

临床生物化学

(下册)

傅敏庄等主编

湖南医学院教材科

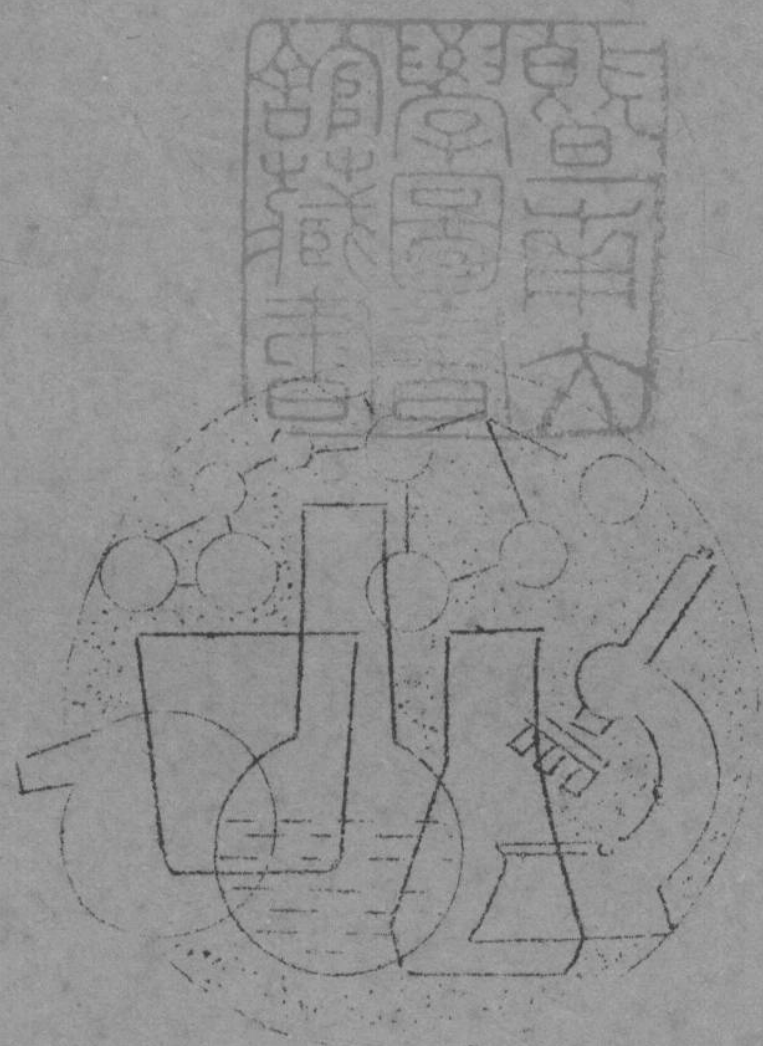
534368

534368

高等医学院校医学检验专业试用教材

临床生物化学

下 册



湖南医学院

1986年

R 362
3
862

534368

534368

(449)

临床生物化学

下册 目 录

第十三章	神经递质·····	479
第十四章	激素生化·····	504
第十五章	核酸与肿瘤·····	584
第十六章	微量元素的临床生化·····	642
第十七章	妊娠生化·····	674
第十八章	毒物生化·····	713



90049767

第十三章 神经递质

神经递质是神经系统进行信息传递过程的媒介物，是化学传递的物质基础。神经递质主要在神经元中合成，贮存于突触体内，在信息传递过程中释放到突触间隙，作用于下一级神经元或靶细胞，从而产生生物学效应。

但是神经系统内化学物质很多，并非都是递质，作为神经递质，必须具备以下五项条件：

1. 生物合物：在某种神经元末梢中含有合成其特定递质的酶系统。例如，胆碱能神经末梢有胆碱乙酰化酶可合成乙酰胆碱，肾上腺素能神经末梢存在酪氨酸羟化酶，用于合成多巴胺，去甲肾上腺素。神经递质合成后存在于该神经元轴突末端的一定部位。

2. 囊泡贮存；贮存于神经末梢的递质，通常集中在囊泡内，这样可防止被胞浆内其它酶所破坏。

3. 释放；神经冲动到达时，神经末梢内含有的递质释放，进入突触间隙。

4. 作用于受体；递质通过突触间隙，作用于突触后膜的受体部位，引起突触后膜离子通道的变化与电位改变。

5. 失活与移除；神经递质在发挥上述效应后，其作用迅速终止。终止方式有几种，一是被酶水解失去活性，其次也可被突触前膜“再摄取”，或一部分被突触后膜所摄取，或进入血液循环，脑脊液等。

神经递质的化学物质种类很多，大致可划分为以下几类；

一、单胺类 (monoamines)：

(一) 儿茶酚胺 (Catecholamines)：

1. 多巴胺 (dopamine, DA)

2. 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)；

3. 肾上腺素 (epinephrine, E)。

二、吲哚胺：5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)。

- 三、氨基酸：谷氨酸、甘氨酸、 γ -氨基丁酸)等
四、其他：组胺、P物质等。

第一节 神经递质测定法

神经递质的研究是热门，临床上也逐渐开展一些与疾病尤其的神经、精神病有关的递质的检测工作，帮助诊断。这里我们扼要介绍一些常用的观察神经递质的方法，供参考；

一、生物测定；这是中枢递质的研究中应用最早方法之一，其特点是灵敏度高，例如用毁脊髓的大白鼠的血压为指标测定去甲肾上腺素灵敏度可达 10^{-9} (毫微克, ng) 水平；此法的缺陷是由于生物变异较大，有时测定结果欠稳定。

二、化学测定

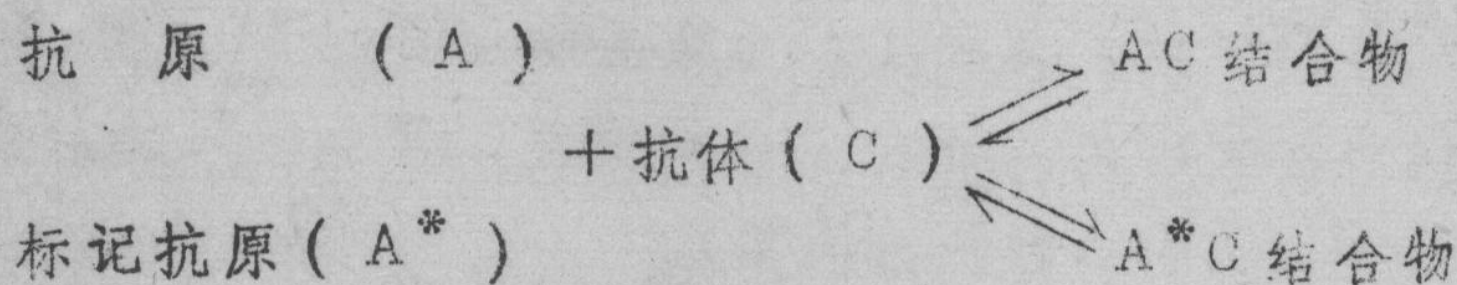
1. 荧光分光光度法 (fluorospectrophotometry)；此法是将神经递质经化学处理而显荧光，再经荧光光度计加以记录而检测；如儿茶酚胺与乙烯二胺等缩合可产生强荧光，或将它氧化，环化生成三羟吲哚而显荧光。荧光法测单胺类物质可到 $10^{-8} \sim 10^{-9}$ 克。荧光法的缺点是干扰因素较多空白不稳定，样品的荧光易被猝灭等。

2. 气相色谱法 (gas Chromatography)：此法可将血、尿及其他的组织提取液的多种有机成份 (包括神经递质) 进行分离，并作定性与定量测定。如测儿茶酚胺时一般先将其转变成酯类衍生物 (三氟乙酸或五氟丙酸衍生物)，利用其具有较高的蒸汽压和高度的电子亲和力，而用电子捕获检测器 (electro Capture detector) 加以测定。利用气相色谱法可测出5毫微克左右的儿茶酚胺及其代谢产物。但此法存在稳定性差的缺点。

3. 气相色谱与质谱仪 (mass spectrometry) 联用法: 用气相色谱仪先将样品中的组分进行分离, 再经质谱仪对所分离出的递质进行快速扫描而确定结构。因此兼有灵敏度高和特异性强的优点。用此法测定单胺类递质灵敏度可达 10^{-12} 克即微微克水平。但此法需设备昂贵, 操作技术难度大, 一般仅用于研究, 所以不易为临床生化检验所普遍开展。

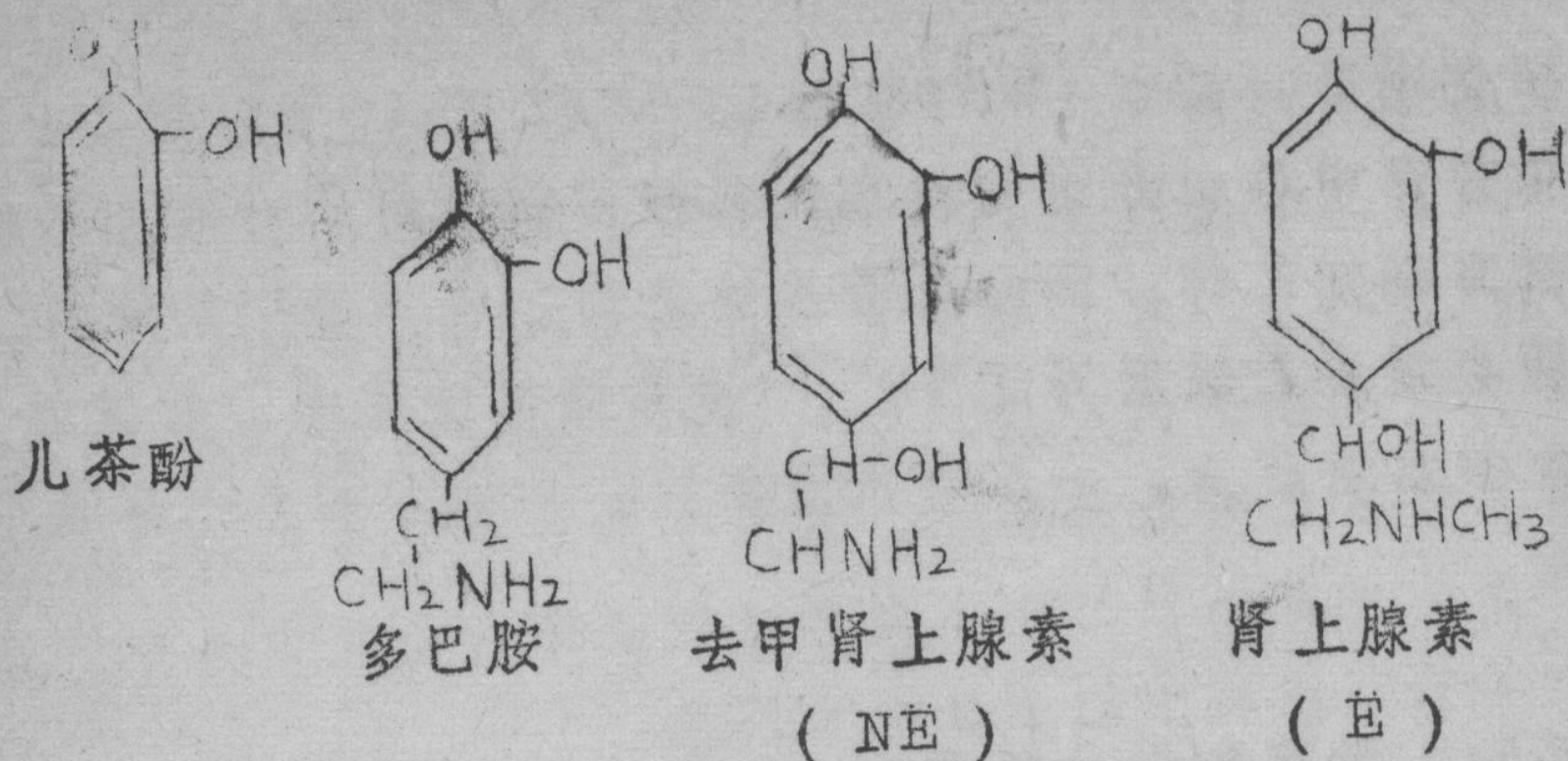
三、免疫法; 神经递质分子量小, 一般在 200 道尔顿以下, 故本身不具抗原性。现有人将儿茶酚胺等递质与较大类物质相结合, 产生与增强免疫性注入兔体后可产生抗体, 此抗体可与小分子的递质结合, 从而为这类物质的微量测定, 尤其是放射免疫测定 (radioimmuno assay) 打下基础。也为临床上检测病人样品内递质含量创造方便。

应用放射免疫法测定神经递质的方法是, 先将欲测的递质制成纯品作为抗原, 由此制备出纯净, 特异的抗体 (C), 再将该递质纯品进行放射性同位素标记制成标记抗原 (A^*)。此时便可测定病人样品中欲测的递质 (A) 的含量。因为上述 (A)、(A^*)、(C) 三者混合育温时, (A) 和 (A^*) 就竞争 (C) 结合。显然病人样品中的递质 (A) 含量越多则标记抗原 (A^*) 与抗体结合的量就越少。因此根据剩余的标记抗原 (A^*) 的多少, 或测定与抗体结合的放射性 (A^*C) 的多少, 即可推断原样品中 A 的含量。



第二节 儿 茶 酚 胺 类

儿茶酚胺包括肾上腺素, 去甲肾上腺素和多巴胺。它们具有儿茶酚的结构。



去甲肾上腺素和多巴胺都是由交感神经与中枢神经分泌的神经递质，它们能将神经冲动传递到靶器官。肾上腺素主要为肾上腺髓质制造与分泌，属于典型的血液途径运输的激素。

一、生物合成与分泌

酪氨酸为合成儿茶酚胺的基本原料，其合成途径中需经四个酶促催化步骤；1. 酪氨酸羟化酶 (TH)，此酶是儿茶酚胺生物合成的限速酶。

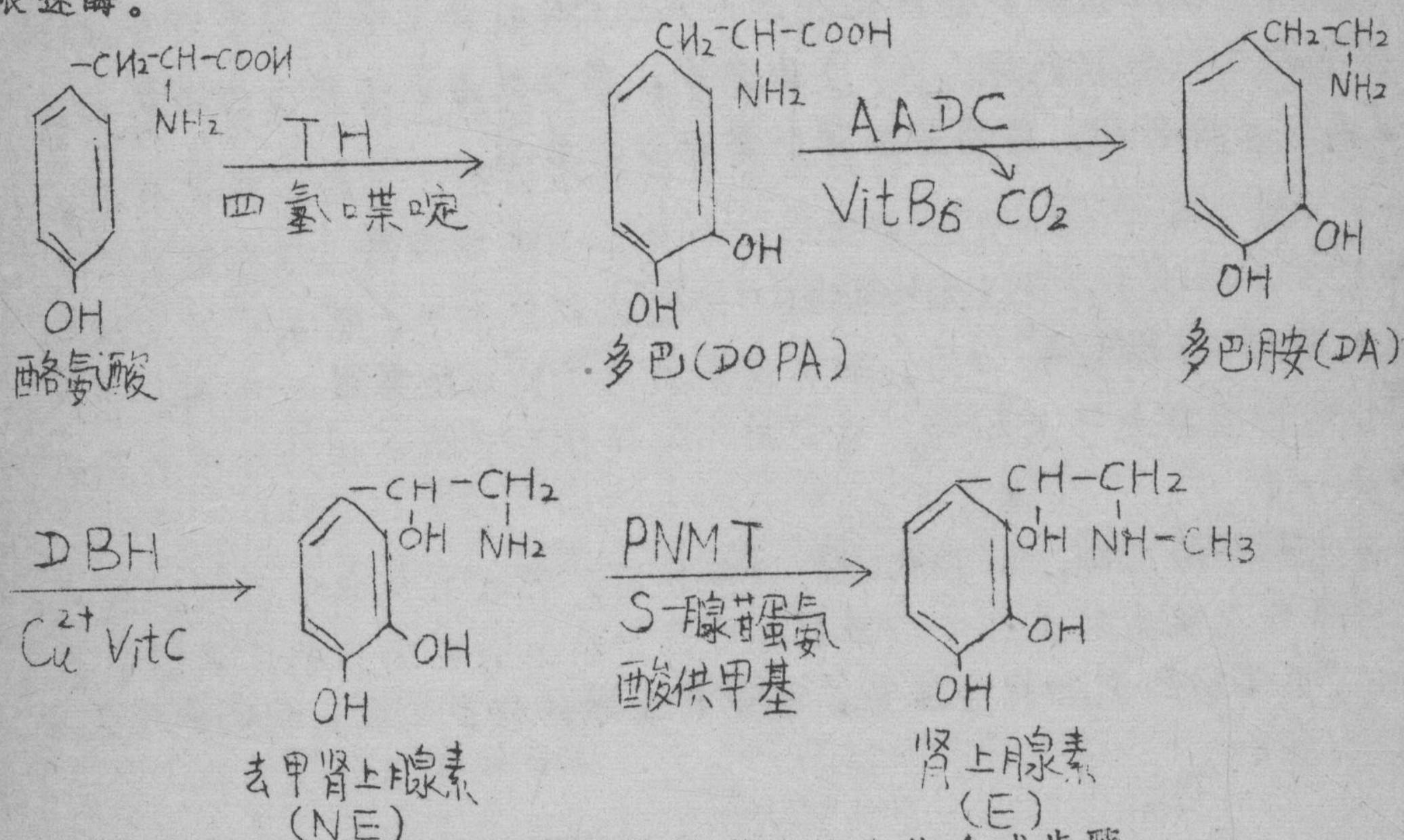


图 1 3 - 1 儿茶酚胺类递质的生物合成步骤

2 多巴脱羧酶 (AADC)。3 多巴胺- β -羟化酶 (DBH) 和
4 苯乙醇胺-N-甲基转移 (PNMT)

由于苯乙醇胺-N-甲基转移酶只存在于肾上腺髓质(嗜铬细胞),所以肾上腺素只能在髓质内合成。中枢神经系统的某些神经元,主要是脑干神经节只含多巴胺能神经元,故只合成与分泌多巴胺,而交感神经节后神经元的终末网状结构中则合成到去甲肾上腺素为止。儿茶酚胺类递质生物合成步骤如图13-1所示

在神经元内合成的儿茶酚胺结合在囊泡内贮存,以后经轴浆流到末端。交感神经轴膜去极化,去甲肾上腺素释放到突触间隙中。继后它被交感神经终末网状结构再摄取,仅有少量的去甲肾上腺素进入血液。故可视为在原地起化学信息传递作用。肾上腺髓质细胞胞浆内制造的儿茶酚胺的分泌状况则与神经元合成的有所区别,它先被摄取并且贮于嗜铬颗粒内,在其受刺激时通过细胞分泌作用使肾上腺素释放入血,同时也有少量去甲肾上腺素随之分泌入血;经循环达于靶细胞受体而发挥激素效应。

三、对代谢的调节作用

儿茶酚胺在周围神经系统(肾上腺素能神经)中的作用,需根据靶细胞受体的分布而定;目前认为有两种不同的儿茶酚胺受体存在,分别称为 α -肾上腺素能受体(α -受体)及 β -肾上腺素能受体(β -受体)。肾上腺素对这两种受体都起作用,而去甲肾上腺素则主要对 α -受体起作用。在靶细胞内由于儿茶酚胺受体不同,故产生作用的本质也不尽相同,它们对 α -受体与 β -受体的作用参见表13-1

儿茶酚胺对糖、脂类代谢的调节作用,已在有关章节介绍,这里只列举肾上腺素兴奋肝 α -及 β -受体对糖原分解的影响,见图13-2。

表 1 3 — 1 儿茶酚胺对激素分泌的主要影响

内 分 泌 器 官	激 素	效 应	受 体	反 馈 环
胰 岛 A 细胞 B 细胞	胰高血糖素 胰岛素	↑ ↓	β_2 α	血浆底物水平 血浆底物水平
甲 状 腺 滤泡 C 细胞	甲状腺素 降钙素	↑ ↑	β_2 β	TSH 血浆钙离子浓度
肾 脏 球旁器 部位不明	肾素 红细胞生成素	↑ ↑	β_2 β_2	远曲小管 Na^+ 量 动脉氧分压
胃 窦 与 十 二 指 肠 G 细胞	促胃酸激素	↑	β	胃腔内 pH

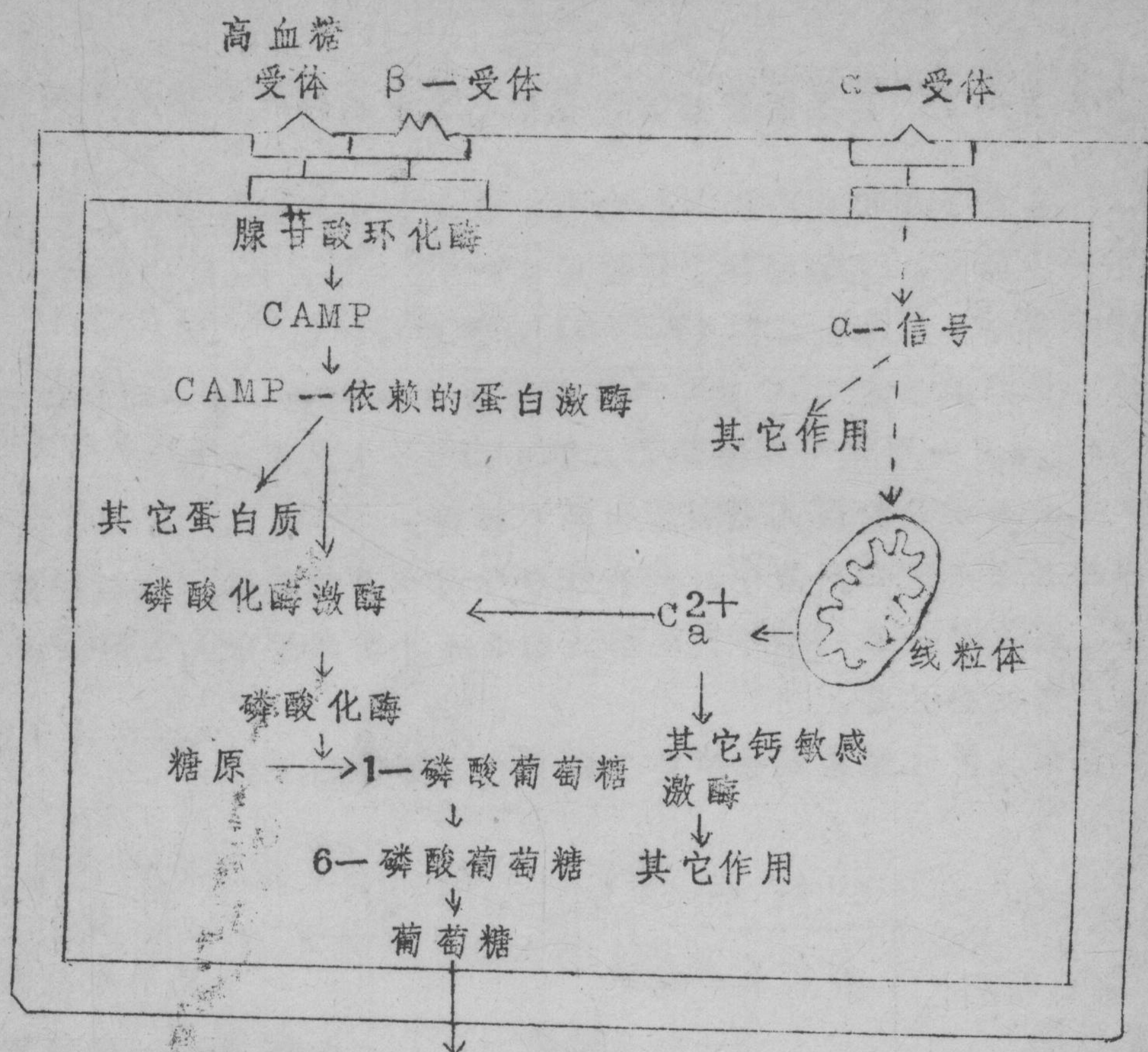


图 1 3 - 2 ; 肝细胞内 α - 肾上腺素能与 β - 肾上腺素能兴奋导致糖原分解与其它反应的机制

四、儿茶酚胺的分解代谢

儿茶酚胺分解代谢的主要酶有两个；1. 儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 及 2. 单胺氧化酶 (MAO)。它们自嗜铬细胞释放后按以下四条途径分解。

1. 由交感神经末梢释放的去甲肾上腺素进入突触间隙后大部份被重新摄取回收，这是去甲肾上腺素灭活的主要方式。还有一小部分被非神经细胞如心肌、胃肠平滑肌及腺体等摄取。被重摄取的去甲肾上腺素贮于颗粒囊泡内，或经单胺氧化酶转化成 3, 4-二羟苯乙醇

醛。交感神经末梢还释放多巴胺，它被释放后也经历类似过程代谢为高香草酸。

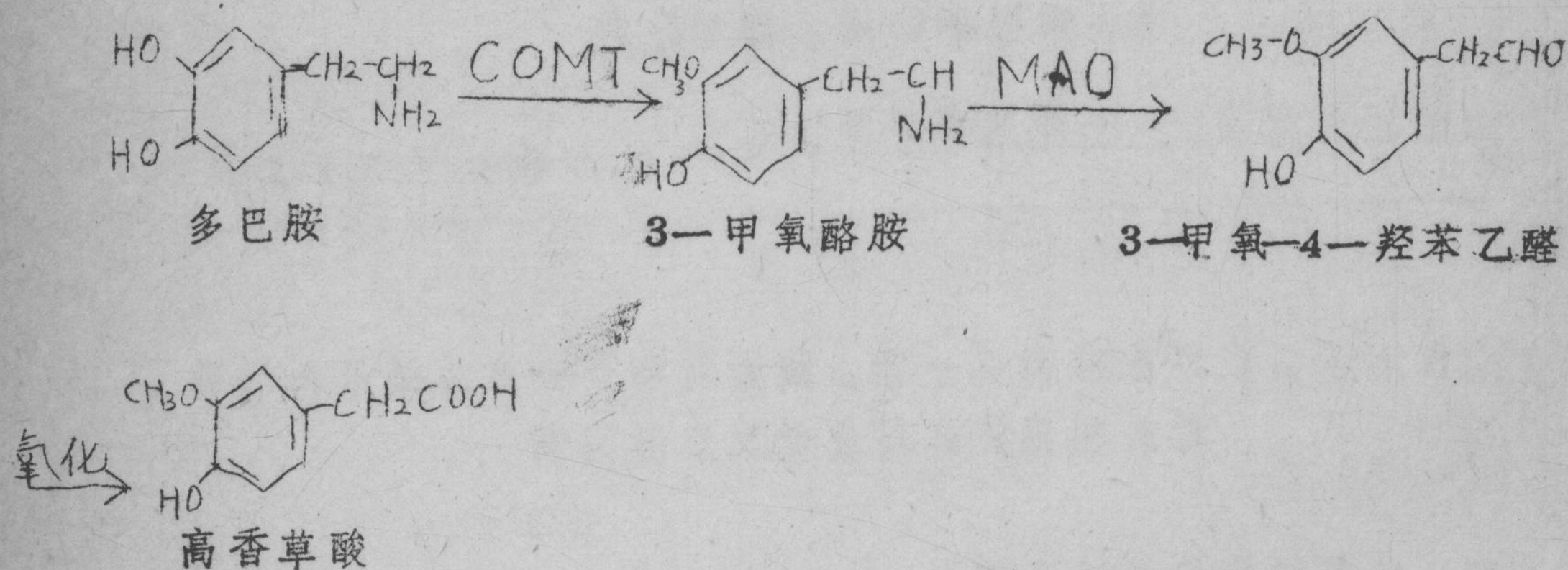
2. 由肾上腺髓质分泌入血的儿茶酚胺主要是肾上腺素，也有少量去甲肾上腺素。它们经肝、肾细胞内的（COMT及MAO的分解，生成3-甲氧-4-羟苯乙二醇（MHPG）及香草酸排泄。

3. 入靶细胞后经MAO及COMT转化为3-甲氧-4-羟苦杏仁酸（VMA及3-甲氧-4-羟苯乙二醇（MHPG）从尿中排泄。

4. 约5%的游离儿茶酚胺以原型排出。

尿中排出的代谢产物中，约有50%与葡萄糖醛酸、或硫酸结合而排泄。表13-2列举不同年龄人的24小时尿液中儿茶酚胺类及其代谢产物的排出量。

多巴胺、肾上腺素及去甲肾上腺素代谢途径如下；



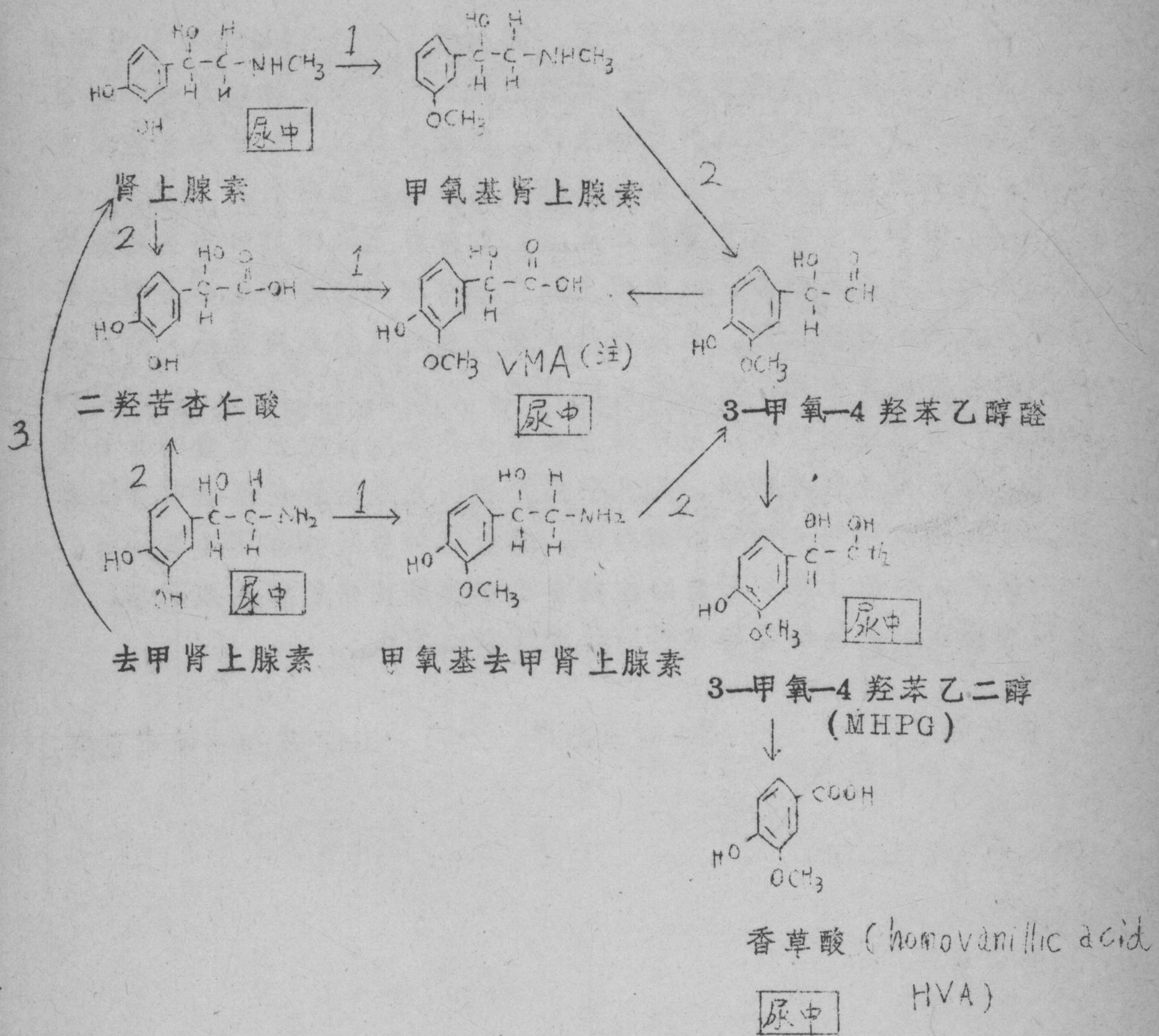


图 1 3-3; 去甲肾上腺素和肾上腺素代谢途径:

1. 儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT)
2. 单胺氧化酶 (MAO)
3. 苯乙醇胺-N-甲基转移酶

四、病理生化学

1. 儿茶酚胺缺乏病极为少见。帕金森 (Parkinson) 氏综合征为中枢神经脑于神经节病变，此病时脑内多巴胺能神经原退化，多巴胺生成减少，主要表现为运动失调、震颤等症状。给予输注左旋多巴后，被神经系统摄取，并脱羧生成多巴胺可改善症状。

2. 分泌增多；见于嗜铬细胞瘤，如为肾上腺髓质肿瘤主要为肾上腺素生成与分泌过多，如为肾上腺外嗜铬细胞肿瘤则主要大量分泌去甲肾上腺素及多巴胺。患此种病人最显著的症状是高血压。临床生化检验中常测尿中儿茶酚胺增高的种类，以鉴别肾上腺内、外的嗜铬细胞瘤；肾上腺髓质肿瘤尿中肾上腺素占儿茶酚胺排泄总量的20%以上，如为肾上腺外肿瘤，则几乎所排出的儿茶酚胺都是去甲肾上腺素。临床上发现可疑嗜铬细胞瘤时，其生化检查过程如图13-4。

此外，临床上给予过量的左旋多巴能使脑内多巴胺生成过多，引起精神错乱，产生幻觉与多巴胺能受体兴奋有关。

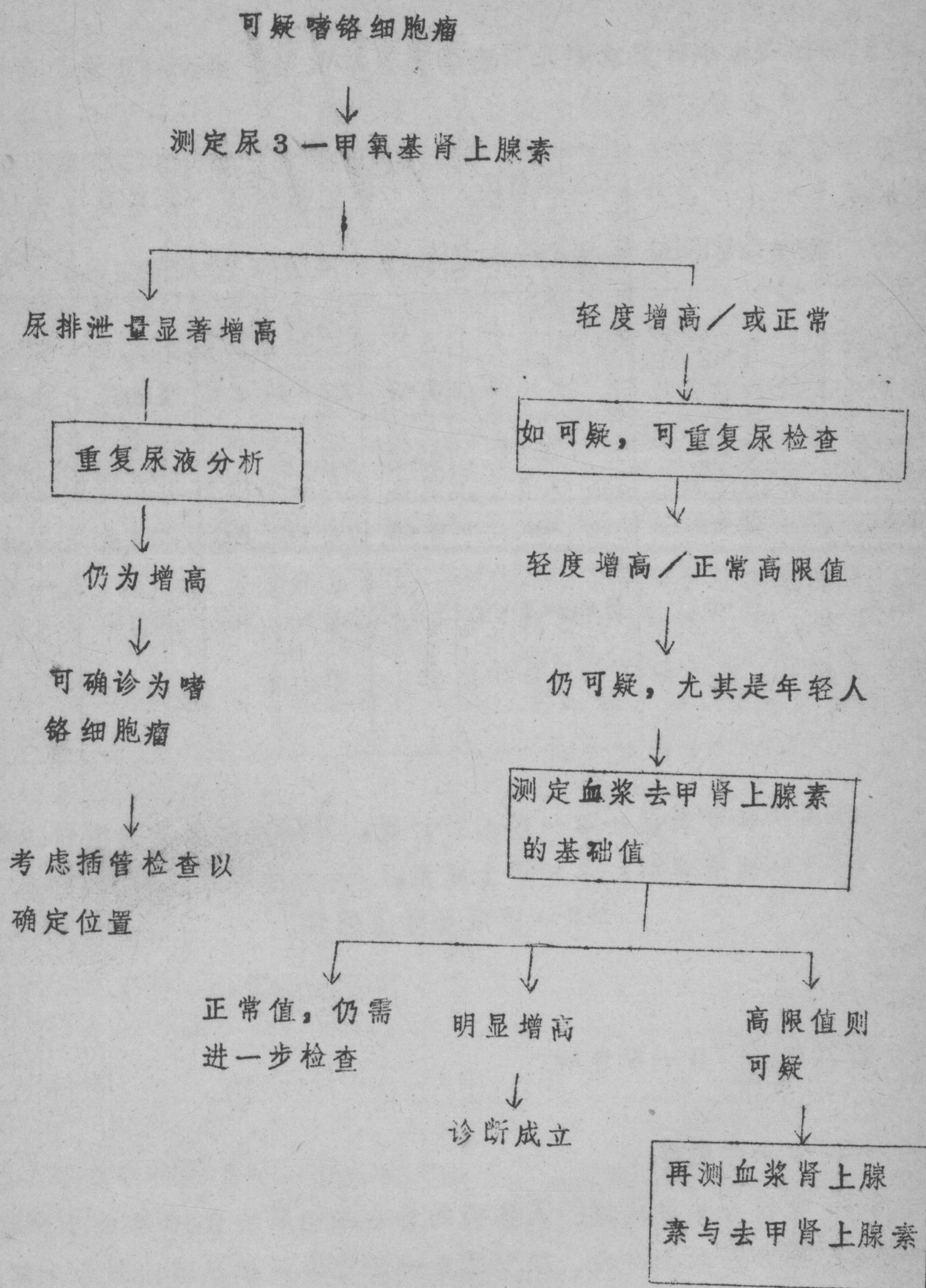


图 1 3—4：可疑嗜铬细胞时生化检查顺序

表 13-2 24 小时尿液中儿茶酚胺类及其代谢产物排出量(正常最高值)

年 龄	VMA	NMN+MN	E + NE			多巴胺	HVA
	毫克/24小时	毫克/24小时	微克/24小时			微克/24小时	毫克/24小时
			E	NE	E+NE		
1 岁	1.2	—	3.7	17.4	21	109	—
5 岁	2.2	—	8.6	32.8	41	205	—
15 岁	3.8	—	9.6	70.6	80	314	—
成人	6.5	0.8~1.3	13.7	82.1	96	500	6

VMA = 3-甲氧基—4—羟基杏仁酸，NMN=甲氧基去甲肾上腺素
HVA = 高香草酸，E = 肾上腺素，NE = 去甲肾上腺素，
MN = 甲氧基肾上腺素

第二节 5—羟色胺

一、5—羟色胺

(一) 生物合成与代谢：人体内的5—羟色胺有90%存在于肠嗜铬细胞内，其次是血小板内。脑中的5—羟色胺以松果体内最为丰富，其含量是其它脑区的100倍左右。松果体内的5—羟色胺是合成松果体褪黑激素(Melatonin)的前体，而血小板内的5—羟色胺为其运输形式。

色氨酸是合成5-羟色胺的原料，存在于线粒体内的色氨酸羟化酶为合成5-羟色胺的限速酶。5-羟色胺合成后贮存于嗜铬细胞的基底颗粒、血小板致密颗粒与神经元囊泡内，与ATP结合而贮存，其释放过程与儿茶酚胺相同，降压药利血平能促使其释放。

5-羟色胺可被单胺氧化酶、黄嘌呤氧化酶分解成5-羟色胺-N-乙酰转移酶和5-羟吲哚-O-甲基转移酶作用下生成褪黑激素。

脑内5-羟色胺合成量取决于从血浆进入到脑内的色氨酸的多寡，因为5-羟色胺不能透过血脑屏障从脑外输入。

(二) 主要作用：5-羟色胺在体内分布较广，具有多方面的功能，主要有以下几点：

1. 脑内5-羟色胺为中枢神经系统递质，对大脑活动主要表现为抑制性影响，与睡眠、思维均有关，目前认为5-羟色胺有促睡眠作用。此外，它与降压药利血平配伍使用时能增强其作用。

2. 5-羟色胺一方面有抑制下丘脑分泌促甲状腺素释放素 (TRH) 与促性腺激素释放素 (GRH) 的功能，另一方面却促进下丘脑释放ACTH释放因子 (CRF)、生长素释放素 (GHRH) 等，从而影响垂体的分泌功能。

3. 对肺、肾血管及支气管起收缩作用，刺激肠收缩、增强毛细血管通透性。体内5-羟色胺释放时常伴有组胺、儿茶酚胺的释放。

(三) 病理生化学：类癌综合征时，病人5-羟色胺生成过多，其尿中代谢终产物5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 排出量相应增加，故测定尿中此种代谢终产物可作为类癌综合征的早期诊断的方法之一。正常人仅1%色氨酸转变为5-HIAA，故24小时尿排出5-HIAA 20mg。本病患者，24小时尿排出量高达600~1,000mg。由于色氨酸60%以上转变成5-羟色胺，病人可表现烟酸缺乏，而出现癞皮病。

图13-6列举类癌综合征时5-羟色胺代谢状况

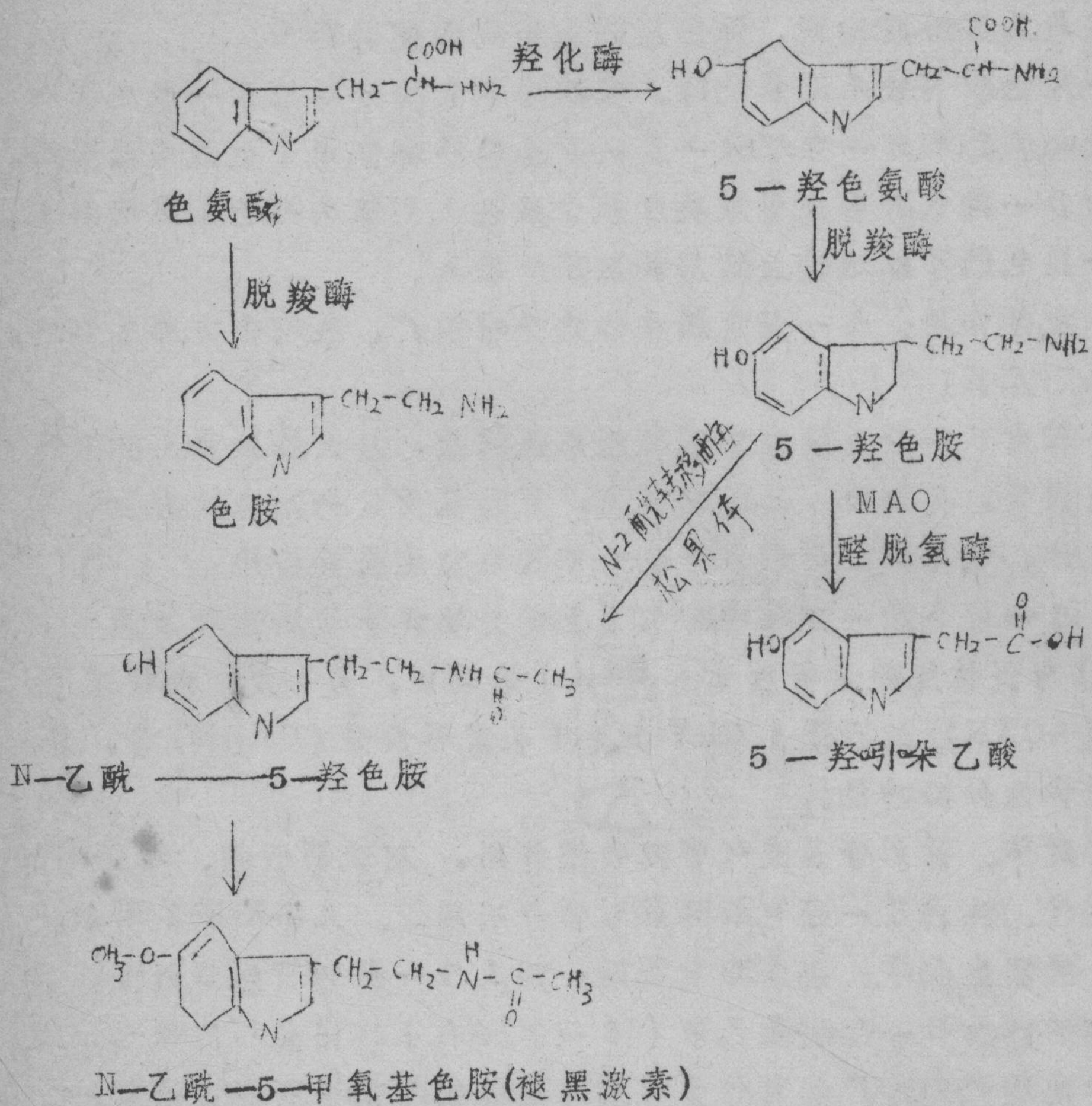


图 1 3 - 5 ; 5 - 羟色胺的代谢途径