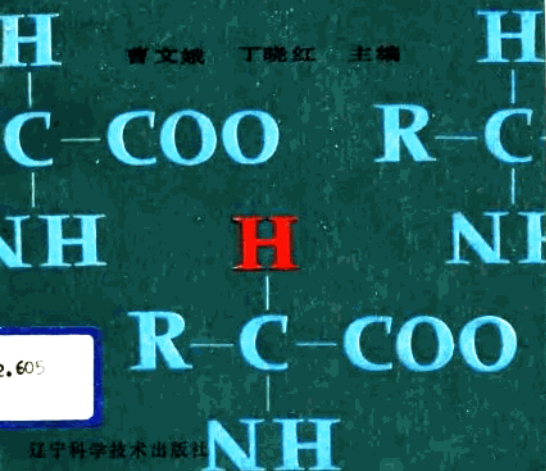


病毒性肝炎氨基酸 分析与治疗

曹文斌 丁晓红 主编



2.605

辽宁科学技术出版社

92
R512.605
1
2

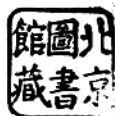
病毒性肝炎氨基酸分析与治疗

曹文敏 丁晓红 主编



3 0109 4905 9

辽宁科学技术出版社



B 050420

(辽)新登字4号

编者组成

主编 曹文娥 丁晓红

编者 曹文娥 丁晓红

赵素艳 杨镇江

马秀文

病毒性肝炎氨基酸分析与治疗

bingduxing Ganyananjisuoh fenxityuzhiliao

曹文娥 丁晓红 主编

辽宁科学技术出版社出版发行 (沈阳市和平区北一马路108号)

赤峰第三印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/32 印张: 4 1/4 字数: 100,000

1991年12月第1版

1991年12月第1次印刷

责任编辑: 王绍诚

插图: 刘波

封面设计: 曹太文

版式设计: 李夏

责任校对: 慎全

印数: 1—2500

ISBN 7-5381-1273-1/R·200 定价: 2.50元

前 言

近年来,由于病原学、免疫学及分子生物学的迅速发展,病毒性肝炎在预防医学、流行病学和发病机理方面有了重大突破。尤其随着人体氨基酸检测的开展,以及现代静脉营养技术的应用,使病毒性肝炎的临床诊断、预后判断和治疗方面均取得了显著效果。为了及时介绍国内外有关氨基酸检测与治疗病毒性肝炎的理论和方法,开拓医务工作者的知识范畴和提高实际工作水平,推动我国病毒性肝炎的防治研究工作,我们从实际出发,紧密结合临床实践,特编写了这本《病毒性肝炎氨基酸分析与治疗》一书。全书共分四章十二节,较系统地介绍了人体氨基酸正常情况和肝炎时的变化特点及采用氨基酸治疗原理等内容,并附有近10年来通过对各型病毒性肝炎1504例达4000人次检测与治疗的总结文章,可供从事传染病的临床工作者参考。鉴于水平和篇幅所限,书中一定有不少的缺点和错误,恳请同道们批评指正。

本书编写过程中曾得到中国医科大学任永忠教授的指导,特此致谢。

编 者

1991年2月

于沈阳军区第202医院传染科
沈阳军区肝病研究所

目 录

前言

第一章 人体氨基酸代谢	1
第一节 氨基酸的一般概况.....	1
一、氨基酸的结构.....	1
二、氨基酸的分类.....	1
三、氨基酸的一般代谢.....	3
第二节 血浆游离氨基酸在人体中的代谢作用.....	4
一、血浆游离氨基酸的正常代谢.....	4
二、人体血浆游离氨基酸的生理变化.....	6
第二章 人体氨基酸检测的应用	8
第一节 正常人体游离氨基酸含量.....	8
一、正常人体游离氨基酸的检测方法.....	8
二、正常人和不同年龄组血浆游离氨基酸含量及支/芳 比值.....	9
三、正常人脑、脑脊液游离氨基酸含量.....	13
第二节 血浆游离氨基酸检测在各型肝炎中的临 床应用.....	15
一、病毒性肝炎血浆游离氨基酸测定与机理.....	15
二、血浆游离氨基酸检测对梗阻性黄疸的鉴别诊断.....	23
三、血浆游离氨基酸检测对妊娠急性脂肪肝的鉴别诊断.....	26
四、血浆游离氨基酸检测对肝昏迷与脑疾患昏迷的 鉴别诊断.....	29

第三章 肝性脑病时血浆游离氨基酸的变化和机理	34
第一节 急性肝性脑病时血浆氨基酸变化特点	34
第二节 慢性肝性脑病时血浆氨基酸变化特点	34
第三节 肝性脑病时血浆氨基酸变化的机理	35
第四章 各型肝炎的氨基酸治疗	38
第一节 特殊氨基酸制剂的组成与应用	38
一、氨基酸制剂的种类	38
二、常用氨基酸的用法	43
三、氨基酸制剂的疗程	44
四、氨基酸制剂的副作用	45
五、几种常用氨基酸的主要作用	45
第二节 肝性脑病的诊断与氨基酸治疗	48
一、肝性脑病的诊断要点	48
二、肝性脑病的发病机理	50
三、肝性脑病的一般防治原则	54
四、支链氨基酸治疗肝性脑病的机理	56
五、支链氨基酸治疗肝性脑病的疗效	57
第三节 重型肝炎的诊断与氨基酸治疗	60
一、重型肝炎的诊断要点	60
二、重型肝炎的治疗原则	61
第四节 慢性肝炎的诊断与氨基酸治疗	66
一、慢性乙型肝炎的发病机理	70
二、慢性乙型肝炎的诊断要点	71
三、慢性肝炎的治疗原则	75
第五节 氨基酸疗法的适应症及影响疗效的因素	75
一、适应症	75
二、禁忌症	75
三、影响疗效的可能因素	75
论文1. 各型病毒性肝炎氨基酸谱的研究	77

论文2. 小儿急性病毒性肝炎血清氨基酸的分析.....	88
论文3. 血清游离氨基酸对肝昏迷与脑疾患昏迷鉴别 诊断的研究.....	92
论文4. 测定血清氨基酸—鉴别妊娠脂肪肝与重症肝炎 的研究.....	100
论文5. 血清游离氨基酸谱检测对梗阻性黄疸鉴别诊断 的研究.....	109
论文6. 血清氨基酸谱对各型肝炎诊断与预后的临床 研究.....	115
论文7. 复方支链氨基酸注射液对肝昏迷苏醒疗效的 研究.....	128
论文8. α -干扰素胸腺肽支链氨基酸治疗慢性乙型 肝炎.....	138

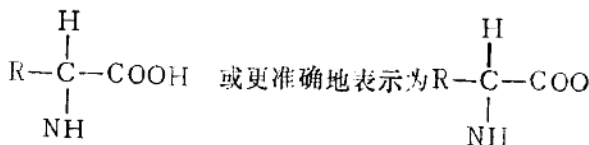
第一章 人体氨基酸代谢

第一节 氨基酸的一般概况

氨基酸是蛋白质的组成成分，是构成蛋白质的原料，而蛋白质则是一切生命的基础。因此，在探讨和揭示生命现象的发生、发展、生长、新陈代谢、遗传变异及生老病死等过程，都离不开对氨基酸的研究。下面我们简单介绍一下氨基酸的特点。

一、氨基酸的结构

在蛋白质中共有20种氨基酸，氨基酸为无色的结晶物体，它们在水溶液中可呈中性、微酸性和微碱性。蛋白质成分中的任何氨基酸(除亚氨基酸外)均可用下列通式表示(图1—1)：



c 为不对称原子

图 1—1 氨基酸表示通式

二、氨基酸的分类

(一) 氨基酸按其具有的化学结构和在机体中的酸碱性

分为三种。

1、中性氨基酸：

具有一个氨基和一个羟基，包括半胱氨酸在内共有12个。甘、丙、缬、亮、异、丝、苏、苯丙、酪、色、半胱、蛋氨酸。亚氨酸类，有脯氨酸。其中苯丙、酪、色氨酸又称芳香族氨基酸；缬、亮、异亮氨酸又称为支链氨基酸。

2、酸性氨基酸及其酰胺：

酸性氨基酸的羟基多于氨基，具有酸性，计有天门冬氨酸、谷氨酸。酰胺则包括谷氨酰胺和天门冬酰胺。

3、碱性氨基酸：

碱性氨基酸的氨基多于羧基，具有碱性，包括赖、组及精氨酸。

（二）氨基酸按人体的营养需要，又可分为必需氨基酸，半必需氨基酸和非必需氨基酸。

1、必需氨基酸：

人体内不能合成，必需由食物供给的氨基酸称为必需氨基酸。共有8种。包括赖、色、苯丙、异亮、亮、苏、蛋、缬氨基。这8种氨基酸之所以不能在体内合成是因为：

①体内不能合成它们所需要的碳架(carbon skeleton)，

②缺少催化合成这些反应的酶系统。

2、半必需氨基酸：

包括精、胱和酪氨酸。

3、非必需氨基酸：

谷、天门冬、丝、脯氨酸等其氨基酸都可以在人体内合成，或互相转化。

（三）氨基酸还可按其旋光性分为：“+”（代表顺时针右旋），“-”（代表逆时针左旋）。

上述两型按其立体构型 (configuration) 分为D一系或L一系, 天然蛋白质中的氨基酸都属于L一系。

三、氨基酸的一般代谢

食物中的蛋白质经消化吸收入体内变成的氨基酸, 或由组织蛋白降解释放的氨基酸以及由机体合成的氨基酸统称氨基酸代谢池 (metabolic pool), 最终均进入血液并运到全身各组织利用。

人体内的氨基酸主要用于合成各种组织蛋白, 保证组织的自我更新。另外, 还可用于合成肽类 (如谷胱甘肽等) 和其它一些含氮化合物 (如激素、酶、核酸、血红素等), 而多余的氨基酸可在体内进行氧化供能, 由蛋白质氧化提供的能量约占人体每天所需总能量的10%, 1克蛋白质在体内完全氧化可放出能量4.1千卡, 还有极少量的氨基酸经肾脏及皮肤排出体外 (见图 2—2)。

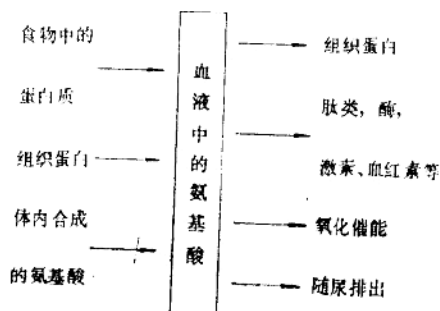


图 1—2 氨基酸的来源与去路

由此可见, 氨基酸是合成蛋白质及其它含氮化合物的重

要原料，而蛋白质在生物学上则具有特殊的意义，即它与生命本质有密切联系，如它参与催化反应；调控物质代谢；肌肉舒缩；氧及二氧化碳的运输；免疫物质的防御功能；控制生长与繁殖等。可见氨基酸与蛋白质一样在生命活动中的确起着非常重要的作用，没有氨基酸组成的蛋白质，就没有生命可言。

第二节 血浆游离氨基酸在 人体中的代谢作用

一、血浆游离氨基酸的正常代谢

正常人血浆中游离氨基酸总浓度约 2 mmol/l ，组织中约 $15\sim 30\text{ mmol/l}$ 。血浆氨基酸代谢池占全身总代谢池的 $1\sim 6\%$ ，肌肉占 50% 以下，肝脏占 10% ，可见肝脏是体内最大的实质性器官，它的游离氨基酸含量最高，代谢十分旺盛，如氨基酸应身体需要互相转化，合成与降解。所以当肝脏发生疾病时，氨基酸的合成与降解就会发生异常并反映到血浆中。尤其是支链氨基酸和芳香族氨基酸的动态平衡被打破，此变化具有重要的临床意义。

（一）支链氨基酸（BCAA）的正常代谢及作用

支链氨基酸包括异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸。人体内不能合成这三个支链氨基酸，但植物包括各种蔬菜、谷物，以及微生物都能顺利合成，因而各种动植物性食品中均含有各种支链氨基酸。支链氨基酸主要在肝外组织中代谢，先经可逆的转氨作用生成相应的 α -酮酸。然后，在支链酮酸

脱氢酶的催化下，进行不可逆的氧化脱羧，这一不可逆性强化了支链氨基酸的必需性。其主要代谢如下：

1、支链氨基酸在肌肉的代谢及作用：

这三个支链氨基酸是肌肉组织的重要组成部分，可能参与肌原纤维的合成，但在必要时(如饥饿、消耗性疾病等)肌肉中的支链氨基酸可以降解用作能源。当摄入蛋白质后支链氨基酸的含量占进入外周循环氨基酸的60%以上。因此饥饿和运动时支链氨基酸的降解是肌肉组织的重要能源之一。

如限制碳水化合物的摄入，则可导致蛋白餐后支链氨基酸明显升高，实验动物表明，近生理浓度的亮氨酸可使肌肉组织乳酸和丙酮酸(肝糖异生的重要原料)释放增加，并可以抑制蛋白质的分解。生理浓度的三种支链氨基酸对蛋白质的合成有调节作用，这种作用是经活体大鼠部分灌流和离体肌肉组织等实验得到证实的，并伴有核糖体亚基和多聚核糖体比例下降，但整体实验却未发现这种作用。

2、支链氨基酸在肝脏代谢及其作用：

尽管支链氨基酸很少在肝脏进行转氨基作用，但肝脏中支链酮酸脱氢酶的活性都很高，在研究肝脏支链酮酸脱氢酶活性调节时发现，口服支链氨基酸可使其在肝脏的降解增加。口服亮氨酸可引起轻度低血糖，其主要原因是由于肝脏糖异生受到抑制。迄今为止，支链氨基酸在肝脏的代谢特点不够清楚。

3、支链氨基酸在脑内代谢及其作用：

脑组织可把一部分支链氨基酸转化为支链 α -酮酸，而被氧化成二氧化碳和水，同时放出能量。支链氨基酸在通过血脑屏障时，需要有载体系统转运，并受丙酸和丙酮酸的抑制，亮氨酸除用于合成蛋白质外，可在脑内氧化脱羧，其碳

链可掺入到脑组织的脂质中去。

（二）芳香族氨基酸（AAA）的正常代谢及作用

芳香族氨基酸包括苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸，是神经介质的前体。在正常情况下，苯丙氨酸、酪氨酸在肠道细菌脱羧酶的作用下部分变成苯乙胺和酪氨，经门脉吸收入肝后被单胺氧化酶（MAO）降解失效。这些芳香族氨基酸经血脑屏障进入神经细胞终端的多膨胀体，以无活性的颗粒形式贮存；神经轴索中含有儿茶酚胺颗粒，当其移动至神经末端的膨大部时，经多巴胺- β -羟化酶的作用生成去甲肾上腺素，后者再经转甲基酶催化成肾上腺素贮存在该处颗粒体外。当神经冲动递质经神经轴索传导到神经突触，该处的儿茶酚胺部分从颗粒体中释出，兴奋突触前膜，通过突触膜间隙释放而起作用。同时又再次被神经突触上的大小囊泡摄取反复循环，但每一循环都有儿茶酚胺丢失。

目前认为芳香族氨基酸的主要作用为：

1、来自色氨酸的5-羟色胺是抑制神经兴奋的传递物质；

2、儿茶酚胺类递质是对内脏血管有收缩作用，对外周血管有扩张作用，是造成微循环障碍的活性物质。

二、人体血浆游离氨基酸的生理变化

（一）年龄

新生儿血浆氨基酸浓度偏低，但在我们检测的40名新生儿中发现丙、苯丙、胱及组氨酸偏高，赖氨酸明显增高，可能与生长期发育的需求有关。

（二）性别

一般男性高于女性，但女性中细胞内氨基酸浓度略高。

妇女在妊娠期中，尿中氨基酸排出增多，故血浆中的丝、脯、甘、酪、赖和精氨酸等浓度降低，但妊娠末期氨基酸浓度转向增高。

（三）饮食

摄取蛋白饮食时，丙、组、丝和酪氨酸尿中排出增高，但血浆浓度变化不大。当总氮摄取下降时，必需氨基酸的浓度倾向降低，而非必需氨基酸增高，摄取脂肪时多在1—2小时后引起血浆氨基酸浓度增高。

（四）饥饿

可导致骨骼中氨基酸的大量释放，一般饥饿两小时后无改变，而持续超过5小时以上，血中的谷氨酸和胱氨酸浓度增加，其它则轻微下降，因此这些氨基酸最易受胰岛素分泌影响，进餐后恢复正常。

（五）血浆中支链氨基酸与芳香族氨基酸的调节

正常情况下芳香族氨基酸通过血脑屏障受到支链氨基酸的调节，两类氨基酸在血浆中最佳的平衡点为 3.27 ± 0.58 之间（即指支/芳克分子比值）。如果血液中芳香族氨基酸的浓度过高，则过多地越过血脑屏障造成肝昏迷。此时若输入支链氨基酸则可抑制芳香族氨基酸过量的进入血脑屏障。其机制可认为，当芳香族氨基酸经脑血管壁细胞膜上的meisteer循环（又称 γ 谷氨酰循环）可受到支链氨基酸中侧枝碳链的空间阻抑作用。从而阻止芳香族氨基酸过多地进入meisteer循环到达脑细胞，以保证脑细胞功能正常。

第二章 人体氨基酸检测的应用

第一节 正常人体游离氨基酸含量

一、正常人体游离氨基酸的检测方法

有关正常人血浆中游离氨基酸的报告, 1965年Dickinson等开始用离子交换层析方法对8名健康人进行分析, 1983年中国医学科学院首都医院报告42例, 1985年上海复旦大学遗传所报告20例, 但例数和年龄范围均较小, 我室1983年曾对不同年龄组共200例正常人血浆氨基酸进行了分析, 200例分五个年龄组: 新生儿组(生后一天); 少年组(7—14岁); 青年组(18—25岁); 中年组(30~45岁)及老年组(50~65岁); 每组男、女各20例, 所有受检者均经体检和实验室检查证实心、肝、肺、肾功能正常。

其检测方法如下:

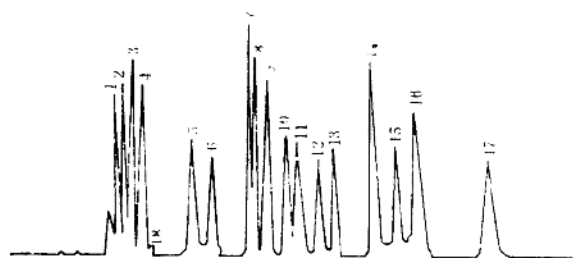
(一) 血清样品处理

全部受检者均系空腹抽取静脉血2ml, 置试管内常速离心, 分离血清0.5ml, 按常规用磺基水杨酸去蛋白后, 离心4000rpm, 20分钟后取上清液500ul上机分析。

(二) 仪器分析条件参数

本室采用日立835—50型自动氨基酸分析仪, Column: 2.6×150cm(2619#), pre-column: 4×120cm(2650#),

Flow : $p_1 0.225 \text{ ml/min}$, $p_2 0.3 \text{ ml/min}$, 采用柠檬酸钠系统进行标准分析, 分析方法的重复性变异系数 $< 2.53\%$, 各种氨基酸回收率平均为 95.5% (图 2—1)。



- | | | | | |
|---------|--------|---------|--------|---------|
| 1、天门冬氨酸 | 2、苏氨酸 | 3、丝氨酸 | 4、谷氨酸 | 5、甘氨酸 |
| 6、丙氨酸 | 7、胱氨酸 | 8、缬氨酸 | 9、蛋氨酸 | 10、异亮氨酸 |
| 11、亮氨酸 | 12、酪氨酸 | 13、苯丙氨酸 | 14、赖氨酸 | 15、氨 |
| 16、组氨酸 | 17、精氨酸 | 18、脯氨酸 | | |

图 2—1 标准氨基酸图谱

二、正常人和不同年龄组血浆游离氨基酸含量及支/芳比值

本室测定的 200 例正常人所得数据经计算机处理后立表, 并与国内外报告均值进行了比较 (表 2—1 及表 2—2)。

表2-1 正常人血浆游离氨基酸均值比较 ($\mu\text{mol/l}$)

氨基酸名称	本实验室 n = 200	中科首都医院 n = 42	上海复旦大学遗传所 n = 20	Dickinson n = 8	Tweedle n = 8	Lifshatz n = 8
天门冬氨酸	26.26 ± 6.6	20 ± 6.6	44.17 ± 23	16	8	9 ± 4
苏氨酸	713.46 ± 106	150 ± 200	141.31 ± 40	705	142 ± 21	138 ± 12
丝氨酸	179.68 ± 102	175 ± 61	154.50 ± 45	112	155 ± 29	119 ± 24
谷氨酸	90.82 ± 62	56 ± 19	159.62 ± 101	58	...	67 ± 15
甘氨酸	273.24 ± 62	265 ± 69	304.57 ± 111	231	298 ± 80	200 ± 31
丙氨酸	437.66 ± 113	383 ± 87	405.27 ± 166	344	302 ± 83	318 ± 28
脯氨酸	53.12 ± 40	33 ± 11	93.45 ± 34	74	...	44
缬氨酸	241.63 ± 43	243 ± 39	220.28 ± 56	169	256 ± 75	201 ± 29
蛋氨酸	34.49 ± 7	32 ± 7	33.6 ± 11	21	28 ± 13	23 ± 3
异亮氨酸	72.61 ± 14	66 ± 13	61.99 ± 14	54	84 ± 27	62 ± 10
亮氨酸	131.66 ± 26	142 ± 25	122.41 ± 24	100	218 ± 98	115 ± 16
酪氨酸	60.01 ± 14	58 ± 8	41.74 ± 15	50	60 ± 4	54 ± 10
苯丙氨酸	78.87 ± 18	64 ± 16	67.02 ± 29	57	69 ± 14	50 ± 10
赖氨酸	184.06 ± 62	320 ± 66	164.02 ± 41	173	261 ± 41	164 ± 36
组氨酸	98.82 ± 18	102 ± 19	75.35 ± 18	79	134 ± 26	79 ± 17
精氨酸	92.53 ± 39	71 ± 19	46.41 ± 28	81	134 ± 24	83 ± 24
脯氨酸	193.88 ± 62	185 ± 53	141.63 ± 55	233	227 ± 6	173 ± 25