

胆红素及其光化学

胡淑贤

(北京联合大学化学工程学院 100009)

本文试图从化学角度对造成小儿黄疸病的直接因素——胆红素的生物化学做一概述。就胆红素的形成、结构、性质；蓝光对胆红素的光化学反应以及光疗的机理做一简单地介绍^[1,2]。

一、胆红素的形成、性质和代谢作用

血红蛋白中的血红素,通过酶的作用,开环而形成胆红素(图1)。

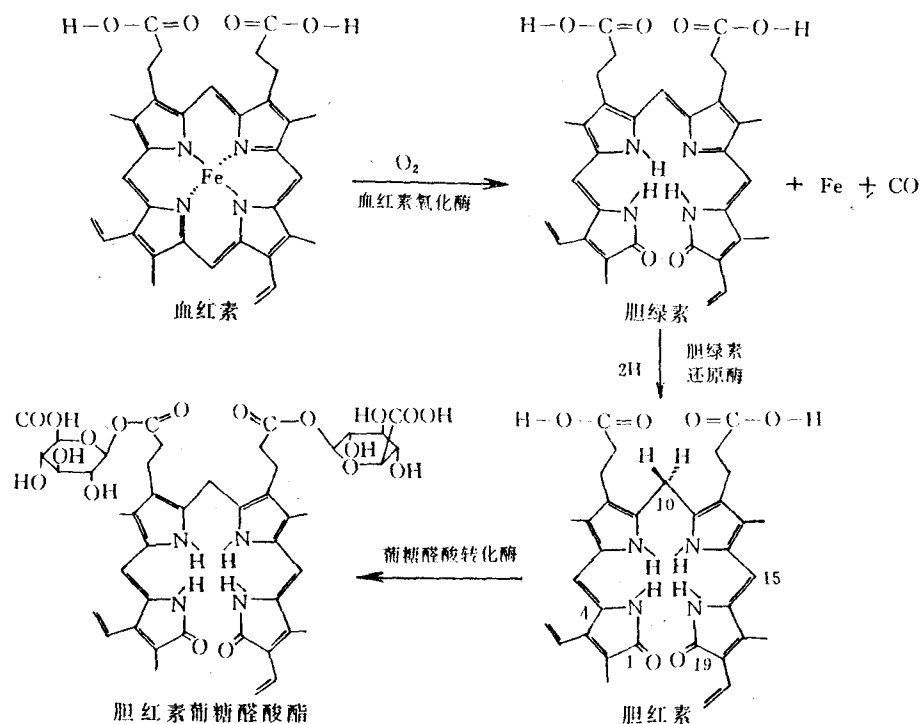


图1 胆红素的生物合成

在这个生物合成过程中,产生了两种有毒物质:一氧化碳(CO)和一个黄色不稳定化合物即胆红素。其中CO是可以排除的,而胆红素却不能从体内排除。造成胆红素排泄困难的主要原因是它具有惊人的亲油性,而不溶于水。这一性质与图1表示的胆红素的结构式是相矛盾的。因为在这样的结构式中,具有极性基团羧基($-COOH$)和氨基($>NH$)应该是亲水的。产生这一矛盾的原因是胆红素的分子可以采取不同构象存在,即胆红素分子的生物活性,在很大程度上取决于它的分子形状。图1的结构只代表胆红素的组成,而不代表它的分子形状。实际

上,胆红素分子中 C₁₀位的碳—碳单键可以自由旋转,能够呈现出多种稳定性不同的分子形状即构象,因而它是一个柔韧的大分子。图 2 表明的正是胆红素的一种最稳定的构象。在这个构象中,羟基和氨基紧密缔合,形成六条分子内氢键,使其变得相当稳定,并失去了与周围极性基团相互作用的能力,因而使其具有惊人的亲油性,在水和甲醇中基本上是不溶的。

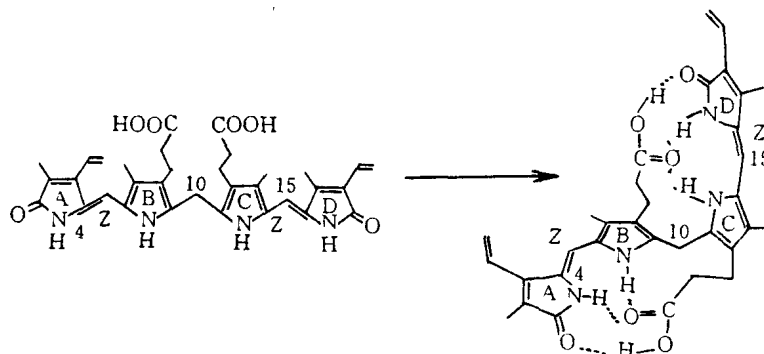


图 2 胆红素分子的线型结构及稳定构象

在人体内,正常情况下,胆红素与白蛋白结合,通过肝外网状的内皮细胞输送到肝脏。在肝中,白蛋白和胆红素分开,在胆红素葡糖醛酸转化酶的催化作用下,形成胆红素葡糖醛酸酯即葡糖醛酸苷(图 3)。生成的这个新色素,由于分子中增加了葡糖醛酸的极性基团—OH(羟基)和—COOH(羧基),使其易溶于水,通过胆小管进入胆汁而排出体外,或者通过肾脏以尿的形式排出体外。这就是体内排除胆红素毒性的代谢过程。

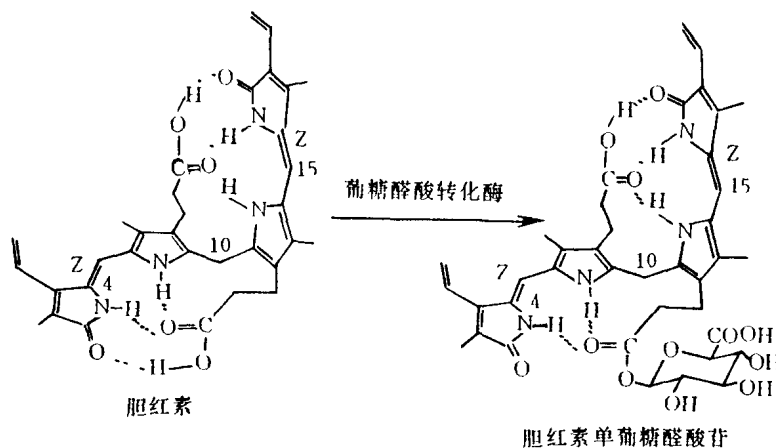


图 3 胆红素单葡糖醛酸苷的形成

二、胆红素与黄疸病

当肝功能受损,使胆红素葡糖醛酸苷的形成或在肝内排除受阻时,胆红素和它的葡糖醛酸苷就可以在血液循环中聚积而引起高胆红素血症,最终导致黄疸病。

对于新生儿,特别是早产儿,由于肝功能不健全,使胆红素的正常代谢受阻。这是因为新生儿的胆红素葡糖醛酸转化酶活性很低,不能生成胆红素葡糖醛酸苷,只有一种形式的胆红素出现在血液中。只要酶的活性低,胆红素就会在血液中聚积。又由于胆红素的亲油性,对膜的渗透性和在血浆中的溶解性,使它可以透过血液循环系统遍及全身,最终导致临床上的小儿黄疸

病。新生儿黄疸病只是暂时的。出生一周后,随着肝功能的逐渐健全,胆红素葡萄糖醛酸转化酶在肝中的活性增加,在出生后七至十天内,小儿即可像成人一样地合成和排泄胆红素葡萄糖醛酸苷,因而黄疸病就逐渐好转,而不需特殊治疗。但对于严重的高胆红素血症的婴儿,特别常见于早产儿,由于过多的具有毒性的胆红素进入大脑,引起严重的脑病,以至死亡。对于这样的危急病儿就需要及时治疗。

三、胆红素的毒性

胆红素对细胞是有毒的。最明显的中毒症状是脑病。但它的毒性不限于中枢神经系统,其它组织也可受到损伤。在新生儿出生后一段时间内,由于肝功能不健全,胆红素的解毒能力受阻,胆红素脑病是常见的。胆红素对中枢神经系统的毒性作用可分为两个阶段:一是早期阶段。此时,如能及时消除胆红素,急性中毒症状可以治愈;另一个是晚期阶段,此时会产生严重的后遗症,难以康复。

四、胆红素的光化学反应

对于胆红素中毒的治疗办法有二种:一种是物理方法,即全身换血;另一种是光化学方法,即用蓝光照射^[3]。

胆红素是体内可以吸收蓝光的少数物质之一,是重要的光受体。受光以后,发生了两种类型的光化学反应。一种是使胆红素分子破裂的光氧化反应;另一种是使胆红素分子发生形变的光异构化反应。光化学反应如何使胆红素迅速排除起到解毒作用,这正是化学家非常感兴趣的问题。目前认为有以下三方面的原因。

1. 光氧化反应 被婴儿粪便染黄了的尿布,洗净后在阳光下曝晒,就会被漂白,这正是胆红素吸收光而发生了光氧化反应所致。

胆红素是一种很弱的光敏剂。当光照时,会发生自敏化光氧化反应,特别在有氧存在时,能破坏发色团,生成一些单环的酰亚胺和双环化合物(图4)。

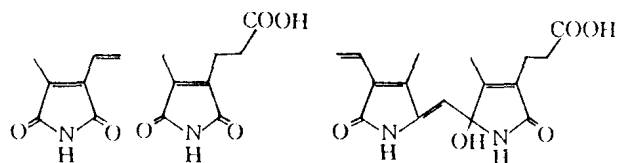


图4 胆红素的光氧化产物

在光疗和生理氧的浓度下,胆红素可在体内进行光氧化反应,但速度很慢,效率也很低。生成的分子量较小、极性较大、无色的光氧化产物,可以从尿中排出体外。从实施光疗的新生儿尿中,用高压液相色谱法已检测

出一些光氧化产物^[4]。但还没有定量数据说明光氧化反应在光疗中究竟占有什么样的地位。研究表明,它的贡献似乎不大。

2. 光结构异构化反应 在光照下,胆红素还可以发生比光氧化反应进行的更快的光异构化反应。结构异构化是指胆红素C₃位的内双键在光照下,可以与C₆-C₇位上的双键发生环化作用,生成一个新的化合物,命名为“Lumirubin”(图5)。

“Lumirubin”与胆红素的组成完全相同,只是结构不同,故称为结构异构体。在“Lumirubin”分子中,包含有两个手性中心:C₂;C₇,应有四种立体异构体,为简化,认为它们之间没有差别而不予讨论。

从图5胆红素到“Lumirubin”的形变中,色素的颜色变化不大,但分子的极性有明显变化。由于“Lumirubin”分子的一端内氢键断裂,使极性的N和O基团更加外露,就象胆红素葡萄糖醛酸苷一样,使分子一端呈极性,另一端呈非极性,从而水溶性增加,而排除体外。在肝脏中,如

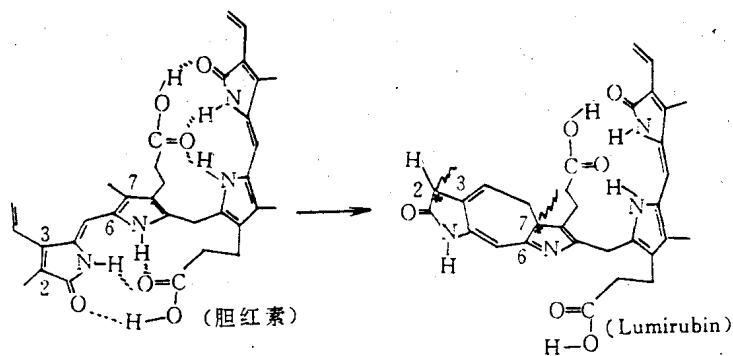


图5 在光照下胆红素分子内环化作用生成 Lumirubin

果葡糖醛酸转化酶具有活性,“Lumirubin”也可以发生单葡糖醛酸酯化反应,产物从胆汁中排出。如果转化酶无活性,像新生儿那样,就没有酯化反应发生,即使这样,由于“Lumirubin”的极性较大,也能排出体外。这一点从实施光疗的患黄疸病的老鼠的胆汁中和小儿黄疸病的血浆中,用高压液相色谱可以检出“Lumirubin”而得到证实。

3. 光构型异构化反应 比“Lumirubin”形成更快的一个光化学反应是构型异构化。在光照下,胆红素分子末端的D环,连同连接它和相邻碳环的双键一起,沿 $C_{14}-C_{15}$ 键轴旋转 180° ,而形成一个构型从Z \rightarrow E的新色素,它的颜色与胆红素相同。命名为(4Z,15E)-胆红素(图6)。

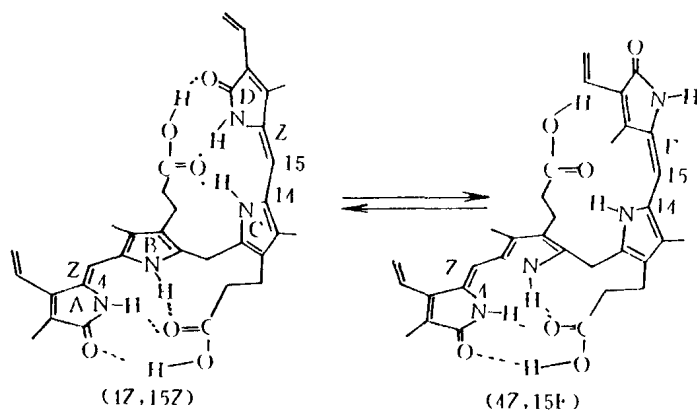
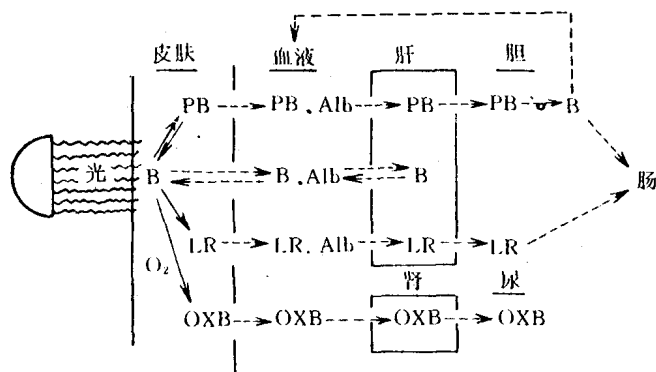


图6 在光照下胆红素从Z \rightarrow E的构型异构化

注: Z型指连在碳碳双键两边的原子序数较优先的基团处于同侧,反之则为E型。

从理论上讲,异构化可以出现在 C_4 桥和 C_{15} 桥上,形成四种构型异构体:(4Z,15Z),(4E,15Z),(4Z,15E),(4E,15E)。实际上,当小儿接受光疗时,主要生成其中一种优势产物(4Z,15E)-异构体。图6表示的反应中,(4Z,15E)异构体的分子中,一端的内氢键断裂,极性的N和O基团暴露,而呈现极性,使分子不必经与葡糖醛酸酯化,就可以从胆汁中排出。而且上述反应是可逆的。在一定条件下可以达到包括两种异构体的光平衡体系。因为亲水的(4Z,15E)-异构体的毒性较小,而且能从胆汁中排出体外,所以光疗的最大作用就在于使小儿体内毒性较大的、亲油性的胆红素(4Z,15Z)转变成(4Z,15E)-胆红素,而不断地排出体外。用高压液相色谱法,可以从实施光疗的小儿黄疸病儿的血浆中分别检出上述两种异构体。

综上所述,光疗作用的机理,可用图7表示。其中光构型异构化反应(PB)与光结构异构化



B=胆红素(Z,Z异构体), PB=光胆红素(E,E和Z,E异构体)

LR=Lumirubin (E和Z异构体), OXB=胆红素氧化产物, Alb=白蛋白

图7 小儿黄疸病光疗的一般机制。实线代表化学反应，
虚线代表转移过程。除血液外，色素在其他组织中
也可能和蛋白连结。有部分光异构体也可在尿中出现。

(LR)和光氧化(OXB)相比,是速度最快、最重要的代谢过程。

以上对胆红素在新生儿体内的生物代谢功能和光疗机理做了些简单地介绍。从光疗可以治疗小儿黄疸病的实践中可以证明,生物活性物质如胆红素分子中,极其微小的立体化学的变化,将会引起其生理功能的重大变化,甚至能危及到生命。同时也说明,生物学与有机化学相结合,才能更好地探求生命过程中的未知领域。

参 考 文 献

- 1 Lightner D A, Mcdonagh A F. *Accounts Chem. Research.*, 1984,17,417-424
- 2 Mcdonagh A F, Lightner D A. *Pediatrics*, 1985,75(3),443-455
- 3 Smith K C 主编,沈恂等译. 光生物学. 科学出版社,1984. 214-252
- 4 Lightner D A et al. *Pediatric Research*, 1984,18(8),696-700



邢其毅教授主编的
《基础有机化学》(第二版)即将出版

由北京大学著名有机化学家邢其毅教授主编的《基础有机化学》(第二版),将由高等教育出版社于1994年2月出版发行。该书第一版自1980年出版以来,在我国高校教学和科研工作中发挥了重要作用。荣获1987年国家教委全国优秀教材奖。

本修订版基本保持了第一版的风格,即内容丰富、材料详实、叙述严谨、理论及事实涵盖面大的特点。同时,根据近年来学科发展的趋势,并考虑到广大读者的需要,对原版内容进行适当调整和更新,章节安排也有所变动。例如,将有机合成方面内容分散到有关章节中介绍;重新组织立体化学的内容并提前介绍,贯穿全书;加强了波谱分析内容;多处运用共振论来解释反应机理问题等。除此之外,还介绍了一些有重要意义的新化合物。本书还有意识地将各类化合物加了中英文对照,介绍了IUPAC命名法及CA命名法,为读者查阅文献提供方便。本书可作为高等学校本科生教材及研究生的教学参考书。 (高教出版社 秦凤英)