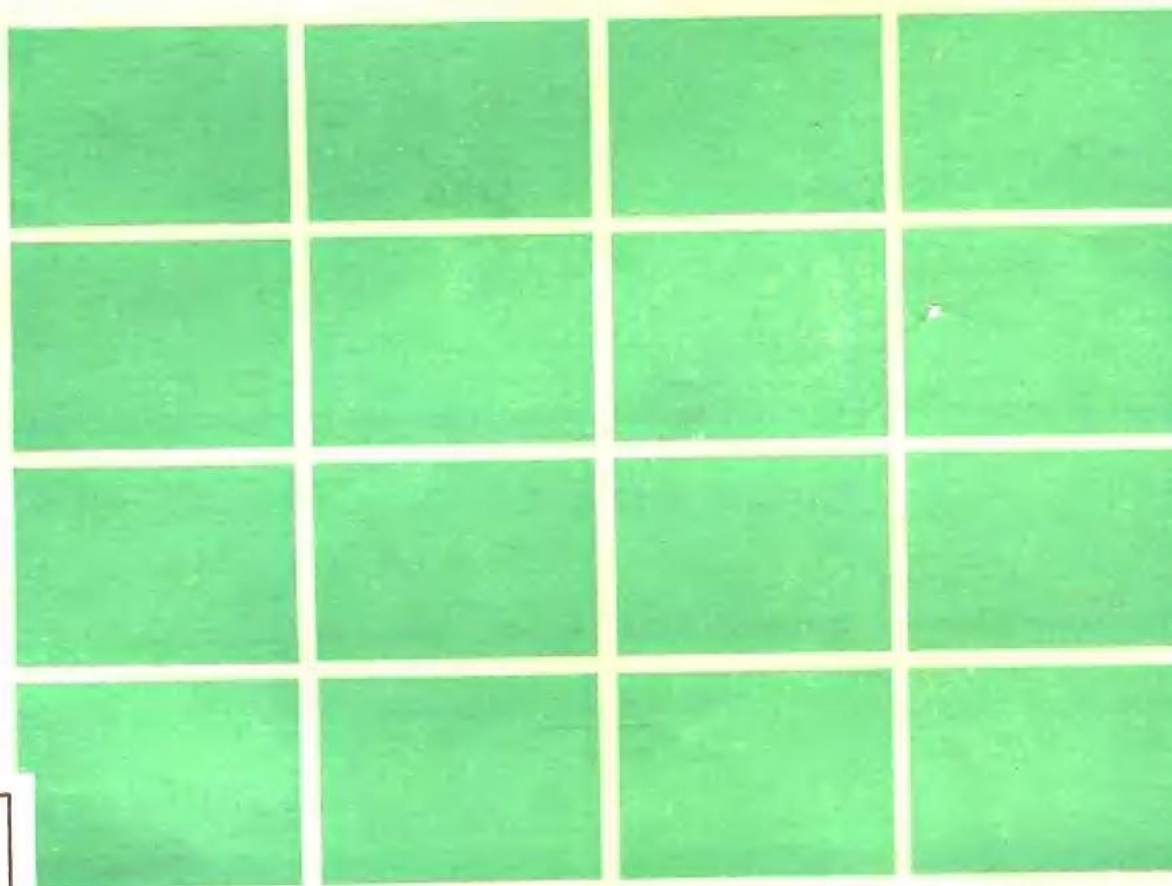


5-羟色胺的 生理和病理生理

周 舒 姜 文 琳 主 编



人 民 卫 生 出 版 社

R313

11

3

R313
11
3

5-羟色胺的生理和病理生理

主 编

周 舒 姜艾琳

编 者

(按姓氏笔划为序)

于 一 叶智文 许荣焜
许澍淮 吕证宝 周 舒
姜艾琳 项曼君 崔素英
彭俊云

B313/20

人 民 卫 生 出 版 社

5-羟色胺的生理和病理生理

周 舒 姜艾琳 主编

人民卫生出版社 出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺排版厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 10.4印张 233千字

1988年1月第1版 1988年1月第1版第1次印刷

印数: 00,001—2,250

ISBN 7-117-00338-3/R·339 定价: 2.40 元

统一书号: 14048·5381

〔科技新书目 156—84 〕

序 言

1868年Ludwig和Schmidt首次应用去纤维蛋白血灌注狗腿部肌肉,发现肌肉血管阻力增加,从而认为血清中似乎存在某种缩血管因子;1884年Stevens和Lee进一步证实血清中确实含有血管收缩物质。O'Connor及Kaufmann先后于1911~1912年、1913~1914年用实验证明血清中的这种血管收缩因子并非肾上腺素,而是另一种物质。因为新鲜血清中的这种物质既可引起离体兔耳血管平滑肌收缩,也能加强离体豚鼠肠肌收缩;摘除动物肾上腺后,所得血清的上述效应并不消失,说明血清中这种血管收缩物质依然存在,这些实验结果很快启示人们去寻找血清中的一种新的缩血管物质。

1918年Dittler开始应用血清透析,从中分离出两种血管活性物质来,当时一些研究者立即对其来源及本质给予极大重视。同年Hirose及Janeway等发现,此缩血管物质大约和循环血中的血小板量成正比,但虽然血中血小板的含量很高,不凝固的血中却没有缩血管物质,这似乎说明只有当血小板被破坏时,这种缩血管物质才能释出,推想它可能在凝血和止血中发挥作用(易见龙,1965)。其后还有不少学者探讨了血清中的这种缩血管物质的来源和作用,并陆续给以不少名称,如vasotonin、thrombocytin和thrombotonin等。1942年Reid和Bick认为,这种物质在血小板内形成,血液凝固时向外释放。后来的事实证明,血小板并不形成这种物质,而只是该物质在血中的游动贮库,大量吸附血液中的这种物质。40年代始,我国生理学家蔡翘教授及其同事,在这方面也做了不少工作,他们应用低速离心,将新鲜血浆表层血小板除去后,血清基本上失去缩血管等效应,从而认为血清中的缩血管物质与血小板有关;并进一步观察到,正常血清与组织胺酶一起保温后,仍具有相当强的缩血管作用,从而又进一步肯定其化学本质并非组织胺(吴襄,1982)。1948年,Rapport及其同事Green和Page才首先从新鲜牛血清的丙酮提取液中分离出纯的缩血管物质,并于1949年进一步确定其化学结构为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine),又称血清紧张素(serotonin)。

1951年Hamlin和Spector等成功地人工合成这种物质,为后来深入开展各个领域的研究作出了卓越的贡献。尔后,许多研究者探讨了它在不同动物种属及同一种属的不同器官组织中的分布,查明这种物质广泛存在于自然界,很多动植物组织中含有这种物质的有效量,并阐明血小板中的含量并不最高,含5-羟色胺较多的还是胃肠道粘膜内的嗜铬细胞;以后的工作又进一步证明,在外周由胃肠道粘膜中的APUD细胞中的EC类型细胞合成;中枢神经系统及某些种属的肥大细胞也合成5-羟色胺。哺乳动物体内,除骨骼肌、外周神经及肾上腺没有这种物质外,几乎所有其它器官组织都有。以人类本身为例,这种物质大约90%存在于胃肠道,血小板中占8~10%,中枢神经系统仅占1~2%。中枢神经内,含5-羟色胺的神经元主要集中在脑干中缝核群内其轴突及末梢的走向和分布也已有较明确的认识。此外,某些动物的毒液中、植物界尤其豆荚类、香蕉皮及果实、茄子、番茄和红杏乃至某些真菌也有可观含量。

上述探索5-羟色胺的自然界分布,有赖于定性和定量检测技术的发展,最初用以检测这种物质的方法多应用各种动物器官组织、肌条作生物测定,50年代末始盛行荧光

检测技术,随着科学技术日益发展,目前已陆续建立高压液相层析、放射酶法和放射免疫测定等许多灵敏、特异的新方法。同时,形态学的新方法也并行发展和应用,因而对5-羟色胺的在体分布及亚细胞定位也有了进一步的认识;对于各器官组织及神经核团中这种物质的水平、它与其它神经递质及激素的关系、5-羟色胺本身的生物合成、代谢、释放和重摄取;5-羟色胺于不同生理病理情况下的种种功能也都有了较深入的了解,这无疑对医学、生物学的发展起很大的作用。然而,迄今关于5-羟色胺的若干问题还未圆满阐明,尚待生物科学和医务工作者继续努力。编者据已有的资料,拟扼要概述5-羟色胺的生理病理及临床意义,包括5-羟色胺的化学、生化代谢和检测;5-羟色胺与血液系统;5-羟色胺与循环、呼吸系统;APUD系统与胃肠道5-羟色胺;中枢5-羟色胺能系统;5-羟色胺与内分泌激素。期望能对读者有所裨益。

编 者

目 录

第一章 5-羟色胺的化学、生化和检测	1
第一节 化学特性	1
一、结构和盐类	1
二、化学合成	1
三、溶解性和稳定性	1
第二节 5-羟色胺的生化	2
一、色氨酸的生物合成途径	2
二、色氨酸的犬尿素代谢途径	4
三、5-羟色胺的生成和代谢	6
四、5-羟色胺的贮存、释放和摄取	10
第三节 5-羟色胺的检测	12
一、生物测定	12
二、荧光分光光度法	14
三、高压液相层析方法	15
四、放射酶测定	18
五、放射免疫测定	20
第二章 5-羟色胺与血液系统	22
第一节 血液中5-羟色胺水平及影响因素	22
一、血液中5-羟色胺水平	23
二、影响血液中5-羟色胺水平的因素	25
三、血液5-羟色胺测定方法	33
第二节 5-羟色胺在血小板内的亚显微定位	35
第三节 某些血液系统疾病时血液5-羟色胺水平变化	37
一、再生障碍性贫血	37
二、血小板减少性紫癜	38
三、血小板功能性疾病	38
四、白血病	39
第四节 非血液系统疾病和病理过程中血5-羟色胺水平的变化	40
一、类癌和类癌综合征	40
二、内分泌腺瘤及多发性内分泌腺瘤	45
三、放射病	47
四、创伤和疼痛	48
第五节 5-羟色胺与出凝血、血管脆性及通透性的关系	50
第三章 5-羟色胺与循环、呼吸系统	54
第一节 5-羟色胺在肺循环中的代谢	54
一、5-羟色胺在肺循环中代谢的生物学特性	54
二、肺循环代谢对5-羟色胺的生理调节作用	56

三、病理情况下肺循环清除5-羟色胺的变化	56
四、肺循环清除5-羟色胺障碍的发病学意义	58
第二节 5-羟色胺对心脏血管的作用	59
一、5-羟色胺对血管平滑肌的作用	59
二、5-羟色胺对心脏的作用	62
第三节 5-羟色胺与循环系统疾病	63
一、高血压	63
二、急性脑血管疾病	65
三、偏头痛	67
四、肺栓塞	68
五、内毒素休克	71
六、缺氧性肺动脉高压	73
第四节 5-羟色胺与呼吸	74
一、5-羟色胺对气道平滑肌的作用	74
二、5-羟色胺对外周化学感受器的作用	75
第四章 APUD系统与胃肠5-羟色胺	77
第一节 APUD系统的概念	77
第二节 胃肠5-羟色胺APUD细胞	77
一、胃肠5-羟色胺APUD细胞的分布及特征	77
二、胃肠APUD细胞5-羟色胺的形成、储存和释放	78
三、胃肠5-羟色胺APUD细胞的神经调节	79
第三节 5-羟色胺与消化功能	80
一、胃肠5-羟色胺的生理作用	80
二、病理条件下胃肠5-羟色胺的变化及其作用	81
第五章 中枢5-羟色胺能系统	82
第一节 5-羟色胺能神经元及其受体的分布	82
一、中缝核群	82
二、5-羟色胺能神经纤维束的走行及其末梢分布	86
三、中枢5-羟色胺能受体	88
第二节 中枢5-羟色胺能系统与机体的生理功能	88
一、心血管调节	88
二、呼吸调节	91
三、体温调节	93
四、睡眠与觉醒	95
五、性行为	98
六、疼痛与镇痛	100
第三节 中枢5-羟色胺能神经元系统与机体的某些病理过程	104
一、心血管疾病	104
二、情感性障碍疾患	106
三、精神分裂症	107
四、癫痫	110
五、帕金森氏病	111

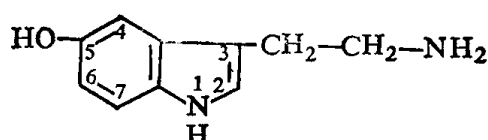
第四节 5-羟色胺与儿茶酚胺、脑啡肽等其它中枢神经递质在调节机体机能活动中的相互关系	112
一、5-羟色胺与儿茶酚胺	112
二、5-羟色胺与内源性吗啡样物质等其它中枢神经递质	114
第六章 5-羟色胺与内分泌激素	116
第一节 5-羟色胺与下丘脑-垂体-肾上腺内分泌系统的相互关系	116
一、5-羟色胺兴奋下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的功能	116
二、5-羟色胺抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的功能	117
三、下丘脑-垂体-肾上腺系统对5-羟色胺的影响	117
四、5-羟色胺与下丘脑-垂体-肾上腺皮质分泌日周期性波动的关系	118
五、5-羟色胺与库兴氏综合征	119
第二节 5-羟色胺与下丘脑-垂体-甲状腺机能的关系	119
第三节 5-羟色胺与生长激素	121
一、5-羟色胺对生长激素基础分泌的影响	121
二、5-羟色胺对睡眠、运动、应激和低血糖等因素引起的 GH分泌的影响	121
第四节 5-羟色胺与催乳素	122
一、5-羟色胺对催乳素基础分泌和节律性分泌的影响	122
二、在一些生理活动中5-羟色胺对催乳素分泌的影响	123
第五节 5-羟色胺与下丘脑-垂体-性腺的关系	123
一、5-羟色胺对LH、FSH分泌的影响	123
二、5-羟色胺对排卵的调节	124
参考文献 一~六	126

第一章 5-羟色胺的化学、生化和检测

第一节 化学特性

一、结构和盐类

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 它是小而呈白色的结晶薄片。通常将它提取或制备为硫酸肌酸酐盐, 其基本结构式如下:



由此可见它的分子式为 $C_{10}H_{12}N_2O$, 分子量 176.2; 而硫酸肌酸酐盐分子式则为 $C_{14}H_{23}N_5O_7S$, 分子量 405.4。我国实验室通常所用 5-HT 标准品为硫酸肌酸酐盐, 从上述两者分子量比值看, 1 mg 5-HT 硫酸肌酸酐盐实为 0.43mg 5-HT 的基本结构。实际上, 5-HT 还被制备成具不同程度稳定性的其它盐类, 诸如苦味酸盐、盐酸盐和水杨酸盐等。

无论是提取的或合成的 5-HT 硫酸肌酸酐盐, 其熔点都为 $212\sim 216^\circ\text{C}$ ⁽¹⁵⁾。

二、化学合成

5-HT 起初由提取获得, 后来由各种方法人工合成, Justoni 和 Pessina (1955) 及 Noland 和 Hovden (1959) 已有详细描述。Hamlin 和 Fischer (1951) 首先描述其合成, 将 5-苄氧基吲哚相继转化为 5-苄氧基胺、5-苄氧基吲哚-3-乙酰胺、5-苄氧基色胺, 再经催化脱苄基作用而成 5-羟色胺的盐类之一。Speeter 等 (1951) 描述的合成过程, 将 5-苄氧基吲哚和 5-苄氧基吲哚-乙腈作为中间产物, 而 Asero 等则从 m-甲酚开始, 首先获得 5-甲氧吲哚, 而后 5-甲氧吲哚- β -乙腈、5-甲氧色胺, 最终形成 5-HT 苦味酸盐。

三、溶解性和稳定性

1. 溶解性 5-HT 比较容易溶于水, 且溶解度随水的温度增加而增加。每毫升 27°C 的水可溶解大约 20 mg 5-HT, 而 1 ml 沸水即可溶解 100mg 5-HT, 约增加 5 倍。5-HT 也完全溶于冰醋酸; 但只稍微溶于甲醇和 95% 的乙醇; 不溶于无水乙醇、丙酮、吡啶、氯仿、乙醚、乙酸乙酯和苯。5-HT 的油: 水分配系数很小, 于 pH 7.4 的缓冲溶液中仅为 0.00035 或 0.055, 而色胺此系数可达 0.92, 故 5-HT 只略微溶于类脂化合物中。

2. 稳定性 5-HT 的稳定性因所在环境不同而异, 在 pH 低的环境中很稳定。早期有人报导, 在 0.1 N HCl 中煮沸提取的 5-HT, 一小时后只损失 45%; 但在 pH1.5、温度 97℃、通以氮流的环境中, 提取的 5-HT 历经 6 小时后, 其活性没有任何损失; 而在 pH0.5 下, 只要煮沸 4 小时, 活性就丧失 40%。由此可见, 稳定性与 pH 和温度有关。另一方面, 在空气中, 它易氧化变为棕褐色, 若再处于碱性条件下, 就更为突出。在 0.1N HCl 中, 每毫升 0.5μg 浓度的纯 5-HT 溶液, 在 5℃ 的温度下, 数星期后还是稳定的。在大气中煮沸数小时, 意欲保持 5-HT 的稳定性, pH 范围应在 5~6 之间。

在 pH 几近中性时, 稳定性也减弱。室温下, pH6.8~7.8 之间, 5-HT 的稳定性超越 6 小时; 但温度达沸点时, 稳定时间迅速降为 5 分钟。另一方面, pH9.6 和 pH11, 煮沸 5-HT 分别只能稳定 2 分钟和 1 分钟。室温中, 甚至在强碱下, 5-HT 的稳定性也超过 2 小时。在相当强的试剂如对氯汞苯甲酸盐、过硫酸钾、碘、高锰酸钾、亚硫酸氢钠、铁氰化钾和硫酸高铈存在的情况下, 5-HT 也保持其稳定性。Rapport 等报导, 在 25℃ 的温度中, 活性炭和树脂 (如 amberlite IR100H 或 4 B) 数分钟均不破坏 5-HT。

与硫酸肌酸酐盐相反, 5-HT 盐酸化合物甚至在室温中都不稳定, 它对光敏感且易受潮。

同样, 离体生物组织中所含 5-HT 的稳定性也随保存条件而异。一般说, 保存在零下 10℃ 以下, 5-HT 不发生可观的分解。但在室温下, 不同组织中 5-HT 的稳定性不同。以半小时计, 肺组织中的 5-HT 活性丧失 40%, 脑 5-HT 减少 10%。以免大脑皮层做实验时, 只要组织保存于 pH 6.9 的磷酸缓冲液中, 就能确保脑 5-HT 的稳定性, 这种制备经受 70℃、30 分钟和 100℃、10 分钟, 5-HT 的含量并无可观的丧失。保存于 15℃ 下的牛肠, 5-HT 的含量于 1、2、9 天后, 分别损失 10%、20%、70%。保存于 4℃ 下的羊血清, 经过 5、10、15 天后, 5-HT 分别损失 25%、50%、75%。而保存于 5℃ 的全血, 数小时后 5-HT 的含量将丧失 50% 以上。可见组织样品保存的条件不同、样品中所具 5-HT 破坏酶的活性与含量不同, 都直接影响 5-HT 的稳定性。

第二节 5-羟色胺的生化

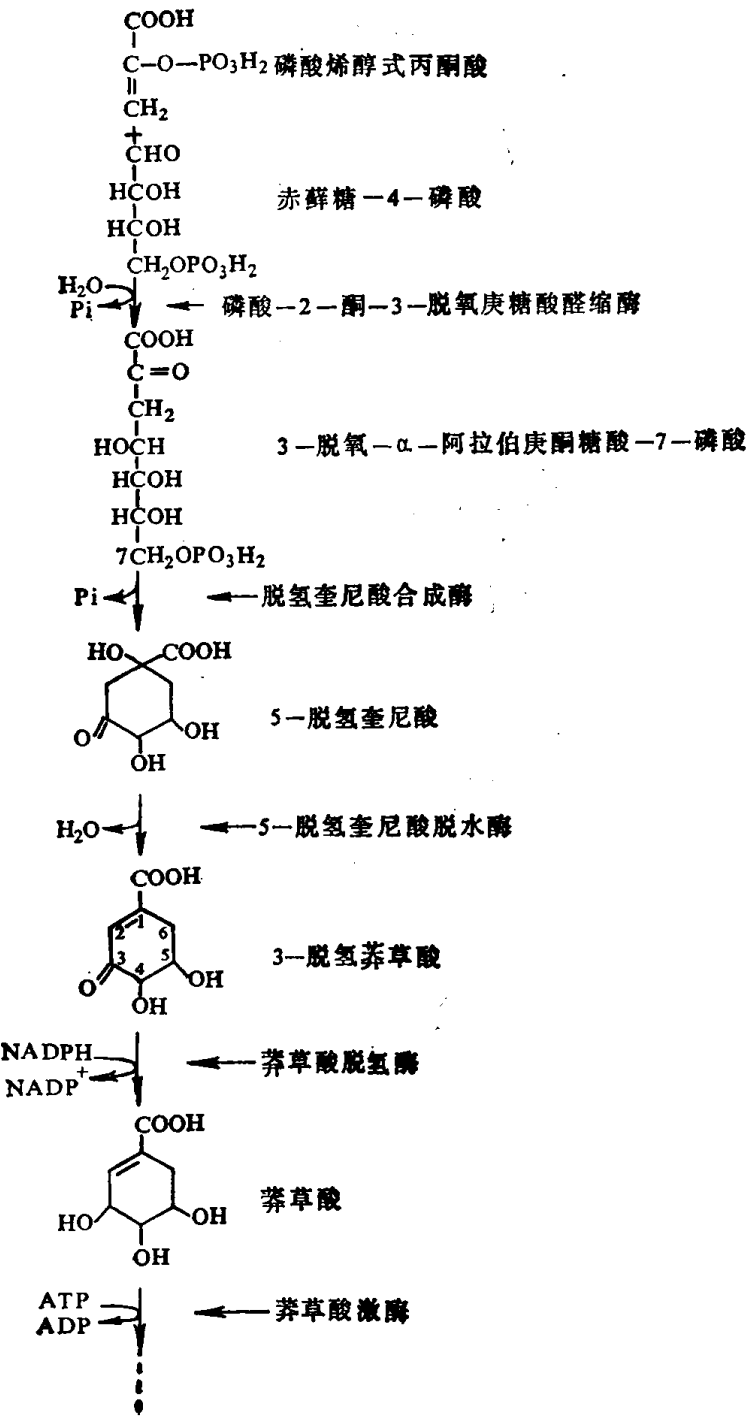
5-HT 的前体 L-色氨酸, 体内由饮食和蛋白质分解获得, 始由限速酶色氨酸羟化酶转化为 5-羟色氨酸 (5-HTP), 进而由脱羧酶迅速脱羧形成 5-HT。随后经单胺氧化酶 (MAO) 代谢形成 5-羟吲哚乙醛, 再经醛脱氢酶转变为终产物 5-羟吲哚醋酸 (5-HIAA) 排出体外, 这是 5-HT 的主要生成和代谢途径。以下分别介绍色氨酸的生物合成及其两条主要代谢途径, 犬尿素途径和 5-HT 途径, 以及影响色氨酸代谢的若干因素; 也择要叙述一些 5-HT 代谢的其他途径。

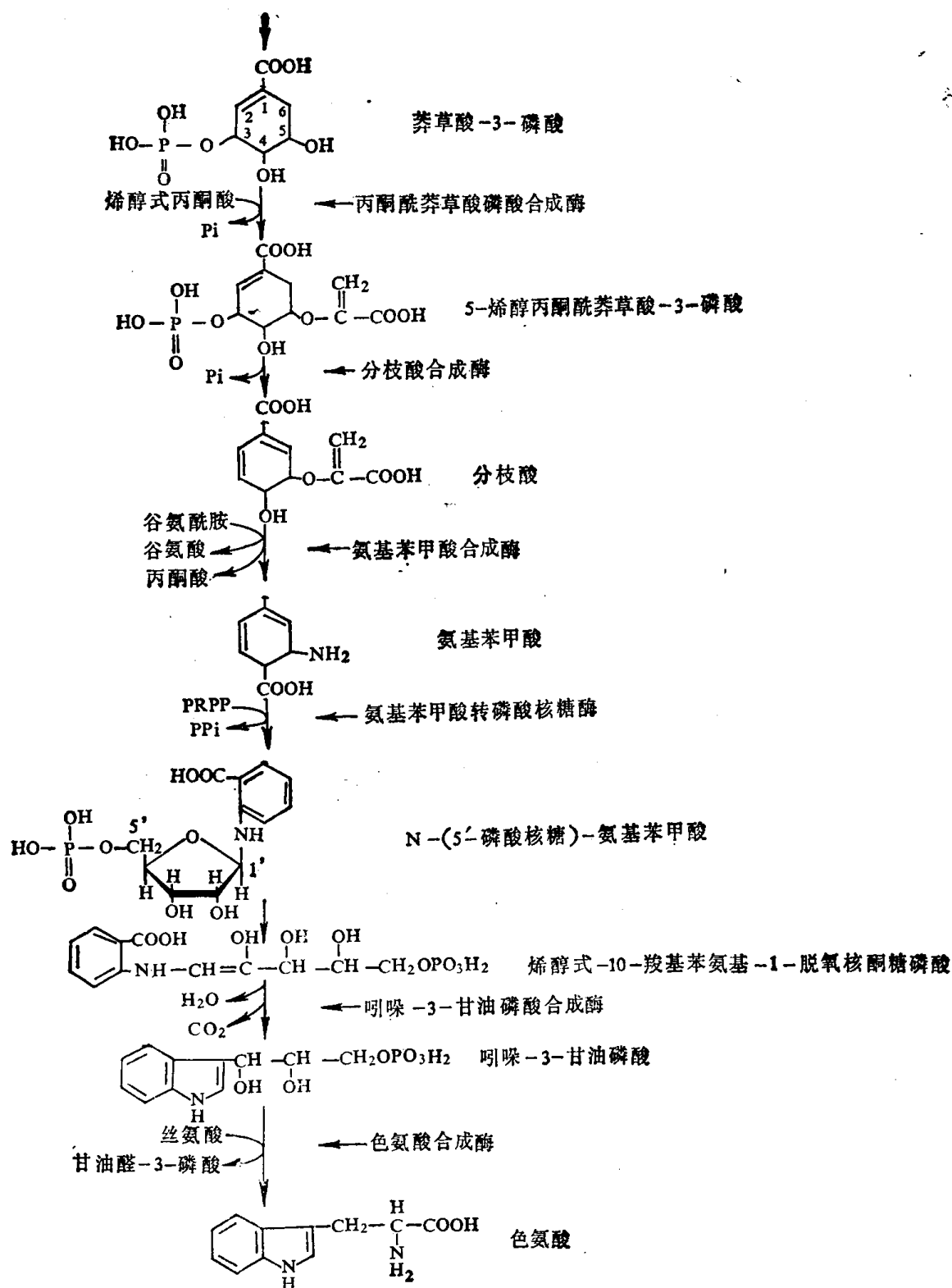
一、色氨酸的生物合成途径

自然界色氨酸的来源是通过莽草酸途径合成, 莽草酸途径主要提供芳香核, 再通过转氨等作用从其它氨基酸获得氨基和氮杂环中的氮。

由磷酸烯醇式丙酮酸与赤藓糖-4-磷酸结合, 形成 3-脱氧-α 阿拉伯庚酮糖酸-7-磷

酸，经脱氢奎尼酸合成酶催化形成 5-脱氢奎尼酸，继后经 5-脱氢奎尼酸脱水酶、莽草酸脱氢酶、莽草酸激酶的脱水脱氢等作用，形成莽草酸-3-磷酸。莽草酸再经几个磷酸化的中间步骤，变成分枝酸；尔后，它在氨基苯甲酸合酶的作用下，形成邻-氨基苯甲酸，直至最后由色氨酸合酶合成色氨酸，详细合成过程见下图：



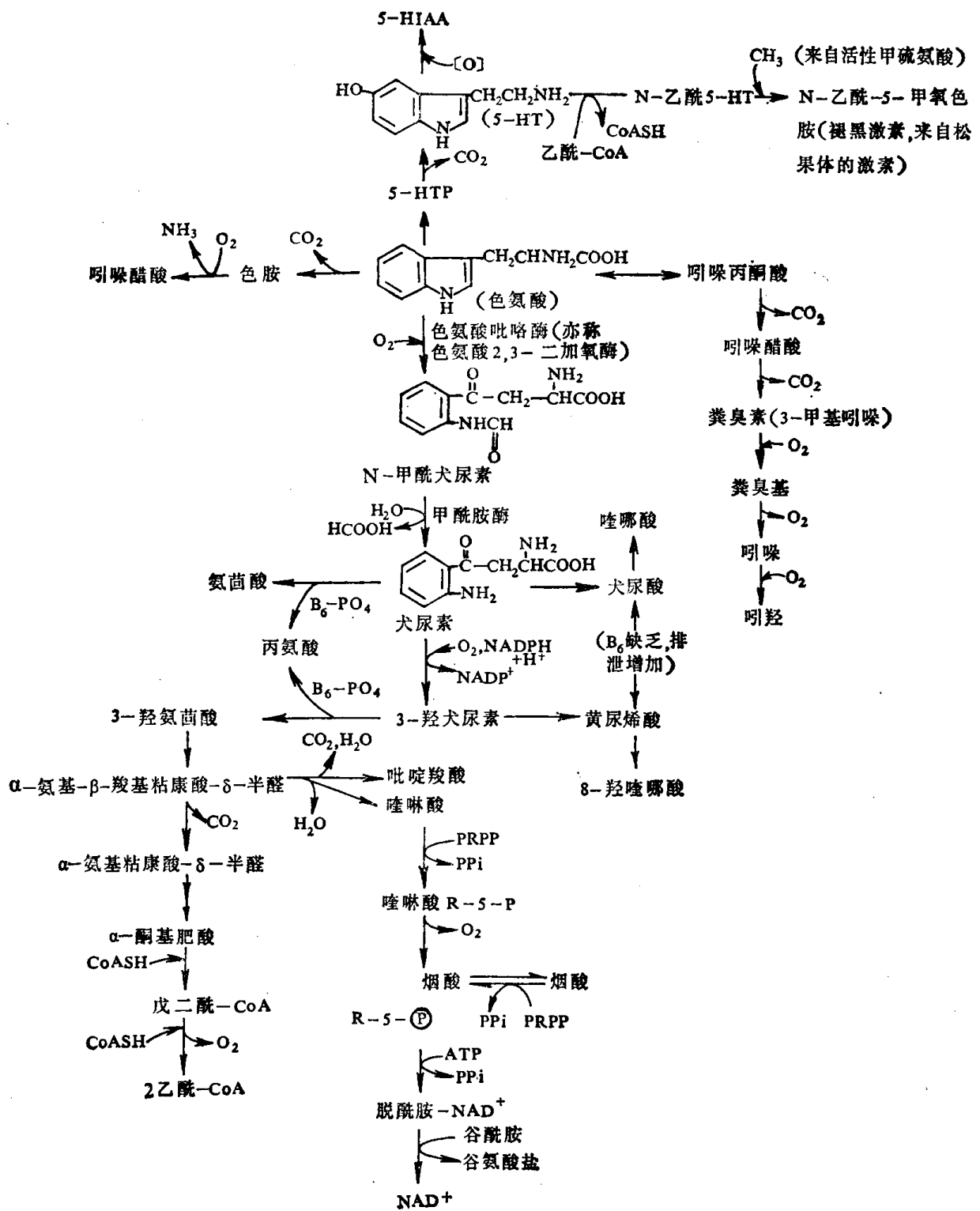


二、色氨酸的犬尿素代谢途径

色氨酸是机体必需的氨基酸，来自食物中的蛋白质，为体内蛋白合成所需要。色氨酸脱氨基形成吲哚丙酮酸的反应属可逆反应，提示L-色氨酸既可被吲哚丙酮酸、亦可由D-色氨酸所替代，因为D-色氨酸可转化为吲哚丙酮酸，后者又可转化为L-色氨酸^[3]。

除食物直接影响体内色氨酸的浓度，胰岛素和诸如酪氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等其他氨基酸以及脂肪酸，也从另一些方面影响血及脑内氨基酸的分布

和水平，因而也关系到外周和中枢 5-HT 的合成^[47, 89, 9]。由于吡咯酶的作用，色氨酸尚可沿犬尿素途径代谢，这是影响 5-HT 合成的另一条重要代谢途径，详细代谢过程见下图：



其中代谢产物烟酸（酰胺）是一种维生素，在辅酶 I（NAD⁺，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）和辅酶 II（NADP⁺，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸）、许多脱氢酶反应辅助因子的合成中需要它，已发现人体内 60mg 的色氨酸可产生 1 mg 的烟酰胺。

色氨酸形成菸酸过程，第一个反应是色氨酸形成 N-甲酰犬尿素，反应由吡咯酶催化，该酶发现于肝中，是一个可受皮质类固醇、或间接受某些避孕药诱导的酶系，它含铁卟啉，反应时结合氧分子。

如果反应过程缺乏维生素B₆(吡哆醇)，菸酸的产生受阻。因为犬尿素酶催化犬尿素或 3-羟犬尿素转变为氨茴酸或 3-羟氨茴酸的反应需依赖维生素 B₆-PO₄，且对其缺乏很敏感。当这种维生素缺乏时，反应停止，这时犬尿素或 3-羟犬尿素便受转氨酶的作用而转化为相应的二酮酸，于尿中排出。尽管转氨酶的作用也有赖于 B₆-PO₄，但似乎犬尿素酶对 B₆的缺乏更为敏感。

如果饮食中缺乏维生素 B₆-PO₄ 和色氨酸，但富有烟酸时，NAD⁺ 和 NADP⁺ 的正常形成也可实现。然而，一般说来，缺乏蛋白质的食物似乎也将缺乏维生素（包括烟酸——抗癞皮病维生素，和烟酰胺）。营养缺乏病（糙皮病）就是缺乏蛋白质（亦指缺乏色氨酸）和维生素（烟酸和烟酰胺）。

大量资料谈及，尽管肝富于吡咯酶，但色氨酸吡咯酶（更恰当称之为吲哚胺吡咯酶）也被报导存在于脑内，这或许对脑功能也具重要机能意义。大鼠脑池注射¹⁴C-褪黑激素，检出由吡咯酶作用形成N-乙基-5-甲氧犬尿素，其它吲哚胺亦可能通过这条途径代谢⁽¹⁸⁾。在小鼠脑内检出吡咯酶作用于 5-HT 而形成 5-羟犬尿胺⁽²⁰⁾，此物质可通过 5-HT 受体引起狗和人脑动脉收缩⁽⁴⁰⁾。

三、5-羟色胺的生成和代谢

5-HT 的代谢有赖于一定的酶系统和底物的有效性。正如以上所说，其代谢过程始自色氨酸，终产物 5-HIAA 经尿排泄，这是主要途径。但体内还发生几条 5-HT 代谢的支路，有些甚至具重要的医学生物学意义，详见下页图^(15, 24, 2, 27)。

1. 色氨酸 5-羟化酶 这是将色氨酸转变为 5-羟色氨酸 (5-HTP) 的酶，由于它活性低，催化反应极为缓慢，是 5-HT 代谢过程的限速酶，它以两种形式存在，一种为可溶性，另一种在微粒部份，各具不同特性^(19, 22)。然而，此酶至今尚未纯化，关于它是否存在于哺乳动物组织中，很早就曾讨论过。Udenfriend 等证明，[2-¹⁴C]-dl-色氨酸被大鼠和豚鼠的肝匀浆转变为放射性标记的 5-HTP，但他们发现 5-HTP 中只很少放射性，曾怀疑自己的结果。Dalglish 和 Dutton 应用离体试验，未能证实存在色氨酸-5-HTP 步骤。然而，毫无疑问，羟化作用发生于在体试验，给同位素标记的色氨酸可于尿中检出标记的 5-HIAA。给正常受试者¹⁴C 标记的色氨酸作示踪研究，证实饮食中的色氨酸只 1% 循经 5-HT 的代谢途径，而在肠嗜铬细胞瘤的类癌患者中，大约可达 60%，提示肠嗜铬细胞是色氨酸羟化的重要场所之一。Schindler 等也证明过，小鼠体内也可羟化色氨酸以产生 5-HT 的可观量。其后实验证实，色氨酸羟化酶并不仅存在于哺乳动物的胃肠道、中枢神经系统中，垂体前、中、后叶也发现此酶活性。

有人曾设想，色氨酸首先脱羧形成色胺，而后色胺羟化为 5-HT。事实很快证明，色胺不能被考虑作为 5-HT 的前体，因为它在第 6 位上被羟化，这对 α-甲基-色胺、N，N-二乙基色胺和三甲基吲哚亦然。

最后，Cooper 等 (1974) 报导了从豚鼠或大鼠肠粘膜细胞和肾中分离到色氨酸 5-羟化酶，并描述其特性。说明此酶也厌氧性地进行反应，且需要 Cu²⁺ 和抗坏血酸。Cu⁺、

5-HTP 起作用，通常仅三分之一左旋5-HTP 转变为5-HIAA (5-羟吲哚醋酸)。正常人尿中无5-HTP，只在嗜铬细胞瘤患者尿中才可测到大量5-HTP。

5-HTP 脱羧酶于自然界分布很广泛，哺乳动物肾和肝尤为丰富，大鼠胎肝和肾中的含量比成年鼠少；脾和骨髓的制备对5-HTP 无脱羧作用。尽管血小板贮存高浓度5-HT，但并无此酶活性。中枢神经系统中，它较集中于5-HT 能神经元中；松果腺也有此酶活性。大鼠和小鼠肥大细胞也有丰富的5-HTP 脱羧酶。尚且，它还存在于无脊椎动物的某些器官组织和诸如香蕉等一些植物果实内。

5-羟色氨酸脱羧酶被高度纯化时极不稳定，对pH和温度的变化很敏感，其活性最适pH范围为7.57~8.1。它需要磷酸吡哆醛和某些重金属离子作辅助因子，磷酸吡哆醛可由磷酸吡哆胺替代，但不能被吡哆醇或吡哆醛代替；食物中缺乏维生素B₆时，某些组织5-HT 水平明显减少；5-HTP 脱羧酶活性降低时，在体和离体试验可给以磷酸吡哆醛而恢复至正常水平。实验用重金属离子结合剂 EDTA (乙二胺四乙酸)可抑制此酶的活性；在体试验时也受苯醋酸抑制，因此先天性苯丙酮尿症患者的神经系统症状（精神痴呆，智力发育不全等）与5-HT 的形成不足有关。虽然此酶只对L-5HTP 脱羧，而不对D-异构体起作用；第7、6和2位羟化的色氨酸及其衍生物也不是它的底物，似具专一性。然而，4-HTP 也被它大量脱羧，因此人们对5-HTP 脱羧酶这个术语曾有过异议。

许多研究者还认为，5-HTP 脱羧酶与3,4-二羟基苯丙氨酸 (DOPA) 脱羧酶可能属同一种蛋白质。但也有持不同观点者，他们认为两种酶并不相同，将组织匀浆高速离心后，5-HTP 脱羧酶存在于突触体部分，而多巴 (DOPA)脱羧酶主要在可溶性部分。另外，纯化时，5-HTP 或 DOPA 脱羧作用的变化范围较大，可高达20倍；5-HTP 脱羧酶与 DOPA 脱羧酶的最适 pH 也不一致，前者 pH8.1，后者6.5；DOPA 脱羧酶可免去磷酸吡哆醛而活性不变，5-HTP 脱羧酶则不然。纯化的5-HTP 脱羧酶制备可对 DOPA 起作用，但5-HTP 却不是 DOPA 脱羧酶的底物。如此，说明这两种酶虽具甚多相似性，也确有一定的差异，它们与色氨酸羟化酶具高度专一性不同，其特异性显然较差。

3. 单胺氧化酶 单胺氧化酶 (MAO) 将5-HT 氧化脱氨为5-羟吲哚乙醛，产物进一步被乙醛脱氢酶转变为5-HIAA，这是5-HT 降解的主要途径。

单胺氧化酶和双胺氧化酶之间的含义已在逐渐消失，但其底物特异性和抑制剂的选择性曾受到一些异议。早期就曾提出过这类酶的分类标准^[5, 34]，但是，Johnston 首先描述了 MAO 分为 A、B 两型，A 型对5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺、酪胺、罂胺 (octopamine) 和色胺脱氨基；B型则代谢苯乙胺、苄胺以及多巴胺、酪胺和色胺。大鼠和小鼠脑内每种类型的 MAO 随个体发育的不同阶段发展变化^[13]。后来又得知A型中再可分出几种亚型，分别对5-HT 或酪胺特别敏感。脑内同时存在A、B型的MAO，一般说，神经系统中，A 型主要存在于交感神经末梢，B型则见于松果腺和一些其他神经组织；非神经组织也存在远较神经组织多的 MAO。可以说，这种酶也广泛分布于自然界，血中 MAO 的活性高，马、狗、猪、羊血清可氧化5-HT；兔血中 MAO 的活性发现于红细胞、白细胞中，血小板则没有 MAO活性。有些资料称某些动物种属的一定组织中，虽有 MAO 的活性，却不氧化5-HT，如猫的肝、脑和大鼠的肠。应用5-

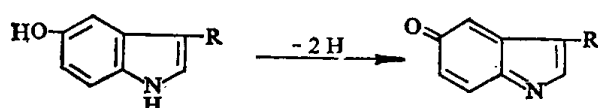
HT 作底物进行的组化研究得知, 肾中 MAO 的浓度以皮质部分最高, 近曲小管也丰富。MAO 于细胞中主要位于线粒体的膜上。

Blaschko 已综合过大部分早期关于 MAO 抑制剂的资料, 后来又有许多 MAO 抑制剂的报导, 其主要抑制剂为异烟酸酰肼的异丙基衍生物。最近有人较详细地介绍过 clorgyline 选择性抑制 A 型 MAO, deprenyl 则抑制 B 型 MAO 的情况。

经几种方法制备出可溶性的 MAO, 也能了解点关于 MAO 的结构和制备的所需条件。例如, 豌豆苗的 MAO 含铜, 也有报导称可能含有黄素蛋白 (flavoprotein), MAO 的活性还有赖于氧压, 并与其成比例。

4. 其它代谢途径 以上讨论过的三种酶并不统括 5-HT 的所有代谢过程, 以下简介若干 5-HT 的其它代谢途径。

(1) 氧化作用: 青蓝纤维蛋白溶酶 (caeruloplasmin) 按如下反应氧化 5-HT:



这个反应分两步进行, 5-HT 首先由上述酶氧化为 P-苯醌亚胺衍生物, 再由非酶系统转变为肾上腺素红样的结构 ($C_9H_8O_3N$), 而后为聚合产物。于 37°C 中, 400 微克青蓝纤维蛋白溶酶在 90 分钟内可降解一微克 5-HT。即使此酶不参予, 铜和钒也氧化 5-HT; AgNO_3 也氧化 5-HT, 并形成黑色素样的色素。另外, 此酶非但氧化 5-HT, 还氧化其它吲哚类、去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺, 但不氧化色氨酸、色胺和 5-HTP。

类癌病人血清中氧化酶活性高, 而 Wilson 病人其酶活性低。可能青蓝纤维蛋白酶对血清 5-HT 的失活是重要的; 此酶活性增高在注射 5-HT 后、怀孕、感染和瘤赘生时尤为如此。

(2) 缀合作用: 吲哚类的羟基可与葡萄糖醛酸盐 (GL) 或硫酸盐缀合, 尤其 MAO 作用途径受阻时, 可形成 5-O-葡萄糖醛酸苷色胺和 5-HT-O-硫酸盐; 当大鼠预先用 pargyline 处理后, 静脉内注射 ^{14}C -5-HTP, 发现脑内 ^{14}C -5-HT 大约 8% 以 5-HT-O-硫酸盐形式出现⁽⁴⁸⁾。5-HT 氧化脱氨为 5-羟吲哚乙醛后, 尚可逆性地转变为 5-羟吲哚乙醇, 后者也发生上述两种缀合。5-HIAA 的一些其它衍生物和葡萄糖醛酸苷缀合物也在尿中发现, 尤其在类癌患者中, 这种病人 5-HIAA 也以一种硫酸酯形式排泄。如果施以 MAO 抑制剂, 即增加 5-O-硫酸色胺的排泄; 离体试验也证实, 大鼠肝匀浆在 Mg^{2+} 、ATP 和 SO_4^{2-} 参予下, 可通过一定的硫酸酯酶水解而形成 5-O-硫酸色胺。

(3) O-甲基化作用: 在松果腺中, 5-HT 的羟基可能被甲基化, 以形成甲氧基。后来发现确有羟基吲哚-O-甲基转移酶的存在, 此酶需要 δ -腺苷甲硫氨酸, 且在 5-HT 氮位乙酰化酶参予下, 形成 5-甲氧-N-乙酰色胺 (melatonin, 褪黑激素); 此酶与 MAO 共同作用, 尚可将 5-HT 代谢形成 5-甲氧基吲哚醋酸。用质谱分析, 证实大鼠下丘脑内有 5-甲氧色胺和褪黑激素存在⁽²³⁾。这些化合物甚至存在于松果腺摘除的动物中, 也可在脑内形成。

(4) N-甲基化和 N-乙酰化: 以上已粗略提到松果腺中存在 N-乙酰化酶和 N-乙酰