

第十九章 肝的生物化学

Chapter 19

Biochemistry of Liver

本章要求

1. 熟悉肝在物质代谢中的作用
2. 掌握肝生物转化的概念、第一相反应类型和第二相反应类型
3. 掌握胆汁的概念、初级胆汁酸生成、次级胆汁酸生成和肠肝循环
4. 掌握胆色素的概念、胆红素的生成和运输、胆红素在肝细胞内的代谢、胆红素在肠道中的变化、血清胆红素与黄疸的概念

第一节 肝的物质代谢作用

一、肝在糖代谢中的作用

1. 肝细胞通过糖原合成、分解和糖异生维持血糖浓度恒定；
2. 肝细胞将过多糖转变为三酰甘油，维持血糖浓度恒定。

二、肝在脂肪代谢中的作用

1. 肝细胞分泌的胆汁可促进脂类的消化吸收；
2. 肝细胞合成内源性三酰甘油、胆固醇和磷脂；
3. 肝细胞脂肪酸氧化产生酮体供肝外利用；
4. 合成VLDL和初生态HDL，运输脂类。

三、肝在蛋白质代谢中的作用

1. 合成白蛋白，维持血浆渗透压。正常人每天约合成12g，是肝合成白蛋白能力的1/3。
2. 合成血浆蛋白质中的多种凝血因子，如纤维蛋白原，凝血酶原，凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ
3. 胎肝细胞合成甲胎蛋白，出生后停止合成，肝癌细胞可合成。
4. 蛋白质分解的主要场所
5. 处理氨基酸及其代谢产物的重要器官

四、肝在维生素代谢中的作用

1.胆汁酸盐协助脂溶性维生素吸收

2.贮存维生素（A、E、K及B₁₂等）

3.直接参与多种维生素的代谢过程(VitA原, Vit PP, 泛酸, VitB₁和 VitD)

五、肝具有灭活激素作用

类固醇激素、肾上腺素、甲状腺素、胰岛素和雌激素在灭活。肝功障碍时雌激素水平高，出现蜘蛛痣

第二节 肝的生物转化作用

人体内经常存在一些非营养性物质，机体在将其排出体外之前需进行氧化、还原、水解和结合反应，使极性增强，易溶于水，可随胆汁或尿液排出体外，这一过程称为生物转化（**biotransformation**）。体内生物转化主要在肝进行，其次在其他组织（如肾、肠等）。

一、非营养性物质分类

内源性：如激素、神经递质及其胺类等具强烈生物活性物质，氨和胆红素等对机体有毒性的物质。

外源性：也称异源物（**xenonbiotics**），如食品添加剂、色素、药物、误食的毒物及蛋白质在肠道的腐败产物（如胺类物质）等。

二、生物转化的生理作用

1. 改造非营养性物质，使其生物学活性降低或丧失，或使有毒物质降低甚至失去其毒性。
2. 增高非营养性物质溶解度，促使其从胆汁或尿液中排出。
3. 有些物质经肝生物转化后，反而毒性增加或溶解度降低，不易排出体外。

三、肝生物转化的主要方式

第一相反应：通过氧化、还原及水解反应，使一些非营养物质由无活性转变为生物活性化合物，从这种意义讲，这些物质可称为“药物前体”“致癌剂前体”，但另一方面，被转化物质水溶性增加，生物学活性降低。

第二相反应：与葡萄糖醛酸、硫酸等极性更强的物质结合，以增加溶解度。

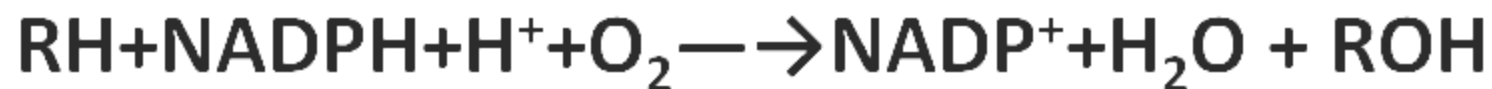
(一) 氧化反应

最常见的生物转化反应，由肝细胞内多种氧化酶系所催化。

1. 微粒体氧化酶系

细胞色素P450（**cytochrome P450s**，缩写为**CYP**），也称单加氧酶（**monooxygenase**），约 14个家族，人体组织含30～60种。

这类酶催化多种脂溶性物质接受分子氧中的一个氧原子，生成羟基化合物、环氧化合物以及其他含氧的化合物，在生物转化的氧化反应中最重要。

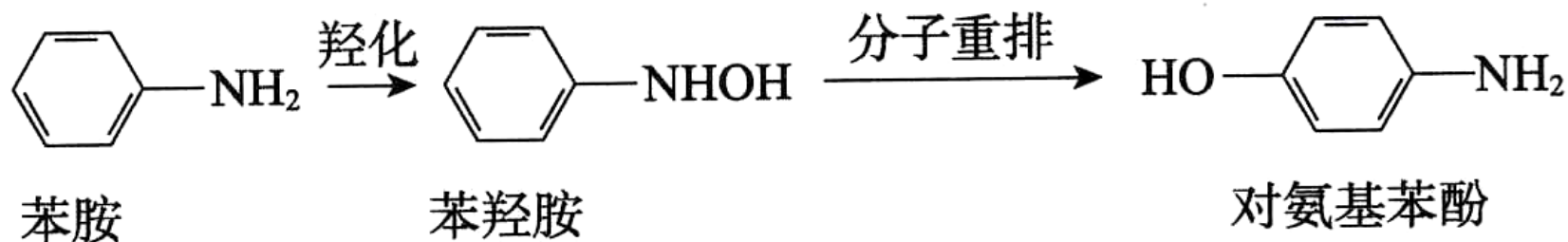


底物

氧化产物



苯胺可在N原子上加氧生成毒性更强的苯胍，后者可进一步经分子重排而生成对氨基苯酚。



芳烃加氧后可生成不稳定的环氧化合物（致癌物），进一步经分子重排而转变为酚类化合物，也可以加水形成二氢二醇类化合物，还可与谷胱甘肽形成结合物。

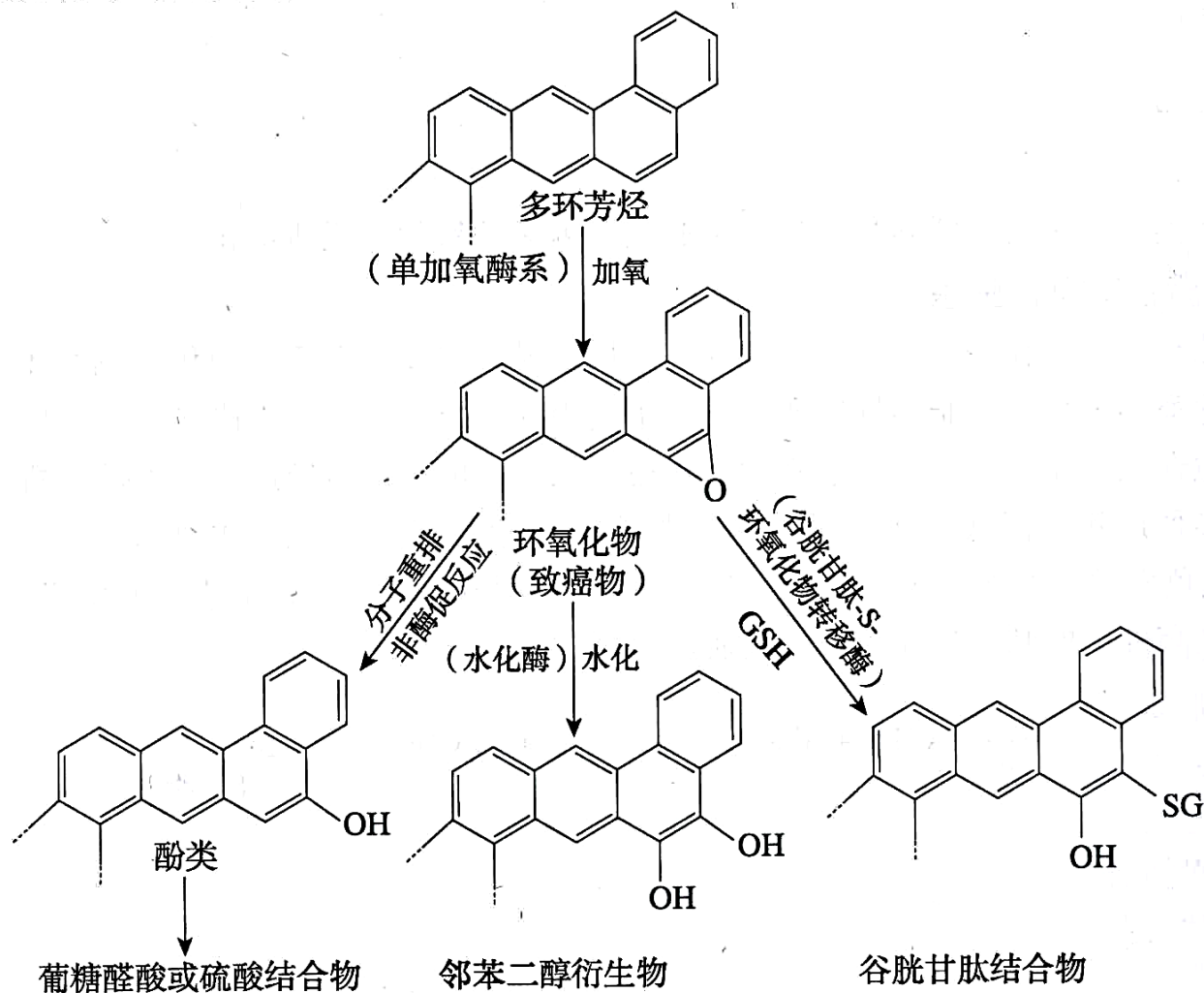
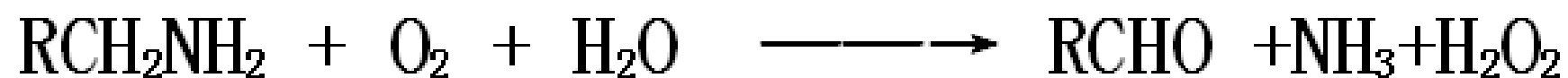


图19-2 多环香芳烃的生物转化过程

2. 线粒体单胺氧化酶系

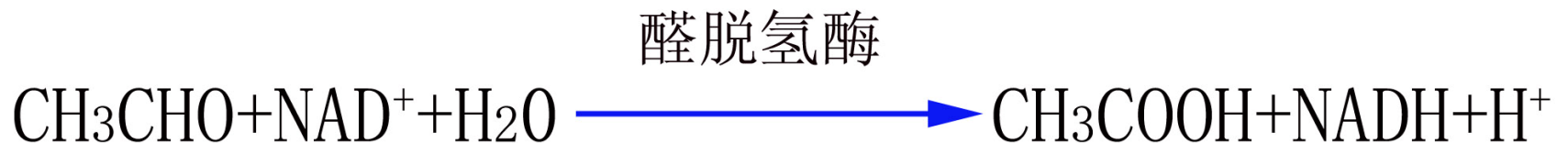
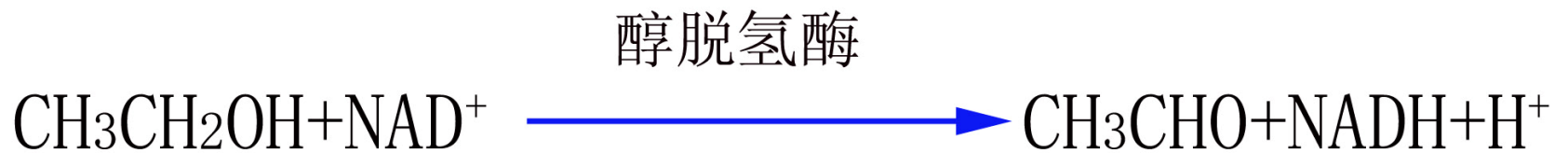
单胺氧化酶（monoamine oxidase, MAO）是一类存在于线粒体的黄素蛋白，催化胺类氧化脱氨基反应，生成相应醛类，后者进一步受细胞质中的醛脱氢酶催化脱氢而氧化成酸。主要对肠道菌产生的胺类物质，如组胺、酪胺、尸胺和腐胺等氧化。

单胺氧化酶



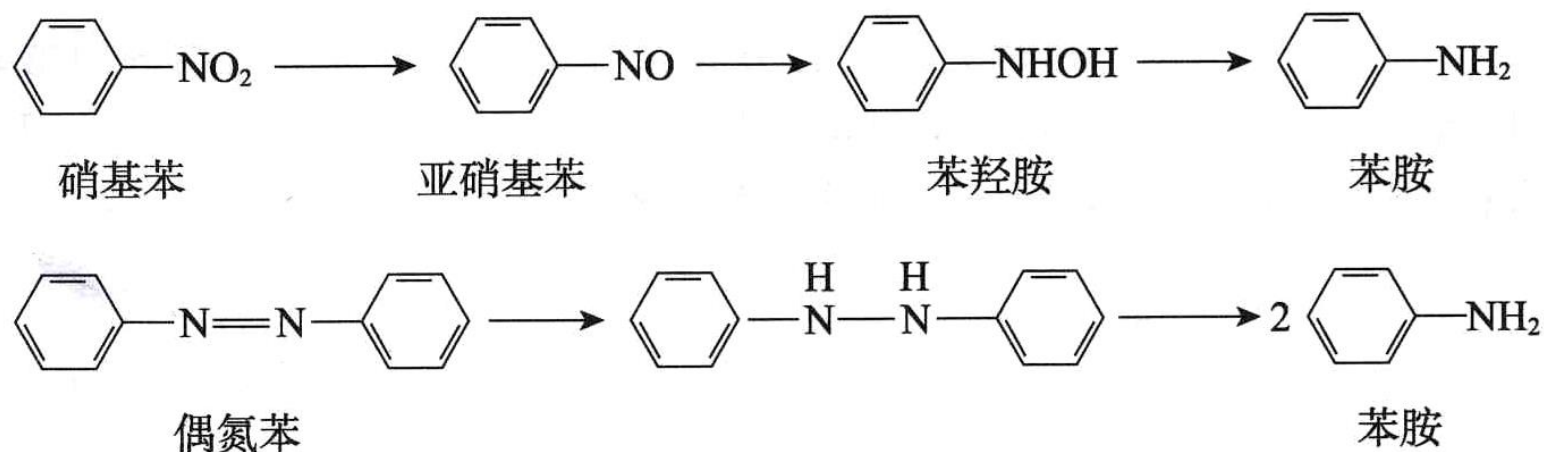
3. 细胞质中的脱氢酶系

细胞质中含有以 NAD^+ 为辅酶的醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase, ADH）和醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase, ALDH），分别使醇或醛脱氢，氧化生成相应的醛或酸类



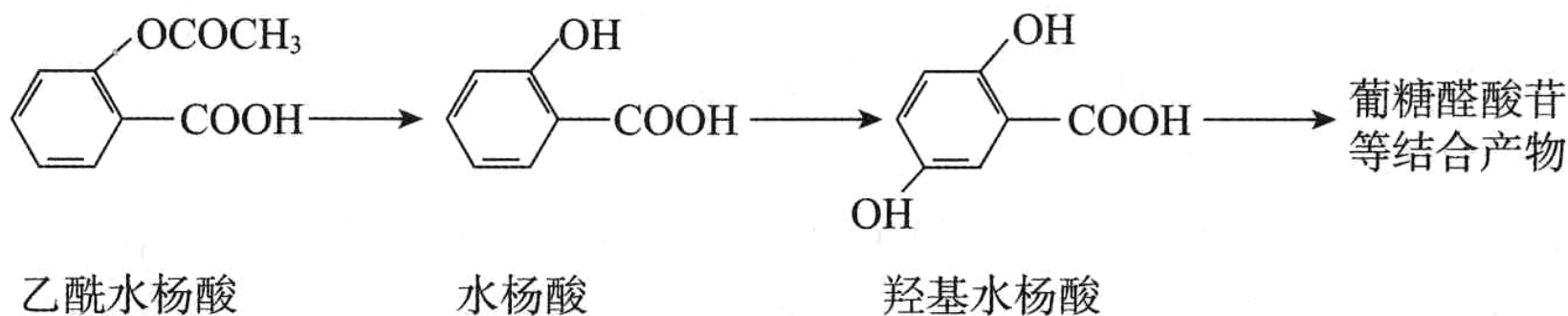
(二)还原反应

肝细胞微粒体中含有的还原酶系主要是硝基还原酶和偶氮还原酶两类，它们可接受NADPH的氢，将硝基化合物和偶氮化合物还原成胺类。



(三) 水解反应

肝细胞微粒体及细胞质中含有许多水解酶类，催化脂类、酰胺类及糖苷类化合物的水解反应，使其丧失或减弱其生物活性，通常需进一步经其他反应（特别是结合反应）才排出体外。如：阿司匹林。

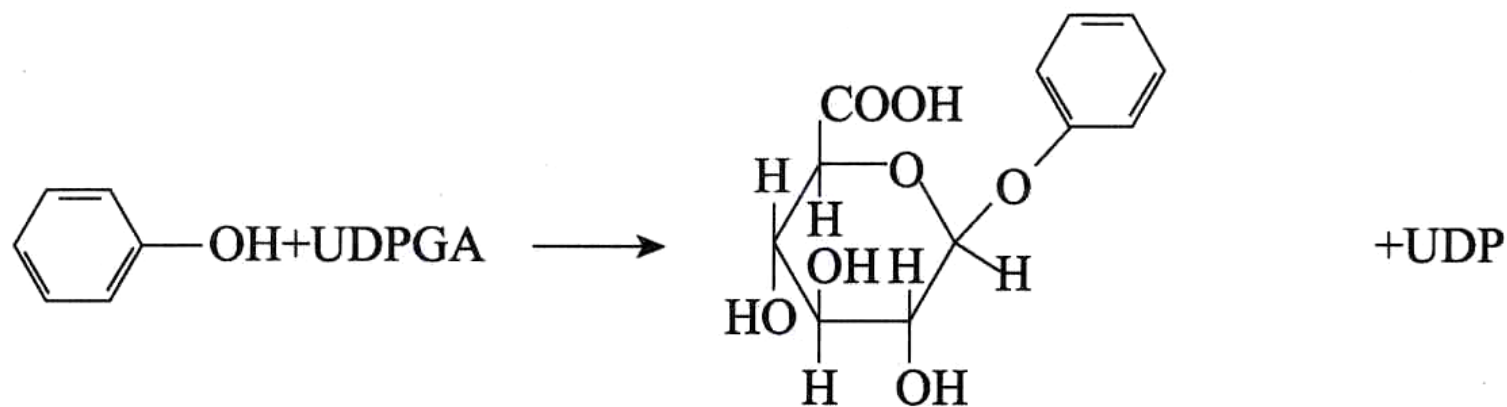


(四) 结合反应

结合反应是体内最重要的生物转化方式。含有羟基、羧基或氨基等功能基团的药物、毒物或激素可在肝细胞内与某种物质结合，从而遮盖其功能基团，增强其极性，使之失去生物学活性，增强溶解度。参加结合反应的物质有葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸、乙酰辅酶A及甲硫氨酸等。其中，葡萄糖醛酸的结合反应最为普遍。

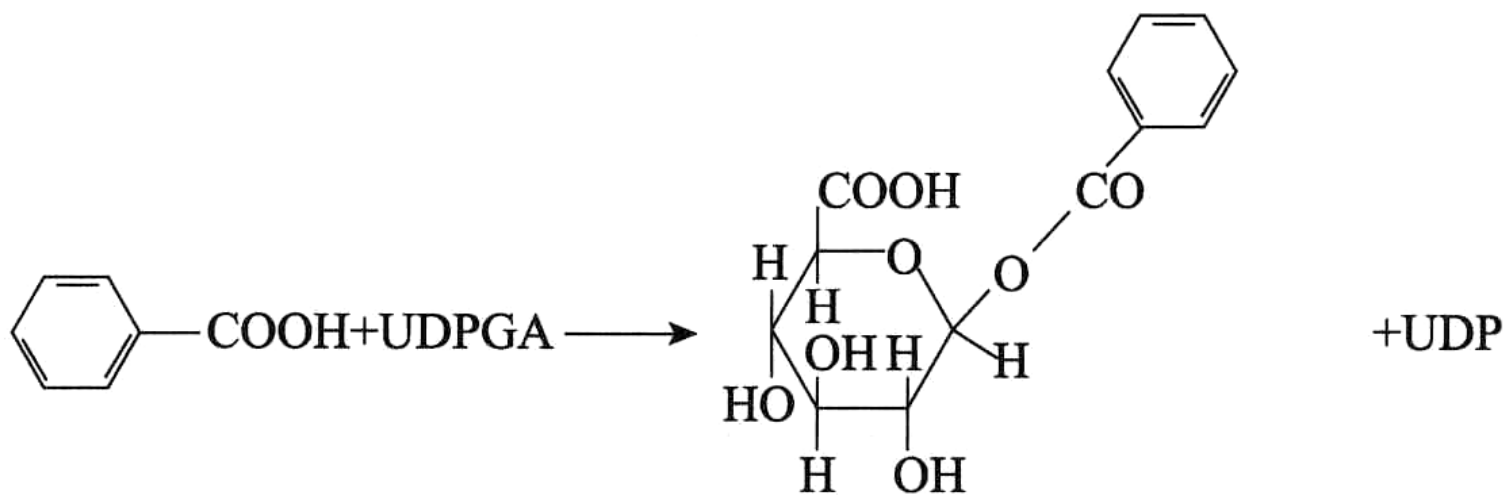
1. 葡萄糖醛酸结合

肝细胞微粒体中含有活泼的葡萄糖醛酸基转移酶，它能以尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（**UDPGA**）为供体，将葡萄糖醛酸基转移到多种含极性基团（如**OH**、**NH₂**、**COOH**、**SH**等）的化合物分子上，形成葡萄糖醛酸结合物。



苯酚

苯 β - 葡萄糖醛酸苷

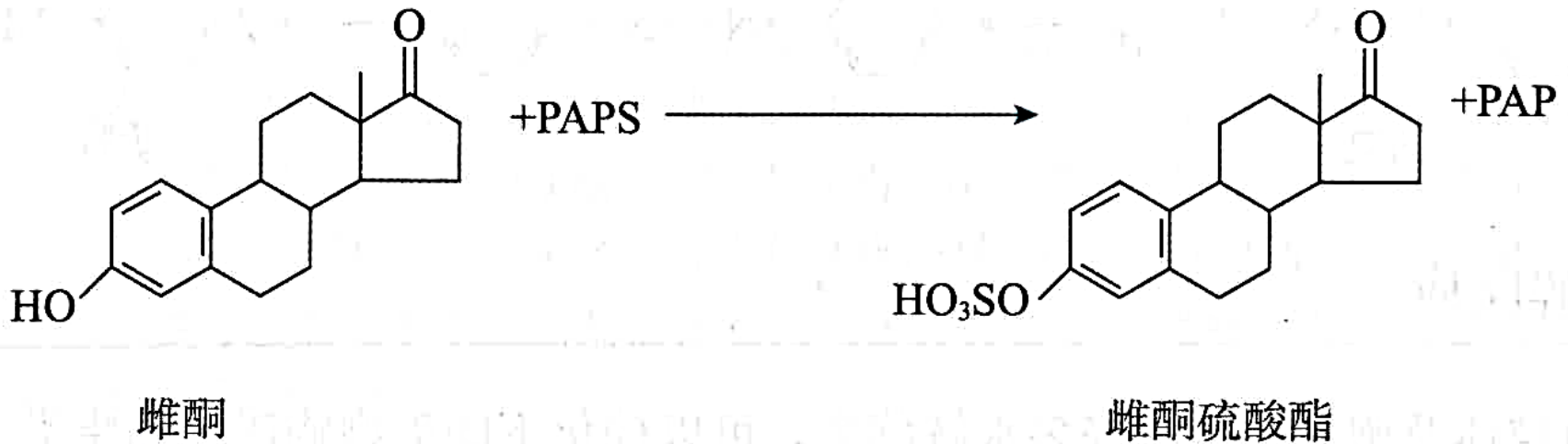


苯甲酸

苯甲酰- β 葡萄糖醛酸苷

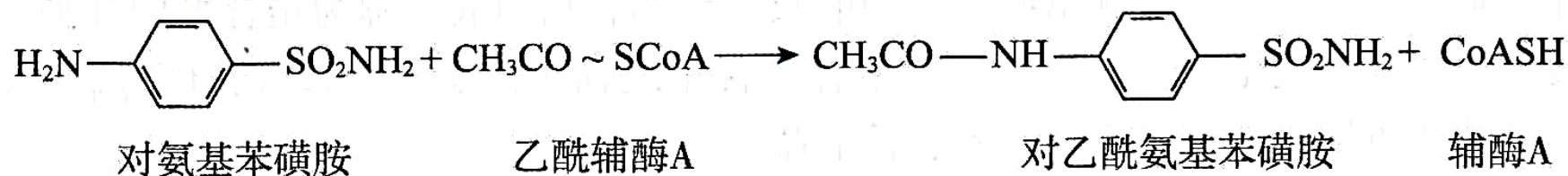
2. 硫酸结合

是一种常见的结合方式。肝细胞液中含有活泼的硫酸转移酶，它催化3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸（adenosine 3'-phosphate-5'-phosphosulphate, **PAPS**）将硫酸基转移到多种醇、酚或芳胺类物质上，形成硫酸酯类化合物。



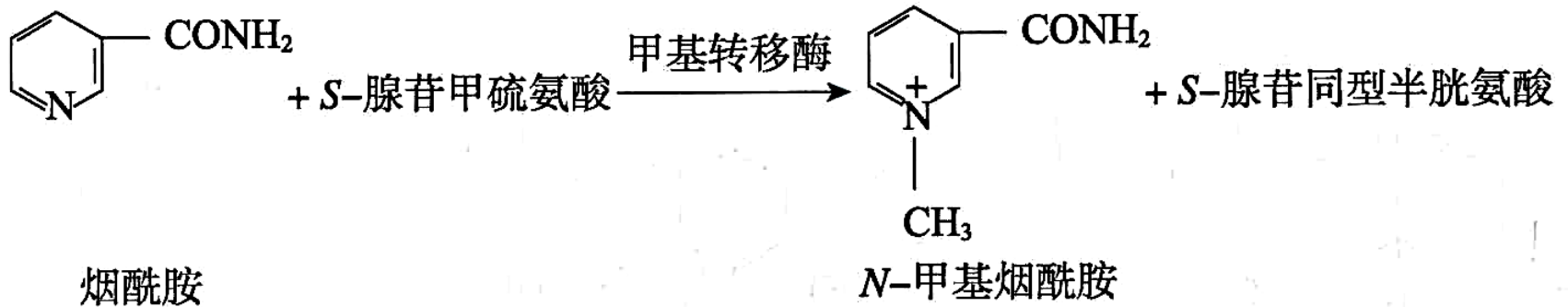
3. 酰基结合

肝细胞液中含有活泼的乙酰转移酶，可将乙酰辅酶A的乙酰基转移给芳胺化合物。例如，磺胺类药物在肝内有相当大部分就是以这种方式丧失其抑菌功能，并从尿中排出。



4. 甲基结合

肝细胞质及微粒体中有多种甲基转移酶，可将甲基从S-腺苷甲硫氨酸（SAM）转移到被结合物的羟基或氨基上，生成相应的甲基衍生物。



5.谷胱甘肽结合

谷胱甘肽（**GSH**）在肝细胞质谷胱甘肽S-转移酶催化下，可与许多卤代化合物和环氧化合物结合，生成含谷胱甘肽的结合产物。

6.甘氨酸结合

甘氨酸在肝细胞线粒体酰基转移酶的催化下，可与含羧基的外来化合物结合。

第三节 胆汁与胆汁酸代谢

一、胆汁

胆汁（**bile**）是肝细胞分泌的液体，贮存于胆囊，经胆总管流入十二指肠。正常人每天分泌量为**300~700ml**。胆汁呈黄褐色或金黄色，有苦味，比重在**1.009~1.032**之间。从肝分泌的胆汁称为肝胆汁，比重较低；进入胆囊后，因水分和其他一些成分被胆囊壁吸收而逐渐浓缩，比重增高，称为胆囊胆汁。

胆汁的主要有机成分是胆汁酸盐（**bile salt**）、胆色素、磷脂、脂肪、黏蛋白、胆固醇及多种酶类（包括脂肪酶、磷脂酶、淀粉酶及磷酸酶等）。其中，胆汁酸盐的含量最高，除胆汁酸和一些酶与消化作用有关外，其余多属排泄物。进入机体的药物、毒物、染料及重金属盐等都可随胆汁排出。

二、胆汁酸的代谢与功能

胆汁酸盐（简称胆盐，主要指胆汁酸钠盐或钾盐）是胆汁的重要成分，它们在脂类物质消化、吸收及调节胆固醇代谢方面起着重要作用。

(一) 胆汁酸的种类

胆汁酸 (**bile acid**) 是体内一大类胆烷酸的总称。

正常人胆按结构为

游离胆汁酸 (**free bile acid**)

胆酸 (**cholic acid**)

鹅脱氧胆酸 (**chenodeoxycholic acid**)

结合胆汁酸 (**conjugated bile ac**) 即游离型胆汁酸分别与甘氨酸或牛磺酸结合的产物，

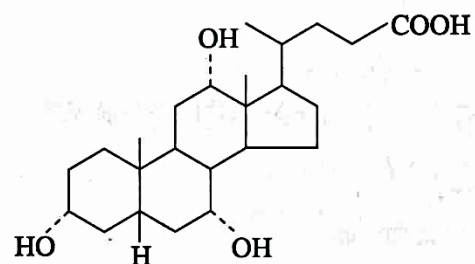
甘氨胆酸、

牛磺胆酸、

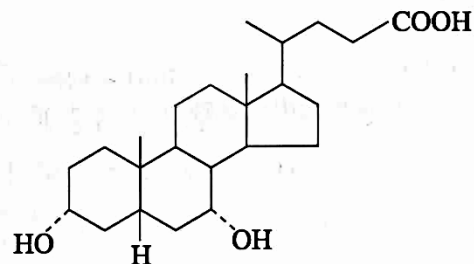
甘氨鹅脱氧胆酸

牛磺鹅脱氧胆酸

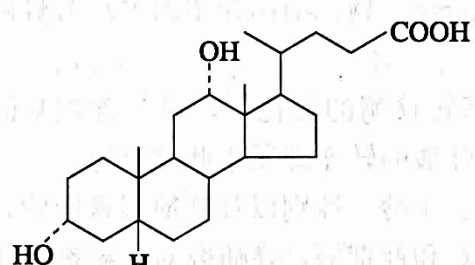
游离和结合胆汁酸 均以钠盐或钾盐的形式存在，即胆汁盐，也称胆盐。



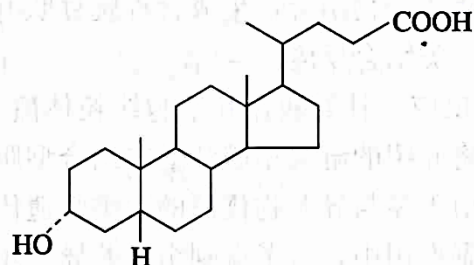
胆酸



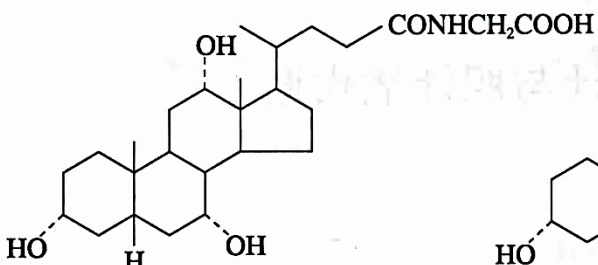
鹅脱氧胆酸



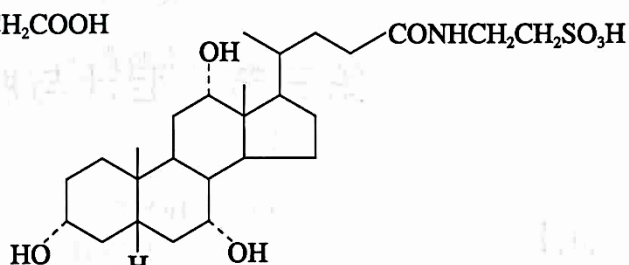
脱氧胆酸



石胆酸



甘氨酸胆酸



牛磺胆酸

图 19-3 胆汁酸的结构式

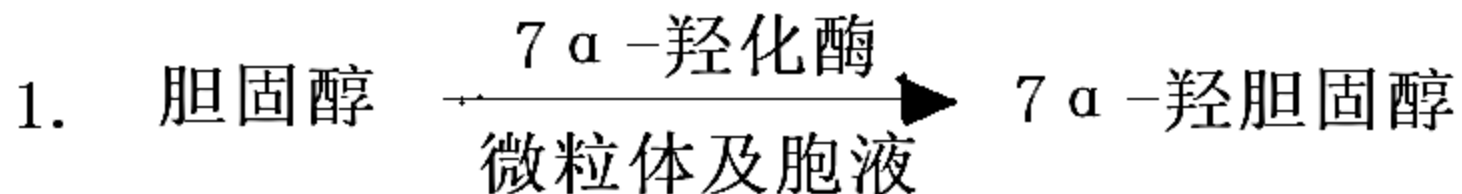
图19-3 胆汁酸的结构式

(二) 初级胆汁酸的生成

原料：胆固醇

部位：微粒体及细胞质

反应：



2. 3α (3β -羟基 \rightarrow 3酮 \rightarrow 3α -羟基) 及 12α -羟化，加氢还原最后经侧链氧化断裂，并与辅酶A结合形成胆酰辅酶A。

3. 或未进行12 α -羟化则形成鹅脱氧胆酰辅酶A。

4. 两者再经加水，辅酶A被水解则分别形成胆酸与鹅脱氧胆酸。

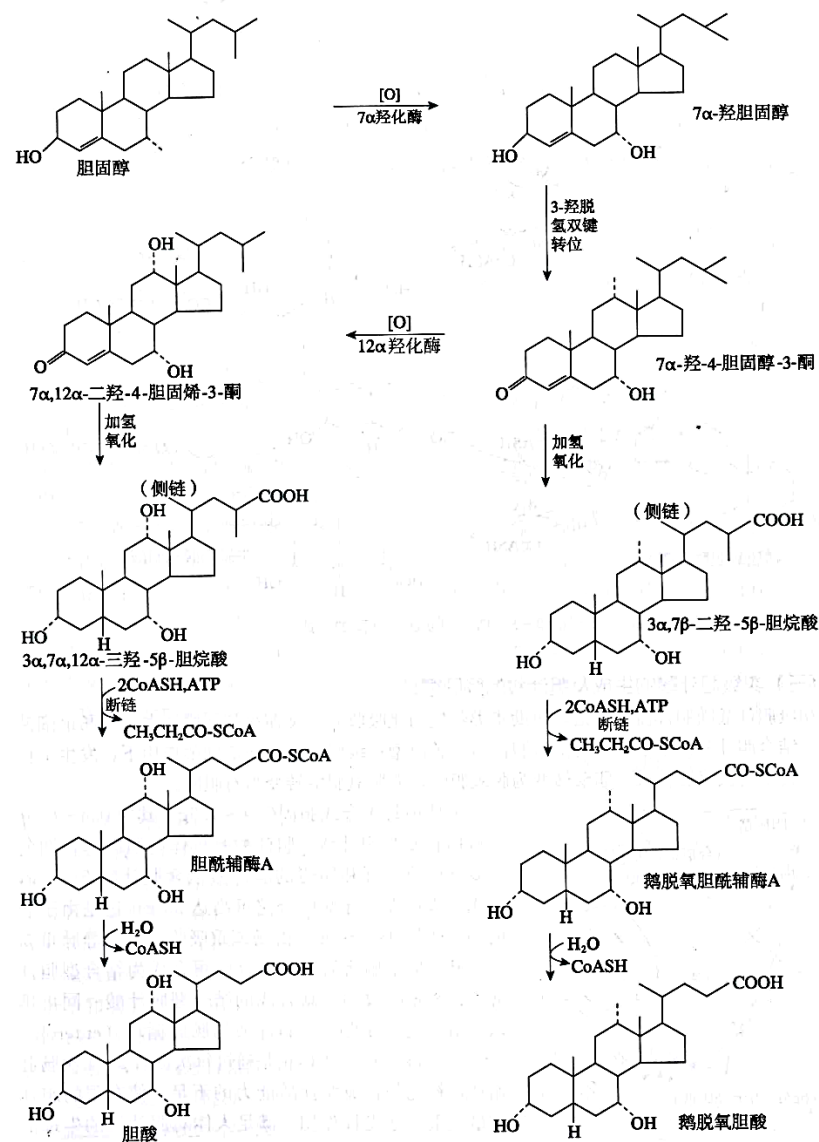


图19-4 游离型初级胆汁酸的生成

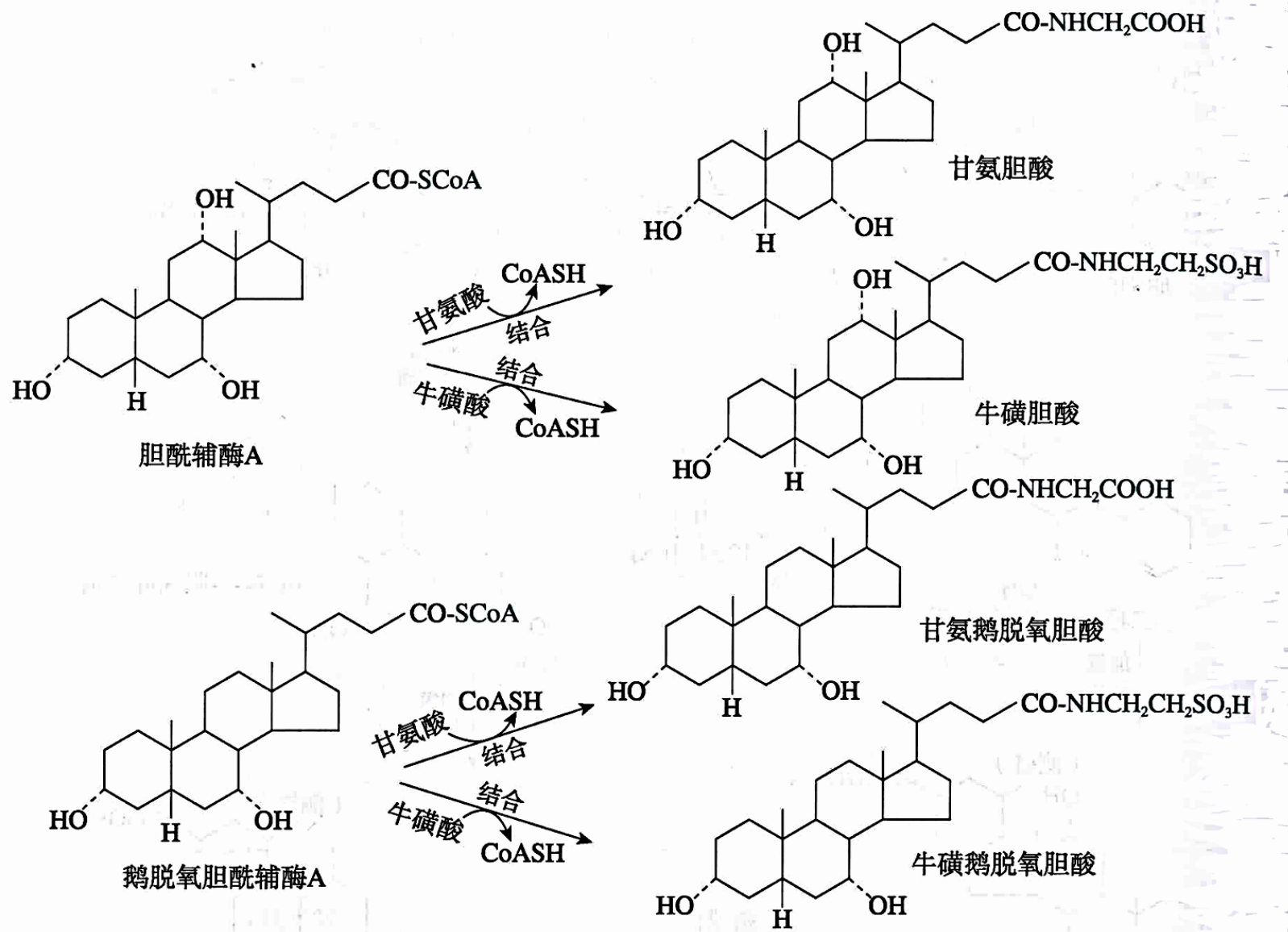


图19-5 结合型初级胆汁酸的生成

胆汁酸合成的调节：

1. 胆固醇7 α -羟化酶是胆汁酸生成的调节酶。

影响因素：

胆汁酸的反馈抑制；

胆固醇7 α -羟化酶也是一种单加氧酶，维生素C、皮质激素、生长激素可促进其羟化反应。

2. 甲状腺素通过激活侧链氧化的酶系，促进胆汁酸合成。

(三) 次级胆汁酸的生成

初级胆汁酸随胆汁流入肠道，在小肠下端和大肠受肠道细菌作用，结合胆汁酸经水解变为游离胆汁酸。

初级游离胆汁酸在肠道细菌作用下，发生7 α -脱氧，转变为次级胆汁酸。胆酸转变为脱氧胆酸，鹅脱氧胆酸转变为石胆酸。

（四）胆汁酸的肠肝循环

正常人每天胆汁酸的分泌可高达**30 g**，这是由于肠内胆汁酸**98%~99%**由肠道重吸收，经门静脉重新回到肝。

肝细胞将肠道重吸收的游离型胆汁酸再合成为结合型胆汁酸，并将重吸收的及新合成的结合型胆汁酸一同再排入肠道，这一过程称为胆汁酸的肠肝循环（**enterohepatic circulation**）。

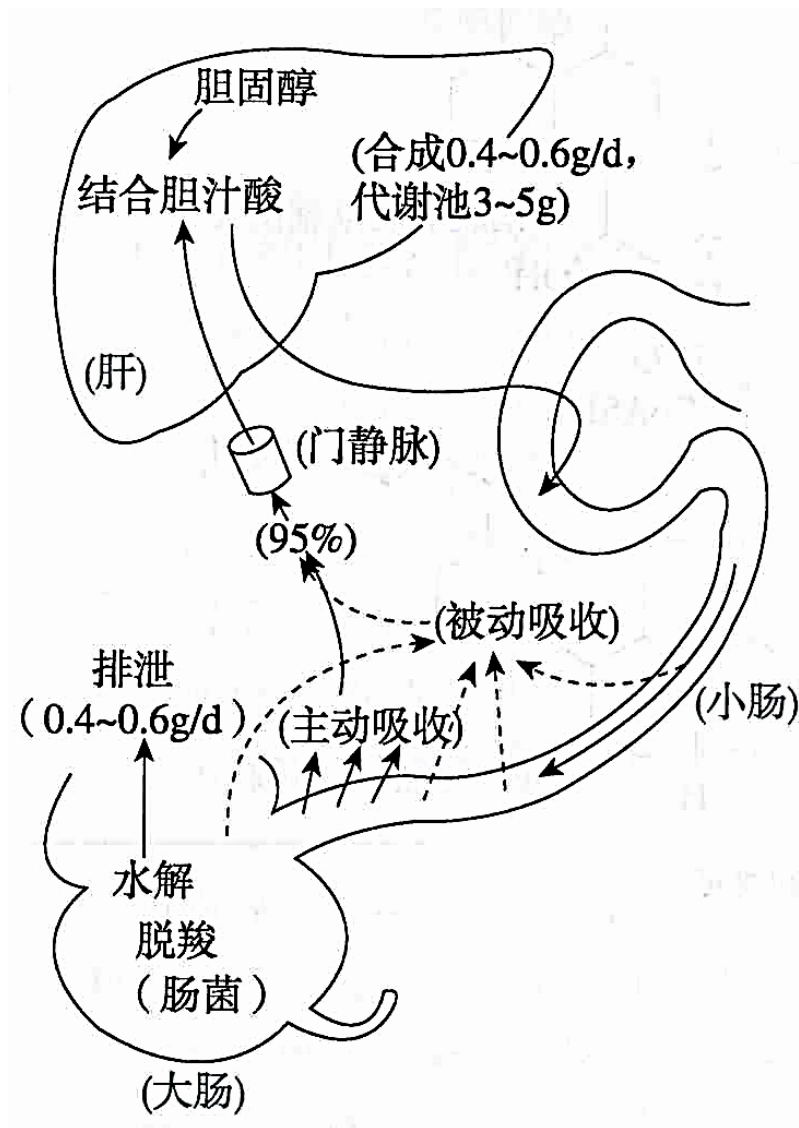


图19-6 胆汁酸的肠肝循环

第四节 胆色素代谢与黄疸

胆色素（**bile pigment**）是铁卟啉化合物在体内分解代谢的主要产物，包括：

胆红素（**bilirubin**）

胆绿素（**biliverdin**）

胆素原（**bilinogen**）

胆素（**bilin**）。

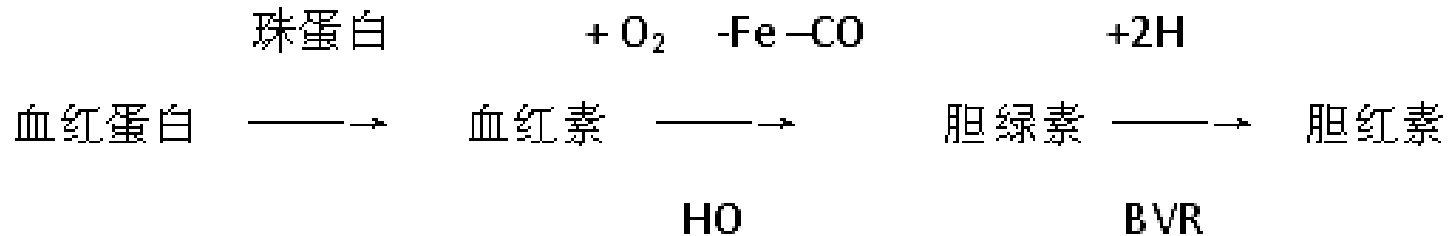
正常时主要随胆汁及粪便排出，胆红素是人胆汁的主要色素，呈橘黄色。胆色素代谢异常时可导致高胆红素血症——黄疸。

一、胆红素的生成与转运

（一）胆红素的来源

体内含铁卟啉的化合物有血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素、过氧化氢酶及过氧化物酶等。正常成人每天产生**250~350 mg**胆红素，其中**70%以上**来自衰老红细胞中血红蛋白的分解。

(二) 胆红素的生成过程



1. HO : hemeoxygenase, 血红素加氧酶, 存在于单核吞噬系统细胞微粒体, 是血红素氧化和胆红素形成的调节酶。

2. BVR : biliverdin reductase, 胆绿素还原酶, 存在于细胞质内。

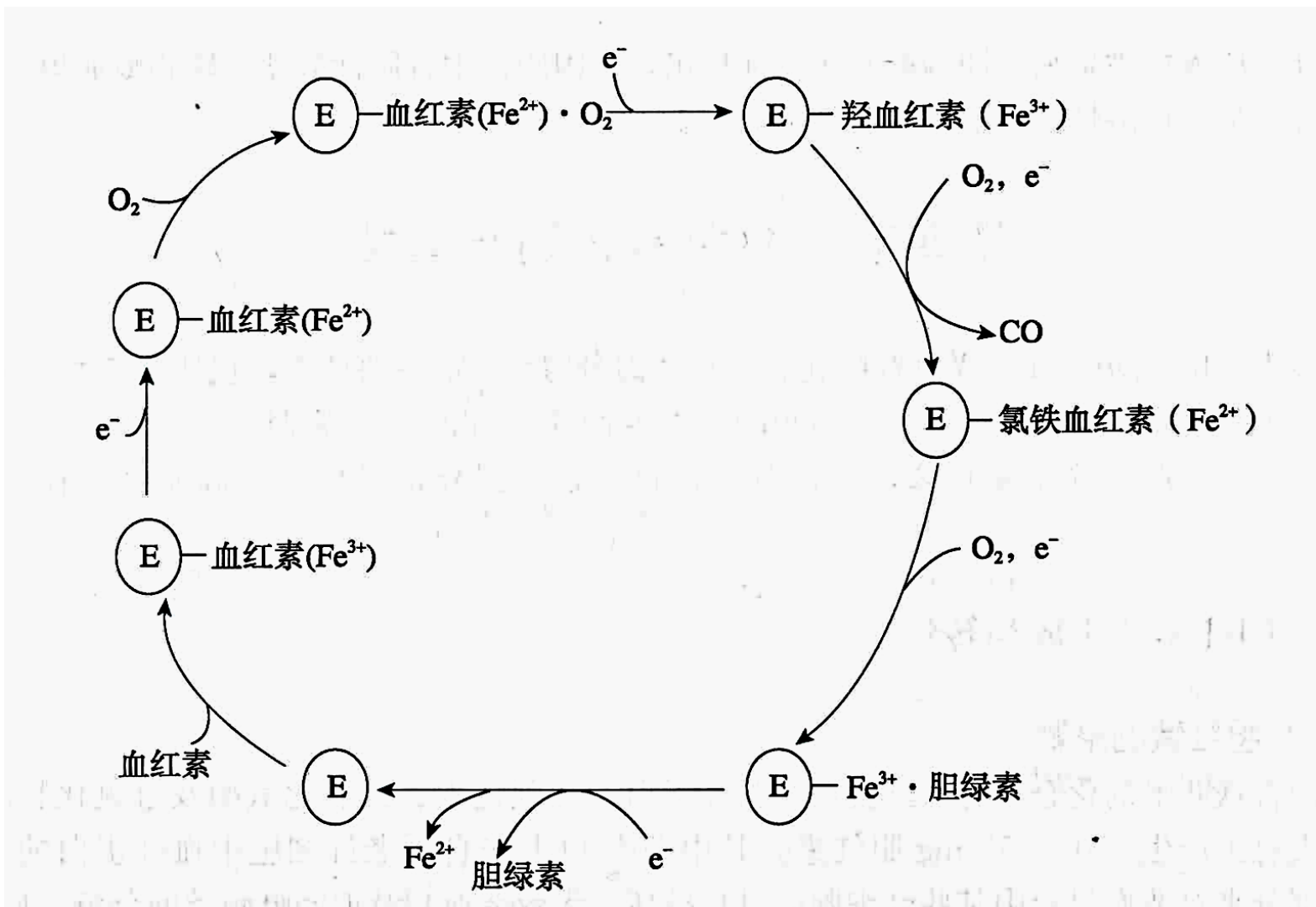


图19-7 血红素加氧酶催化血红素分解的机制

(三) 胆红素在血中的转运

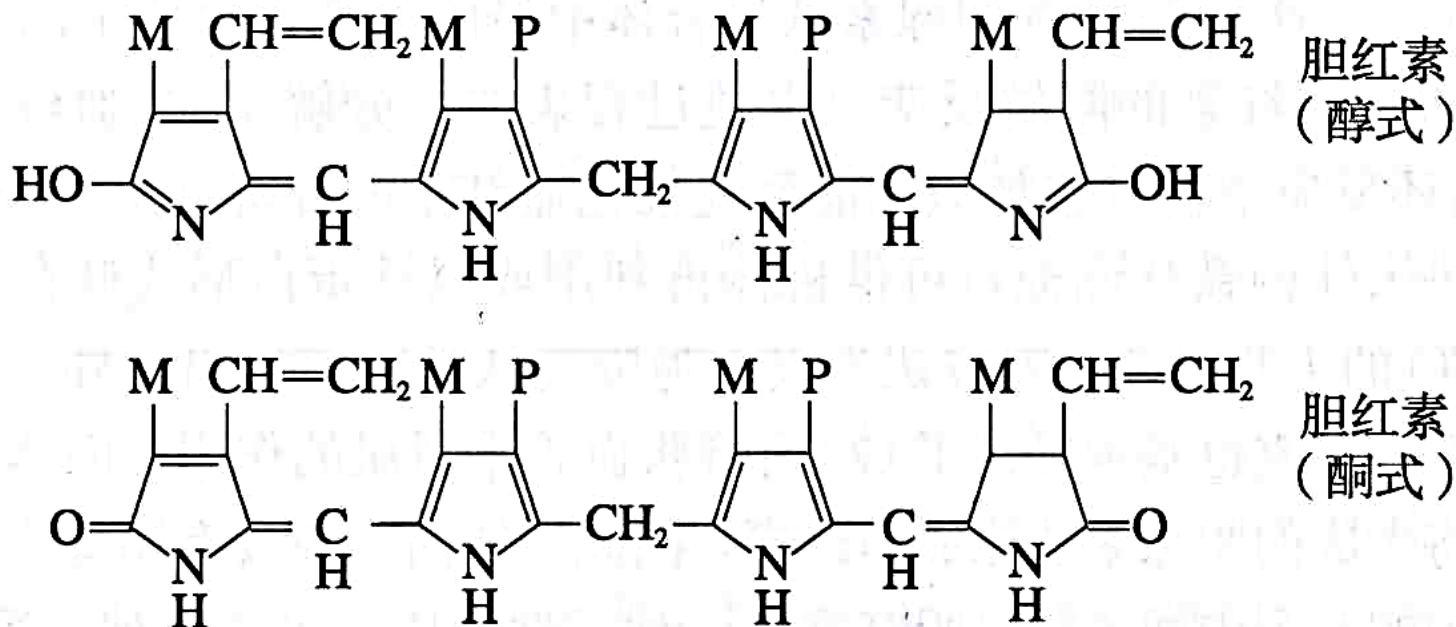
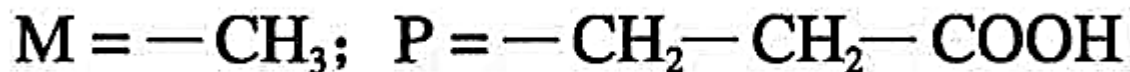


图19-8 胆红素的醇式及酮式结构



二、胆红素在肝细胞内的代谢

（一）肝细胞对胆红素的摄取

胆红素被载体蛋白结合后，摄入肝细胞内即以“胆红素-Y蛋白”（或“胆红素-Z蛋白”）的形式被运送至滑面内质网。

（二）胆红素在肝中的结合

在葡萄糖醛酸基转移酶（**glucuronyl transferase**）的催化下，胆红素与载体蛋白脱离，与葡萄糖醛酸以酯键结合，生成葡萄糖醛酸胆红素。

直接胆红素（**direct reacting bilirubin**）或结合胆红素：与葡萄糖醛酸结合的胆红素

间接胆红素（**indirect reacting bilirubin**）或游离胆红素：未与葡萄糖醛酸结合的胆红素

三、胆红素在肠中的转变

直接胆红素随胆汁排出，进入十二指肠，自回肠末端起，在肠道细菌的作用下，脱去葡萄糖醛酸基，再逐步被还原成中胆红素原（**mesobilirubinogen**）、粪胆素原（**stercobilinogen**）及*d*-尿胆素原（**d-urobilinogen**），统称胆素原。

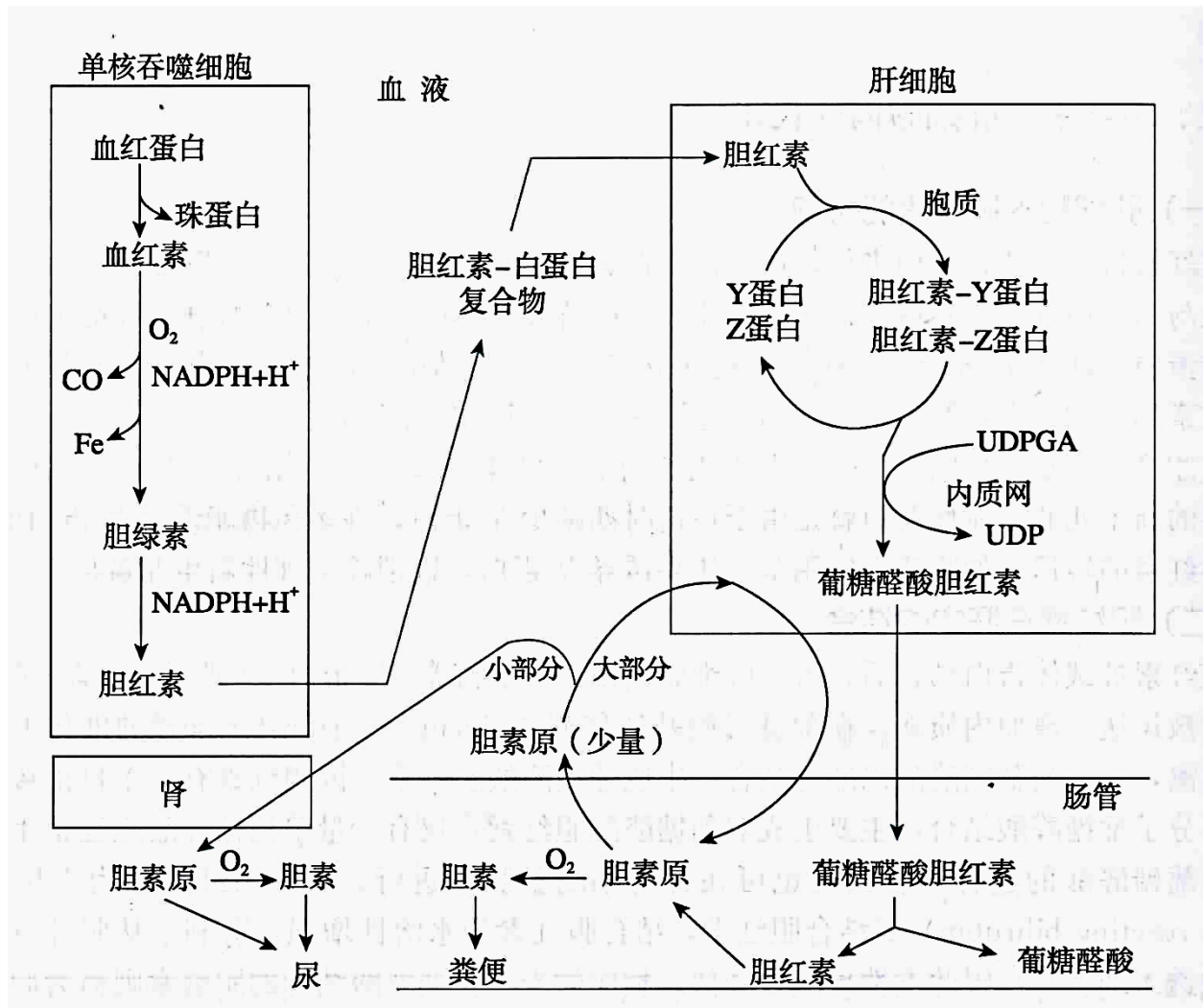


图19-9 胆红素的形成及胆素原的肠肝循环

四、血清胆红素与黄疸

间接胆红素与重氮试剂反应（血清凡登白试验）缓慢。

直接胆红素却可与重氮试剂直接、迅速起颜色反应。

表 19-1 直接胆红素与间接胆红素的区别

性质	直接胆红素（结合胆红素）	间接胆红素（游离胆红素）
与葡糖醛酸结合	结合	未结合
与重氮试剂反应	迅速、直接反应	慢或间接反应
水中溶解度	大	小
经肾随尿排出	能	不能
通透细胞膜对脑的毒性作用	无	大

正常人由于胆色素正常代谢，血清中胆红素含量很少，其总量为 $0.1\sim 1.0\text{ mg/d}$ 。其中间接胆红素约占 $4/5$ ，余为直接胆红素。凡能引起胆红素生成过多，或使肝细胞对胆红素摄取、结合、排泄过程发生障碍的因素，均可使血中胆红素浓度升高，称高胆红素血症。

胆红素在血清中含量过高，则可扩散入组织，组织被染黄，称作黄疸（jaundice）。

临床黄疸分为三类

- 1.溶血性黄疸（肝前性黄疸）：**红细胞大量破坏，在肝巨噬细胞内生成胆红素过多，超过肝摄取、结合与排泄的能力所致黄疸。
- 2.阻塞性黄疸（肝后性黄疸）：**因胆汁排泄受阻，使小胆管或毛细胆管内压力增高而破裂，胆汁中的直接胆红素逆流入血所致黄疸。
- 3.肝细胞性黄疸（肝源性黄疸）：**肝细胞受损害，处理与排泄胆红素的能力降低所致。

表 19-2 各种黄疸时血、尿、粪的改变

指标	正常	溶血性黄疸	肝细胞性黄疸	阻塞性黄疸
总量	<1 mg/dl	>1 mg/dl	>1 mg/dl	>1 mg/dl
结合胆红素	0~0.8 mg/dl		↑ ↑	↑ ↑
游离胆红素	<1 mg/dl	↑ ↑	↑	
尿胆红素	—	—	++	++
尿胆素原	少量	↑	升高或正常	↓
尿胆素	少量	↑	升高或正常	↓
	正常	深	变浅或正常	完全阻塞时陶土色

思考题

1. 如果肝病患者出现餐后高血糖、厌油腻、夜盲症及蜘蛛痣等症状，生物化学机制是什么？
2. 什么是生物转化？试述其反应类型及影响因素。
3. 简述肝单加氧酶的分类及其在生物转化中的作用。
4. 简述酒精对肝细胞损伤的生物化学机制。
5. 何谓黄疸？试说明三种黄疸产生的原因及生化改变。