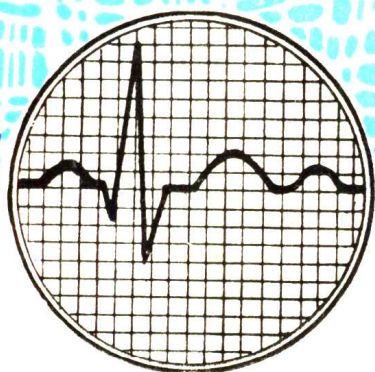


185723

生理生化与临床



試用本

1976

生理生化学与临床

(试用本)

山东医学院 山西医学院 西安医学院 河北新医大
浙江医大 湖北医学院 湖南医学院 遵义医学院

编写说明

毛主席亲自发动和领导的反击右倾翻案风的斗争，已经取得伟大胜利。全国亿万人民，在党中央两项决议的鼓舞下，正在乘胜前进，深入批判党内最大的不肯改悔的走资派邓小平，深入批判“三项指示为纲”的修正主义纲领及其反革命修正主义路线。在毛主席无产阶级革命路线指引下，社会主义革命和社会主义建设蓬勃发展。在这大好形势下，为了适应教育革命发展的需要，进一步做好理论联系实际、基础联系临床，我们在各级党委领导下，于1975年10月在总结编写《生理生化学》教材经验的基础上，开始着手编写《生理生化学与临床》。

本书主要供医学院校高年级工农兵学员、基层医务人员学习参考，以便在学习《生理生化学》的基础上，进一步学习有关理论，并尽可能运用这些理论去解决临床实践中的某些问题。

本书共20讲，所选题目主要是从我们开门办学和教学实践中提出来的。在教育革命中，为了实现基础联系临床、破除“老三段”，其中不少题目我们曾以讲座形式为高年级工农兵学员讲述过。这次编成《生理生化学与临床》一书，是作为《生理生化学》教材改革的一种尝试。编写的指导思想是：以阶级斗争为纲，坚持党的基本路线，遵循政治统帅业务，理论联系实际，中西医结合，“少而精”的原则，力求通俗易懂，便于自学。但是，由于我们对马列主义、毛泽东思想学得不够，阶级斗争和路线斗争觉悟不高，业务水平有限，选题未能做到较广泛征求工农兵学员及各有关方面的意见，有些专题未经过充分的教学实践，因此，必然存在不少缺点和错误。我们诚恳地希望使用和阅读本书的工农兵学员、基层医务人员和各方面同志提出批评意见，以便帮助我们总结经验，为编好适应社会主义革命和社会主义建设所需要的新教材而努力。

山东医学院、山西医学院、西安医学院、河北新医大
浙江医大、湖北医学院、湖南医学院、遵义医学院

《生理生化学》教材编写组

1976年4月

第一讲 细胞膜的结构和功能

一、细胞膜的基本结构

(一) 细胞膜脂质双层

(二) 细胞膜蛋白质

二、细胞膜的物质运输

(一) 易化扩散

(二) 主动运输, 钠泵的结构

(三) 细胞膜的生物电现象和兴奋性

三、细胞膜受体

(一) 细胞膜受体的结构

(二) 激动细胞膜受体对细胞内部的影响

(三) 受体的特异性及其非绝对性

四、从细胞膜看体液调节与神经调节

(一) 体液调节

(二) 神经调节

五、小结

在细胞外表有一层薄膜, 称作细胞膜。广义的细胞膜又称生物膜, 它还包括构成细胞内各种细胞器的膜, 如腺粒体膜、溶酶体膜等。这里所指的膜是狭义的, 即仅指包在细胞外表的那一层膜。细胞膜具有重要的生物学功能, 例如, 它使细胞内容物与周围环境相分隔, 以维持细胞内部一定的理化特性; 它可以选择性地让某些物质通过, 或主动地摄入、排出另一些物质; 细胞膜和生物电现象密切相关, 是组织表现兴奋性的决定性因素; 细胞膜内还含有多种酶类, 它们可根据作用于膜上的化学信号(如激素、神经递质和一些药物的作用)改变自己的活性, 进而改变细胞的各种生理功能; 近年来还证明, 细胞膜表面还含有各种抗原物质, 与机体免疫功能有关, 等等。因此, 研究细胞膜的结构和功能, 不仅可以更深入地阐明人体机能活动的一些理论问题, 而且直接与医疗实践有密切的关系。

一、细胞膜的基本结构

关于细胞膜的微细结构, 曾经提出过各种模型和设想。目前为大多数人所接受的有关细胞膜结构的看法, 是液态镶嵌模型。这一学说认为细胞膜的基本结构是: 在液态的脂质双层中, 镶嵌着球形的蛋白质。

(一) **细胞膜脂质双层** 脂质双层是由两排多种多样的脂质分子(如磷脂胆硷、磷脂酰丝氨酸、糖脂等)构成的薄膜。每一个脂质分子具有一个“头部”和两个“尾巴”。头部是亲水端, 由亲水的带电基团——磷酸盐和硷基构成, 尾巴是疏水端, 是两条疏水的脂肪酸链; 头尾接连处是一个甘油基。在脂质双层内, 所有脂质分子的亲水端都朝向膜的两表面, 疏水端则朝向膜的中央。脂质双层厚约 $45\text{\AA}$ 。脂质双层的脂质分子的脂肪酸链有相当大的一部分是不饱和的, 它的熔点较正常体温为低, 因而脂质双层是液态的、可动的。球形蛋白质镶嵌在脂质双层内, 或附着在它的表面, 因此脂质双层成为细

胞膜的基质（图1—1）。

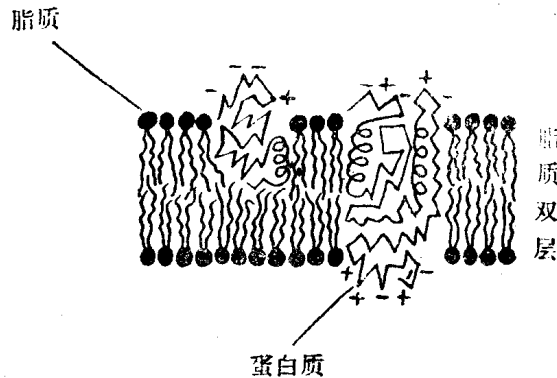


图1—1 细胞膜的液态镶嵌模型的模式图

（二）**细胞膜蛋白质** 细胞膜上的蛋白质都属于球形蛋白质，它们有的镶嵌在细胞膜的脂质双层中，两端可裸露在膜外，在脂质双层内，蛋白质由其疏水的氨基酸与磷脂的脂肪酸烃基相连；有些球形蛋白质则附着在脂质双层表面。从分子结构看，细胞膜蛋白质不是某种单一的蛋白质，而是包含多数具有不同结构和功能的蛋白质；也就是说，细胞膜的每一种蛋白质都各有其特殊功能，过去曾认为细胞膜上存在专门作为结构的蛋白质，这种看法是不正确的。从蛋白质在细胞膜上的位置看，有的镶嵌在脂质双层内，这类蛋白质与细胞膜的物质运输及接受外界的化学信号有关；有的附着在脂质双层的内侧表面，与细胞的变形活动等功能有关。由于脂质双层是液态的，蛋白质在脂质双层内可作与细胞膜表面相平行的横的运动。

二、细胞膜的物质运输

人体细胞生活在细胞外液构成的体液环境中，细胞新陈代谢所需的物质要由周围环境中取得，细胞的代谢产物则需排出细胞，这都有一个通过细胞膜的问题。各种物质通过细胞膜的原理不同。目前认为，一些可溶于脂肪的物质，可以由高浓度处经过细胞膜的脂质双层，向低浓度处移动。这是一种单纯的扩散作用，属于这一类的物质有 O_2 、 CO_2 等。一些亲水性强的物质，如 Na^+ 、 K^+ 、葡萄糖、氨基酸等，因不能通过疏水的脂质双层，即使是由高浓度处向低浓度处移动，也需要细胞膜上特殊的蛋白质的参与，这称作易化扩散。关于易化扩散的原理，过去多用蛋白质——载体学说来解释，认为是细胞膜上有一些可与被运输物质结合的蛋白质，称为载体，载体在细胞膜内来回移动于膜的内外两表面之间，被运输物质在一面结合，在另一面被释放。除单纯扩散和易化扩散这两种物质运输方式外，在活细胞还经常观察到某些物质从低浓度处通过细胞膜移向高浓度处，这在物理学上属于一种耗能过程，需要细胞膜作功才可能完成，这种运输方式，称作主动运输。如一般细胞内的 Na^+ 移至细胞外，和 K^+ 由细胞外移至细胞内，就需要细胞膜上的“钠泵”作功；甲状腺细胞由血浆中摄取 I^- ，需要细胞膜上的“碘泵”作功，等等。对于主动运输或各种离子泵的作用本质，过去也用载体的概念，与易化扩散所不同的，只是载体在主动运输过程中需要消耗能量。关于载体的说法，目前已有逐渐放弃

的趋势，或虽使用而另给以新的含义。按照旧的概念，作为载体的物质要来回移动于细胞膜的内外两表面之间，亦即来回移动于脂质双层的亲水部分与疏水部分之间，这样的运动，理论上需要消耗大量的能量，与实际情况不相符合。因此，载体学说不是对细胞膜物质运输的合理解释。

(一) 易化扩散 易化扩散指非脂溶性或亲水性物质通过细胞膜由高浓度向低浓度处移动的过程，目前认为这是通过镶嵌在细胞膜上的蛋白质进行的。细胞膜上具有许多专一性的蛋白质，每一种蛋白质只允许一种离子或物质通过；这是因为某一种蛋白质只和某种离子有特殊的亲和力，并且在一定的情况下，可在蛋白质分子的空间结构内部形成或出现适合该离子通过的通道，使离子能由高浓度处向低浓度处迅速扩散。这种蛋白质，就称作该离子的离子通道。当某种离子通道蛋白质的构型因某些原因发生变构现象时，离子的通透性能也发生改变，使之增强或减弱，甚至使通道完全封闭。由于蛋白质分子构型的迅速变化，有的离子通道可以在数毫秒或数十毫秒的极短时间内形成，而后又迅速封闭；在神经、肌肉细胞受刺激而兴奋时，我们就遇到膜对某些离子的通透能力的这种迅速变化。

水与油脂是不相容的，它不能直接透过细胞膜的脂质双层。因此目前认为，水也是通过膜上一定的镶嵌蛋白质而进出细胞膜的；这种蛋白质的结构中具有由亲水性氨基酸构成的间隙，水通过这样的亲水性间隙而进出细胞膜。

(二) 主动运输 钠泵的结构：细胞膜可以使某些物质由低浓度侧向高浓度侧移动，这就象引水上高山一样，需要消耗能量，故称作主动运输。主动运输的例子很多。例如，在常温下红细胞内的 K^+ 浓度较血浆中高， Na^+ 浓度则较血浆中低，但如将血液在血库中贮存(一般是 $4^\circ C$)一段时间后，红细胞和血浆的 Na^+ 、 K^+ 浓度将变得近于相等。这是因为在正常时，红细胞的膜通过某种耗能过程，不断地将 Na^+ 推出膜外而将 K^+ 移入膜内，维持着 Na^+ 、 K^+ 在膜两侧的不均匀分布；低温使能量来源的生化反应减弱或停止进行，使 Na^+ 、 K^+ 在膜两侧的分布逐渐趋于平衡。膜的这种主动运输 Na^+ 、 K^+ 的能力，被描述为膜上存在着“钠泵”或“钠-钾泵”的缘故。钠泵普遍存在于动物细胞，某些细胞还可能存在其它一些离子泵或物质泵等。

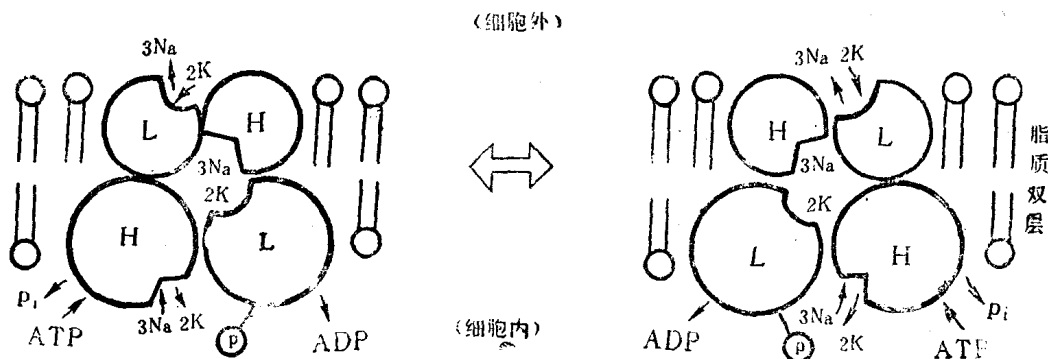


图 1—2 钠泵结构模式图

钠泵是镶嵌在脂质双层的四聚体蛋白质。钠泵蛋白质各亚单位对 Na^+ 、 K^+ 的亲和力随其构型不同而不同，而其构型则随其与磷酸根的结合与否而变化。对 Na^+ 亲和力高而对 K^+ 亲和力低的构型以H表示，对 Na^+ 亲和力低而对 K^+ 亲和力高的构型以L表示。

钠泵概念的提出只说明主动运输是一种耗能过程，并没有说明它的本质。近年来对于钠泵以及其他一些离子泵的本质，已有不少认识，认为它们都与细胞膜上的镶嵌蛋白质有关。现以钠泵为例，加以简单说明。据认为，钠泵是一种镶嵌在细胞膜脂质双层中的四聚体蛋白质。钠泵蛋白质本身又是一种分解三磷酸腺苷的酶（Na-K依赖式ATP酶，或称Na-K ATP酶）。当钠泵蛋白质的内侧亚单位促使ATP分解、并和ATP分解产生的磷酸根结合时，蛋白质本身的构型发生改变；随着结合的磷酸根的解离，蛋白质的构型也回复到原状；蛋白质构型的不同，引起了对 Na^+ 、 K^+ 亲和力的不同。由于这种构型变化和随之而来的对 Na^+ 、 K^+ 亲和力的改变，钠泵四聚体蛋白质可分两步将细胞内的 Na^+ 甩出细胞外，而将细胞外的 K^+ 甩入细胞内（参看图1—2及说明）。据认为，每分解一个ATP分子，可排出三个 Na^+ 而运入两个 K^+ 。

（三）细胞膜的生物电现象和兴奋性 组织或细胞受到周围环境变化的激惹（即刺激）时，有产生兴奋和反应的能力，这一特性称作兴奋性。兴奋性由何而来？兴奋的本质是什么？目前认为它们首先与细胞膜的生物电现象有关；生物电的产生又与膜对各种带电离子的特殊运输能力有关，而离子的运输，则决定于细胞膜上钠泵蛋白质和其它具有离子通道功能的蛋白质的活动。

在有生命的细胞，细胞膜内外即细胞内液与细胞外液所含的物质，有显著的不同，其中以 Na^+ 、 K^+ 离子在膜两侧的不均匀分布，与生物电的产生有密切的关系。如前所述，由于细胞膜钠泵的运输，膜内 K^+ 浓度大大超过膜外，膜外 Na^+ 浓度大大超过膜内。任何可能导致细胞缺 O_2 ，丧失细胞能源物质或阻止ATP分解的情况，都可使钠泵停止运转，使膜两侧离子的正常分布被破坏。

膜两侧 Na^+ 、 K^+ 的不均匀分布，是一般细胞生物电现象的产生基础。膜内既蓄积了高浓度的 K^+ ，它们就有顺着浓度差向膜外扩散的趋势， Na^+ 则相反，有向膜内扩散的趋势。这种扩散实际上属于易化扩散，决定于膜上有关的离子通道蛋白质是否“开放”。在安静状态下，膜上只有 K^+ 的离子通道是开放的，故可有极小一部分 K^+ 逸出膜外（这个量在神经纤维不超过膜内原有 K^+ 的十万分之一）。 K^+ 的不能大量逸出，是由于受膜内不能逸出的负离子的吸引，这种静电吸引力也使逸出的 K^+ 不能远离，只停留在膜的表面，而这就造成了安静时一般持续存在于膜两侧的电位差，通常称作静息电位。

膜在安静时的这种通透特性不是绝对稳定的。由于周围环境中的各种变化（物理的、化学的或机械的），细胞膜蛋白质的空间构型可能发生改变，因而可能使某些离子的离子通道封闭，另一些离子的离子通道则可开放。实际的情况是，膜在受到各种刺激作用时，引起 Na^+ 的离子通道突然开放， K^+ 的离子通道趋于关闭，于是 Na^+ 由膜外高浓度处迅速进入膜内，使膜内电位急剧上升而膜外则变负，造成膜内外电位的倒转，这就是膜的除极，或动作电位的上升相。但这种电位倒转的状态，一般只持续较短的时间，这是因为，由刺激引起的膜的通透性能的改变，是很短暂的，如在哺乳类的神经细胞只持续数毫秒，在心肌细胞可持续数百毫秒。在这样一个短暂时间过去后，膜上有关蛋白质的构型又恢复到刺激前的状态，于是细胞内的 K^+ 又有少量逸出，恢复了原有的静息电位。在细胞恢复安静状态以后，膜上的钠泵再通过耗能活动，把细胞兴奋时进入膜内的 Na^+ 排出细胞，同时把多逸出的 K^+ 摄入细胞，这样，膜内外的离子分布就不因细胞连续兴奋而发生改变。

由此可见，组织细胞之所以具有兴奋性，即受刺激时可以产生兴奋，首先在于细胞膜上与离子运输有关的蛋白质可因外界激惹而改变其构型，因而改变了膜对离子的通透性能，造成了膜两侧离子的运动，产生了电变化。大量的实验观察表明，不论何种细胞，当它们受刺激而兴奋时，都首先出现细胞膜的电变化，即动作电位，故一般可以把动作电位的出现，作为组织或细胞兴奋的指征。

组织细胞受刺激或出现兴奋时，还可表现其它一些形式的反应，如肌肉组织可出现收缩、腺细胞可出现分泌反应等。目前已经证实，这些反应形式的出现，要较细胞膜电变化的出现稍晚，而且前者是通过后者引起的。如肌肉组织受刺激时，首先是在膜的两侧引起电变化，膜的电变化又引起肌细胞内的肌浆网释放出 Ca^{++} ，后者再通过其他一些过程，最后才引起肌原纤维中的肌纤凝蛋白发生相互吸引，出现收缩反应。这种由膜的电变化到肌原纤维出现缩短之间的过程，称作电——收缩偶联。比较特殊的情况是神经组织。它们在受刺激时，除出现动作电位外，不表现其它外部可见的反应。神经组织动作电位的持续时间极短，故单位时间内有可能产生较多次数的动作电位，这是和神经组织在体内的信息传递功能相适应的，而神经组织的膜的电变化，正是神经组织传递信息的主要方式。

以上仅一般地说明了细胞生物电的产生情况，重点在于说明它们和膜的离子运输能力、亦即和膜内蛋白质功能的联系。在不同组织和细胞，它们的生物电表现形式及其离子运动特性，又各有具体的特点，这里不作进一步说明。

三、细胞膜受体

(一) 细胞膜受体的结构 人们在观察激素、神经递质、以及某些药物在体内的作用时发现，某一种物质能够选择性地作用于某些细胞（称作该物质的靶细胞），并且发现同一种物质可在不同细胞引起不同的功能改变，如去甲肾上腺素可使一般血管平滑肌收缩加强，却可使支气管平滑肌收缩减弱。为了说明这些现象，有人很早就提出了组织细胞中存在有特异性受体的想法。受体概念初提出时，还只是一种没有直接实验证明和没有物质基础的假设，但经过多年的研究和观察，证明受体确实是存在的，它们一般是镶嵌在细胞脂质双层中的某些特殊的蛋白质。

细胞膜受体蛋白质，通常是由两部分亚单位组合的聚合体蛋白质，一个是调节亚单位，一般裸露在细胞膜的外表面，一个是催化亚单位，常是一种无活性的酶，一般裸露在膜的內表面。调节亚单位由于其构型特点，只能与作用于细胞的某一些物质（可称作化学信号）结合，这种结合可引起整个多聚体蛋白质构型的变化，使催化亚单位即无活性的酶被激活。一般所说的受体，就是指多聚体蛋白质中的调节亚单位而言。有些单体蛋白质，由其结构中的某些部位构成潜在的活化中心，另一些结构则可与某种化学信号相结合，这后一部位可称为受点，和受体有类似的作用。

(二) 激动细胞膜受体对细胞内部的影响 当细胞膜上的受体与相应的化学信号结合时，引起蛋白质构型变化，使裸露在细胞膜內面的潜在活性部位变为有活性的活性部位，从而催化细胞内一定的底物，引起一定的化学反应；这化学反应的产物，本身又成为化学信号，与细胞内另一相应的无活性的酶起作用，使它出现构型变化，变成有活性

的酶，又催化另一化学反应；这样，一连串化学反应，一环连接一环，从而使细胞的功能状态发生改变。这样，外界的化学信号（物质）并不进入细胞，只对细胞膜上的受体起作用，最后导致细胞内部功能的改变。这样的形式，被认为是受体起作用的一般形式，已在很多激素的作用中得到证明。由于在这个过程中有多级酶促反应的参加，所以极少量的化学信号作用于受体，能够引起细胞功能的明显改变。这是激素、递质等物质具有高度生物活性的原因之一。

现以肝细胞膜上的 β 受体为例，说明受体起作用的过程。当这 β 受体与肾上腺素结合时，受体蛋白质发生构型变化，它连锁地使相邻的腺苷酸环化酶也起构型变化，出现活性部位，即使无活性的腺苷酸环化酶变成有活性的腺苷酸环化酶，后者使三磷酸腺苷变成环一磷酸腺苷（cAMP），cAMP本身又成为化学信号，使无活性的蛋白激酶被激活，这样一环连接一环的反应，最后引起肝细胞内储存的糖元分解为葡萄糖。

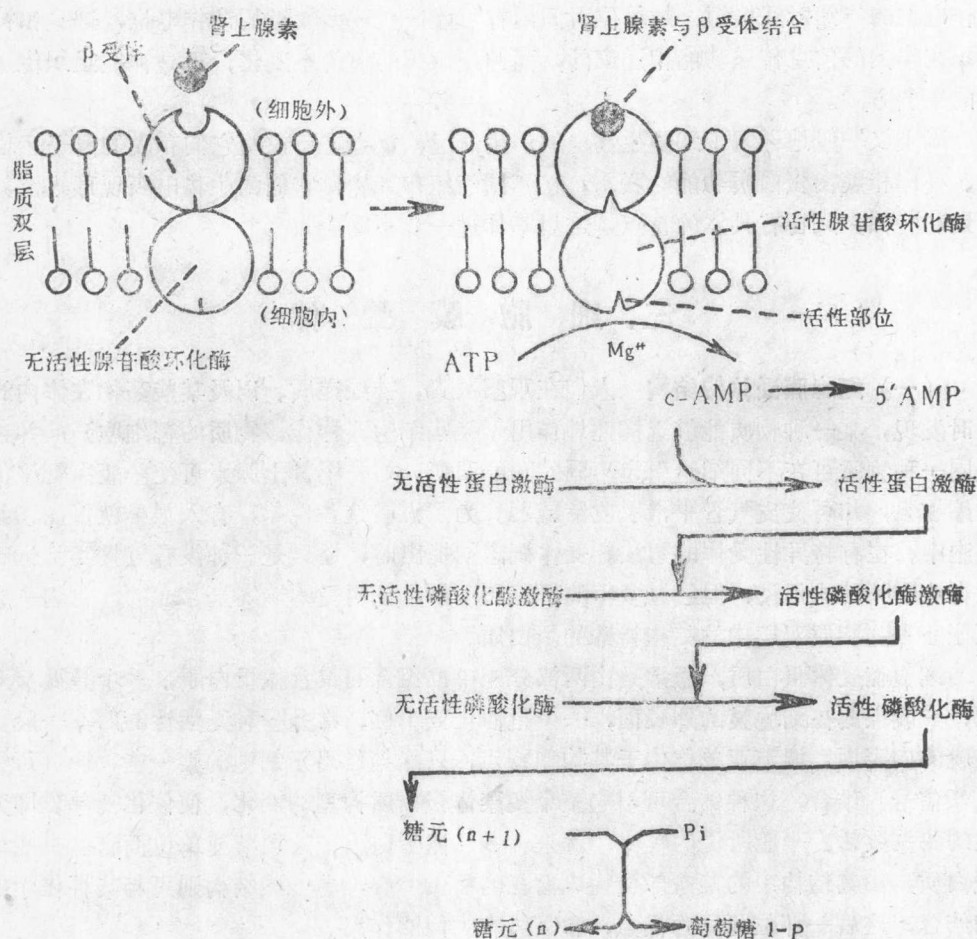


图 1—3 激动细胞膜受体对细胞内部的影响

肝细胞膜的 β 受体与肾上腺素结合时所出现的细胞内变化

(三) **受体的特异性及其非绝对性** 一定的化学信号, 只能与具有一定构型的受体蛋白质的调节部位相结合。如异丙肾上腺素可与 β 受体特异性地结合, 从而引起 β 受体与无活性的腺苷酸环化酶的构型变化, 使细胞内的cAMP含量增高, 而苯肾上腺素则可与细胞膜上的 α 受体特异性地结合, 导致细胞内cAMP的降低。

受体调节部位与化学信号之间虽有特异性, 但这种特异性并非绝对的, 如肾上腺素, 它既能与 β 受体结合, 也能与 α 受体结合。因此肾上腺素对细胞起什么作用, 还决定于它通过哪一类受体起作用; 亦即同一化学信号, 由于细胞膜存在的受体不同, 对细胞所起的作用也可以不同。

四、从细胞膜看体液调节与神经调节

(一) **体液调节** 多肽类激素、蛋白质类激素、单胺类激素、前列腺素等, 一般都不进入细胞内, 只对细胞膜上的受体起作用。但固醇类激素要进入效应细胞的内部, 这是因为固醇类物质是脂溶性的, 它可以容易地透过细胞膜的脂质双层, 然后与存在于细胞浆内的特殊受体结合。但也有人认为, 固醇类激素也不能随意进入任何细胞, 即固醇类激素也要先与靶细胞的膜上的特殊受体结合, 然后再进入细胞内, 即靶细胞上的这种受体只起运输作用, 这种受体据认为可能是蛋白质或糖脂。

身体不同细胞的细胞膜有不同的受体, 因而成为不同的靶细胞, 这样才能在体液调节中表现一定的特异性。对有的激素(以及神经递质), 不同细胞可具有不同受体, 甚至同一细胞具有不同受体。因此在体液调节中, 激素的存在是一个方面, 受体的存在及其类型是另一方面。在体液调节中, 某种激素对哪些细胞起作用, 以及起怎样的作用, 必须从这两个方面来考虑。根据近年来的研究, 受体的种类有逐渐扩大的趋势, 体内不仅对一些激素有不同类型的受体存在, 而且对一些非激素的物质也存在相应的受体, 如吗啡受体、组织胺受体等。

(二) **神经调节** 实现神经调节, 一方面是突触前神经末梢释放一定的神经递质, 另一方面是突触后膜或效应器细胞的细胞膜上有接受相应的神经递质的受体。目前比较肯定的外周和中枢的神经递质有: 乙酰胆碱, 去甲肾上腺素, 多巴胺, 肾上腺素, 5-羟色胺; 可能的神经递质还有: 罂碱, 组织胺, γ -氨基丁酸, 谷氨酸, 门冬氨酸, 甘氨酸等。神经组织由于有一定的结构分布, 而且神经细胞本身的信息传递是靠细胞膜的生物电现象, 故神经信息的传达迅速而特异性强, 但在神经细胞和效应器细胞以及神经细胞之间的信息传递, 则需要特殊的神经递质参加, 而且有相应的受体参加。这样看来, 神经调节和体液调节又有重要的共同点。

当神经动作电位通过细胞膜传达到神经末梢时, 通过目前尚不完全清楚的原理, 使贮存于神经末梢小泡中的神经递质释放出来, 这递质通过细胞之间的极小的间隙(一般不超过200 Å), 作用于另一细胞的细胞膜受体。这里, 递质作用有别于体液调节的一个重要特点是, 一次神经冲动的到达, 只引起一定量的递质释放, 释放过程随即很快中止, 并通过另一些过程, 将已释放的递质迅速清除, 从而使每一次神经冲动的效应有精确的控制, 不致延续过长的时间。清除所放出递质的方式因递质不同而不同, 在外周

神经末梢的研究中证实，由神经末梢释放出的乙酰胆碱，是通过局部存在的胆碱酯酶的分解作用被清除的；作为神经递质的去甲肾上腺素，则主要通过神经末梢对它再摄取而清除的，这称作神经递质的回收。

对神经递质来说，细胞膜上的受体也有不同类型，同一递质的作用可因受体不同而不同。因此不论在外周和中枢神经系统内部，把某种物质机械地认为是兴奋性或抑制性递质，是不恰当的。

五、小 结

细胞膜或广义的生物膜的结构和功能，是生物学中有广泛意义的课题。阐明人体细胞膜的基本结构与功能，是深入认识人体其它较复杂机能的基础，因而与人体生理学、生化学、药理学、以及其它基础与临床学科都有密切关系。有关这方面的知识目前还很肤浅，这里只介绍一些最基本概念供参考。

第二讲 酶在医学上的应用

- 一、酶与疾病发生的关系
 - (一) 酶缺陷所致的疾病
 - (二) 酶活性被抑制所致疾病
- 二、酶在疾病诊断上的应用
 - (一) 引起酶活性改变的几种常见病理情况
 - (二) 几种酶活性测定的临床意义
- 三、酶在疾病治疗上的应用
 - (一) 助消化酶类
 - (二) 抗炎清创酶类
 - (三) 促凝酶类
 - (四) 纤溶酶类
 - (五) 解毒酶类
 - (六) 促进生物氧化酶类
 - (七) 抗肿瘤酶类
 - (八) 其它

在人体内，酶是由活体细胞产生的、能在体内及体外起催化作用的一类特殊蛋白质，又称生物催化剂。酶的催化作用与一般催化剂有着许多显著不同的特点，如催化效力高，对底物有高度的选择性（即特异性），易受温度、pH、某些抑制剂及激动剂的影响等等。

人体内的酶种类繁多，结构不同，功能各异。其分布与含量不仅因器官不同而不同，而且在同一种细胞内亦有差异。体液（如血浆）中酶的分布情况及含量变化在临床诊断上具有重要意义，许多酶学检查已作为诊断用的常规项目。

有关酶学的知识，随着人们认识的提高，化学工业的发展，目前在医学上已广泛地应用于某些疾病发生机理的研究；以及某些疾病的诊断、治疗等各个方面。

一、酶与疾病发生的关系

人体内各类物质代谢中的化学反应，都是在许多特异性很高的酶的催化下，有条不紊地按一定顺序进行着。若某一种酶有缺陷或受到抑制，必然导致某些物质代谢发生障碍，以致产生疾病。下面将较为肯定的一些因酶缺陷或被抑制所致的疾病作一简略介绍。

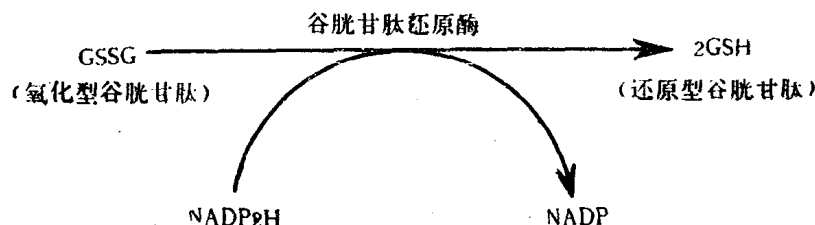
(一) 酶缺陷所致的疾病

此类疾病多属先天性或遗传性，举例如表2—1所示：

表2—1 某些因酶缺陷所致的疾病

疾 病 名 称	有 缺 陷 的 酶
白 化 症	酪氨酸羟化酶
黑 尿 酸 症	尿黑酸氧化酶
苯丙酮酸尿症	苯丙氨酸羟化酶系
无过氧化氢酶血症	过氧化氢酶
糖元积累症	葡萄糖-6-磷酸酶
先天性高铁血红蛋白血症	高铁血红蛋白还原酶
蚕豆病、伯氨喹啉型药物溶血性贫血	6-磷酸葡萄糖脱氢酶

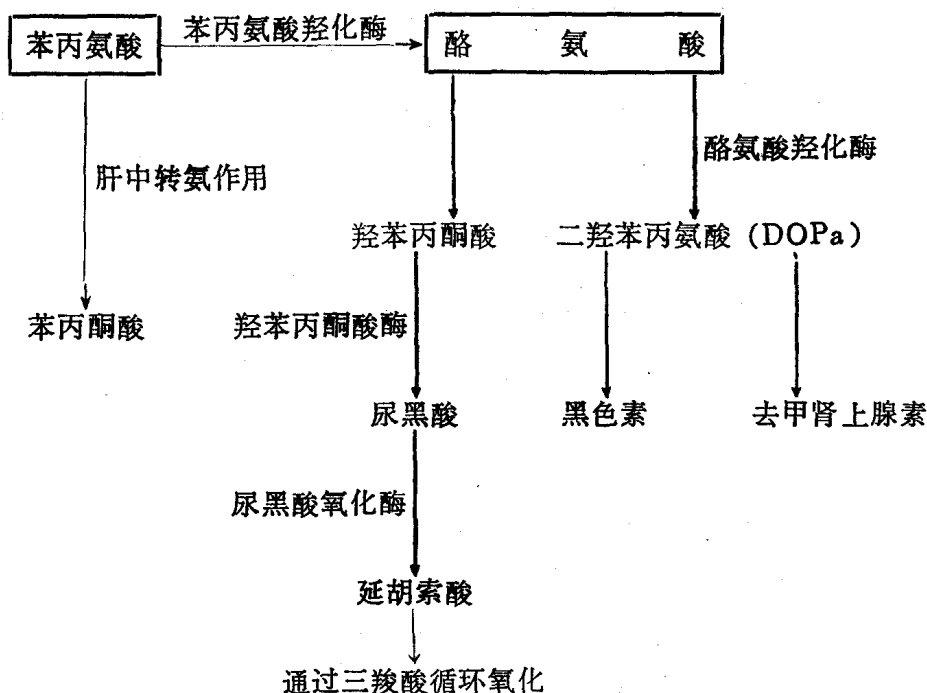
临床上所熟知的蚕豆病及伯氨喹啉型药物溶血性贫血病人，可因进食蚕豆及服用伯氨喹啉类药物而诱发溶血性贫血和黄疸，这主要是由于患者的红细胞内缺乏6-磷酸葡萄糖脱氢酶的缘故。该酶的缺陷，可使红细胞内磷酸戊糖通路中还原型辅酶Ⅰ (NADP2H) 的生成发生障碍。NADP2H在维持红细胞膜的稳定性上具有重要作用，它是谷胱甘肽还原酶的辅酶，可使红细胞中的还原型谷胱甘肽 (GSH) 维持一定浓度。



还原型谷胱甘肽 (GSH) 具有抗氧化剂作用，可以保护红细胞膜上的蛋白质及酶类中的必需基团-SH免受氧化而失活，使红细胞能进行正常代谢和保持一定稳定性；同时NADP2H还可使红细胞中已形成的高铁血红蛋白还原成血红蛋白，以维持血红蛋白的正常功能。由此可见，在NADP2H生成障碍时，就会使红细胞膜的稳定性遭到破坏；高铁血红蛋白也因不易还原而堆积并凝聚成变性珠蛋白小体，结果导致红细胞破裂，发生溶血。

白化症、黑尿酸症、苯丙酮酸尿症是由于苯丙氨酸和酪氨酸代谢过程中某些有关酶类的缺陷所致。

苯丙氨酸和酪氨酸代谢途径：



从上述苯丙氨酸和酪氨酸代谢过程中可见，若苯丙氨酸羟化酶缺陷，则使苯丙氨酸大量转化为苯丙酮酸而产生苯丙酮酸尿症；酪氨酸分解代谢酶系 (如酪氨酸羟化酶) 缺

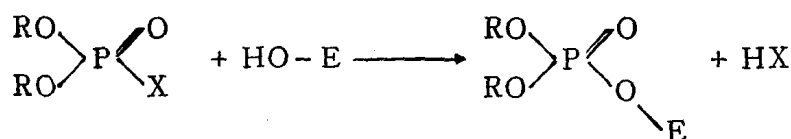
陷，可使黑色素生成过少或缺乏，而致皮肤、毛发色浅或无色，形成白化症，并可因某些中枢神经递质的生成障碍而有精神神经症状；如若尿黑酸氧化裂解的酶类（如尿黑酸氧化酶）缺陷，则使尿黑酸不能转变为延胡索酸继续氧化而从尿中大量排出，使尿液呈黑色形成黑尿酸症等等。

（二）酶活性被抑制所致疾病

几乎许多中毒性疾病（如有机磷中毒、氰化物中毒、重金属中毒等）都是由于某些酶被抑制所引起的。这些能抑制酶活性的物质称为酶的抑制剂。抑制剂之所以能使酶失去活性，主要是由于酶分子上的必需基团与抑制剂结合或其分子结构发生改变所致。例如：

有机磷能与酶蛋白分子上活性中心里的必需基团-OH结合，使该酶失活。如常用的有机磷农药敌百虫、敌敌畏、1059、马拉硫磷等即属此类，它们能与胆碱酯酶的必需基团-OH结合而使酶失活：

简式：



有机磷毒剂

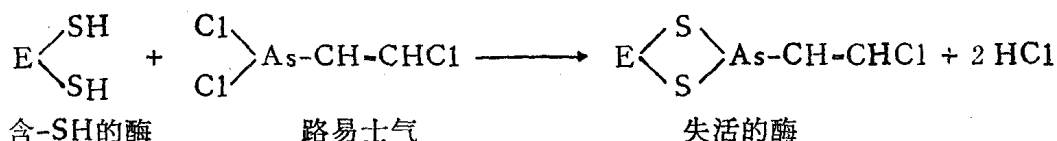
胆碱酯酶上必需基团-OH

失活的酶

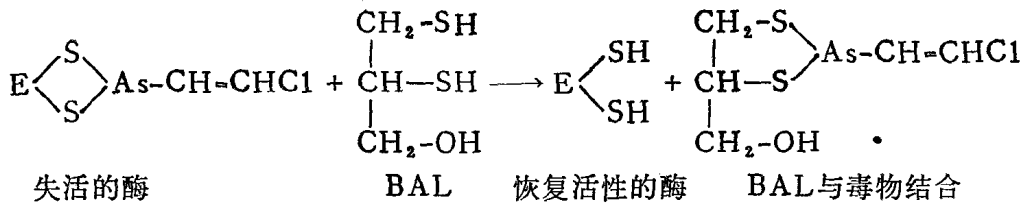
酸

胆碱酯酶能催化乙酰胆碱水解成胆碱和乙酸，该酶被抑制后则造成乙酰胆碱的积蓄，以致胆碱能神经兴奋不正常，出现一系列中毒症状。有机磷农药各地农村已普遍应用，为防治农作物病虫害、确保农业丰收起了积极的作用。但另一方面，它对人、畜、益虫亦有很大的毒性，如果不注意防护，往往造成中毒事故。因此我们必须贯彻“预防为主”的方针，搞好安全防护工作。同时，我们更应牢记毛主席的教导：“新的世界大战的危险性依然存在，各国人民必须有所准备。”今天，苏美两个超级大国外交困，互相争夺又互相勾结，为争霸世界而扩军备战。对于他们利用有机磷毒剂如沙林、塔崩、梭曼等作为化学武器的可能性，我们必须有所警惕，从思想上、物质上、组织上做好反侵略战争的准备。

抑制剂一碘醋酸、重金属 Hg^{++} 、 Ag^{+} 及 As^{+++} 等可与某些酶的必需基团-SH结合而使酶失活。如第一次世界大战中，帝国主义战争罪犯所使用的化学毒剂路易士气，就是一种含砷（ As^{+++} ）化合物，能抑制体内含-SH的酶类，可使人的皮肤糜烂。



但是，任何武器也决不能挽救帝国主义必然灭亡的命运，相反地，只能使它遭到全世界人民更严厉的谴责；而且这种毒物也完全可以防护，如用二巯基丙醇（BAL），其分子中含-SH，当进入体内并达到一定浓度后，即能与含砷毒剂结合，使含-SH的酶活性恢复。近年来又研制出疗效较BAL高十倍的二巯基丁二酸钠，和毒性比BAL小的二巯基丙磺酸钠。



此外，还有剧毒剂氰化物 (CN⁻) 能与细胞色素氧化酶的 Fe⁺⁺⁺ 结合，使生物氧化反应中断，导致细胞内缺氧，严重威胁生命。

总之，酶活性的抑制，一方面可以用于研究生物体的代谢规律；另一方面又可用于研究防治农业病虫害的药物。但它们具有很大毒性，易引起严重后果，我们应予以高度重视。

二、酶在疾病诊断上的应用

许多疾病都能引起某些酶活性的变化，因此测定酶活性的变化常常可以协助某些疾病的诊断。但目前还只限于测定体液（如血浆或血清）以及尿中某些酶活性作为指标。

血浆（或血清）中所含的酶种类繁多，按其来源及作用可分为功能性血浆酶类和非功能性血浆酶类两大类。功能性血浆酶类是由肝脏分泌入血，在血浆中发挥催化活性的，其含量也较高（如血液凝固有关酶类，脂肪酶等）。非功能性血浆酶类是由于血细胞及各组织细胞正常生理性破坏时进入血液，在血浆中不发挥作用，其作用物及辅助因子亦不存在于血浆中，正常时其含量极低（如胰淀粉酶，硷性磷酸酶，酸性磷酸酶，糜蛋白酶等）。

（一）引起酶活性改变的几种常见病理情况

正常人血浆中这两类酶的活性都比较恒定，只在一定范围波动，但在某些病理情况下常有可能发生改变。通常酶活性的改变可见于下列几种情况：

1. 某些组织受损伤或细胞膜通透性增加时，细胞内的某些酶即可大量释放入血。如急性胰腺炎时血清和尿中淀粉酶的活性即显著升高；肝炎或心肌炎时血清转氨酶的活性升高。

2. 酶受抑制时。如有机磷农药中毒使胆硷酯酶受抑制，血清中胆硷酯酶的活性下降。

3. 体内某些物质代谢发生障碍时，血中某些酶的活性也发生改变。如佝偻病患者血清中硷性磷酸酶活性增高，这是由于佝偻病时成骨细胞的过度活动所引起的。

4. 酶的排泄障碍也可导致血液中酶活性的改变。如正常时硷性磷酸酶经胆道随胆汁排入肠道，当胆道阻塞时，血清中硷性磷酸酶的活性可增加。

5. 许多酶都在肝脏合成，肝机能障碍时，可引起某些酶的合成减少。如肝病时，血清中凝血酶元含量下降。

6. 此外，在某些癌症病人，血清中一些酶的活性也可发生改变。如前列腺癌时，血清中酸性磷酸酶的活性显著升高；广泛转移肿瘤、白血病等，血清中乳酸脱氢酶的活性增高。

总之测定血清中酶类的活性有助于了解机体的机能状态和某些疾病的发生、发展，目前已经越来越广泛地被用于临床诊断。如测定功能性血浆酶类中有关血液凝固与纤维蛋白溶解酶类的活性状态，已成为诊断一些出血性疾病及弥散性血管内凝血（DIC）的常规项目。测定非功能性血浆酶类中许多酶的活性状态，也成为了解患病器官及其损害程度的重要指标。目前已作为临床诊断测定的酶类见表 2—2。

表 2—2 临床诊断测定的一些血清酶类

酶 的 名 称	受 损 器 官 或 疾 患	正 常 值	备 注
酸性磷酸酶	前列腺	1~4 单位	
淀粉酶	胰腺、腮腺	8~64 单位（温氏法）	尿液 8~32 单位（温氏法）
硷性磷酸酶	肝、骨骼、肠粘膜、胎盘	1.4~4.0 单位（布氏法）	儿童 1.3~13.1 单位（布氏法）
谷草转氨酶	心、肝	8~50 单位	（穆氏法）
谷丙转氨酶	肝、心	8~40 单位	（穆氏法）
乳酸脱氢酶	肝、心，白血病，传染性单核细胞增多症，贫血。	125 单位	
异柠檬酸脱氢酶	肝、脑	50~150 单位	
6-磷酸葡萄糖脱氢酶	蚕豆病、伯氨喹啉型药物溶血性贫血	红细胞血影 2% 以下	玻片检查法
γ -谷氨酰转酞酶	肝、胰、肾	0~30 单位	
α -羟丁酸脱氢酶	肝	114~290 单位/毫升	
拟胆硷酯酶	农药中毒、肝	2.5~5.6 微克分子/毫升	
乙酰胆硷酯酶	农药中毒、贫血、肾病综合征	30~80 单位	
脂肪酶	肝、胰、腮腺	1.0~1.5 单位	
山梨醇脱氢酶	肝	0	

值得注意的是，酶学检查法虽能协助诊断某些疾病，但在使用时应全面考虑以下几个问题，对具体情况要作具体分析：

①一种酶往往可来自身体不同组织器官，因此真正能反映单一器官受损情况的酶是很少的。但由于同一种酶在不同器官中在数量上存在着差异，因此血清中若某一种酶活性改变时，则应首先考虑到富含该酶的器官是否可能发生病变。

②某一酶活性的变化往往可能是由多种原因引起的。如佝偻病、胆道阻塞、肝脏疾病都可能引起血清硷性磷酸酶活性升高；又如机体活动情况、测定时间、饮食情况等也可影响酶的活性。因此在利用酶学试验法作为诊断疾病的指标时，必须注意采样时间（一般于空腹时采血）、条件，统一测定方法，所得结果才能互相比较，同时还必须配合其他非酶试验并结合症状、体征等进行全面的综合分析，才能作出正确的诊断。

③各种酶活性的变化还与一些因素有关。因酶进入血液的量与酶的细胞内定位；酶在细胞外液的溶解度；细胞外液的流动速度、损伤部位的血管特征及炎症屏障存在与否

有很大关系。例如溶解度大、存在于胞浆中的酶比在细胞器的酶较易入血。在分析测定结果时也应考虑这些因素。

(二) 几种酶活性测定的临床意义

现将常用的几种酶活性测定的临床意义简介如下：

转氨酶类

临床上测定的血清转氨酶类有谷丙转氨酶(GPT)及谷草转氨酶(GOT)两种，它们能分别可逆地催化丙氨酸与 α -酮戊二酸和谷氨酸与草酰乙酸之间的氨基移换作用。转氨酶类广泛存在于人体各器官，但其含量差异很大，以肝脏及心肌组织含量最多；其中GOT于心肌含量最高，GPT则以肝脏含量最高(见第六讲)。正常时，这两种酶都存在于细胞内，故血清中转氨酶活力很低，健康人血清中GPT <40 穆氏单位，GOT <50 穆氏单位。只有当细胞膜通透性改变或组织细胞受损时(如心肌梗塞、急性肝炎等)，转氨酶才释放入血，使血清的酶活性升高。但在不同情况下两种转氨酶活性变化程度有所差别。

心肌富含GOT，心肌梗塞时，由于发生梗塞相应部位的血流量减少而继发缺氧和细胞通透性的改变，继而坏死，心肌细胞内的谷草转氨酶释出入血，故血清GOT活性升高。酶活性升高程度常常与心肌损害的范围和程度大致平行。因此有人认为酶活性升高程度与预后密切相关，若GOT很高，一般预后不良；酶活性再度上升，预示发生新的梗塞或梗塞范围扩展。大多数心肌梗塞病人血清GPT活性不增高，但当梗塞范围较广泛，及长期缺氧使肝细胞损伤或应用抗凝剂药物治疗时发生毒性反应等情况下，则GPT的活性常增高。

肝脏富含GPT，各种肝脏疾病时，血清中该酶活性均可发生改变(详见第六讲)。

乳酸脱氢酶

乳酸脱氢酶(LDH)广泛地存在于各组织中，正常人血清乳酸脱氢酶活性为125单位。在许多器官病变时均可引起该酶活性升高，如肝脏疾病、传染性单核细胞增多症、阻塞性黄疸、肾脏疾病、各类型癌症、心肌梗塞等，该酶活性均可升高，故缺乏特异性。然而，自从同功酶的研究开展以后，酶学诊断技术提高到一个新的阶段。

所谓同功酶就是指功能基本相同，但酶蛋白分子结构与理化性质不完全相同的一类酶，并以多种形式存在于各组织器官中。现已发现几十种酶具有同功酶，如乳酸脱氢酶，苹果酸脱氢酶，6-磷酸葡萄糖脱氢酶，酸性和硷性磷酸酶，肌酸激酶，谷丙、谷草转氨酶等等。其中研究得最多的是乳酸脱氢酶。

LDH能催化乳酸与丙酮酸的互变，在12M尿素溶液中，每个酶蛋白分子可裂解成四个亚基，每个亚基的分子量约为32,000，各单位亚基有两种不同类型，即H型和M型，它们以不同比例组合可以形成五种不同的四聚体，分别为HHHH(或 H_4)、HHHM(或 H_3M)、HHMM(或 H_2M_2)、HMMM(或 HM_3)和MMMM(或 M_4)。

采用电泳法(包括应用滤纸、醋酸纤维、琼脂、淀粉凝胶、聚丙烯酰胺凝胶作为电