

环核苷酸

与临床

HUANHEGANSUAN
YU LINCHUANG

天津科学技术出版社

环核苷酸与临床

郑广华 编著

天津科学技术出版社

责任编辑：周喜民

环核苷酸与临床

郑广华 编著

*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道124号

天津新华印刷二厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092 毫米 1/32 印张 6 字数 126,000

一九八五年九月第一版

一九八五年九月第一次印刷

印数：1—3,800

书号：14212·140 定价：1.15 元

前 言

环核苷酸cAMP和cGMP对生命活动调节与疾病发生发展的意义是医学上一个十分引人瞩目的研究课题。它的研究成果反映了当代医学发展的新水平，是分子医学研究中最尖端的领域。

本书根据近年来国内外的研究动态，按人体功能系统从不同侧面介绍了环核苷酸的基础与临床意义；着重分析了临床各类疾病的发生发展机理、诊断与防治等方面与环核苷酸的联系，力求基础紧密结合临床。书中引进了目前有关的新理论与新观点，俾使读者对环核苷酸在医学上的意义有一较系统的认识，从分子水平上进一步了解生命活动的本质和疾病发生发展机理等问题。本书可供临床医生及有关基础医学工作者参考；也可作为高年级医学生的辅助性提高读物。

编写过程中，首先得到中国医学科学院基础医学研究所王振纲副教授和广东医药学院科研科邹志超同志的支持与鼓励；广东医药学院胡伯鑫同志协助编写第四章；苏州医学院王中枢副教授、解放军第一〇二医院副主任军医端义扬同志、第二军医大学长海医院谢惠君医师和广东医药学院吕海圻、廖仕元两位讲师为本书提供了部分资料；广东医药学院李月华副教授、刘时中副教授审阅了部分章节并提出了宝贵意见；天津科学技术出版社有关同志和西安医学院霍颐年老师等对本书的编写予以支持与帮助，在此一并表示衷心感

谢。

限于作者水平，错误之处望读者指正。

郑广华于广东医药学院

一九八四年六月

目 录

第一章	环核苷酸的代谢及体内的含量与分布.....	(1)
第一节	腺苷酸环化酶	(2)
第二节	cGMP的代谢特点与影响因素	(4)
第三节	磷酸二酯酶	(7)
第四节	环核苷酸cAMP、cGMP在体内含量与分布.....	(8)
第二章	cAMP与cGMP的生理与临床基础概述.....	(11)
第一节	cAMP的作用机理	(12)
第二节	cGMP的作用机理	(18)
第三节	cAMP、cGMP与Ca ²⁺ 的相互联系	(20)
第四节	Ca ²⁺ -钙调制素与环核苷酸	(22)
第五节	环核苷酸的临床意义简介	(27)
第三章	环核苷酸与细胞分裂及肿瘤的关系	(31)
第一节	cAMP、cGMP对细胞分裂的调节作用.....	(31)
第二节	依赖cAMP蛋白激酶与细胞分裂	(35)
第三节	性类固醇激素、cAMP与细胞分裂	(41)
第四节	环核苷酸与肿瘤	(44)
第四章	环核苷酸对免疫功能的影响与过敏性疾病	(52)
第一节	免疫细胞在免疫应答中的功能.....	(52)
第二节	环核苷酸在T、B-淋巴细胞免疫效应中的作用.....	(53)

第三节	环核苷酸与吞噬细胞的功能	(55)
第四节	环核苷酸与过敏反应	(57)
第五章	环核苷酸与心血管系统的生理病理	(60)
第一节	环核苷酸与心脏活动	(60)
第二节	Ca^{2+} 、环核苷酸与血管平滑肌的收缩活动	(72)
第三节	环核苷酸与动脉粥样硬化	(77)
第四节	环核苷酸与高血压	(80)
第五节	环核苷酸与急性心肌梗死及心律失常	(83)
第六节	环核苷酸与药物治疗的关系	(88)
第六章	环核苷酸与非特异性肺疾患	(91)
第一节	环核苷酸在发病机理中的地位	(91)
第二节	环核苷酸在药物治疗中的作用	(95)
第七章	环核苷酸与胃肠道疾病	(99)
第一节	cAMP参与胃粘膜功能活性的调节	(99)
第二节	环核苷酸与小肠粘膜的分泌功能	(107)
第三节	环核苷酸对胃肠道运动的调节	(111)
第八章	环核苷酸与神经系统的生理病理	(115)
第一节	cAMP对神经系统活动的调节	(115)
第二节	cGMP对神经系统活动的调节	(122)
第三节	神经-精神疾病治疗中环核苷酸的意义	(124)
第九章	环核苷酸与某些代谢、内分泌疾病的关系	(127)
第一节	环核苷酸与激素不应症及其临床	(127)
第二节	环核苷酸与其它内分泌疾病及代谢障碍的关系	(134)

第十章 环核苷酸与麻醉	(148)
第一节 cAMP与麻醉关系的实验及临床研究	(149)
第二节 吗啡的细胞效应与第二信使	(150)
第三节 环核苷酸与针刺麻醉	(154)
第四节 麻醉对免疫的影响以及与环核苷酸的关系	(156)
第十一章 环核苷酸与物理因素	(158)
第一节 物理因素对环核苷酸的影响	(158)
第二节 环核苷酸与电离辐射	(159)
第十二章 cAMP、cGMP与中医中药某些 联系的探讨	(163)
第一节 cAMP、cGMP与中医阴阳理论	(163)
第二节 环核苷酸与中医气血论	(168)
第三节 环核苷酸与中药的作用	(169)
参考文献	(176)

第一章 环核苷酸的代谢 及体内的含量与分布

环-磷酸腺苷 (cAMP) 最初由舒泽兰特(Sutherland)于1957年发现。他最初是使用肾上腺素作用于破碎的肝细胞后发现磷酸化酶活性增加,使肝糖元变成1-磷酸葡萄糖。后来证实上述反应是肾上腺素与肝细胞膜共同作用下产生的一种耐热因子(后经鉴定为cAMP),通过它调节细胞内糖元分解的种种酶促反应所致。cAMP由腺嘌呤、核糖和磷酸组成,因磷酸与核糖的3',5'位相连而成环状,故称环-磷酸腺苷。它是由ATP在腺苷酸环化酶作用下转变而成的;在磷酸二酯酶作用下使3'-磷酸酯键断裂,分解成5'-AMP而失活。1963年Ashman等又发现另一重要环核苷酸(cGMP),是GTP在鸟苷酸环化酶作用下转变而成,经cGMP

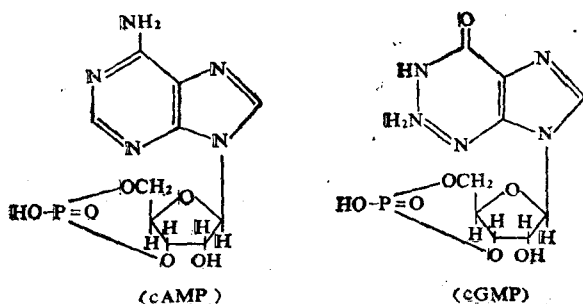
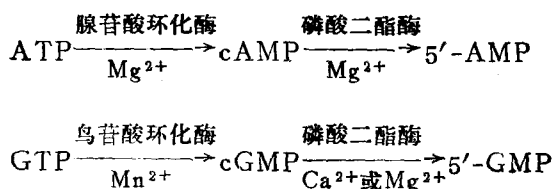


图1-1 cAMP、cGMP的结构式

磷酸二酯酶作用下而失活。cAMP、cGMP结构见图1-1，其代谢可写成如下简式：



第一节 腺苷酸环化酶

腺苷酸环化酶复合物包括三部分：受体（可能是腺苷酸环化酶调节亚单位）、变换机构即鸟苷酸调节单位（G-蛋白）和腺苷酸环化酶催化亚单位。多肽类激素或儿茶酚胺首先作用于受体，然后三磷酸鸟苷（GTP）代替结合于G-蛋白上的二磷酸鸟苷（GDP），产生激素-受体-G-蛋白-GTP复合物，然后使腺苷酸环化酶的催化亚单位活化，促使ATP转变为cAMP（图1-2）。当GTP水解成GDP后，酶的活性便消失。有人认为肾上腺素能 β 受体就是腺苷酸环化酶的调节亚单位。受体对神经递质或激素的兴奋作用的敏感性，可因长期使用改变受体活性的药物而发生变化。长期使用降低该酶活性的药物可使该酶活性升高；反之，长期使用提高该酶活性的药物则使酶活性降低。如长期使用利血平使中枢贮存的递质去甲肾上腺素耗竭，就会使脑内各部去甲肾上腺素升高，cAMP效应大大增强。反之，d-苯丙胺持续活化肾上腺素能受体后，可导致大脑皮质内由去甲肾上腺素诱发的cAMP

蓄积减少。上述现象提示了长期服用对中枢神经系统的兴奋和抑制药物都可引起耐药性与副作用。有许多疾病如哮喘、高血压、肿瘤、糖尿病等，认为与腺苷酸环化酶对激素敏感性缺失或降低有关。在疾病早期，先有激素过度分泌或神经张力持续升高而引起靶细胞的环化酶活性下降；因而通过矫正激素水平可使酶活性恢复。如高血压时使用 β -阻断剂和糖尿病时应用食物疗法等就是以上述原理为依据的。另外要考虑到 Ca^{2+} 在细胞内浓度升高可引起腺环化酶活性抑制，而磷酸二酯酶的活性则升高；同时cAMP与儿茶酚胺增加时都可诱发磷酸二酯酶活性升高或合成增加，从而引起cAMP水平下降。已见上述疾病时磷酸二酯酶活性是升高的。

腺苷酸环化酶对激素敏感性缺失多涉及遗传控制的激素

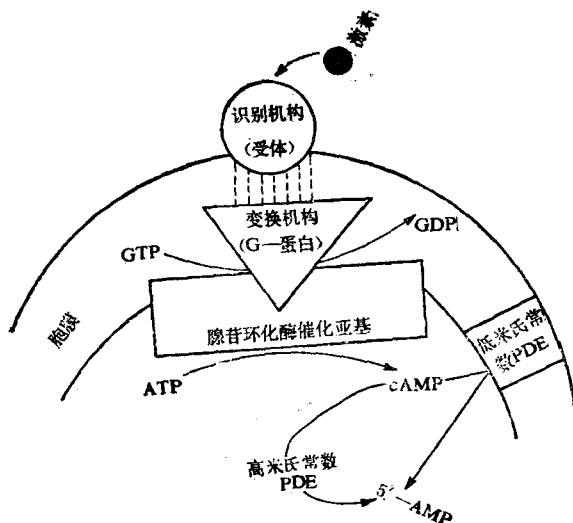


图1-2 腺苷酸环化酶复合物

受体缺陷；也可累及变换机构；至于该酶催化亚基缺陷引起的疾病则不多见。由于腺苷酸环化酶系统某一环节障碍引起对某种激素的不反应性，称之为“激素不应症”。如遗传性肾源性尿崩症与假性甲状旁腺功能低下症即因分别对抗利尿激素与甲状旁腺素不起效应所致。

第二节 cGMP的代谢特点与影响因素

cGMP广泛存在于动物机体各种组织中，但其含量仅为cAMP的 $\frac{1}{50} \sim \frac{1}{100}$ 。有几种组织如胸腺、肺、小脑和精液中其含量可很高，几乎与cAMP浓度一致。由于cGMP浓度在体内含量甚微，加上某些无脊椎动物中cGMP浓度反高于cAMP，故一度认为cGMP是生物进化中的“淘汰性”物质。但随着技术的进步和人们对事物研究的深入，cGMP在生命活动中的重要性才逐渐被认识。cGMP的代谢途径与cAMP相似，但有差异，表现在：①鸟苷酸环化酶定位于亚细胞器中或以可溶部分(30~90%)分布于胞浆中；与胞膜结合不牢。当酶被活化后，胞膜上的鸟苷酸环化酶易转变成可溶部分。而腺苷酸环化酶则牢牢地结合在胞膜上。② Mn^{2+} 对cGMP生成的促进作用比 Mg^{2+} 强10倍。低浓度 Mn^{2+} 存在时， Ca^{2+} 对鸟苷酸环化酶有强烈激活作用。大多数情况下， Ca^{2+} 对腺苷酸环化酶有抑制作用；氰化钠(NaCN)对鸟苷酸环化酶有活化作用；而氟化钠有激活腺苷酸环化酶效应，但对鸟苷酸环化酶无刺激作用。锌与汞离子通过对巯基以及对ATP的作用，可抑制鸟苷酸环化酶的活性。③cGMP磷酸二

酯酶与cAMP磷酸二酯酶属二种分子量不同的同工酶；前者是高分子蛋白(400,000)，而后者属低分子蛋白(200,000)。Ca²⁺可激活cAMP磷酸二酯酶，而咪唑可活化该酶活性，但对cGMP水解有抑制效应。实验指出，微克分子的咪唑可使cAMP水解速率增加2~3倍。咪唑在0.1~10.0微克分子时cGMP有加速cAMP水解作用，超过10.0微克分子时则起抑制作用。cGMP除了可被磷酸二酯酶水解外，还可由细胞溢出至胞浆中，血浆中cGMP仅有20%由肾排出，其余均由细胞所代谢。已知凡影响cAMP生成的各种因素一般不影响cGMP，而影响cGMP水平的各种物质往往伴随着cAMP水平逆向改变。然而情况并不总是如此，如外源性凝集素对淋巴细胞刺激过程中并未见cAMP减少。看来这二种环核苷酸可能直接或间接地通过磷酸二酯酶或通过彼此对结合蛋白的竞争而相互拮抗。

现将影响细胞内cGMP含量的各种因素列于表1-1。

表1-1 影响cGMP含量的各种因素

物 质	靶 组 织	cGMP含量变化
一、非激素类		
拟震颤性药	鼠小脑、骨髓干细胞	增加
兴奋性氨基酸（谷氨酸盐、甘氨酸）	同 上	增加
抑制性氨基酸（γ-氨基丁酸酯）	同 上	减少
拟毒蕈样制剂（槟榔碱等）	鼠大、小脑	增加
胆碱酯酶抑制剂（对硝基苯磷酸二乙酯，毒扁豆碱）	同 上	前者减少 后者增加
抗胆碱能药物（d-氟化管	鼠骨髓干细胞	减少

续

物 质	靶 组 织	cGMP含量变化
箭毒碱)		
应激(热、冷流)	鼠大、小脑	增加
抽搐后期	鼠小脑	增加
抽搐剂(异烟肼、印防己毒内酯、谷氨酸盐)	鼠小脑	增加
光照	视网膜、视杆细胞外段	减少
中枢兴奋剂(苯丙胺、阿朴吗啡、金刚胺、多巴等)	鼠小脑	增加
中枢抑制剂(乙醇、硫酸镁、戊巴比妥、二乙醚等)	鼠小脑	减少
磷脂酶A ₂ (蜜蜂毒液)	大鼠肝、肾、心、肺、回肠	增加
α -毒素(蛇毒)	大鼠脾、肺、肾	增加

二、激素类

PGF _{2a}	鼠静脉	增加
胰岛素	鼠胚胎细胞	增加
降钙素	鼠组织	增加
乙酰胆碱(M受体)	内脏平滑肌、肺、脑等	增加
缩胆-促胰酶素	胰腺细胞	增加
儿茶酚胺(α 受体)	血管、平滑肌	增加
5-羟色胺	子宫、小肠平滑肌	增加
生长素释放抑制因子	鼠垂体前叶	增加
植物凝血素	淋巴细胞等	增加
刀豆球蛋白A	淋巴细胞等	增加
促肾上腺皮质激素	肾上腺皮质细胞	增加
雌激素	切除卵巢的鼠子宫	增加
黄体生成素(低剂量)	田鼠排卵前卵泡	增加
卵泡刺激素	田鼠排卵前卵泡	增加
组织胺(H ₁ 受体)	小肠平滑肌等	增加

第三节 磷酸二酯酶

近年来对磷酸二酯酶(PDE)的研究已得出了一些新的结论:①磷酸二酯酶不是单一的酶,而是一类酶。通过物理方法可分离出六种类型,研究最多的有三类:I型磷酸二酯酶(cGMP-PDE)其特性是亲和力低,高米氏常数,对cAMP亲和力低于cGMP。II型磷酸二酯酶(cAMP-PDE)属亲和力高,低米氏常数的物质,它广泛分布于各种组织中,对cAMP具有相对选择性亲和力。III型磷酸二酯酶(cAMP、cGMP-PDE)对cAMP、cGMP具有相似的最大反应速度。低浓度cGMP在pH7.4时就能催化低浓度cAMP水解;但cAMP对cGMP则不起效应。②在脑的不同部位上述各种形式的磷酸二酯酶分布不等。③生理浓度下,某种类型的酶对cAMP和cGMP显示出特异的特异性。④部分磷酸二酯酶受耐热的蛋白激活剂调节。在 Ca^{2+} 存在下,此激活剂与酶形成一个复合物,从而提高了酶反应速度和降低酶对底物的亲和力。有人认为这个激活剂可同时激活环化酶,因而它成了环核苷酸合成与水解的共同调节者。

现已发现细胞内存在一系列该酶活性调节剂包括各种活化剂与抑制剂。活化剂中除了钙调制素(Ca^{2+} 受体蛋白)外,还有胰蛋白酶、磷脂类、脂肪酸、咪唑和酶元等。此外,其它药物如硝酸甘油、罂粟碱和维生素E的衍生物等都可激活多种组织的磷酸二酯酶活性。抑制剂现已知有230种以上,如焦磷酸盐、枸橼酸盐、丙酮酸盐、苹果酸盐、腺苷和咖啡因等。

体内cAMP浓度取决于腺苷环化酶与磷酸二酯酶活性大

小。正常状态下，上述二种酶正常活性共同调节着正常的环核苷酸浓度，从而维持细胞正常功能活动。

第四节 环核苷酸cAMP、cGMP

在体内含量与分布

cAMP在细胞内的浓度约 $10^{-6} \sim 10^{-7}$ 克分子，而cGMP却相差1~2个数量级；除了小脑、肺等器官外，cGMP含量最多只有cAMP的 $\frac{1}{50} \sim \frac{1}{100}$ 。当激素、神经递质和其它调

节剂影响细胞内环核苷酸的合成或分解时，可使其含量发生显著改变。内源性cAMP、cGMP对膜通透性很差；但外源性cAMP衍生物有很大的通透性，因此从外面注入cAMP后主要扩散至注入部位的邻近器官与组织中。细胞内所产生的环核苷酸除了可以活化该细胞内的蛋白激酶，并被细胞内磷酸二酯酶降解外，还可以通过细胞膜进入体液。细胞外的环核苷酸可以被细胞摄取，在细胞内外环核苷酸发生迅速双向流动。人体cAMP产生率约13微微克分子/分，cGMP为8.5微微克分子/分。血浆中的环核苷酸是由人体的许多组织不断产生的；它一部分被细胞膜摄取，一部分由肾排出，还被血中磷酸二酯酶降解。血浆中cAMP、cGMP的半衰期($T/2$)仅为30分钟，其含量始终处于动态平衡中。各种因素如空腹、饮食、运动及情绪等均可使血浆中环核苷酸含量发生显著变动。尿中cAMP除少量由血浆滤过外，大部分由肾产生。当血浆肌酸酐浓度升高时，血浆cAMP随之升高；尿中cAMP则随肌酸酐排泄量增加而减少。据测，正常儿童尿中cAMP与肌酸酐比值为 4.5 ± 0.37 ；成人 2.5 ± 0.135 （毫微

克分子/毫克肌酸酐)。年龄愈小, 其比值愈大。正常妊娠时羊水中cAMP浓度则随妊娠月数而递增, 40周时达高峰。从现有资料看, 正常人与动物各种体液与组织中环核苷酸含量基本近似, 但仍有偏差, 这与实验室取样条件不同及各种因素影响有关。表1-2及表1-3所列数据仅供参考。

表1-2 正常人各种体液及组织中环核苷酸含量

标 本 例 数	cAMP (微微克分子/毫升)	cGMP	作者及年代	
血 浆	62	29.83±0.72	5.86±0.19	白菜森等,1982
	17 (男)	25.01±1.49	9.17±0.24	汪明春等,1981
	7 (女)	22.36±2.0	10.8±0.69	
	66	18.9±5.8	—	朱惠通等,1981
	15	23.5±2.9		Славaнoв,1977
2	15.3±0.9		罗森等, 1982	
白细胞	16	2.59±0.52(微微克分子/10 ⁶ 细胞)	2.39±0.38	汪明春等,1982
胃粘膜	38	580±62.0(微微克分子/克)	—	Северин等, 1982
尿	—	2.99~3.91 (微微克分子/克肌酐)	—	中国医科大学,首都医院, 1975
脾	—	2.3±0.5 (微微克分子/克肌酐)	—	王振纲等, 1980
胸腺	—	8 (微微克分子/毫克蛋白)	—	同 上
脑脊液	—	8.7(微微克分子/毫升)	3.4	同 上