

硕士学位研究生教材

兽医病理生理学进展

(四)

张远钰 主编

中国人民解放军兽医大学

1987.9

■■■■■■■■■■ 病理生理学进展(四)

目 录

第十六章 自由基与疾病.....	1
一、有关自由基的一些基本概念.....	2
二、机体内常见的自由基.....	8
三、自由基对机体的损害作用.....	13
四、机体内防御自由基损伤的系统.....	23
五、自由基与冠心病.....	32
六、自由基与休克.....	35
七、自由基与杀菌作用.....	47
八、自由基与免疫.....	52
九、自由基与肿瘤.....	54
第十七章 电离辐射与疾病.....	62
第一节 电离辐射的致病作用.....	62
一、电离辐射的种类及生物学效应.....	62
二、电离辐射引起机体损伤的基本机理.....	70
三、电离辐射对有机体的损伤作用.....	75
第二节 急性放射综合征及辐射的远后效应.....	84
一、急性放射综合征.....	84
二、辐射的远后效应.....	86

第三节 家畜放射病的研究概况.....	90
一、放射病的病因和流行病学研究.....	91
二、放射病的发病学研究.....	101
三、家畜放射病的病程经过及临床表现.....	108
四、家畜放射病的诊断与治疗.....	120
第十八章 炎症病理生理学.....	128
第一节 炎症的原因.....	130
一、外源性致炎因子.....	130
二、内源性致炎因子.....	131
三、机体反应性在炎症发生中的作用.....	131
第二节 炎症过程及其局部基本病理变化的发生机理.....	132
一、炎症过程.....	132
二、炎症局部基本病变的发生机理.....	150
第三节 炎症介质	
一、炎症介质的来源和释放机理.....	150
二、炎症介质的种类及作用.....	152
三、炎症介质对免疫的调节作用.....	164
第四节 炎症时渗出的白细胞成分及其作用.....	165
一、炎症时渗出的白细胞成分及其作用.....	165
二、白细胞的吞噬, 杀菌作用.....	172
第五节 炎症的全身反应.....	173
一、发热.....	176
二、外周血白细胞成分的改变.....	177

三、单核巨噬细胞系统的变化.....	178
第六节 炎症的生物学意义.....	179
一、炎症基本病变的意义.....	179
二、炎症在疾病中的作用.....	180
第十九章 环境污染与毒物中毒.....	185
第一节 毒物的吸收、转化致病作用与排泄.....	186
一、毒物的吸收途径.....	186
二、化学性毒物在体内的生物转化.....	188
四、化学毒物的致病作用.....	190
五、化学毒物的排泄.....	194
第二节 家畜常见的中毒病.....	194
一、全身性金属毒物.....	194
二、全身性农药毒物.....	204
第二十章 微量元素代谢障碍.....	216

第十六章 自由基与疾病

近年来随着科学技术突飞猛进，越来越多的事实说明，自由基参与人及动物的生理和病理过程。例如，甲状腺素的形成，某些酶系统，特别是产生电子转移，氧化还原反应的酶系统中，一般都有自由基的中间体参加；吞噬细胞的杀菌作用要通过自由基作用，一些疾病如癌症、冠心病、化学性肝损伤和放射损伤等，都与自由基所引起的直接或间接损害有关；休克也与自由基有关。在疾病的治疗方面，肿瘤治疗可通过合并应用产生自由基的药物而增高疗效，巴比妥的复苏作用，可能与清除脑组织的自由基有关，目前还认为环境废气、大气污染及吸烟时燃烧不完全的物质，都可使基体产生自由基（1-7）。

在病理情况下，自由基具有强大的破坏作用，可使核酸主链断裂，碱基降解和氢键破坏，使蛋白质或多肽链断裂，使透明质酸解聚，使脂质发生过氧化，所以它是很多疾病发生的亚分子生物学基础。

目前在国外，自由基在生物体系中的作用，已经是一个很活跃的研究领域。美国著名的生物物理、生物化学家 Gyorgye (1976) 曾指出：“我们的基础知识还存在很多的空白，机体中生物学反应是极其精巧的，不可能想像笨拙的大分子是生命剧中的演员，而更象是舞台、真正的演员是某种更小的、更灵敏的、具有高度反应活性的电子”。自由基正好具有这种反应活性的电子⁽⁸⁾。现在我们将从比分子更小的电子水平来研究生物现象，也称为分子生物学。因此，自由基与疾病，实质上是属于广义的分子病理学内容，是研究

电子行为的科学。生物体内的化学反应，主要是有机化合物反应。在有机化反应中，由于分子中共价键分裂的形式不同，可分为离子型反应和自由基反应。过去，一般对离子型反应比较熟悉，而对自由基反应了解得较少，对自由基在生物体系中的作用，就了解得更少了。为此，我们在这里对自由基的一些基本概念和疾病过程中的自由基反应及其致病作用作一简要介绍。

一、有关自由基的一些基本概念

(一) 什么是自由基

自由基 (free radical) 又译为游离基，是具有未配对价电子 (即原子外层轨道中具有奇数电子) 的原子，原子团或分子。如 H、Cl (原子)；OH、RO、ROO (原子团)；NO、NO₂、O₂ (分子) 等。所以，自由基也可以说是分子，原子或基团中具有不配对电子的一类物质。

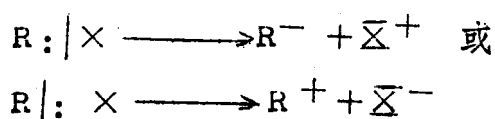
由于自由基含有未配对的电子，即 1 个电子，所以自由基符号是在原子或分子的一侧右上角 (或左上角) 记一个小点表示之，如 H[·] (也可记成[·]H)，OH[·]、ROO[·]；NO、NO₂ 分子中由于存在有奇数电子，所以它们具有不配对的电子，而原子如 I 和 Na 也具有不配对的电子，都可看成是自由基。O₂ 分子中有两个叁电子键，存在两个不配对的电子，所以也是一种双自由基 (biradical)。此外还有带负电荷的自由基，如超氧阴离子自由基 (O₂^{·-} 或 O₂^{-·} 或记成[·]O₂⁻) (1、2、3、8)。

(二) 自由基的产生

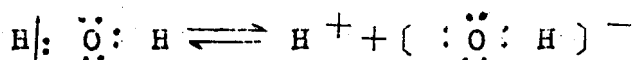
我们知道，在化学反应中，共价键发生异裂，共用的电子对为

一原子单独占有，则形成离子，共价键若发生均裂，其共用的电子对分属于两个原子或原子团，即产生自由基。

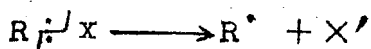
1. 异裂：即共价键断裂后，共用的电子改变为单方独占，即属于某原子或原子团所有，而形成离子。失去电子者，其电子数目少于质子而成为正离子（阳离子）；得到电子者，其电子数目多于质子而成为负离子（阴离子）。这种反应称为异裂（Heterolytic bond cleavage）。



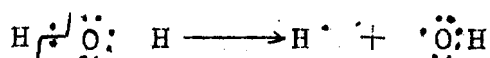
例如：水在通常条件下电离，则形成氢离子（ H^+ ）和氢氧根离子（ OH^- ）。



2. 均裂：即共价键断裂后，共用的电子对分别属于两个原子或原子团，即生成含有奇数电子的自由基，这种反应称为均裂（Homolytic bond cleavage）。



例如水在电离辐射下分解，可产生氢自由基（ H^\cdot ）和氢氧自由基（ OH^\cdot ，即 $^\cdot\text{OH}$ ）



因此，自由基与离子不同。离子处于带电状态，而自由基则是具有奇数的价电子。

3. 促使分子共价键均裂的因素

(1) 具有弱键的分子，如组成生物膜磷脂中的多价不饱和脂肪酸的双键属于弱键，容易发生均裂产生自由基或受自由基的影响。

(2) 单电子氧化还原作用；

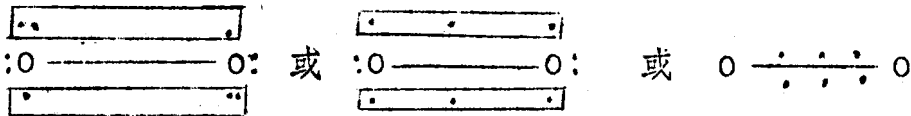
(3) 电离辐射；

(4) 光分解（主要是紫外线）；

(5) 其他：空气中氧化性污染物，如 O_3 、 NO 、 NO_2 ；体内某些酶促反应，如黄嘌呤氧化酶，醛氧化酶、二氢乳酸脱氢酶等，某些需氧脱氢酶所催化的反应中，往往通过单电子氧化还原而产生自由基中间产物（1、2、3、8）。

(三) 双自由基的来源

分子氧本身可认为是双自由基。因为分子氧的最外层电子分布是 $2s^2 2p^4$ ，而在 $2p$ 能级中有两个电子是成单的，可以形成两个三电子 π 键，即有两个不配对的电子，故称其为双自由基(3、8)。



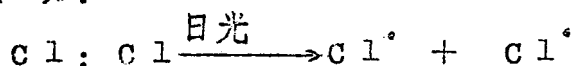
NO_2 最外层电子经 sp^2 杂化后，每个原子剩余一个 p 电子，组成大门键 ($\text{—}\overset{\cdot}{\text{N}}\text{—}$)，也含有不配对电子，故也是自由基。



(四) 自由基的性质和反应特点

1. 绝大多数自由基活性强，极不稳定；
2. 在有机反应中占有重要地位，但存在时间短，生物体内浓度低（ $10^{-4} \sim 10^{-9} \text{ M}$ ），难于测定；
3. 自由基反应最大的特点是连锁反应。这种连锁反应与离子反应不同，一经启发就连锁进行。一般可分为引发（Initiation），增殖（Propagation）及终止（Termination）三个段。

(1) 引发：如上所述，自由基常常是在弱键分子的化学键均裂，某些氧化还原反应中所出现的单电子还原，高能辐射和光分解等过程中产生 如：



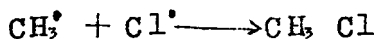
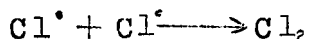
有些物质能使上述过程中的自由基容易产生，称为自由基反应引发剂，往往只要加入少许引发剂，即能启动自由基连锁反应，一些金属元素离子——铁、锰等具有这种作用。

(2) 增殖：自由基一旦形成，其单个不配对的电子具有强烈的与其他电子反应形成电子对的倾向，或是吸取一电子（抽取 H^+ ）；或是将电子加入到其他物质中去（加成反应），形成稳定的电子对，但当具有奇数电子的物质（自由基）与其他具有偶数电子的物质反应时，这些物质由于被抽走或获得一个电子又转变为具有奇数电子物质。



实际上，虽然原来的自由基（ R^\cdot ）变为稳定，但却产生了新的自由基（ R'^\cdot ）。因此自由基虽然存在时间很短，但作为一些反应的中间产物（新的自由基）仍然经常存在，如产生过多或消除不足，则可损伤机体。

(3) 终止：在上述连锁反应中生成的自由基，有的可相互碰撞而终止反应。



但多数连锁反应中生成的自由基为自由基消除剂所清除。清除剂多是具有活性氢原子的物质（如芳香胺类），在自由基连锁反应中，加入少量的清除剂，就可以使反应受到抑制或使之减慢。其作用原理主要是这些清除剂能给氢原子，使增殖的自由基变为不活泼的分子，而清除剂本身则变为较稳定而不易发生反应的自由基⁽⁷⁾。

总的说来，自由基性质最重要的特点是连锁反应。在连锁反应中，往往只要加入少量引发剂，整个反应就可以启动；只要加入少量的消除剂，整个反应就可以受到抑制。在生物体内，既有产生自由基的体系，又有消除自由基的体系；机体既能利用自由基，自由基又可给机体造成损害。前者制胜后者，生命得维持。否则可成为许多疾病的病变基础⁽⁸⁾。

下图可以概括上述连锁反应中的三个阶段。

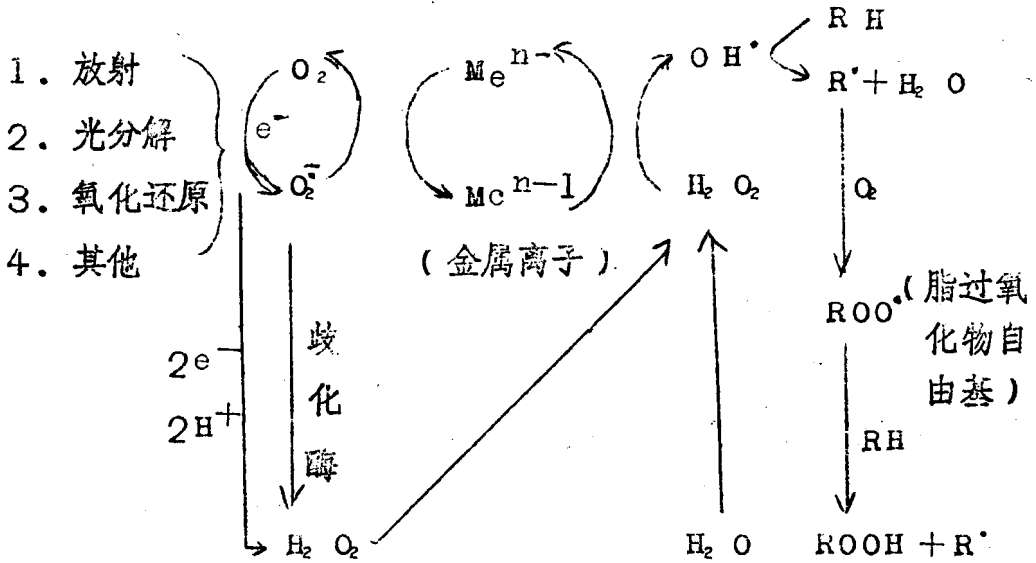


图 16-1 自由基的连锁反应

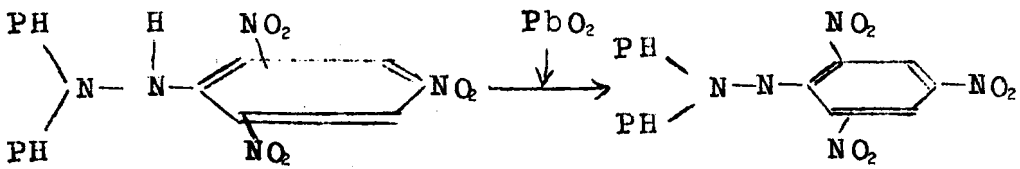
(五) 自由基的测定方法⁽⁸⁾

1. 电子自旋共振波谱 (ESR) 技术: 又称为顺磁共振仪谱 (EPR) 技术。自由基中的不配对电子自旋产生磁矩, 在磁场内呈顺磁性, 是自由基存在的信息。ESR 波谱技术能检测出自由基的浓度为 $10^{-8} M$ 左右。寿命短的自由基检测不出来, 需要用其他化学检测方法。

2. 化学检测法

(1) 捕捉 (或截留) 法: 即在反应中加入一种能出现颜色改变的自由基捕捉剂, 从颜色改变来证明自由基的存在。如 1,1-二苯基-2-均三硝基苯基肼, 可被氧化成呈色的稳定的自由基。

PH 代表苯基

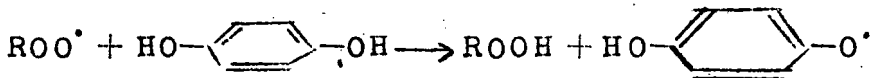


(1.1-二苯基-2-均三硝基苯基肼) (稳定自由碱(呈色))

这种稳定的自由基能捕捉(结合)其他的自由基而使颜色发生变化,因而可测定其他自由基的存在。

(2) 自由基反应抑制剂检测法:利用自由基反应抑制剂,如酚、芳香硝基化合物和芳香胺类等,和自由基起作用,并发生均裂,生成较稳定的自由基,降低原自由基反应的速度,从而可检知某些反应中是否有自由基参与。

例如:有机过氧基可作用于对苯酚,生成较稳定的对苯酚自由基,从而抑制了原自由基的链锁反应。



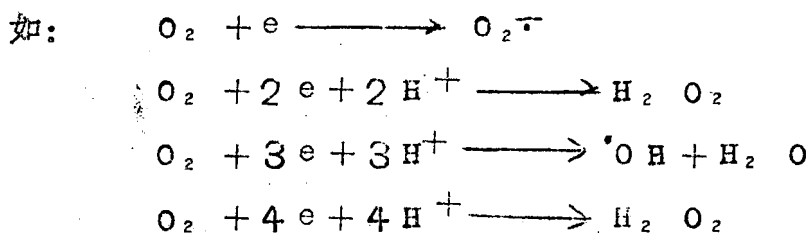
有机过氧基 对苯酚

较稳定的自由基

二、机体内常见的自由基 (1-8)

在生物体内常见的自由基有:超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$ 或记为 $O_2^{\cdot-}$ 或记为 $^{\cdot}O_2^-$)。氢过氧基(HOO^{\cdot}),羟自由基(HO^{\cdot} 或记为 OH^{\cdot}),有机自由基(R^{\cdot}),烷氧基(RO^{\cdot}),有机过氧基(ROO^{\cdot})等。但目前研究最深入的是与氧代谢有关的自由基,氧是生物体内最重要的电子受体。由于得到的电子个数不同,可以形

成多种不同的产物。



其中有些是自由基，如 O_2^- ， $\cdot\text{OH}$ ；有些是过氧化物，如 H_2O_2 ，但易于均裂而生成 $\cdot\text{OH}$ 。此外还有激发状态的单线态氧 ($^1\text{O}_2$)，可使多价不饱和脂肪酸形成脂质过氧化物自由基。一般将上述氧的代谢产物 (O_2^- ， H_2O_2 ， $\cdot\text{OH}$ 及 $^1\text{O}_2$) 合称为活性氧，即分别介绍如下：

1. 超氧阴离子自由基 (Superoxide anion, O_2^-):

(1) 超氧阴离子自由基在体内形成的几个来源，

① 由单线态氧获得电子而生成：氧分子有三线态和单线态两种。三线态氧的外层轨道中，根据洪特 (Hund) 原理 (在等价轨道上排布的电子，将尽可能分占不同的轨道，而且自旋方向相同)，有两个同向平行自旋的孤电子，因此其电子自旋多重性为三，故称其为三线态氧 ($^3\text{O}_2$)。当 $^3\text{O}_2$ 吸收光能后，其中一个电子被激发而改变自旋方向为两个自旋方向相反的电子，则其电子自旋性为一，故称为单线态氧 ($^1\text{O}_2$)。单线态氧又有两个类型：当 $^1\text{O}_2$ 外层两个电子占据了同一轨道但自旋方向相反，称为 $\Delta g \text{O}_2$ ；当 $^1\text{O}_2$ 外层两个电子分别占据两个不同轨道，且自旋方向相反，称 $\Sigma g \text{O}_2$ 。 Δ 型 $^1\text{O}_2$ 外层轨道中由于缺电子，故有较强的亲电子作用，是强电子受体，很容易获得电子而形成 O_2^- 。下图比较三者

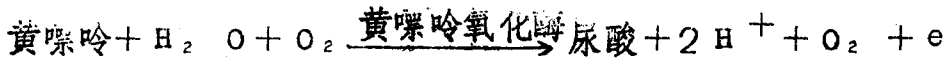
外层电子状态 (图 16-2)

名称	外层电子状态		
$3 O_2$ (三线态氧)	$\downarrow\uparrow$	\uparrow	\uparrow
$\Delta g O_2$ (Δ 型单线态氧)	$\downarrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	\uparrow
$\Sigma g O_2$ (Σ 型单线态氧)	$\downarrow\uparrow$	\uparrow	\downarrow

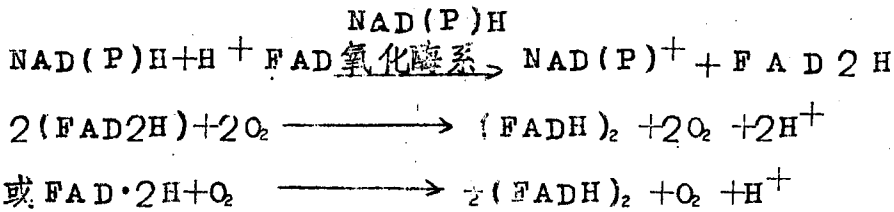
图 16-2 氧的外层电子状态图

也有人把 $\uparrow\uparrow\uparrow$ 称为基态氧, 把 $\uparrow\uparrow\uparrow$ 称单线态氧 (即 Δ 型单线态氧), 而把 $\uparrow\uparrow\downarrow$ 称三线态氧 (即 Σ 型单线态氧)。(8)

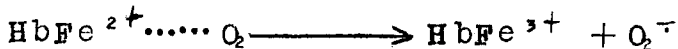
②由酶促氧化还原反应形成: 例如, 黄嘌呤氧化酶, NAD(P)H 氧化酶系统, 醛氧化酶、二氢乳清酸脱氢酶、半乳糖氧化酶、吡啶胺双加氧酶、二胺氧化酶及 NAD(P)H——细胞色素 b_5 还原酶等均可以促使超氧阴离子自由基生成。



(此 e 为酶所接受)

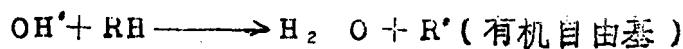
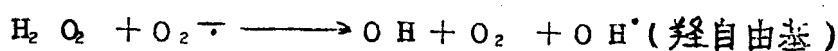
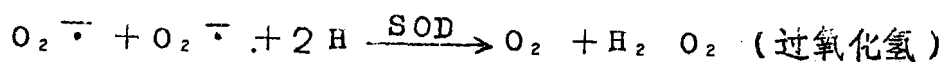
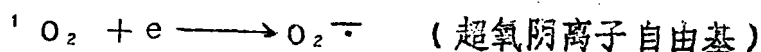
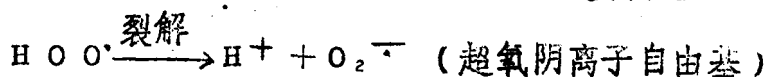
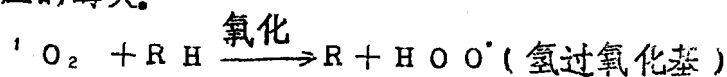


③由非酶性氧化还原反应生成: 例如, 氢醌、核黄素、儿茶酚胺、硫醇、四氢蝶啶、亚铁血红素、铁氧还原蛋白, 铁硫蛋白等低分子化合物及蛋白质的单电子氧化还原反应, 也会生成 O_2^- 。

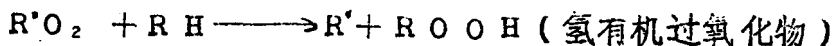
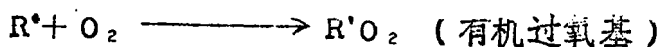


(2)由超氧阴离子自由基反应形成的自由基 (1-8)

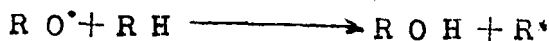
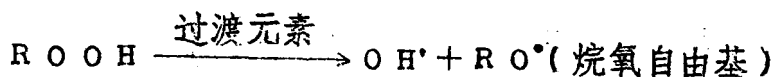
超氧阴离子自由基可以通过歧化反应生成 H_2O_2 和 $O_2^{\cdot-}$ 并可进一步生成许多有关自由基, 而超氧化物酶 (SOD) 则是催化 $O_2^{\cdot-}$ 歧化反应的酶类。



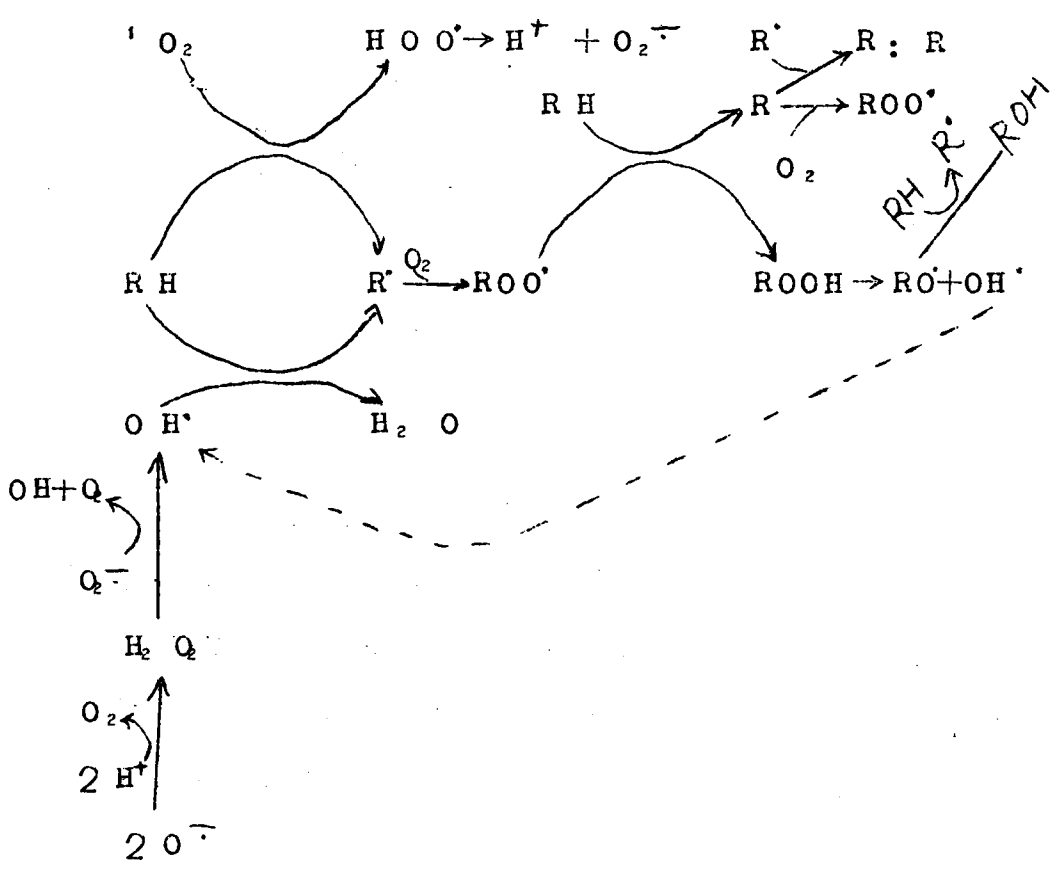
R 自由基与 O_2 作用, 可生成过氧化物自由基 ($R^{\cdot}O_2$), 而通过连锁反应生成过氧化物。



ROOH 在室温条件下分解很慢, 但在过渡元素催化下分解很快。如在铁离子存在下, 这种分解比平常要快一亿倍。



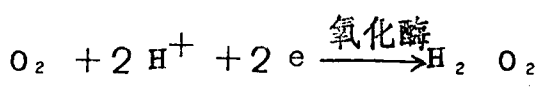
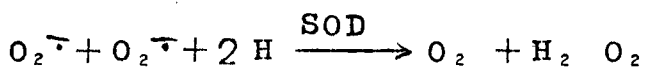
OH^{\cdot} 又可重新引起非酶促过氧化连锁反应。连锁反应是自由基反立的最大特点。上述过程可归纳如下:



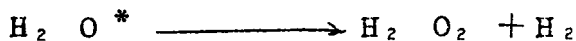
2. 过氧化氢 (H₂O₂) 及羟自由基 (OH·):

(1) 过氧化氢 (H₂O₂):

机体内过氧化氢除由O₂⁻经歧化反应生成外, 还可由氧分子在尿酸盐氧化酶, D-氨基酸氧化酶, 葡萄糖氧化酶及黄嘌呤氧化酶等参与下双价还原生成

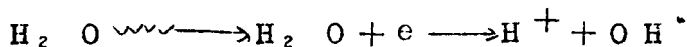
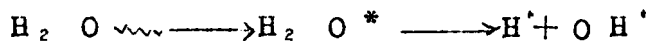


此外电离辐射，两个激发状态的水分子，也可形成 $H_2 O_2$



(2) 羟自由基 (OH^\cdot):

主要是 O_2^\cdot 和 $H_2 O_2$ 在微量金属离子下生成，电离辐射水分子，也可生成 OH^\cdot 。



三、自由基对机体的损害作用

根据 Harman、Tappel 及其他一些学者的研究，自由基的有害作用可综合概括为：由于脂质过氧化而造成的损害；由于 DNA、RNA 的交联或氧化破坏所造成的损害；由于蛋白质、氨基酸的交联、氧化所造成的损害；以及由于多糖高分子的氧化降解所造成的损害等等 (4-7)。

(一) 由于自由基诱发的脂质过氧化而造成的有害变化 (1-3、8-11、14-15)。

1. 自由基诱发的脂质过氧化作用 (10、11)

脂质过氧化作用是指在不饱和脂肪酸中发生的一系列自由基反应。在通常情况下，双自由基氧 ($\ddot{O}-\dot{O}$) 使之形成脂氢过氧化物。脂肪的酸败就是由于脂氢过氧化物的形成。