

神奇的元素

神奇的一氧化氮



最重要的生物信使分子：一氧化氮
一氧化氮的医学发现
三位诺贝尔奖获得者访谈
一氧化氮与疾病研究

内蒙古人民出版社

图书在版编目(CIP)数据

神奇的元素 / 金旭丹著. — 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2006.12

ISBN 7-204-08603-1

I. 神… II. 金… III. 化学元素 — 普及读物
IV. 0611-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 154053 号

神奇的元素

主 编	金旭丹
出版发行	内蒙古人民出版社
地 址	呼和浩特市新城区新华大街祥泰大厦
印 刷	重庆升光电力印务有限公司
开 本	850 × 1168 1/32
印 张	18
字 数	280 千
版 次	2007 年 1 月 1 版
印 次	2007 年 1 月第 1 次印刷
印 数	1-3000 套
书 号	ISBN 7-204-08603-1/C·17
定 价	45.00 元(全 5 册)

如发现印装质量问题, 请与我社联系 联系电话: (0471) 4971562 4971659

神奇的一氧化氮

金旭丹 主编

第一节 肝病 1

第二节 一氧化氮的结构及其在肝内表达 2

第三节 一氧化氮的生理作用 3

第四节 一氧化氮的病理作用 4

第五节 一氧化氮的测定 5

第六节 NO 的产生和代谢 6

第七节 NO 的合成 7

第八节 NO 的降解 8

第九节 NO 的生物学作用 9

第十节 NO 的病理作用 10

第十一节 NO 的临床应用 11

第十二节 NO 的展望 12

第十三节 NO 的参考文献 13

第十四节 NO 的附录 14

第十五节 NO 的索引 15

第十六节 NO 的参考文献 16

第十七节 NO 的附录 17

第十八节 NO 的索引 18

第十九节 NO 的参考文献 19

第二十节 NO 的附录 20

第二十一节 NO 的索引 21

第二十二节 NO 的参考文献 22

第二十三节 NO 的附录 23

第二十四节 NO 的索引 24

第二十五节 NO 的参考文献 25

第二十六节 NO 的附录 26

第二十七节 NO 的索引 27

第二十八节 NO 的参考文献 28

第二十九节 NO 的附录 29

内蒙古人民出版社

第一章 一氧化氮，从毒气到信使

4

第一节 燃烧的汽油

5

第二节 笑与毒

8

第三节 1980, NO

11

第四节 风起云涌的研究浪潮

17

第五节 诺贝尔奖的遗珠

21

第二章 一氧化氮的诺贝尔辉煌

23

第一节 诺贝尔奖得主

24

第二节 伊格纳罗博士

26

一氧化氮健康保健

26

运动比医学发现更重要

27

健康基于科学的饮食与锻炼

29

第三节 穆拉德博士

39

一氧化氮的医用价值

39

中药与一氧化氮的调节有关

41

生命科学与人类健康

43

第三章 生命科学大门的钥匙

50

第一节 癌症

51

NO与食管癌

51

NO与胃癌

52

NO与大肠癌

52

NO与肝癌

52

第二节 心血管疾病

53

第三节 贫血症

55

第四节 肝病	56
一氧化氮的结构及在肝内表达的细胞类型	56
血流调节	57
细胞学和代谢效应	59
第五节 糖尿病	61
NO 的产生和作用机制	61
糖尿病时 NO 合成减少	62
糖尿病时 NO 活性下降	63
第六节 性功能	67
男性威而钢	67
女性威而钢	68
一氧化氮能延长女性生育能力	69
第七节 改善非典症状	71
第八节 脑部功能	72
研究发现一氧化氮能帮助大脑“启动”	72
改善阿兹海默症	73
第九节 其它	75
对心脏功能的调节	75
维持血小板的稳定状态	75
保护细胞	76
免疫系统	76
炎症	77
骨骼肌	77
神经系统	78
休克	78
降低血压	79

第一章 一氧化氮 从毒气到信使

大约10亿年前,地球上的生物经过复杂的演变终于可以进行光合作用,大量的氧气开始在地球上出现,一氧化氮就在这时产生了,而人类在地球上的历史只有240万年左右。

认识任何事物都需要过程,人们认识一氧化氮也经历了相当长的时间,而且到目前为止还有很多无法确知的反应机理。



第一节 燃烧的汽油

时间就像一辆永不回头的列车，240 万年前出现了智人，而真正的人类社会只有数千年的历史。人从自然中来，在相当长的时间里，人也和自然和谐相处，直到 200 多年以前，英国人詹姆斯·瓦特发明了蒸汽机，人类就开始了征服自然的进程。

在人类所谓现代化的过程中，开采、提炼石油生产化工原料和制品是不可忽视的步骤之一，我们平时的日常生活中到处都可以见到石油或其附属品的身影，比如汽油、柴油、煤油、润滑油、沥青、塑料、纤维等都是从石油中



汽车尾气污染

提炼出来的，其中汽油是最常使用的一种石油制品，它的出现催生了庞大的汽车产业，而最重要的污染之一——汽车尾气也随之产生。据相关部门统计，2005 年中国有 41 万人死于与汽车尾气污染相关的疾病。

汽车排出的尾气中，包括一氧化氮在内的氮氧化物是非常重要的。自然界的一氧化氮被人为的制造出来，弥漫在空气中，加入我们的呼吸循环。这种人为制造的一氧化氮却给人类自己带来了麻烦！

氮氧化物是在内燃机气缸内大部分气体中生成的，氮

神奇的一氧化氮

氧化物的排放量取决于燃烧温度、时间和空燃比等因素。从燃烧过程中排放的氮氧化物 95% 以上可能是一氧化氮 (NO)，其余的是二氧化氮 (NO₂)。但在氧气充分的情况下，一氧化氮 (NO) 很容易就转化为二氧化氮。

虽然人们受一氧化氮毒害的事例尚未发现，但二氧化氮是一种红棕色呼吸道刺激性气体，对人体影响甚大。由于其在水中溶解度低，不易为上呼吸道吸收而深入下呼吸道和肺部，引发支气管炎、肺水肿等疾病。在 NO₂ 浓度为 $9.4\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ (5PPm) 的空气中暴露 10 分钟，即可造成呼吸系统失调。

TIPS:

汽车尾气污染的产生

汽车尾气排放由三部分组成：通过排气管排出的内燃机废气、曲轴箱泄漏的气体以及油箱和汽化器等燃料系统的蒸发气体。汽车尾气排放的污染物主要有：一氧化碳、氮氧化物、碳氢化合物、醛及含铅颗粒。

一氧化碳是烃燃料燃烧的中间产物，主要是在局部缺氧或低温条件下，由于烃不能完全燃烧而产生，混在内燃机废气中排出。

氮氧化物是在内燃机气缸内大部分气体中生成的，氮氧化物的排放量取决于燃烧温度、时间和空燃比等因素。从燃烧过程排放的氮氧化物 95% 以上可能是一氧化氮 NO，其余的是二氧化氮 NO₂。

汽车尾气的碳氢化合物来自三种排放源。对一般汽油发动机来说，约 60% 的碳氢化合物来自内燃机废气排放，20%~25% 来自曲轴箱的泄漏，其余的 15%~

20% 来自燃料系统的蒸发。

醛是烃类燃烧不完全产生，主要由内燃机废气排放。汽车尾气排放的醛类以甲醛为主，占 60%~70%。甲醛是有刺激性的气体，对眼睛有刺激性作用，也会刺激呼吸道，高浓度时会引起咳嗽、胸痛、恶心和呕吐。乙醛属低毒性物质，高浓度时有麻醉作用。丙烯醛是一种辛辣刺激性气体，对眼睛和呼吸道有强烈刺激，可引起支气管细胞损害。

汽车尾气排放的含铅颗粒大部分来自内燃机的废气排放。铅主要作用于神经系统、造血系统、消化系统和肝、肾等器官；铅能抑制血红蛋白的合成代谢过程，还能直接作用于成熟的红细胞。经由呼吸系统进入人体的铅粒，颗粒较大者能吸附于呼吸道的粘液上，混于痰中而吐出；颗粒较小者，便沉积于肺的深部组织，它们几乎全被吸收。铅在人体内各器官中积累到一定程度，会对人的心脏、肺等造成损害，使人贫血，行为呆傻，智力下降，注意力不集中。根据进入身体的方式，可以有高达 60% 的摄入总铅量永久留在人体内，成年人血液中混入 $0.8\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上称为铅中毒。

世界卫生组织环境健康评价组曾做出这样的结论：二氧化氮浓度 $0.94\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 是短期暴露引起有害影响的最低水平， $0.19 \sim 0.32\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 最长 1 小时，一个月不能出现多于两次才能确保公共健康。

在汽车的发动机里，活塞拼命的运转，气缸里的汽油熊熊的燃烧，汽车的尾部冒着黑烟，一氧化氮不断的飘散在空气中，又迅速变为二氧化氮。在燃烧的汽油中诞生的一氧化氮，成了人类自杀的工具。

第二节 笑与毒

人们对一氧化氮的研究是从氧化亚氮(N_2O)开始的,因为一氧化氮在空气中存在的时间极短,最初人们并不知道这种物质的存在。

氧化亚氮这种气体曾经红极一时,它就是鼎鼎大名的笑气,19世纪初期曾被誉为“天堂的气体”,它的命名也充满了传奇色彩。



汉弗莱·戴维

1778年英国彭赞斯出生了一个小男孩,他的名字叫汉弗莱·戴维(Humphrey Davy)。小时候,戴维的兴趣很广泛,在学校最喜欢的是化学。17岁的时候,戴维到药房当了学徒,既学医学,也学化学。除读书外,他还做些较难的化学实验,为此,人们送他一个“小化学家”的称号。

戴维在化学方面的天分被一个叫汤姆·贝多斯(Thomas Beddoes)的人发现,并邀请他到条件很好的气体研究所去工作。戴维欣然受聘,来到贝多斯的研究所。该所想通过研究各种气体对人体的作用,弄清哪些气体对人体有益,哪些气体对人体有害。

戴维接受的第一项任务是配制氧化亚氮气体。他不负

重望，很快就制出这种气体。当时，有人说这种气体对人有害，而有的人又说无害，各持己见，莫衷一是。因此，制出的大量气体，只好装在玻璃瓶中留着备用。

1799年4月的一天，贝多斯来到戴维的实验室，见已制出许多氧化亚氮，高兴地说：“啊，不错，您的工作令人十分满意……”贝多斯夸奖戴维的话还未说完，一转身，不小心把一个玻璃瓶子碰到地上打碎了。

戴维慌忙过来一看，打碎的正是装氧化亚氮的瓶子，忙问：“手不要紧吧？”“没事。真对不起，我把您的劳动成果浪费了。”贝多斯边说边拣碎玻璃。“没什么，我正要实验看看这种气体对人究竟会有什么影响，这样一来还省得我开瓶塞……”戴维的话还未说完，就被贝多斯反常的表情弄得惊慌失措。“哈哈……”一向沉着、孤僻、严肃得几乎整天板着面孔的贝多斯突然大笑起来，“戴维，哈哈……我的手一点儿都不疼，哈哈……”刚才还处于惊慌的戴维也骤然大笑，“真的不疼？哈哈……”等一阵狂笑之后，两人方逐渐清醒，而贝多斯被玻璃划破的手指也开始感到疼痛，原来，氧化亚氮不仅使他俩狂笑，而且使贝多斯麻醉不知手痛。

经过进一步研究，戴维证实氧化亚氮不仅能使人狂笑，而且还有一定的麻醉作用。于是，戴维就将这种气体取了个形象的名字——笑气。

后来，戴维成为当时最年轻的科学家，在他的主持下，于1800年发表了一本580页有关笑气的研究著作“Researches, Chemical and Philosophical Chiefly Concerning Nitrous Oxide and Respiration”，书中首次详述笑气的制造以及对人体的影响。笑气在随后的四十

神奇的一氧化氮

年间，在英美地区均主要流行用作为娱乐性的兴奋或助兴剂的用途。

戴维在研究氧化亚氮的过程中，同时也测定了一氧化氮的组成和结构。 NO 在常温下为气体，水中溶解度很小，仅 1mmol/L ，极易透过细胞膜扩散， NO 拥有额外电子，具有高度的化学反应能力，在生物组织中的存在时间仅有几秒钟。

在 NO 分子中， N 原子外层有五个电子， O 原子外层有六个电子，形成共价键后，在分子轨道上含有不成对电子 ($:\text{N}::\text{O}:$)，因此它是自由基，不稳定，半寿期短，易生成过氧亚硝基阴离子 ONOO^- ，质子化后很快分解生成 HO 和 NO_2 自由基，在生物体内还可生成一系列的具有生物功能的自由基和硝基化合物。

不过戴维认为一氧化氮是一种对生物有毒的简单无机分子，而且人们已经通过实验证明，超过某一浓度的一氧化氮对人体会产生危害，在战争时期，一氧化氮也被作为毒气使用。这种认识一直伴随人们近 200 年。

第三节 1980, NO

1980年，一位科学家完成了一个精巧设计的实验，发表了一篇论文。这不是一件多么重大的事情，但对于一氧化氮来说却是个转折点，虽然这一年科学界并不知道那种特别的物质就是一氧化氮。

这位美国药理学家名字叫做罗伯特·F·佛契哥特(Robert F Furchgott)，它在著名的《Nature》杂志上发表论文，指出乙酰胆碱(ACh)的舒血管作用依赖血管内皮释放的某种可扩散物质。随后他们又发现缓激肽(BK)等多种扩血管物质的作用也是通过类似的机理，并将该物质命名为(血管)内皮舒张因子(EDRF)。

TIPS:

《Nature》杂志



《Nature》杂志

英国著名杂志《Nature》周刊是世界上最早的国际性科技期刊，与美国的《科学》并列世界最权威、最著名的科学杂志，是NPG(Nature Publishing Group)的标志性出版物。自从1869年创刊以来，始终如一地报道和评论全球科技领域里最重要的突破。其办刊宗旨是“将科学发现的重要结果介绍给公众，让公众尽早

知道全世界自然知识的每一分支中取得的所有进展”。《Nature》杂志每星期在全世界发行6万份，大约四分之一发行到图书馆和研究机构。

佛契哥特发现有一种物质可以舒张血管，这并不是他的独到之处，早在19世纪70年代，人们就发现有机硝酸酯对缺血性心脏病有良好的治疗作用，但当时并不了解其作用机理。19世纪末，在诺贝尔以研制TNT炸药闻名和发迹的同时，人们惊奇地发现，用于治疗缺血性心脏病的硝酸甘油(GTN)竟是TNT的主要活性成份，人们对此困惑不已。

直到20世纪60年代，科学家发现亚硝酸胺在体内具有致癌作用，继而开始研究生物体内亚硝酸盐(NO_2^-)的代谢。发现机体在正常情况下就可产生和排泄 NO_2^- 和硝酸盐(NO_3^-)，其中巨噬细胞是体内 NO_2^- 来源之一。在此期间，多种硝基类扩血管药物更广泛应用于临床，并成为急性心肌缺血的首选急救药。

值得一提的是，早在19世纪末，德国学者格里斯(Griess)就研究和发表 NO_2^- 的检测方法，但当时对其与NO的关系并不了解。由于 NO_2^- 是NO在水溶液中氧化代谢的终产物而相对稳定，改良的Griess法至今仍是目前实验室间接检测NO含量最简单、最常用的方法之一。

既然这种舒张血管的发现并不特别，那么佛契哥特的论文为什么会引起科学界的关注呢？原因就在于他用精巧设计的实验证明了这种物质的存在。

表面上看来，佛契哥特的研究与NO并无直接关联，而对乙酰胆碱(ACh)等血管活性物质的作用机理颇感兴趣。1953年Furchgott博士发表了首篇ACh和组胺致兔离体血

管条收缩的论文。这与当时公认的给整体动物静注 ACh 或组胺引起血管舒张效应的观点恰恰相反。但他当时坚持自己的实验重复性良好，且观察无误。并在 1955 年发表的“血管平滑肌药理学”综述中提出假设，认为犹如肾上腺素有 α 和 β 两种受体一样，血管平滑肌上也同时含有运动性和抑制性两种胆碱能受体——现在看来这一结论是错误的，然而在当时这一观点一直被当作权威而认可。

在 1962 年，有一个叫杰莱夫(Jelliffe)的医生曾发现并报道在血清素预收缩的血管环上，低浓度 ACh 通常是导致其舒张，仅当很高浓度 ACh ($> 10^{-4}\text{mol/L}$) 时才使血管收缩。遗憾的是这篇文章当时并未引起人们的重视。直到 70 年代中后期，虽已有更多实验室发现并报道 ACh 对离体血管的舒张作用，但一方面由于对“权威”的崇拜，另一方面由于对此问题报告结果尚不完全一致，且当时已明确，ACh 对非血管平滑肌的作用是收缩效应，致使在 ACh 对离体动脉血管作用的问题上虽存在着明显的矛盾，但在长达 20 年时间里却一直无人深究这一问题并对佛契哥特的理论提出质疑。

直到 1978 年，还是在佛契哥特的实验室，一次偶然的事件才使这一矛盾得以澄清。起因是该实验室一名叫大卫(David)的技术员的粗心。他未按佛契哥特为他写好的实验步骤操作，结果发现拟用于预收缩血管的胆碱能 M 受体激动剂 carbachol (CCh, ACh 类似物)并不使兔主动脉环收缩，相反却总是使其舒张。他到办公室找到佛契哥特抱怨说：“一定是哪儿出了问题”。

佛契哥特来到实验室仔细检查了实验，他首先注意到大卫没有按他写明的加药顺序进行实验，即在还未洗掉浴

槽中去甲肾上腺素(NE)时就加入了CCh,这时血管环正处于收缩状态。同时他发现CCh确实总是引起收缩状态的血管环舒张。于是他们一起检查其原因:是CCh被NE污染了?可重新配制的CCh仍使动脉环舒张;再用新配的ACh替代CCh加入浴槽,仍是舒张反应。

此时佛契哥特注意到,他以往实验用的是螺旋血管条标本,而大卫采用的则是更易制备的主动脉环。于是他们开始比较这两种标本制备是否会造成血管反应性的差异。他们首先把对ACh呈舒张反应的血管环取出浴槽、剪成血管条,再挂入浴槽后加入ACh。此时佛契哥特注意到标本制备时干净利落,一次就顺利挂入浴槽的血管条往往都对ACh呈明显舒张反应,而对ACh无舒张或舒张反应弱的那些标本多是被反复操作使内膜面受摩擦的血管条——这是他们得到的第一个线索:即无意的内膜摩擦可能导致血管失去对ACh的舒张反应。

继之他们又仔细检查了螺旋血管条的制备方法(这是佛契哥特实验室25年来一直使用的常规血管标本制备法)。佛契哥特此时又惊奇地发现,他们以“常规方法”制备血管条过程中,血管内膜面恰好一直搭在手指尖上,且为防止血管条卷曲,他们又通常是把剪下的血管条内膜面朝下平铺于湿润的滤纸上,再切成长短适宜的血管条。他们立即改进上述方法,小心保持不触及内膜面,结果发现,这样制备的血管条对ACh则呈良好的舒张反应。他们把这一发现立即在当年7月一次学术讨论会上作了报告,摘要发表于《血管》(Blood Vessels)(1979)上。这是首篇打破“ACh悖论”、接近于发现EDRF的正式学术报告。

然而为什么动脉血管内膜面摩擦会导致其丧失对ACh

的舒张反应呢？虽然内皮细胞被列入怀疑对象，但当时佛契哥特首先想到的是机械摩擦造成血管壁细胞损伤，损伤的细胞释放某种酶使血管平滑肌上的M样“舒张”受体失活。为此，他们又走了一些弯路。

其间一位组织学家的工作险些葬送了他们的发现：佛契哥特将呈良好舒张反应和摩擦后不舒张的两种血管环标本送到另一实验室做组织学检查，经切片、固定、染色后送回来的片子上两种标本都不含内皮细胞，也就是说，这一组织学结果已排除了内皮细胞在舒张反应中的必要。

庆幸的是，半年后佛契哥特的实验室来了一位新技术人员，他改进了组织染色方法，而终于发现内皮细胞的有无是血管舒张与否的关键。1979年春，第二篇更接近EDRF的论文摘要投寄至美国药理与实验治疗学学会年会上并在当年报告，该论文已明确提出血管内皮细胞与血管反应性有关。

接下来的问题是：为什么刺激内皮细胞可引起血管平滑肌舒张？这次似乎是单刀直入，他们首先想到的是血管内皮细胞受刺激后释放某种物质扩散至平滑肌并导致其收缩。佛契哥特像是受到某种特殊的启示，他回忆道：“那天早晨我刚醒来，一个漂亮的实验设计突然闯入我的脑海。于是我来到实验室，立即按这一方案进行了实验。”而实验的结果被撰写成论文发表于1980年的《Nature》杂志上，论文的名字是《内皮细胞是ACh诱发动脉平滑肌舒张的必需因素》。

这篇引起一氧化氮研究浪潮的论文讲述的内容非常简单，这个实验采用的技术也很常见，关键是实验的设计思路极其精巧。

佛契哥特在实验中仅用了离体血管条灌流和光镜组织