

脑的能量代谢

[瑞典] B. K. 齐兹耶 著

科学出版社

脑的能量代谢

〔瑞典〕B. K. 齐兹耶 著

陈丽筠 于宗瀚 等译

科学出版社

1983

内 容 简 介

本书从生理学角度对脑的能量代谢进行了综合性的详述。主要着重讨论脑内功能、代谢和血流之间的关系。全书分两方面,其一着重描述维持能量的产生与利用之间的平衡的生理和生化机制;另一方面对病理生理方面,特别是导致氧和底物缺乏症状的脑能量代谢紊乱的课题,进行了较广泛的讨论。本书第一部分论述基础课题,包括简单的热力学原理、脑血流、葡萄糖和氧的利用与运转,以及直接涉及能量产生与利用的中间代谢;第二部分讨论麻醉与镇静剂的影响、意识与精神活动的代谢相关、体温变化和 CO_2 张力的效应,以及癫痫、低血糖、低氧和局部缺血时脑的功能、代谢与血液循环等课题。可供从事神经生理学、神经化学的科研人员,和教学人员以及研究治疗脑疾患的临床医生参考。

B. K. Siesjö
BRAIN ENERGY METABOLISM
John Wiley and Sons, 1978

脑 的 能 量 代 谢

[瑞典] B. K. 齐兹耶 著

陈丽菊 于宗瀚 等译

责 任 编 辑 吴爱珍

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1983年3月第一版	开本: 787×1092 1/32
1983年8月第一次印刷	印张: 23 1/2
印数: 0001—3,620	字数: 540,000

统一书号: 14031·47

本社书号: 2050·14

定价: 3.60 元

序 言

最近四、五年间,许多朋友和同事们鼓励我总结脑的能量代谢领域的知识。当我接受这个要求以后就意识到这个课题的许多方面已经详尽地包括在评述文章和教科书章节中了。而且,McIlwain的教科书新版本(McIlwain和Bachelard, 1971)对脑的生物化学进行了综合性描述。另一方面,显然所有关于神经化学的评述文章都着重于离体方面,几乎没有尝试从最广泛的范围,即对其功能和血流的相互关系描述脑的能量代谢。此外,看来需要对病理生理学方面,特别是有关氧和底物缺乏症,进行相对广泛的讨论。

本书试图从生理学的角度来讨论脑的能量代谢,主要着重于讨论完整的脑的功能、代谢和血流的关系。因此相对来说很少注意到脑代谢的离体方面的大量文献;读者可以从McIlwain和Bechelard (1971)的教科书以及本书所引用的其他文献来查阅这方面的资料。本书主要提供给三类读者。首先是对脑的生理学发生兴趣的神经化学家。其次打算给具有生理学、药理学或形态学基础的读者作为神经化学的入门书。第三,也是最重要的,试图给在脑病患者床边工作的大量临床同事们描述脑的能量代谢的生理学和神经化学。希望这三类读者都对这本书有兴趣,而对任何人既不过分广博也不致于过于简单。

根据需要,讨论的题目只能限于选择那些我认为具有广泛兴趣的课题。由于篇幅有限,课题的某些重要方面不得不

排除在外,例如胎儿的、新生儿的或未成年的脑代谢,以及代谢性昏迷的脑代谢。就当前所涉及的范围的教科书来说,引用的参考文献成为一个问题。每当可能的时候,我将试图采用那些代表经过鉴定的工作以及发表在大多数读者易于找到的期刊上的文章。引用的文章数目超过1,000篇,但是,毫无疑问,仅仅由于我未查阅到就遗漏了许多有关的参考文献。我欢迎批评和进行交换的建议。此书如能再版,我将尝试进行适当的修改和增补。

使用的单位

这本教科书是在某些国家采用新的国际单位制(SI)的时候撰写的。我决定不把全部单位都改换成相对应的SI单位,主要是因为几乎在此领域内所发表的全部文章都包含旧单位。如果许多作者在阅读本书时不得不反复地把他们惯常使用的单位改换成新的单位,他们会感到困难。而且,当本书完稿时(1976年6月),也不清楚某些国家在什么时候将要变换他们的单位体制。因此,本书将依照下列的惯例。

时间 虽然基本的SI单位为秒(sec),在多数情况下使用分钟(min)。这是因为用“15分钟局部缺血”代替“900秒局部缺血”要方便得多。几乎毫无例外,代谢率都以分钟表示。

温度 SI单位为开尔文(K)。以前也使用过这个单位(“绝对温度”)。因此每当适当的时候,温度就以开尔文表示(例如讨论热力学原理的时候),而当涉及到室温或体温时则以 $^{\circ}\text{C}$ 表示。

能量与功 SI单位为焦耳(牛顿-米)。鉴于没有出现多少混乱,故始终采用此单位。习惯于用卡(Cal)的读者可将焦耳(J)或千焦耳(kJ)分别乘以0.239就得到卡或千卡。

血流 按照惯例,脑内血流速率以每分钟每百克内毫升数表示。即毫升/(100克)/分钟。为了与代谢率(见下文)的单位相一致,我采用毫升/克/分钟,就是将大部分所发表的数值除以100。适当的SI单位应为毫升/公斤/秒。有兴趣变换数值的读者可将全部以毫升/克/分钟表示的数值乘以16.7就得到毫升/公斤/秒。

代谢率 通常氧摄入量(CMRO_2)以毫升/(100克)/分

钟表示,但有些作者喜欢选用更适当的单位:微克分子/克/分钟。鉴于化学计算关系要求以克分子(浓度)的单位表示浓度,看来不使用每单位体积或每单位重量内毫升数来表示氧和二氧化碳的浓度,也不使用每单位体积或每单位重量内克数来表示葡萄糖和乳酸的浓度。因此一般用微克分子/克/分钟表示代谢率。如果读者想要把这个单位变换成毫升/(100克)/分钟,则应把它乘以分子量的0.1倍。例如:

$$\text{CMR}_{\text{O}_2} \text{ 单位以 } \frac{\text{毫升}}{100\text{克} \times \text{分钟}} \times 0.446 = \frac{\text{微克分子}}{\text{克} \times \text{分钟}} \\ (\text{或} \text{CMR}_{\text{CO}_2})$$

$$\text{CMR}_{\text{葡萄糖}} \text{ 单位以 } \frac{\text{毫克}}{100\text{克} \times \text{分钟}} \times 0.0556 = \frac{\text{微克分子}}{\text{克} \times \text{分钟}}$$

$$\text{CMR}_{\text{乳酸}} \text{ 单位以 } \frac{\text{毫克}}{100\text{克} \times \text{分钟}} \times 0.11 = \frac{\text{微克分子}}{\text{克} \times \text{分钟}}$$

代谢率的适当的SI单位应为微克分子/公斤/秒。如果读者想要把所用的单位变换成SI单位,可把数值(微克分子/克/分钟)乘以16.7。

动静脉差(AVD) 动静脉差的适用单位以公式

$$\text{AVD} \times \text{CBF} = \text{CMR}$$

表示。即给出
$$\text{AVD} \times \frac{\text{毫升}}{\text{克} \times \text{分钟}} = \frac{\text{微克分子}}{\text{克} \times \text{分钟}}$$

就是说AVD(或浓度)应以微克分子/毫升表示。读者可能习惯于以毫升/(100毫升)表示氧含量。为了得到微克分子/克,用毫升/(100毫升)表示的数字应乘以0.446。

压力 SI单位为帕斯卡(Pa)。由于用kPa表达所有的压力很可能产生相当的混乱,而且鉴于血压仍用毫米汞柱表示,所以保留了后面一种单位。为了得到kPa,所有用毫米汞柱表示的数字应乘以0.133。

目 录

序言	v
使用的单位	vii
第一章 代谢、自由能和功——概貌	1
第一节 细胞水平的能力学原理	2
第二节 能量的产生和分布	11
第三节 能量的利用和主动运转	18
第四节 能量的利用和生物合成	30
第五节 结论	36
第二章 脑细胞的活动	37
第一节 运转功和膜电位	38
第二节 离子运转和氧化代谢之间的偶联	46
第三节 神经递质的生物合成和运转	55
第四节 细胞物质的合成和运输	66
第三章 脑的循环和耗氧量	72
第一节 引言	72
第二节 Kety和Schmidt技术	75
第三节 其他的间接技术	98
第四节 间接技术, CBF和 CMR_{O_2} 的基本结果	107
第五节 直接技术	118
第四章 脑组织对底物的利用	125
第一节 绪言	125
第二节 葡萄糖的运转和利用	128
第三节 其他可供选择的底物的运转和代谢	156

第五章 脑内区域性的代谢率	162
第一节 区域性的耗氧量——一般原理	162
第二节 脑切片中氧的利用	164
第三节 神经元和胶质细胞对氧的利用	169
第四节 区域性的耗氧量: 总结提要	182
第五节 区域性的葡萄糖消耗	184
第六章 脑中底物的代谢	187
第一节 从葡萄糖和糖原到二氧化碳和水的直接途径	187
第二节 糖酵解中间物代谢的可供选择的途径	200
第三节 柠檬酸循环和氨基酸代谢之间的关系	208
第四节 酮体的代谢	213
第五节 嘌呤核苷酸和氨的代谢	215
第六节 细胞浆和线粒体的相互关系	225
第七节 氧化-还原状态	232
第八节 代谢的调节	244
第七章 大脑代谢状态和能量利用率的测定	262
第一节 生理变数的控制	263
第二节 固定组织的技术	267
第三节 用组织分析测量能的利用	283
第八章 麻醉、镇痛与镇静	287
第一节 概论	287
第二节 对大脑耗氧量的影响	291
第三节 对葡萄糖消耗的影响	312
第四节 对高能磷酸化合物利用的影响	314
第五节 对体外代谢的影响	315
第六节 对大脑代谢状态的影响	316
第九章 脑的能量代谢和行为	329
第一节 睡眠	330
第二节 精神活动	334
第三节 精神分裂症和药物引起的精神病	336

第四节	苯异丙胺的施用	338
第五节	施用肾上腺素和去甲肾上腺素	347
第六节	焦虑和应激反应	353
第七节	结论	355
第十章	二氧化碳和脑的能量代谢	358
第一节	高碳酸血对脑代谢的影响	359
第二节	低碳酸血对脑代谢的影响	369
第三节	pH的调节	378
第十一章	低体温与高体温	402
第一节	机体对温度变化的反应	402
第二节	低体温对脑能量代谢的影响	406
第三节	高体温对脑能量代谢的影响	419
第十二章	癫痫发作	427
第一节	大脑代谢率	428
第二节	在能量的利用与生产之间的平衡	435
第三节	糖酵解	440
第四节	代谢与血流间的偶联	452
第五节	柠檬酸循环中间代谢产物——氨基酸以及氨	456
第六节	发作机制与氨基酸代谢	464
第七节	发作与大脑的能量代谢: 原因与作用	467
第十三章	低血糖	472
第一节	葡萄糖和氧的消耗速率	474
第二节	能量产生和利用之间的平衡	479
第三节	糖酵解和柠檬酸代谢	484
第四节	氨基酸和氨	488
第五节	其他内源底物	492
第六节	引起功能失调的机制	494
第七节	不可逆的神经元损伤	495
第十四章	低氧	497
第一节	氧转入组织和细胞对氧的需要	500

第二节	缺氧性低氧	514
第三节	缺氧性低氧带有相对的局部缺血	549
第四节	贫血性低氧	555
第十五章	局部缺血	563
第一节	完全的、全面化局部缺血	564
第二节	不完全的、全面化局部缺血	595
第三节	区域性局部缺血	610
第四节	完全局部缺血后的恢复情况	618
第五节	不完全局部缺血后的恢复情况	646
第六节	细胞损伤的机制	649
参考文献		655
索引		717

第一章 代谢、自由能和功——概貌

体内所有的组织都有能量代谢，因为它们的细胞消耗代谢能量以做功。在中枢神经系统，细胞所做的功不象许多其他细胞那样显著，因为它们不涉及任何机械功或外分泌活动。然而，脑却具有独特的能量需求，我们以后要更详尽地进行讨论。其结果是脑细胞对其能量来源(氧和底物)的供应的失调异常敏感。许多和扰动了的功能行为相联系的临床情况可追溯到能量的产生(或利用)的缺陷。此外，由于神经细胞的再生能力很差，脑内能量衰竭对器官的功能和完整性具有深远的影响，从而对整个机体的生存也有重大的影响。因此脑的能量代谢不仅是对能量-产生和能量-利用的细胞机制感兴趣的生物化学家和生理学家所关心的事，而且也是在病床边处理病人的临床医生所关切的问题。

鉴于这本教科书的目的是叙述脑的能量代谢的许多不同的方面，看来必须首先给能量和功这两个专门名词下个定义。热力学的主题是能量从一种形式向另一种形式的转化。对生物学者就多少有点儿不适宜，因为最初热力学学说是涉及到蒸汽机内热能转化成为压力-体积的功。其结果是经典的“平衡”态热力学把热作为一种能量的形式来论述，而把所有其他形式的能量都称为“功”。因此热力学学说似乎与生物学家的兴趣相隔甚远。首先生物学家可能难以把热力学“体系”与他所研究的生物样品同等对待，生物学家的样品可能是单个的神经轴突、一片脑组织切片或是完整的器官。其次他很可能意识到在一个细胞或组织内并不存在明显的热梯度，或者至

少不能用热来完成有效的细胞的功。最后，显然他正在研究的体系能够与周围环境交换能量和物质，也就是说它们是远离“平衡”地运转着的开放体系。然而热力学原理却是普遍可应用的原理，并构成分析那些包括生物能量转化作用在内的化学反应的有效工具。在生物体系中，消耗不同于热能的能量形式来做功，所使用的原理事实上就是那些经典的热力学原理，但最好用专门名词“生物能力学”来描绘(见Lehninger, 1973)。许多细胞不仅在恒压下，而且也在恒体积下等温地进行工作，这个事实恰好有助于对生物能力学原理的描述。在下面的叙述中提供有关能力学原理的基本描述，重点放在进行运转及生物合成工作的组织内能量的转化。对热力学具有更全面的兴趣的读者可查阅现有的教科书或评述文献(Linford, 1966; Ingraham 和 Pardee, 1967; Klotz, 1967; Morris, 1968; Lehninger, 1973)以及一本易懂的生物化学教科书(Lehninger, 1970)。

第一节 细胞水平的能力学原理

能量和功是本质上不可分割的统一体。能量经常用来表明做功的能力。然而，鉴于有些形式的能量不能完全转变成功，可能更适当地阐述能量是“当做功以后它就减少，而减少的量等于其所做的功”(Linford, 1966)。这个定义使我们弄清楚能量的单位就是功的单位。众所周知，有各种不同种类的能量存在(例如热能、化学能、电能和机械能)，它们实质上能相互转化，并且至少在适当条件下能用来做有用的功。我们知道利用电能(功)给蓄电池充电，而电能就以化学能的形式贮存起来。当使用蓄电池时，电能就可以用来完成机械功(例如发动一个汽车引擎)。所做的功比所消耗的能量少，这

已经是日常的经验了，我们认识到能量是以摩擦热的形式丧失的。然而鉴于热是一种能量形式，因此摩擦并不意味着能量消失了。热力学第一定律描述能量是守恒的，就是说它可以改变形式，但它既不消灭也不产生。因此，如果一个生物体系做功则必须由独立的反应提供能量，而如果有“摩擦”损耗，则能量的输入必须超过所做的功的量。

在细胞或组织水平，我们知道消耗食物分子降解代谢衍生的能量来做功。所有的神经生物学者都知道在正常个体脑内，能量主要是在葡萄糖氧化生成二氧化碳和水的时候形成的，而且也知道在离子和其他化合物运转穿过膜以及合成细胞成份时消耗了能量。顺利的利用食物分子降解代谢衍生的能量做功，就需要将能量以无论何时需要都能立刻供应的形式贮存起来。众所周知，燃料分子的氧化导致从腺苷二磷酸(ADP)和正磷酸(P_i)形成腺苷三磷酸(ATP)，然后ATP就作为消耗氧化能量进行细胞功的偶联手段。当做功的时候，ATP又降解成为ADP和 P_i 。我们可以用Lehninger的流程图解(1970, 1973)解释ATP的代谢产生，以及其被利用在脑内执行主动运转(“渗透的”)和生物合成工作(图1)，一定比例的能量看来以热的形式作为“摩擦”损耗掉了。

虽然热力学第一定律阐明做功需要相应的能量输入，但是关于为什么图1的反应具有所列出的方向并不能提供线索。反应的方向是热力学第二定律的主题，它预示关于变化的自发性。这是重要的，因为只有自发过程才有做功的能力。如果一个过程不是自发的，它就不能主动地进行下去，而必须提供能量以“推动”这个过程。

让我们首先考虑在一个炸弹形(恒体积)的量热器中，将1克分子固体葡萄糖完全氧化成为气态的二氧化碳和液态的水的反应所伴随的热量变化。发生下列反应

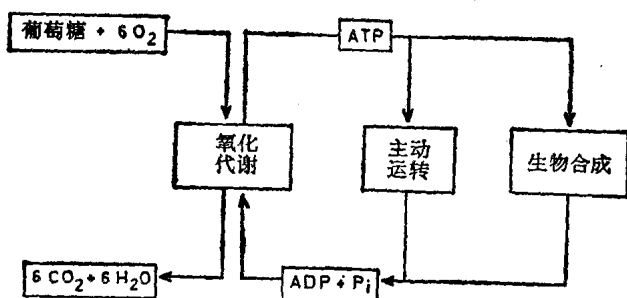
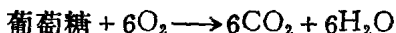


图1 图解说明以葡萄糖为底物的氧化代谢产生ATP和在细胞功(主动运转和生物合成)中ATP的利用,在理论上,氧化1克分子葡萄糖产生36—38克分子ATP。根据Lehninger(1973)稍微修改。



$$\Delta H = -2820 \text{ 千焦耳/克分子} \quad (1)$$

我们观察到此反应与2820千焦耳¹⁾热量(ΔH)的释放相联系,也就是说此体系的热含量(焓)减少了。鉴于反应是自发的,而且释放能量,至少在理论上能做功。于是我们要问, ΔH 的变化(在恒体积时)是否衡量反应的自发性,并且能定量地表达所提供的有效能量?对这个问题的答案是否定的。首先,有不包含 ΔH 减少的自发性反应存在。其次,一个反应的 ΔH 变化和最大的能力学产量之间只有极少的联系。

评价一个反应的自发性和做功的能力有一种更加实用的表达方式就是自由能(ΔG)的变化。自由能的变化是通过第三个参数——熵的变化(ΔS)——与热焓(ΔH)联系起来的,根据反应

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2)$$

1) 正如在序言中所解释的,SI单位应用于能量。如果所给出的数字乘以0.239则得到千卡。

在这里 T 为绝对温度(开尔文)。熵(S)是一个有点儿抽象的专门名词,在运算上可以下这样的定义,就是在体系内无序的或随机的程度。可以想象最有序的结构是在绝对温度零度(0°K 或 -273°C)时一种化合物的完美的结晶,其熵值为零(这是热力学第三定律的一种描述)。在较高的温度时结晶的热振荡增加其熵值。如果将结晶溶解,则分子采取一种无序的排列,而熵则进一步增高。如果结晶的分子转化成为气态,它们甚至具有更高的熵值。

热力学第二定律阐明自发性的反应是与自由能的减少($-\Delta G$)相联系的反应,而这些反应是唯一能做功的反应。公式(2)说明使一个等温反应自发地进行可能有两个因素起作用,那就是焓的降低(放热)和熵的增高。自发性反应倾向于从非平衡态走向平衡态,其特征为自由能处于最小值而熵处于最大值。一个体系在平衡态时不再能做功。

所以只有当反应过程正在向平衡态进行时才能做功。 ΔG 值表示从反应中取得的最大数量的功;然而由于在任何现实的过程中都不能避免丧失能量,因此有效功的数量总是比自由能的变化小。作为必然的结果,我们可以把所有伴有自由能($+\Delta G$)增加的反应定义为非自发的反应,就是说只有在其他的反应提供所需的能量时它们才能进行反应,而且所提供的能量必须至少与自由能的增加一样大。按惯例,所有自发性反应(ΔG 为负值)称为放热的反应,而需要能量供应的反应(ΔG 为正值)被称为吸热的反应。

许多反应的 ΔG 值已经以标准自由能变化(ΔG°)的形式在文献中列表示出。对于溶液中的反应, ΔG° 是在温度为 25°C ,而反应物与产物维持在单位活度(克分子浓度或者,假如在气态则压力为一个大气压)的情况下测得的值。如果水作为反应物或产物进入反应,则指定活度为1。在生物化学

反应的大部分图表中, H^+ 活度不能取为 1 (那样就相当于 pH 为零), 而通常是以 pH 为 7.0 来取 ΔG° 的数值。这样的标准 ΔG° 值则以 $\Delta G^{\circ'}$ 来表示。

为了领会专门名词 ΔG° , 我们应该考虑反应 $A \rightleftharpoons B + C$ 。如果 ΔG° 为 -5 千焦耳, 这就表示如果将 A, B 和 C 的浓度保持在 1 克分子/升, A 向 B 和 C 的转变是一个自发的(放热的)过程。而且, 如果将浓度保持在 1 克分子/升, 则 1 克分子 A 转变成 B 和 C 就伴随着释放 5 千焦耳的能量。另一方面, 如果使反应达到平衡(当大部分 A 都转变成 B 和 C 时) ΔG (而不是 ΔG°) 为零。

一个反应的 ΔG° 值与其平衡常数 (K_{eq}) 之间有一个简单的关系。如果化合物 A 和 B 与催化它们互变的酶一块儿加到溶液中去, 则最后终于达到平衡, 而在任何方向都无净反应。在此状态下, B 与 A 的浓度(严格说来: 活度)之间的关系以 K_{eq} 表示:

$$K_{eq} = \frac{[B]}{[A]} \quad (3)$$

根据下式可以表明 K_{eq} 和反应的 ΔG° 有关

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} = -RT \ln \frac{[B]}{[A]} \quad (4)$$

如果当 $[B]$ 10 倍于 $[A]$ 时就达到平衡, 则 K_{eq} 为 10 而 ΔG° 则为 -5.71 千焦耳/克分子。

已经阐明葡萄糖的氧化通过生成 ATP 为细胞活动提供能量输入, 然后 ATP “推动”吸热反应来完成细胞的工作任务。显而易见, 葡萄糖氧化和 ATP 水解成为 ADP 与 P_i 都是放热反应, 就是说它们随着自由能的减低而进行下去。在标准状态下, 这些反应所完成的最大的功以其 ΔG° 值表示。就葡萄糖氧化而言我们得到