏水基团暴露在分子表面，这就使胆红素显示亲脂性和疏水性。其卷曲结构见图 15-3。

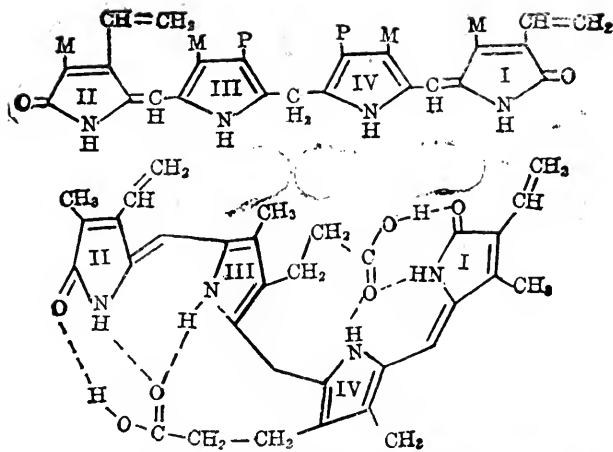


图 15-3 (上)胆红素结构(下)胆红素空间构型氢键位置

二、胆红素的转运

在有关组织、细胞中形成的胆红素进入血液，由于它未经肝细胞结合转化，故称为未结合胆红素或游离胆红素（或间接胆红素），正常血液中含量少于 $13.7\mu\text{mol/L}$ ，具有脂溶性，不溶于血浆中，故当其进入血液后，与血浆清蛋白结合，以胆红素—清蛋白复合体的形式存在并进行运输。 α 和 β 球蛋白的分子上也能结合少量胆红素。这使胆红素固定于蛋白质大分子上，一方面改变了胆红素的脂溶性，另一方面又限制了它自由透过各种生物膜的能力。因此，一般认为血液中游离型胆红素极少，且不能通过肾小球。

血浆中某些有机阴离子或药物能与胆红素竞争与清蛋白结合，游离出未结合胆红素，后者的亲脂性能进入细胞内，特别是与脑组织基底核的脂类结合，产生核黄疸，可引起严重的神经系统症状。因此，在新生儿高胆红素血症时，磺胺药、利尿剂及水杨酸等药临床应用要慎重。

第三节 胆红素在肝、肠内的转变

肝脏在胆红素代谢过程中起重要作用，包括肝细胞对胆红素的摄取、结合和排泄三个过程。

一、肝细胞对胆红素的摄取和转化

肝细胞能迅速并选择性的从血浆中摄取胆红素。在肝血窦侧的肝细胞膜附近有特异性的载体系统，即受体蛋白 Y 和 Z。它们均能特异地结合包括胆红素在内的有机阴离子。特别是 Y 蛋白，结合能力很强，是胆红素的第一载体，Z 蛋白是第二载体，后者主要参与脂肪酸的转运。

当血液进入肝脏后，被清蛋白结合的胆红素则游离出来进入肝细胞，并立即与载体蛋白结合而成胆红素—Y 蛋白（或 Z 蛋白）的形式运输。胆红素被运至肝细胞内质网中进行转化。

肝细胞对胆红素进行转化的主要方式是结合反应，在酶的催化下，其侧链丙酮基的羧基

与葡萄糖醛酸相结合，生成葡萄糖醛酸胆红素 (Bilirubin glucuronide)，假如以一侧羧基相结合则为单酯，二个羧基均结合则为双酯，其结构式见图 15-4。此即为结合胆红素，也称为直接胆红素。

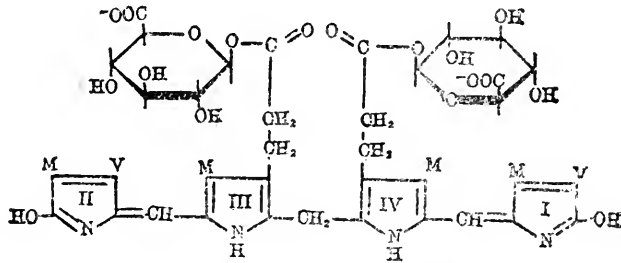


图 15-4 葡萄糖醛酸胆红素双酯的结构

单酯和双酯两者排出肝细胞进入胆汁，约占胆汁中胆红素总量的 75%，而以双酯为主，这种胆红素为结合胆红素。由极性很低的脂溶性游离型胆红素转变为极性较强的水溶性结合型胆红素，易于经肾脏排出。胆红素尚可与硫酸结合成硫酸酯。

现将游离胆红素与结合胆红素的区别列于表 15-1。

表 15-1 游离胆红素与结合胆红素的区别

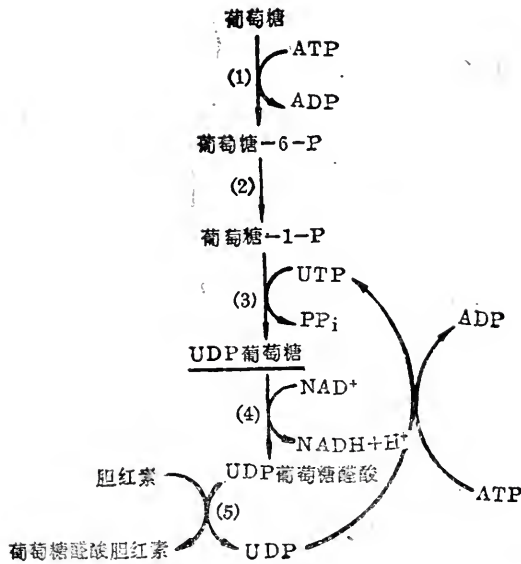
	游离胆红素 (或间接胆红素)	结合胆红素 (或直接胆红素)
与偶氮试剂反应 (范登白试验)	间接反应	直接反应
溶于水	-	+
溶于脂溶剂	+	-
经尿排泄	-	+
经胆汁排泄	极少	+
对脑组织的亲和性	+	-
肠道再吸收	+	-

*范登白(Van den Bergh)试验的基本原理是：胆红素可与重氮试剂作用生成紫红色偶氮化合物。依据是否出现颜色反应及颜色深浅的程度，以帮助判断胆红素的种类和含量正常与否。这是临床上常用来鉴别胆红素的方法。

游离胆红素由于其侧链上二个丙酸羧基与对侧吡咯环上氮及氧原子间以分子内氢键结合(图15-3)，形成一个内旋的结构，从而所有的亲水基团均被一层疏水基团覆盖，故不能直接与重氮试剂起反应。必须先加入酒精或尿素使氢键破坏后，才能与重氮试剂生成紫红色偶氮化合物，即所谓“间接”反应“阳性”。所以未结合的游离胆红素又称间接反应胆红素或间接胆红素。结合胆红素因其侧链丙酸羧基已与葡萄糖醛酸结合，不能形成分子内氢键，加入重氮试剂后，即能直接反应而呈紫红色，即所谓“直接”反应“阳性”。所以结合胆红素又称直接反应胆红素或直接胆红素。

胆红素进入肝细胞后，由于其立即与载体蛋白结合，就不再返越出细胞膜，这样促使了胆红素不断进入肝细胞内。从而不断的与葡萄糖醛酸结合，形成单酯或双酯，经毛细胆管排入胆道，成为胆汁的一种特征性的组分。

葡萄糖醛酸胆红素的生成是在肝细胞微粒体中进行，催化的酶是胆红素 UDP 葡萄糖醛



- (1) 葡萄糖激酶
- (2) 磷酸葡萄糖变位酶
- (3) UDP-葡萄糖焦磷酸化酶
- (4) UDP-葡萄糖脱氢酶
- (5) 胆红素UDP-葡萄糖醛基转换酶

UTP: 尿苷三磷酸
 UDP: 尿苷二磷酸
 PP_i: 焦磷酸
 NAD⁺: 氧化型辅酶 I
 NADH: 还原型辅酶 I
 P: 磷酸基
 ATP: 腺苷三磷酸
 ADP: 腺苷二磷酸

图 15-5 葡萄糖醛酸胆红素的生成

酸转移酶 (UDP-glucuronyl transferase), 使侧链丙酸的羧基与葡萄糖半缩醛羟基结合, UDP 葡萄糖醛酸 (UDPGA) 作为葡萄糖醛酸的供体, 而 UDPGA 可来自肝细胞的糖代谢。其生成的具体过程见图 15-5。

结合胆红素自肝细胞释放至毛细胆管, 这种排泄绝不是单纯的扩散作用。因为, 在毛细胆管中这种胆红素的浓度远高于肝细胞中的浓度, 因此肝细胞排出胆红素是逆浓度梯度的主动转运过程, 这是胆红素代谢的限速过程。其排泄速度, 主要取决于肝细胞摄取、结合和排泄胆红素的能力。动物实验证明, 肝脏处理胆红素的潜力很大, 即使发生溶血产生大量胆红素, 只要没有肝细胞的损害, 血清间接胆红素均不能蓄积, 仅不过暂时轻度升高而已。

二、胆红素在肠道内的转变

结合胆红素随胆汁排至肠道后, 在回肠末端至结肠的部位, 在肠菌酶的作用下, 大部分水解脱去葡萄糖醛酸, 然后逐步被还原, 形成多种无色产物, 即中胆素原, 粪胆素原, 尿胆素原, 统称为胆素原。粪胆素原在肠道下端大约有总量的 80~90% 随粪便排出, 如与空气接触, 可被氧化成粪胆素, 颜色加深, 具有棕黄色, 统称胆素, 为粪便的主要色素。正常人每天从粪便中排出胆素原约为 40~280mg。

在小肠下端生成的胆素原约 10~20% 可被肠粘膜重吸收, 再经门静脉而转入肝脏, 大部分以原型再排入胆道, 此即构成胆色素的肠肝循环。另一小部分进入体循环后随尿排出, 此

即称为尿胆素原，它与空气接触后氧化成尿胆素，使小便颜色加深。

正常人肠道中的胆红素可有极少量被重吸收入血，通过门静脉转入肝脏，构成肠肝循环。实验证明，游离胆红素在肠道容易被重吸收。正常成人胆红素在到达小肠末端前，一直是以结合型存在的，故被重吸收的量极微。在新生儿体内，其肠道菌尚未生长完全，但含较多的葡萄糖苷酶，故肠中胆红素大多被水解为游离型，而其它转化较少，因而重吸收增加，以至血中胆红素浓度增高，这可能是新生儿发生生理性黄疸的因素之一。

尿的酸碱度也影响胆红素的排出，碱性尿增加胆红素的溶解，因而碱中毒时，胆红素排出量增加。反之，酸中毒时，胆红素排出下降。这些现象说明肾小管对胆红素的排出及重吸收具有调节作用。

吸收入血的胆素原也有80%与蛋白质结合，仅极小部分通过肾小球，且在肾小管内再吸收一部分，其余在远曲小管随尿排出。

胆红素的正常代谢过程可概括为图 15-6。

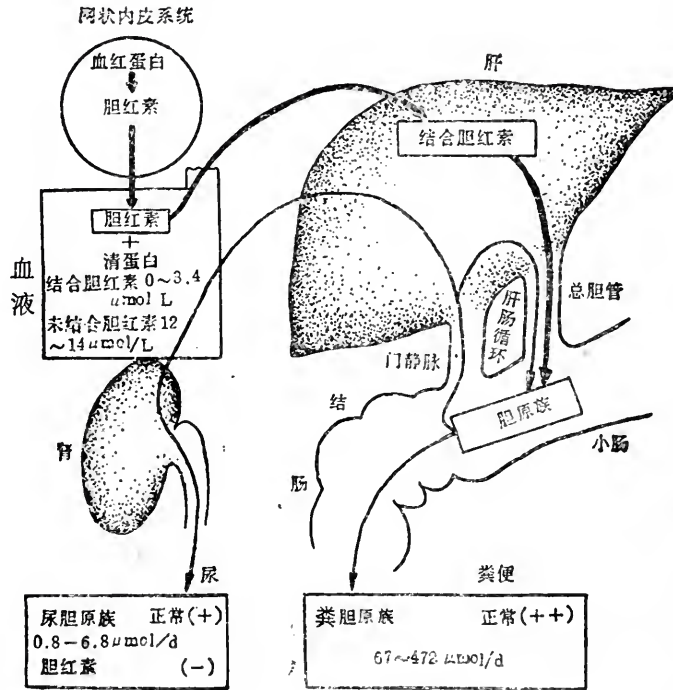


图 15-6 胆红素的正常代谢示意图

* 第四节 胆红素代谢异常与中医药

胆红素代谢的全过程，每一步都涉及到特异性的酶和特殊功能的蛋白质。胆红素的来源和去路是保持动态平衡的，正常人血中胆红素浓度极低，仅为1.7~17μmol/L (1mg/dl以下)，范登白试验间接反应弱阳性，一旦这个平衡失常，就会造成疾病，肝胆系统疾病在临床多见，或多或少影响胆红素代谢。

一、高胆红素血症和黄疸

当胆红素代谢发生障碍时，导致胆红素在血中的蓄留，引起高胆红素血症，将组织染黄，特别是巩膜和

皮肤更为明显，易于察觉，临床上称为黄疸。若血清胆红素浓度增高未超过 $34\mu\text{mol/L}$ ，肉眼不易察觉组织黄染，则称为隐性黄疸。

引起高胆红素血症的原因很多，可概括为胆红素的来源增多或去路受阻两方面。来源增多如溶血性疾病，红细胞大量破坏，超过了肝细胞处理的能力，因此血中增加的为游离胆红素，它是脂溶性，不能从尿中排出。对组织中的脂类有很强的亲和力，很容易进入脑组织，并与脑部基底核的脂类结合而成核黄疸，造成对机体的毒害作用，此即所谓肝前性黄疸。如错误输血、疟疾、毒蛇咬伤等，都可引起溶血性黄疸。

当肝脏实质细胞受损，肝功能严重损伤（如肝炎）时，肝细胞摄取、转化和形成结合胆红素的能力下降，从而使正常衰老红细胞破坏产生的游离胆红素在血中滞留。另一方面仍有正常的肝细胞处理产生的结合型胆红素而因肝毛细胆管的阻塞使结合型胆红素返溢于血中，结果造成血中直接和间接胆红素的增加，此即肝原性黄疸或称肝细胞性黄疸。

当胆道梗阻时，肝细胞功能尚未严重受损，使结合型胆红素排出受阻，而返流入血，导致血中直接胆红素含量增加。因此，可随尿排出，尿色呈啤酒状。由于胆红素不能排入肠道，不能形成胆素原及胆素，所以粪便呈灰白色，此即梗阻性黄疸，也即肝后性黄疸。

临床上，常对血浆中两种胆红素进行鉴别，因为测定血清中胆红素的性质和含量对了解黄疸的原因及严重程度有重要意义。

二、中药的保肝作用

当肝脏受到致病因子如病毒、细菌等侵害时，或受到有害毒物 CCl_4 、有机溶剂如丙酮等作用时，或者在治疗疾病过程中，使用一些对肝脏有损害的药物如苯巴比妥等，临床上为减少有害因子对肝脏的损伤，保护肝功能，往往使用一些保肝药物，以促进肝细胞的休养生息，是治疗肝病的重要原则。常用的保肝化学药品有葡萄糖、葡萄糖醛酸内酯（肝太乐）、胆碱、肌苷、辅酶A、ATP及维生素等。

实验证明，治疗肝脏疾病的中药有保肝作用，如五味子、垂盆草、枸杞子等。五味子能减轻肝细胞的变性，对线粒体、溶酶体有保护作用，能减轻肝细胞的损伤，以利于肝细胞再生。它能增加肝糖原的生成，促进糖异生，使脑、肝及肌肉组织中果糖及葡萄糖的磷酸化过程加强。其提取物能改善机体对糖的利用。

枸杞子中含多种维生素，如含胡萝卜素、硫胺素、核黄素、菸酸和抗坏血酸等。还分离出 β -谷甾醇、亚油酸等。枸杞子的抗脂肪肝作用主要表现在抑制脂肪在肝细胞内的沉积，促进肝细胞新生。它的水提取物的抗脂肪肝作用还表现在防止 CCl_4 引起的肝功能紊乱。如长期口服枸杞子水提取物或甜菜碱，可升高血及肝中的磷脂水平。受 CCl_4 毒害的大鼠，肝中磷脂，总胆固醇含量减低，如以甜菜碱及枸杞子水提取物内服，上述指标均有升高外，且BSP、GPT、AKP和胆碱酯酶等指标均有改善。

垂盆草有降转氨酶的作用，能改善肝炎症状，目前证明，降低酶活性的有效成分是垂盆草甙。

三、常用的利胆中药

黄疸是胆红素代谢异常最常见的临床症状之一，中医将黄疸分为阳黄和阴黄二种。阳黄则黄色鲜明，皮肤及巩膜呈橘黄色，小便黄如浓茶汁或啤酒状，如急性黄疸性肝炎。

血中游离胆红素增多，较难透过毛细血管壁，故组织染色浅，而结合型胆红素增多易于透过毛细血管壁，使组织黄染色深，故肤色鲜黄。

阴黄则为阳黄转化而成，由于胆红素长久蓄积和深入组织，部分已氧化成胆绿素，故患者皮肤和巩膜呈晦暗黄色如烟熏状，往往病势缓慢，久延不愈，如肝癌等。

胆色素的排泄畅通，使蓄积的胆红素被清除，对恢复肝细胞的正常功能有重要意义。有些中药有很好的利胆作用，能促进胆红素的排泄，增加胆汁流量。常用的有茵陈、金钱草、山栀、郁金、黄芩、大黄和玄明粉等。中药方剂，以茵陈蒿汤为代表，自古沿用至今，有退黄利湿的功效。该方已制成注射剂，名茵陈蒿注射液。

另有用苦参、大黄、茵陈、大青叶、柴胡等制成的苦黄注射液，临床应用也有清热解毒，利胆，退黄作用。

茵陈：临床观察茵陈蒿汤治疗急性黄疽性肝炎的治疗率达95%。其退黄机理还需要进一步研究。但应用此方治疗时可见肝细胞气球样变性、脂变、坏死明显减轻，最突出的表现是肝细胞肿胀明显减轻，肝血窦显露，这就减轻了肝内微循环的梗阻。肝内糖原也明显增多，RNA含量恢复到近于正常。降低转氨酶的作用，可能是通过减轻或修复肝细胞的结构与功能而实现的。

最近报道茵陈胆道汤(茵陈、柴胡、金钱草、栀子、黄芩、木香、枳壳、大黄)不但能使胆汁引流量增加10.2%，还能使胆汁中胆酸、胆固醇、磷脂浓度增加，胆红素浓度下降， β -葡萄糖苷酸酶的活性下降，这说明上述方剂不仅是一种利胆剂，且能影响胆汁中有形成分的分泌和排泄，服用上述药物后，达到疏肝利胆作用。

茵陈含利胆作用的有效成分为蒿属香豆精(Scoparone)，即6,7-二甲氧基香豆精(6,7 dimethoxy-Coumarin)。以及绿原酸(Chlorogenic acid)和咖啡酸(Coffeic acid)。茵陈煎剂对正常人的胆囊收缩仅表现轻度缩小，容积改变不显著，但能降低括约肌紧张度。

用其有效成分6,7-二甲氧基香豆素给实验动物灌注半小时后，胆汁分泌量平均增加56~180%，3小时后平均可达73.8%。茵陈中还有另一利胆成分为4-羟基苯乙酮(4-hydroxy acetophenone)，在十二指肠给药时，有明显的利胆作用。对CCl₄引起急性肝损伤的大鼠，胆汁分泌量增加37.7%，并增加胆汁中的固体成分，胆酸及胆红素的排泄。栀子与茵陈合用，对促进胆汁分泌有协同作用。近年来又从茵陈中分离出茵陈还原酮及甲基茵陈还原酮，其利胆效力比上述有效成分更强。

金钱草：为另一常用利胆中药，大鼠实验证明，金钱草有明显促进胆汁分泌和排泄作用。也能使胆酸分泌量增加。由于它的利胆作用使胆管内泥沙状结石易于排出，使胆管阻塞和疼痛减轻，黄疸消退。排石汤的主要成份是金钱草，用狗实验观察，灌注排石汤10~20min，胆汁流量显著增加，为用药前的3~20倍，而胆汁中固体成分显著减少。对胆痿病人实验也出现上述相同结果。排石汤也可阻止胆汁中胆红素结石组份沉淀出来。对胆石生成有预防效果。且能明显抑制胆汁中 β -葡萄糖苷酸酶的活性。

牛黄和熊胆：给大鼠灌服牛黄水提取液可使胆汁分泌明显增加，效力与去氢胆酸相仿，采用保留奥狄氏括约肌的猪总胆管标本进行体外实验，牛黄与牛胆汁均有松弛总胆管与括约肌的作用，在整体条件下，可借此促使胆汁排入十二指肠。

熊胆主要含熊去氧胆酸，其余为鹅去氧胆酸，去氧胆酸和胆酸等。它们均有促进胆汁分泌的作用，且有不同程度使括约肌松弛作用。在整体情况下，可能通过此种松弛使胆汁排入十二指肠。从猴实验证明，鹅去氧胆酸还可使胆石溶解，减少胆石的形成率。故熊胆汁配伍郁金、姜黄和茵陈蒿加水煎服，能治疗胆结石胆道炎和黄疸。

片姜黄：煎剂和浸剂能增加狗胆汁分泌，使胆汁成分恢复正常，增加胆囊的收缩作用弱而持久，可持续1~2小时。有效成分姜黄素或其钠盐注入狗静脉，可减少胆汁中固体成分的含量，而增加胆汁的分泌。

玉米须：其制剂能增加胆汁的分泌和排泄，使胆汁内的有机物和渣质减少，降低其粘度和比重，减少胆红素含量。人口服玉米须制剂后15~30min，出现胆囊反射性收缩，胆汁排出增加，此作用比镁盐慢，但较持久，且不伴有肠蠕动增加和稀便。因而可用于无并发症的慢性胆囊炎，胆汁排出障碍的胆管炎。

甘草：其有效成分甘草甜素和甘草次酸可使结扎总胆管的兔、大白鼠的血胆红素降低，尿胆红素排泄增加，此作用比葡萄糖醛酸内酯或蛋氨酸强。用总胆管造瘘法，甘草甜素可明显增加家兔的胆汁分泌，但对新生儿黄疸无效。

半边莲：狗静脉注射半边莲水煎醇沉淀制剂1克/kg，胆汁流量较给药前增加二倍，给药50分钟后作用达高峰，胆汁中固体物胆酸盐和胆红素的浓度都有所降低。

也有报道蒲公英注射液的利胆效果较茵陈煎剂更为显著，其利胆的活性成分在树脂部分，挥发油的作用微弱而不稳定，生物碱及其苷类对胆汁分泌无影响。参三七注射液也能增加胆红素排泄和胆汁流量。

其它如柴胡、蒲公英、美人蕉根、龙胆草、白花蛇舌草、陈皮、垂盆草、元参等中药均有不同程度的促进胆汁的排泄作用。

第十六章 中药的生化成分与生化药物

第一节 中药的生化成分

中药的生化成分,包括氨基酸、蛋白质、糖、脂类、有机酸、维生素和微量元素等,是中药原植物或原动物新陈代谢的中间产物或终产物,也是其结构物质或营养成分;有些还是其保护自身免遭损伤的物质;有些对人体有营养作用并具有一定的生物活性、药理或毒理效应,为中药防治疾病和抗衰老的一类有效成分。随着生化科学的进展,中药生化成分的研究也渐被人们所重视。

一、研究中药生化成分的重要意义

中药生化成分的研究,大致有以下几个方面的意义。

1. 特征成分可作为植物科属分类的依据 按化学成分作为植物分类学的依据,是近几年来发展起来的一种分类方法,有许多生化成分可作为分类的依据。如鞣酸是鞣质属及其有关植物的化学分类的特征成分。蔷薇科植物含有糖醇(D-甘露糖醇、山梨糖醇)、咖啡酸和对羟桂皮酸,而不含有景天庚酮糖。亚麻酸在蔷薇科的含量较多,在梨亚科则很少,李亚科则不含有。芸实亚科一些种子中含有不常见的氨基酸,可作为鉴定的参考成分,如大托叶芸实含 γ -甲基谷氨酸、 γ -亚甲基谷氨酸和 γ -亚乙基谷氨酸。

2. 特征成分可指导中药的栽培、采集和加工 中药的某些有效成分为生化成分,可测定不同季节、不同组织器官、不同产地以及不同加工方法的中药生化成分含量变化,为中药的栽培条件、采集时间、采集的药用部位和加工方法提供参考依据,尽可能提高药材生化有效成分的含量,减少生化有效成分的丢失,以提高中药的质量。如板蓝根主要产区为华北平原和黄淮流域,其还原糖含量较高,若在南方引种,在播种、收获时间等条件不适时,则其还原糖含量往往达不到要求,故可以测定还原糖为指标,来调整栽培条件。大枣的cAMP含量在不同生长期差异较大,可测定cAMP含量来确定采集时间。一些水泡或高温下加工中药材对其生化成分影响很大,可测定生化成分为药材的合理加工提供依据。如阿胶的氨基酸成分分析,熟地、何首乌的糖类成分分析,可作为控制煎煮时间、蒸制程度等生产工艺的参考。

3. 特征成分可作为选用中药代用品与评价中药质量的指标 有些中药以生化成分为其有效成分,则可以这些生化成分为指标,来选用中药代用品,从而扩大中药资源,并以此来评价药材质量。如冬虫夏草氨基酸成分的定量分析,可作为其他虫草属的人工培养品的参数,来评定是否能代用并控制其质量。牛黄生化成分的分析,可作为人工牛黄合成的依据。

4. 有益于探讨中医治病的机理 应用中药治疗疾病已有几千年的历史,通过现代分析方法,了解中药生化成分,对阐明中药疗效的机理有其重要意义。如太子参有补养功能,尤其在病后恢复期。太子参含糖约20%,含精氨酸 $35.1\mu\text{mol/g}$ (占全部游离氨基酸的47.0%),尚含丰富的天冬氨酸和谷氨酸,它们都是人体在蛋白质代谢旺盛时所必需供应的氨基酸,在疾病的恢复期补充糖分和氨基酸是十分重要的,从而说明了太子参的补益作用有其一定的物

质基础。有些中药所含的某些蛋白质和多糖类成分是其抗癌的有效成分，对探讨这些中药疗效的物质基础有一定意义。

5. 为生化研究增添新的工具 中药生化成分活性的研究，又为生化学科的研究提供新的有效工具。如当归多糖对补体有一定效应，可促进干扰素诱导生成，故以当归多糖为免疫增强剂研究干扰素的诱导生成。从眼镜蛇毒分离的磷脂酶A，可用以研究细胞膜转运的原理。从响尾蛇毒分离的 α -蛋白溶酶，可使肽键断裂，该酶又被用于分析蛋白质的氨基酸序列。有些生化成分对某些酶有抑制作用，这些成分又可作为酶抑制剂，用来研究酶的活性。

二、中药的氨基酸、多肽、蛋白质类成分

氨基酸、多肽、蛋白质广泛存在于动物类或植物类中药。动物类的中药中含量丰富，植物类的种子和根类的中药含量较多。这些成分以往常被认为无药理作用，属于无效成分或有毒成分。近年来的研究证明，许多蛋白质和多肽乃是中药材的有效成分，具有多种药理效应，并已提取其粗制品或纯品用于临床，证明有较好的或独特的疗效。

表 16-1

某些中药的游离氨基酸

	缬	异	亮	苯	蛋	色	苏	赖	半胱	精	组	酪	丝	脯	天冬	谷	丙	甘	天胺	谷胺	胱
蜂王浆	✓	✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓
瓜 蒌			✓	✓						✓	✓				✓	✓					
天南星	✓		✓	✓								✓	✓			✓	✓	✓			
半 夏	✓		✓					✓				✓	✓			✓	✓	✓			
马齿苋															✓	✓					
板蓝根	✓		✓			✓				✓		✓	✓	✓		✓					
相思子	✓			✓				✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓	
海 藻	✓	✓	✓									✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
薄 荷			✓		✓					✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
藏红花	✓		✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓
泽 泻																				✓	✓
天门冬																				✓	✓
茯 苓											✓										
紫河车	✓	✓	✓	✓			✓	✓				✓	✓		✓		✓	✓			✓
地 龙	✓		✓	✓				✓				✓	✓				✓	✓			✓
含羞草	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
水飞蓟			✓						✓								✓	✓	✓		
人 参	✓	✓	✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
太子参	✓	✓	✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
冬虫草	✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
皂角刺	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
覆盆草	✓		✓					✓				✓			✓						
萱 草								✓		✓							✓	✓	✓	✓	
连钱草	✓											✓		✓	✓	✓				✓	
蜈 蚣	✓		✓	✓				✓		✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓		
牛 黄			✓		✓					✓	✓				✓		✓	✓	✓		
壁 虎	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
(四足蛇)																					
使君子	✓		✓				✓	✓			✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
野蔷薇	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

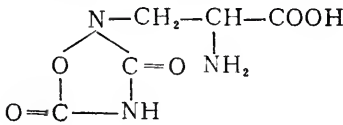
1. 氨基酸 氨基酸是构成蛋白质的基本单位,有些氨基酸是中药某些有效成分如生物碱、有机酸等生物合成的前体。氨基酸除构成蛋白质外,尚有呈游离状态存在的。如黄瓜、茶叶含游离精氨酸,野蔷薇成熟果实含游离天冬氨酸,苏氨酸、甘氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸和脯氨酸。一些中药所含游离氨基酸见表 16-1。

还有一些呈游离存在的具有不同取代基的氨基酸衍生物,如芸实科种子类中药含有 γ -甲基谷氨酸、 γ -亚乙基谷氨酸和 3-羟甲苯丙氨酸。枇杷含有 4-亚甲基脯氨酸。葫芦科种子中药含有间-羟基苯丙氨酸和 N^4 -甲基天冬酰胺。萱草含有磺基丙氨酸等。

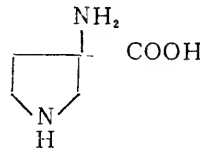
除了构成蛋白质的 20 种氨基酸及其衍生物外,其他非蛋白质组分的氨基酸也陆续发现,已知有 300 余种,具有各种各样的药理作用。常见的有,使君子的驱蛔有效成分为使君子氨酸 (Quisqualic acid),南瓜子的驱血吸虫和绦虫的有效成分南瓜子氨酸 (Cucurbitine),大蒜的抗菌有效成分的前体蒜氨酸 (Alliin),黄芪、商陆、蔓荆子、天南星、半夏等中药的降压成分 γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyric acid),褐藻的降压成分昆布氨酸 (Laminine),三七的止血成分 β -N-草酰-L- α , β -二氨基丙酸 (Dencichine),大蒜和洋葱的环蒜氨酸 (Cycloalliin) 具有间接溶解纤维蛋白活性而对血小板聚集无作用。豆科的含羞草和银合欢的全草,特别是种子中,含有含羞草氨酸 (Mimosine),有部分以糖甙形式存在,对动物脱毛症,不孕症、白内障等有一定疗效。桑叶的某些氨基酸能刺激胰岛素分泌并降低其分解速度,为胰岛素分泌和释放的调节因素,具有降血糖作用。

此外,铃兰、玉竹、万年青等含有铃兰氨酸,即三甲叉亚胺甲酸 (Azetidine-2-carboxylic acid)。枸杞根皮 (地骨皮) 含枸杞酰胺 (Lyciumamide) 等氨基酸成分,其生物活性尚待研究。

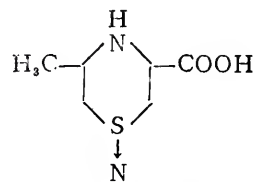
非蛋白质组分氨基酸结构式下:



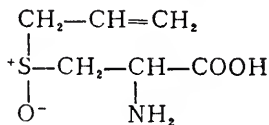
使君子氨酸



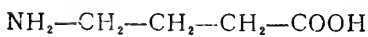
南瓜子氨酸



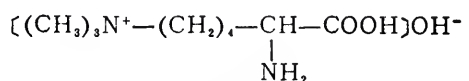
环蒜氨酸



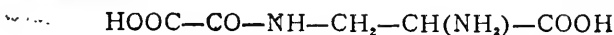
蒜氨酸



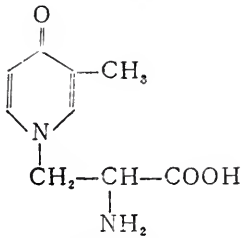
γ -氨基丁酸



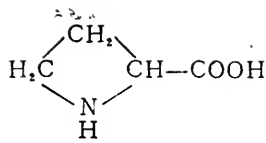
昆布氨酸



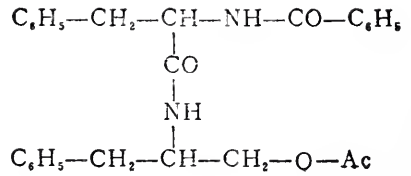
β -N-草酰-L- α , β -二氨基丙酸



含羞草氨酸



铃兰氨酸



枸杞酰胺

2. 多肽 中药所含的多肽类化合物大多是中药原植物或原动物生物合成蛋白质过程的中间体,或由一些氨基酸缩合成的游离肽。有些多肽不是中药的原有成分,而是中药在提取其有效成分的过程中,蛋白质的不完全水解的产物。已知有些多肽是中药的有效成分或有毒成分。

牛黄含有的水溶性多肽具有降压作用。水蛭所含的多肽,分子量2万,为抗凝血成分。蜂毒对类风湿性关节炎和牛皮癣有较好疗效,其中含有数种多肽。海葵中的多肽有强心作用,其活性比毒毛旋花子甙、高血糖素强,可用于心力衰竭。白花蛇舌草同属植物耳草含有的多肽,由11种氨基酸组成,为催产的有效成分之一。天花粉含有一种双头胰蛋白酶抑制剂,是由14种氨基酸组成的多肽,从其一级结构计算其分子量为4,581,可用于治疗炎症、弥散性内出血、过敏性休克等。白僵蚕含有二肽(甘-亮和谷-酪)和八肽(异丙₁-亮₃-脯₄)为抗辐射和降压成分之一。

蜜蜂毒中含有大量溶血性肽蜂毒肽(Melittin),由13种氨基酸的26个残基组成;所含十八肽蜂毒明肽(Apamine)为神经毒肽,由11种氨基酸残基组成;肥大细胞脱颗粒肽(Mast cell degranulating peptide)由9种氨基酸的22个残基组成,对肥大细胞的脱颗粒作用很强,静脉注射有降血压作用。人参含有数种多肽,一种十四肽(天冬₂、苏₁、丝₁、谷₃、甘₃、丙₁、缬₁、异亮₁、亮₁),具有抗肾上腺素的脂解作用;另三种多肽的氨基酸组成分别为:苏-脯-亮-异亮-赖-组、苏-缬-β-氨基丁酸-赖-组-羟脯与苏-脯-蛋-亮-别异亮-异亮-苯丙-β-氨基丁酸-酪-赖。人参花蕾中含两种酸性多肽,一种分子量为1,500,由天冬、苏、丝、谷、甘、丙、缬、蛋、亮、苯丙、精组成;另一种分子量为1,300,由天冬、苏、丝、谷、甘、丙、缬、亮、赖组成。从人参芦头也分离出酸性多肽,分子量1,000,由天冬、丝、谷、甘、丙、精组成。茜草含有四种环六肽,具有抗肿瘤作用。

3. 蛋白质 蛋白质包括酶和某些含氮激素。中药中具有生物活性的蛋白质不断被发现,有些已提取、精制,应用于临床有较好的疗效。如天花粉的天花粉蛋白(Trichosanthin)为一种由224个氨基酸残基组成的单一肽链的简单蛋白质,分子量24,000,用于中期妊娠引产,并可治疗恶性葡萄胎和绒癌。半夏蛋白具有凝集素活性,对实验动物早期妊娠也有一定的抑制作用。枇杷叶含有一种凝集素为糖蛋白,含中性糖20%,氨基酸2.6%,其凝集活性可被甘露聚糖、甲状腺球蛋白、卵蛋白所抑制。蓖麻蛋白(Ricin),分子量65,000,对艾氏腹水癌的蛋白质合成和RNA合成有抑制作用,临床用以治疗子宫颈癌、皮肤癌、顽癣。相思子蛋白,分子量2,000~10,000,和蓖麻蛋白有同等的抗癌活性,但其毒性远低于蓖麻蛋白。球海胆科某些植物所含的一种蛋白质有抗癌作用,分子量4000万以上,其最小碎片含546个氨基酸残基,定名为Strongylostatin I。从桑白皮提取的一种糖蛋白,对正常或阿脲糖尿病小鼠有显著降血糖作用。牛黄中的高分子量蛋白质可使平滑肌收缩。从牡蛎提取的蛋白质有抗病毒作用。单细胞动物草履虫含糖蛋白,分子量5~10万,可供皮肤划痕试验以诊断消化

系癌症。全蝎含有毒蛋白，名蝎毒素 (Buthotoxin)，是一种神经毒素。蛇毒所含的出血毒素(Homorrhagins)是一种碱性蛋白质，可使人和动物重要器官出血而引起死亡。蛇毒中的神经毒素，可通过非去极化型神经肌阻断作用而引起弛缓性麻痹，终因呼吸衰竭而死亡；已分离的几种神经毒素为碱性蛋白质，分子量 5,500~7,000，由 15~16 种氨基酸的 61~62 个残基组成。蛇毒中的心脏毒素也是一种碱性蛋白质，由 15~17 种氨基酸的 52~61 个残基组成，分子量 5,840~10,500。

木瓜果汁和叶中的木瓜蛋白酶 (Papain)，临床用以治疗水肿、炎症和驱除肠内线虫，与尿素及水溶性叶绿素配伍可治疗伤口感染。无花果蛋白酶 (Ficin) 作用和木瓜蛋白酶相似，可能其活性中心不一样。凤梨的菠萝蛋白酶 (Bromelin) 为驱蛔、抗水肿、抗炎症药物。雷丸的蛋白水解酶为驱肠寄生虫 (如绦虫) 的有效成分，在碱性环境有较强活性，可将肠寄生虫分解，但在酸性环境中则失去其分解虫体的效能。蛇毒中的精氨酸酯水解酶、磷脂酶A、肽链外切酶、L-氨基酶氧化酶、核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶、激肽原酶、激肽释放酶、ATP 酶和 5-核苷酸酶等，在蛇毒的毒理方面起一定的作用。绿豆含蛋白水解酶，水解血红蛋白的最适 pH 为 4.5，水解苯甲酰精氨酸酰胺的最适 pH 为 5.2~6.2，其酸性氨基酸是酶的活性中心，可被二异丙基氟磷酸酯抑制。在芸香科、苏木科、伞形科植物种子尤其是云豆中，含有一些能溶解细菌的酶，为环-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶。人参和百合的花粉具有 ATP 酶活性。

一些中药所含有的酶，见表 16-2。

表 16-2

一些中药含有的酶

中 药	酶
泽漆	蛋白水解酶
茯苓	蛋白水解酶、脂肪水解酶
黑胡椒	脂肪水解酶
香附(冬眠发芽)	细胞色素C氧化酶
菟丝子	转氨酶、淀粉酶
猕猴桃	硫赶蛋白酶
艾叶、神曲	淀粉酶
蜂蜜	淀粉酶、氧化酶、还原酶、过氧化物酶、透明质酸酶、磷脂酶A
蟑螂	蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶、麦芽糖酶、二肽酶
胎盘	溶菌酶、激肽酶、组胺酶
全蝎	透明质酸酶、核苷酸酶、蛋白水解酶

三、中药的核酸和核苷酸类成分

许多中药含有核酸和核苷酸类成分，具有一定的药理作用，为中药的一类有效成分，详见第二章核酸化学。

四、中药的糖类成分

中药几乎都含有糖类成分，其种类颇多，它们是中药原植物或原动物的营养成分、生理活性物质或结构物质。它们在中药中呈游离状态，或和非糖物质结合等形式存在，为中药的

一类有效成分，具有较广泛的药理活性。

1. 单糖 单糖的品种已知有 200 多个。中药所含的单糖成分，如葡萄糖、果糖、半乳糖等都是人体的营养物质，但在提取中药有效成分时，常作为杂质被弃去。许多结合状态的单糖，如甙类成分中的糖，虽然不一定表现有药理活性，但对甙类成分的药效有一定影响，可增强或缓和药性，减少毒性或延缓药理效应。如茵陈蒿中的色原酮类化合物对四氯化碳所致肝功能障碍没有抑制作用，若和糖结合成甙则有极为显著的抑制作用。有些黄酮类化合物对磷酸二酯酶活性有强抑制作用，若和糖结合成甙则抑制作用明显减弱。大黄的蒽醌化合物和糖结合形成甙，则延缓蒽醌化合物的泻下作用。

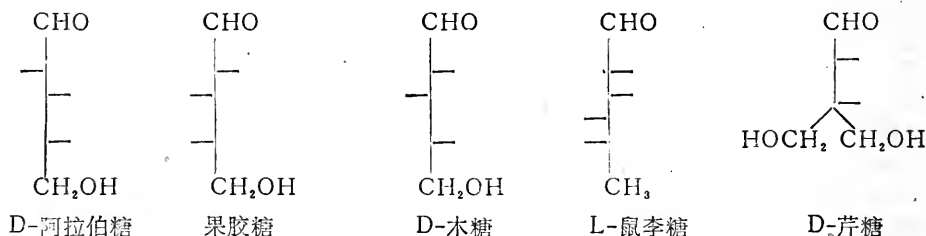
戊糖，是中药中树胶、果胶、粘液质、半纤维素以及某些低聚糖和甙类的组成成分。常见戊糖见表 16-3。

表 16-3

中药戊糖类成分举例

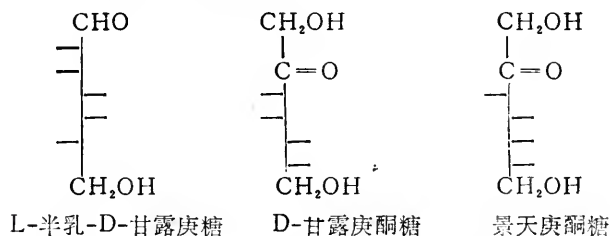
中 药	戊 糖	存 在 状 态
巴 豆	核糖	巴豆甙
芦荟、人参	D-阿拉伯糖(芦荟糖)	芦荟甙
广泛存在于植物界	L-阿拉伯糖(果胶糖)	树脂
植物木质部、如棉子壳等	D-木糖	游离或结合为甙
芹菜、芫花	D-芹糖	芹黄甙
鼠李属中药	L-鼠李糖	鼠李糖甙

其结构简式如下：

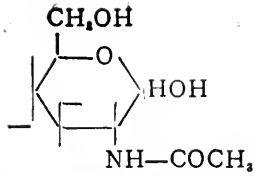


己糖，主要有葡萄糖、甘露糖、半乳糖、山梨糖和果糖，在中药中有游离状态或结合为甙、低聚糖和多糖形式存在。

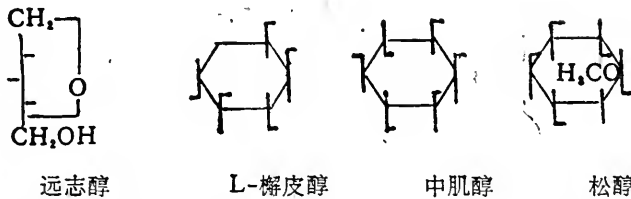
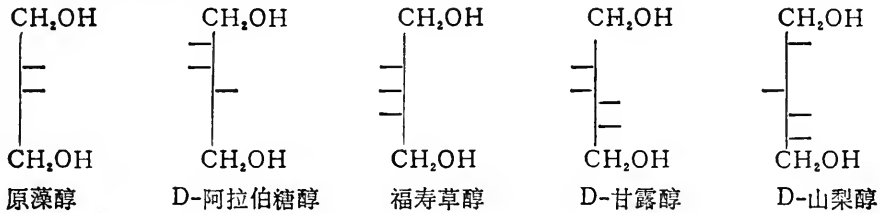
庚糖，存在于中药的不多，如景天属植物的茎叶含有景天庚酮糖。此外，尚有 L-半乳-D-甘露庚糖、甘露庚酮糖等。其结构简式如下：



氨基糖，是糖分子中的仲羟基被氨基取代的糖类衍生物，如葡萄糖胺，大多存在于真菌类中药。葡萄糖胺的多聚糖称甲壳素 (Chitin)，是昆虫类翅膀和甲壳类外壳的成分。有些高等植物的中药也含有，如从远志中曾得到 N-乙酰 D-葡萄糖胺，其结构式如下：



糖醇类，是单糖分子中的醛基或酮基被还原为羟基的多元羟基衍生物，有直链糖醇和环状糖醇，广泛存在于中药。如甘油是简单的糖醇，红藻和海藻含有甘油的半乳糖甙类成分。藻类和地衣类中药含原藻醇 (Erythritol)，属于丁糖醇，其硝酸酯化合物是一类扩张血管药，可治疗心绞痛。藻类和地衣类中药还含有 D-阿拉伯糖醇 (D-Arabitol)。柴胡、福寿草含福寿草醇 (Adonitol)，属于戊糖醇。地黄、女贞子、秦皮、冬虫夏草、甘草、防风、柿霜等含甘露醇 (D-Mannitol)，可作为糖尿病患者的调味剂，也是高渗降压药，具有降低颅内压、眼内压及利尿作用。远志含远志醇 (Polygallitol)，为山梨醇的脱水衍生物，它们都属于己糖醇。槲树皮含 d-槲皮醇 (d-Quercital)，北寄生、金银花、胡桃叶、橘皮等含中肌醇 (Meso-inositol, i-Inositol)，夜关门含松醇 (Pinitol)，它们都属于环状糖醇，和其中药的疗效有一定关系，其结构简式如下：



糖酸类，是己糖的氧化衍生物，植物界存在的有三类：糖醛酸、糖酸和氧化糖酸。如葡萄糖醛酸，是葡萄糖 C₆ 醇性羟基转变为羧基的产物，大多和其他单糖以甙键缩合而成为树脂或粘胶的组成成分。也有和某些非糖物质结合成甙，如黄芩中的黄芩甙，就是由葡萄糖醛酸所组成的甙，甘草中的甘草皂甙 (甘草甜素) 是 1 分子甘草次酸和 2 分子葡萄糖醛酸构成的甙。由于葡萄糖醛酸所形成的甙键可耐受酸性水解，故从中药提取这类甙时，一般不被水解，可得到完整的甙化合物。另外，人参、艾菊花含有半乳糖醛酸。

糖酸是葡萄糖分子中的醛基氧化为羧基的一类化合物，其氨基醋酸酯曾从杏仁、马肝、酵母中提得。中药中的维生素 C 也属于古洛糖酸的衍生物。氧化糖酸是糖酸的氧化产物，如从鹿角菜的水解物得到 2-氧化-D-葡萄糖酸。

2. 低聚糖 由 2~7 个单糖分子相互以糖甙键连接组成的糖类 (也有将 10 个以下糖分子组成的糖类) 称为低聚糖。最简单的低聚糖是蔗糖、麦芽糖、乳糖等。它们为人体营养成分，但当提取中药的有效成分时，常作为杂质而被弃去。常见中药低聚糖成分见表 16-4。

3. 多糖 由 8 个以上 (也有认为 11 个以上) 单糖组成的化合物称为多糖。广泛存在于植物类中药内，如种子类和块根类中药所含的淀粉、菊淀粉，以及纤维性中药，如树皮和根

表 16-4

中药低聚糖成分举例

中 药	低聚糖名称	组 成 (结合位置)	类别
乌头根 连翘、花粉 甘蔗、甜菜、麦冬、人参 槐花(槐甙) 橙皮、陈皮(新橙皮甙) 昆布类褐藻 龙胆(龙胆甙) 芦丁	麦芽糖 乳糖 蔗糖 槐糖 新陈皮糖 昆布双糖 龙胆双糖 芸香糖	α -D-葡萄糖-D-葡萄糖(1, 4) β -D-半乳糖-D-葡萄糖(1, 4) α -D-葡萄糖- β -D-果糖(1, 2) β -D-葡萄糖-D-葡萄糖(1, 2) α -L-鼠李糖-D-葡萄糖(1, 2) β -D-葡萄糖-D-葡萄糖(1, 3) β -D-葡萄糖-D-葡萄糖(1, 6) α -L-鼠李糖-D-葡萄糖(1, 6)	双 糖
人参 龙胆 车前子、牵牛子	人参三糖 A 龙胆糖 车前糖	α -D-葡萄糖- β -D-果糖- β -D-果糖 (1, 6, 1, 4) β -D-葡萄糖- α -D-葡萄糖-D-果糖 (1, 6, 1, 2) D-葡萄糖-D-果糖-D-半乳糖(1, 2, 6, 1)	三 糖
夏枯草	水苏糖	D-半乳糖-D-半乳糖-D-葡萄糖-D-果糖 (1, 6, 1, 6, 1, 2)	四糖
毛蕊草	毛蕊糖	D-半乳糖-D-半乳糖-D-半乳糖-D-葡萄糖-D-果糖 (1, 6, 1, 6, 1, 6, 1, 2)	五糖
筋骨草	筋骨草糖	D-半乳糖-D-半乳糖-D-半乳糖-D-半乳糖-D-葡萄糖-D-果糖 (1, 6, 1, 6, 1, 6, 1, 6, 1, 2)	六糖
麦冬		1 分子葡萄糖-6 分子果糖	七糖

皮中所含纤维素等。它们在提取有效成分过程中，常作为杂质被除去。

近 20 年来的研究发现，许多中药的多糖成分具有重要的药理作用，有人预言，今后的若干年内将是多糖的黄金时代。

具有抗癌作用的多糖：如从棕色海藻中提取的多糖，分子量 33,400，主要由甘露糖醛酸和葡萄糖醛酸组成。从冬虫夏草属提取的碱性多糖，分子量 632,000。从蒲公英提取的多糖含 1% 蛋白质。从猪苓提取的多糖为酸性葡聚糖。一些楝属植物药提取的多糖是由许多 1,4 糖甙键结合的葡萄糖单位的阿拉伯糖甙。灵芝多糖分子量 4 万，由葡萄糖、木糖、阿拉伯糖以 18.8:1.5:1.0 的比例聚合而成。

具有免疫刺激作用、加强 β -淋巴细胞有丝分裂活性和诱导干扰素活素的多糖：如当归属植物药中的多糖，系由鼠李糖、果糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖聚合而成。茯苓多糖是 β -D-呋喃葡萄糖甙，大多为 β -1,3 糖甙键，具抗癌、抗辐射、加速肝脏再生、减轻肝细胞损伤、降低转氨酶活性、增加胸腺重量、增强免疫功能等作用。人参多糖具有免疫调节、恢复 T 淋巴细胞、降低转氨酶活性，用以治疗慢性肝炎。天花粉多糖由阿拉伯糖和半乳糖组成，具有免疫促进作用，能激活小鼠腹腔单核吞噬细胞，增强酸性磷酸酶活力。槲寄生多糖可使中性白细胞增多。

具有降血糖作用的多糖：人参含有 5 种降低血糖的多糖：Panaxans A、B、C、D、E，主要由葡萄糖聚合而成，并含少量肽。其他几种中药有降血糖作用的多糖见表 16-5。

此外，海藻多糖，有抗凝血活性，其磺酸化衍生物有肝素样作用，其活性为肝素的 1/3。

表 16-5

某些中药具有降血糖作用的多糖

中药	多 糖	分子量	组 成 及 其 比 例											
			葡萄糖	鼠李糖	岩藻糖	半乳糖	木糖	果糖	甘露糖	阿拉伯糖	半乳糖醛酸	葡萄糖醛酸		
紫草	紫草聚糖 lithospermans	A	6.7×10^3		2.3	0.7	1.0					1.8		
		B	7.5×10^5	1.2	0.9	0.7	1.0	0.1		0.5		0.1		
		C	2.8×10^5	1.1	0.8	0.6	1.0	0.1		0.4		0.1		
知母	知母聚糖 anemarans	A	1.2×10^6		0.9		1.0	0.1				1.9	3.7	1.0
		B	6.0×10^4	0.2	0.1		1.0					0.5		
		C	2.4×10^4	0.6		3.4	1.0	2.5				15.9		
		D	6.5×10^4	1.0						45.0				
乌头 (附子)	乌头聚糖 aconitans	A	6.2×10^3	100										
		B	2.1×10^5	1.2	0.6		1.0			2.3		0.1		
		C	4.3×10^3	1.0	1.1		0.8			0.2		1.0		
		D	4.2×10^4	0.3	0.4		1.0					0.6		
麻黄*	麻黄聚糖 ephedrans	A	1.2×10^6	0.2	2.4		1.0	0.7	1.0	0.2	0.8			
		B	1.5×10^6	0.1	1.0		1.0	0.9	0.3	0.9	0.7			
		C	1.9×10^4	0.2	0.2		1.0			0.3	0.4			
		D	6.6×10^3	0.2	0.5		1.0			0.1	1.0			
		E	3.4×10^4	0.7	0.4		1.0			0.2	0.4			

*Ephedra distacya的全草

海藻酸 (Alginic acid) 是褐藻中的酸性多糖, 有阻碍胆固醇吸收, 加强其排泄, 进而具有降低血胆固醇浓度的功效。海藻酸钠盐具有促进红细胞及血小板凝集作用, 并与其分子量及浓度有关, 其分子量大、浓度高则凝集作用就强。低聚褐藻酸钠可制成代血浆, 用于休克等急症的抢救。艾菊花中的多糖具有驱虫、利胆和收敛作用。

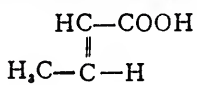
五、中药的有机酸类、脂类成分

脂类广泛存在于中药内, 常见的是长链脂肪酸的甘油酯, 也有长链脂肪酸和非甘油的多醇类组成的酯。类固醇和磷脂类化合物也是中药的一类成分, 它们大多有一定的生物学活性。

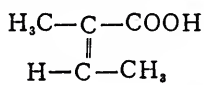
有机酸的种类很多, 参与动植物的新陈代谢, 有些是糖、脂类、蛋白质代谢的中间产物, 也是糖、脂类、蛋白质生物合成的“碳架”。中药的游离酸, 多以钾、钠、钙盐的形式存在, 也有与生物碱等有机碱性化合物结合成盐, 或与羟基化合物缩合成酯, 还有少数以酰胺形式存在。某些有机酸是中药的有效成分, 或协同其他有效成分发挥治疗作用。

1. 有机酸类 有机酸的种类颇多, 植物类中药含量较高, 重要的如巴豆中的巴豆酸 (Crotonic acid)。当归中的当归酸 (Angelic acid)。地衣、菌类等低等植物以及延胡索、七叶莲、当归等中药中的延胡索酸 (Fumaric acid)。马齿苋、玉米须中的草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸。乌头、附子中的乌头酸 (Anconitic acid)。银杏中的莽草酸 (Shikimic acid)。桂皮和玄参中的桂皮酸 (Cinnamic acid)。胡椒中的胡椒酸 (Piperonylic acid)。当归、川

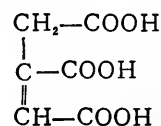
芎、阿魏中的阿魏酸 (Ferulic acid)。茶叶、玉米叶、升麻中的咖啡酸 (Caffeic acid)。茵陈、金银花、苕麻、杜仲中的氯原酸 (Chlorogenic acid)。马兜铃中马兜铃酸(Aristolochic acid) 等。其中大多和中药的疗效有密切关系。如氯原酸有利胆、抗菌、止血和增强白细胞的作用。咖啡酸衍生物有抗癌和保肝作用。阿魏酸为治疗血栓闭塞性脉管炎和急性脑血栓的有效药物，并可协同阿司匹林抑制胶原诱导血小板聚集和颈动脉前列环素的释放，其钠盐可和红细胞膜的磷酰乙醇胺结合使细胞膜不易受自由基影响，进而预防细胞膜脂质过氧化。从芦根提得的阿魏酸还具有抑制磷酸二酯酶作用。马兜铃酸有增强吞噬功能，对小鼠腺瘤有抑制作用。琥珀酸有镇咳祛痰、利尿、解痉和促进胆汁分泌的作用，其钠盐用于过敏性哮喘。延胡索酸有镇痛作用，可用于治疗神经痛。五味子的兴奋中枢神经作用，与其所含苹果酸、柠檬酸、酒石酸有关。芦荟的强心作用，与其所含苹果酸、琥珀酸、羟基丁二酸甲酯有关。丹参的抗凝活性与其所含的乳酸衍生物和咖啡酸衍生物缩合的酚酸有关。连翘中的咖啡酸衍生物的糖甙具有抑制磷酸二酯酶与抑菌作用。常见有机酸的结构式如下：



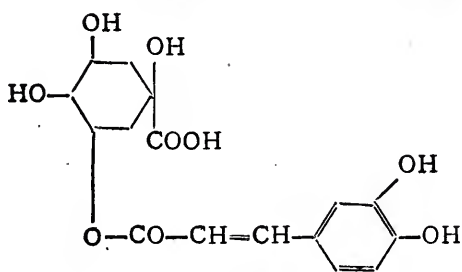
巴豆酸



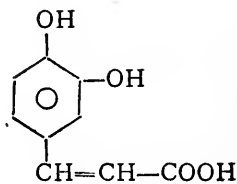
当归酸



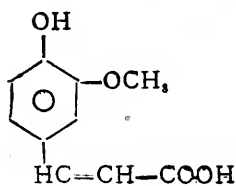
乌头酸



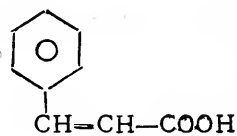
氯原酸



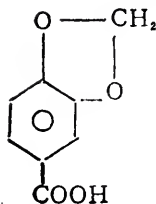
咖啡酸



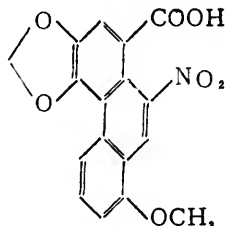
阿魏酸



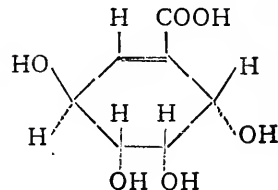
桂皮酸



胡椒酸



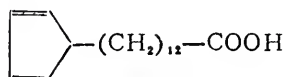
马兜铃酸



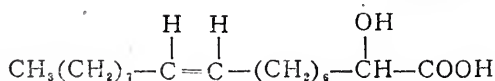
莽草酸

2. 脂肪酸 中药含有多种脂肪酸，结合于油脂和蜡中，也有呈游离状态存在。饱和脂肪酸，如肉豆蔻中的十四碳饱和脂肪酸肉豆蔻酸 (Myristic acid) 豆科种子类中药的廿碳饱和

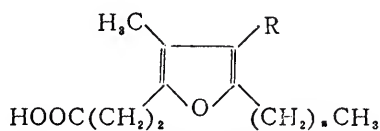
脂肪酸花生酸 (Arachidic acid)。不饱和脂肪酸, 如山胡椒中的十二碳烯酸林德酸 (山胡椒脂酸, Linderic acid), 苍耳子油、板蓝根种子油、棉子油、玉米油、亚麻仁油以及黄芪、紫草、吴茱萸中的十四碳双烯酸 (吴茱萸酸, Goshuyuic acid), 红花油和亚府仁油中的亚油酸, 乌头、附子中的廿碳双烯酸 (附子脂酸, $\Delta^{8,11}$ -Eicosadienoic acid), 石榴种子中的廿碳三烯酸 (石榴酸, l'unicic acid), 大枫子油中的环状脂肪酸晁模酸 (环戊烯-[2]-十三烷酸, Chaulmoogric acid), 蓖麻油中的羟基脂肪酸蓖麻醇酸 (Ricinoleic acid)。在许多药用植物中还发现有呋喃脂肪酸, 主要和胆固醇结合成酯, 少数存在于甘油三酯和磷脂中。它们的结构如下:



晁模酸



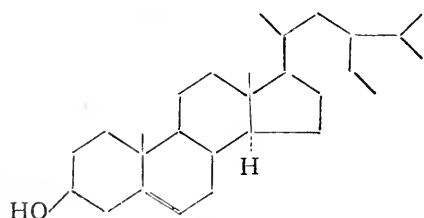
蓖麻醇酸



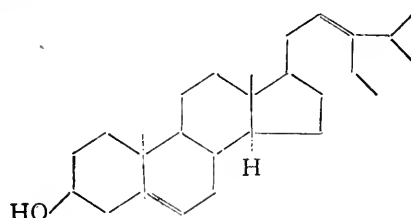
呋喃脂肪酸

3. 油脂 大多数植物类中药都含有油脂, 尤其种子类中药含量较高。如海松子含油 73.9%, 胡桃仁含油 50%, 蓖麻子含油 30~50%, 苦杏仁含油 35%, 南瓜子含油 34%, 酸枣仁含油 31.8%, 牛蒡子含油 30%, 大枫子含油 25~30%, 使君子含油 20~24%, 薏苡仁含油 7%。它们有一定的药理作用, 如蓖麻油和巴豆油刺激肠蠕动而有致泻作用。鸦胆子油治疗皮肤疣。大枫子油抑制麻疯杆菌, 治疗麻疯病。薏苡油有抗癌作用等。

4. 固醇类 中药的固醇类成分, 一般与长链脂肪酸结合成酯, 或游离状态作为蜡状物存在, 或和油脂共存, 或和糖结合成甙。主要有 β -谷固醇, 存在于人参、黄柏、黄芩、附子、天门冬、蒲黄等; 豆固醇存在于柴胡、汉防己、款冬花、人参、黄柏、白花蛇舌草、元胡等; 胆固醇存在于牛黄、蟾酥等动物类中药。其结构式如下:

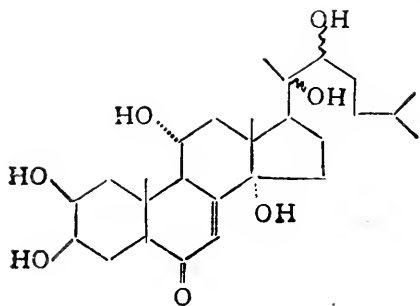
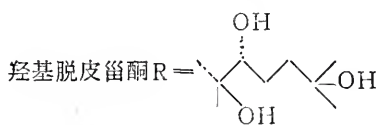
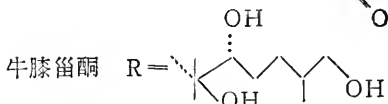
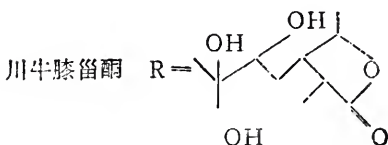
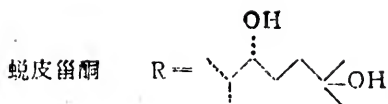
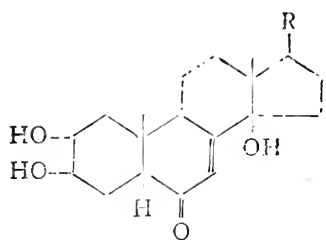


β -谷固醇

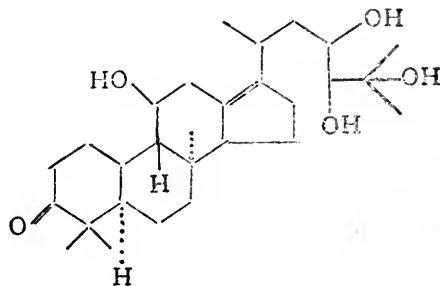


豆固醇

昆虫变态激素也是固醇类化合物, 首先在昆虫中发现, 于 1966 年后在植物界也陆续发现。昆虫变态激素的种类颇多, 它们活化昆虫的特殊遗传因子, 使产生 DNA, 进而合成相应的酶, 致使昆虫变态。也能促进人体蛋白质合成, 有降低血清胆固醇、脂肪水平, 抑制血糖升高的作用。牛膝中的昆虫变态激素有蜕皮甾酮 (Ecdysone)、牛膝甾酮 (Inokosterone)。川牛膝还有川牛膝甾酮 (Cyasterone), 怀牛膝还含有红苋甾酮 (Rubrosterone)。桑叶含牛膝甾酮和羟基蜕皮甾酮。白毛夏枯草含筋骨草甾酮 G (Ajugasterone G)。泽泻中存在的泽泻醇 A (Alisol A) 的结构与蜕皮激素类相似。它们的结构式如下。



筋骨草甾酮G



泽泻醇A

5. 磷脂 磷脂在动植物界中广泛存在，多与脂肪共存。卵磷脂在豆科植物种子类中含量较多，泽泻、何首乌、紫河车、牛黄、全蝎等也含有。脑磷脂在植物类中药含量较少，但在花生、向日葵、棉子等中的含量比卵磷脂多。磷脂分子中不含有机胺的称为磷脂酸，其钙盐存在于乌头、附子中。一些神经胺衍生的磷脂，主要存在于动物类中药之中。

磷脂是构成神经组织，尤其是脑脊髓的主要成分，又是细胞膜的组成成分；是维持体内胶体溶液稳定所必须的物质，可阻断胆固醇在肝脏内堆积，阻止脂类在血清内滞留或渗透到血管内膜，故有防止动脉粥样硬化的作用，并促进红细胞生长发育。中药何首乌和紫河车的益精补血功效，以及泽泻的抗脂肪肝与防治动脉粥样硬化的作用，可能与其所含磷脂有关。

六、中药的维生素和微量元素

1. 维生素 中药含有多种维生素。在中医药学的长期医疗实践中，曾使用富含维生素的中药治疗维生素缺乏症。如唐代孙思邈用猪肝、苍术、黄花菜治疗由于维生素A缺乏而发生的夜盲症；用谷白皮、糙米、防风、车前子治疗维生素B缺乏的脚气病。虽然当时尚不了解引起上述疾病的病因和所用中药的有效成分，但这些可贵的经验说明，当人体维生素缺乏时，可用中药所含的维生素予以补充。近代分析表明，常见中药所含维生素见表 1G-6。

2. 微量元素 中药几乎都含有一定种类和一定量的微量元素，和其疗效有一定关系，如有强心作用的中药含有有益于心肌功能的锰、钼、铜，有利尿作用的中药含钙多于含镁，清心

表 16-6

含某些维生素的中药

维 生 素	药 物
A	山茱萸、天麻、五加皮、五味子、车前子、玄参、玉竹、白朮、白芥子、决明子、地黄、地榆、地肤子、川芎、菟丝子、当归、辛夷、麦冬、苍术、桑叶、夜明砂、牛黄
E	仙灵脾
K	人参、蜂蜜、桃仁、桑叶、夏枯叶
B ₁	人参、火麻仁、车前子、甘遂、艾叶、蜂蜜、杏仁、苏子
P ₂	蜂蜜
泛酸	当归
PP	枸杞、人参、茯苓、蜂蜜、桂皮、远志、柴胡、甘草、桃仁、栝楼、茵陈
叶酸	蜂蜜、当归、苍术、柿叶
生物素	川芎、黄芪、蜂蜜、鲛虫
C	枸杞、人参、五味子、艾叶、柿叶、桑叶、松针

开窍以及治疗白斑的中药含较多的铜等。详见第十八章微量元素。

七、影响中药生化成分的若干因素

中药的化学成分受许多内外因素的影响，其生化成分也不例外。如原植物或原动物在不同的生长发育期间，某些新陈代谢有一定差异，从而影响中药生化成分的质与量；不同的营养状态（包括植物的土壤条件、动物饲料）则影响生物体物质的合成代谢与分解代谢，以致影响体内生化成分的积累。气候条件和季节变化会使生化成分产生相应变化。生物体的不同组织器官，其生化成分亦有所差异。采集后的加工对生化成分有很大影响。由于中药生化成分与疗效有密切关系，所以要竭力使这些影响因素向有利于有效的生化成分的积累，尽力避免不利因素的影响。

1. 采集方面的因素 采集地区的气候、土壤等条件不同，可影响中药的生化成分。如山药含硫量，我国内地产与台湾产分别为 0.22% 和 0.61%， SO_4^{2-} 含量分别为 0.1% 和 0.24%。每公斤茜草中的一种环六肽含量，上海产为 17.5mg，广州产为 46.0mg。黄芪降压成分 γ -氨基丁酸含量，我国产为 0.021~0.025%，日本产为 0.033~0.083%，北朝鲜产为 0.036%。决明子中的氨基酸，中国和北朝鲜产含量较高，日本产含量较低，越南产几乎不含有。大枣的糖含量，国产者，其果糖为 30.8%，葡萄糖为 32.5%，阿拉伯聚糖为 0.3%，半乳糖聚糖为 0.5%，葡-果低聚糖为 13.0%；而日本产者，果糖为 36.1%，葡萄糖为 32.5%，阿拉伯聚糖为 1.4%，半乳糖聚糖为 2.0%，低聚糖为 14.8%。采自我国天津和朝鲜、日本的柴胡，其 8 种金属元素含量以 ppm（百万分之一〔 10^{-6} 〕）计，有很大差异，见表 16-7。

采集的季节不同对中药生化成分的含量有很大影响。如槐树所含的一些甙元，只有在盛花期，才和葡萄糖结合成为糖甙，另一些糖甙则只有在果实成熟时才能合成。大枣的 cAMP 含量，在红绿褐色果肉时为 22.4pmol/g，成熟时为 21.5nmol/g，熟透时可显著增加，达 133.9pmol/g。唇形科几种药用植物的二萜类成分含量随生长发育过程而逐渐降低，开花时达最低点。番泻叶中的有机酸含量随生长天数的增加而逐渐降低。人参的蔗糖含量 3 月间为

表 10-7

不同产地柴胡 8 种元素含量 (ppm)

产地	Ca	K	Na	Mg	Fe	Al	Zn	Mn
中国天津	854	622	179.3	68.7	88.9	69.1	43.4	6.3
朝鲜	491	475	168.6	115	45.3	63.0	51.7	4.8
日本	612.5	658.5	125.4	226	51.0	62.6	44.2	4.3

67%，4月下旬为 57.2%，5~9月间为 20~44.4%，10月间复上升为 62.4%，至次年 4月达 64~67%；葡萄糖和果糖含量 3月间增加，夏季下降；与葡萄糖结合的皂甙含量，冬季下降，夏季上升。茜草的环六肽含量 5月低，7~8月高。芦荟和景天三七的氨基酸含量，在生长末期比开花初期高。

采集后贮藏时间不同会影响中药生化成分的含量，可能因其中的酶活性对其成分的作用之故。如景天属植物含有生物原刺激素，是多种活性物质的复合体，其中起重要作用的有草酸、琥珀酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、咖啡酸、羟基肉桂酸等。在植物贮藏过程中，这些有机酸含量显著增高，其生物源刺激素活性可提高两倍；若在黑暗中贮藏，则生成大量的琥珀酸和延胡索酸。北五味子的木聚糖，在贮藏过程中其含量逐渐下降。细辛的酸性氨基酸成分在贮藏过程中其含量也渐下降，因其与镇咳作用有关，故久藏的细辛其镇咳作用减弱。人参的 ATP 活性随贮藏时间延长而下降。

植物的不同器官，其所含生化成分也有显著不同。如川续断科植物的中药，其降压作用的成分皂甙，是齐墩果酸及其衍生物的糖甙，根部在各生长期均含有，地上部分只有在孕蕾开花时才含有。蕹芽菜的苦味糖甙含量，花>叶>茎>根。当归的阿魏酸含量，归尾>归身>归头，归尾比归头的含量高约 20%。毛花洋地黄的强心糖甙含量，以茎叶为 100，则花、种子、茎、根分别为 40、30、10、10。紫草中铁、铜、钴的含量，根部高于地上部分。麻黄中的铁，幼根含量高，老梗和老根含量均低。麻黄中的锰含量，幼茎高于老茎。

2. 加工、炮制方面的因素 中药采集后初加工和干燥的方法和条件不同对其生化成分有一定影响。如毛花洋地黄中的强心甙成分，采集后于 90~95℃干燥时，甙中的糖分子减少，产生次级甙。龙胆草中的龙胆苦甙，是一种糖甙，长时间的日光照晒，其含量显著下降。

中药在加工炮制时，往往先用水浸或水润，故一般易溶于水的有效的生化成分常丢失，此类中药不宜用水长时间的浸泡。如糖易溶于水，可随中药浸泡水溶出而损失。由于糖可增加甙元的溶解度，并增加甙元的稳定性，因此，糖的损失无疑会影响甙元的溶出率及其稳定性，以致影响甙元的疗效。有些糖是中药滋补功能的有效成分，如当归、太子参，由于糖的损失可直接影响药效。葛根含多糖如淀粉，用水长期浸泡，可使膨胀，待用水煎煮时，则可影响其它有效成分的溶出，故不宜久泡。天花粉含大量淀粉与其它多糖，也应短时间浸泡，使淀粉稍为膨胀，待水煎时能增加其溶出即可。山药不仅含淀粉，还含有淀粉酶和微量碘，若先用水润再切片，往往出现红色，可能是淀粉的水解产物和碘反应之故。有些中药含有可使有效成分水解的酶，如黄芩中的黄芩甙可被同存的甙酶水解，若长期用水浸泡，则增强甙的水解而降低疗效。有些以酶为有效成分的中药，可用温开水泡饮，以避免因过度加热使酶遭受破坏，如麦芽、木瓜（木瓜蛋白酶）等。

蒸制中药对其成分的影响很大，可水解某些成分，也可形成新的化合物。如生地含木苏

糖、蜜二糖、蔗糖，经蒸制，这些双糖水解为果糖，以致这些双糖在熟地中含量极微。生地所含的氨基酸经蒸制后，氨基酸可与双糖的水解产物果糖或 5-羟甲基糠醛反应，形成蛋白黑素 (Melanoidin)，所以熟地色黑，氨基酸含量极微。红参经水蒸，其水蒸液中含有大量人参皂甙，使有效成分丢失。何首乌蒸制后，与糖结合的蒽醌含量下降，游离的糖含量增加。

炒制时，由于温度较高，对中药生化成分产生利、弊两方面的影响。如地榆所含草酸钙，难溶于水，经高温炒制成炭，分解为碳酸钙和钙的氧化物，增大钙的溶解度，并易被吸收而提高机体血钙浓度，可能有利于地榆的止血效果。白芥子含芥子酶，可使有效成分白芥子甙水解，并产生有刺激性的物质，经炒制使酶迅速破坏，不仅降低刺激作用，还有利于白芥子的功效。山楂的有机酸成分，对消化道有一定的刺激性，经炒焦，有机酸含量下降 68%，从而减少由于有机酸对胃肠道的刺激性。白芍含苯甲酸，对胃有刺激作用，被吸收后在肝脏代谢，以致肝脏增加解毒的负担，炒制后，其苯甲酸含量显著下降。麦芽含淀粉酶，只宜微炒，若炒黄，麦芽对淀粉的水解率可下降 50 倍；若炒焦，则不显示对淀粉的水解作用。有些挥发性成分具有升华性质，经高温炒制，可因升华而降低其含量。如大黄的有效成分蒽醌类物质，易于升华，不宜久炒。有些以氨基酸、维生素为有效成分的中药，炒制时要注意火候和时间。煨制的温度更高，如紫石英含氟化钙，经煨制，成为易释放出钙离子的化合物，加强了水溶性并易被吸收，可治疗热病抽搐痉挛等症。云母含硅酸钾铝，经煨制成为氧化铝、硅酸钾，增强了它中和胃酸的功效。牡蛎、瓦楞子、石决明含碳酸钙，煨制成为氧化钙，增强其制酸能力。

酒制或醋制，可使如甘遂、五味子、女贞子等中药所含的金属元素成为离子状态而增加其溶解度。酒制亦可使粘液成分易于溶出而增加单糖的溶出率，如黄精经酒制，可增强单糖类成分的溶出而可能有利于补中益气之功，还可减少粘液成分刺激咽喉的副作用。酒制还可增加有机酸、油脂的溶出，如酒制山茱萸、乌梢蛇、白花蛇等。醋制可加强油脂水解，如芫花的油脂可刺激胃粘膜，引起呕吐、腹泻等副作用，经醋炒可降低其含量而减轻副作用。

第二节 生化药物

一、概 述

生物化学已成为发展最迅速、最引人注目的生物科学之一，是当代新技术的一门前沿科学。生化药物就是伴随着这样一门科学的进展而蓬勃发展起来的，常用于诊断、防治疾病、补充营养、延年益寿。它包括氨基酸、多肽、蛋白质、酶、激素、核酸、维生素、糖类、脂类，以及从生物体提取的其他生化制剂。中医学在几千年的临床实践中一直使用的这类药物，在早期的《神农本草经》、《伤寒论》，直至明清时期的《本草纲目》、《本草纲目拾遗》等著作中都有详细记载。

生物体是有机的统一整体，其组成物质在体内所进行的一系列代谢过程都是相互联系、相互制约、并能自行调控而达到相对平衡，只有这种相对平衡才使机体表达出正常的生命现象。正如《素问·生气通天论》所指：“阴平阳秘，精神乃治”。如果机体受内外因素的影响而发生代谢失常，且又不能迅速自行调控恢复，以致破坏这种相对平衡，则易发生疾病或促进衰老。对代谢起调控作用的物质有酶、激素、核酸、蛋白质以及其它有关的生物活性物质，

故使用同类生化药物来补充、调整、替换，以纠正人体的代谢失调，恢复并维持各种代谢所达到的相对平衡，比之使用其它药物应该认为是更为合理的。生化药物在医疗上具有针对性强、毒副作用低、疗效好、营养价值高等特点，是一类很有前途的新型药物。其发展十分迅速，60年代约百余种，70年代增加至一百四十余种，目前已发展到三百多种。

二、生化药物的资源

生化药物按其来源有动物、植物、微生物和人工合成等。

1. 动物来源 动物生化药物是从动物器官、腺体、分泌物等提取得到。中医药学书籍早已有记载，如《神农本草经》记载用麝香治疗蛊毒、癫症；用鲤鱼胆治目热赤痛、青盲。《伤寒论》记载用猪胆灌肠以通大便。《肘后方》记载用獭肝治冷痹；用胰治咳嗽。《千金方》记载用猪、牛、羊、鸡肝治夜盲。《济生方》记载羊肾治肾痹。《本草纲目》中动物药444种，为全书所载药物的 $\frac{1}{4}$ ，并赋与朴素的理论：“取彼之脏器以治人之病”。如心主血脉，心藏神，故凡心虚健忘、自汗失眠、心气郁结等常用单味猪心或入复方治疗。肺主水液，动物肺脏不仅治疗咳喘、肺痿，还用以治疗水肿；肺开窍于鼻，故也用动物肺脏治疗鼻渊流涕和鼻息肉。肝藏血，与消化、精神有关，动物肝脏可治疗惊风、妇女血枯经闭；肝开窍于目，以动物肝脏治疗目疾。脾主运化、统血，胃为水谷之海，动物脾胃可治疗消化系统疾病。肾主藏精，动物肾脏与生殖器可治疗肾、膀胱、生殖系统疾病等。

近代，来自动物组织的生化药物，除某些脏器制剂或粗提取物外，大多已制得纯品，种类也不断增多，治疗范围也不断扩大，目前已有近200种动物生化药物用于临床。

2. 植物来源 植物生化药物是从植物的某部分组织提取得到的。古代医家应用含有生化成分为其有效成分的中药已有数千年历史。唐代孙思邈用苍术治夜盲，现已知其中含维生素A。使君子驱蛔和其中所含使君子氨酸有关。乌梅清凉解热和其所含有机酸有关。天花粉堕胎与其所含蛋白质有关等。过去在研究中药有效成分时，生化成分常被忽视，蛋白质、多糖、有机酸等成分常作为杂质被弃去，很少研究植物药生化成分的本质及其药理效应。随着生化分离技术的发展，以及生化成分药理实验与临床应用的不断扩大，植物药用生化成分也渐被重视，而其品种也渐增多。

采集植物颇多不便，植物产量以及植物中生化成分含量也较低，故从植物提取分离的生化药物常不能满足临床需求，近二十年来采用组织培养方法，从植物愈伤组织诱导合成生化成分，以增加其产量，而且生产工艺也较方便。植物愈伤组织的培养与诱导，可用新鲜植物的茎或根等材料，经消毒、切片、培养，在其切口周围形成不定形细胞的愈伤组织，然后经继代培养即得到生长迅速、性质稳定的愈伤组织。许多植物愈伤组织不仅能合成原植物所特有的活性成分，还可通过在培养基中添加活性成分前体的方法，加速或增加活性成分的合成，也可合成原植物所没有的活性成分。利用这种技术，可制取许多种生化药物，如多糖、氨基酸、蛋白质、酶、维生素、激素、干扰素等。如曾从苦瓜组织培养制备胰岛素，从番木瓜苗愈伤组织培养生产木瓜蛋白酶等，为生化药物大量生产提供有利条件。

3. 微生物来源 微生物包括细菌、放线菌、真菌，广泛分布在土壤、水、空气等自然界中。微生物的代谢产物有千余种，其中有合成微生物本身生长所必需的物质，如维生素、氨基酸、蛋白质、糖、脂等，以及防御性物质如酯类、酶、蛋白质等。故从微生物获得生化药物的品种较多，已能大量生产的约有百余种。

微生物作为生化药物的来源，具有较多优点。如微生物品种多，代谢产物的种类也较广泛；易于培养，繁殖快，便于大规模工业生产；便于诱变选育良种，或添加某些因子以促进合成某种活性成分等。采用微生物酶来转化某些生物物质以生产生化药物，具有生产工序简单、产量高、收得率好等优点。如以泛酸和腺嘌呤为原料经微生物酶转化，可一步合成辅酶A；以 α -氨基己酸内酯为原料，经微生物酶转化，可合成赖氨酸等。

4. 化学合成来源 用化学合成法生产生化药物，不仅能大规模的工业生产，并便于改变结构以提高疗效和减低毒副作用。目前能工业生产的有氨基酸、维生素、多肽、激素等。如人工合成的氨基酸衍生物N-乙酰半胱氨酸，是粘液溶解剂，临床用于化痰。S-羧丙基半胱氨酸具有抗癌作用。双链多聚核苷酸为干扰素诱导剂，具有抗肿瘤和抗病毒作用。促胃液素具有促进胃液分泌功能等。

5. 遗传工程 遗传工程是在70年代分子遗传学发展的基础上出现的，又称为基因工程。更确切的说是DNA重组的技术，就是采用类似工程技术的设计、施工等方法，从一种生物体取出一定的遗传物质(DNA)或人工合成DNA，在体外进行基因重新组合，然后移植到另一种宿主体内，定向的改造生物的遗传性，进行创造新型的生物。通过遗传工程制备生化药物已引起国际重视，1975年在美国举行的DNA分子重组国际讨论会上，生物学国际小组认为：遗传工程能将细菌细胞建成医药上有价值的生物物质的合成工厂，包括激素、抗体、干扰素、病毒蛋白质等，将引起生化制药的重大变革。如干扰素、尿激酶可由人体细胞在体外培养获得，尤其是人体 α -干扰素属于大分子蛋白质，目前还不能人工合成，只能用基因工程进行较大规模生产，而且基因工程生产的蛋白质可避免动物蛋白的副作用。

三、氨基酸类药物

氨基酸类药物，早在1820年就用蛋白质水解提取，水解法一直沿用至今。1850年开始用化学合成制备氨基酸及其衍生物。1957年开始用微生物发酵法，目前能工业规模生产的已有十余种。

氨基酸类药物具有重要的营养价值，尤其是儿童、产妇、病后恢复期的优良营养剂。临床应用于治疗消化系、神经系、先天性代谢缺陷症等。有些氨基酸可作为某些离子如 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 的载体，促进组织对这些离子的吸收。近年来还研究和制备氨基酸衍生物作为代谢拮抗物，用于治疗肿瘤。

1. 精氨酸类 精氨酸，可由猪毛、蹄甲、血粉提取，在体内为鸟氨酸循环的中间产物，能促进氨转变为尿素而降低血氨浓度；亦是精子蛋白的主要成分，可促进精子生成和提供精子运动能量的作用。临床使用的有精氨酸盐酸盐，治疗灼伤、肝功能不全所致高氨血症，以及精液分泌不足和精子缺乏引起的男子不孕症。精谷氨酸，是精氨酸阳离子和谷氨酸阴离子相互结合的复合物，在体内发挥两者的协同作用，加强对氨的解毒。磷葡精氨酸，能促进肝细胞再生，为护肝药物，对震颤谵妄也显示良好的解毒功能。精天氨酸，是精氨酸和天冬氨酸的复合物，用以治疗疲劳、神经衰弱、失眠、记忆力减退等症。

2. 天冬氨酸类 天冬氨酸可解氨毒，为保肝剂。也可作为无机离子的载体，为机体某些无机离子的补充剂，临床应用的有天冬氨酸钾镁、天冬氨酸钾、天冬氨酸钙。天冬氨酸钾和镁盐的复方片剂，可改善三羧酸循环中有关的中间代谢过程，改善与维持电解质平衡，有助于核酸合成，用以防治心功能不全，心肌障碍，急慢性肝炎，妊娠中毒，高血氨症，低血钾

症等。天冬氨酸钙为钙剂，可用于钙缺乏症、钙代谢障碍、孕妇及出血的预防和治疗，亦应用于脑动脉硬化引起的精神紊乱、创伤性癫痫及早老性精神病等。聚-L-天冬氨酸 (PAA) 是能够生物降解的多价无毒多聚体，可作为抗癌药阿霉素 (DX) 的载体，使多聚体的羧基与药物侧链形成酯键制得 DX-PAA 复合物，在体内通过酯键水解而将药物释放，这种复合物对实验性癌症动物的疗效比游离药物高约 2.5 倍，蓄积毒性也较低。甜菜碱天冬氨酸，为肝脏、消化器官功能障碍的调节剂。吡哆醛天冬氨酸，对疲劳、慢性动脉硬化性循环障碍和多发性神经炎有较好疗效。磷酸乙酰天冬氨酸，是嘧啶生物合成的抑制剂，现正研究作为抗癌剂。

3. 半胱氨酸 半胱氨酸可由动物毛发水解提取的胱氨酸经还原工艺制得，是谷胱甘肽的组成成分，分子中的活性巯基 (-SH) 参与机体细胞的还原过程，调节肝脏磷脂代谢，对巯基酶和受损肝脏有保护作用。临床应用的有半胱氨酸盐酸盐。同型半胱氨酸硫内酯，为保肝药物，能促进核酸代谢及肝细胞再生，防治药物中毒与脂肪肝。胱氨酸可治疗先天性同型半胱氨酸尿症、各种秃发症、皮肤病、白血球减少、贫血、放射线损伤、药物中毒等。另外，乙酰半胱氨酸 (痰易净)、半胱氨酸甲酯或乙酯和羧甲半胱氨酸对粘稠痰液有分解作用。

4. 谷氨酸类 谷氨酸，参与机体氮代谢，能激活三羧酸循环，促进 γ -氨基丁酸生成，加速血氨下降，为一种有效的解氨毒剂，也是一种脑营养剂，是大脑活动消耗最多的一种氨基酸，可治疗肝昏迷、癫痫、肌萎缩、精神障碍等症。临床应用其钠盐、钙盐、钾盐、镁盐和乙酰谷酰胺。味精是富含谷氨酸钠盐的常用调味品。此外，谷氨酰胺、乙酰谷酰胺铝能促进粘膜上皮组织的修复，为较好的抗溃疡药。二甲氨乙醇乙酰谷氨酸，用于疲劳、记忆力减退、抑郁、继发于脑血管障碍的运动失调，以及儿童智力发育不全等。

5. 甘氨酸类 甘氨酸，在体内可转变为嘌呤碱、肌酸、卟啉、甘氨酸胆以及其他氨基酸，具有缓冲和制酸作用。临床用于治疗胃酸过多、重肌无力和儿童高脯氨酸血症。甘氨酸作为金属离子载体，其铁剂用于贫血，铝剂用于胃、十二指肠溃疡。疏丙甘氨酸和谷胱甘肽相似，能直接透过细胞膜，参与机体氧化还原反应，保护含有巯基的酶，用于治疗肝病、药物中毒、荨麻疹、皮炎等。

6. 亮氨酸类 亮氨酸，可加速皮肤和骨头伤口的愈合。幼儿缺乏亮氨酸时可引起特发性高血糖症，亮氨酸可作为补充剂予以治疗。但亮氨酸过多时又可引起烟酸和色氨酸等代谢紊乱，发生糙皮病，故不宜过量。重氮氧代正亮氨酸，为谷氨酰胺抗代谢剂，对肉瘤-180、白血病有一定抑制作用。

7. 赖氨酸类 赖氨酸，可促进儿童生长、改善食欲和胃液分泌，主要用于强化食品，提高其营养价值。人体缺乏赖氨酸会引起发育不良、食欲不振、体重下降、负氮平衡，以及其它生理功能障碍。可用赖氨酸盐酸盐为补充剂予以治疗，也用以增进老年人食欲，补充孕、产妇的营养，还用于血氯浓度下降的碱中毒症。赖氨酸乳清酸盐为护肝药，有利胆作用。

8. 蛋氨酸类 蛋氨酸，是体内一些活性物质生物合成的甲基供体，具有营养、抗脂肪肝、抗贫血作用，并有解乙醇中毒的功效。临床常用的有蛋氨酸结晶品和乙酰蛋氨酸，用于治疗慢性肝炎、脂肪肝、肝硬化及由砷剂、巴比妥类药物引起的中毒性肝炎。

9. 苯丙氨酸类 苯丙氨酸，在体内可转化为酪氨酸，均为营养补充剂。临床应用的有氯苯丙氨酸，为 5-羟色胺生物合成的抑制剂，对于类癌综合征有一定疗效。

10. 色氨酸类 色氨酸，在体内可转化成烟酸、5-羟色胺、松果体激素、黄尿酸等。临

床作为抑郁症、糙皮病、帕金森氏病、精神分裂症等的治疗辅助药物。

此外，组氨酸盐酸盐为消化性溃疡和贫血的治疗药物。瓜氨酸或鸟氨酸盐酸盐可改善肝功能，治疗氨中毒引起的肝昏迷。二碘（溴）酪氨酸是甲状腺素的抑制剂，可治疗甲状腺功能亢进。 γ -氨基丁酸用于癫痫、脑血管障碍，肝昏迷。 ϵ -氨基己酸用于抗过敏和止血等。

四、多肽和蛋白质类药物

1. 垂体激素类 这类药物有促皮质素 (ACTH)，是从垂体前叶提取的激素，为含 39 个氨基酸的直链肽，其种属差异仅表现在肽链的第 25~33 位，1~24 位的片段具全部活性。药用者多自牛、羊、猪等动物脑垂体前叶提取的，临床用于肾上腺皮质功能试验，亦可用于治疗某些胶原性疾病、严重支气管哮喘、癫痫小发作以及重症肌无力症。其制剂有锌促皮质素、磷锌促皮质素、明胶促皮质素、羧纤促皮质素等，均为长效制剂。长效促皮质素类似物的合成品有丝赖促皮质 18 肽、甘精促皮质 18 肽、促皮质 24 肽与 25 肽等。

生长素 (GH) 是垂体前叶分泌的一种蛋白质激素。本品为垂体性侏儒症特效治疗剂。由人、猿垂体前叶提取的对人有效，牛、猪等动物来源的生长素对人无效。

促卵泡激素 (FSH) 和促黄体激素 (LH) 为糖蛋白类激素。FSH 能促进卵巢或精囊的发育、成熟和卵泡或精子的生长和释放。LH 作用于发育成熟的性腺，促进睾丸分泌雄激素，并有强化 FSH 的作用，促进排卵和黄体形成。临床应用的制剂是从绝经期妇女尿或脑垂体中提取的两者等量的混合物，商品名为垂体促性素，主要和绒毛膜促性腺激素合用，治疗无排卵性不孕症和男性精子缺乏症。

加压素是从牛、猪等动物脑下垂体后叶提取得到。自人、羊、鸡、牛提取的为精氨酸加压素，自猪提取的为赖氨酸加压素，人工合成的加压素有赖加压素、去氨基精加压素、苯赖加压素、鸟加压素等，具有抗利尿、升血压作用。

垂体后叶素自牛、猪等动物垂体后叶提取得到，含催产素和少量加压素。有催产、收缩血管、收缩肠道的作用，还有抗利尿作用。垂体后叶素经去除加压素即为催产素，有促进子宫和乳腺平滑肌收缩的作用，为催产药和产后止血药。人工合成的有去氨基催产素，其活性比催产素强约 2 倍，可从颊部给药。

2. 下丘脑肽激素 促性腺激素释放激素 (GRH) 为下丘脑分泌的十肽激素，能促进 LH 和 FSH 的生物合成。临床用于下丘脑性不育症与继发性闭经。药用者由下丘脑提取或人工合成制得。

3. 消化道肽激素 药用的主要有胰泌素，由消化道上皮细胞分泌，由猪十二指肠粘膜提取或人工合成制得。能促进胰外泌，增加胰液总量及重碳酸盐量，用以中和十二指肠内的胃酸，并参与胃液分泌调节，增加非糖尿病人的血液胰岛素水平。

胆囊收缩素也是消化道上皮细胞分泌，由猪上部十二指肠粘膜提取制得，能使胆囊收缩，促进胰酶分泌。胆囊收缩素常和胰泌素相互配合，用于诊断胰腺疾患。此激素也可用于治疗肠麻痹和胆绞痛。

黑蛙素由青蛙提取，其肽链羧基末端的五个氨基酸和胰泌素及胆囊收缩素相似。临床用于胰功能试验，也用于治疗便秘和肠麻痹。

临床应用的胃泌素主要为人工合成品，四肽胃泌素和五肽胃泌素有强烈刺激胃酸分泌功能，主要用于胃液分泌功能试验，也用于胃酸缺乏症。

另外还有抑制胃酸分泌的激素，如血管活性肠肽、胃抑多肽等。

4. 胰脏激素 人胰脏约有 200 万个胰岛，占胰脏总重量的 1.5%。胰岛由 α 、 β 、 δ 三种细胞组成， α -细胞制造胰高血糖素、 β -细胞制造胰岛素、 δ -细胞制造生长激素释放抑制因子。前两种激素已从动物胰脏制得并应用于临床。胰岛素于 1965 年由我国首次人工合成，是世界上第一个人工合成的蛋白质。最近已由微生物制得，商品有速效、中效和长效三种制剂，临床用于治疗糖尿病等。胰高血糖素由动物胰脏提取，也可人工合成，临床用于治疗低血糖症、心源性休克、充血性心力衰竭等。生长激素释放抑制因子临床用于治疗肢端肥大症和中老年糖尿病，药用品由下丘脑提取获得，也可人工合成。

5. 天然蛋白质 天然蛋白质包括蛋白质激素（见前）、酶类（见下述）和其他功能的蛋白质。主要用于临床的其他功能的天然蛋白质见表 16-8。

表 16-8 天然蛋白质类药物

药品	来源	功效	用途
白蛋白	从人血浆、血清或胎盘提得	维持血浆正常胶体渗透压，与某些离子或化合物可逆的结合，以发挥运输作用	抢救失血、烧伤性休克、低蛋白血症、水肿、腹水等
干扰素	从人白细胞、纤维母细胞、类淋巴细胞制得	干扰病毒代谢，抑制病毒繁殖，抑制细胞分裂，调节免疫系统	病毒性疾病，对肿瘤也有一定疗效
天花粉蛋白	从中药瓜蒌的块根（天花粉）提取	使胎盘滋养叶细胞变性、坏死和阻断胎盘血循环，导致胎儿死亡并娩出	中期妊娠引产、宫外孕、葡萄胎等
蓖麻毒蛋白	从蓖麻子提取	抑制RNA和蛋白质合成	子宫颈癌、皮肤癌、顽癣、湿疹
相思豆毒蛋白	从相思豆提取	抑制DNA和蛋白质合成	皮肤与粘膜肿瘤
椰寄生毒肽A	从白椰寄生压汁提制	刺激胸腺增生、增强免疫功能、预防肿瘤生长	子宫癌、卵巢癌、乳癌

五、酶类药物

许多疾病和酶的失调有关，酶类药物已愈来愈多地用于疾病的防治和诊断。酶类药物的优点主要有：作用明确、专一性强、剂量小、效量大。其主要缺点是：酶类药物往往不易提纯，其注射液有产生严重副反应的可能；由于外源性酶蛋白的抗原性较强，进入人体后所产生的抗体会降低酶活力，甚至失效或引起过敏反应；酶在体内易受破坏，血液循环中半衰期短；在体内分布的局限性很大，难于通过血脑屏障。

为了增强酶类药物的稳定性，延长其有效时间、降低其抗原性，近来应用化学修饰法和固定化酶技术，以提高酶类药物临床应用的安全与疗效。化学修饰法的种类颇多，如将酶与氨基酸衍生物结合，或与多糖、蛋白质、聚乙二醇等人工合成的高分子聚合物结合，以形成复合物；也有将酶和某些双功能的化合物，如二异硫氰酸酯，烷化剂、戊二醛等作用，使发生分子间或分子内的交联反应；也有将酶和某些化学试剂作用，使其进行酰化、烷化、环化或与羰基反应等，以改变酶分子结构。固定化酶技术是用多聚物包埋酶，或将酶包埋于脂质体的水相空间，也可将酶载入红细胞内等。此外，将几种酶组成复方，或将与其有协同作用的药物制成复方制剂，以提高酶类药物的稳定性和疗效。

治疗用的酶类药物，应符合药物性能的要求：① 在生理 pH 环境中具有最高的活性和

稳定性；② 对底物要有较高的亲和力，即要求低 K_m 值，并不被人体中正常活性成分所抑制；③ 纯度高，免疫原性较低或无免疫原性；④ 血清半衰期较长；⑤ 酶促反应可逆程度低，使酶促反应向有利于治疗效果的方向进行，并不需外源的辅助因子。

药用酶在人体的吸收和代谢，一直为人们所关注，实验研究表明，肠粘膜细胞通过类似胞饮作用可将酶吸收，肾小管、内皮细胞、白细胞等对酶蛋白都有吞噬作用，通常将药用酶以微滴形式摄入细胞内。药用酶进入体内后的分布与代谢，与一般生物大分子相似，血中酶动力学也基本符合米氏方程。

1. 消化酶类 酶作为消化剂应用于临床，在中医药已有悠久历史，如神曲、麦芽等。酶类消化剂能补充内源消化酶不足，促进食物中蛋白质、糖类和脂类的消化吸收，并用于治疗有关消化系统疾病。这类酶制剂已由单一酶转向多酶的复方酶制剂，使具有综合的消化蛋白质、脂肪、淀粉、纤维素的功能。有用肠溶衣包裹，使多种酶分别在胃腔和肠腔发生作用，或将酶附着在塑料、多孔玻璃之类的不溶性颗粒上，以避免被蛋白酶或胰蛋白酶水解。常用的消化酶类见表 16-9。

表 16-9

消 化 酶 类

药 品	来 源	功 效	用 途
胰 酶	由牛、猪、羊等动物胰脏提取，含各种消化酶	水解糖类、脂类、蛋白质，促进其消化吸收	用于治疗胰腺炎，胰纤维囊病等所致胰腺分泌不足
胰脂酶	同上，主要含胰脂肪酶	促进脂肪水解，尤其加强长链脂肪在肠内的消化吸收	用于治疗胰脂肪酶缺乏所致的脂肪泻
胃蛋白酶	由猪、牛、羊等家畜的胃粘膜提取	水解蛋白质为胨、肽，帮助蛋白质消化	用于胃液分泌不足，蛋白性食物消化不良
乳糖酶	由米曲霉培养液提取	水解乳糖为半乳糖和果糖	用于婴儿各种乳糖消化不良症
麦芽淀粉酶	由麦芽提制的淀粉酶混合物	水解淀粉和糖原	用于食欲不振、消化不良、胃炎
他卡淀粉酶	由米曲霉培养液提取的消化酶混合物	水解淀粉、蛋白质、脂肪	用于食欲不振、消化不良
纤维素酶	由黑曲霉培养液提取	水解纤维素	用于消化不良、食欲不振、纤维素消化不良所致肠胀气
消食素	由断乳前仔羊第 4 胃粘膜提取	水解蛋白质、凝乳，维持肠内菌丛平衡	用于胃功能低下，胃切除引起的消化障碍的胃部疾病
复方多酶片	由米曲霉提取的酶浓缩物，含蛋白酶、纤维素酶、淀粉酶和牛胆汁浸膏	水解蛋白质、脂类、糖类，促进其吸收	用于食欲不振、嗝气、胃肠胀气

2. 用于局部清创的酶 这一类酶通常是蛋白质、多糖和核酸等高分子物质的水解酶，可分解纤维蛋白、粘蛋白、核蛋白、胶原等，一般用粉剂外敷或液剂湿敷或制成软膏外用。

常用的有自牛或猪胰脏提取的胰蛋白酶和糜蛋白酶。对纤维蛋白的溶解力，糜蛋白酶活性只相当于胰蛋白酶的 25%，若将两种酶合并应用，其溶解力显著增加，相当于单用胰蛋白酶的 270%。该两种酶合并应用于治疗各种感染性损伤，如腿部的气性坏疽、褥疮性溃疡，其有效速度比单用胰蛋白酶快一倍。

双链酶，是由微生物培养液中提制的链激酶和链道酶的混合物，前者水解纤维蛋白，后者水解脱氧核糖核酸。对带有纤维蛋白和细胞渗出物的新鲜伤口和带有血凝块的感染伤口上的纤维性和化脓性物质的清除，有较好的疗效。其他常用的局部清创的酶制剂，有从菠萝叶提

取的菠萝蛋白酶，能选择性地水解纤维蛋白并分解肌纤维；自番木瓜提取的木瓜蛋白酶，能激活纤溶酶原为纤溶酶；作用于坏死组织，可溶解病灶内的纤维蛋白、血块和坏死物；从红细胞、肝组织提取的超氧化物歧化酶，催化过氧化物自由基转化为过氧化氢和水，从而清除炎症过程中产生的过氧化物自由基而有强抗炎作用；从鸡蛋清分离的溶菌酶，为一种粘多糖水解酶，对革兰氏阳性细菌和某些病毒有抑制作用，为消炎和清创药物，并能增强某些抗菌药物的药效；自牛胰或微生物提取的胶原酶能特异地使原胶原断裂，以利于其他蛋白酶对其进一步水解，常用于烧伤的脱痂和清创。

3. 痰液溶解酶 痰的主要成分有核糖核酸和粘蛋白，临床应用的痰液溶解酶，有自牛胰脏提取的脱氧核糖核酸酶，可催化水解脓痰中的 DNA，并使脓痰中原来与 DNA 结合的蛋白质易被白细胞中的蛋白水解酶消化，为有效的化痰剂。胰蛋白酶对清除气管内的粘稠分泌物亦很有效，若用胰蛋白酶和糜蛋白酶复合制剂则疗效更好，可使痰液粘度显著降低。

其他如来自微生物的酸性蛋白酶、沙氏杆菌蛋白酶、蜂蜜曲霉蛋白酶、灰色链霉菌蛋白酶以及链道酶等，也是常用的痰液溶解酶。

4. 作用于循环系的酶类 有些酶制剂对血液凝血系统和纤溶系统有药理效应，可用于抗凝血，或溶解血栓、止血等。常见的这类酶制剂见表 16-10。

表 16-10

作用于循环系的酶类

药 品	来 源	功 效	用 途
链激酶	β -溶血性链球菌培养液提得	间接使纤溶酶原转变为纤溶酶，溶解纤维蛋白原和纤维蛋白而溶解血栓	血栓栓塞性疾病如急性肺栓塞、周围动脉急性血栓栓塞、急性广泛深静脉血栓
尿激酶	人尿提取	激活纤溶酶原转变为纤溶酶，溶解血栓	急性肺栓塞、脑血栓、周围动脉血栓、眼科血栓与血纤维等
纤溶酶	人血浆纤溶酶原经激活制得	水解纤维蛋白	治疗血管内纤维蛋白凝块和血栓，用于肺动脉和周围动脉血栓栓塞、脑栓塞、血栓性静脉炎
凝血酶	牛血浆提取凝血酶原后激活而成	作用于血浆纤维蛋白原，加速不溶性纤维蛋白生成，促进血凝	口服用于消化性溃疡出血。外用于伤口或手术处，以控制毛细血管渗血等
人凝血酶	人血浆提取	加速血纤维蛋白原转变为不溶性纤维蛋白凝块	局部止血
激肽释放酶	哺乳动物胰脏、颌下腺、尿提取	促进无活性的激肽原释放出有活性的激肽，激肽具血管扩张作用	周围血管病、早期高血压、脑动脉硬化、闭塞性血管炎等
弹性蛋白酶	动物胰脏提取	水解弹性蛋白，降低血脂	用于Ⅱ和Ⅳ型高血脂症以及高血压、糖尿病等

5. 治疗肿瘤的酶 这类酶主要根据正常细胞与肿瘤细胞之间代谢差异，选择性地破坏癌细胞所需的营养物质，或代谢活性物质，从而达到抗癌的效果。

有些氨基酸如天冬酰胺、谷氨酰胺、精氨酸、组氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、丝氨酸等，是白血病细胞不能自行合成的必需依赖外源供给的氨基酸，可用分解这些氨基酸的酶来阻断肿瘤细胞的营养，故而具有抗癌效果。已用于临床的有天冬酰胺酶(治疗急性淋巴性白血病、急性粒性细胞白血病等)、谷氨酰胺酶-天冬酰胺酶复合制剂(治疗各种白血病)等。

实验证明，缺乏叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 可抑制肿瘤生长。用特异的维生素分解酶快速地造成维生素缺乏，对宿主细胞影响不大，而对肿瘤细胞的生长却可抑制。临床应用

的有叶酸分解酶，具有抗肿瘤作用。

癌阻三合酶，含有巯基氧化还原酶、脂肪酶和单胺氧化酶。巯基氧化还原酶与体内ATP酶、单胺氧化酶、淀粉酶、天冬酰胺酶、己糖激酶、尿素酶的活性有关，癌症患者体内巯基氧化还原酶活性降低，以致这些有关的酶活性也降低，补充巯基氧化还原酶可提高这些有关酶的活性而有利于抗癌；脂肪酶能抑制肿瘤生长；单胺氧化酶可加速肾上腺素和去甲肾上腺素失活，降低这些激素对肿瘤细胞生长的刺激作用，故癌阻三合酶具有修复患者体内非肿瘤组织、防止癌转移和抑制肿瘤细胞生长的效能，可用于恶性肿瘤和肉瘤等的治疗。

由牛胰提取的核糖核酸酶和一些蛋白水解酶也有一定的抗癌作用。

六、核酸类药物

核酸的组成成分，既是合成核酸的原料，也是物质代谢和能量代谢中的辅酶。核苷酸衍生物参与代谢活动，加速病态细胞恢复正常生理功能，临床使用的这类药物有以下四类。

1. 核酸碱基类 腺嘌呤，用于血液储存，能维持细胞内ATP水平，延长储存血液中红细胞存活时间，并有升高血细胞的作用。别嘌呤醇，是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂，用于痛风症的治疗。赤酮嘌呤能降血脂。9[2-羟-1-(羟甲基)乙氧甲基]鸟嘌呤已试用于艾滋病和骨髓移植等重症感染。硫鸟嘌呤、氮杂鸟嘌呤、6-巯基嘌呤为嘌呤的抗代谢药，用于急性白血病和某些癌症。硫唑嘌呤，能抑制嘌呤核苷酸的合成，降低体内抗体反应，用于自身免疫性疾病的治疗。

乳清酸，是核酸中嘧啶碱基合成的前体，参与UDP、CDP以及某些辅酶的生物合成，促进肝细胞再生过程，用于治疗高尿酸血症、高胆固醇血症、慢性肝炎等。氟胞嘧啶，为抗霉菌药。氟尿嘧啶，为尿嘧啶的抗代谢物，影响DNA生物合成和干扰RNA正常功能，用于癌症治疗。

2. 核苷类 腺苷，参与心肌能量代谢，扩张冠状动脉，用于治疗冠心病。腺苷蛋氨酸，是体内活性型蛋氨酸，为改善肝功能药物。阿糖腺苷，能抑制腺苷酸还原酶，阻遏DNA生物合成，为抗病毒药物。尿苷，能提高机体的抗体水平，用于巨噬红血球贫血症。氮杂尿苷，在体内可转变为6-氮杂尿苷酸，抑制乳清酸核苷酸脱羧酶，阻止乳清酸核苷酸转变为尿苷酸，从而抑制DNA生物合成，具有抗癌、抗病毒作用。碘苷，为胸腺嘧啶核苷酸的抗代谢物，抑制肿瘤细胞DNA生物合成，抑制DNA病毒的复制。阿糖胞苷，在体内转化成阿糖胞苷酸，抑制DNA聚合酶，干扰DNA病毒繁殖和肿瘤细胞的繁殖，用于抗病毒、抗癌。肌苷，能直接进入细胞，参与糖代谢，促进能量代谢和蛋白质合成，提高低氧情况下细胞ATP水平，用于治疗心脏和肝脏疾患。

3. 核苷酸类 腺苷酸，是体内能量传递物质，有扩张周围血管和降血压作用。尿苷酸，参与肝脏解毒物质葡萄糖醛酸苷的合成，用于慢性肝炎。肌苷酸，用于心脏和肝脏疾病、白细胞减少症、血小板减少症。环腺苷酸，参与调节细胞功能，为心绞痛、急性心肌梗塞的主要辅助药，以及治疗牛皮癣、风心病、急性白血病、心肌炎等。辅酶A，能激活体内物质代谢，加强物质在体内氧化供能，用于防止冠心病、肝炎、白细胞减少症等。腺苷三磷酸(ATP)，与机体组织生长、修补、再生、供能有密切关系，主要用于心脏疾病、肌萎缩性疾病、脑溢血后遗症、肝炎等。辅酶I和辅酶II，是体内生物氧化过程的递氢体，为多种酶活性的诊断试剂。脱氧核苷酸，能增加骨髓造血功能，对放疗、化疗所致白细胞减少症有一定疗效。

4. 多聚核苷酸类 聚肌胞苷酸和聚腺尿苷酸，为人工合成的干扰素诱导剂，用于病毒感染性疾病。核糖核酸，由酵母、微生物菌体、哺乳动物组织及白细胞提取所得，可增加白细胞成熟和造血功能，增强智力和记忆力。脱氧核糖核酸，由小牛胸腺、牛脾或鱼精制得，已试用于白血病和急性放射病。转移因子，可能是双螺旋 RNA 或多核苷酸与多肽的复合物，由致敏 T 淋巴细胞提取的一种淋巴因子，能将致敏供体的某些细胞免疫能力转移给不致敏受体，从而提高受体细胞的免疫功能，用于治疗与细胞免疫减弱或缺陷有关的疾病。

七、粘多糖类药物

1938 年 Meyer 将来自动物的含有氨基己糖（己糖胺）的多糖总称为粘多糖。近来所指的粘多糖系含糖醛酸和氨基糖残基的多糖，也称酸性粘多糖，基本上是由特定的重复双糖结构单位构成的，可因其所含苷键的类型、各种苷键的相互比例，以及与其相关的支链程度而不同，具有高分子聚阴离子，大都和蛋白质形成复合物而存在，有调节体内阳离子浓度、防御细菌感染、调节骨胶原纤维生成、抗凝血、降血脂、增加血管弹性等功能。常用粘多糖药物见表 16-11。

表 16-11

粘多糖类药物

药 物	来 源	功 效	用 途
肝素(肝素钠)	牛肺或猪、牛、羊的肠粘膜提取	在血液 α -球蛋白参与下抑制凝血酶原转变为凝血酶，降血脂，增强抗癌药物疗效	外科手术前后防止血栓形成和栓塞，输血时防止血凝，为保存血液的抗凝剂
类肝素(Heparinoid)	动物十二指肠粘膜或胰脏提取	降血脂、血胆固醇，抗动脉粥样硬化，抗凝作用较肝素低	防治冠心病，改善心绞痛、心悸、胸闷、气短等。用于脑动脉硬化，脂肪代谢紊乱
硫酸软骨素(康得灵)	哺乳动物气管等软骨提取	澄清脂质，提高机体解毒功能，利尿、镇痛	用于动脉硬化，肝肾疾病，各种疼痛、中毒、预防手术后粘连
硫酸软骨素A(软骨素-4-硫酸钠)	哺乳动物喉、鼻软骨提取	增强脂蛋白脂肪酶活性、澄清血脂、抗凝、抗血栓	用于冠心病、高脂血症
人胎盘脂多糖	人胎盘提取	增强免疫功能，抗过敏	防治慢性气管炎，支气管哮喘，感冒

八、脂类药物

脂类药物按其化学组成，可分为脂肪酸类、胆汁酸类、胆固醇类、前列腺素类、辅酶 Q 类等。常用脂类药物见表 16-12。

表 16-12

脂 类 药 物

药 品	来 源	功 效	用 途
辅酶Q ₁₀ (泛醌)		线粒体呼吸链的成分, 为代谢激活剂	用于充血性心力衰竭所致浮肿、肺充血、肝肿大、心绞痛。治疗病毒性亚急性肝坏死, 慢性肝炎、暴发性肝炎等
脑磷脂	牲畜脑、脊髓提取	促进脂肪吸收	预防肝硬化和脂肪肝, 用于神经衰弱辅助剂
卵磷脂	从鸡蛋、家畜脑、肝、酵母、大豆、花生提取	降血胆固醇和甘油三脂, 护肝	预防动脉硬化、脂肪肝、神经衰弱、营养不良
谷固醇	自米糠下脚提取	为胆固醇的竞争性抑制剂, 阻止胆固醇在胆道再吸收	降血胆固醇
去氢胆酸	自猪、牛、羊胆汁提取胆酸氧化而得	水性利胆剂	胆道炎、胆囊炎、胆管小结石等
熊脱氧胆酸		溶解胆石, 抑制血中胆固醇沉积, 利肝、利胆, 解毒	高脂血症、急慢性肝炎、肝硬化、胆结石、胆囊炎、胆道炎、黄疸
鹅脱氧胆酸	自鸡、鹅、鸭胆汁提取	胆固醇系胆石溶解剂	胆固醇系结石症
胆酸钠	猪、牛、羊、兔胆汁提取的胆盐混合物	天然利胆药	作为补充胆汁、帮助脂肪消化吸收, 用于阻塞性黄疸
前列腺素E ₁		舒张血管、松弛平滑肌、扩张支气管	用于慢性支气管炎, 支气管哮喘
前列腺素E ₂		舒张血管、松弛平滑肌	引产药
人工牛黄	由胆红素、胆固醇、猪去氧胆酸、猪胆酸及无机盐组成	解热、抗惊厥、祛痰、抗菌	治疗热病、谵狂、神昏不语、小儿风热惊厥等

*第十七章 衰老生化概述

衰老 (Senium Senescence) 通常与老化 (Senescence、Ageing) 并提。衰老或老化是老年期变化的简称。衰老或老化是任何生物生命过程的必然规律,是在生物生长发育达到成熟期后,随着年龄的增长,而连续发生的一系列的持续进行性变化过程。一般地说,是指随着年龄增长而产生的一系列生理、生化和形态学方面的变化。

衰老主要表现在人体对内外环境适应能力或代偿能力不断下降,而适应或代偿机理又是一个极为复杂的问题,为一种全身性反应,牵涉到很多器官及系统的功能与形态变化。因此,可以认为衰老或老化这一复杂的退化过程,不可能由单一因素所引起,而是多种因素综合作用的结果。

衰老可分为两类,即生理性衰老 (Physiological ageing) 与病理性衰老 (Pathological ageing)。前者是指成熟期以后所出现的生理性退化过程,即人体在体质方面的年龄变化,这是一切生物必然要发生的普遍规律。后者是指在生理变化的基础上由于患有某些疾病而加速了衰老过程,或者说是由于各种外来因素 (包括各种疾病) 所导致的老年期变化。通常情况下,生理性衰老与病理性衰老很难严格区别开来,往往合并存在、互相影响,形成一系列复杂的改变。但是,就每种生物而言,衰老速度并不一致,有明显的个体差异。总的说来,衰老这一多环节的生物学过程,早在衰老到来之前就已经开始。但是退变速度并不相同,并且不同的组织退变程度也存在着明显差异。研究表明,多种因素影响着衰老或老化这一不可逆的发展过程,并且逐步导致机体适应能力的极端下降。也有个别学者认为,在某种特殊条件下,衰老或老化可以出现可逆过程,如老化引起的子宫动脉闭塞,给雌激素后可以缓解;衰老时在动脉壁上沉积的脂质给予不饱和脂肪酸时有可能消失等。

增龄 Ageing 表示年龄不断增加的意思。其含意比衰老、老化更为广泛。成熟期以前的年龄变化虽也属于增龄,但是一般所说的增龄,是指成熟期以后的年龄变化,由于衰老、老化也是“逐年变化”的过程,因而在一般情况下,衰老、老化、增龄等名词可以互相代用。

第一节 衰老机理的学说

衰老的机理比较复杂,是老年学研究的一个关键问题。有关衰老机理的假说很多,现择要介绍以下几种与生化有关的主要学说。

一、神经——内分泌功能减退学说

内分泌腺在神经系统的控制下,同神经系统一起,在体内形成一个完整的神经体液调节系统。其中任何一个环节功能失常,都可以导致内分泌功能障碍,对机体产生不良影响。研究表明:① 动物在衰老过程中,靶细胞受体减少,而且反应性减退。如老年动物细胞对糖皮质激素的特异结合部位比成年动物少。老年动物白细胞在其大分子与皮质醇结合的能力上,也比成年动物低。② 老年动物内分泌系统在调节酶合成方面的功能减退。例如给予葡萄糖可以诱导大鼠肝脏的葡萄糖激酶 (GK),当以老年大白鼠试验时,发现在给药刺激与出现 GK 活性增高之间,有一个较长时间的延缓期。③ 内分泌功能改变对机体衰老与某些疾病的发生和发展有着重要的影响。一般认为,神经内分泌调节的衰老性改变在机体衰老机理中起重要作用。如下丘脑是全身植物神经功能的中枢,其衰老性改变必然会影响到机体的许多方面,下丘脑垂体轴随衰老而发生的功能衰退可使其它内分泌腺的功能均有所减退。并认为少数控制着机体全部生理功能的细胞 (丘脑垂体轴) 是不能为其他细胞所代替的,这些细胞的损害是机体内环境失调的重要原因之一。

二、交联学说

衰老机制的交联学说是分子生物学中一个具有代表性的衰老学说。它是根据生物化学反应的理论来说明人体组织的衰老变化。交联学说认为，人体的细胞与组织中存在着大量的发生交联反应的成分，因而往往容易发生多种交联反应，体内生化反应过程中，只要发生极小量的交联干扰，就可以对机体产生严重的损伤作用：如生物大分子发生异常或过多的交联可引起生物体的衰老和死亡。这就是交联学说的基本要点。现以胶原为例说明：在胶原纤维中，胶原分子的单位称原胶原 (Tropocollagen)，各种原胶原分子都由 3 个具有多肽链的螺旋纤维结构组成：两条有相同的氨基酸顺序的，称 α_1 ；另一条稍有不同，称 α_2 。每一螺旋更由 4 个小单位构成。年轻人的原胶原仅在每个螺旋组内的 4 个小单位间通过酯键互相连结，而每个螺旋多肽间并不相连。然而随着衰老的进展，首先于同一个原胶原分子内的螺旋多肽之间产生交叉键互相结合；进一步，交叉键又将邻近的原胶原在分子与分子间相互连结起来，形成巨大的分子结构，后者可抵抗酶的分解，存在于细胞内，阻塞了向细胞输入营养和去除废物的通道。这种交叉键现象不仅发生于胶原分子，而且核酸或核蛋白等其他高分子也同样产生这种现象，使细胞内的 DNA、RNA 和蛋白也由交叉键连结为稳定的巨大分子，作为不能分开、不能排除的所谓冻结代谢池 (Frozen metabolic pool) 滞留于细胞内，阻碍细胞的正常代谢与功能，造成细胞的衰老以至死亡 (图 17-1)

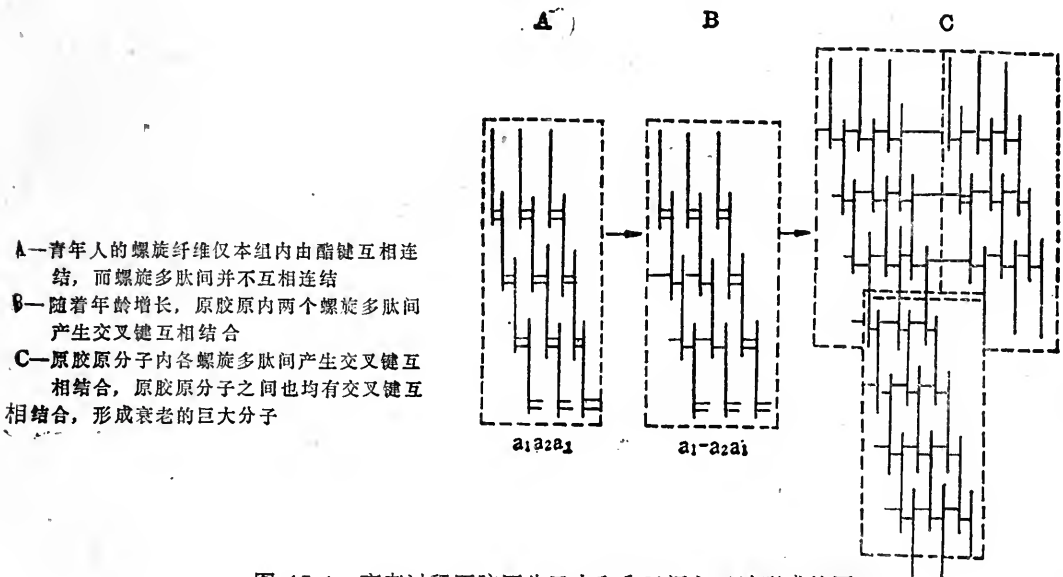


图 17-1 衰老过程原胶原分子内和分子间交叉键形成简图

三、自由基学说

所谓自由基，就是具有一个以上的不成对的电子 (亦称奇数电子) 的分子或原子的总称。机体内的分子主要由 C、H、O、N、P、S 等原子构成，如用 R 代表 H 原子以外所有的原子，则可以用 RH 表示机体内的一切分子，H 原子与 R 原子团呈共价结合，由化学键连结在一起，每一个化学键由一对电子组成，每一个电子都有磁自旋运动，它与其成对的另一个电子的磁自旋运动力量相等，但方向相反，因此，一对电子的净磁场等于零。当共价结合的分子 RH 离解时，RH 分子断开，原来连结这两者的一对电子分别分配到 R 与 H 上，使两者各带有一个电子，形成 R· 和 H· 的状况，此时两者之一都有原来电子对中一个不成对的电子，即以“·”来表示，这种带有不成对电子的 R· 和 H· 就称为自由基。在生物体内常见的自由基有：超氧离子自由基 $\cdot\text{O}_2^-$ (亦称超氧化物基)、氢过氧基 $\cdot\text{HO}_2$ 、羟自由基 $\cdot\text{OH}$ 等。

所以自由基是一类具有高度活性的物质，它们可在细胞代谢过程中连续不断产生，且对机体有一定的损害作用；可以直接地或间接地发挥强氧化剂的作用，从而损伤生物体的大分子和多种细胞的成分。自由基可以广泛地参与机体的生理与病理过程。例如，可形成过氧化的脂质，对生物膜、小动脉和中枢神经系统都有一定的损害作用；自由基可引起DNA的氧化破坏或交联，使核酸变性；可使蛋白质被氧化破坏或交联改变，引起变性；自由基可以对细胞外的多糖高分子聚合物及种种其他可溶成分发生比较明显的氧化作用，从而对机体造成一定的损害。由于自由基及其诱导的氧化反应长期毒害的结果，可引起机体的衰老与死亡。这就是衰老机制的自由基学说的基本要点。

老年动物细胞内常有一种带棕色、有自发荧光的不溶性颗粒物质，称为脂褐素（“老年色素”、“消耗色素”）。研究表明，自由基产生的脂类过氧化物在分解时产生醛类，特别是丙烯醛。后者可与蛋白质、磷脂或核酸发生交联，形成的化合物具有与脂褐素相似的荧光特性。脂褐素在体内大量堆积可能影响细胞的正常功能，与生物衰老有一定的关系。

四、基因学说

近年因引入分子生物学技术，使衰老机理已开始从细胞水平和分子水平进行研究。衰老与基因关系的学说简述如下。

1. DNA损伤修复学说 该学说认为生物衰老时修复损伤的DNA的能力下降，致使损伤的DNA积累，进而引起基因及其表达异常。

2. 差误学说 这是从遗传学角度在分子水平说明衰老原因的学说。认为细胞调节基因和结构基因发生了原发性变化以后，可导致细胞内蛋白合成功能减退，甚至个别细胞死亡而产生衰老的结构、代谢和功能变化。若由于各种原因引起DNA的遗传信息发生了改变或基因突变，从而引起一系列的障碍，最后导致衰老和死亡称为原发差误学说。若在RNA合成蛋白质过程中发生差误引起细胞衰老与死亡则称非DNA差误学说。

3. 遗传程序学说 物种的寿命主要决定于遗传物质，衰老过程可能受特定基因控制。

遗传程序学说认为，衰老是机体固有的、随时间而演进的退化过程的结果。不同种属的生物具有不同的寿命，是由于它们在遗传上已经预先安排了一定程序：“出生、发育、成熟、衰老与死亡”这一过程。在生物的生活过程中，随着时间的推移，这一过程逐步展开，最后到达衰老与死亡。在生命过程中，这种程序的安排，可以比喻为“生物钟”。由于不同的种类的生物在遗传上规定的“时间计划”不同，因而也就具有不同的寿命期限。可见衰老是由遗传因素或基因所控制的。近来研究已从多个物种中找到与衰老有关的基因，生物成年后，基因组内衰老基因开放，其表达产物可特异地决定生物的寿命。

4. 基因调控学说 真核生物的遗传物质存在于染色质中。有资料表明，生物衰老时染色质转录活性下降，此时活性基因减少，表现为染色质对DNA酶I消化敏感性下降。生物衰老时，组成染色质的蛋白质与DNA结合较紧密，化学修饰作用难以进行，从而影响染色质的构象，不利于转录的起动。近年来发现，生物衰老时DNA甲基化程度降低，某些原癌基因在衰老过程中甲基化水平的变化与衰老可能有一定关系。某些癌基因的激活或异常表达可能与衰老过程中肿瘤的发生密切相关。

5. DNA合成的抑制因子学说 细胞衰老时DNA合成受到阻碍，且可产生一种抑制因子（存在于衰老细胞的细胞膜），抑制年轻细胞DNA合成的起动。有人发现衰老细胞的细胞核中含有一种生长停滞蛋白，可能以某种方式促使细胞从增殖状态进入非增殖状态，从而阻止DNA的合成及阻止细胞由G₁期进入S期。

五、免疫学说(包括免疫功能减退和自身免疫学说)

免疫学说认为随着年龄的增长，特别是到了老年，由于免疫系统的器官、组织结构和功能存在着不同程度和不同形式的改变，因而导致了免疫功能的紊乱，一方面表现了以免疫缺陷为特征的改变，如胸腺萎缩，胸腺素分泌减少，未成熟淋巴细胞分化能力下降，T细胞功能减退，外周血中天然抗体效价低等；另一方面出现一些免疫亢进异常现象，如自身花环形成细胞明显增多，对自身T细胞的应答增强，自身抗体

水平增高等。这些免疫缺陷和亢进的现象往往导致老年性疾病的发生，加速衰老过程。有人认为，老年人红细胞膜受体的功能也在衰退，携带循环免疫复合物（CIC）能力下降，而CIC的堆积可加重自身免疫疾病的发展。据报道，一种能调节骨髓造血多能干细胞的因子——白细胞介素3，随着年龄的增长而呈明显的下降趋势，这种其他任何细胞都难以取代的淋巴因子在机体衰老中起重要的调节作用。

有关衰老的学说还有很多，如溶酶体膜损伤学说、中毒学说等。

中医关于衰老的学说有整体衰老学说、失衡衰老学说和虚实衰老学说。

整体衰老学说认为机体的衰老往往表现为某一局部或某一器官的形态、功能的衰减变化，这些变化都是机体整体衰老的局部反映，防治必须从整体入手。如小便滴沥不净或排出不畅，不单纯通利小便，而是据肾司二便，与膀胱表里的理论，补肾通利膀胱，以治疗肾虚腑滞的衰老之症。

失衡学说认为，机体衰老机理不外乎阴阳失衡、气血失衡、出入失衡、升降失调。人体之阴阳以平秘协调为健，若阴阳失衡则发生疾病或出现衰老；认为所谓阴阳失调，其实质就是气血失调，气血是一切脏器功能活动的物质基础，因此脏腑的病变，必定先由气血失调，脏腑的虚损亦必先由气血失养所致，故认为人体衰老的奥秘在于气血失衡，其失衡的关键在于气虚血瘀；气之“升降出入，无器不有”（《黄帝内经》），作为生命体的人也是如此，大器则脏腑，小器至细胞，每时每刻都在进行升降出入的生理活动，从而保持机体能量代谢上的生理平衡，若升降相悖或升降不及，出入不畅或出入不及，都会导致机体活动的失调，从而影响营养物质的摄入、转化；输布和糟粕废物的排出，损害机体组织，久之使脏腑组织失养，功能减退，而出现衰老，甚至死亡。

虚实衰老学说认为机体的衰老原因与脏腑精气虚衰或瘀血、痰浊、糟粕等实邪阻碍有密切关系。这就是衰老的“脏腑虚衰”学说和衰老的“虚实夹杂”学说。前者认为机体衰老主要因脏腑精气衰少所致，其中以肾之精气衰减为根本，后者主要源于衰老机体的临床表现，常以虚实夹杂或本虚标实为特征，如血瘀而见气虚无力，属虚实夹杂，再如脾胃虚弱，通降无力而便秘，则属本虚标实。

上述学说认为肾气衰退是衰老的重要成因，脾气虚及血瘀亦起一定作用，这是中国传统的延缓衰老术的理论基础。

第二节 衰老时机体的生化变化

衰老是机体结构、代谢功能以及适应性逐渐衰退的表现。由于遗传缺陷、酶的生物合成和功能失常、神经调节激素分泌失常、免疫功能下降等或外界因素如环境污染、不良的卫生习惯、精神过度紧张、不适当的饮食、药物等均能引起细胞代谢功能失调，出现一系列衰老时的生化变化。

一、衰老时代谢变化

1. 基础代谢 随着年龄的增长，人和动物的基础代谢都呈下降趋势。人的基础代谢一般男性高于女性，在20岁以前基础代谢下降极快，以后其下降速度则甚缓慢，这是由于生长速度减慢所致（图17-2）。研究表明20岁到75岁之间的基础代谢，男性以每年7.5卡，女性以2.29卡的速度下降。

2. 糖代谢 老年人糖耐量常降低，周围组织对葡萄糖的摄取减少。研究表明大鼠胰岛素的分泌受阻，其原因之一是由于老龄大鼠生长激素释放抑制因子的分泌百倍于幼年鼠，若将该抑制因子以其相应抗体除去

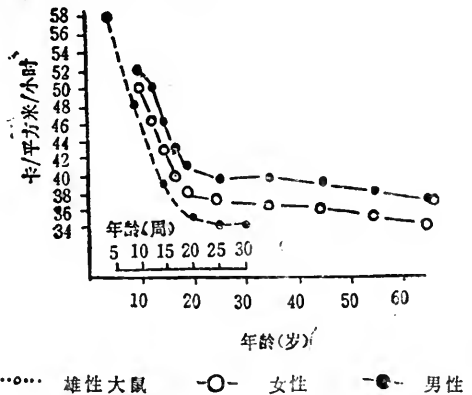


图 17-2 基础代谢随年龄的变化
(24小时饥饿状态的代谢率)

则胰岛素的适应性分泌可部分恢复。另外研究观察到老年大鼠胰岛中的胰岛素受体数目明显增多，使胰岛素的结合增加，通过负反馈使胰岛素的分泌减少。有的学者报告大鼠随着年龄的老龄化，肌肉对葡萄糖的利用降低，对胰岛素的敏感性和最大反应性均降低。

3. 脂类代谢 随着年龄的增长，总血脂含量明显增加。这主要是由于老年人总胆固醇的增加所致。血清总胆固醇含量随年龄而增长见表(17-1)。

表 17-1

人的各年龄组血清胆固醇

年 龄	胆固醇量(mmol/L)	
	男	女
0~12	5.0	5.1
13~19	5.1	5.1
20~29	5.9	5.8
30~39	6.3	6.0
40~49	6.4	5.7
50~59	6.6	7.0
60~69	6.7	6.9
70~73	6.7	7.1

总胆固醇的两个组成部分(游离胆固醇和胆固醇酯)均增加，而以胆固醇酯较明显，这可能是由于在年老时，机体内随着饱和脂肪酸的积累，肝脏内胆固醇酯化能力增高所致。有人发现10岁到70岁之间的主动脉内膜总脂的含量也随着衰老而升高，主动脉干组织胆固醇酯的含量也比其他脂类高4倍(图17-3)。

由于衰老过程中胆固醇发生某些质的改变，即由分散的细微脂蛋白成分转化为粗糙的成分，从而有利于胆固醇在血管壁沉着。有人测定老年人血磷脂水平低于成年人，血中甘油三酯明显增高(男性20~29岁为 $0.65 \pm 0.026 \text{ mmol/L}$ ，60~70岁为 $0.90 \pm 0.045 \text{ mmol/L}$)。甘油三酯浓度的增加与胆固醇沉积于血管壁的含量密切相关，随着年龄的增长，游离脂肪酸的含量也增加。

脂蛋白的变化与年龄有密切关系。一般来说，VLDL与LDL均随着衰老而上升，40~50岁达高峰，以后逐渐下降，而HDL的水平随着衰老而下降。大量研究证实，LDL是动脉硬化的最危险因子，血清中LDL水平越高，发生动脉硬化的机会就越多。一般认为，HDL具有抗动脉硬化的作用，它能把胆固醇从外周组织运送到肝脏进行降解，并能消除平滑肌中的胆固醇。

老年人脂类代谢的异常是多方面的，主要是分解和排泄的异常，因老年人血液中脂蛋白脂肪酶(LPL)和卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)活性降低，使细胞内胆固醇代谢下降，出现周围组织胆固醇的堆积。胆固醇转化为胆汁酸的限速酶—— 7α -羟化酶和侧链切断酶在老年时活性显著下降，故胆固醇转变为胆汁酸的数量降低，它随胆汁排出体外的数量也减少。再加上老年人的胆汁酸肠肝循环缓慢，循环次数减少，从而促进了胆固醇的体内堆积。

4. 蛋白质和核酸代谢 在老年人的组织中，蛋白质的总浓度一般无显著改变，而氨基酸的含量则有所增减。有人曾发现，70~90岁老年人的血清中，丝氨酸、苏氨酸、组氨酸、鸟氨酸和赖氨酸的含量减少，而谷氨酸，酪氨酸，胱氨酸和苯丙氨酸的含量升高。在蛋白质代谢方面，主要是蛋白质的转换率随着衰老而升

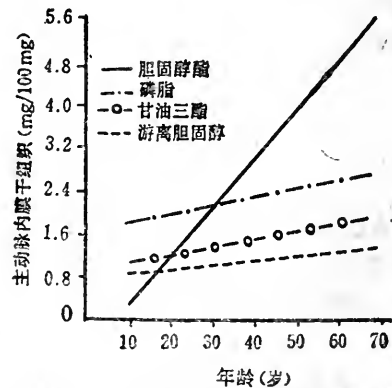


图 17-3 正常主动脉内膜主要脂质随年龄的改变

高，有些组织RNA的转换率也加快了，这是为了保证蛋白酶充足供应的一种反应。因为在老年的组织中，蛋白质的总浓度没有变化，这种较快的转换率必然同时影响到合成代谢和分解代谢。

老年人血液中各种蛋白质的比例有明显变化，如血浆总蛋白轻度减少，主要为白蛋白的减少，而球蛋白(α 、 β 、 γ)相反地增高，20~30岁的人，其白蛋白与球蛋白的比值为 1.38 ± 0.03 ；而70~80岁的人则为 1.02 ± 0.02 。

随着年龄的增长，核酸的浓度降低。但每组染色体所含的DNA量仍无变化。DNA与DNA蛋白复合物中的蛋白质分子结合得更为稳固。DNA与组蛋白的结合更紧密，从而抑制了基因表达。

5. 水及电解质平衡 正常成年男性身体总水量占体重的60%，女性约占50%，老年人身体总水量逐渐减少，即占体重的百分比逐渐下降（表17-2）。60岁以上老年人的身体总水量，男性约占51.5%~52%，女性约占42.0~45.5%。这是由于含水量少而代谢不活跃的脂肪组织相应地增加，而含水量较多的其他组织相对减少，即细胞总数减少，从而导致总水量的减少。

表 17-2 正常人体平均总水量(%)

年龄组(岁)	男	女
10~	58.9	57.3
17~	60.6	50.2
40~	54.7	46.7
60~	51.5	45.5

经测定细胞外液的结果表明，老年人的细胞外液量虽稍有减少，但程度很轻，而且如按公斤体重计算，则反而有显著的增加。因此，从体内总水量减去细胞外液量，所得出的细胞内液量，无论就其绝对量或是按公斤体重计算都显著减少，可由占体重的40%降至30%。这种情况是由于机体细胞数量减少，细胞代谢下降以及细胞内的低张性使水向细胞外液转移所致。概括起来说：随着年龄的增长体内水分含量显著减少，而减少的只是细胞内液，细胞外液则与青年人几乎无差别。细胞外液中的循环血浆量及循环血液量，在老、中、青年之间也无大差别；另外，血浆中各种电解质的浓度，只要是健康者，也无明显的年龄差别。但各种电解质的体内总量也有与上述组成相应的变化，即细胞外液中的主要成分钠、氯等的总量无年龄差别，细胞内液的主要成分钾、镁、磷等则随年龄增加而减少。

老年人血浆内的水分及某些电解质的量虽与健康的青年人保持着相同的水平，但从体内总量上看，却有明显的减少。因此，老年人代谢的调节幅度较狭窄；同时老年人均有一定程度的肾功能衰退，因而只要有轻微的发热、腹泻、呕吐等就易引起脱水。老年人对口渴的反应迟钝，饮水量少，更易使缺水状态恶化而出现严重的水、电解质平衡紊乱的症状。

二、衰老时细胞中酶的变化

生物体的反应均是由酶来催化的，因此当衰老时酶的特性发生改变必然影响到器官的功能，许多资料表明，衰老时有的酶活性降低，亦有一些酶活性升高，许多酶活性不变。

1. 酶水平的变化 衰老时细胞中酶水平变化很不一致。

① 衰老时在同一组织中，有的酶活性比成年时降低，有的升高，亦有的却不变。如人的动脉组织中，许多酶的含量不随年龄而改变，如苹果酸脱氢酶、己糖激酶等；有少数酶如5'-核苷酸酶、醛缩酶等有所增加；而乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶等则有不同程度的减少。又如老年时脑中与神经递质代谢有关的酶发生改变，如单胺氧化酶(MAO)增高，而乙酰胆碱转移酶则降低。且脑中各区的改变亦是不一致的。

② 衰老时有的酶在一种组织中降低，而在另一种组织中却升高或不变。如乳酸脱氢酶(LDH)在大鼠

肝脏中增高，而在大鼠脑组织中却降低，在肾脏中不变。

③ 衰老对某一细胞器的所有酶系统的影响并不一致，如在前列腺的线粒体中，细胞色素氧化酶与琥珀酸脱氢酶逐渐下降，而延胡索酸酶保持稳定；溶酶体中5'-核苷酸酶与酸性磷酸酶维持稳定，但β-乙酰氨基葡萄糖苷酶在中年时上升，而后下降；在可溶性部分的酶中脱氢酶（如LDH等）随年龄而升高，而葡萄糖磷酸异构酶先上升，后下降。

④ 近年来有人用Wistar大鼠（6与24月龄对照）对三种不同的肌肉（跖、膈、心）的脂类氧化和运输的酶（肉碱乙酰转移酶等）及三羧酸循环的酶（柠檬酸合成酶等）的观察，发现衰老时，这三种肌肉氧化作用普遍下降，下降的次序为：跖、膈、心肌，其中心肌表现出对脂肪酸氧化能力的下降程度较对三羧酸循环为甚，下降的原因可能由于线粒体减少的缘故。

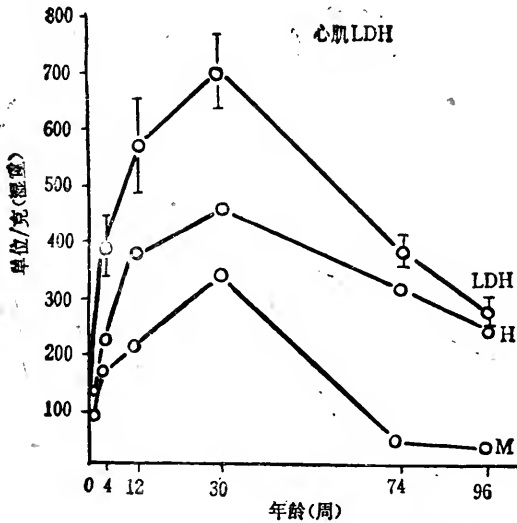


图 17-4 不同年龄大鼠心肌LDH活性
(总LDH及LDH的H和M亚基单位/克湿重)

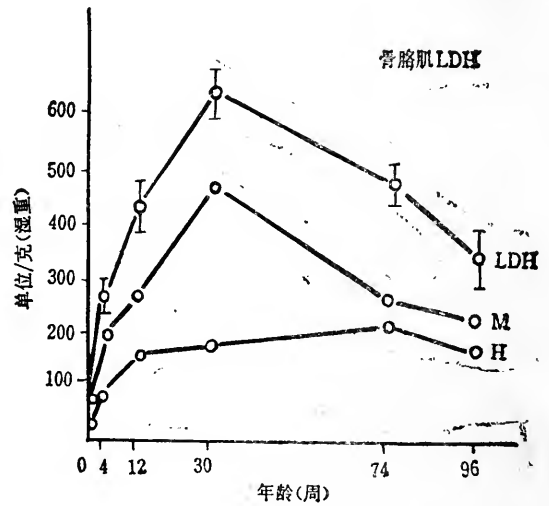


图 17-5 不同年龄大鼠骨骼肌LDH活性
(总LDH和LDH的H和M亚基单位/克湿重)

⑤ 运动对老年动物酶水平的影响。例如运动可使老年小鼠醛缩酶明显下降，SOD缓慢下降，而肌酸磷酸激酶增加。

2. 同工酶类型的改变 衰老时同工酶类型发生改变的酶有：LDH、胞浆丙氨酸氨基转移酶（CAAT）、丙酮酸激酶（PK）。例如：LDH的五种同工酶不仅在各器官中的分布和含量是不同的，而且在相同的组织，不同的发育阶段亦有不同，所以同工酶的类型反映了细胞的不同阶段。在哺乳动物胚胎早期M₁和H₁M₁较多，在胚胎发育过程中逐渐转变为H₂M₁和H₃。有人指出96周的老年大鼠不但心脏、骨骼肌、脑组织M₁比30周大鼠为低，而且有的H₁却增多（图17-4、17-5、17-6）。在无氧情况下将丙酮酸转变为乳酸来供应能量的能力M₁比H₁强。衰老时上述组织中M亚基合成受抑制，故因缺能而使细胞损伤，这亦是造成老年人较易发生心力衰竭的原因。

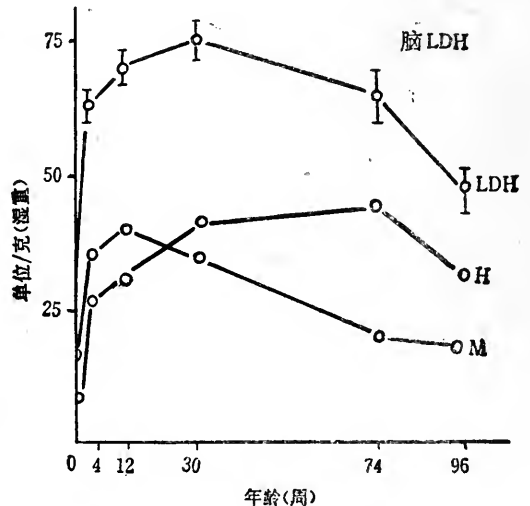


图 17-6 不同年龄大鼠脑LDH活性
(总LDH和LDH的H和M亚基单位/克湿重)

3. 酶的诱导作用 实验证明年轻大鼠切除肾上腺后肝的线粒体苹果酸脱氢酶 (mMDH) 活性降低, 但是能被脱氢皮质酮 (Cortisone) 所诱导产生, 而切除肾上腺老年大鼠则不能。老年大鼠在肝部分切除后经过三天获得再生, 再给Cortisone则亦能诱导产生 mMDH, 所以诱导的损害是可以恢复的, 由此而降低的酶水平亦可能升高, 表明由于衰老大分子发生改变后不是不可逆的。诱导是对特殊的刺激或诱导物的一种特殊反应, 合成特殊的酶, 是一个适应的过程, 诱导物可以是底物、激素、代谢物, 甚至是一个外源性因素如温度。老年时机体对外环境的适应能力降低, 故诱导能力发生改变。

在各种年龄时, 激素和它的受体对维持适当的酶反应是重要的, 老年时它们的水平改变可影响酶的水平, 从而引起整个老年时期机体和器官功能的变化。

4. 酶的分子特性 研究少数提纯的酶如脑中乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和丙酮酸激酶 (PK), 肌球蛋白 ATP酶和骨骼肌的醛缩酶、超氧化物歧化酶 (SOD), 它们的动力学和分子特性如 K_m 、分子量和电泳迁移率在年轻与年老时是相同的, 表明在生命过程中酶功能的基因是相同的。有的研究观察到老龄大鼠肝微粒体 NADPH-细胞色素 C (P_{450}) 还原酶对热较稳定, V_{max} 降低, 这提示酶蛋白的构象有改变, 可能由于酶蛋白的更新缓慢使其发生轻微变性。如有人发现老年大鼠晶状体有无活性的醛缩酶分子, 肾麦芽糖酶也有无活性分子, 它们均无氨基酸顺序或共价键的改变, 只是构象改变而已。有人观察到老年大鼠肌肉 3-磷酸甘油醛脱氢酶的酶蛋白部分, 与其辅酶 NAD^+ 的解离常数较相应的幼年大鼠高 10~70 倍, 表示老年鼠酶蛋白上 NAD^+ 的结合部位有显著改变 (图 17-7)。

综上所述, 酶活性、同工酶类型、酶的诱导和动力学参数已经用来作为观察衰老的研究指标。

三、衰老时免疫功能的变化

免疫系统的结构和功能, 随年龄的增大, 逐渐出现退行性改变, 主要有以下几方面特点, 有些是从动物实验观察到的。

1. 胸腺萎缩, 胸腺素浓度下降 胸腺萎缩是老年人免疫功能下降的关键, 胸腺的重量在 11~12 岁时最重, 至 28 岁左右重量急剧减轻, 30 岁后减轻缓慢。构成胸腺的皮质自出生到青春期约占胸腺的 50~60%, 青春期后此比例下降, 而脂肪和结缔组织的比例上升。血液胸腺素浓度 20 岁后也迅速下降, 老年人呈低值。

2. 细胞免疫功能减退 衰老导致免疫异常, 主要是细胞免疫的改变, 经证明大约有 99% 免疫功能的下降是由 T 细胞改变引起的, 且有明确的年龄相关性。体液免疫减退不如细胞免疫显著。细胞免疫功能衰退可表现为: 外周血液 T 细胞总数和比率下降, 只及年轻人的 70%, 成熟的 T 细胞减少, 而能形成自身花结的未成熟 T 细胞增多, 因为老年期胸腺萎缩, 胸腺素浓度下降, 而胸腺素可能是某些 T 细胞在最后阶段分化或成熟 T 细胞所必需的, 当其分泌减少时, T 细胞数量、T 细胞各亚群的比例发生偏移, 各亚群之间免疫调节功能发生变化, 某些免疫活性相应减退。文献报导在短命的易感自身免疫疾病的小鼠中 T 细胞对皮肤迟发型超敏反应 (如结核菌素反应等) 减弱, 细胞毒作用、抗组织移植能力等免疫能力随着年龄增高而减低, 所有品系的老年小鼠当用促细胞分裂剂刺激后 T 细胞的体外增殖能力降低, T 细胞的细胞毒作用中等度降低, 有人认为辅助性 T 细胞的减少与功能减退是

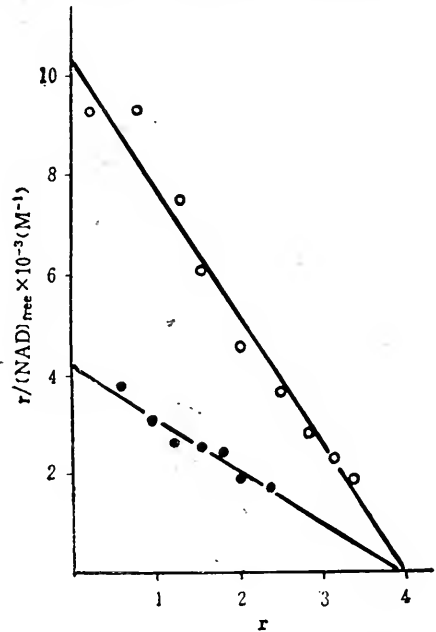


图 17-7 在 5mM ATP 存在下 NAD^+ 与 3-磷酸甘油醛脱氢酶蛋白结合的 Scatchard 作图

○ $4.5 \times 10^5 M$ 幼年鼠酶
● $4.3 \times 10^5 M$ 老年鼠酶

导致老年性体液、细胞免疫功能减退的主要原因之一；但多数人认为抑制性T细胞的减少更为明显，因此自身抗体失去约束，自身免疫疾病增多。老化时的体液免疫特点是对外来抗原产生抗体的能力降低，而对自身抗原产生抗体的能力亢进，故老年时血清中自身抗体增高，天然抗体减少（图17-8）。有人分析3500名老人血清中自身抗体的含量，发现抗甲状腺球蛋白抗体、抗核抗体，抗丙种球蛋白抗体和癌胚抗原等都随年龄而增高，女性一般高于男性，表明老年人容易发生自身免疫性疾病。但血清中天然抗体如抗血型抗体、抗沙门氏菌鞭毛抗体等则随年龄增加而降低。

3. 抗体应答的改变 抗体应答有赖于B细胞、T细胞和巨噬细胞三方面的联合作用。老年人血循环中B细胞值并不改变，但功能降低，应答能力减退。它们在促进细胞分裂剂刺激后的增殖速度并不增加，这可能是B细胞亚群发生改变的原因。

关于老年人正常免疫球蛋白水平文献报导颇不一致。一般认为老年人IgG、IgA显著增高，而IgM、IgE则变化不大。也有报导IgD及IgE随增龄而减少，IgM可明显下降。

4. 补体 通过交替途径激活的补体，由补体裂解的C₃、C₅、C₆和C₇，在老年人的含量均升高；C₃和C₇男女相同，C₅女多于男，而C₆男多于女。此外，妇女C₄也增高。C₇增高被认为与体液免疫低下有关，多见于妇女。

所以，当正常免疫功能随年龄增长而减退时，感染、自身免疫疾病，免疫复合物疾病以及肿瘤的发病率增加。

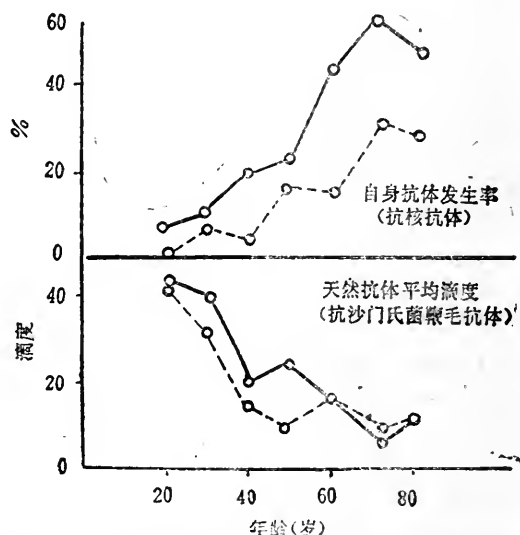


图 17-8 随年龄自身抗体增加，天然抗体减少
实线女性 虚线男性

四、衰老时神经——内分泌的变化

1. 下丘脑的老年性改变 下丘脑是一个接受内外信息的枢纽，是体内最重要的神经内分泌换能器，大量的人体和动物资料证明，下丘脑发生明显的老年性改变，表现为神经单胺类的含量和代谢变化，特别是以多巴胺（DA）能较为突出，如雄性小鼠老龄期脑儿茶酚胺代谢发生明显障碍；下丘脑去甲肾上腺素（NE）转换率和纹状体 DA 转换率减慢30~50%，大鼠纹状体酪氨酸羟化酶降低35%，人黑质和下丘脑中多巴胺羟酶显著减少，而且下丘脑和纹状体的胞突结合体的DA再摄取受抑，从而使下丘脑DA储存减少而影响到其他激素分泌的变化。如在下丘脑和视前神经元中必须有一定量的DA和NE才能保证促性腺激素释放激素的周期性分泌，除神经递质的合成和代谢的变化外，老年期中枢受体也有改变：大鼠松果腺和纹状体的β-肾上腺素能和多巴胺能受体减少，亲和力下降；老龄动物下丘脑对糖皮质激素和性激素的负反馈敏感性降低；老年人下丘脑对葡萄糖和皮质类固醇的敏感性也降低，这些均与受体变化有关。由于下丘脑是全身植物性功能的枢纽，其老年性改变必然会影响到许多方面，因此有人提出“老化钟”就在下丘脑。

2. 垂体的老年性改变 垂体是体内占中心地位的内分泌腺。垂体前叶分泌多种激素，控制其他内分泌腺或直接作用于靶组织。垂体前叶又受下丘脑肽能性神经元分泌的神经肽类的调节，它们通过垂体门脉系统作用于垂体前叶的分泌细胞。这些肽能性神经元又受胺能性神经元的调节，后者分泌生物单胺，包括NE、DA和五羟色胺（5-HT）等。所以垂体的老年性改变既是垂体本身变化的表现，又是下丘脑调节障碍的后果，在某些情况下后者可能更为重要。

(1) 生长素（GH）：生长素的基础血浆水平在雄性小鼠和老年人均无变化。由于老年人睡眠时GH分泌减少，故24小时平均GH生成率下降，说明中枢调节机制的变化比垂体本身的改变更为明显。用注射胰

胰岛素诱发低血糖来刺激GH分泌,发现老年人垂体前叶分泌GH的反应能力较年轻者为低,其中有20%个体明显降低。但亦有人对老年人用精氨酸作刺激时, GH分泌反应保持正常。

(2) 催乳素:老年女性雌激素水平降低,而雌激素亦具有一定的刺激催乳素(PRL)分泌的作用,故老年女性的基础血浆PRL浓度也降低;一般认为老年男性的血浆PRL浓度可增加。

(3) 促卵泡素、促黄体素:女性中年以后,卵巢功能逐渐减退,从而继发引致促性腺激素分泌增加。血浆促卵泡素(FSH)和促黄体素(LH)增高,生殖期以后的雌性大鼠垂体FSH含量也增多,这是由于卵巢激素减少,以致正常负反馈减弱的缘故,可认为是代偿性的。妇女经绝期20年后,血浆FSH和LH显著降低,这和下丘脑促性腺释放素(GnRH)分泌减少有关,而且老年垂体对促黄体释放素(LHRH)的反应性下降。在老年男性,放射免疫法检测到的FSH基础水平往往高于LH水平,其大小通常与输精管的萎缩程度成正比。最近又发现,FSH的增加主要表现为免疫活性的增加,而其生物活性并无明显改变。

(4) 促甲状腺激素(TSH):人和小鼠的血浆促甲状腺激素(TSH)水平均无老年性变化,近代的 research指出老年人中仅有3%的男性和8%的女性表现出TSH水平的提高。但老年人垂体对促甲状腺释放激素(TRH)敏感性较低。有人对60~80岁老人给予静注TRH,注射后血浆TSH上升程度仅为青壮年的40%,垂体前叶TSH反应能力降低,表明老年人储备和应激能力降低,此种贮备能力降低以男性较为明显。

(5) 促肾上腺皮质激素(ACTH):老年人ACTH基础血浆水平未见变化。但也有人报导大鼠血浆基础ACTH水平随年龄增高,这可能是对肾上腺皮质老年性退变的代偿反应。

(6) 抗利尿激素:老年个体的肾小管对精氨酸加压素(AVP)反应能力降低,部分表现为尿浓缩功能降低,而后者又与肾血流量减少有关。

3. 肾上腺皮质和髓质的老年性变化 主要的糖皮质激素——皮质醇,其血浆浓度不受年龄变化的影响。研究表明,老年人皮质醇在肝脏的降解率降低,从而继发地引起分泌率的减少,约比正常人低30%以上。对外源性ACTH刺激的反应性能,老年人和年轻人相似,其他肾上腺储备也未显示和衰老有关。关于盐皮质激素的研究,有人报导老年人血浆醛固酮含量和尿排出量比青年减少50%。有人测定268名20~80岁无疾病受检者血浆肾素活性,发现后者随增龄而逐渐降低,60岁以上者更为明显。同时血浆醛固酮含量也相应下降,两者呈正相关。

老年人肾上腺髓质功能方面的变化,表现为肾上腺髓质分泌儿茶酚胺(CA)明显增加;尿中CA排泄增加;在立位或运动时血浆去甲肾上腺素的水平增加更为明显。老年大鼠儿茶酚胺的合成酶——酪氨酸羟化酶和苯乙醇胺转甲基酶增加,肾上腺中肾上腺素和去甲肾上腺素含量也增加,老年时靶组织对CA反应的敏感性降低,故代偿地引起CA和合成酶的增加。

4. 性腺的老年性变化 随年龄增长,性功能逐渐减退,许多研究表明男性血清总睾酮和游离睾酮浓度随年龄的增长而降低。老年人睾酮结合球蛋白(TeBG)增加,而游离睾酮百分率减少。血中睾酮的低下可能是睾丸中Leydig细胞分泌睾酮的机能低下所致。有人指出这是由于合成睾酮的酶 $C_{17,20}$ 裂解酶活性降低、 $3-\beta$ -OH类固醇脱氢酶活性降低所致。但老年人中同一年龄的人,血中睾酮值有时很不相同,这说明性腺机能存在着个体差异,精神、肉体的活动能力高的老人,血中睾酮值可有相当于年轻人的高值。研究表明,雄性激素要对性器官发挥生理作用,需由靶组织将睾酮转变为 5α -双氢睾酮(DHT)后才发挥作用,老年人血清DHT浓度明显低于成年人。而TeBG结合能力又显著高于成年人。随着年龄老化而发生受体数变化是血中睾酮浓度降低所造成的继发性变化。

女性中年以后生殖功能和性功能逐渐减退,是由于卵巢滤泡丧失以及雌激素(E)和孕酮(P)分泌显著减少。动物实验证明,随年龄增长,大白鼠子宫的雌二醇受体(E_2)的结合能力下降,其原因可能是 E_2 受体蛋白本身发生异常,或 E_2 受体的DNA异常所致,此即随增龄而靶器官细胞中性激素受体发生了质的异常。总之,性激素随年龄增长,不仅分泌机制和血中浓度改变,而且靶器官的受体也将发生异常。

5. 甲状腺的老年性变化 老年人甲状腺功能的改变可概括为两方面:

(1) 甲状腺激素在外周组织的清除率降低和分泌率减少;有的研究发现90~100岁的老年人的清除率仅

及青年人的50%。老年人甲状腺素清除率减慢，可能是甲状腺激素合成减少的继发原因。研究表明在20岁到80岁之间 T_4 分泌率可降低50%，分泌率的减少推测系通过TSH分泌量减少而实现的。

(2) 组织对甲状腺激素的感受性异常：老年人体细胞数减少，细胞代谢能力下降，组织对 T_4 的感受性也显著下降，对 T_4 的需求量相应减少，细胞核的 T_4 受体数量也相应下降。外周组织对 T_4 的敏感性随年龄增加而下降。此外，老年人因受 T_4 影响对细胞膜通透性变化的效应减弱，以致离子转移率下降，产热量减少。近年来的研究指出，老年人的甲状腺的碘摄取量及甲状腺素的分泌量减少，但是，由于老年人每天 T_4 的消费量也相应减少，所以血中 T_4 浓度仍维持于一定水平。老年人血中甲状腺素结合蛋白大致不变，血中游离 T_4 (fT_4) 及 fT_4I 也与年轻人差别不大。老年人血中游离 T_3 (fT_3) 值低下， rT_3 却不一定升高。 T_3 及 rT_3 的代谢产物，如 $3,3'$ - T_2 ， $3',5'$ - T_2 ，及 $3,5T_2$ 等都随年龄增长而减少。总之，甲状腺激素的需要、产生及代谢都呈低下，这是老年人甲状腺机能的特点。

6. 甲状旁腺素 (PTH) 的变化 甲状旁腺素 (PTH)：对老年人用 Na_2EDTA 引起低血钙后，其恢复较青壮年为迟缓，提示老年个体甲状旁腺的贮备功能降低。有人证实体内雌激素不足时，PTH作用可增强，故绝经期后的女性，有发生甲状旁腺功能亢进的倾向。动物试验表明，在骨中雌激素有拮抗PTH作用，故老年妇女的骨质有脱钙倾向，一般认为，若不考虑雌激素因素，则衰老本身并不直接影响骨和肾脏对PTH的敏感性。衰老对维生素D的代谢亦有一定影响，主要表现为 25 -羟化和 1 -羟化能力降低。

五、衰老时胶原的改变

衰老时结缔组织发生老年性变化，主要是胶原的结构、物理性质，胶原代谢的酶发生变化。

随着衰老胶原提取量很快下降，有人对1.5~24个月的大鼠皮肤用中性盐提取胶原，发现老年动物的提取量是低的，尤其是单个 α 链下降较快， α 链三聚体(γ -胶原)是增加的，而 α 链二聚体(β -胶原)却不变(表17-3)。

表17-3

不同年龄大鼠皮肤胶原链提取特性

胶原类型	年 龄 (月)				
	1.5	3	6	12	24
单聚体(α 链)	40	43	37	22	19
二聚体(β -胶原)	54	54	54	54	54
三聚体(γ -胶原)	2	3	9	24	27

胶原蛋白是动物体内含量最多的蛋白，约占体内总蛋白量的 $1/4 \sim 1/3$ ，广泛地存在于细胞外。脯氨酸，羟脯氨酸，甘氨酸等可组成肽链，三条肽链彼此交联，形成麻绳一样的原胶原分子。很多原胶原分子平行排列彼此通过共价键搭桥交联形成稳定的微纤维，不易溶解，故胶原属于不溶性硬蛋白。老年时此不溶性部分增高，且可变得更为稳定和不可还原。除不溶性胶原外，尚有一部分未能共价交联的原胶原可用中性盐溶液或稀醋酸溶液等提取而溶解出来，此部分称为可溶性胶原，老年时可溶性胶原降低。实验证明不论动物或人，随着衰老胶原蛋白的异常交联逐渐增加，促使交联随着衰老而增加的因素可能有两个：体内因素如自由基；体外因素如高温、过度营养等。

老年弹力组织中含有高浓度假弹性蛋白，是一种变质的胶原，而真弹性蛋白含量减少。赖氨酰氧化酶是促进胶原纤维形成共价交联的酶，在老年时此酶活力下降，从而影响胶原纤维中的共价交联。与胶原结构类似的弹性纤维中共价交联也受到影响，故大动脉传递收缩性能减退及小血管中结缔组织的变化均可导致动脉的损害及高血压的发生、发展。老年时可发生胶原与胶原组织的物理性质的变化，如用加热或化学试剂，使肌腱纤维变性后，它就收缩，加负荷可以阻止收缩，阻止收缩所需要的力随年龄而增加，说明其结构发生了进行性的变化。由于结构的变化，使得老年人皮肤变薄和发皱，其他组织器官僵硬而少弹性。

通透性低,神经传导速度减慢,细胞营养受限,废物积累,终至细胞衰老死亡。

老年时胶原对酶作用的易感性程度随年龄而降低,故推测在正常情况下老年结缔组织胶原的降解程度降低,但某些情况下仍有胶原过度分解现象,如老年性骨质疏松时发生骨基质的退行性变是受年龄密切控制的,这时胶原有过度分解的现象。

六、衰老时自由基诱导的有害变化

自由基对大分子和细胞成分的损害,可导致细胞的衰老和某些疾病的发生和发展。根据一些学者的研究,自由基诱导的有害变化可概括为四个方面:

1. 由于脂质过氧化造成的损害 动物体内存在着大量的多种高度不饱和脂肪酸类,自由基可以氧化这些不饱和脂肪酸类,使脂肪变性,形成过氧化脂质。过氧化脂质对生物膜、小动脉和中枢神经系统等都有一定的损害作用。

例如亚细胞器(微粒体、线粒体、溶酶体)的膜损害后可出现一系列的变化。微粒体与线粒体膜通透性增加,脆性增大和易于崩溃,致使膜镶嵌的一系列酶的排列散失,因而丧失其功能。线粒体膜上呼吸链的一系列酶的丧失,破坏了三羧酸循环和电子传递位置,使细胞动力系统瘫痪。溶酶体受损破裂后,释放出溶酶体酶,使许多底物发生水解造成细胞的进一步破坏。过氧化脂质对小动脉发生损伤作用,可以引起小动脉的纤维性变,从而导致动脉硬化以及其他心血管疾病的发生。

此外,当过氧化脂质在进行分解时,还可以产生醛类(特别是丙烯醛)。这种醛类可以进一步与磷脂、蛋白质等发生反应,形成一种老年色素,即脂褐质(Lipofuscin)。脂褐质在大脑、脑干、脊髓与神经节等部位的细胞内大量堆积,可能扰乱了细胞的空间位置,挤开了细胞的一些亚微结构,从而对神经细胞等带来了一定的损害,如引起老年人的精神不正常等。

2. 自由基引起核酸变性 自由基可以引起DNA的氧化破坏或交联,使核酸变性,结果使得DNA发生突变,对热的稳定性发生改变,单链断裂等,从而影响了它们传递信息的功能以及转录与复制的特性,导致蛋白质合成能力下降并产生合成差错。而蛋白质合成减少时,可能引起记忆力减退、智力障碍以及肌肉萎缩等等。

3. 自由基引起蛋白质的变性 自由基对蛋白质氨基酸的氧化破坏以及自由基使其发生交联改变,导致蛋白质变性,这是引起生物衰老的另一个重要原因。酶蛋白中由于某些重要氨基酸,如胱氨酸、蛋氨酸、酪氨酸等的氧化破坏,并使酶蛋白发生交联改变,结果导致酶蛋白丧失活性,甚至使酶蛋白成为一种催化错误代谢反应的酶分子,由于氧化或交联,出现某些异种蛋白质,引起免疫反应,许多老年病如风湿性关节炎、动脉硬化症等,可归因于自身免疫反应。细胞间基质的某些大分子的蛋白质变化,可以成为老年人自身免疫的靶子。自由基可使结缔组织结构蛋白的多肽链发生交联,使其理化性质发生改变,导致血液和主质细胞间的营养交换减少从而加速了生物体衰老与死亡。

4. 自由基引起细胞外可溶成分的降解 自由基或过氧化物对细胞外多糖高分子聚合,和使各种可溶性成分的氧化作用也是很严重的,从而对机体造成一定的损害。由于超氧离子自由基($\cdot\text{O}_2^-$)歧化的酶——超氧化物歧化酶(SOD)是自由基损害的主要防御酶,此酶能消除生物氧化产生的 $\cdot\text{O}_2^-$ 而起保护细胞的作用。迄今为止,已发现的SOD有三种类型,即铜锌SOD、锰SOD和铁SOD。铜锌SOD通常存在于真核细胞的胞液中。铁SOD和锰SOD大部分存在于原核细胞;锰SOD也存在于真核细胞线粒体基质中;锰SOD还存在于人和猕猴的肝细胞的胞液和线粒体内。此酶在细胞外液中含量极微,因而如果在细胞外液中产生了自由基,则不仅使周围组织的细胞膜遭受严重损害,而且细胞外液的可溶性成分也受到了氧化破坏。有人以每个红细胞内SOD的单位数表示活性,随细胞年龄的增长,年轻和年老大鼠红细胞的SOD活性均明显下降。当吞噬细胞杀灭细菌时,可产生大量的自由基,这些自由基释放到周围介质中而又不能及时清除,则可能引起严重的破坏作用。例如患风湿性关节炎时,白细胞进入关节的滑液中,自由基的作用可使原来具有润滑作用的滑液中的粘多糖发生氧化降解,结果滑液失去润滑作用,对关节发生明显的损害作用。

第三节 延缓衰老的中药与方剂

利用药物延缓衰老是人类与衰老作斗争的重要措施之一。在药物学领域内已出现了“延缓衰老药物”一大类别。我国早自古代就开始了药物延缓衰老的研究,历代医籍就记载了延缓衰老的药物与方剂,成为今天研究的重要资料。人们较一致地认为《神农本草经》、《千金方》、《证类本草》、《本草纲目》贡献较大。如李时珍《本草纲目》中载有“耐老”、“增年”的药物达237种,延年益寿方剂89首。从文献记载看,传统的延缓衰老是借助药物的涩通补泻作用来实现的,药物作用机理以补益脏腑精气,尤其以补肾、健脾的药物为主,活血、通腑次之。

一、单味药的研究

根据祖国医学关于衰老的理论,延缓衰老的药物多具有补气、补血、补肾的作用。通过药物效能的分析可看出,古人在选择抗老药物时,注意到了调阴阳、益脾胃及补肾精等几个方面。现代医学研究证实,人参能提高人的智力体力劳动效率,有延缓老年精神老化的作用。人参皂甙能减轻老化症状,增强记忆力,提高免疫功能和性腺功能等。黄芪可减缓人胚肺2倍体细胞自然衰老过程,对促进免疫功能、调节环核苷酸代谢、增强肾上腺皮质功能方面都有良好的作用。丹参可影响血浆中纤维蛋白原、胆固醇、甘油三酯、红细胞变形性及聚集性等作用。当归可使雌性老年大鼠全血比粘度降低及红细胞电泳加速。花粉促进糖代谢、三羧酸循环和蛋白质合成。绞股蓝可维持衰老期小鼠的存活率,能增进动物应激状况下的耐力,加强SOD活性,有人参样免疫增强剂作用。经临床证实有些延缓衰老的药物具有降血脂的作用,如首乌、虎杖、决明子、灵芝、山楂、泽泻、桐叶、桑寄生、荠菜花、荷叶、槐花、当归、葛根、茵陈、五味子、枸杞子、金樱子、槐实、菖蒲等;有些具有降压作用,如黄芩、天麻、勾藤、石决明、草决明、牛膝、坤草、菊花、丹参、夏枯草、茺蔚子等;有些具有扩张冠状动脉的作用,如丹参、三七、红花、蒲黄、灵脂、川芎、补骨脂、桃仁、赤芍、菟丝子、瓜蒌、薤白等。现代免疫学研究发现不少药物具有提高免疫功能,调整免疫平衡的作用,如人参、黄芪、党参、白术、茯苓、山药、灵芝、黄精、枸杞、山茱萸、菟丝子、地黄、玉竹、首乌、肉苁蓉、巴戟天、桑椹、桑寄生、槐实、肉桂、附片、淫羊藿、鹿茸、紫河车、五味子、桑叶、当归、阿胶、鸡血藤、白花蛇舌草、鱼腥草、川芎、附子、锁阳、生地、麦冬、元参、甘草、鳖甲及蝮蛇制剂等。此外,我国古医籍记载,刺五茄有“轻身耐劳”的作用。近年来,国内外研究证明,刺五茄能增强机体免疫功能,提高小鼠有丝分裂的细胞数目,强化DNA合成及具有人参类似作用,有扶正固本的疗效。

二、复方的研究

古医书中记载的延缓衰老的中药方剂很多,新中国成立以后重点研究了十四个方剂:如枸杞酒;二黄丸(生、熟地黄);白术酒;金陵煎(金陵草);旱莲散(旱莲草、麻姑饼、升麻、诃子连核、皂角、晚蚕沙);少阳丹(苍术、地骨皮、熟桑椹);不老丹(苍术、首乌、地骨皮、桑椹汁);何首乌丸;七宝美髯丹(赤、白何首乌、当归、枸杞子、菟丝子);莲实、鸡头实方;胡桃丸(胡桃仁、补骨脂、杜仲、萆薢);琼玉膏(生地、人参、白茯苓、白沙蜜)和服黄精方。这些方剂的延缓衰老功效均有待进一步探讨。

近年来通过人或动物实验证实了不少方剂有延缓衰老的作用:如清官寿桃丸、还精煎及其拆方固真方、补肾益寿方剂、维尔康、青春宝、龟龄集、至宝三鞭丸、衡法Ⅱ号、百年乐等。

有人对治疗老年肾虚症有效的延年益寿方——清官寿桃丸(由益智仁、大生地、胡桃肉等若干药物组成)进行延缓衰老的临床及实验研究,结果表明,该药对疲倦、头晕等七种肾虚衰老见证有较好的效果,并可降低血浆过氧化脂质含量(抗氧化),清除自由基,使性激素水平升高,使老年人头发中Cu、Na含量下降,Zn/Cu比值增高,改善肺通气功能,提高老年人智能水平。

有人根据“肾藏精、主生殖”理论组成了以填补肾精为主的延缓衰老方剂——还精煎(由地黄、潼蒺藜、

锁阳、菟丝子、首乌、牛膝等十八味中药组成), 在临床应用有一定延缓衰老作用的基础上进行实验研究。结果表明, 还精煎有延缓小鼠卵巢、子宫、睾丸的衰老作用, 对肝细胞有保护作用, 能促进能量代谢, 核酸、蛋白质合成; 明显提高淋巴细胞体外存活率, 抑制自身花环形成, 延长细胞自溶时间; 提高肺 cAMP 含量及肺、肝 cAMP/cGMP 比值。还进一步观察了还精煎对老年动物下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴的影响。结果表明, 还精煎能明显提高老年小鼠胸腺重量, 改善胸腺超微结构的老年性变化; 并使胸腺胞浆蛋白质、核 RNA 和 DNA 含量显著增加, 减少胸腺核雌二醇 (E_2) 受体数量和核双氢睾酮 (DHT) 受体数量, 同时还能提高老年大鼠下丘脑胞浆 E_2 和核 DHT 受体数量, 以改善下丘脑对 E_2 和 DHT 的反馈调控作用; 提高血清胸腺因子功能, 使老年大鼠胸腺淋巴细胞 3H -胸腺嘧啶核苷掺入量显著增加, 对 PHA 刺激的增殖反应也显著提高, 此外还能提高老年大鼠下降的血浆肾素活性 (PRA) 和血浆醛固酮 (PA) 水平, 减少尿羟脯氨酸含量等, 证明还精煎的延缓衰老作用是多方面的。在此基础上对还精煎的拆方-固真方 (由首乌、苁蓉等 6 味中药组成) 的研究发现该方还能提高老年大鼠淋巴细胞 DNA 修复能力, 心、肝、脑组织中超氧化物歧化酶含量, 并能降低其过氧化脂质的含量, 抑制老年大鼠脑组织线粒体中 MAO- β 活性; 固真方还能显著提高大鼠皮肤中新生胶原、中性盐溶性胶原及酸性胶原含量, 降低不溶性胶原含量。能显著增进大鼠成骨肉瘤细胞 DNA 合成及碱性磷酸酶的合成, 升高甲状旁腺素受体结合率等作用。同时, 还有人应用补肾益寿方剂 (由仙灵脾、枸杞、首乌、珍珠粉、灵芝、人参等药组成) 等观察到补肾法能提高老年男性血清睾酮 (T) 水平, 改善 LH-RH 兴奋试验的反应类型; 动物实验表明, 从老年前期即开始应用补肾药物, 可延缓下丘脑 DHT 受体老年性改变的发生。补肾法还可延缓雄性老年大鼠性腺功能减退。通过临床选用 ConA 淋转、PHA 淋转和 ConA 诱导的抑制性 T 细胞 (T_s) 功能三项指标观察结果表明, 老年人此三项指标均明显低于正常成年组。补肾法尚对调节 T 细胞及其亚群 T_s 细胞的功能有明显作用, 可能是维持老年人正常 T 细胞功能的一项有效措施。

以上研究为祖国医学关于肾虚是衰老原因的理论提供了实验依据。

此外, 由人参、灵芝、黄芪加维生素 E、A、B、C 组成的“维尔康”, 能改善老年期衰老症候群, 提高脑血流。由人参、天门冬、地黄等组成的青春宝能促进正常小鼠和老年鼠巨噬细胞吞噬功能, 可增强细胞免疫功能, 使小鼠平均寿命延长 18.3%, 使果蝇平均寿命延长 10.8%。由鹿茸、淫羊藿、菟丝子等中药组成的龟龄集具有增强动物肾上腺皮质功能, 使葡萄糖氧化增强和使甲状腺激素合成及分泌增多的作用。由黄芪、枸杞、桑椹等 20 余种中药组成的施今墨抗衰老方制备液, 可延长果蝇平均寿命约 21%, 抑制小鼠脑中 MAO- β 活性达 50%。至宝三鞭丸对老年鼠有抗疲劳、促进免疫功能作用, 可使图形记忆、听、视、握力显著改善, 性功能低下者 93.7% 得到改善, 免疫功能增强。活血化痰的衡法 II 号可明显提高老龄家兔的抗疲劳、抗寒冷能力, 可调节血压和睡眠, 提高思维能力, 改善食欲。百年乐具有延长果蝇平均寿命, 增强心肺血流量, 抗血栓形成, 改善微循环, 提高小鼠的体液免疫和细胞免疫, 增加血红蛋白含量与超氧化物歧化酶的活性, 防治老年心血管疾病等作用。

大量药理实验研究结果显示, 延缓衰老中药可调整内分泌, 调节中枢神经系统, 增强免疫功能, 促进物质代谢及强壮作用; 清除自由基, 降低血过氧化脂质, 减少动物组织脂褐素沉积, 或可提高超氧化物歧化酶; 补充微量元素; 延长动物寿命; 抑制动物脑中单胺氧化酶- β 活性, 促进核酸、蛋白质代谢等, 从而多方面发挥延缓衰老作用。

·第十八章 微量元素与中医药

人们对微量元素的认识,有一个较长时期的发展过程。从前把“水土不服”看作是一种病态,但已经意识到在人们的周围环境中有一客观因素对人体有一定的影响。限于当时条件,还不能了解它的本质。在分析技术飞快进展的今天,用光谱分析方法,加之超净实验条件和高纯度合成饲料,有利于排除实验中非测定物的干扰,使人们能够准确地了解过去难以定量分析的微量元素,逐步得到认识。

第一节 微量元素的概念

所谓有机体的微量元素,系指占体重0.01%以下的元素。表18-1以微量元素含量的多少为顺序,共列出33种元素。微量元素与常量元素,不能仅以含量来区分。0.01%的标准也只是目前用作敏感度和定量分析的一种权宜方法。根据这一定义,铁(0.006%)、锌(0.0033%)均应纳入微量元素之列,但就其功能的重要性而论,也可列入常量元素之中。

对机体有特殊生理功能的必不可少的微量元素称为必需微量元素(Essential Trace Elements)。这类物质与钙、铁等元素相同,除向体外排泄之外,对机体的内环境稳定(Homeostasis)起着十分重要的作用。所谓有害,毒性较强的元素,如汞(Hg)、铍(Be)、砷(As)、铅(Pb)等,只要在人体是微量的对人体亦是无害的。相反,即使是人体必需元素,如NaCl摄入量增加到5~10倍,也能危及生命。只有在适宜的浓度下,必需微量元素才是对机体有益的。人体内的微量元素过多或过少都会导致疾病的发生和发展。它们与人类健康的关系日益引起人们的关注,如微量元素与中枢神经系统及肿瘤的关系十分密切;高血压也与体内微量元素长期比例失调有关。微量元素与核酸关系的研究在国际上也逐渐受到重视,发现在丝蛋白mRNA中含锌达3,000ppm,似乎mRNA和Zn存在着相关性;有的实验还提示DNA和Zn有相关性。中药在防治疾病中所具有的药理作用,除有机成分之外,与微量元素也有一定的关系,这为中医药学又开拓了一个崭新的课题。

一个生物体内存在多种微量元素,它们之间有协同效应,亦有拮抗效应。人类疾病和健康与微量元素谱的关系,实质上是多种微量元素相互作用的综合结果。例如,硒有抗化学致癌作用,而砷、铅、铜、镉等元素在一定浓度范围内却能抵消硒的抗化学致癌作用。因此,在微量元素的研究工作中,一般不能仅考虑某单一微量元素的作用,而必需同时考虑多种微量元素间的相互作用,还应分析微量元素谱。

一、微量元素在体内的分布及其存在形式

微量元素在体内的分布极不均匀,各种元素均有其固定的高浓度部位,亦是脏器的组分之一,具有重要的生理功能。例如,甲状腺中的碘、红细胞内的铁,造血器官的钴、脂肪组织的钒,肌肉组织的锌等。

金属元素在体内存在的方式是多种多样的,有的以水合状态的自由离子存在;有的是机体高分子的组成部分,形成比较牢固的络合状态。作为与金属离子结合的配基,最重要的是—SH基、—NH₂基、异吡唑基、—COOH基、—PO₃H₂基、—OH基。

二、微量元素的吸收与排泄

日常食物中,必需元素中的铁、锌、铜的摄入量较多;铬、硒等则极微、非必需元素(铝、溴、锆)的摄入量较有害元素(锡、铅、镉)少得多。微量元素也和常量元素相同,是通过胃肠道被吸收入体内的。此外,在一定环境中(大气污染下或工作环境时)也可以通过皮肤被吸收。

表18-1

人体的微量元素

元素	原子序	比重	分类 ¹⁾	人		血液 总量(mg)	主要分布部位	膳食的摄入量 mg/d	排泄量		毛发 μg/g
				mg/70kg	ppm				尿 mg/d ²⁾	汗 mg/d	
铁 Fe	26	7.86	E	4200	60	2500	血色素中的铁	15	0.5	130	
氟 F	9		E	2600	37	0.95	骨	98.9%	0.65		
锌 Zn	30	7.13	E	2300	33	34	肌肉	2.5	5.08	167~172	
锶 Sr	40	6.53	E	420	6.0	13	脂肪	8~15			
锆 Zr	38	2.54	N	320	4.6	0.18	骨	4.2			
铷 Rb	37	1.53	N	320	4.6	14	骨	2.0		0.05	
溴 Br	35		N	209	2.9	24	肌肉	1.5			
碲 Te	82	11.35	N	129	1.7	1.4	骨	7.5		12.5	
铈 Ce	41	8.57	N	110?	1.6	13	骨	0.45		13~19	
镉 Cd	29	8.92	N	72	1.0	5.6	脂肪	0.62		2.2	
铝 Al	13	2.70	N	61	0.9	1.9	肌肉	3.2		16~56	
镉 Cd	48	8.65	N	50	0.7	0.52	肺, 34.5% 骨	45		5	
钨 W	5		N	<48	0.7	0.036	骨, 肝	0.215		2.8~1.8	
钼 Mo	56	3.5	N	22	0.3	<1.0	骨	1.3		7	
钡 Ba	23	5.98	E?	<18	0.3	0.088	脂肪	1.25		5	
钒 V	33	1.97	T	18?	0.2	2.5	脂肪	2.0		2	
砷 As	50	5.75	T	<17	0.2	0.68	脂肪、皮肤	4.0			
锡 Sn	34	4.79	E	13	0.2	1.1	肌肉	0.068		0.3~13	
汞 Hg	80	13.54	E	13	0.2	0.26	脂肪、肌肉	0.02		6	
镉 Cd	25	7.21	E	12	0.2	0.14	骨	2.2~8.8			
锰 Mn	53		E	11	0.2	2.9	甲状腺	0.4		0.015	
碘 I	28	2.90	E?	10	0.1	0.16	皮肤	0.2		0.0075	
镍 Ni	42	10.22	E	9.3	0.1	0.083	肝	0.3		0.05	
钼 Mo	22	4.54	N	8	0.1	0.14	肺、淋巴结	0.85			
钛 Ti	79	19.32	N	<10	0.1	0.00021	骨	0.112			
金 Au	52	6.24	T	8.2?	0.1	0.18	骨	<0.15		6.5	
碲 Te	51	6.63	T	7.9?	0.1	2.024	骨	2.0			
铋 Bi	3	0.53	N	2.2	0.03	0.10	肌肉	0.05~0.1		0.69~0.96	
锂 Li	27	1.7	E	1.7	0.02	0.14	皮肤	0.3		0.17~0.28	
铬 Cr	24	8.9	N	1.5	0.02	0.0017	骨	0.3			
钴 Co	27	1.87	N	1.5	0.02	0.015	骨				
铯 Cs	55	1.87	N	0.09	0.001	0.0046	骨				
铊 Tl	92	18.95	N	0.036	0.001	<0.00052	骨				
铋 Bi	4	1.85	T								

1) E: 必需 N: 非必需 T: 毒性

2) (): 吸收百分比

经肺吸收后的多种元素可蓄积在体内，特别是铝、硅、钛、铬。近年来由于空气被煤烟和汽车排出的废气所污染，空气中的铅和其他一些想象不到的重金属浓度有所增加，这也是一个值得注意的问题。

从表18-1中可以看出，微量元素的主要排泄途径不一定是肾一尿，大部分元素系从汗中排出。各种元素从尿中的排泄量差异很大，可分为两组：一组是摄入量的50%以上，是由尿中排出的有：钴、镉、钛、碘、汞、硒、硼、溴、氟、钨；另一组是摄入量的15%以下，由尿排出者为：铬、铁、锌、铅、铜、铝、钒、锡、锰、镍、锶、镉。在后一种情况下，它们随尿排出的量是一定的，不超过0.3~14%。因此，除严重的中毒症以外，测定这些元素在尿中的排泄量，其诊断价值不大。除元素种类不同外，尿中排泄量尚受个体差异、日差、一日内的波动情况或摄入量的影响，并随尿量、比重、pH等因素的改变而发生明显的变化。

三、微量元素的测定方法及其在实验中的污染

对体内微量元素的临床分析，或在科研方面常用的测定方法是原子吸收分析和发射光谱分析法。而放射化学分析、荧光分析、质谱分析等方法则不经常使用，可以根据研究的目的选择采用。在原子吸收分析方面，采用了多种新技术，和以前的测定方法相比，在敏感度和检出率上都有所提高。根据测定元素的种类以及要求的灵敏度和定量性质的不同，可选择最适宜的测定方法。图18-1表示可作原子吸收分析或发光分析用的元素。

现代微量分析是采用微量样品，从ppm(百万分之一)到ppb(十亿分之一)。由于实验污染而产生的正负误差使分析结果往往没有什么意义。因此，对于分析结果的可靠性，多取决于对污染的消除程度。从取样到测定的全部操作过程，应在严格控制的条件下进行，也必须用空白来校正由于污染所产生的误差。同时，必须充分注意到检查室内和实验台上的污秽，空气中混有的金属粉尘，洗涤用具；还应注意用于炭化的硫酸、硝酸、过氧酸及其他试剂的纯度。试验用水必须是重蒸馏水或经混合离子交换树脂通过的无离子水。并应注意在日常分析中容易被忽略的是来自抗凝剂及用具和容器材料等所带来的污染。有人报告，在肝素盐中各种金属的浓度比血液中的浓度高得多，如钡2.5~12ppm，钙300~2,900ppm，锰3.6ppm，硒5~92ppm，锌28ppm。从表18-2可以看出，不纯物质由用具材料中溶出，或被测物中金属被用具表面吸附，均能产生不可忽视的正负误差。因此，必须选择与检查元素无关的材料所制成的采血注射器，严密保存样品、标准液和试剂用的玻璃器皿等。

近年来，人们已经采用指甲、头发测定其微量元素的含量。头发的代谢活动较低，微量元素含量稳定，其含量比血清、尿液中高10倍以上。头发中微量元素同人体内储备之间呈明显的正相关，它可以反映过去一

表18-2 器械或容器所致的污染

材 料	污 染 度	有 关 元 素
不 锈 钢	高 度	Co、Cr、Fe、Mn、Mo、Ni、
铝	中 度	Al、Cu、Mg、Mn、Na、Se
玻 璃 量 桶	中 度	Al、B、K、Na、Si
二 氧 化 硅	少 量	B、Na、Sb、Si
橡 胶	中 度	Mg、S、Sb、Zn
聚 乙 烯	少 量	Al、Cl、Ti、Zn
聚 氯 乙 烯	极 少 量	F

段时间内许多微量元素的代谢变化以及营养情况。分析头发中微量元素，除可以获得与分析血液、尿液相似的信息外，还具有取样少，易于收集、保存，便于重复测定等优点。所以，采用头发作为生物学样品，

H	He
Li 0.03	Ne
Na 0.03	F
mg 0.001	O
Ca 0.08	Ar
K 0.03	Cl
Sr 0.05	S
Rb 0.1	P 100
Cs 0.15	As 1.0
Fr	Se 0.5
Ra	Br
Ac	I
Sc 0.5	Te 0.02
Y 50	Pb 0.013
Ln	Bi 0.1
Be 0.2	Po
Ca	At
Sc	Rn
Ti 12.0	B
V 7.0	250
Cr 0.006	Al 0.8
Mn 0.005	Si 15
Fe 0.1	Ga 1.0
Co 0.013	Zh 0.0005
Ni 0.01	Cu 0.005
Cu	Ni
Zn	Co
Ag 0.05	Fe
Cd 0.004	Mn
Hg 0.5	Cr
Pt 0.7	V
Au 0.01	Ti
Pb	Sc
Bi	Be
Po	Ca
At	K
Rn	Sr
Xe	Rb
Kr	Cs
Ar	Fr
Ne	Ra
He	Ac

Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

- 原子吸光分析
- 原子吸光及发光分析
- 发光分析

数字是由原子吸光分析所测得的灵敏度。
 微克/毫升·1% 吸光
 有“O”符号的元素是主要元素，构成人体的
 的99.3%。

图 18-1 分析用元素

是研究人体微量元素代谢的较理想方法。

第二节 个别微量元素的生理作用

一、锌

锌在地壳的含量为0.0070%(重量),按地壳含量多少的顺序为22位,生物学半衰期(全身)为933天。食物中以多种形式存在,其无机盐的溶解度较大,但它与草酸、植酸结合时形成不溶性盐而干扰人体对其吸收。食物中锌的吸收率较低,以⁶⁵Zn实验追踪时,锌主要在十二指肠中吸收。在这一段肠道中锌可与食物中的钙、植酸等结合成Ca-Zn-植酸络合物而阻碍锌的吸收。食物发酵可破坏植酸而有利于锌的吸收,故经常食入发酵面包食品对锌的吸收是有益的。谷类食品及蔬菜中含有较多的植酸,所以,以植物性食物为主的人群容易发生锌缺乏,如多食含锌量高的食物如牡蛎、花蛤、动物肝脏、豆类等可防止缺锌。正常成年人每天需要锌10~15mg;妇女为了弥补月经失血丢失的锌及妊娠期的需要,每日约需25mg;哺乳期更需增加供给,约需30~40mg/日。

皮肤含锌量相当高,约占全身含锌量的20%左右。与皮肤的结构、功能,创伤的愈合,炎症和肿瘤的消长以及多种皮肤疾病的发生和发展均有密切关系。血浆含锌量为12.24~15.3μmol/L,血浆锌与白蛋白、球蛋白相结合,其中约有30%与α₂球蛋白结合。头发锌为125~250μg/g。一般认为,头发锌可反映饮食情

表18-3

几种含锌酶的分子量

名 称	金 属	辅 酶	分子量及数量
羧肽酶原A	Zn	/	9000万, 52500两种
羧肽酶原B	Zn	/	67,400
碱性磷酸酶	Zn	无	89000, 未知两种, 共三种
醛缩酶	Zn	无	65000万, 7.5万, 5万, 三种
蛋白酶	Zn, Ca	无	26,000
磷酸酶	Zn	无	未 知
亮氨酸氨酶	Zn	无	32.6万、30万两种
二肽酶	Zn	无	47,200
嗜热原蛋白酶	Zn	无	37500
碳酸酐酶	Zn	无	2.8~3.0万三种
羧肽酶A	Zn	无	34800—36000二种
羧肽酶B	Zn	无	34,300
中性蛋白酶	Zn	无	44700
醇脱氢酶	Zn	NAD	8万, 8.7万, 15万三种
谷氨酸脱氢酶	Zn	NAD	100万, 13万两种
甘油醛-3磷酸脱氢酶	Zn	NAD	未 知
乳酸脱氢酶	Zn	NAD	4万
苹果酸脱氢酶	Zn	NAD	3万
细胞色素还原酶	Zn	FAD	5万
金属巯基组氨酸	Zn, Cd	/	6006(氨基酸)
RNA聚合酶	Zn		资料不全
脱氧胸腺嘧啶激酶	Zn		资料不全
DNA聚合酶	Zn		资料不全
鸟氨酸氨甲酰转氨酶	Zn, Cu		资料不全
超氧化物歧化酶	Zn		资料不全

况。肾阳虚病人发含锌量明显低于常人，说明人体的“肾气虚衰”与锌含量有密切关系。

最近几年发现，血清铜/锌有一定的比例，正常人为0.82或0.9~1.2。在许多病理情况下，血清铜/锌含量的比值发生显著变化。对确定锌的营养状态及某些疾病的诊断，特别对阐明冠心病的发病机理，及观察恶性肿瘤的活动和复发等方面，均有相当大的帮助，比单独测定血清锌和血清铜更有实用价值。例如，恶性淋巴瘤时血清铜含量增多，血清铜/锌比值增大，肺癌、白血病及各种肉瘤的患者，血清铜/锌比值常常大于2.0，有诊断及鉴别诊断的参考价值。有人认为，肿瘤患者血清铜的变化是由于肿瘤病变引起的一种表现，而不是其原因。血清铜/锌比值能反映肿瘤的恶性程度，也可作为判断预后的参考指标。

糖尿病患者血清锌低于常人，糖尿病患者血清锌浓度的低下，可能与糖尿病患者多尿丢失有关。有人认为饮食中缺乏锌会减少胰岛素的分泌。国内研究已证实，含锌较多的中药，如泽泻、苍术、扁豆、麦芽、黄精、黄芪、太子参、五味子、鸡内金、知母、生石膏等，其中大部分用于治疗糖尿病有一定疗效，故给糖尿病患者补锌有其重要意义。

锌具有多种生理功能，参与多种酶的组成。例如，它是红细胞碳酸酐酶的组成部分，为酶活性所必需。目前，陆续发现有80种酶的辅基中含有锌，如(乙)醇脱氢酶、DNA聚合酶、RNA聚合酶、超氧化物歧化酶(SOD)、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶等。此外，锌又是蛋白质合成的一个因素。实验动物缺锌时，DNA聚合酶活性减弱，RNA聚合酶的活性也受到干扰，DNA的复制能力减弱，而导致蛋白质合成障碍。锌在稳定生物膜，如线粒体膜的结构完整性方面也具有重要作用。含有锌的酶及其分子量见表18-3。

锌缺乏是一种世界范围的营养缺乏病，在以谷类为主要食物的国家中发病率较高。儿童如果缺乏锌，则生长发育迟缓，抵抗力下降，还可以出现厌食症、异食癖，尤以吃土(Geophagia)为常见。我国约有60%的学龄前儿童体内锌的水平低于正常值下限，主要是母乳喂养率低和膳食中吃精制食品过多及不吃肉、蛋、鱼等偏食习惯造成的。锌缺乏虽可引起智力、生长发育水平低下，而智力降低并不一定缺乏锌。青少年正处于青春发育期，对锌的需要量较多而易发生相对性锌缺乏，应注意及时补给，但不能作为增加智力的办法。对非由于锌缺乏而引起的先天性或后天性智力低下者，即使增加或补充锌也难以改变业已存在的智力发育缺陷。孕妇缺锌，会导致子女智力低下，即使出生后补锌也于事无补。有的研究者认为男性55岁含锌量开始下降，其中脑力劳动者下降量较之体力劳动者下降尤为明显。如40~49岁头发锌为103.3 ppm，而60~69岁为81.47 ppm。锌减少直接对心血管的结构与功能产生有害的影响。锌也可以通过取代动脉壁的镉(Cd)而扩张缺血区血管。Cd/Zn比值的增大与高血压发病有平行关系。补锌可以治疗实验性的动脉硬化和镉引起的动物高血压。锌缺乏亦可导致男性不育，用锌制剂治疗男性不育症，取得了满意的效果。低锌尚可使人体免疫功能下降，如T细胞功能不全。必须指出，摄入锌过多，可引起以顽固性贫血为主的慢性中毒症。

中药中含锌较多的是牛黄和炉甘石，牛黄常用于清热解毒及各类感染疾病，炉甘石洗剂临床用于治疗搔痒，可能与其中含锌有关。

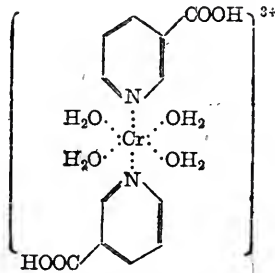
二、铬

各种生物体内所含有的铬，以湿重量计，其含量从几十到几百 ppb。人体内含铬甚微，一般认为成年人人体内含铬总量共6mg左右。有些报告更低，男子平均含铬量在0.05~2.83mg。其生物学半衰期(全身)为16天。每日可从食物(蚧壳和螃蟹的铬含量较高，干重量可达1000ppb，粗面粉、糙米内铬量亦多)中摄取30~250μg。铬主要在空肠及回肠内吸收，无机铬吸收率很低，铬与有机物形成复合物较易吸收，含三价铬的葡萄糖耐量因子(GTF)吸收率更高。有机铬的吸收率较无机铬高约100倍。铬被吸收后进入血液与转铁球蛋白结合，然后将铬运至肝脏及全身。

铬主要经肾脏排出，约占总排泄量的80%，粪便中次之。由尿中排出的铬主要为游离状态，与蛋白质结合的极少。正常人尿铬排泄量的平均值为 0.06 ± 0.46 ng/min。正常人作糖耐量试验后，尿铬量显著增多，平均为 9.21 ± 0.99 ng/min，而糖尿病患者进行糖耐量试验后，尿铬减少，这说明糖尿病患者体内铬的贮存量不足。

铬在核蛋白中的浓度较高，可能对核蛋白代谢有一定影响。铬是琥珀酸-细胞色素氧化酶、葡萄糖磷酸变位酶系统的必需微量元素。参与糖、脂肪代谢，促进糖碳链及醋酸根掺入脂肪中，并加速脂肪氧化。有助于动脉壁中脂质的运输和清除，保护动脉内膜不受外来因子的损伤。有人以47种元素分别观察对糖耐量的影响，结果只有 Cr^{3+} （醋酸铬）对糖耐量有影响。缺乏铬的动物（猴）糖耐量降低，组织对胰岛素的反应性也降低。营养不良（蛋白质不足）的儿童及老年人容易发生铬不足。

铬可使HDL水平上升，有恢复血管弹性，改善外周阻力作用。铬的作用特点是奏效缓慢，其原因可能是使用的为无机铬，吸收率低，为非活性形式。无机铬吸收后需经机体转变成有机铬才能发挥作用，具有生物活性者为有机铬，称为葡萄糖耐量因子（Glucose tolerance factor; GTF），其结构如下：



GTF的化学结构

GTF最初是从酵母中分离出来的，是三价铬与二分子烟酸、三分子氨基酸（甘氨酸、谷氨酸、半胱氨酸）所形成的不对称有机络合物。在人体内弱碱性情况下，GTF中的4个 H_2O 可被甘氨酸取代，而得到GTF类物质，其化学性质稳定，对糖代谢等方面的作用甚强。GTF是一种胰岛素协同因子，必需在有胰岛素存在的情况下，才能发挥生化效能。一般认为铬协助胰岛素发挥作用是GTF能调节胰岛素与细胞膜上的胰岛素受体的巯基形成二硫键，促使胰岛素发挥其最大的生物学效应。给糖尿病患者补充氯化铬后，40%的病人糖耐量有所改善。

有人曾用发射光谱技术测定冠心病和非冠心病死者的主动脉铬含量，发现两组相差非常显著。冠心病患者主动脉铬含量极低，甚至出现衰竭现象，其他元素钙、镁、铁等无此现象。机体铬缺乏和动脉粥样病变是密切相关的。补铬可以改善动脉粥样硬化病人的症状及病情，降低血清胆固醇含量。铬可作为预测和监测冠心病的指标，测定血清铬较测定甘油三酯、胆固醇等可能更有价值。

三、硒

我国有硒含量极高以致发生硒中毒的地区，也有世界上罕见的低硒地区，以致这些地区发生与低硒有关的克山病与大骨节病。大量的分析工作发现我国高硒地区和低硒地区的土壤和粮食中的硒含量差别很大。而在高硒地区发生原因不明的脱发脱甲病（硒中毒），低硒地区又发生原因不明的心肌病（与低硒有关）。

在食物中的硒，以ppm计算，肉类为1.07、海味为0.57、谷类为0.31、面粉为0.01、水果和蔬菜为0.02或 <0.01 。食物中硒含量又受当地土壤中硒含量的影响。但鸡蛋蛋白的含硒量为最高，多在 $0.292\sim 0.62\mu\text{g/g}$ ；以大豆、牛奶及奶制品为主的食品中含硒量较少，为 $0.041\sim 0.178\mu\text{g/g}$ 。由于地区、土壤、水、食物含硒量及硒的存在形式不同，每人每天摄入的食物品种及数量的不同，硒的摄入量及吸收量存在着个体差异，人体内含硒 $14\sim 21\text{mg}$ ，一般情况下，人体内以肝、肾、胰含硒量较多。正常人头发内含有一定量的硒，其含量变化有实用价值，能反映食物及机体内的硒含量，可作为监测机体硒营养状态的指标。如表18-4、18-5。

硒是谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）的必需组成成分，大白鼠饲料中的含硒量与GSH-Px活性成正比，GSH-Px与谷胱甘肽（GSH）的含量呈正相关。在硒水平不十分高的情况下，谷胱甘肽过氧化物酶活性与发硒水平一致，即发硒高的人群中酶活力也高；硒低者GSH-Px的活力也低。克山病（心肌坏死为特征的地方性心脏病）的病因虽未完全明了，其发病与硒缺乏有关。

表18-4 我国不同地区居民头发中的硒含量(ppm)

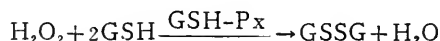
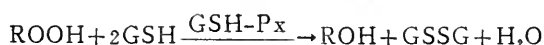
地 区	头 发 硒
云南南华县	0.06±0.004
陕西黄元县	0.076±0.008
甘肃敦煌县	0.336±0.016
北京大兴县	0.535±0.018
新疆疏附县	0.860±0.031
湖北××县	42.20

表18-5 不同硒水平人群的发硒和血中GSH-Px活力

采 样 地 区	发硒ppm	GSHPx活力*
四川西昌黄水公社 克山病病区	0.098	6.62
四川西昌黄联公社 非 病 区	0.186	14.36
陕西陇县城关公社 克山病病区	0.048	5.67
贵州印江先锋公社 非 病 区	0.356	20.48
贵州清镇东门桥公社 非 病 区	0.717	31.71
贵州惠水惠明公社 非 病 区	1.017	45.34

* 酶活力单位为每分钟每毫克血红蛋白氧化NADPH的 μmole 数

GSH-Px能催化还原型谷胱甘肽变成氧化型谷胱甘肽,同时使有毒的过氧化物(ROOH)还原成无害的羟基化合物(ROH),并使 H_2O_2 分解,因而可以保护细胞膜的结构及功能不受过氧化物的损害和干扰,其反应式如下:



各种生物种系中都含有自由基(氢过氧基 $\text{HOO}\cdot$; 超氧离子自由基 $\text{O}_2^{\cdot-}$; 羟自由基 $\text{HO}\cdot$; 有机自由基 $\text{R}\cdot$; 有机过氧基 $\text{ROO}\cdot$),而硒能通过GSH-Px阻止自由基产生的脂质过氧化反应,可见硒和含有硒的GSH-Px在生命活动过程中占有相当重要的作用。

硒是机体内环境稳定的“中枢”,是生物学中许多问题的关键元素。硒能维持心肌的正常代谢,保护膜系统的完整性,是体内的天然抗氧化剂,也是重金属毒物(镉、汞、砷)的天然解毒剂。根据硒和维生素E的生化作用,它们的缺乏可能是引起人类各种慢性病的基础。

硒与维生素E两者都是抗氧化剂,并有相互协同作用,但硒可使过氧化物加速分解,而维生素E可防止脂质过氧化物的生成,也可促进6价硒变为2价硒。辅酶 Q_{10} 的合成也需要硒参与。硒还能刺激免疫球蛋白及抗体的产生,增强机体对疾病的抵抗力。硒能调节维生素A、E、K、C的吸收、消耗和排泄。维生素E、C缺少时可降低细胞色素 P_{450} 的功能,影响致癌代谢物的排泄及增加体内亚硝基化合物含量,从而有增加致癌的危险性。

近年来国内外学者均提到缺硒与患癌有关,如同时缺乏维生素A和E则危险性更大。缺硒不但因硒的摄入不足而引起,还可以因摄入过多的锌和氟化物所引起,后二者有抗硒作用。国内报导正常人群75例全血硒含量为 $0.123 \pm 0.002 \mu\text{g/ml}$,肺癌高发区353例为 $0.088 \pm 0.001 \mu\text{g/ml}$ 。原发性肝癌与区域性缺硒关系

密切，提出叶面喷施硒肥，每年一次即可。无机硒通过作物吸收转化成为有机硒，提高硒的利用率，减少无机硒的毒性。

四、铜

铜在地壳中的含量为0.0055%（重量），按地壳元素含量多少的顺序相当于第24位，而人体含量为0.00010%（重量），其生物学半衰期（全身）为80天。铜在动物肝脏、鱼类内含量较高，蔬菜也含有少量铜。一般食物包括牛奶在内含铜量不高（0.24~2.83 $\mu\text{mol/L}$ ）。人对铜的最低需要量为每日1.5~2mg，而推荐量为每日2~3mg。铜经胃肠中一种特殊机制而被吸收。铜离子（ Cu^{2+} ）是难溶的，而唾液、胃液中含一种低分子量物质与 Cu^{2+} 络合成为在肠液中能溶解的化合物，以便吸收。在肠粘膜细胞中铜又与一小分子金属结合蛋白（Metallothionein）结合。进入血浆后，既与氨基酸，也与血清清蛋白相结合，约在一小时内即为肝脏所清除。

有的报告记载，头发中铜含量为11.05 $\mu\text{g/g}$ ，而中医辨证为阴虚证的甲亢患者发铜为16.47 $\mu\text{g/g}$ ，锌、铁亦明显增高，对甲亢的临床诊断有一定的价值。地方性克汀病（肾阳虚证）患者发铜却低于正常人。机体缺铜可引起骨骼生长障碍，毛发结构紊乱，生殖能力衰竭，这些变化与克汀病的某些病理变化相似。

体内的铜大部分以结合状态存在，小部分以游离状态存在。约50~70%的铜存在于肌肉及骨骼中，20%左右的铜存在于肝脏内，5~10%分布于血液内，微量存于含铜的酶类中。铜的吸收量、排泄量及血清铜的动态平衡，如图18-2所示。

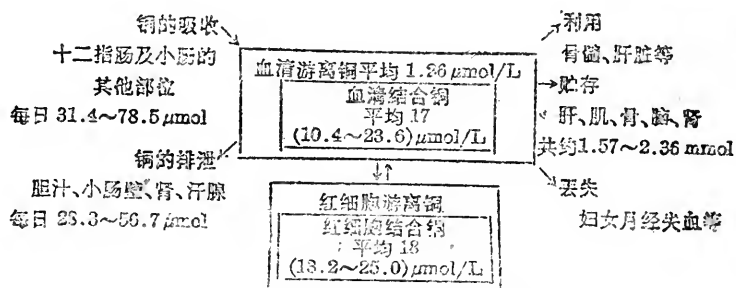


图 18-2 血清铜的动态平衡及生理意义

铜参与细胞色素C、酪氨酸酶、抗坏血酸氧化酶、尿酸酶和半乳糖酶的合成；也是超氧化物歧化酶和单胺氧化酶系统的重要成分。此外，铜作为血浆铜蓝蛋白的主要成分，在氧存在下，经铜蓝蛋白的催化作用， Fe^{2+} 很容易变成 Fe^{3+} ，后者很容易与 β_2 -球蛋白结合，形成铁传递蛋白，从而使铁不可能形成其他复合物阻碍铁的转运。铜参与造血过程，主要是影响铁的吸收、转运和利用。铜可以促进无机铁变为有机铁；促进铁由贮存场所进入骨髓，加速血红蛋白与卟啉的合成。缺铜则酪氨酸酶形成困难，无法催化酪氨酸转变为多巴，多巴亦不能转变为黑色素。

许多研究证明，缺铁性贫血、再生障碍性贫血、急或慢性白血病等，其血清铜的含量显著增加。其机理可能是铜在体内的利用发生障碍的结果。而Menke氏综合征（以中枢神经病变为主，婴幼儿缺铜性遗传病）、粘液性水肿、放射病早期及极期，血清铜均有明显降低。各种情况下血清铜的含量及变化，如表18-6所示。

表18-6 各种情况下血清铜的含量及变化

情 况	血 清 铜($\mu\text{mol/L}$)		其他情况下血清铜的变化
	平	均 范 围	
正常成年人	15.7~20.4 \pm 1.57	10.7~25.3	生理性:
正常新生儿及儿童	11.6~14.3 \pm 1.52	6.3~17.3	女性高于男性,清晨高,晚间低,口服大量牛奶降低
正常孕妇	35.6 \pm 7.9	20.3~64.4	显著增高:
缺铁性贫血 成人	23.2 \pm 1.9		急性心肌梗塞、肾炎性贫血、胆石症、恶性肿瘤、充血性心力衰竭、风湿性心脏病、类风湿性关节炎、胶原病、阻塞性黄疸、支气管炎、哮喘、淋巴肉芽肿、肉瘤、癌肿、服用避孕药、雌激素、ACTH、三碘酪氨酸
儿童	26.4	18.4~35.3	轻度增多:
再生障碍性贫血	23.9	18.7~28.3	肺气肿、糖尿病、疝、盆腔感染、急或慢性酒精中毒、脑血管硬化、传染性肝炎(急性期)
传染病贫血	26.4 \pm 6.3		变化不大:
营养性贫血	23.2	14.4~33.9	亚急性性黄色肝萎缩、毒性甲状腺肿、斑替氏综合征、骨髓瘤、血色病等
门脉性肝硬化	22.1 \pm 6.1	16.5~35.3	降低:
精神分裂反应	21.8 \pm 6.4	12.4~42.2	Menke氏综合征、粘液性水肿、婴儿症状性缺铜、放射病
精神分裂症	29.9	25.3~45.2	
传染病	26.2 \pm 5.5		
肺炎 成人	26.1 \pm 2.0		
婴儿	25.4 \pm 5.7		
支气管癌	25.9		
Hodgkin氏病	26.8 \pm 9.1		
恶性淋巴瘤	23.9~24.5		
急性白血病	37.1 \pm 12.4		
慢性白血病	23.2 \pm 4.9		
子宫肌瘤	26.2 \pm 5.8	17.1~51.2	
三低综合征*	10.4	9.4~11.3	
Wilson氏病	8.0	5.2~11.7	
肾病综合征	10.0	3.1~15.1	
斯泼鲁(Sprue)	9.9	2.5~21.8	

* 低血蛋白-低血铁-低血铜综合征

五、锰

锰在人体内的含量及其微小,为0.00002%(重量),其生物学半衰期(全身)为616天。由于地理区域,营养状态和饮食习惯的不同,每天的摄取量差别很大,大约为0.7~22mg,其差别较大的原因,可能由于检验方法和污染的程度不同,致使各报告的正常值相差极悬殊。食物中含锰量不一,如以ppm表示,肉类为0.21、奶制品为0.07、蔬菜和水果为0.44~3.47、谷类为7.00、茶叶中含锰量为最高,如每日饮茶(约干茶15g)便能从茶水中摄取4~5mg的锰。中药肉桂、干姜、砂仁和紫草中含锰量较高。

我国广西巴马长寿区的长寿老人头发中含锰量高于普通人,也高于非长寿区老人的发锰含量。肝癌高发区(死亡率23.10%/10万人口)土壤含锰量(614.86ppm)低于全国(710.00ppm)和世界(950.00ppm)土壤的平均含量。肝癌患者发含锰量(4.05ppm)低于健康人头发含锰量(9.13ppm)。指甲锰含量正常人为0.63~0.87 $\mu\text{g/g}$,也能反映人与环境锰的接触情况及体内锰的含量,有一定的公共卫生及临床意义。锰分布于一切组织内,以骨骼、肝脏、脑、肾、胰、垂体内含锰较多。

锰是精氨酸酶、丙酮酸羧化酶、超氧化物歧化酶(SOD)等的组成成分,锰离子还能激活羧化酶、磷酸化酶、醛缩酶、磷酸葡萄糖变位酶、异柠檬酸脱氢酶、胆碱酯酶及DNA和RNA聚合酶等。

衰老与细胞的增殖和分化减慢有关,细胞增殖的先决条件是DNA复制的真实性,而复制需要DNA聚合酶;细胞的分化必需RNA转录并合成蛋白质才能完成,而转录必需有RNA聚合酶参加,以上两种聚合酶必需有Mn²⁺的激活,因此,老年人如缺锰就会加快衰老的进程。人体衰老的重要原因之一即抗氧化作用

下降,在人体细胞中超氧化物歧化酶,它能够将过氧化物转变为无氧化作用的物质,减弱过氧化物的作用,防止细胞膜损伤,而超氧化物歧化酶即是一种含有锰的酶。如缺乏 Mn^{2+} 该酶活性就会减弱,并加速衰老的进程。

两价锰离子与多糖聚合酶和半乳糖转移酶活性有关,这两种酶为细胞合成硫酸软骨素所必需,而硫酸软骨素又是组成骨骼、软骨、皮肤、肌腱及角膜的重要物质。老年人易发生伤筋损骨、骨质疏松、角膜生翳、牙齿脱落,与食物中缺锰有密切关系。

WHO的报告认为锰是对老年人心血管有益的、必要的微量元素。锰能改善动脉粥样硬化病人脂类代谢,防止实验性动脉粥样硬化的发生。动脉粥样硬化病人的心脏及主动脉内含锰量减少,但血浆含锰量增加。另外,国内外的研究资料表明,缺锰地区癌肿的发病率高。而含锰量较高的地区,癌症发病率亦低。认为锰有抗癌作用,与镁的抑癌作用相似。

六、氟

氟在地壳及地面水中分布不均,使世界上很多国家的不少地区人群中发生缺氟及氟过多,引起龋齿及地方性氟中毒,直接影响亿万人民的身体健康,至今仍为国际上相当重视的研究课题。氟在人体内含量为0.0037% (重量),其半衰期(全身)为808天。食物及饮水多含有氟,大多数动物食品含氟量在 $1\mu\text{g/g}$ 左右,茶和海产品含氟量较多,一般水内含氟量为 $52.6\mu\text{mol/L}$ 左右。而饮水是人体氟的主要来源,在全世界约有一亿五千万人饮用加氟水,使饮水氟含量达 $0.5\sim 1.0\text{ppm}$,其目的是为了预防龋齿。经长时期研究指出饮氟化水的青年(14~16岁)龋齿发病率降低60~70%。少量氟(每升饮水中含氟量在 $52.6\mu\text{mol}$ 以下,最适宜量为 $36.8\mu\text{mol}$)可预防龋齿。氟有防龋齿作用是由于羟磷灰石($\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_3$) $\cdot\text{Ca}(\text{OH})_2$ (釉质)中的羟基为氟取代成氟磷灰石($\text{Ca}_3\text{P}_2\text{O}_3$) $\cdot\text{CaF}_2$,从而加强对龋齿的抵抗作用。若长期饮用每升含氟在 $105\mu\text{mol}$ 以上的水,则牙釉质受损伤呈现斑纹,即所谓的斑纹齿。茶叶是含氟量较高的饮料,干燥茶叶含氟量为100ppm以上,泡茶时约有 $\frac{2}{3}$ 溶于茶水中,饮茶可从中得到一定量的氟。饮用水中可溶性氟化物,易被机体迅速吸收。目前饮用水的氟卫生标准 1.0ppm ,偏高,专家建议按 0.6ppm 的标准为宜。

人体内各种组织都含有氟,骨骼、牙齿、指甲等含量较多;正常骨骼含量为10~30mg%,牙釉质含量为10~20mg%,牙釉质表面含氟量较高(1000ppm)这可能与防龋作用有关。据一些研究证明,人体含氟量随年龄增长而增多,一般55~69岁时达到顶峰,随后又逐渐下降。

适当剂量的氟为人体所必需,但稍超过安全范围(特别是大剂量时)就会对机体造成种种损害及病变。家兔实验表明,氟化物降低家兔的免疫能力是通过其抑制淋巴细胞形成抗体及减少淋巴细胞的总数而实现的。氟化物对生物膜ATP酶的抑制实验报告指出,在 5mmol/L 氟化物中,膜上ATP酶有40%被抑制,如将 $\text{Mg}^{2+}/\text{ATP}$ 的比例提高到3,对该酶的抑制率可增加到60%。说明ATP酶对氟化物极为敏感,并认为生物膜就是氟化物中毒的主要部位。氟的浓度过高,或达到 $1\sim 5\text{ppm}$ 时,乌头酸酶、胆碱酯酶及参与糖酵解的酶类被抑制。而氟又是烯醇化酶的高效抑制剂,使糖酵解作用在各组织中不能顺利进行。氟乙酸在代谢过程中可转变成氟柠檬酸,后者是三羧酸循环的强烈抑制剂。尚有实验结果表明,氟在大剂量时(42ppm),可引起人类细胞遗传物质损伤,表现为核小体增多,染色体畸变率增高,具有明显的致突变作用。氟对DNA具有损害作用,并能干扰胸腺嘧啶和腺嘌呤碱基对之间的氢键,从而引起染色体结构畸变。体内进入过多氟后,影响机体内氟、钙及磷的正常比例,形成大量的氟化钙。氟化钙较易沉积,因而引起骨质密度增加、骨质变硬、骨膜增厚等改变。由于钙随氟化物沉于骨骼,血钙降低,影响磷的沉积,血磷增多,尿磷排泄增多,从而诱发甲状旁腺功能亢进,引起骨骼的脱钙作用。

由于氟的化学性质活泼,易随水土流失而变迁,造成世界各国均有高氟和贫氟地区,引起氟中毒或缺氟。缺氟可以用饮水加氟、口服氟化钠或使用氟化钠牙膏等方法补充。含氟制剂如牙膏,在预防龋齿方面固然有其优点,但考虑到氟有可能引起染色体异常的事实,生长发育期的儿童,长期使用氟制剂,应慎重为佳。

七、钴

钴在人体含量为0.000002% (重量), 其生物学半衰期为9.5天。人类食物的含钴量以ppm计算, 上等面粉为0.36、大米为0.16、牛肉为0.52、猪肉为0.17、蔬菜为0.13~0.15。一般人从食物中获得钴290μg/日, 从水中摄取10μg/日, 从空气中吸入0.1μg/日。摄入的钴盐和维生素B₁₂内的钴, 主要由十二指肠及回肠末端吸收, 以维生素B₁₂形式存在的钴入胃后和壁细胞分泌的粘蛋白结合, 以防止维生素B₁₂被微生物破坏, 协助和促进维生素B₁₂的吸收。最近, 用原子吸收光谱法分析, 各组织的含钴量(ppm/干重): 肝脏为0.32、肾<0.4、肺<0.4、脾<0.4、心<0.3。施用钴盐后, 各内脏中以肝和肾内的含量最高。健康老人指甲含钴量为94.04ppm, 精神分裂症为31.55ppm。心血管病人发钴为0.09~0.13ppm, 低于健康人(0.19~0.23ppm), 病情严重者, 发钴含量更低。治疗心血管疾病的中药, 如黄芪(含钴0.90~1.12ppm)、玉竹(含钴0.44~0.80ppm)含钴量较高。心血管疾病可能与患者体内微量元素长期低少或缺乏有关。人们对钴的过量造成中毒作过大量研究, 但对钴缺乏所引起的心血管疾病则研究的不多, 应引起人们的重视。在猪的饲料中加入钴盐, 使血清乳酸脱氢酶、谷草转氨酶、谷丙转氨酶活性升高。微生物利用钴, 只是利用微量钴进行维生素B₁₂的生物合成。人体不能利用钴合成维生素B₁₂, 但可从膳食中获得维生素B₁₂。

八、钼

人体钼含量为0.00001% (重量), 其生物学半衰期为5天。无论植物、动物以及人类几乎所有生物, 均需此种元素。我国河南林县等食道癌高发区, 居民的粮食、血清、头发、指甲、尿以及土壤中含钼量均见降低, 用钼酸铵处理农作物后, 人群中食道癌发病率降低。食物中一般都含有钼, 肉类含量最高, 平均为2.06ppm、谷类为0.33ppm、蔬菜根部为0.25ppm, 而油脂内几乎不含有钼。一般成人每天摄入钼300μg, 如按40~60%的吸收率计算, 每天共吸收和进入人体内的钼为120~180μg。钼酸盐及食物中的钼多为水溶性的, 易被动物及人类吸收。食物中的硫酸盐、蛋白质摄入过多时, 却能减少胃肠道对钼的吸收。钼主要以阴离子(钼酸根)形式从肾脏排出体外。体内钼分布于全部组织及体液中。各器官和组织内的含钼量差别较小, 以肝脏和肾脏含量较高, 其他器官次之。

钼是人体黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶、亚硫酸氧化酶等的重要成分。钼对心血管疾病, 如动脉粥样硬化的发生和形成具有一定的影响。当机体内含钼量增多时, 黄嘌呤氧化酶(含有二个钼原子)活性增强, 可使缩醛磷脂(维持动脉壁弹性的必需物质之一)氧化, 造成动脉管壁坏死, 斑痕形成, 加之胆固醇沉积以保护损伤的内膜, 但其结果反而促成动脉粥样硬化。动物实验还表明, 低钼饲料(25μg/kg)可造成幼年动物生长不良, 黄嘌呤氧化酶活力下降; 钼过多可干扰铜的吸收和利用, 出现铜缺乏症状。因此, 补铜可以治疗钼中毒。

第三节 微量元素与中医临床

近年来, 对中药内微量元素的作用已经引起国内外学者的重视, 但深入而系统的分析尚未全面进行。中草药内所含有的微量元素不仅可以作为补充人体的必需的营养成分, 某些微量元素可能具有某种特殊的生物活性。从而对疾病的发生和发展以及临床治疗产生较大的影响。目前有些实验说明, 中医临床的某些病症如虚证, 与体内某些微量元素有一定的关系。因此, 熟悉微量元素的研究资料, 对中西结合研究具有重要意义。

一、微量元素锌、锰与中医肾的关系

中医学认为肾是机体生命之本, 肾所藏之精是构成人体的基本物质, 而肾精所化之气是体内功能活动的原动力。肾在整个生命活动中起着主导作用, 它决定人的生长、发育、衰老的全部过程。从近年来对微量元素对生理功能的研究结果来看, 可初步阐明, 有些微量元素可能是中医肾的物质基础之一。

《灵枢·经脉篇》记载,人始生,先成精”,是指人先天之精受于父母,父母藏精功能正常,才能有生殖能力。肾精充盈关系到生殖、生长、发育。而生殖、生长、发育又均与蛋白质的合成有密切关系。蛋白质的生物合成,又与DNA的复制, RNA的转录有密切关系。DNA复制、RNA的转录必需有DNA聚合酶、RNA聚合酶,它们都含有锌。当锌缺乏时上述酶的活性减低,甚至出现蛋白质合成障碍。锌、锰不足可导致性腺变性或功能紊乱,精子数目减少以至不孕。青少年缺锌会引起性成熟障碍,第二性征不出现。缺锰使孕妇乳汁分泌不足及习惯性流产。肾阳虚患者常伴有性腺功能减退,用补肾药物可使其恢复,与采用锌、锰制剂治疗效果是相一致的。人和动物精液中含锌量可达0.2%。可见,肾精的生殖功能与锌、锰的作用有一定的联系。《素问·上古天真论》记有,“肾气盛,齿更发长”。肾藏精功能失常则发脱齿摇,生长缓慢,筋骨痿软。在《素问·五脏生成篇》中有“肾之合骨也,其荣在发”的论述。从现代医学看来,内分泌系统对上述观点有一定的联系。锌是肾上腺皮质激素的成分,锰与甲状腺功能有关。上述二种微量元素又与垂体功能密切相关。缺乏锌、锰时则出现各内分泌腺激素减少,腺体变性,进而导致生长发育不良,甚至成为侏儒症,补锌、锰后可有不同程度的恢复。骨骼的发育主要是由内分泌素通过调节钙磷代谢而实现的。同时,锌、锰又可通过影响蛋白质合成而对骨骼的发育成长产生作用。缺乏锌、锰可引起骨骼生长缓慢或停滞、畸形及软化等。肾与发的生长、脱落、润泽亦有密切关系。动物缺锌则脱毛不荣,人缺锌引起的肠原性肢体的主要症状为脱发,用锌可治疗。何首乌含锌量较高,用其荣发可能是有一定根据的。

国内的研究表明,肾虚表现为垂体、甲状腺、肾上腺及性腺等功能低下;丘脑—垂体—肾上腺皮质激素系统功能低下,又发现垂体—甲状腺、垂体—性腺功能低下。肝、脾核酸含量下降,DNA合成和更新降低,以致影响DNA复制、RNA转录和蛋白质合成,这些表现均与锌锰缺乏所引起的病理变化是一致的。

机体的水代谢和气体交换与肾气的充盈有密切的关系。“肾主水”,肾的气化功能正常则开合有度。若肾气不足,则开合失常,引起水代谢障碍,如水肿、小便不利或多尿等症。慢性肾小球肾炎血钾水平下降,其他肾脏疾患和糖尿病患者尿锌排出增多。可见锌与水代谢有密切关系。“肾主纳气”,即只有肾气充沛才能进行正常的气体交换。锌对呼吸功能有较大的影响,缺锌可使碳酸酐酶(催化 $H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$)活性下降。垂体是含锰丰富的器官,锌是肾上腺皮质组成部分和功能单位,缺锌、锰势必引起垂体—肾上腺系统功能减退。慢性支气管炎(肾虚型)患者均有垂体—肾上腺系统的功能减退,支气管炎患者尚伴有低钾血症,补锌、锰可有不同程度的好转。补肾中药,如菟丝子、淫羊藿等含锌、锰都较高。

肾为元气之本,人体各脏腑需要充沛元气才能发挥正常功能和抗御外邪,元气衰惫则发生种种病变。锌参与机体的防御功能,体内锌储藏不足时淋巴系统萎缩,细胞免疫和体液免疫异常。缺锌可引起胸腺、脾脏萎缩,T细胞明显减少,淋巴细胞转化率低下。肾虚时出现T细胞比值、淋巴细胞转化率、IgA、IgG以及网状内皮系统吞噬功能低下。通过补肾治疗,上述低下改变可获明显提高。如补骨脂、肉桂、仙茅及锁阳等补肾中药均可提高血细胞指数,促进淋巴细胞转化,提高巨噬细胞吞噬能力,促进免疫球蛋白的形成,而上述作用与锌锰的生理作用是一致的。肾与锌、锰的生理功能可能极为密切。补肾中药锌、锰的含量,如下表:

表18-7 部分补肾中药锌、锰的含量(μg/g)

中 药	锌	锰	中 药	锌	锰
补骨脂	768	430	山茱萸	256	308
肉苁蓉	228	206	社 仲	81	1760
枸杞子	360	700	。肉 桂	274	11100
仙 茅	345	400	女贞子	495	289
淫羊藿	270	17000	菟丝子	244	755
何首乌	421	512	锁 阳	105	450
熟 地	220	458	续 断	180	475

二、阴虚、阳虚患者血清中的微量元素

阴虚及阳虚病人，虽以内分泌疾病为多，但也有其他系统的疾病。按现代医学诊断分类，阴虚病例中有甲状腺功能亢进、柯兴氏综合征及糖尿病等。阳虚病例中有甲状腺功能减退、阿狄森氏病、席汉氏综合征、原发性醛固酮增多症、急性心肌梗塞及慢性支气管炎等。从下表18-8可以看出，阴虚、阳虚、病人血清中铜含量明显升高，与正常人相比均有非常显著性的差异；阴虚病例的铜含量比阳虚病例升高更为明显。阴虚和阳虚病人锌/铜的比值均明显降低，与正常组相比有非常显著性差异，阴虚组锌/铜比值降低较阳虚组更为明显，两组比较有显著差异。从表18-8中还可观察到阴虚病例中铁含量明显升高，而阳虚病例中的溴含量比正常组、阴虚组明显下降。虚证患者有微量元素水平异常改变，并与中医辨证分型有一定的关系。

表18-8 正常人与阴虚、阳虚病人血清中微量元素含量 ($\mu\text{mol/L}$) 及 Zn/Cu比值的比较*

微量元素	正常人组	阳虚组	阴虚组
K	3632.4 \pm 739.3(24)	3837 \pm 584(31)	3709 \pm 690.7(25)
Ca	1970.3 \pm 348.7(31)	1970.3 \pm 348.4(46)	2120 \pm 349.7(30)
Fe	24.5 \pm 7.3(33)	25.2 \pm 8.6(51)	32.9 \pm 11.6(36)***
Cu	17.6 \pm 2.2(33)	19.8 \pm 3.9(51)**	23.9 \pm 6.0(36)***
Zn	14.8 \pm 2.3(33)	13.8 \pm 3.8(51)	13.9 \pm 3.1(36)
Br	54.1 \pm 9.4(33)	46.9 \pm 11.9(51)**	54 \pm 18.5(36)
Zn/Cu	0.88 \pm 0.16(33)	0.72 \pm 0.19(51)**	0.62 \pm 0.17(36)***

表内数据为平均值 \pm 标准差；括弧内数字为实际测定的人数；**表示该项均值与正常人组相比有非常显著差异， $P < 0.01$ ；***表示该项均值与正常人组相比有非常显著差异， $P < 0.001$ 。

三、虚证（风湿病）的微量元素

风湿病患者中有系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)，按中医辨证参考标准分为阴虚(包括气阴两虚)、阳虚(包括气虚)，其血清中微量元素的含量，如下表18-9所示。风湿病阴虚患者血清锌降低，铜升高，锌/铜比值下降；阳虚患者则相反。已知锌/铜比值有助于诊断多种疾病，观察疾病的活动情况及预后。锌、铜的变化亦能作为风湿病阴虚及阳虚辨证的辅助客观依据。但应指出，不分病种笼统测虚证(风湿病)患者与正常人对照组微量元素含量($\mu\text{mol/L}$)

表18-9 虚证(风湿病)患者与正常人对照组微量元素含量 ($\mu\text{mol/L}$) 的比较

	例数	Zn	Cu	Zn/Cu	Pb	
正常对照组	35	39.0 \pm 12.8	25.1 \pm 6.7	1.6 \pm 0.5	1.66 \pm 1.10	
阴 虚	SLE	13	26.7 \pm 14.4**	34.6 \pm 10.8**	0.8 \pm 0.3**	1.41 \pm 1.05
	RA	13	23.9 \pm 11.4***	34.7 \pm 8.0***	0.8 \pm 0.3***	1.34 \pm 1.33
	共计	26	25.2 \pm 12.9***	34.6 \pm 9.3***	0.8 \pm 0.3***	1.38 \pm 1.17
阳 虚	SLE	4	45.7 \pm 8.6 $\Delta\Delta\Delta$ *	15.5 \pm 7.2 $\Delta\Delta\Delta$ *	4.0 \pm 2.8 $\Delta\Delta\Delta$ **	1.61 \pm 0.71
	RA	13	57.9 \pm 12.7 $\Delta\Delta\Delta$ **	19.2 \pm 12.6 $\Delta\Delta\Delta$	4.5 \pm 2.8 $\Delta\Delta\Delta$ ***	1.13 \pm 0.79
	共计	17	54.9 \pm 12.3 $\Delta\Delta\Delta$ **	18.3 \pm 11.4 $\Delta\Delta\Delta$ *	4.4 \pm 2.7 $\Delta\Delta\Delta$ **	1.24 \pm 0.78

1. 阴虚、阳虚与正常人比较：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$
2. 阴虚与阳虚组比较： $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ ， $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

证的微量元素变化, 因影响因素过多, 很可能由不同观察组因选择病种不同而结论不一。如辨病与辨证相结合更符合临床实践。

类风湿性关节炎是一种以关节病变为主的全身性疾患, 其发病原因尚无定论, 临床口服锌及铜络合物治疗也取得了一定疗效。中医辨证分三型。行痹型: 主要表现为关节疼痛走串, 遇风冷加重, 肢体挛急, 屈伸不利。着痹型: 表现肢体沉重或麻木不仁, 关节疼痛或肿胀, 屈伸不利。痛痹型: 关节疼痛固定剧烈, 遇寒加重。

表18-10 100例类风湿患者头发7种微量元素与正常人的比较 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$, ppm)

元 素	类风湿患者		正常成年人		较正常值		P 值
	波动范围	含量值	波动范围	含量值	高	低	
Se	0.32~1.30	0.73±0.017	0.30~1.2	0.6±0.25	↑		<0.001
Mn	0.40~6.35	1.93±0.12	0.20~6.5	1.6±1.0	↑		<0.01
Cr	0.14~6.0	1.80±0.095	0.08~6.0	0.8±0.60	↑		<0.001
Zn	75~275	157±22.0	70~80	130±40	↑		<0.001
Fe	5.0~44	15.48±1.12	10~90	30±15.0		↓	<0.001
Cu	6.0~22.0	9.51±0.22	6~10	11±5.0		↓	<0.001
Ni	1.2~10.5	1.069±0.08	0.4~5.0	1.5±1.1		↓	<0.001

四、中药的微量元素

近年来, 随着对人体微量元素研究的进展, 中草药的微量元素研究, 也日益被人们所关注。它以旺盛

表18-11 洞经中药锌、铜、铁含量测定 ($\mu\text{g/g}$)

	名 称	微量元素含量				名 称	微量元素含量		
		Zn	Cu	Fe			Zn	Cu	Fe
补 血 药	当 归	21.8	8	500	滋 阴 药	女 贞 子	35.3	11.35	190
	丹 参	28.7	14.3	614		麦 冬	10.4	2.7	119.4
	地 黄	11.4	4.8	438		北 沙 参	17.3	11.0	130.9
	川 芎	18.6	10.6	227.5		补 气 健 脾 药	党 参	17.7	5.23
	鸡血藤	10	2.7	31.0	茯 苓		6.8	2.0	18.8
	紫河车	25.2	11.1	364.4	白 术		37.9	17.7	170.8
活 血 药	蒲 黄	34.6	12.1	720.3	黄 芪	18.6	9.0	316.9	
	五灵脂	43.1	10.8	666.3	甘 草	9.97	4.9	108.8	
	荆三棱	31.2	2.1	104	黄 精	218.7	4.7	290	
	莪 术	110.6	7.6	101.5	其 它	昆 布	16.4	8.7	373.5
茺蔚子	25.2	11.1	354.5	海 藻		12.1	3.95	478.5	
温 肾 药	肉 桂	11.0	5.25	71.9		穿山甲	132.3	11.3	255
	巴戟天	78.8	13.0	1081.5		龙 骨	61.8	11.3	1030.5
	淫羊藿	17.8	6.03	420		牡 蛎	11.8	6.1	—
	附 子	16.9	9.3	262.5		海 螵 蛸	—	6.7	32.4
	蛇床子	46.2	10.0	415		珍 珠 母	11.4	5.85	313.9
	枸杞子	17.5	11.3	83.4		广木香	24.9	15.8	240
补 肾	覆盆子	39.3	8.6	98.1		神 曲	25	4.02	64
	菟丝子	25.9	7.7	550		麦 芽	32	5.7	99.5
	五味子	92.6	42.5	664	鸡内金	27.6	29.2	356.2	

的生命力为中医药学又开拓了一个崭新的领域。以调经中药表18-11为例,可初步阐明微量元素与月经有关疾病的关系。巴戟天、当归的铁含量较高,黄精、莪术、五味子等锌含量较高,五味子、丹参等铜含量亦较高,当归补血汤大补气血,其方剂组成中当归、黄芪铁含量较高,临床用于治疗贫血效果显著。调理月经常用当归、巴戟天、女贞子等滋补肝肾,或用黄精、黄芪、白术健脾以滋肾之源,可能与补锌有关。表18-11所列的中药均含有一定量的铜,它参与造血过程及加速血红蛋白及叶啉的合成,铜对月经失调的治疗可能也有密切的关系。

(一) 治疗糖尿病常用中药的微量元素含量

近年来认为糖尿病的发病与微量元素有关,提出平衡环境疗法,如用铬、锌等微量元素治疗。常用中药微量元素含量见表18-12。

表18-12 治疗糖尿病常用中药的微量元素含量比较

药名	铜	锌	铁	钴	镍	锰	铬	钾	镁	钙
	ppm							%		
生地	4.17	8.81	316.2	0.42	3.19	11.68	0.84	0.40	0.11	0.12
山药	7.96	10.18	121.3	0.56	1.18	7.44	0.08	0.54	0.11	0.15
山茱萸	6.74	6.62	534.6	0.96	1.22	19.22	3.43	0.67	0.16	0.49
茯苓	2.72	2.96	38.2	0.16	未检出	7.62	未检出	0.36	0.14	0.14
丹皮	5.15	6.56	37.0	0.77	1.48	10.44	0.32	0.24	0.14	0.91
泽泻	20.16	24.10	40.7	0.38	1.22	21.54	0.38	0.50	0.14	0.33
葛根	2.91	3.28	7.8	1.20	2.54	12.13	0.52	0.14	0.38	1.22
花粉	3.76	6.65	27.8	0.58	1.10	9.92	0.22	0.27	0.10	0.25
麦冬	3.58	4.30	100.1	0.38	0.98	6.65	0.48	0.48	0.06	0.12
五味子	5.27	17.89	264.0	0.56	1.21	64.10	0.54	0.73	0.16	0.16
太子参	5.61	15.48	226.0	0.57	1.78	33.96	0.50	0.40	0.17	0.20
黄芪	8.60	16.96	268.1	0.46	4.75	16.35	0.41	0.36	0.14	0.14
黄精	2.22	17.69	153.7	0.34	0.78	18.57	0.20	0.10	0.12	0.48
甘草	0.37	0.32	9.9	1.16	2.01	3.66	0.37	0.26	0.32	1.56
知母	4.07	21.28	111.4	1.00	2.10	5.80	0.18	0.22	0.09	0.89
元参	8.34	7.75	328.1	0.58	1.14	28.72	0.54	0.28	0.24	0.26
生石膏	36.52	12.84	359.4	25.09	20.14	10.93	3.63	0.05	0.04	—
苍术	5.95	20.92	103.4	1.19	2.15	10.73	0.63	0.34	0.10	1.94
鸡内金	25.90	15.38	231.2	0.30	0.86	3.56	0.58	0.005	0.03	0.05
扁豆	7.42	19.00	71.10	0.48	3.42	24.47	0.38	0.72	0.30	0.03
麦芽	6.82	24.70	195.5	0.38	0.92	31.98	0.40	0.24	0.16	0.12

由上表可以看出,六味地黄丸方剂中的泽泻、生地、山茱萸、丹皮中含锰量较高,山茱萸含铬较高,泽泻含锌较高。六味地黄丸对治疗糖尿病有一定的疗效,可能与其中的铬、锌、锰含量较高有关。已故老中医施今墨治疗糖尿病的经验方:黄芪、山药、苍术、元参,其中苍术、元参含锰、锌、铜量较高。又如,治疗糖尿病的常用方剂玉泉散中的五味子、葛根、花粉含锰量也较高,五味子则含锌量较高。表18-12中的

药物是治疗糖尿病的常用药物，为今后探讨治疗糖尿病的作用原理提供了理论依据。

(二) 六味地黄丸与桂附八味丸微量元素含量的分析比较

六味地黄丸的药物组成为：熟地、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮，为经典的补肾阴之方剂。

桂附八味丸的药物组成为：熟地、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、肉桂、附子为补肾阳方剂。

见表18-13。

表18-13

桂附八味丸和六味地黄丸微量元素含量比较 (ppm)

	桂 附 八 味 丸	六 味 地 黄 丸	P 值
Zn	24.694±2.053	16.322±0.845	<0.001
Cu	3.772±0.265	2.350±0.160	<0.001
Mn	68.202±5.644	42.192±2.373	<0.001
Al	265.622±24.280	190.344±13.107	<0.001
Sr	21.124±1.990	4.174±0.385	<0.001
Mo	4.178±0.329	3.590±0.117	<0.01
Ti	3.780±0.806	1.168±0.464	<0.001
Ni	0.982±0.210	0.662±0.041	<0.01
Ba	9.228±0.080	5.572±0.425	<0.001
Ca	2204.872±176.759	1341.536±100.001	<0.001
Co	0.702±0.089	0.508±0.016	<0.01
Mg	*783.360±75.469	671.462±27.756	<0.02
V	0.368±0.046	0.224±0.015	<0.001
Be	0.348±0.062	0.336±0.034	>0.7
Cd	0.242±0.098	0.192±0.034	>0.3
Cr	4.742±1.636	3.588±0.420	>0.3
Fe	2790.874±403.728	2800.104±380.752	>0.7
Pb	2.124±0.449	1.940±0.366	>0.5

* 除该组样品数目为4外，其余各组样品数均为5。

从上表可以看出，除铍(Be)、镉(Cd)、铬(Cr)、铁(Fe)及铅(Pb)此五种元素含量无显著差异外，其余13种元素的含量均有非常显著的差异。而且桂附八味丸的上述元素含量显著高于六味地黄丸。其中含量高50%以上的元素有钡(Ba)、钙(Ca)、铜(Cu)、锰(Mn)、镍(Ni)、锶(Sr)、钛(Ti)、钒(V)和锌(Zn) 9种，尤以锶和钒的含量为高，分别为六味地黄丸含量的5倍和3倍以上，提示这些含量差别显著的微量元素或许正是补肾阴药与补肾阳药之所以有不同药效的物质基础之一。

中药所含的微量元素，严格地说，即使同一种药，其中微量元素的含量，因产地不同，采集季节不一，所用检样不同，其含量也有差异。表18-15所列资料摘自日本生药杂志，以供参考。

表18-14

头发和血液中微量元素含量比较

元素名称	头 发			血 液		
	百 岁 组	对 照 组	P 值	百 岁 组	对 照 组	P 值
	均值±标准差 (检品数)	均值±标准差 (检品数)		均值±标准差 (检品数)	均值±标准差 (检品数)	
铁	23.174±13.351 (61)	60.052±70.788 (27)	<0.01	292.800±172.301 (20)	319.430±112.397 (41)	>0.05
锰	9.563±9.781 (61)	15.600±10.033 (27)	<0.01	—	—	
钙	1065.902±404.373 (61)	1385.185±463.516 (27)	<0.01	41.750±18.954 (20)	37.707±22.607 (41)	>0.05
镁	110.106±48.834 (61)	144.546±67.412 (27)	<0.05	27.700±10.912 (20)	28.244±11.157 (41)	>0.05
钴	3.722±1.733 (61)	4.553±1.937 (27)	>0.05	—	—	
氟	0.583±0.252 (12)	0.594±0.259 (13)	>0.05	—	—	
钼	0.114±0.083 (57)	0.098±0.053 (16)	>0.05	—	—	
钡	8.404±2.876 (61)	3.845±1.458 (27)	<0.01	—	—	
镉	0.338±0.137 (12)	0.257±0.041 (3)	>0.05	—	—	
铜	12.326±2.950 (61)	13.242±5.816 (27)	>0.05	0.840±0.475 (20)	1.026±1.525 (41)	<0.01
钨	0.083±0.029 (39)	0.076±0.022 (8)	>0.05	—	—	
铈	156.039±26.704 (61)	157.564±21.169 (27)	>0.05	5.535±3.166 (20)	4.878±1.952 (41)	>0.05
钪	0.094±0.026 (59)	0.096±0.031 (27)	>0.05	—	—	
镍	0.273±0.058 (51)	0.218±0.076 (21)	>0.05	—	—	
钕	0.107±0.063 (43)	0.087±0.037 (18)	>0.05	—	—	
硒	0.388±0.263 (68)	0.402±0.374 (31)	>0.05	0.095±0.033 (11)	0.079±0.022 (15)	>0.05

表18-15

中草药中微量元素含量

编号	种类	Cr(ppm)	Mn(ppm)	Fe(ppm)	Ni(ppm)	Cu(ppm)	Zn(ppm)	Cd(ppm)	Pb(ppm)
1	猪苓	0.9	10.7	200	0.9	6.5	8.4	0.96	0.2
2	茯苓	0.8	6.7	28	—	1.0	2.7	—	—
3	麻黄	—	33.3	120	—	3.2	12.1	—	—
4	熊胆	—	791	280	—	4.5	31.6	0.13	—
5	薏苡仁	—	56.8	96	0.5	6.8	35.5	—	4.6
6	南蛮毛	1.9	141	1.200	2.0	11.3	55.1	—	2.3
7	香附子	—	64	47	2.9	47.8	—	0.42	0.6
8	槟榔子	—	32.6	45	—	13.2	11.7	—	—
9	半夏	—	10.4	56	—	1.7	15.1	0.06	—
10	万年青	—	9.5	40	1.0	8.4	27.4	—	—
11	山归来	1.0	25.4	320	—	4.5	9.0	—	0.4
12	山药	—	8.7	23	1.1	4.9	11.2	0.16	—
13	缩砂	—	626	78	3.1	9.6	92.6	—	0.5
14	伊豆缩砂	—	215	32	0.7	6.6	28.0	—	—
15	白豆蔻	—	263	580	0.4	7.1	—	—	4.0
16	小豆蔻	—	271	160	—	8.3	590	—	1.0
17	郁金	—	285	430	1.1	6.9	62.1	—	—
18	莪术	2.5	11630	220	—	11.9	259	1.21	1.6
19	生姜	0.9	335	71	1.2	4.9	20.9	0.22	—
20	山茶	—	412	210	6.2	2.6	—	0.11	4.1
21	草豆蔻	—	287	3.3	1.6	10.4	36.2	0.13	—
22	益智	—	423	180	1.5	8.4	—	—	1.2
23	干姜	0.7	375	570	1.6	5.5	26.7	—	—
24	黑胡椒	—	13.6	54	3.7	28.0	—	0.18	—
25	白胡椒	—	42.2	80	2.4	57.3	—	0.45	1.6
26	桑白皮	—	24.7	120	—	0.9	5.4	0.07	—
27	无花果	—	48.2	34	2.6	15.0	20.7	0.06	—
28	细辛	0.4	103	1.000	2.5	7.9	53.9	0.73	1.1
29	虎杖根	—	41.2	10400	2.3	36.1	15.9	0.19	1.0
30	大黄	0.5	52.2	70	1.9	1.9	8.4	0.20	—
31	何首乌	3—	5.6	420	1.0	2.9	36.9	0.09	1.3
32	牛膝	1.7	83.2	610	0.7	5.3	7.9	0.90	—
33	蕃杏	0.9	523	1.600	3.0	13.2	116.6	—	—
34	牡丹皮	0.8	57.9	310	—	5.1	15.1	—	—
35	芍药	—	22.4	48	2.2	8.7	23.3	0.39	0.4
36	升麻	1.1	43.2	620	1.0	5.9	9.3	0.17	—
37	木通	0.8	219	88	2.2	6.9	7.2	—	1.4
38	防己	—	26.6	220	—	22.7	24.4	—	1.6
39	五味子	1.4	93.0	300	2.1	6.8	24.5	—	0.3
40	和厚朴	0.9	53.5	320	—	4.5	7.3	0.10	1.2
41	肉豆蔻	—	62.9	21	—	10.5	9.1	—	—
42	桂皮	—	390	34	—	3.8	7.5	0.07	—
43	黑文字	—	43.5	43	—	2.1	13.9	0.08	1.7
44	白屈菜	—	112	570	1.2	11.4	47.9	—	0.8
45	延胡索	—	24.0	73	0.6	5.1	29.8	0.21	—
46	覆盆子	—	287	78	4.6	8.9	25.7	—	—
47	地榆	1.3	46.0	490	2.7	6.2	61.2	0.09	—
48	椴皮	—	8.5	62	0.8	4.3	3.5	1.0	3.7

续表

编号	种类	Cr(ppm)	Mn(ppm)	Fe(ppm)	Ni(ppm)	Cu(ppm)	Zn(ppm)	Cd(ppm)	Pb(ppm)
49	木瓜	—	5.6	61	—	5.8	16.1	0.06	0.2
50	藤榴	0.4	145	213	1.1	4.4	29.0	—	—
51	槐花	—	24.6	160	3.8	15.6	29.3	—	—
52	甘草	—	7.1	250	—	6.6	11.8	—	0.3
53	葛根	—	6.9	64	3.4	4.6	29.4	0.59	—
54	老鹤草	—	144	718	2.9	14.6	215	0.50	1.0
55	橙皮	—	206	170	1.8	6.4	—	0.16	0.6
56	陈皮	1.1	7.7	4.3	—	2.1	7.2	—	0.2
57	黄柏	—	8.6	39	0.3	4.3	20.4	—	—
58	吴茱萸	—	64.9	23	—	13.9	17.2	—	—
59	山椒	1.5	33.7	64	1.4	7.4	20.9	0.13	1.4
60	枳实	0.5	10.1	71	0.6	6.0	19.9	—	—
61	北美远志	0.6	15.2	260	—	10.0	26.3	0.92	—
62	赤芽	0.4	179	230	—	4.5	21.4	0.43	11.2
63	大枣	—	4.0	130	—	2.5	12.1	—	—
64	白榕花	2.3	32.4	1.700	3.1	7.2	29.1	—	—
65	丁子	—	1.220	115	—	5.8	13.5	—	—
66	人参	0.4	90.0	45	2.8	7.5	16.1	0.13	—
67	蒿本	4.6	70.9	690	3.1	10.4	101.3	0.28	0.3
68	当归	—	105	860	1.9	7.8	37.9	—	—
69	茴香	2.8	58.2	2.000	2.6	14.1	31.3	—	0.8
70	独活	4.0	59.0	870	0.9	19.0	64.8	0.39	—
71	浜防风	—	—	47	—	3.6	8.3	—	—
72	川芎	—	20.1	250	—	3.9	11.0	0.83	—
73	连翘	—	—	96	—	4.4	2.9	—	—
74	龙胆	0.1	40.8	400	3.6	13.1	48.9	—	—
75	紫根	4.0	103	2.200	3.1	15.9	21.0	—	—
76	黄芩	0.4	99.6	200	—	12.0	18.9	—	—
77	夏枯草	2.0	123	1.600	2.6	8.0	42.0	0.06	1.2
78	荆芥	1.7	8.9	2.200	1.1	12.3	36.7	—	—
79	益母草	—	26.2	270	0.7	7.3	14.1	0.28	3.1
80	香薷	—	426	330	1.6	7.2	38.5	—	0.8
81	紫苏叶	1.8	293	890	3.2	20.9	46.7	—	1.6
82	薄荷叶	0.6	181	360	0.3	8.0	29.9	—	0.9
83	玄参	—	44.2	370	—	8.3	100.9	—	0.6
84	车前草	0.8	63.7	710	—	15.1	41.2	0.14	—
85	车前子	—	28.1	200	1.3	18.5	50.5	0.11	—
86	钩藤钩	—	49.6	38	0.4	8.3	44.0	0.58	—
87	山梔子	—	42.3	359	1.6	9.6	14.4	—	0.7
88	忍冬	—	97.7	330	0.5	9.9	75.4	—	2.1
89	金银花	0.5	61.5	400	3.3	12.7	22.7	—	4.2
90	败酱根	0.2	37.7	420	0.5	7.1	58.0	—	—
91	木别子	—	17.2	59	—	6.8	16.6	—	—
92	沙参	0.9	69.7	480	5.9	12.9	130	0.22	—
93	桔梗	—	28.9	220	0.5	8.0	16.2	0.04	0.8
94	艾叶	1.4	227	610	2.3	17.2	43.7	0.83	1.4
95	白术	1.4	50.1	210	2.7	14.9	64.2	0.32	0.1
96	苍术	—	23.6	290	0.8	9.1	31.7	—	1.7

续表

编 号	种 类	Cr(ppm)	Mn(ppm)	Fe(ppm)	Ni(ppm)	Cu(ppm)	Zn(ppm)	Cd(ppm)	Pb(ppm)
97	菊花	—	112	380	1.0	17.5	27.3	0.53	1.4
98	荷根	—	112	660	1.0	35.4	48.5	—	0.9
99	木香	1.8	43.0	940	2.4	34.2	23.0	—	0.4
100	茵陈蒿	—	126	120	2.1	12.0	40.5	0.10	2.9

五、寿命与微量元素

近20多年来,人们逐渐重视微量元素与健康 and 疾病的关系,一些研究结果表明,某些微量元素,如钴、锰、硒、锌、铬等,摄入不足则导致心、脑血管疾病的高发;另一些元素,如镉、铜等摄入过多,也会引起类似的后果。还发现锰、镍摄入过多或硒、钼摄入不足都能导致肿瘤的多发。心、脑血管疾病和肿瘤等是影响老年人健康的主要疾病,也是致衰、短命的因素。因此,在研究长寿地区性因素时,已开始重视微量元素的作用。

长寿地区主食大米和小麦以富含必需微量元素硒(以ppm计算,黄豆 0.26 ± 0.18 、小麦为 0.15 ± 0.04 、大米 0.11 ± 0.03 ,及低镉为特征,其中大豆中含硒量为北京郊区的2.3倍,比克山病地区高7.3倍。人体微量元素有随着年龄增加而下降的趋势,但长寿者(百岁老人)体内必需微量元素则维持在一个相对较高的水平(相当于60~70岁健康人含量)。百岁老人头发中有相对富锰(高于国内健康人的6倍)、富硒和低镉的特点。血锌为553.5ppm,血铜为84ppm,血硒比一般健康人高3倍。镉不仅是有害的微量元素,并对锌、硒及铁有拮抗作用,低镉无疑对健康与长寿有良好作用。长寿地区的自然环境和长寿老人体内有一优越的微量元素谱,它可以起到防衰防老、预防心血管疾病及肿瘤的作用,这也可能是决定长寿具有地区性的一个重要自然因素。

〔附录〕

一、常用人体检验参考数值及新旧单位换算表

常用人体检验参考值及新旧单位换算表

组 分	旧制单位	旧→新系数	法定单位	新→旧系数	Mr [®] 或 Ar [®]	参 考 值	
						旧 制	新制单位
血 液							
红细胞数	10 ⁶ / mm ³	1	10 ¹² /L	1		男 4.0~5.5×10 ⁶ / mm ³ 女 3.5~5.0×10 ⁶ / mm ³	4.0~5.5×10 ¹² /L 3.5~5.0×10 ¹² /L
血红蛋白	g/dl	10	g/L	0.1		男 12~16g/dl 女 11~15g/dl	120~160g/L 110~150g/L
红细胞平均血红蛋白	μg	1	pg	1		29.36±3.43μg	29.36±3.43pg
红细胞平均体积	μm ³	1	fl	1		93.28±9.80μm ³	93.28±9.80fl
白细胞数	mm ³	0.001	10 ⁹ /L	1000		4000~10000/mm ³	4~10×10 ⁹ /L
嗜酸粒细胞直接计数	mm ³	0.001	10 ⁹ /L	1000		50~300/mm ³	0.05~0.30×10 ⁹ /L
血小板数	mm ³	0.001	10 ⁹ /L	1000		100000~300000/ mm ³	100~300×10 ⁹ /L

血 液 化 学

全血:							
葡萄糖	mg/dl	0.0555	mmol/L	18.02	180.158	70~100mg/dl	3.9~5.6mmol/L
尿素	mg/dl	0.1665	mmol/L	6.006	60.0554	19~42mg/dl	3.2~7.0mmol/L
尿素氮	mg/dl	0.3570	mmol/L	2.801	N=14.007	9~20mg/dl	3.2~7.0mmol/L
非蛋白氮	mg/dl	0.7139	mmol/L	1.401	N=14.007	20~35mg/dl	14.3~25.0mmol/L
尿酸	mg/dl	59.484	μmol/L	0.0168	168.112	2~4mg/dl	119~238μmol/L
肌酐	mg/dl	88.402	μmol/L	0.0113	113.119	1~2mg/dl	88~177μmol/L
肌酸	mg/dl	76.26	μmol/L	0.0131	131.134	3~7mg/dl	230~530μmol/L
丙酮酸	mg/dl	113.555	μmol/L	0.0088	88.063	0.4~1.23mg/dl	45~140μmol/L
氨: 纳氏法	μg/dl	0.5872	μmol/L	1.703	NH ₃ = 17.030	10~60μg/dl	6~35μmol/L
酚-次氯酸盐法	μg/dl	0.5872	μmol/L	1.703	NH ₃ = 17.030	46~139μg/dl	27~82μmol/L
氧分压	mmHg	0.1333	kPa	7.5006		85~100mmHg	11~13kPa
二氧化碳分压	mmHg	0.1333	kPa	7.5006		34~45mmHg	4.5~6.0kPa
碱剩余(BE)	mEq/L	1	mmol/L	1		±3mEq/L	±3mmol/L
缓冲碱(BB)	mEq/L	1	mmol/L	1		42mEq/L	42mmol/L
标准碳酸氢盐	mEq/L	1	mmol/L	1		25±3mEq/L	25±3mmol/L
实际碳酸氢盐	mEq/L	1	mmol/L	1		24±2mEq/L	24±2mmol/L
血浆:							
二氧化碳结合力	容积%	0.44927	mmol/L	2.226		50~70容积%	23~31mmol/L
	mEq/L	1	mmol/L	1		23~31mEq/L	23~31mmol/L
丙酮	mg/dl	172.2	μmol/L	0.0053	58.0798	<2mg/dl	<334μmol/L
纤维蛋白原	g/dl	10	g/L	0.1		0.2~0.4g/dl	2~4g/L
血清:							
钠(Na ⁺)	mEq/L	1	mmol/L	1		136~145mEq/L	136~145mmol/L
	mg/dl	0.4350	mmol/L	2.299	22.9838	310~330mg/dl	135~144mmol/L

续表

组 分	旧制单位	旧→新 系 数	法定单位	新→旧 系 数	Mr或Ar	参 考 值	
						旧 制	新制单位
钾(Ka ⁺)	mEq/L	1	mmol/L	1		3.5~5.3mEq/L	3.5~5.3mmol/L
	mg/dl	0.2558	mmol/L	3.910	39.098	14~20mg/dl	3.6~5.1mmol/L
钙(Ca ²⁺)	mEq/L	0.5	mmol/L	2		4.5~5.5mEq/L	2.2~2.7mmol/L
	mg/dl	0.2495	mmol/L	4.008	40.08	9~11mg/dl	2.2~2.7mmol/L
磷(无机)							
成人	mg/dl	0.3229	mmol/L	3.097	P=30.974	3.0~5.0mg/dl	1.0~1.6mmol/L
儿童	mg/dl	0.3229	mmol/L	3.097		4.0~6.0mg/dl	1.3~1.9mmol/L
蛋白结合磷	μg/dl	78.80	nmol/L	0.0127	126.904	4~8μg/dl	315~630nmol/L
铁(Fe ³⁺)	μg/dl	0.1791	μmol/L	5.585	55.847	60~150μg/dl	11~27μmol/L
铜(Cu ²⁺)	μg/dl	0.1574	μmol/L	6.355	63.546	90~124μg/dl	14~19μmol/L
镁(Mg ²⁺)	mg/dl	0.4114	mmol/L	2.431	24.305	2~3mg/dl	0.8~1.2mmol/L
锌(Zn ²⁺)	μg/dl	0.1530	μmol/L	6.538	65.38	716±60μg/dl	109±9.2μmol/L
铅(Pb ²⁺)	μg/dl	0.0483	μmol/L	20.72	207.2	30~50μg/dl	1.4~2.4μmol/L
氯化物(Cl ⁻)	mEq/L	1	mmol/L	1		98~106mEq/L	98~106mmol/L
	mg/dl	0.2821	mmol/L	3.545	35.453	Cl ⁻ 355~376mg/dl	100~106mmol/L
总胆红素	mg/dl	17.10	μmol/L	0.0585	584.671	0.1~1.0mg/dl	1.7~17μmol/L
直接反应胆红素	mg/dl	17.10	μmol/L	0.0585	584.671	0~0.4mg/dl	0~7μmol/L
血脂:							
胆固醇	mg/dl	0.0259	mmol/L	38.67	386.660	110~230mg/dl	2.8~6.0mmol/L
磷脂	mg/dl	0.0129	mmol/L	77.435	以 P×25计	130~250mg/dl	1.7~3.2mmol/L
甘油三脂	mg/dl	0.0113	mmol/L	88.545	885.445	20~110mg/dl	0.23~1.24mmol/L
总蛋白	g/dl	10	g/L	0.1		6.0~8.0g/dl	60~80g/L
白蛋白	g/dl	10	g/L	0.1	≈69000	3.5~5.5g/dl	35~55g/L
球蛋白	g/dl	10	g/L	0.1		2.0~2.9g/dl	20~29g/L
免疫球蛋白:							
IgC	mg/dl	0.01	g/L	100		600~1600mg/dl	6~16g/L
IgA	mg/dl	0.01	g/L	100		20~500mg/dl	0.2~5.0g/L
IgM	mg/dl	0.01	g/L	100		60~200mg/dl	0.6~2.0g/L
IgD	mg/dl	10	mg/L	0.1		0.1~0.4mg/dl	1~4mg/L
IgE	mg/dl	10	mg/L	0.1		0.01~0.09mg/dl	0.1~0.9mg/L
甲胎球蛋白	ng/ml	1	μg/L	1		0~30ng/ml	0~30μg/L
肌红蛋白	ng/dl	0.0585	nmol/L	17.100	17100	6~85ng/ml	0.4~5.0nmol/L

骨 髓

骨髓液有核细胞数	mm ³	0.001	10 ⁹ /L	1000		10000~100000/mm ³	10~100×10 ⁹ /L
----------	-----------------	-------	--------------------	------	--	------------------------------	---------------------------

尿

肌肝	mg/d [⊙]	0.0088	mmol/d	113.119	113.119	700~1500mg/d	6.2~13.2mmol/d
肌酸(成人)	mg/d	7.626	μmol/d	0.1311	131.134	0~200mg/d	0~1525μmol/d
尿素	g/d	16.651	mmol/d	0.0601	60.0554	21.5~32.2g/d	360~540mmol/d
尿素氮	g/d	35.697	mmol/d	0.0280	N=14.007	10~15g/d	360~540mmol/d
尿酸	mg/d	0.0059	mmol/d	168.1	168.112	400~1000mg/d	2.4~5.9mmol/d
氯化物(Cl)	g/d	28.206	mmol/d	0.0354	35.453	10~15g/d	280~420mmol/d
钠(Na ⁺)	g/d	43.50	mmol/d	0.0230	22.9898	3~5g/d	130~220mmol/d
钾(K ⁺)	g/d	25.58	mmol/d	0.0391	39.098	2~4g/d	51~102mmol/d
钙(Ca ²⁺)	mg/d	0.0250	mmol/d	40.08	40.08	100~300mg/d	2.5~7.5mmol/d

续表

组 分	旧制单位	旧→新 系 数	法定单位	新→旧 系 数	Mr或Ar	参 考 值	
						旧 制	新制单位
磷(无机)	mg/d	0.0323	mmol/d	30.974	P=30.974	700~1500mg/d	23~48mmol/d
铅(Pb ²⁺)	mg/L	4.826	μmol/L	0.2072	207.2	0.08mg/L	0.39μmol/L
汞(Hg ²⁺)							
双硫腺热消化法	μg/L	4.985	nmol/L	0.2006	200.59	50μg/L	250nmol/L
蛋白沉淀法	μg/L	4.985	nmol/L	0.2006	200.59	10μg/L	50nmol/L
钾(无机)	mg/L	13.35	μmol/L	0.0749	74.9216	0.135~0.139mg/L	1.8~1.9μmol/L
δ氨基酮戊酸②	mg/L	7.626	μmol/L	0.1311	131.129	6mg/L	45.8μmol/L
尿胆原	mg/d	1.687	μmol/d	0.5927	592.734	0~3.5mg/d	0~5.9μmol/L
5-HIAA	mg/d	5.230	μmol/d	0.1912	191.186	2~10mg/d	10~52μmol/d

粪

粪(尿)胆原	mg/d	1.687	μmol/d	0.5927	592.7338	40~280mg/d	67~473μmol/d
--------	------	-------	--------	--------	----------	------------	--------------

脑 脊 液

蛋白质定量	mg/dl	0.01	g/L	100		20~40mg/dl	0.2~0.4g/L
糖	mg/dl	0.0556	mmol/L	18.02	180.158	45~80mg/dl	2.5~4.4mmol/L
氯化物(Cl ⁻)	mg/dl	0.2821	mmol/L	3.5453	35.453	Cl 425~460mg/dl	120~130mmol/L

注①d为1日(24小时) ②系正丁醇抽提法 ③5-HIAA为5-羟吲哚醋酸 ④Mr相对分子量 ⑤Ar相对原子量

二、常用生化名词缩写表

A	absorbance	吸光率
A; Ado	adenosine	腺(嘌呤核)苷
dA; dAdo	deoxyadenosine	脱氧腺苷
Ade	adenine	腺嘌呤
AC ₂	accelerator globulin	促凝血球蛋白
ACP	acyl carrier protein	酰(基)载体蛋白
ACTH	adrenocorticotropic hormone	促肾上腺皮质激素
ADP	adenosine diphosphate	腺苷二磷酸
αFP; AFP	α-f(o) etoprotein	甲胎蛋白
Ala; A	alanine	丙氨酸
AMP	adenosine monophosphate; adenylic acid	腺苷一磷酸; 腺苷酸
cAMP	cyclic adenosine monophosphate; 3', 5'-cyclic adenylic acid; adenosine-3', 5'-monophosphate	环腺苷酸
dAMP	deoxyadenylic acid	脱氧腺苷酸
6APA	6-aminopenicillanic acid	6-氨基青霉烷酸
APF	animal protein factor	动物蛋白因子
Arg; R	arginine	精氨酸
A site	aminoacyl site	氨基酸部位
Asn; N	asparagine	天冬酰胺
Asp; D	aspartic acid	天冬氨酸
ATP	adenosine triphosphate	腺苷三磷酸

ATPase	adenosine triphosphatase	腺苷三磷酸酶
BAL	dimercaprol; dimercaptopropanol	二巯基丙醇
BMR	basal metabolic rate	基础代谢率
BSP	brom (o) sulf (ophth) alein	四溴酚酞磺酸钠
C; Cyd	cytidine	胞(嘧啶核)苷
dC; dCyd	deoxycytidine; cytosine deoxyri- boside	脱氧胞苷
Cbz; Z	carbobenzoxy-	苄氧羰基
CD	circular dichroism	圆二色性
CDP	cytidine diphosphate	胞苷二磷酸
CEA	carcino-embryonic antigen	癌胚抗原
CMC	carboxymethyl cellulose	羧甲基纤维素
CMP	cytidine monophosphate; cytidylic acid	胞苷一磷酸; 胞苷酸
dCMP	deoxycytidylic acid	脱氧胞苷酸
CoA	coenzyme A	辅酶A
CTP	cytidine triphosphate	胞苷三磷酸
CRF	corticotropin releasing factor	促(肾上腺)皮质(激素)释放因子
Cys; C	cysteine	半胱氨酸
Cyt	cytosine	胞嘧啶
d-	dextro-	右旋的
DEAE-cellulose	diethyl aminoethyl cellulose	二乙氨基乙纤维素
DFP	diisopropyl fluorophosphate	二异丙基氟磷酸
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DNase	deoxyribonuclease	脱氧核糖核酸酶
DNP	dinitrophenol	二硝基苯酚
DOPA	3, 4-dihydroxyphenylalanine	3, 4-二羟苯丙氨酸; 多巴
ECG; EKG	electrocardiogram	心电图
EDTA	editic acid; ethylenediaminetetra- cetic acid	乙二胺四乙酸
EGTA	ethyleneglycol-bis (β -aminoeth- yl ether)-N, N'-tetraacetic acid	乙二醇双乙胺醚-N, N'-四乙酸
EMG	electromyogram	肌电图
EMP	Embden-Meyerbof-Parnas path - way	EMP途径; 糖酵解途径
FAD	flavin adenine dinucleotide	黄素腺嘌呤二核苷酸
FMN	flavinmononucleotide	黄素单核苷酸
FSH	follicle-stimulating hormone	促卵泡素
5-FU	5-fluorouracil	5-氟尿嘧啶
G; Guo	guanosine	鸟(嘌呤核)苷
dG; dGuo	deoxyguanosine	脱氧鸟苷
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -氨基丁酸
GDP	guanosine diphosphate	鸟苷二磷酸
GH	growth hormone	生长激素
GHRF	growth hormone releasing factor	生长激素释放因子
Gln; Q	glutamine	谷氨酰胺
Glu; E	glutamic acid	谷氨酸

Gly; G	glycine	甘氨酸
GMP	guanylic acid	鸟苷酸
dGMP	deoxyguanylic acid	脱氧鸟苷酸
GOT	glutamate-oxalacetate-transaminase	谷(氨酸)草(酰乙酸)转氨酶
G6PD	glucose-6-phosphate dehydrogenase	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶
GPT	glutamyl-pyruval transaminase	谷(氨酸)丙(酮酸)转氨酶
GRIF (SRIF)	growth hormone release inhibitory factor	生长激素释放抑制因子
GSH	glutathione (reduced form)	还原型谷胱甘肽
GSSG	glutathione (oxidized form)	氧化型谷胱甘肽
Gua	guanine	鸟嘌呤
HAA	hepatitis associated antigen	肝炎相关抗原; 澳大利亚抗原
HCG	human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
HGF	hyperglycemic factor	高血糖因子
His; H	histidine	组氨酸
HMG-CoA	β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA	β -羟- β -甲基戊二酸单酰辅酶A
HnRNA	heterogeneous RNA	核不均RNA
5-HT	5-hydroxytryptamine; serotonin	5-羟色胺
Hyp	hydroxyproline	羟脯氨酸
I; Ino	inosine	次黄苷; 肌苷
IAA	indole-3-acetic acid	吲哚-3-乙酸
ICSH (LH)	interstitial cell-stimulating hormone	促间质细胞激素; 促黄体生成素
Ile; I	isoleucine	异亮氨酸
IMP	inosinic acid	次黄苷酸; 肌苷酸
dIMP	deoxyinosine-5'-monophosphate	脱氧次黄苷酸; 脱氧肌苷酸
ITP	inosine triphosphate	次黄苷三磷酸
dITP	deoxyinosine triphosphate	脱氧次黄苷三磷酸
L-	L(a) evo-	左旋的
LDH	lactic dehydrogenase; lactate dehydrogenase	乳酸脱氢酶
Leu; L	leucine	亮氨酸; 白氨酸
LH (ICSH)	luteinizing hormone	促黄体生成激素; 促间质细胞激素
FRF; FRH	follicle stimulating hormone releasing factor	促卵泡素释放素
LRF; LRH	luteinizing hormone releasing factor	促黄体激素释放因子
LSD	lysergic acid diethylamide	麦角酰二乙胺
LTH	luteotropic hormone	催乳激素
Lys; K	lysine	赖氨酸
Met; M	methionin	甲硫氨酸; 蛋氨酸
6MP	6-mercaptopurine	6-巯基嘌呤
5-MOT	5-methoxy tryptamine	5-甲氧色胺
MRF	melanophore stimulating hormone releasing factor	促黑(素细胞)激素释放因子

MRIF	melanophore stimulating hormone release inhiitory factor	促黑(素细胞)激素释放(的)抑制因子
MSH	melanocyte stimulating hormone; melanophore stimulating hormone	促黑(素细胞)激素
NAD; DPN; CoI	coenzyme I; diphosphopyridine nucleotide; nicotinamide adenine dinucleotide	辅酶I; 二磷酸吡啶核苷酸; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
NADP; TPN; Co II	coenzyme II; triphosphopyridine nucleotide; nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	辅酶II; 三磷酸吡啶核苷酸; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
ng	nanogram	毫微克
NGF	nerve growth factor	神经生长因子
NMN	nicotinamide mononucleotide	烟酰胺单核苷酸
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁共振
NPN	non-protein nitrogen	非蛋白氮
OD	optical density	光密度
ORD	optical rotatory dispersion	旋光色散
PABA	p-aminobenzoic acid	对氨基苯甲酸
pg	picogram	微微克
PG	prostaglandin	前列腺素
PGA	pteroylglutamic acid	蝶酰谷氨酸; 叶酸
PHA	phytoh (a) emagglutinin	植物血球凝集素
Phe; P	phenylalanine	苯丙氨酸
PNA	pentose nucleic acid	戊糖核酸
Poly (A)	polyadenylic acid	多聚腺苷酸
Foly (U)	polyuridylic acid	多聚尿苷酸
Poly I-C	polyinosinic acid-polycytidylic acid	多聚肌苷酸-胞苷酸
PRF	prolactin releasing factor	催乳激素释放因子
PRIF	prolactin release inhibitory factor	催乳激素释放(的)抑制因子
Pro; P	proline	脯氨酸
PRPP	phosphoribosylpyrophosphate	磷酸核糖焦磷酸
P site	peptidyl site	肽基部位
PSP	phenolsulfonphthalein	酚红; 酚磺酞
PTC	phenylthiocarbamyl-	苯氨基硫甲酰基
PTH	3-phenyl-2-thiohydantoin	乙内酰苯硫脲
PVP	polyvinylpyrrolidone	聚乙烯吡咯烷酮
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
cRNA	chromosomal RNA	染色体RNA
mRNA	messenger RNA	信使RNA; 信息RNA
mtRNA	mitochondrial RNA	线粒体RNA
rRNA	ribosomal RNA	核蛋白体RNA; 核糖体RNA
sRNA	soluble RNA	可溶性RNA
snRNA	stable nuclear RNA	核稳定RNA
tRNA	transfer RNA	转移RNA
RQ	respiratory quotient	呼吸商
S	Svedberg unit	漂浮系数的单位; 沉降系数

Ser; S	serine	丝氨酸
SRF	somatotropin releasing factor	生长激素释放因子
SRIF (GRIF)	somatostatin	生长激素释放(的)抑制因子
T; dT	deoxythymidine	脱氧胸苷
TBG	thyroid binding globulin	甲状腺结合球蛋白
TCA	trichloroacetic acid	三氯乙酸
TDP	thymidine diphosphate	胸苷二磷酸
6TG	6-thioguanine	6-硫代鸟嘌呤; 6-硫基鸟嘌呤
TH	thyrotropic hormone	促甲状腺激素
Thr; T	threonine	苏氨酸
TMP; dTMP	deoxythymidylic acid	脱氧胸苷酸
TMV	tobacco mosaic virus	烟草花叶病毒; 烟草斑纹病毒
TRF; TRH	thyrotropin releasing factor	促甲状腺激素释放因子
Trp; W	tryptophan(e)	色氨酸
Tyr; Y	tyrosine	酪氨酸
U; Urd	uridine	尿(嘧啶核)苷
UDP	uridine diphosphate	尿苷二磷酸
UDPG	uridine diphosphate glucose	尿苷二磷酸葡萄糖
UMP	uridine monophosphate; uridylic acid	尿苷酸; 尿苷一磷酸
Ura	uracil	尿嘧啶
UTP	uridine triphosphate	尿苷三磷酸
Val; V	valine	缬氨酸
X; Xao	xanthosine	黄(嘌呤核)苷
Xan	xanthine	黄嘌呤
XMP	xanthynilic acid; xanthosine monophosphate	黄苷酸

中科院植物所图书馆



S0014777

订购票	96.8.20.
来源	西单书
书价	18.00
单据号	0042601
开票日期	96.7.15.

26507

58.173
381

生物化学

1994年

借者	还期	借者	还期
	1994年7月28日		
	7月28日		

58.173
381

注 意

- 1 借书到期请即送还,
- 2 请勿在书上批改圈点,折角。
- 3 借去图书如有污损遗失等情形须照章赔偿。

26507

京卡 0701

责任编辑：李占永



ISBN 7-80089-357-X



9 787800 893575 >

定价：18.00元

