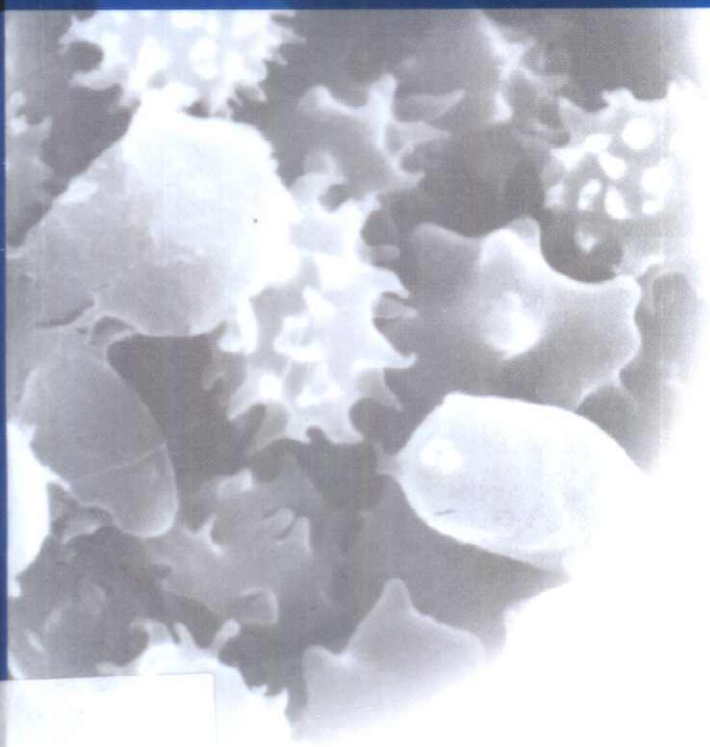


北京大学化学教材系列

医化学基础

——疾病发生和发展的化学规律

王 夔 许善锦 李荣昌 编著



北京大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

医化学基础：疾病发生和发展的化学规律/王夔等编著．—北京：北京大学出版社，2001. 2

ISBN 7-301-04468-2

I. 医… II. 王… III. 医用化学-研究 IV. R313

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 02077 号

书 名：医化学基础——疾病发生和发展的化学规律

著作责任者：王 夔 许善锦 李荣昌

责任编辑：赵学范

标准书号：ISBN 7-301-04468-2/O·459

出 版 者：北京大学出版社

地 址：北京市海淀区中关村北京大学校内 100871

网 址：<http://cbs.pku.edu.cn>

电 话：出版部 62752015 发行部 62754140 编辑室 62752021

电子信箱：zpup@pup.pku.edu.cn

排 版 者：兴盛达打字服务社 (62549189)

印 刷 者：北京大学印刷厂印刷

发 行 者：北京大学出版社

经 销 者：新华书店

850 毫米×1168 毫米 32 开本 9.25 印张 250 千字

2001 年 2 月第 1 版 2001 年 2 月第 1 次印刷

定 价：15.00 元

目 录

第一章 绪论	(1)
1.1 基本观点	(2)
1.1.1 系统和环境.....	(2)
1.1.2 生物系统的复杂性.....	(4)
1.1.3 过程和事件顺序.....	(6)
1.1.4 系统-环境相互作用	(7)
1.2 实例分析——乙醇中毒	(9)
1.2.1 整体层次的事件——临床医学的描述.....	(9)
1.2.2 分子病理学解释	(10)
1.2.3 医化学解释	(12)
1.3 思路和方法.....	(19)
1.3.1 疾病群	(19)
1.3.2 病理过程流程及反应组合	(21)
第二章 自由基损伤疾病群	(24)
2.1 活性氧物种的生成、转化和性质	(25)
2.1.1 初级活性氧物种的形成	(26)
2.1.2 初级活性氧物种的反应性和次级活性 氧物种的生成反应	(31)
2.2 活性氧物种的体内形成.....	(38)
2.2.1 线粒体内膜上产生 ROS 的过程	(38)
2.2.2 细胞膜上的 NADPH 氧化酶推动的 ROS 的形成	(41)
2.2.3 细胞溶胶内 ROS 的形成	(43)

2.2.4	内质网及核膜的电子传递系统中自由基 的形成	(44)
2.2.5	过氧化物酶体产生过氧化氢	(44)
2.3	氧自由基对大分子造成的损伤	(44)
2.3.1	核酸	(44)
2.3.2	磷脂	(50)
2.3.3	蛋白质	(57)
2.3.4	糖	(61)
2.4	防御系统	(61)
2.4.1	非酶抗氧化剂	(62)
2.4.2	抗氧化酶系统	(71)
2.5	ROS 引发的病理过程实例分析	(78)
2.5.1	白内障	(78)
2.5.2	炎症	(91)
2.5.3	缺血性损伤	(106)
第三章	中毒性疾病群	(124)
3.1	与有机物中毒有关的疾病群	(125)
3.1.1	对有机物中毒的一般认识	(125)
3.1.2	有机物代谢过程的一般模式	(129)
3.1.3	中毒过程的分子机理	(131)
3.1.4	外源性有机物的代谢反应系统	(138)
3.2	金属中毒与解毒	(155)
3.2.1	有毒金属的来源	(155)
3.2.2	金属毒物的代谢	(156)
3.2.3	重金属的主要靶器官	(159)
3.2.4	毒性金属离子与细胞中靶分子的 作用规律	(160)

3.2.5	毒性金属离子与细胞作用时,各区室 发生的事件	(167)
3.3	中毒性疾病个例	(173)
3.3.1	软酸类金属离子的中毒机理	(173)
3.3.2	中毒性肝炎	(180)
3.3.3	中毒性痢疾——内毒素引起的中毒性 疾病举例	(181)
第四章	分子结构异常和分子缺少疾病群	(183)
4.1	分子结构异常疾病群——与血红蛋白分子结构异常 有关的疾病	(184)
4.1.1	血红蛋白分子结构和载运氧功能异常 引起的病理过程	(184)
4.1.2	高铁血红蛋白病	(193)
4.1.3	镰刀细胞贫血病	(201)
4.2	功能分子缺失疾病群	(207)
4.2.1	遗传性球状红细胞症	(207)
4.2.2	地中海贫血	(211)
第五章	异常矿化疾病群	(215)
5.1	生物矿化概述	(215)
5.1.1	硬组织的组成和结构	(216)
5.1.2	生物矿化的调控	(223)
5.1.3	牙和骨的矿化过程	(239)
5.2	异常矿化疾病群	(242)
5.2.1	异常组织矿化	(242)
5.2.2	结石	(245)
5.2.3	矽肺(硅肺)	(256)
5.2.4	大骨节病	(262)
5.2.5	龋齿	(264)

结束语.....	(268)
参考书目.....	(277)
主题词索引	(278)

第一章 绪 论

从巫术到医术是人类战胜疾病的一大进步，是从依赖神灵到依赖自己(人类的经验)的重要转变。再从医术到医学，又是一大进步，它标志着从依赖经验进步到依赖科学。实际上，任何一个学科的发展都经历由经验到理论而发展成熟的过程。化学和物理都是从描述性知识的积累开始形成的，都是从此些观察到的经验总结出经验规律(如周期律)，然后上升到理论，从而发展成为有独立系统的学科。而且，新的经验(本学科的和有关学科的)和已有的经验和理论的结合还不断推动学科发展。在自然科学中，不同学科发展有早有晚。医学和生命科学一样，在相当长时期内主要是描述性学科。例如，20 世纪 60 年代前的病理学是以组织学和解剖学为基础，以观察比较、发现异常为方法，推测疾病发展过程的学科。它对疾病发生的机理的认识比较表面。也可以说，到 20 世纪前期，生物学主要是以发现和描述自然界生物个体为目的的描述性科学。后来发展的生理学是机能科学，研究机理。它主要是在器官层次和组织层次去推测发生的生物学事件，很少理论研究。有机化学的大发展带动了生物化学的兴起，成为从分子层次解释生理和病理过程的依据。医学开始把大量的化学检验列入临床诊断，并以此作为医学家考虑临床问题的重要依据。这时，出现了一个重要发展动向。代表的事件是 Pauling 提出蛋白质分子的螺旋结构和 Watson 与 Crick 提出 DNA 的双螺旋结构。这方面的发展带动了生命科学由宏观的描述性科学向微观的、理论的科学发 展，使它不但能够解释还能够创造和预见。一时之间，几乎每一生物学科都冠以“分子”二字。不过，仅此对解决医学中的问题是很不够的。首先作为龙头的分子生物学是从分子技术发展来的。它始终没

有脱离“技术”的框架,因此,它也没有成为从分子层次全面解释与生命过程有关的机理的学科。另外,受 Newton 学派思路的控制,也受研究方法的限制,几乎所有研究都采取把生物体拆开来,把生物分子从生物环境中孤立出来研究的路子,这样不能全面认识生命过程。

近年来,系统论、控制论、非平衡态理论、非线性理论等科学理论推动和指导我们朝着全面认识生命过程方面进步。人们领悟到必须从整体来研究生理、病理过程,必须把生物分子放在它所处的生物环境中研究它们如何起作用。医化学就是遵循这个思路,根据临床生物化学和分子病理学的研究结果,运用化学的理论、观点和方法从分子层次研究疾病发生发展和防治规律的。因此可以说,医化学这门学科的出现和发展是科学发展的必然。

1.1 基本观点

医化学从系统观点出发,把人体当作一个受控的生物系统,把疾病当作这个系统与环境中的致病因子相互作用的结果。另外,因为疾病发生、发展和防治是个过程,医化学强调研究人体-环境相互作用时发生的事件以及由这些事件构成的过程。所以,我们需要先讨论系统、环境、过程等基本概念。

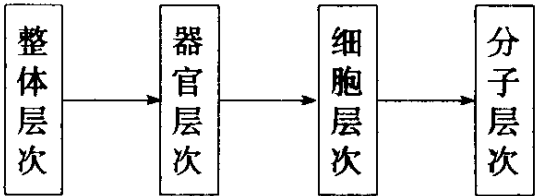
1.1.1 系统和环境

化学一直重视系统(system)与环境(environment)的关系。在基础化学中便已经开始学到系统对环境可以是开放的或封闭的,以及当环境因子作用于一个系统时,该系统就会发生变化而作出应答(response)。所以我们要说系统与环境存在着相互作用(interaction)。初学化学就知道 Le Châtelier 原理。这条原理讲一个已经建立平衡的系统如何对改变的环境作出应答的。但是要注意,它不是一个普适规律。它就不完全适合于生物系统对环境的应答。为什么?

对于一个没有物质交换和能量交换的化学反应系统来说,最终

将达到化学平衡。平衡状态由热力学决定，而建立平衡的过程由热力学和动力学共同决定。无论系统中有多少组分，有多少反应，它仍然是一个简单系统，因为它的平衡态以及由初始到平衡的过程都是可以用反应化学解释和预测的。当环境因子作用于这个系统时，已经建立的平衡会改变，尚未建立平衡时，系统会改变进程，这些也是可以根据化学热力学和动力学解释和预测的，所以我们说它们是简单系统。

和化学系统相比，虽然可以说生物系统从分子层次看也是化学系统，但是从化学系统到生物系统有一个质的飞跃，那就是生物系统是复杂系统。人们曾经认为生物体不过是许多化学物质构成的化学系统，其中进行着许多化学反应，一切生命现象都可以用这些化学反应来解释和预测。这种思想在哲学上称为还原论。现在人们意识到，把生物系统中发生的事件简单地用化学反应来描述是不恰当的。生物系统是它包含的化学系统的上级，有关的化学系统是在生物系统的指导下工作的。例如我们可以用一系列化学反应去解释 DNA 怎样传递遗传信息、指导蛋白质合成以及某物质如何与 DNA 结合而影响这一过程，但是我们不能简单地解释为什么在该物质入侵时，体内马上能紧急动员应急地合成出对付这种变化的生物物质(如酶)。我们可以用一系列化学反应解释体内自由基如何产生和转化，如何破坏生物物质，但是不能简单地用化学反应系统解释为什么这时体内(甚至就在事件发生的地方)会及时出现某种对抗自由基的生物物质。这些都是在上级生物系统的统筹指导下动员更广泛的机制来完成的。因此，在研究生物系统中发生的事件以及它们的各种可能的转归时，必须想着生物系统中不同层次(level)的上下级关系：



层次(或水平)与层次之间的联系有直接的和间接的。许多细胞内发生的事件和其中的化学反应有着直接关系,但是有时细胞内发生的某一事件是通过一系列生物学事件,而且绝大多数要经过细胞以上层次,实现应答。以前的化学只研究分子层次的事件,生物学只研究细胞和细胞以上层次的事件。虽然双方都研究有关生物分子在其中所起的作用,都用生物分子参与的过程解释,但多彼此隔离,看不出两者之间的关系。医化学的目的在于研究生物系统中所发生事件的化学基础,因此必须在分子层次与生物学(主要是细胞)层次之间探讨问题的本质。

1.1.2 生物系统的复杂性

生物系统(biosystems)作为化学系统的上级,它包含化学系统而又高于化学系统,高就高在它的特殊复杂性上。生物系统的复杂性要由系统本身,它的结构、过程和状态四个方面去认识。

(1) 从系统本身来说,复杂性是由于它的多层次、多组分、多尺度以及特殊的选择性开放系统。外来的致病因子进攻某一层次的某一分子,但可波及更高层次,有更多分子的参与,由小范围的变化到大范围的变化。

(2) 生物系统的复杂性表现在它们都具有种类很多但又有共同规律的有序高级结构。例如不同的生物膜有多种多样的结构和功能特征,但是它们的构成原则却是基本相同的。无论从哪一个层次来看,都可以看出,这种高级结构都是有各种特定的生物分子(磷脂、蛋白质、核酸以及它们的缀合物——糖蛋白、糖脂、脂蛋白等等),相同的和不同的,通过特殊相互作用自组装成的超分子(supramolecular)结构。这些高级结构都是有序的。

有序性的特征之一是自组装的生物分子是以一定构象、一定取向,定位在一定位点。例如膜蛋白都是按一定形式和一定取向定位在膜上的。再从更高层次看,当某种膜蛋白是构筑细胞的必须组分时,

它便成为更高层次结构的决定者。高级结构是产生生物体结构层次的基础,也是表现上下级关系的基础。一种生物大分子有它的高级结构(构象),它进一步缔合成简单分子缔合体,然后不同的缔合体又构筑成细胞局部结构,再构成细胞的整体结构,细胞再和细胞外的生物大分子缔合体(基质)构成组织,如此等等。高级结构中的上级通过结构的微调可以启动下级结构变化;下级结构变化又会引起上级结构的改变。如此高层次结构约束、调控、指导低层次高级结构的维持。

(3) 生物系统的复杂性还表现在系统中进行的过程的复杂性上。由于分子是定位定向的,所以反应是定位的,而传质(mass transfer)是定向的。这样的生物系统中发生的众多反应构成化学事件顺序(sequence of chemical events),化学事件顺序再决定生物学事件顺序。过程的复杂性将在下面专门讨论。

(4) 生物系统的复杂性还表现在他们的状态易变但又能维持相对稳定上。由于生物体是开放系统,只能建立稳态(steady state),而达不到平衡。理论上说,当系统远离平衡,趋于平衡时,只要有恒定的输入输出并且调控机制正常,就可以建立稳态。稳态和平衡态不同。平衡态是指可逆反应的正、逆反应速率相等而净反应速率等于零时的状态。这时,参加反应的物质的浓度符合质量作用定律,即符合平衡常数关系。稳态时,虽然参与反应的物质的浓度也不再改变,但是净反应速率不等于零。举一个简单例子。血液中的葡萄糖浓度是基本恒定的。尽管在体内葡萄糖不停地被“燃烧”掉,但是有不断的输入,又有内在调控机制,因而能够维持稳态。不过稳态对于条件(包括外来物质)是敏感的。所以,内在调控机制十分重要。体内稳态在生物学中被称为内稳态(homeostasis)。内稳态不同于稳态之处是有生物学因素参与。比如通过基因表达合成某种调控分子,通过吞噬细胞的生成、聚集和激活消灭外来物质等等。打破内稳态调节机制是所有病理过程的关键环节。

1.1.3 过程和事件顺序

从一种致病因子刚刚侵入人体时开始,体内便发生特定的生物事件。如细菌感染后便依次出现与炎症相关的事件。这些事件有基本一定的顺序,只是因人而异,也因治疗和客观条件而不同。这些事件就是医学中所说的症状和转归。用自然科学概念来描述,这是一个由若干生物学事件按某些因果关系构成的过程。

从医化学来看,每一个生物学事件都是几个有关的化学事件的总表现,而所有的化学事件都是致病因子与细胞相互作用时细胞作出的应答的一部分。因此,如何了解化学事件的产生及事件与事件间的关系,以及它们与上级(细胞以至整体)的关系是医化学讨论疾病发生发展防治过程的主要目标。

病理过程中的化学事件顺序是在时间和空间坐标上化学反应发生和组合的表现。要认识化学事件以及它们所构成的过程,必须注意下列问题:

(1) 承认细胞面对向它进攻的致病因子作出应答时,会有多种分子参与,其中致病因子进攻的为靶分子(target molecule)。

(2) 在注意过程的时间性的同时,要知道在生物体高级结构中发生的所有事件都有空间特异性。即必须说明事件发生的时间和地点。

(3) 要从两方面认识化学事件发生的位置和时序:

- 由于定位在不同位点的靶分子遭遇致病因子时间有前有后,必须说清在何时何处遇到何种靶分子,发生了何种反应,产生了何种生成物,生成物又怎样与另外的靶分子作用。

- 化学事件及其顺序是反应组合在时间-空间坐标上的表现。从化学来说,反应的组合包括平行的、连续的、交叉的、自催化的以及链式反应等。有动力学参数可以解释和预测。但是作为细胞应答以至生物体应答的基础,反应组合还受生物过程决定。这包括细胞传递信号以控制反应(启动、终止、暂停、反馈、放大等),细胞指导下的生

物分子合成、反应物质在体内以至细胞内的定位、分布和区室(compartment)间浓度差的建立等等。这里的区室是指我们所研究的有界空间。这些生物学原因使反应与反应间建立生物学联系。

在过程及事件顺序概念基础上,我们可以从不同层次讨论疾病发生发展和治疗恢复的全过程,用化学理论、观点和方法总结不同疾病之间的关系。

1.1.4 系统-环境相互作用

(一) 人体-环境相互作用——健康与疾病

疾病的产生来自系统(人体)与环境的相互作用。我们可以从人类疾病出现的历史看到疾病在地球表面演变的规律。

从地球表面环境的变迁可以解释不同类型的疾病在人类疾病历史中所处的位置。自从地球表面大气由还原性变成氧化性以后,基于对机体氧化性损伤的氧胁迫(oxygen stress)就成为当时的生物生死存亡的大问题。因为那时的绝大多数生物是适应还原性环境的,所以氧化性环境成为大批生物物种灭绝的条件。幸存的物种为适应氧化性环境,在演化过程中不停地建立和完善对氧化性损伤的保护机制,例如各种抗氧化酶系统(见 71 页)。尽管如此,这些机制还不完善,氧胁迫仍然胁迫人类健康。许多慢性损伤性疾病(肿瘤、心血管病、退行性病变、各种炎症)和衰老都与氧化性损伤有关。

另一方面,工农业生产以及生活用品生产也造成环境中致病因子种类增多,浓度增加。例如 DDT 一度被大量用做杀虫剂。它有效地杀死了孑,控制疟疾传染。但是,后来才发现长期暴露于 DDT 中会引起中毒性疾病。如它的转化物壬基酚可以结合在哺乳动物的脂肪组织中,抑制雄性动物的雄性特征,降低生殖能力。再如,在东南亚曾经开展过一次“绿色革命”,增加农业产量。但是在某些国家因为灌溉需要,盲目抽取地下水。地下水位下降,使某些地区的硫铁矿地层暴露于氧化性环境,使硫铁矿中的砷被氧化而溶解在地下水里,污染

了生活用水的水源,导致地方性砷中毒。

(二) 疾病发展的一般规律

不论什么病,它的发展过程都可以表示为以下模式(图 1-1)

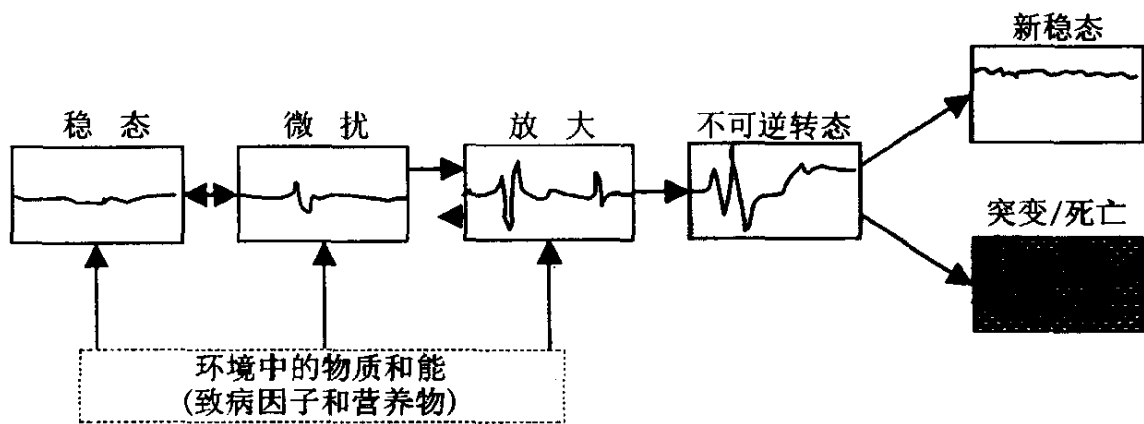


图 1-1 病理过程

简单地说,环境中的物质和能是不停地与人体交换的。其中有人体必须的营养物,有致病因子,也有许多无益也无害的物质。在正常情况下,来自环境的致病因子与人体中靶分子的作用不断发生,可是都在调节因子的作用下不断被调回稳态,这是人体基本健康时的情况。前面讲过,稳态是人体这个开放系统在不停地摄入外来物质和能,不停地把他们同化和异化,又不停地在调控机制作用下建立的一种状态。它表现为基本恒定的物理量(如血压、体温等等)和生物物质的浓度(如血糖、pH、血脂等)。在致病因子作用下有时会产生微扰(perturbation),影响稳态。例如饮用少量酒时,体温上升,血流加快等等。但是只要摄入的乙醇的量在可以加工的范围以内,这种微扰就是一过性的,因为通过代谢以及调控和防御机制可以把乙醇转化,把代谢物排除,把影响消除。还可以通过体温调节机制使体温调回正常。整体看来,即使有一点变动也是可以逆转的。假如致病因子浓度高过一定限度,暴露时间过长,或者是在特殊条件下摄入乙醇(如空

腹饮酒,饮酒的同时服用了某些药物),就会把影响放大。饮酒过多就会影响或损伤肝、胰等脏器及心血管系统。不过即使如此,仍然可以通过内在机制自行修复或通过治疗消除病理变化,重建稳态。若此时还继续暴露于致病因子之中,或者虽然已不接触致病因子但所引起的链反应仍能继续进行,甚至还在继续放大,便转入不可逆损伤。到这一阶段,还是有两种结果:第一,还能通过治疗重新建立稳态,但已经不是原有的稳态了。第二种结果是突变和死亡,那就不是,也不可能再建立稳态了。稳态不是平衡态,它是在发展之中。实际上一个人从出生到死亡,就是一个稳态变化的过程。例如长期饮酒潜伏发生中毒性肝炎的危机,留下发展成为慢性肝炎、肝硬化以至肝坏死和肝癌的定时炸弹。

1.2 实例分析——乙醇中毒

如果我们从人体这个生物系统看乙醇中毒的过程,就应该看出饮酒过度引起的病理过程是不可轻视的,要比一般想像的严重得多。不只是醉酒时的行为异常,更严重的是急慢性中毒造成的致命性疾病和症状。我们通过对乙醇中毒过程的不同层次的研究可以了解如何从医化学角度分析疾病发生发展的一般过程。

1.2.1 整体层次的事件——临床医学的描述

和许多中毒性疾病一样,乙醇中毒有急性期和慢性期表现的症状,即生物学事件。

(一) 急性期事件

我们看到的醉酒时的症状大都属于急性期的生物学事件。因为乙醇容易跨膜被转运,而它本身并不易和生物分子作用,所以它可以被运送到各个系统,在它可以代谢和作用的地方造成毒性反应。

(1) 中枢神经系统受到抑制。中枢神经系统有兴奋和抑制两套工作系统,以实现双向调节下的可控性。乙醇对这两方面都表现抑

制,所以酒醉时话多,表面看是中枢神经系统兴奋。随后又陷入嗜睡,表面看又是中枢神经系统抑制。另外,乙醇抑制司动作协调的大脑皮质,使得行走不稳,口齿不清。

(2) 影响心血管系统。由于在短期内摄入大量乙醇,抑制了控制局部血管收缩的机制,使血管扩张、血压下降、心跳变慢、皮肤潮红、感觉温暖。但是,这时容易诱导心绞痛的发作。而且乙醇使脑部血管的收缩作用引起缺血缺氧,会诱发中风。

在消化道急性症状中,最常见的是由幽门麻痹造成的呕吐。再严重的,有时是致命的。急性期症状中,还有急性胰腺炎、胃穿孔和胃出血。它们都是由于刺激产生损伤和炎症造成的。

急性期症状的出现与否取决于剂量大小和摄入速度,因为它们决定血中乙醇的浓度。

(二) 慢性期的事件

高浓度、短时间造成急性乙醇中毒的症状;而低浓度、长时间摄入,会因损伤细胞而引起慢性中毒。肝脏是最敏感的靶器官。从临床看,慢性乙醇中毒依次引起肝功能下降、脂肪肝、肝硬变以至肝癌。此外,对于心肌也可以造成损伤。

上面所讲的医学描述也涉及机理,但是是在宏观生理学基础上讨论的。它不讲为什么乙醇中毒会导致细胞损伤,为什么急性乙醇中毒会引起急性胰腺炎,为什么最受影响的是肝脏等等。

1.2.2 分子病理学解释

分子病理学方法是在整体的、器官的和细胞的不同层次和尺度描述关键的生物分子的变化。主要是物质的转化、浓度的改变、新物质的出现等等,在此基础上阐述乙醇中毒发展的过程,概括起来如图1-2所示。

可以看出乙醇中毒后的各项生化指标的变化以及产生变化的来龙去脉。例如,作为胰腺炎的重要指标是淀粉酶和胰蛋白酶增高。这

是因为乙醇代谢过程中产生的活性氧物种(reactive oxygen species, ROS)损伤了胰脏细胞的缘故。另外,标志肝功能的酶(如转氨酶)活力下降可以追踪到 ROS 对肝脏的损伤等等。

虽然我们不能详细描述这些变化的过程,但是可以看出:

(1) 病理过程是遍及整体的过程,涉及多个器官。过程开始时,变化只限于某特定位点,后来就或快或慢地传递给其他器官,使新的事件在另外一个器官发生。事件有器官特异性,在肝脏中发生的事件和在胰脏中发生的不同。

(2) 病理过程是由一系列事件按一定顺序组成。事件与事件之间有一定的联系,是由某些因子完成的。

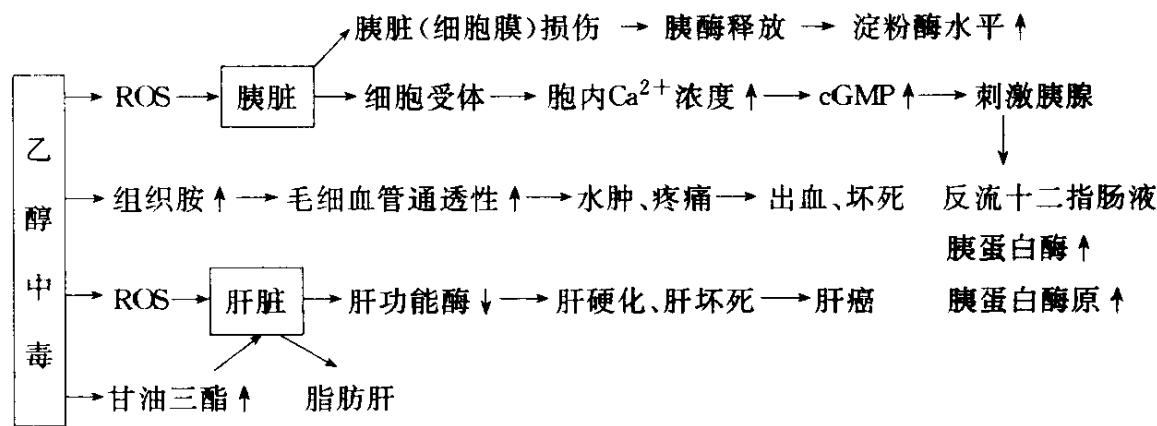


图 1-2 乙醇中毒的分子病理学
(图中“↑”表示高于正常状态)

(3) 过程,不论正常和异常,都是受控的。实际上异常是绝对的,而正常是相对的。也就是说,所谓正常状态,实际是在异常状态不断发生而又不断被调回的过程。

(4) 在这里每一个生物学事件是用生物物质指标的变化和生物学变化之间的关系描述的。但是它还是未能说明产生变化的细节以及相关事件的关系。可以说,每一个生物学事件都是由一组化学反应组成的,但是不是简单的化学组合。反应间的关系不只由热力学和动力学决定,也由细胞或者更上级的生物系统决定。