

医学生物化学丛书

肝脏生物化学

林钧材 主编

人民卫生出版社

医学生物化学丛书

肝脏生物化学

林 钧 材 主 编

林 钧 材
杨 康 成 编 写
张 耀 铮

人 民 卫 生 出 版 社

医学生物化学丛书

肝脏生物化学

林钧材 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京顺义寺上印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 8 $\frac{3}{4}$ 印张 3插页 238千字
1984年10月第1版 1984年10月第1版第1次印刷

印数：00,001—8,200

统一书号：14048·4667 定价：1.45元

〔科技新书目 73 — 78〕

前 言

肝脏是人体内代谢最活跃的器官，因而肝脏的代谢功能也极为重要。肝胆系统的代谢障碍不仅直接影响整个消化系统的功能，而且还和神经、激素(内分泌)、排泄以及全身各系统都有极密切的关系。由于基础理论研究的飞跃发展，从事医学教学、科研的教师，医务工作者，生物科学工作者以及医学院校研究生和学生均需要有一本既有基础理论又适当联系临床实践的肝胆生物化学方面的参考书。为此，我们仅将这本《肝脏生物化学》献给读者，作为引玉之砖，以期共同切磋，促进有关方面工作的发展。

由于本书为《医学生物化学丛书》之一，为使不与其它分册重复，故不拟系统阐述肝脏在物质代谢中的作用等内容，而只着重对生物转化、胆红素、胆汁酸、乙醇代谢及氨基酸代谢与肝性脑病等与临床关系较密切的内容作一些介绍。

由于编者的水平有限，本书中错误或不当之处在所难免，敬希读者予以批评指正。

林 钧 材

1983 年 6 月

《医学生物化学丛书》出版说明

《医用生物化学》作为医学院校师生和临床医生学习生物化学的参考书,自1979年出版后受到读者的好评与鼓励。但是,生物化学领域进展十分迅速,近年来无论是基础生化理论,或是联系到医学实践的知识,都有很大的发展,出现了不少新观点或新突破,书中有许多内容需要更新补充。另一方面,本书编写时,由于受当时思想的束缚,有不少重要的生物化学基础理论知识未能予以充分阐明,这是我们一直引以为憾的。因此,经过酝酿准备,我们着手对此书作全面修订。为了适应当前教学、科研、医疗对生物化学的广泛需要,力求及时反映国内外的成就和进展,决定将《医用生物化学》改为一套《医学生物化学丛书》,分册陆续出版。丛书暂定为八册,每一分册有一主题,由上海第一医学院、大连医学院、山东医学院、和北京医学院的生物化学教研室分工负责编写。

为了编好这套丛书,成立了《医学生物化学丛书》编写委员会,由顾天爵、张昌颖、陈惠黎、李茂深、林钧材、王明运等同志组成,负责审定各分册的主题及编写内容。

丛书仍会有一些不够完善之处,愿望广大读者提供宝贵意见。丛书的出版,如能对读者有参考价值,编者将感到十分高兴。

《医学生物化学丛书》编委会

目 录

第一章	肝脏与生物转化·····	1
第二章	胆红素代谢·····	91
第三章	胆汁酸代谢·····	150
第四章	乙醇代谢与乙醇性肝损伤·····	195
第五章	氨基酸代谢与肝性脑病·····	229

第一章 肝脏与生物转化

第一节 生物转化的反应类型·····	4
一、第一相反应——氧化、还原与水解作用·····	5
(一) 氧化作用·····	5
(二) 还原作用·····	7
(三) 水解作用·····	8
二、第二相反应——结合反应·····	9
(一) 葡萄糖醛酸结合·····	10
(二) 硫酸结合·····	11
(三) 乙酰基结合·····	12
(四) 甘氨酸及谷氨酰胺结合·····	12
(五) 甲基结合·····	13
(六) 谷胱甘肽结合·····	14
(七) 水化·····	14
第二节 细胞色素P-450 依赖性混合功能氧化酶系·····	15
(一) 细胞色素P-450 类·····	21
(二) NADPH-细胞色素P-450 还原酶·····	26
(三) 细胞色素 b ₅ ·····	26
第三节 致癌物质的生物转化·····	27
一、致癌物质的种类和化学结构·····	27
(一) 人工合成的化学致癌物质·····	34
(二) 由微生物产生的致癌物质·····	34
(三) 来自植物的致癌物质·····	34
(四) 在食物加热过程中产生的致癌物质·····	37
(五) 由肠菌作用所产生的致癌物质·····	38
二、致癌物质的致癌作用及其生物化学机理·····	42

三、致癌物质的生物转化过程·····	44
(一) 多环芳烃的生物转化·····	44
(二) 芳香胺类的生物转化·····	46
(三) 芳香族偶氮化合物的生物转化·····	47
(四) 杂环化合物的生物转化·····	47
(五) 亚硝胺类化合物的生物转化·····	50
(六) 黄曲霉毒素的生物转化·····	50
第四节 药物的生物转化·····	52
一、药物代谢的酶系统·····	52
二、药物代谢的反应类型·····	53
(一) 氧化·····	53
(二) 还原·····	57
(三) 水解·····	57
(四) 结合·····	59
三、药物代谢引起药理活性的变化·····	64
(一) 药理活性丧失·····	65
(二) 药理活性的代谢活化·····	65
(三) 毒性化·····	66
(四) 活性改变·····	67
(五) 活性无变化·····	67
四、影响药物代谢的因素·····	68
(一) 药物或毒物对生物转化的诱导作用·····	68
(二) 毒物或药物对生物转化的抑制作用·····	71
(三) 激素对药物代谢的影响·····	71
(四) 肝脏病变对生物转化的影响·····	71
(五) 营养、年龄、种属等因素的影响·····	73
第五节 毒物的生物转化·····	74
一、毒物代谢的一般规律·····	74
二、某些农药的生物转化·····	79
(一) 有机磷农药的生物转化·····	79
(二) 有机氯农药的生物转化·····	81

(三) 氨基甲酸酯类农药的生物转化·····	82
三、苯系、四氯化碳及某些金属毒物的生物转化·····	84
(一) 苯系化合物的生物转化·····	84
(二) 四氯化碳的生物转化·····	86
(三) 某些金属毒物的生物转化·····	87
主要参考文献·····	88

肝脏可以比作有机体内的综合性生物化学工厂，具有多种代谢功能，它不但与糖、脂类、蛋白质的代谢有极为密切的关系，而且与维生素、激素等的代谢有密切关系。在有机体整个生命过程中经常有某些毒物、药物、致癌物等进入体内；而且在代谢过程中体内的某些生物活性物质(如激素等)又不断地生成，这些物质大部分在肝脏内进行代谢转变，肝脏一方面使这些物质的极性 or 水溶性增加，以便随尿或胆汁排出体外；同时也改变了它们的毒性或药理作用。通常将这些物质在体内(主要是肝细胞内质网即微粒体内)的代谢转变过程称为生物转化作用(biotransformation)。业已证明：肝、肾、胃肠道、肺、神经、皮肤、胎盘等组织中也都存在一些使毒物、药物及激素等进行生物转化的酶系，但以肝脏为最重要，其生物转化功能最强。

机体内的生物转化一般是通过氧化、还原、水解、结合等反应，使脂溶性较强的物质获得极性基团，增加水溶性而利于由肾或胆道排泄。各种物质的生物活性在生物转化过程中可发生很大的改变，有的毒性减弱，有的毒性反而增强。有的毒物、药物经过生物转化作用后才出现毒性或药效，多数致癌物质只有通过代谢转化才能显示致癌作用。因此，不能将生物转化统称为解毒作用。

随着工业和科学技术的发展，人类与各种化学物质接触的机会越来越多，据估计，常用的化学物质有63,000种以上。对于人来说，有的化学物质是医疗上常用的药物；有的是由于大气、水源、食品的污染而被摄入人体的毒物，还有一些化学物质是致癌物或原致癌物。这些物质进入体内以后的生物转化过程直接与人的健康有关。因此，阐明这些物质在体内特别是在肝内生物

转化的详细过程、发生机制及代谢规律，对于研究药物代谢及药物的药理作用，毒物代谢及致毒或解毒的原理以及致癌物引起癌变的机制等都是至关重要的。本章仅就生物转化的反应类型、有关酶类，以及致癌物质、药物、毒物等的生物转化规律分别予以论述。

第一节 生物转化的反应类型

通常将各种毒物或药物在肝内进行生物转化反应的类型分为两相反应。第一相包括氧化、还原、水解等反应，第二相即结合反应。各相反应又分为多种不同的反应，在细胞的不同部位中进行（表 1-1）。

表 1-1 生物转化反应的一般类型

反应类别		反应性质	细胞内酶的主要定位
第一相反应	氧化	羟化反应	微粒体
		脱烷基反应	微粒体
		环氧化反应	微粒体
		脱硫反应	微粒体
		脱卤反应	微粒体
		醇氧化反应	胞液为主，微粒体少量
		醛氧化反应	胞液，线粒体
		脱氨反应	微粒体，线粒体
	还原	醛还原反应	胞液
		偶氮还原反应	微粒体
		硝基还原反应	微粒体，胞液
	水解	酯水解反应	微粒体，胞液
		酰胺水解反应	微粒体，胞液

反应类别		反应性质	细胞内酶的主要定位
第二相反应	结合	葡萄糖醛酸结合	微粒体
		甘氨酸结合	线粒体
		乙酰化	胞液
		甲基化	胞液
		谷胱甘肽结合	胞液
		硫酸结合	胞液

一、第一相反应——氧化、还原 与水解作用

大多数毒物、药物等异物进入组织，特别是肝细胞后，常先进行氧化反应，有些可被水解，少数物质被还原。经过氧化、还原和水解作用，一般能使非极性的化合物产生带氧的极性基团，从而使其水溶性增加以便于排泄，同时也改变了药物或毒物分子上原有的某些功能基团，或产生新的功能基团，使毒物解毒或活化，使药物改变其作用，使某些致癌物质活化或灭活。

（一）氧化作用

在肝细胞的微粒体、线粒体及胞液中含有参与生物转化的不同的氧化酶系，包括加单氧酶系、胺氧化酶系、脱氢酶系其特点如表 1-2。

微粒体中以细胞色素P-450 为重要成分的加单氧酶系最为重要。在此系统所催化的反应中，由于氧分子中的一个氧原子掺入到底物中，而另一个氧原子使 NADPH 氧化而生成水，即一种氧分子发挥了两种机能，故又称为混合功能氧化酶。从底物的角度来看，只掺入一个原子的氧，故称加单氧酶。

应当指出：依赖细胞色素P-450 的电子传递系统存在于各种生物膜系统中，但其存在形式和机能则极为复杂(详述于后)。在高等动物的组织中有微粒体型及线粒体内膜型两大类。多样的细胞

表 1-2 与生物转化有关的几种氧化酶系

酶系	细胞内定位	反 应 式 及 举 例
加单氧酶系 (混合功能氧化酶)	微粒体 (滑面内质网)	$RH + O_2 + NADPH + H^+ \longrightarrow R-OH + NADP^+ + H_2O$ (如烃类的氧化等)
胺氧化酶系	线粒体	$RCH_2NH_2 + O_2 + H_2O \longrightarrow RCHO + NH_3 + H_2O_2$ (如单胺氧化酶催化组胺、酪胺等的氧化)
脱氢酶系	胞液 线粒体	$RCH_2OH + NAD^+ \longrightarrow RCHO + NADH + H^+$ $RCHO \longrightarrow RCOOH$ (如醇脱氢酶及醛脱氢酶催化的反应)

色素P-450系统催化外来异物(xenobiotics)的羟化和脱烷基反应;还与类固醇激素的生物合成及灭活,胆汁酸的生物合成,维生素D₃的羟化反应等有关。

许多毒物或药物经混合功能氧化酶的催化,能产生各种羟化反应产物,后者又可进一步分解,因而可有多种反应类型(表1-3)。关于这些类型反应的具体过程在本章第三、四、五节中举例介绍。

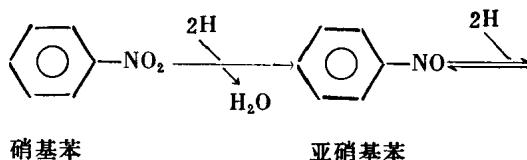
表 1-3 微粒体混合功能氧化酶催化的氧化反应类型

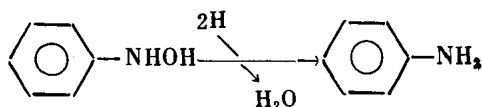
反应类型	反 应 通 式	底物举例
芳香族化合物羟化反应	$RC_6H_5 \xrightarrow{[O]} RC_6H_4OH$	苯、苯胺、萘、3,4-苯醌苄、黄曲霉毒素
脂肪族化合物羟化反应	$RCH_3 \xrightarrow{[O]} RCH_2OH$	巴比妥、八甲磷
N-脱烷基反应	$RNHCH_3 \xrightarrow{[O]} [RNHCH_2OH] \longrightarrow RNH_2 + HCHO$	二甲基亚硝胺、奶油黄、氨基比林
N-羟化反应	$C_6H_5NH_2 \xrightarrow{[O]} C_6H_5-NHOH$	苯胺、2-乙酰氨基苄、磺胺
N-氧化反应	$\begin{array}{ccc} R & \diagdown & R \\ R' - N & \xrightarrow{[O]} & R' - N \rightarrow O \\ R'' & \diagup & R'' \end{array}$	N,N-二甲基苯胺

反应类型	反应通式	底物举例
O-脱烷基反应	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{OCH}_3 \xrightarrow{[\text{O}]} \text{R}-\text{OH} + \text{HCHO} \\ \text{R}-\text{OH} + \text{HCHO} \end{array}$	可待因、黄曲霉素
S-脱烷基反应	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{SCH}_3 \xrightarrow{[\text{O}]} \text{R}-\text{SH} + \text{HCHO} \\ \text{R}-\text{SH} + \text{HCHO} \end{array}$	6-甲基巯嘌呤
S-氧化反应	$\text{R}-\text{S}-\text{R} \xrightarrow{[\text{O}]} \text{R}-\text{SO}-\text{R}$	氯丙嗪
脱氨反应	$\begin{array}{c} \text{RCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3 \xrightarrow{[\text{O}]} \text{RCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{NH}_2)-\text{CH}_3 \\ \text{RCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{NH}_2)-\text{CH}_3 \rightarrow \text{RCH}_2\text{COCH}_3 + \text{NH}_3 \end{array}$	苯丙胺
脱硫反应	$\begin{array}{c} \text{R} \diagup \text{C}=\text{S} \xrightarrow{[\text{O}]} \text{R} \diagup \text{C}=\text{O} \\ \text{R}' \diagdown \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{RO} \diagup \text{P}=\text{S} \xrightarrow{[\text{O}]} \text{R} \diagup \text{P}=\text{O} \\ \text{R}'\text{O} \diagdown \quad \text{R}'' \diagdown \end{array}$	硫巴比妥 对硫磷

(二) 还原作用

肝脏中生物转化反应中的还原反应，主要有偶氮还原酶 (azoreductase) 和硝基还原酶 (nitroreductase) 所催化的两类反应，它们主要是在微粒体中进行的。应当指出在肾、肺等组织中也可进行部分还原反应。硝基还原酶与偶氮还原酶的区别是：硝基还原酶存在于肝、肾、肺等细胞微粒体中，是一种FAD型还原酶，可使对-硝基苯甲酸、硝基苯、氯霉素等的一 NO_2 还原成一 NH_2 ，反应是在厌氧条件下进行，由NADH供氢；偶氮还原酶存在于肝细胞微粒体中，由NADPH供氢，中间经氢偶氮复合物最后生成胺，反应可在有氧条件下进行。此酶属P-450酶类。



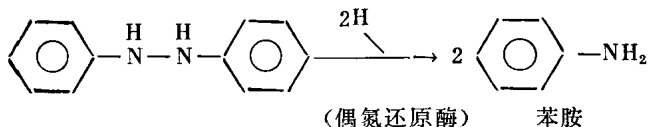
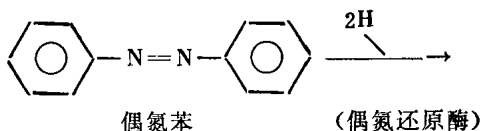


羟氨基苯

苯胺

硝基还原酶催化的反应

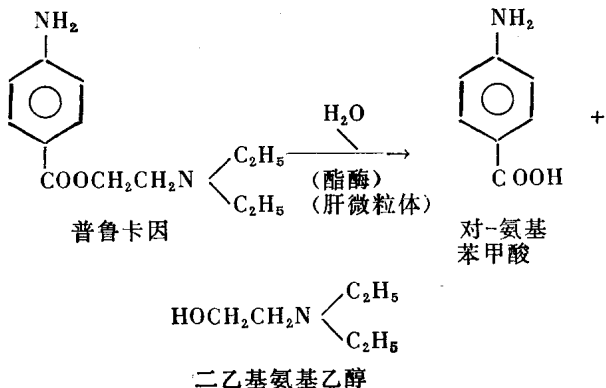
偶氮还原酶催化的反应，可以偶氮苯为例：

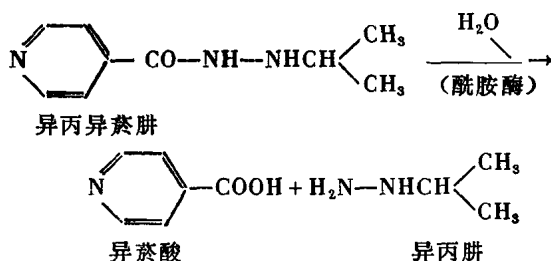


应当指出：在体内供氧充足的条件下，细胞色素P-450 主要以氧化型存在，因而实际上这样的偶氮还原反应较难完成。体内出现的这类还原产物，很可能是药物、毒物在肠道内无氧条件下经肠菌的代谢产生的。

(三) 水解作用

在酯酶、酰胺酶、糖苷酶等水解酶的作用下，某些酯类、酰胺类及糖苷类化合物被水解。这类酶在体内分布广泛，种类繁多，肝外组织也含有这些酶类。





洋地黄毒苷的水解由糖苷酶所催化。

二、第二相反应——结合反应

有机毒物或药物，特别是具有极性基团的物质，不论是否经过氧化、还原及水解反应，大多要与体内其他化合物或基团相结合，从而遮盖了药物或毒物分子中的某些功能基团，使它们的生物活性、分子大小、溶解度等发生改变，这就是生物转化中的结合反应。结合反应往往属于耗能反应，它在保护有机体不受外来异物的毒害，维持内环境的相对稳定方面具有重要意义。结合反应可在肝细胞的微粒体、胞液和线粒体内进行。不同型式的结合反应由肝内特异的酶系所催化，常见的结合反应有：葡萄糖醛酸结合、硫酸结合、乙酰基结合、甘氨酸基结合、甲基结合、谷胱甘肽结合、水化等。其中尤以葡萄糖醛酸结合最为普遍和重要。现将上述各种结合反应的结合基团的来源、有关酶类、酶的定位分布、底物类型等总结于表 1-4。由于结合反应涉及葡萄糖醛酸、

表 1-4 结合反应的主要类型

结合反应	结合基团直接供体	酶类	酶定位	底物类型
1. 葡萄糖醛酸结合	尿苷二磷酸葡萄糖醛酸 (UDPGA)	葡萄糖醛酸基转移酶	微粒体	酚、醇、羧酸、胺、羟胺、磺胺、巯基化合物等极性基团化合物
2. 硫酸结合	3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸 (PAPS)	硫酸转移酶	胞液	醇、酚、芳香胺类

结合反应	结合基团直接供体	酶类	酶定位	底物类型
3. 乙酰基结合	乙酰辅酶 A	乙酰基转移酶	胞液	芳香胺、胺、氨基酸
4. 甘氨酸结合	甘氨酸 (Gly)	酰基转移酶	线粒体	酰基辅酶 A (如苯甲酰辅酶 A)
5. 甲基结合	S-腺苷蛋氨酸 (SAM)	甲基转移酶	胞液	生物胺、吡啶、喹啉、异吡唑等物质
6. 谷胱甘肽结合	谷胱甘肽 (GSH)	谷胱甘肽转移酶	胞液	卤化有机物、环氧化物、溴酚酞、胰岛素等
7. 水化	H ₂ O	环氧水化酶	微粒体	不稳定的环氧化物 (如环氧萘等)

硫酸、甲基、乙酰基、谷胱甘肽等特殊化合物及基团的代谢，又与供能代谢有关，故结合反应与肝脏的代谢机能状况及供能情况均有密切关系。

(一) 葡萄糖醛酸结合

葡萄糖醛酸结合是体内最多见的结合方式，葡萄糖醛酸基的供体——尿苷二磷酸葡萄糖醛酸来自糖代谢（图 1-1）。

葡萄糖醛酸基结合于底物（药物、毒物、代谢产物等）的部位是在这些化合物的羟基、羧基或氨基等基团上。详见本章第四节药物的生物转化。单纯投给葡萄糖醛酸并不能参与结合反应，葡萄糖醛酸基的直接供体是尿苷二磷酸葡萄糖醛酸。在肝脏、肾脏、肠粘膜、皮肤等组织中，均能进行葡萄糖醛酸结合反应，但以肝脏中活性最强，结合后易于随胆汁排出。但是通过这种结合作用生成的葡萄糖醛酸结合产物（葡萄糖醛酸苷等）在肠道中可被肠菌的β-葡萄糖醛酸苷酶所水解，部分毒物或药物又被肠道吸收，形成肠肝循环。

还应当指出：胆红素、类固醇激素代谢产物等在体内产生的正常代谢产物也在肝内进行葡萄糖醛酸结合作用，前者主要由肠道排泄，后者主要随尿排泄。

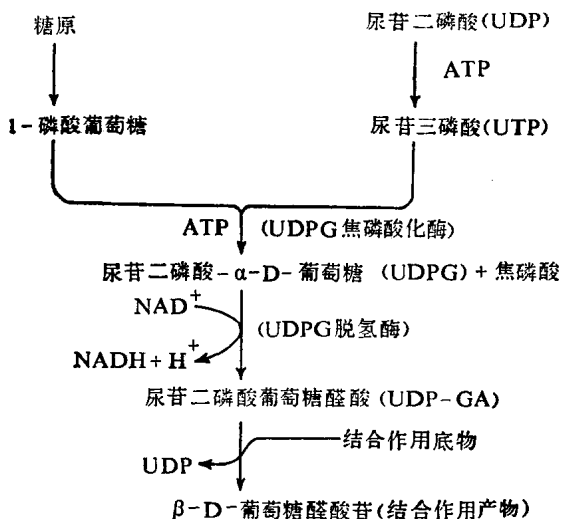
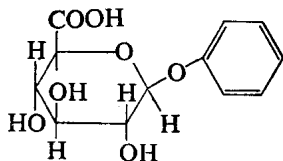
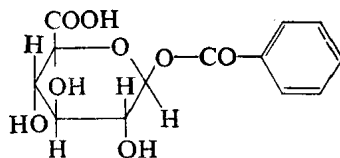


图 1-1 葡萄糖醛酸结合作用

药物或毒物与葡萄糖醛酸结合形成醚型或酯型葡萄糖醛酸苷化合物。



苯-β-D-葡萄糖醛酸苷
(醚型)



苯甲酰-β-D-葡萄糖醛酸苷
(酯型)

(二) 硫酸结合

硫酸结合也是较常见的结合方式。醇、酚、芳香胺类均可作为硫酸结合的底物。用于结合反应的硫酸来自含硫氨基酸在体内分解时所生成的硫酸。在参与结合反应之前，硫酸必须先转变成成为活性的硫酸 (3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸, PAPS)。PAPS 的生成及硫酸结合反应如下式所示：