

Chapter 17

肝脏的生物化学

Biochemistry of Liver

生化与分子生物学教研室

蚌埠医学院

Major Object

[教学时数] 4学时

[掌握内容]: 肝脏生物转化作用的概念、生物学意义，肝脏生物转化的一般反应过程（一相、二相反应）及其第一相反应所需的酶类，重要的结合反应和结合剂。胆汁酸的来源、种类，初级胆汁酸的生成，次级胆汁酸的生成和肠肝循环。胆色素的来源、血中运输、肝内转变、结合胆红素在肠道中的变化及胆色素的肠肝循环。

[熟悉内容]: 生物转化的影响因素。胆汁酸合成过程概要。血清胆红素与黄疸。

[了解内容]: 肝脏在物质代谢中的作用。

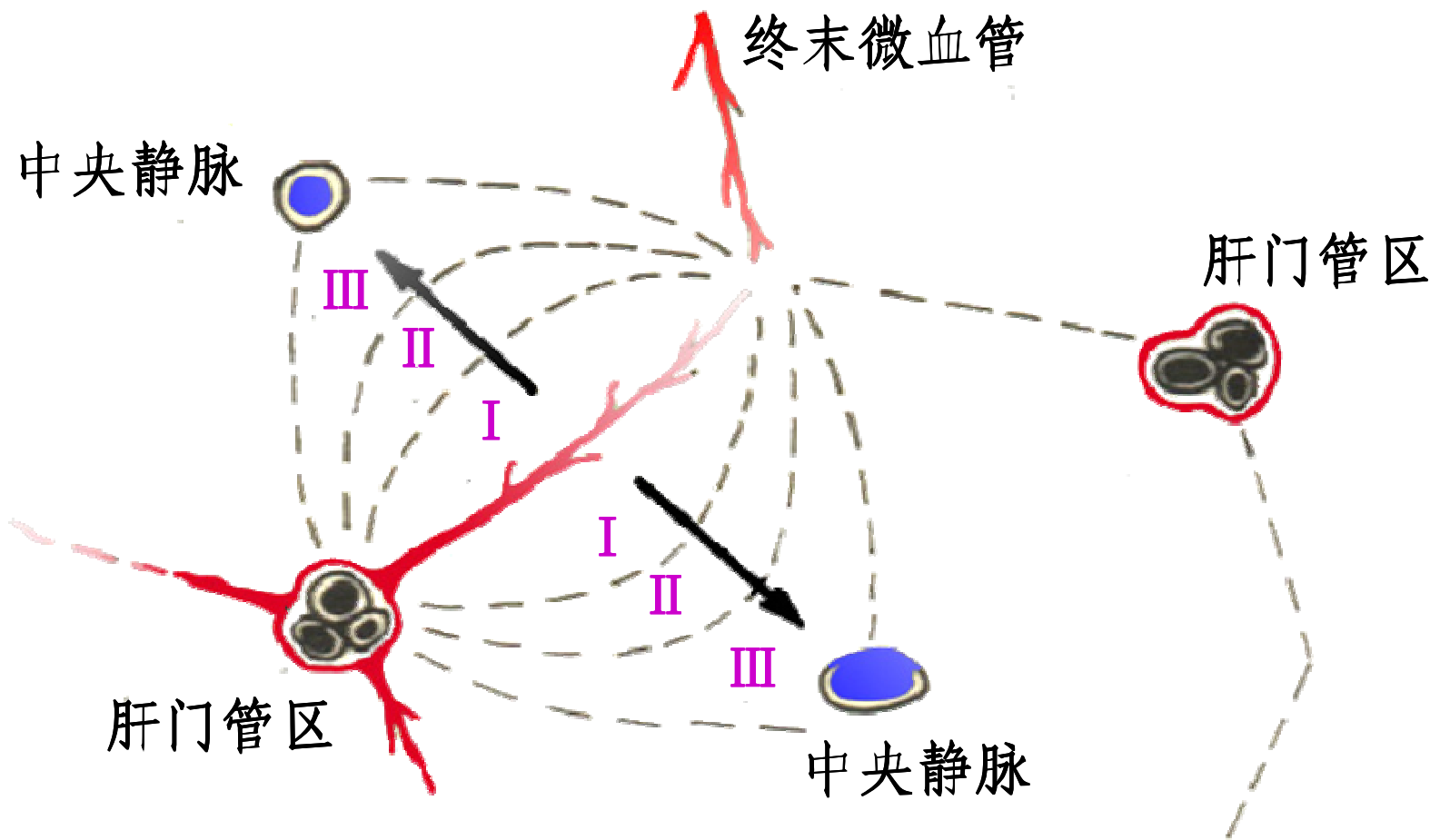
[自学内容]: 黄疸的分型。

概述

- 成人肝组织重约1500g，占体重的2.5%，是人体最大的腺体。
- 不同部位的肝细胞获得的氧和营养物质具有差异，形成肝细胞结构与功能的异质性 (heterogeneity)。
- 双重血液供应：门静脉、肝动脉
- 双重排泄去路：肝静脉、胆道 (P366)

- 以**终末微血管**为中轴，将肝小叶中的肝细胞分为三条带：
- **I带**：(门管周带)是终末微血管周围的肝细胞，这些肝细胞从血液中**获取氧和营养物质最充足**。
- **III带**：(小叶中心带)是接近中央静脉的肝细胞，其**营养条件最差**。
- **II带**：介于两者之间。

(P366)



肝细胞分带示意图
箭头表示血流方向

肝细胞物质代谢的区域化

(P366)

I 带	III 带	I 带	III 带
葡萄糖的释放	葡萄糖的摄取	氨基酸的利用	解氨毒作用
糖原分解	糖原生成	氨基酸转化为糖	
糖异生作用	糖酵解	氨基酸分解	
	脂类生成	从氨基酸氮生成尿素	从氨氮生成尿素
氧化供能代谢		氧化保护作用	生物转化作用
脂肪酸的氧化		胆汁酸排泄	
三羧酸循环		胆红素排泄	
氧化呼吸链			

第一节 肝在物质代谢中的作用

第二节 肝的生物转化作用

第三节 胆汁与胆汁酸的代谢

第四节 胆色素的代谢与黄疸

第一节 肝在物质 代谢中的作用

肝在下列物质代谢中起重要作用：

糖代谢

脂类代谢

蛋白质代谢

维生素代谢

激素代谢

一、肝在糖代谢中的作用：

(P366)

肝脏对糖代谢的主要作用在于维持血糖浓度的恒定。尤其是大脑和红细胞的能量供应。

- 1.合成、储存糖原。
- 2.糖原分解、氧化供能。
- 3.糖异生作用。
- 4.磷酸戊糖通路。
- 5.将其它己糖转变成葡萄糖。

III带为糖酵解的主要区域，**I**带为糖异生、糖原合成和分解的主要场所。

不同营养状态下肝内的糖代谢作用：

- 饱食状态：

肝糖原合成 ↑ ；

过多糖则转化为脂肪，以VLDL形式输出。

- 空腹状态：

肝糖原分解 ↑ 。

- 饥饿状态：

以糖异生为主；

脂肪动员 ↑ → 酮体合成 ↑ → 节省葡萄糖。

二、肝在脂类代谢中的作用：

(P367)

肝脏在脂类的消化、吸收、合成和运输中均起重要作用。

- 消化吸收

分泌胆汁，其中胆汁酸为脂类消化吸收所必需。

- 合成

脂肪酸、甘油三酯、酮体、胆固醇、磷脂。

- 分解

脂肪酸的 β 氧化、胆固醇的降解与排泄、LDL的降解。

- 运输

合成与分泌 VLDL; HDL; apo C II、LCAT。

三、肝在蛋白质代谢中的作用： (P367)

1.蛋白质合成与分解活跃，肝Pr半寿期仅为10天（肌肉Pr为180天）。

2.血浆蛋白质的合成、分泌和清除。肝合成和分泌多种血浆蛋白质(清蛋白从合成到分泌仅需20~30min)。

3.合成凝血因子。

4.清除血氨及胺类，合成尿素。血氨过高可引起神经系统症状。

5.氨基酸的脱氨基、脱羧基、脱硫、转甲基等（支链氨基酸除外）。

四、肝在维生素代谢中的作用： (P368)

1. 维生素的储存：A、E、K、B₁₂。
2. 维生素的运输：视黄醇结合蛋白的合成，Vit D结合蛋白的合成。
3. 维生素的转化：D₃ → 25-(OH)-D₃

维生素K参与肝合成凝血因子II、VII、IX、X。

水溶性维生素→辅酶的组成成分：

B₁→TPP、PP →NADN⁺和ADP⁺、

B₆ →磷酸吡哆醛、泛酸→CoASH。

五、肝在激素代谢中的作用：

(P369)

激素的灭活——指多种激素在发挥调节作用后，主要在肝中转化、降解和失去活性称之。如类固醇激素与肝内PAPS结合灭活。

肝功能严重障碍→激素灭活功能↓ →体内雌激素、醛固酮、抗利尿激素等水平↑ →小血管扩张（蜘蛛痣、肝掌），水、钠潴留。

第二节 肝脏的生物

转化作用

(P369)

一、生物转化的概念(Biotransformation):

机体将内源性和外源性非营养物质进行代谢转变，使其溶解度增加，易随胆汁或尿液排出体外。

大多数非营养物质经生物转化后生物学活性降低或消除(灭活作用)、或使有毒物质的毒性减低或消除(解毒作用)，但也有转化后活性或毒性增强、溶解度降低的。**肝脏**是生物转化的主要器官。

非营养物质:

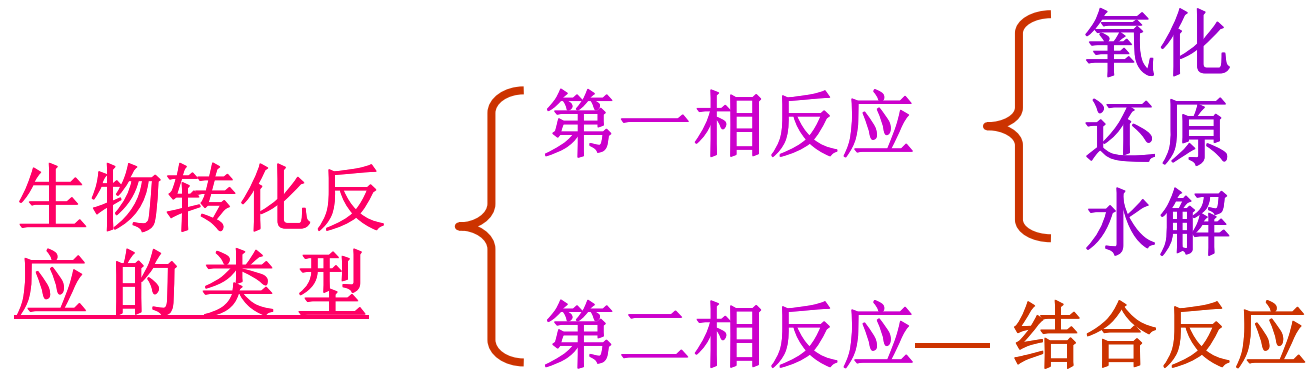
(P369)

内源性: 激素、神经递质和其他胺类等一些对机体具有强烈生物学活性的物质，以及氨、胆红素等对机体有毒性的物质。

外源性: 人体接触到的外来化学物质，如食品添加剂、色素和药物等，及肠道细菌腐败产物。

二、生物转化反应的主要类型：

(P370)



- * 某些物质经过第一相反应即可顺利排出体外。
- * 某些物质即使经过第一相反应后，极性改变仍不大，还必须与某些极性更强的物质结合，即进行第二相反应，才能最终排出。

(一) 氧化反应（最多见）：

(P370)

1、微粒体依赖P₄₅₀的加单氧酶系：

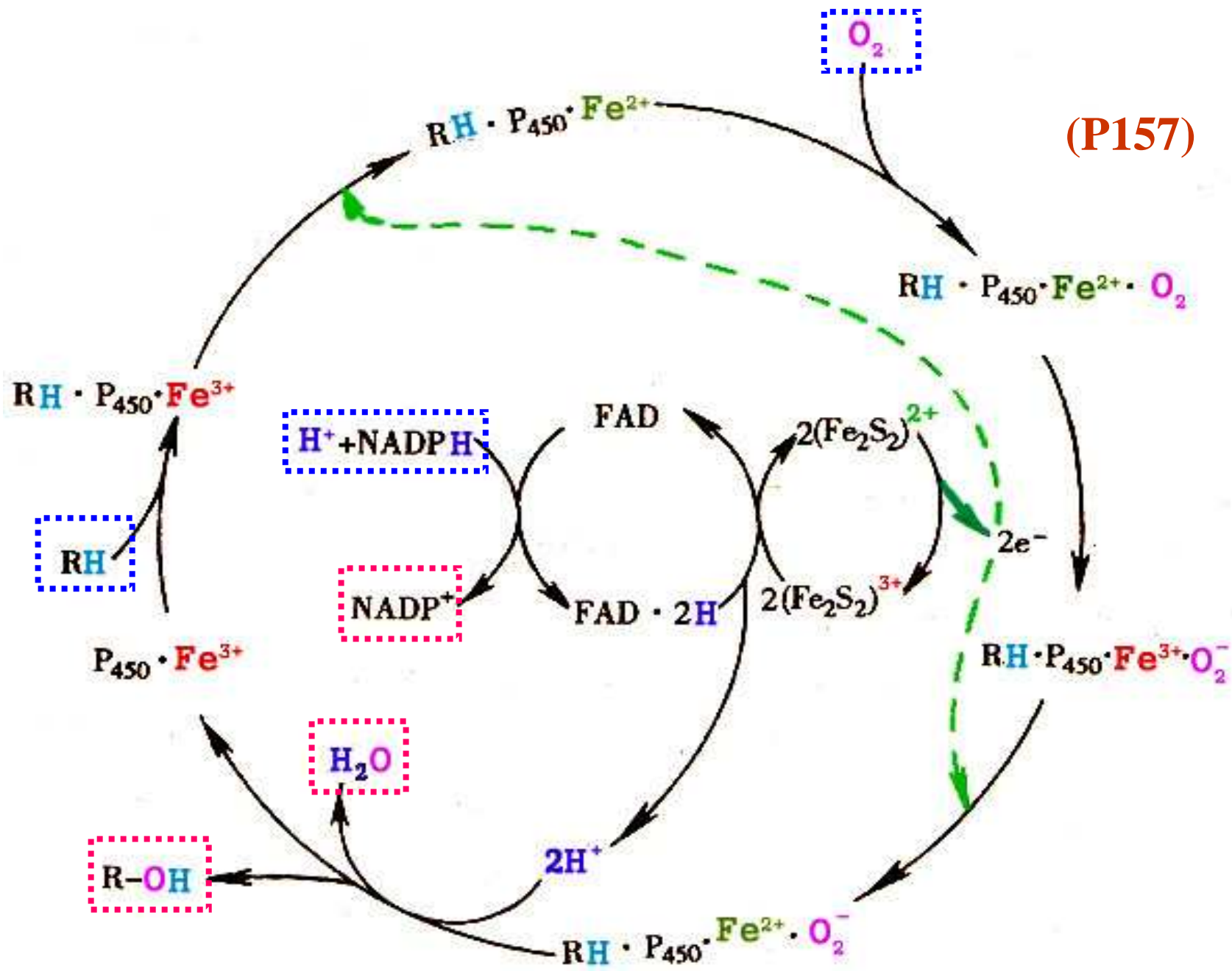
又称混合功能氧化酶，能直接激活氧分子，其中一个氧原子加入底物分子中，另一氧原子被还原为水。

基本反应：



加单氧酶系组成：Cyt P₄₅₀，NADPH+H⁺，NADPH

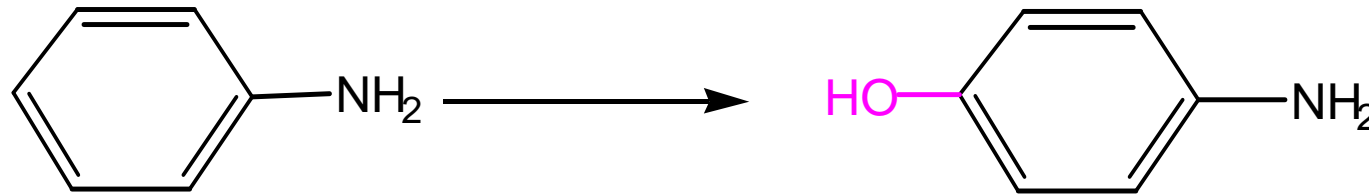
—细胞色素 P₄₅₀还原酶



加单氧酶反应

(P370)

- ◆ 产物：羟化物或环氧化物
- ◆ 举例：



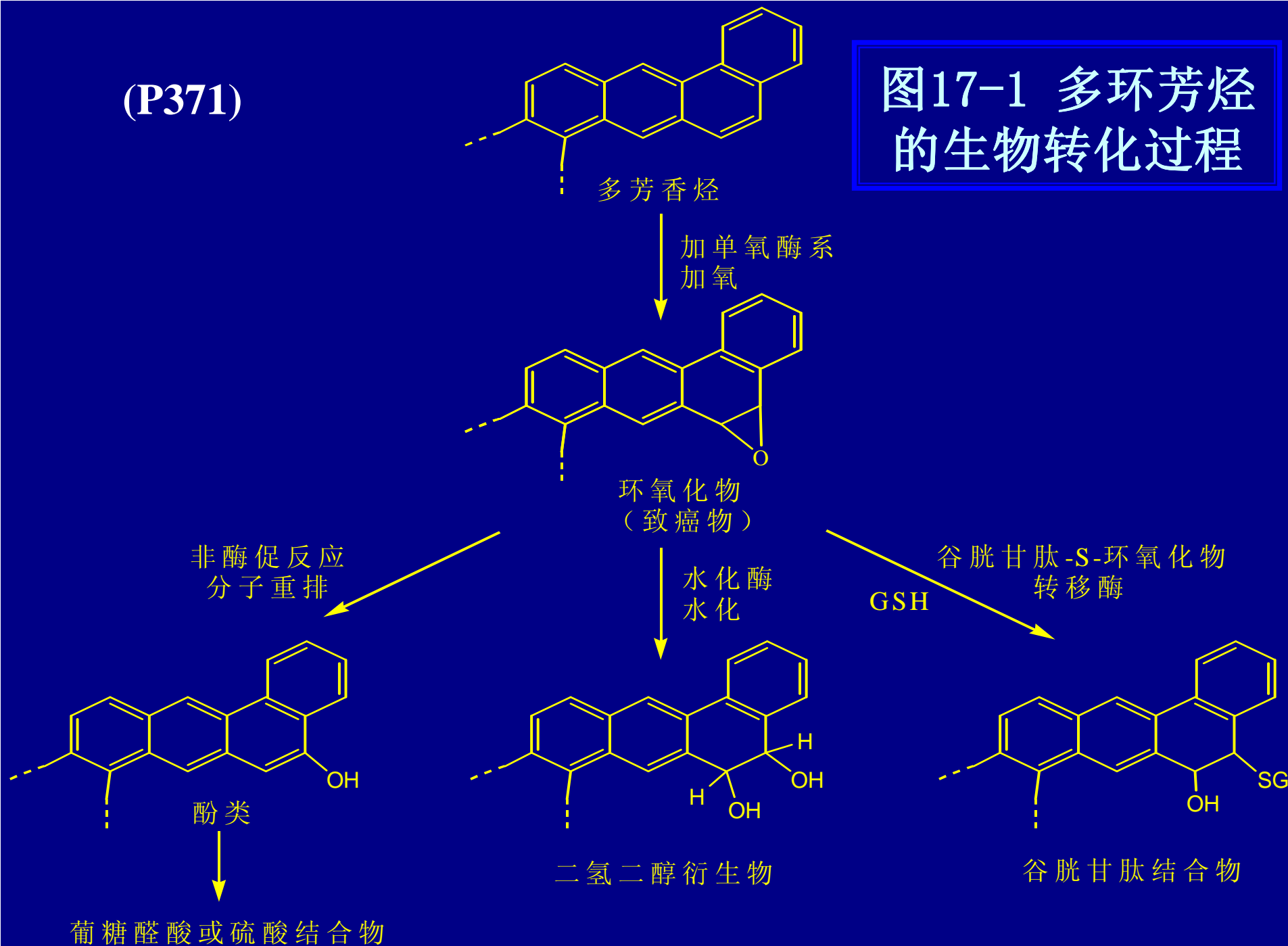
苯胺

对氨基苯酚

进入人体的外来化合物约一半以上经此系统氧化。羟化作用既增加药物或毒物的水溶性，有利于排泄，而且也是许多物质代谢不可缺少的步骤。

(P371)

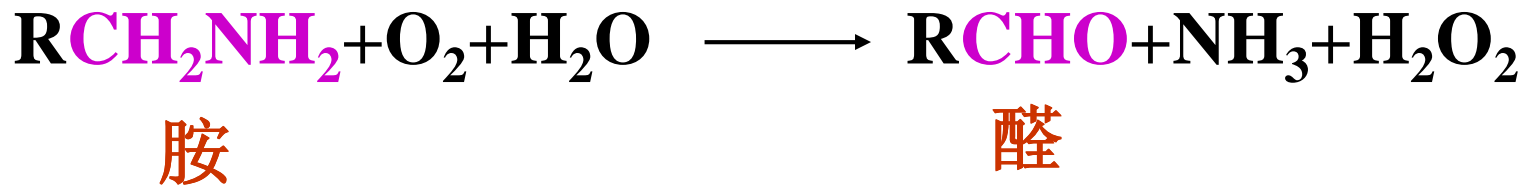
图17-1 多环芳烃
的生物转化过程



2. 线粒体单胺氧化酶系: (P371)

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)

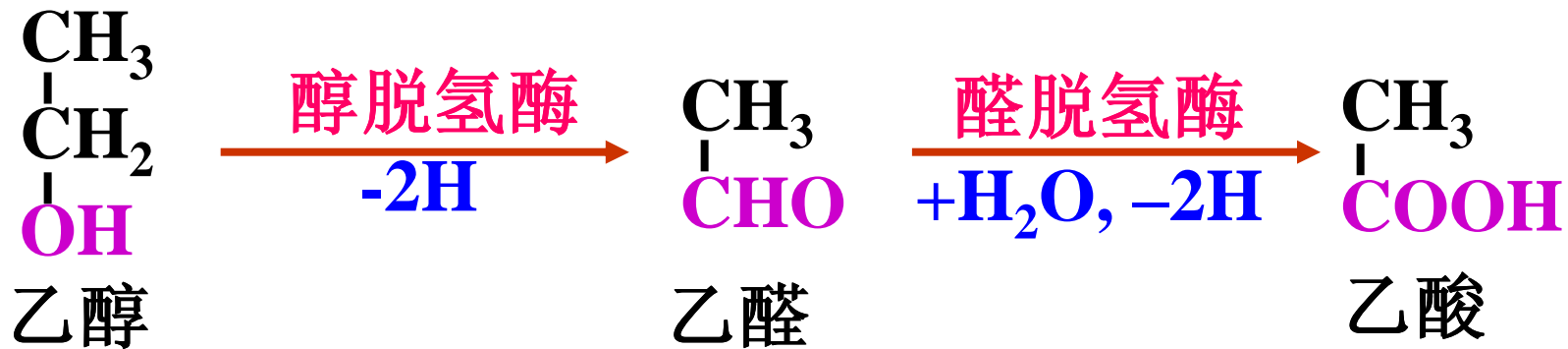
催化胺类氧化脱氨基生成相应的醛，后者进一步在胞液中氧化成酸。



3、醇脱氢酶与醛脱氢酶系（胞液）： (P371)

催化醇类氧化成醛，再经醛脱氢酶催化成酸。

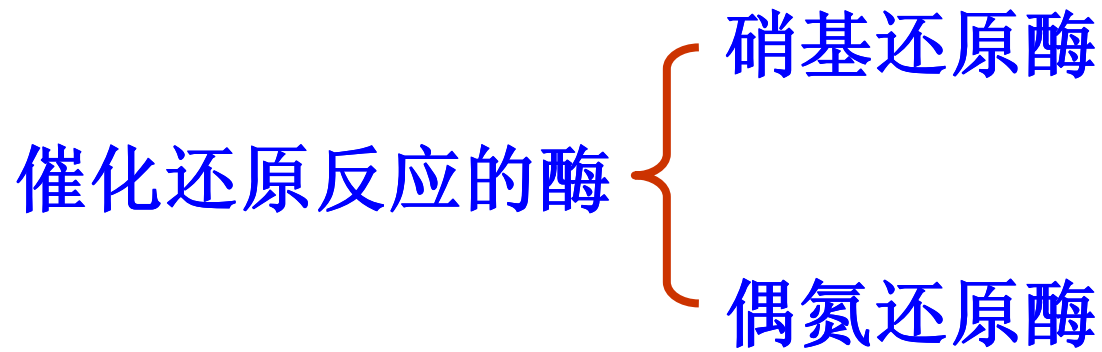
例：乙醇在肝脏的代谢转变需要醇脱氢酶的催化。



上述脱氢酶的辅因子均为 NAD^+ 。进入体内的乙醇90%~98%在肝内代谢，代谢过程除以上途径外，大量饮酒还可诱导微粒体乙醇氧化系统即乙醇- P_{450} 加单氧酶，产物是乙醛，导致 O_2 和 NADPH 消耗 \uparrow 。

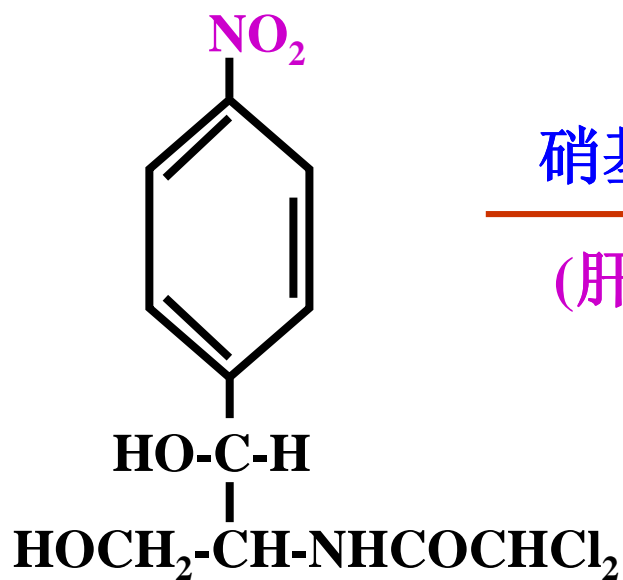
(二) 还原反应：（肝微粒体）

(P372)



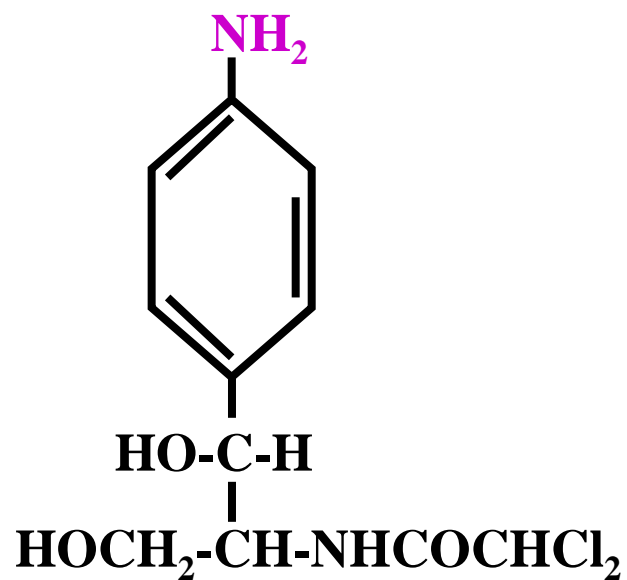
分别催化硝基化合物与偶氮化合物从**NADPH**接受氢，还原成相应的胺类。

氯霉素是含硝基的化合物，它可以在硝基还原酶的催化下被还原而失活。



氯霉素

硝基还原酶
(肝微粒体)



氯霉素还原产物
(失活)

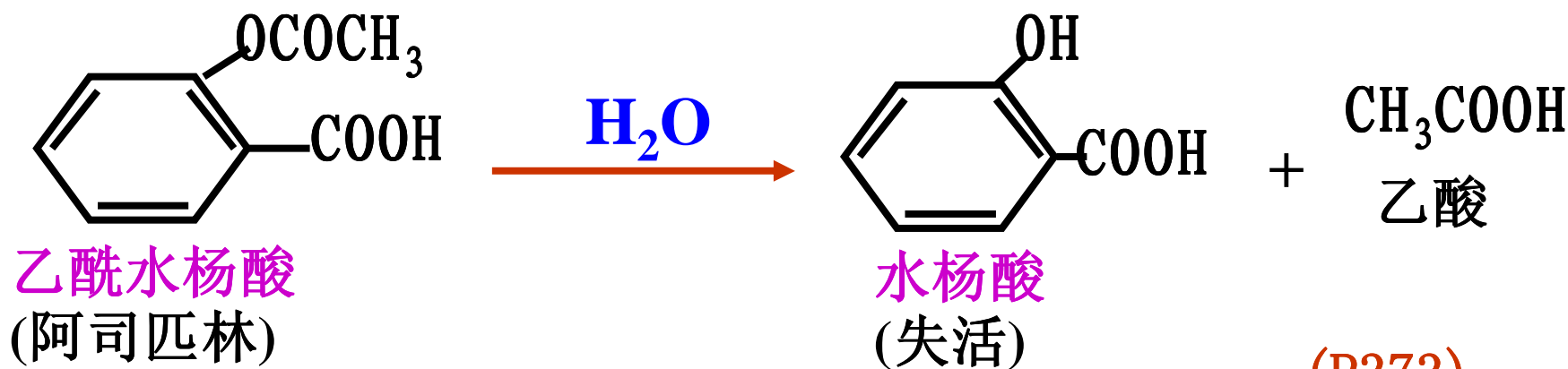
参照(P372) 1#

(三) 水解反应：（胞液、微粒体）

催化水解反应的酶

- 酯酶
- 酰胺酶
- 糖苷酶

可水解脂类、酰胺类和糖苷类化合物。如普鲁卡因、阿司匹林在体内水解失活，水解产物常需进一步反应。



(P373)₂₆

(四) 结合反应:

(P373)

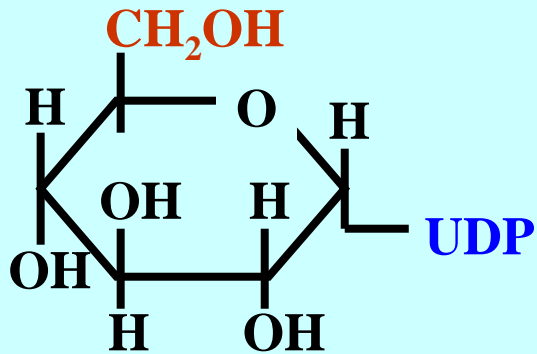
结合反应 (conjugation reaction) 属第二相反应。

- ◆ **结合对象:** 凡含有羟基、羧基或氨基的药物、毒物或激素均可发生结合反应。
- ◆ **结合剂:** 葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸、乙酰基、甲基等物质或基团。

1、葡萄糖醛酸结合反应：（此类反应最普遍）

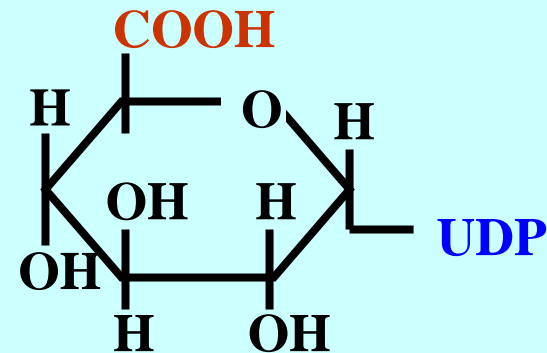
(1) 反应部位：肝微粒体

(2) 葡萄糖醛酸供体：UDPGA(尿苷二磷酸 α -葡萄糖醛酸)



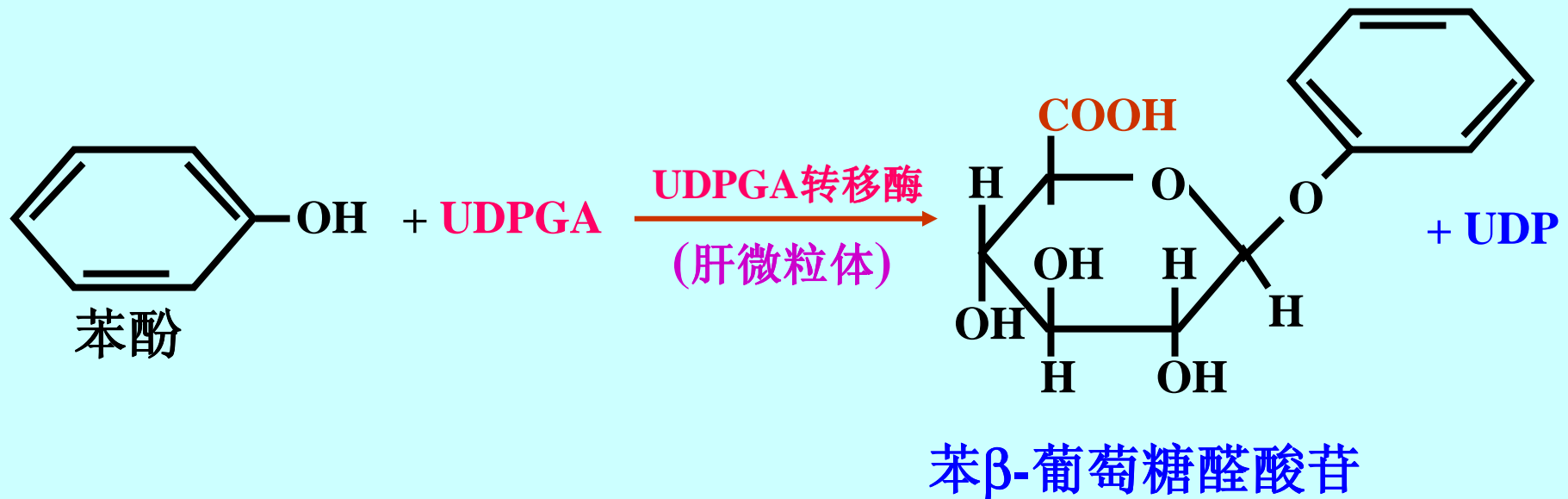
尿苷二磷酸
葡萄糖(UDPG)

(P373)



尿苷二磷酸葡萄
糖醛酸(UDPGA)

(3) 结合物质：醇、酚、胺、羧基化合物。



(4) 结合方式：成苷反应，由**葡萄糖醛酸基转移酶**
(**UDP-glucuronyl transferases,**
UGT) 催化。 (P373)

2、硫酸结合反应：

(P373)

(1) 反应部位：肝（胞液）

(2) 硫酸供体：PAPS

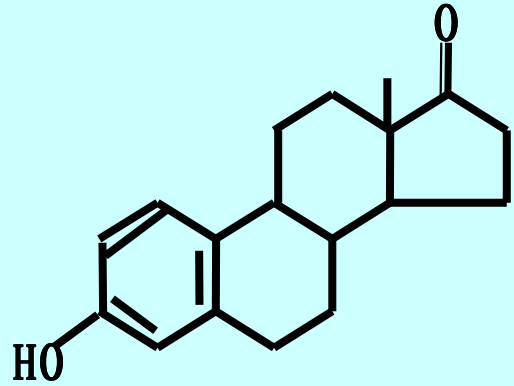
(3'磷酸腺苷-5'磷酸硫酸)

(3) 结合物质：醇、酚、芳香族胺类

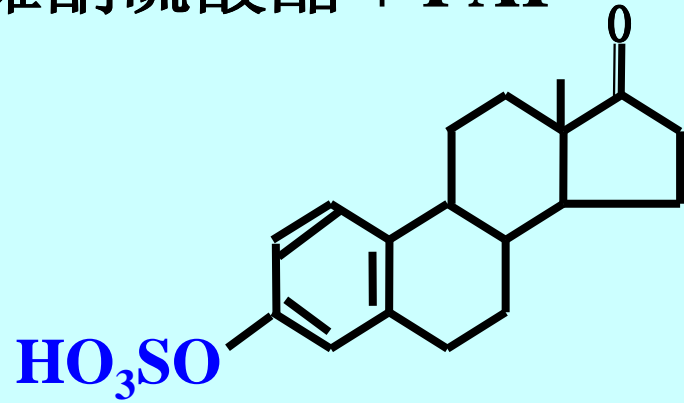
(4) 结合方式：生成硫酸酯化合物

例：雌激素的灭活

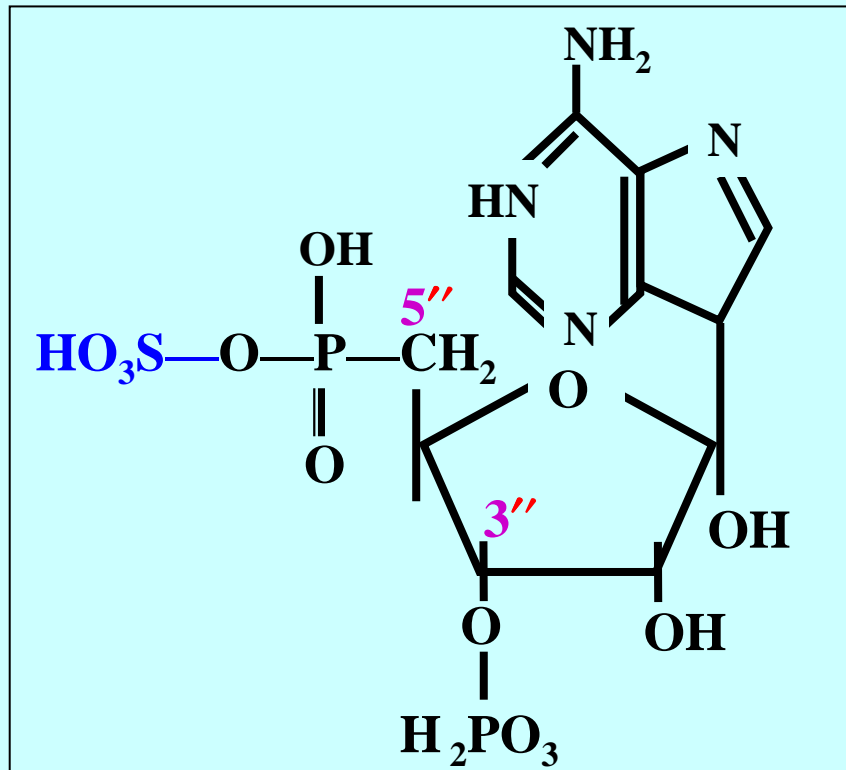




雌酮



雌酮硫酸酯



3'磷酸腺苷-5'磷酸
硫酸 (PAPS)₃₁

(P184
, P374)

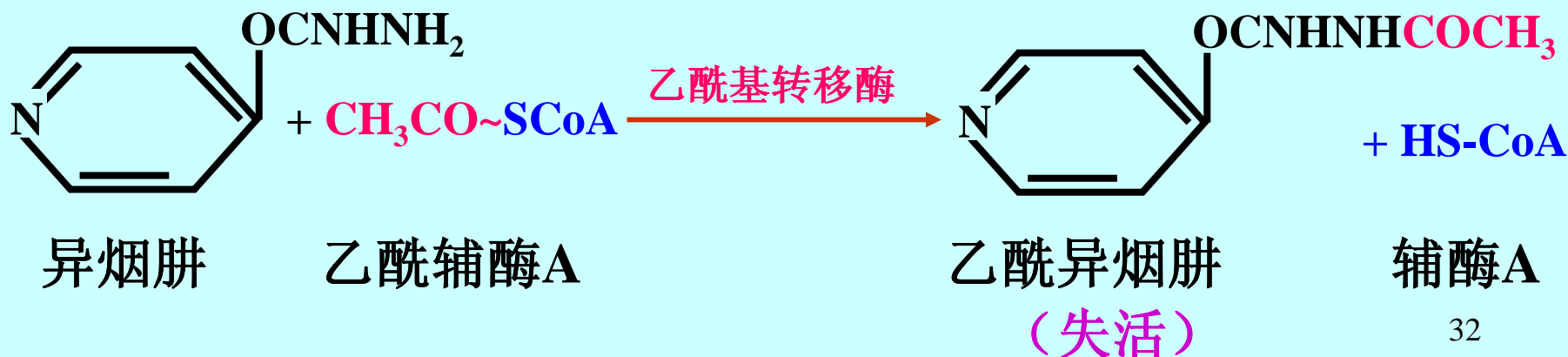
3、酰基化反应：（胞液）

(P374)

乙酰CoA提供乙酰基，在乙酰基转移酶催化下使乙酰基转移到芳香族胺类化合物上，形成乙酰化衍生物。

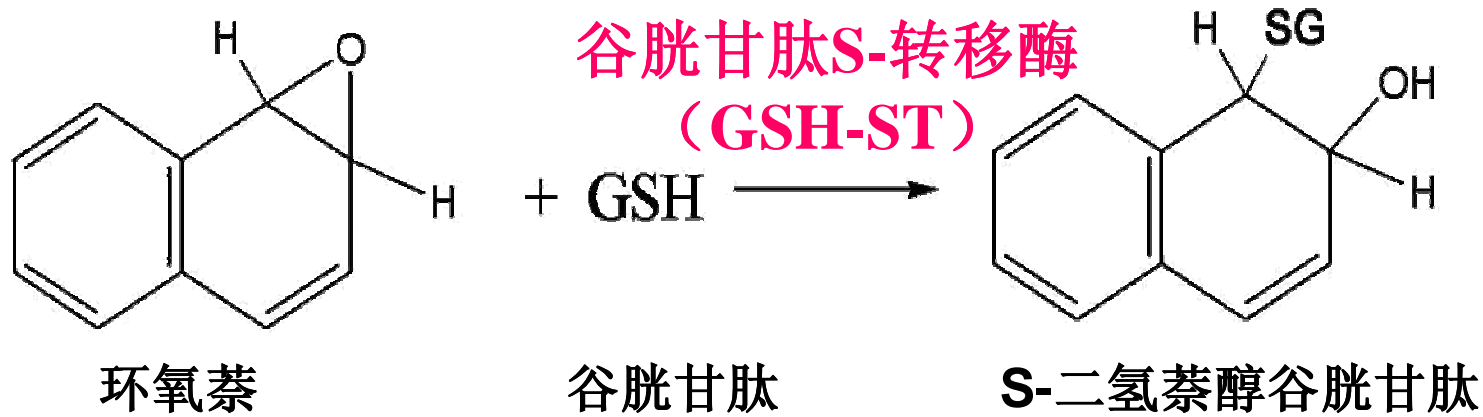
例：抗结核药物异烟肼的灭活

磺胺类药物的结构含芳香族胺类，所以大部分磺胺类药物在肝内通过此形式灭活。



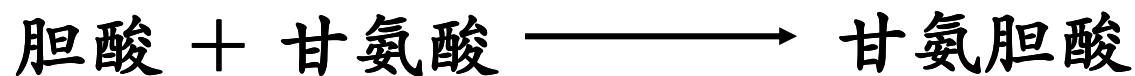
4、谷胱甘肽（GSH）结合反应（胞液） (P374)

结合物质：卤代物、环氧化物



5、甘氨酸结合反应：（线粒体）

主要形成结合胆汁酸。

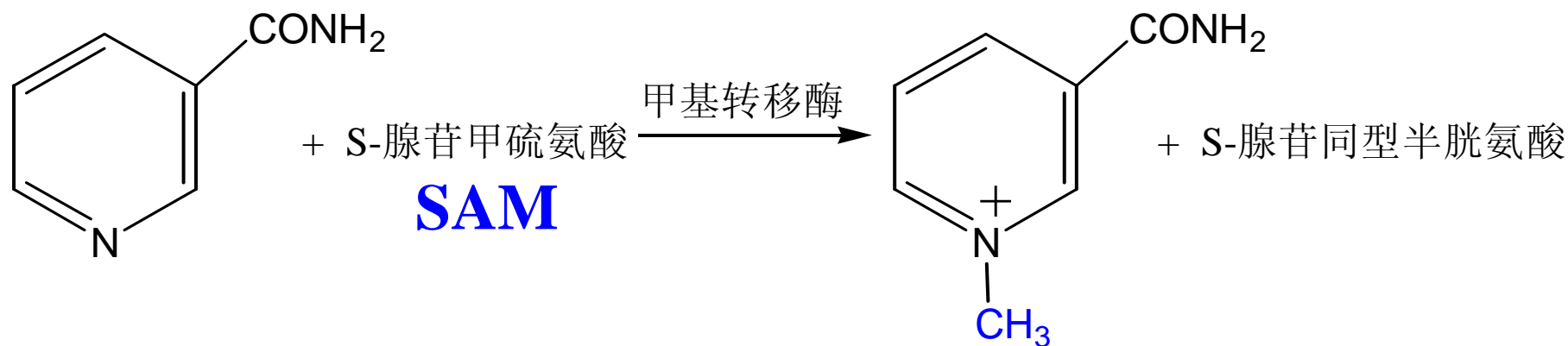


6、甲基化反应：（胞液和微粒体）

(P375)

甲基的供体：**S-腺苷甲硫氨酸(SAM)**

某些**胺类**生物活性物质和药物可通过甲基化灭活。



尼克酰胺

N-甲基尼克酰胺

(失活)

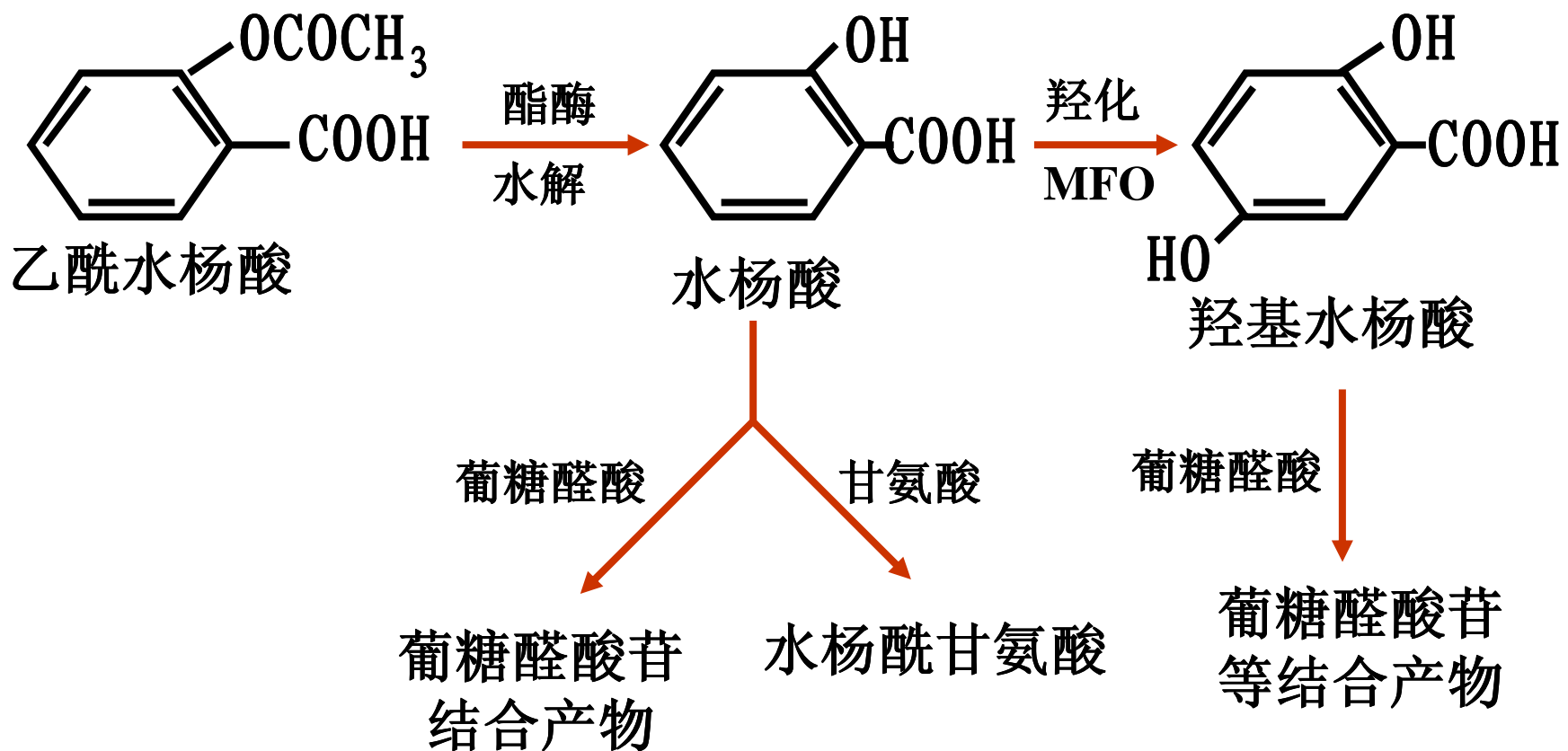
三、影响生物转化作用的因素： (P375)

- 1、肝病变
- 2、年龄
- 3、药物或毒物对生物转化的诱导作用：如长期使用某种药可出现耐药性。
- 4、药物之间的竞争作用，影响药物的生物转化。

四、生物转化的特点：

- 1、反应过程的连续性
- 2、反应类型的多样性
- 3、解毒和致毒的两重性

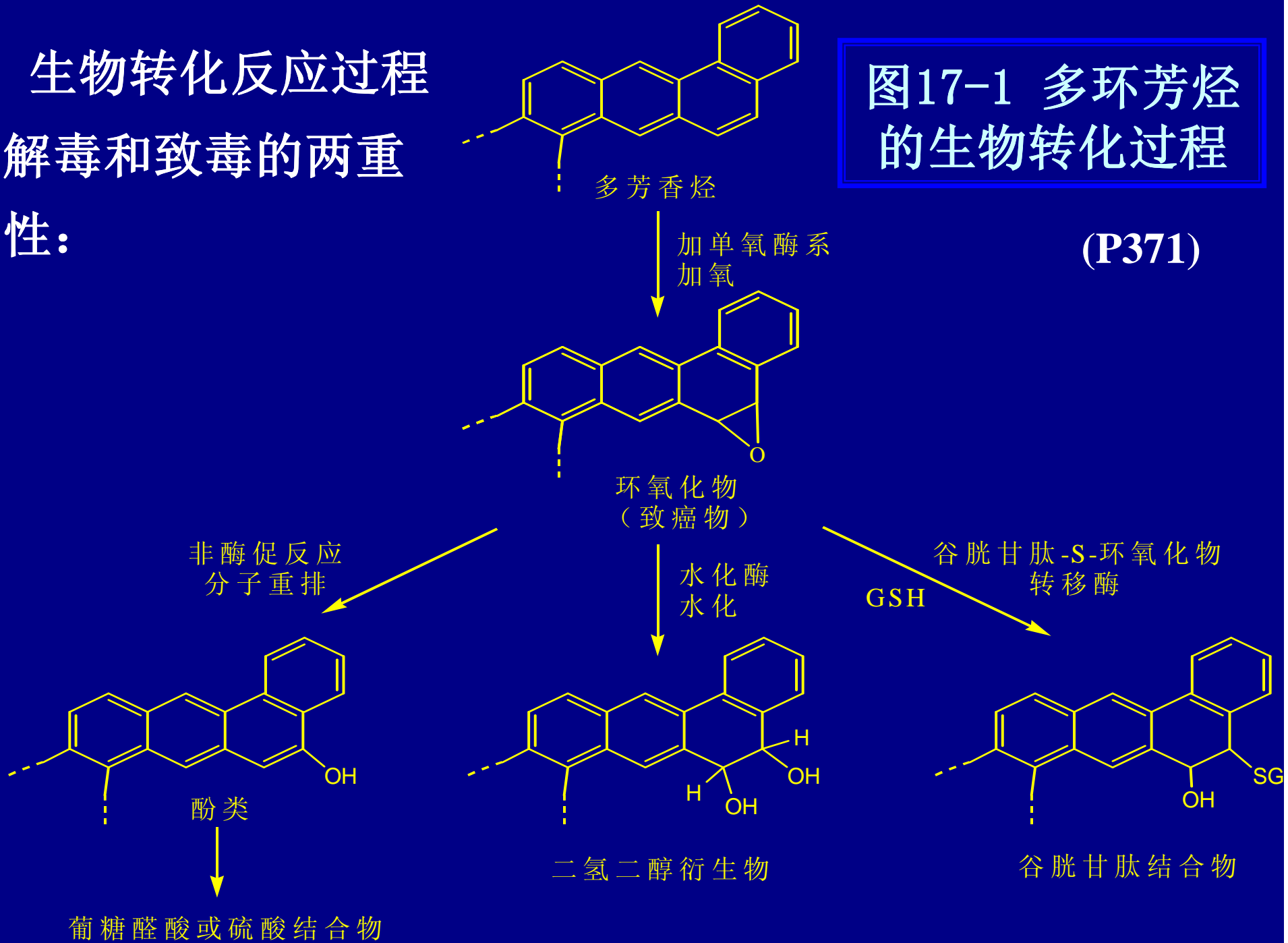
生物转化反应的连续性和类型多样性:



生物转化反应过程 解毒和致毒的两重 性:

图17-1 多环芳烃
的生物转化过程

(P371)



第三节 胆汁与胆汁酸的代谢

一、胆汁

(P375)

胆汁 { 肝胆汁（金黄色或桔黄色）
胆囊胆汁（暗褐色或棕绿色）

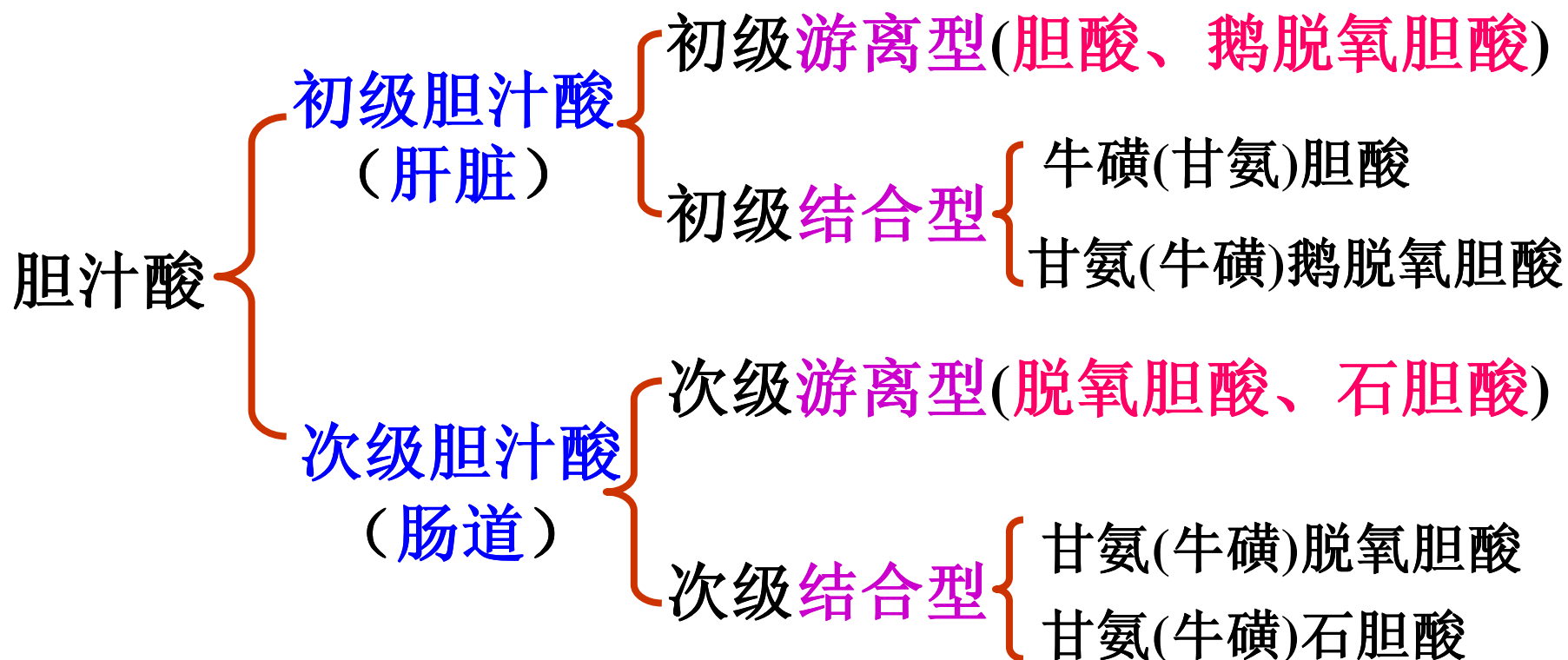
胆汁中固体成分含量最多的是胆汁酸盐。

二、胆汁酸代谢 (bile acid)

定义：

胆汁酸是胆汁中存在的一大类胆烷酸的总称，是由胆固醇转化生成的。

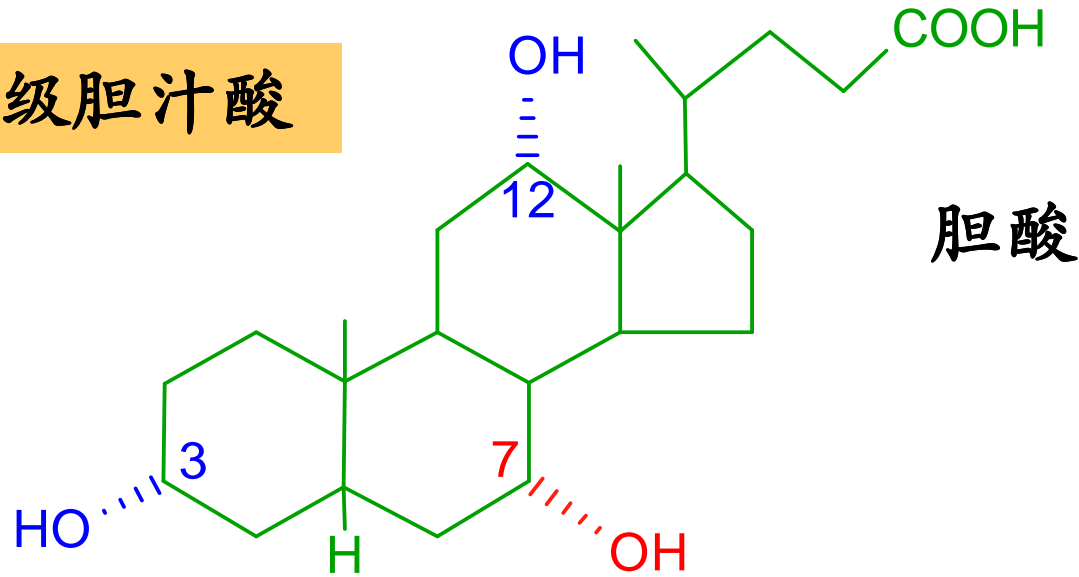
(一) 胆汁酸的分类: (按来源和结构分类)



初级胆汁酸脱去7- α -OH即为次级胆汁酸。人胆汁中的胆汁酸以结合型为主。 (P376)

初级胆汁酸

(P377)



7 α -羟基脱氧

次级胆汁酸

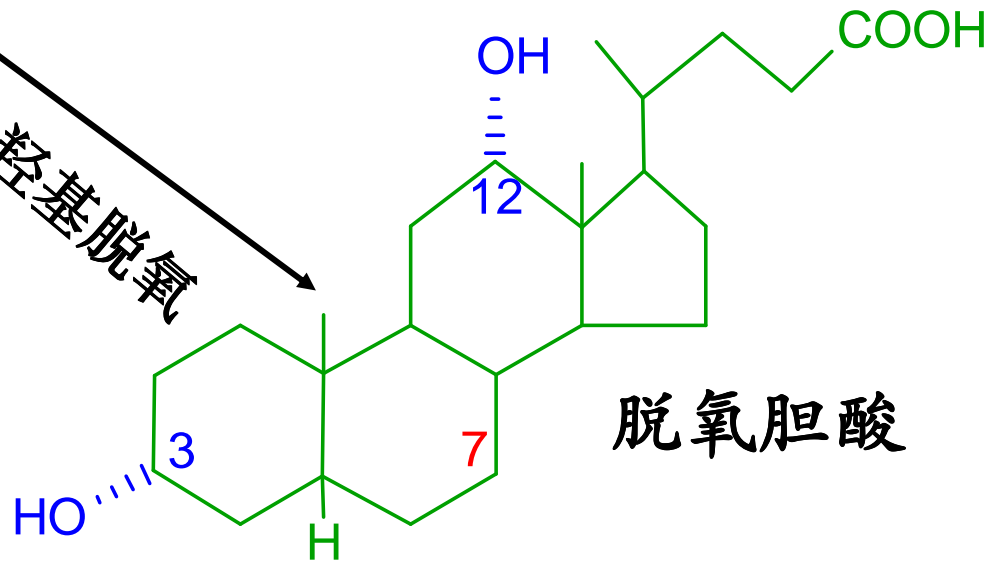
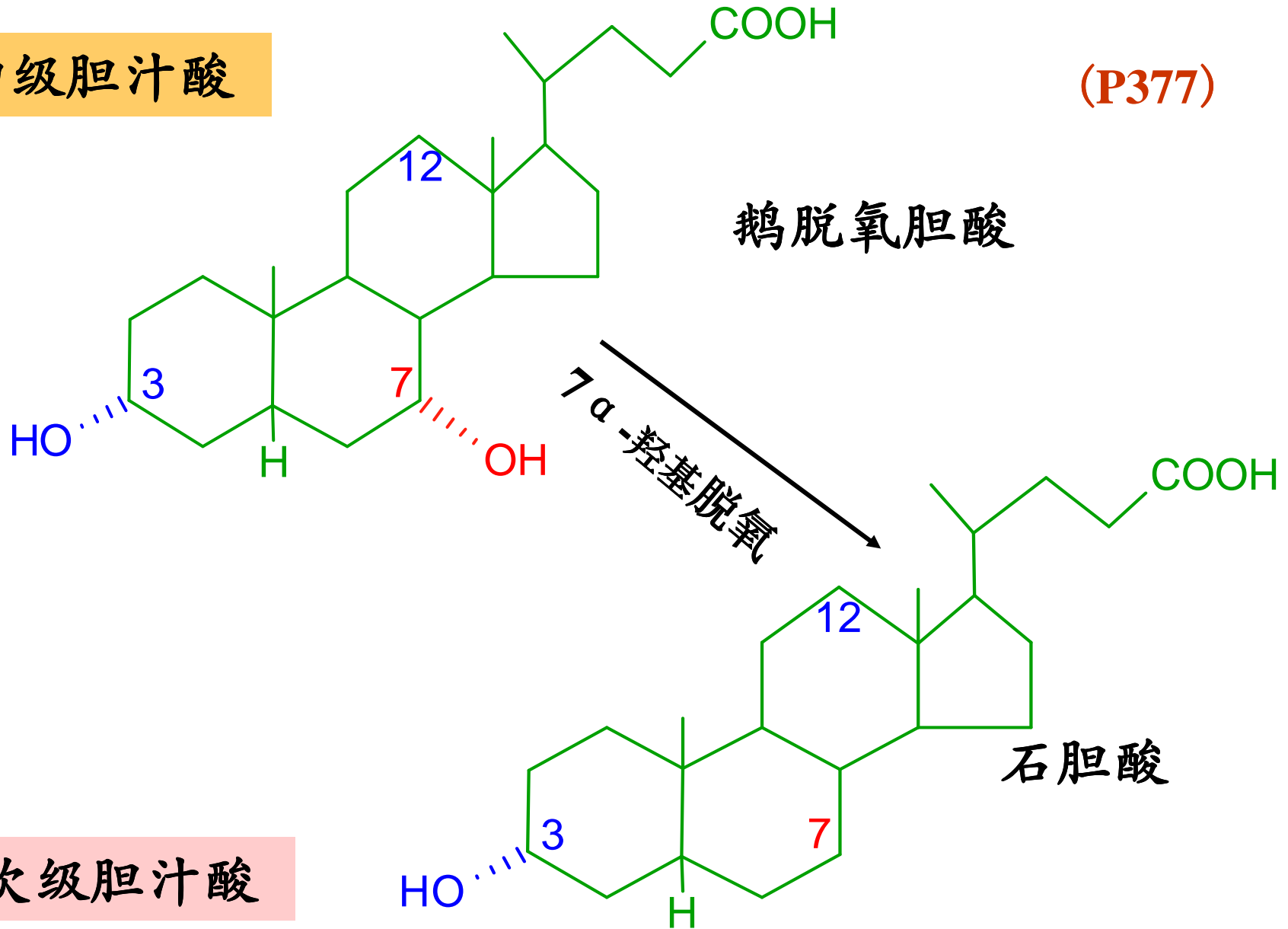


图17-2 几种胆汁酸的结构式

初级胆汁酸

(P377)

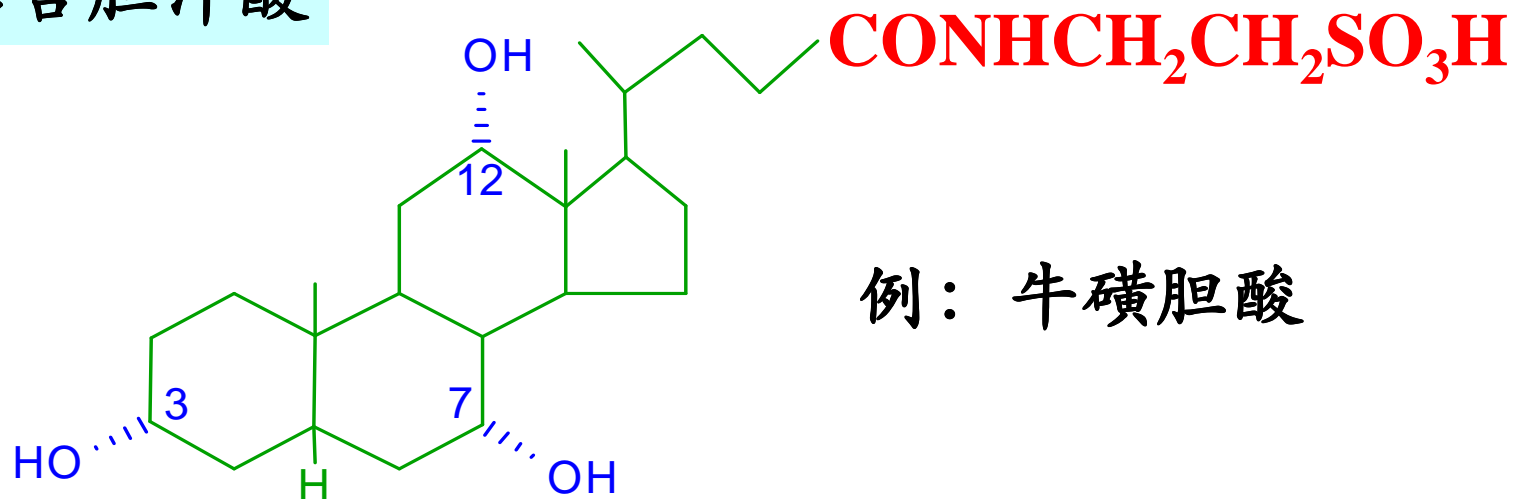


次级胆汁酸

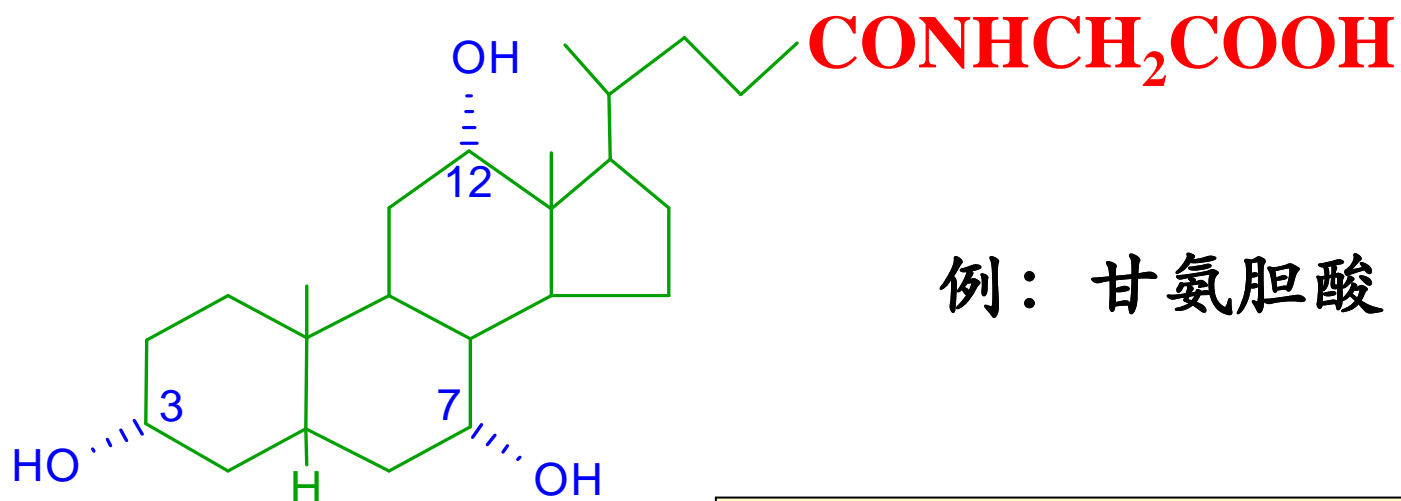
图17-2 几种胆汁酸的结构式

结合胆汁酸

2#



例：牛磺胆酸



例：甘氨酸胆酸

(P377)

图17-2 几种胆汁酸的结构式

(二) 胆汁酸的代谢

(P376)

1、初级胆汁酸的生成 (primary bile acid)

定义:

肝细胞以胆固醇为原料直接合成的胆汁酸称为初级胆汁酸，包括胆酸和鹅脱氧胆酸以及相应的结合型胆汁酸。

胆汁酸是肝清除胆固醇的主要方式，正常人合成胆固醇约1~1.5g/日，其中2/5 (0.4~0.6g) 在肝内转化为胆汁酸。

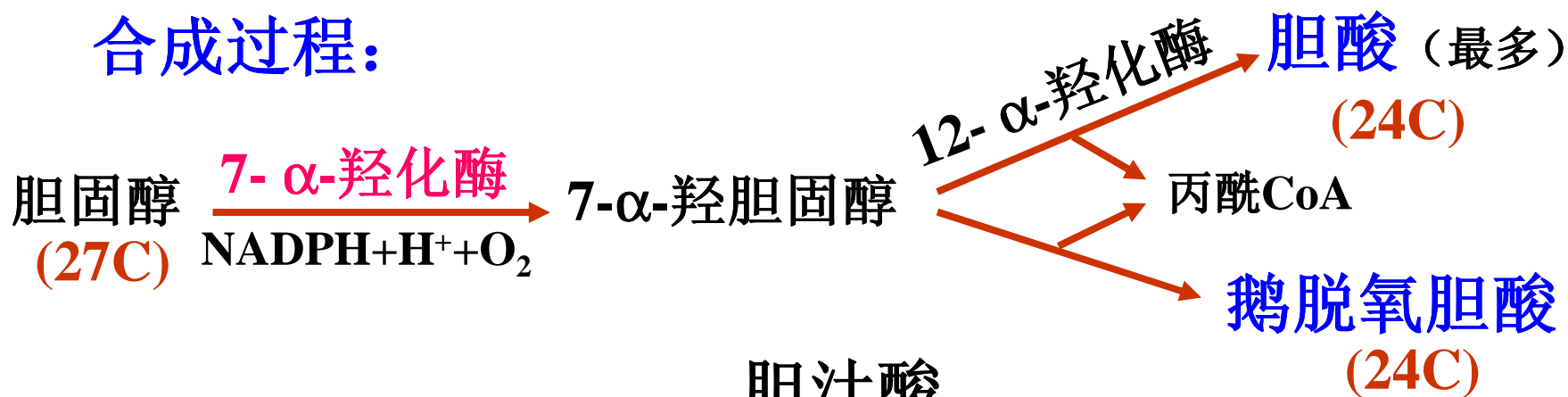
(P377)

合成原料：胆固醇

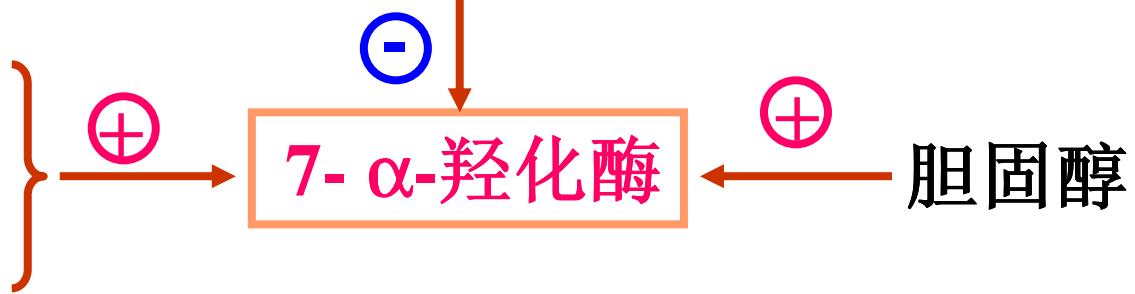
合成部位：肝（微粒体和胞液）

限速酶：胆固醇7 α -羟化酶

合成过程：



糖皮质激素
生长素
*甲状腺素



该 PPT 文件由 Soaiic PPT Creator 所创建。未注册版本会有大量水印。请向官方网址购买一个许可：www.investintech.com

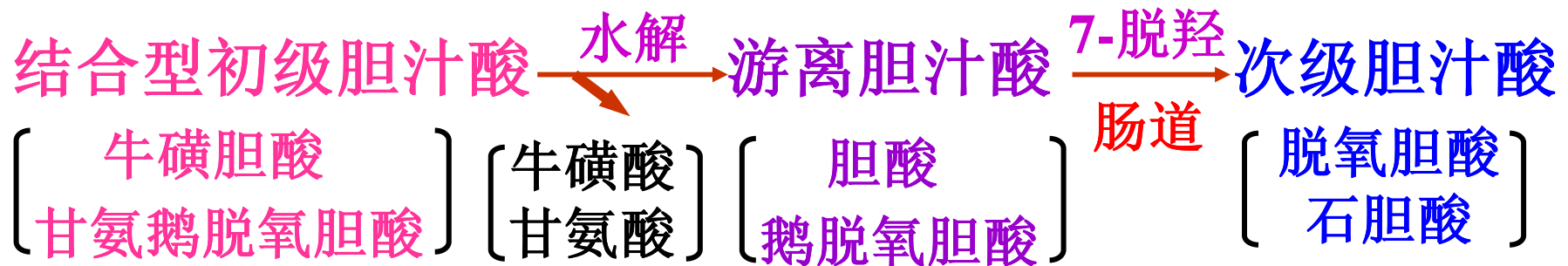
2、次级胆汁酸的生成与肠肝循环： (P377)

次级胆汁酸的定义：

在肠道细菌作用下初级胆汁酸7 α -羟基脱氧后生成的胆汁酸，包括脱氧胆酸和石胆酸以及相应的结合产物。

生成部位：小肠下段和大肠

生成过程：



胆汁酸的肠肝循环：

胆汁酸随胆汁排入肠腔后，通过重吸收经门静脉又回到肝，在肝内转变为结合型胆汁酸，经胆道再次排入肠腔的过程。

随胆汁排入肠道的胆汁酸（包括初级、次级、结合型与游离型）**95%以上被重吸收**再利用，仅小部分随粪便排出，主要是溶解度低的石胆酸。每次餐后，胆汁酸要经**2~4次肠肝循环**。

胆汁酸重吸收方式 { 结合型在回肠部主动吸收
游离型在小肠、大肠部被动吸收

(P377)

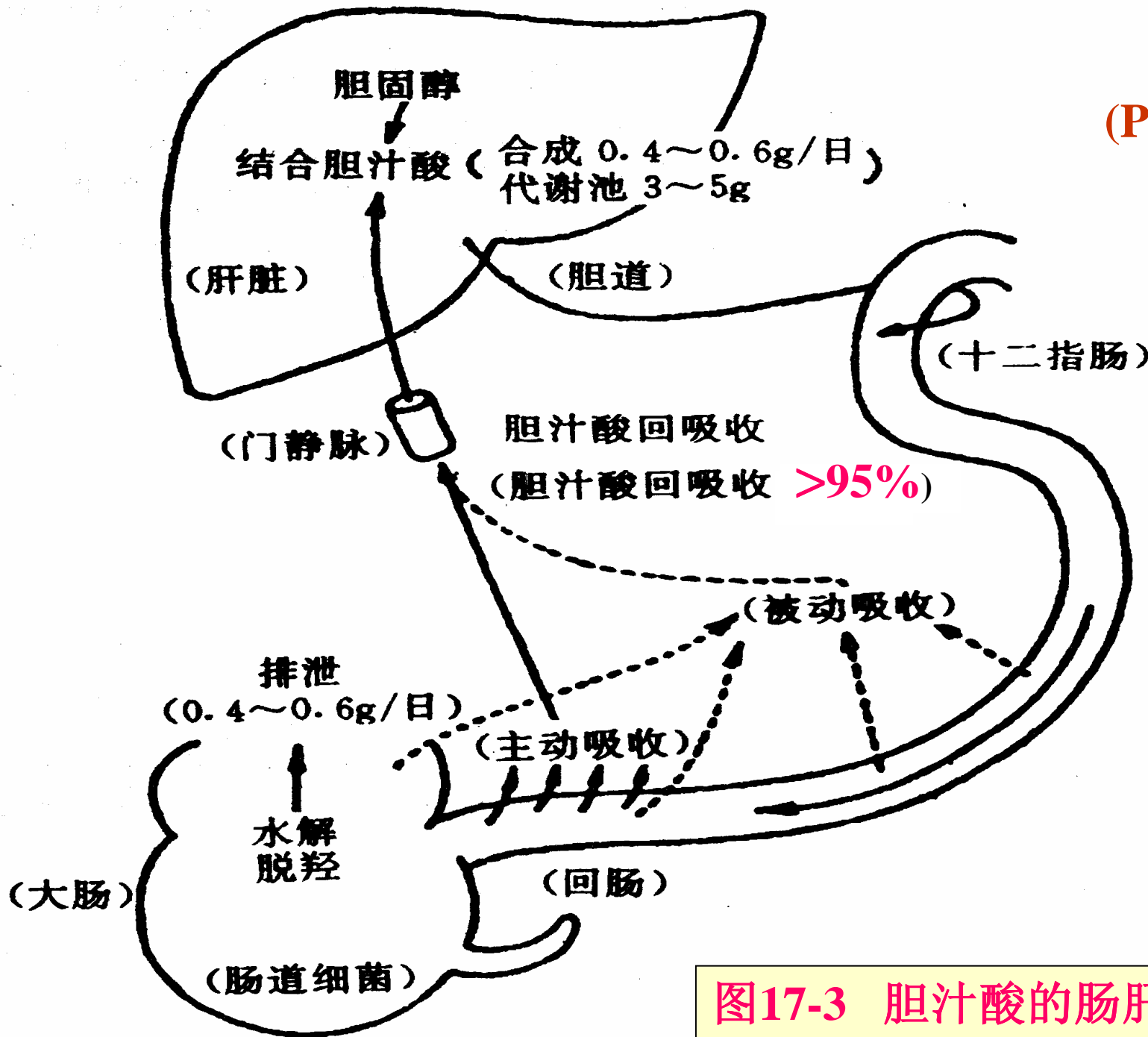


图17-3 胆汁酸的肠肝循环

胆汁酸的肠肝循环的意义:

(P378)

使有限的胆汁酸能最大限度的反复利用，促进脂类物质消化吸收。

(三) 胆汁酸的功能:

1、促进脂类的消化吸收:

胆汁酸分子含亲水及疏水基团，是很强的乳化剂，能使脂类形成混合微团，保证脂类的消化吸收。

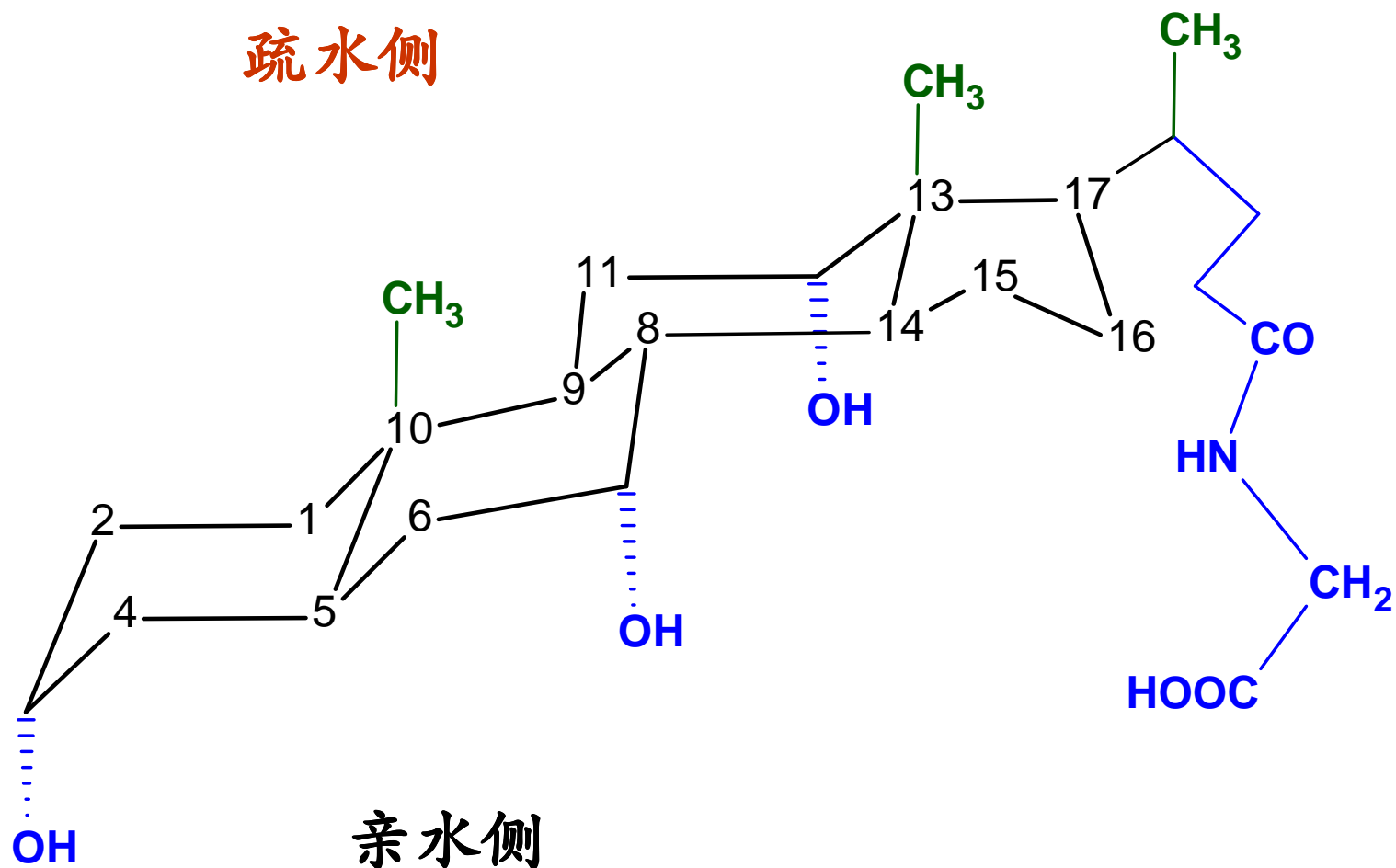
2、抑制胆汁中胆固醇的析出:

胆固醇过多或胆汁酸、卵磷脂含量减少，胆固醇都可析出结晶，形成结石。

人体胆汁酸、卵磷脂/胆固醇比例需维持恒定(不低于**10:1**)。

(P378)

疏水侧



甘氨酸的立体构型

第四节 胆色素代谢与黄疸

胆色素的定义：（bile pigment）

胆色素是体内**铁卟啉化合物**的主要分解代谢产物，包括**胆红素、胆绿素、胆素原和胆素**。胆色素主要随胆汁排出体外。

胆色素中以胆红素为主，胆色素代谢主要是胆红素代谢，胆红素对大脑有**毒性作用**。

肝脏是胆红素代谢的主要器官。 (P378)

胆色素代谢：

- 胆红素的生成(单核-吞噬细胞系统)
- 胆红素的运输(血液)
- 胆红素的转化代谢（肝细胞）
- 胆红素的在肠道中的变化及排泄（肠道）、胆素原的肠肝循环及排泄（肾）

3#

一、胆红素的生成与转运

(P378)

(一) 胆红素的生成

1、来源：

铁卟啉化合物

血红蛋白（主要来源）

肌红蛋白

细胞色素类

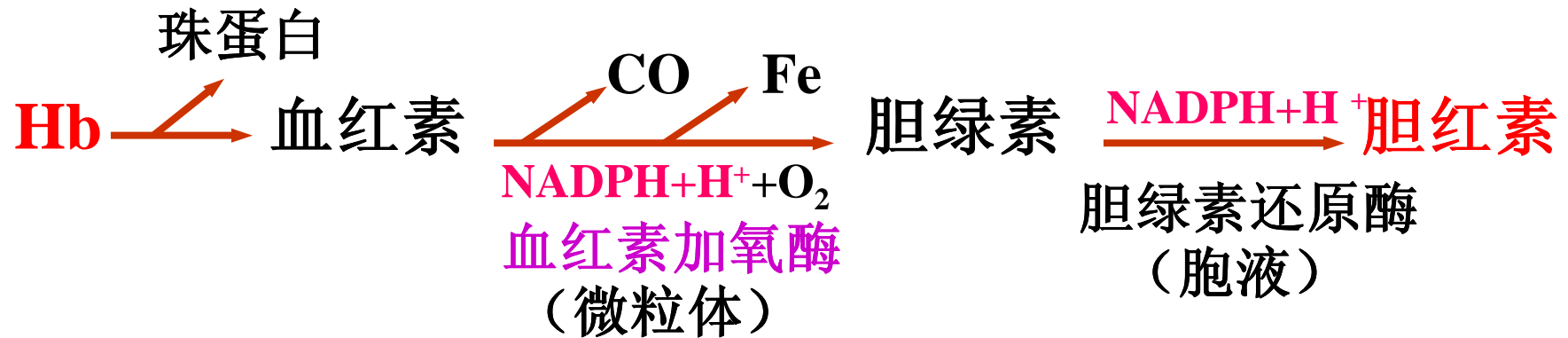
过氧化氢酶

过氧化物酶

※ > 70%来自衰老红细胞中血红蛋白的分解。

2、生成过程：（单核-吞噬细胞系统）

(P379)



3、胆红素的空间构象

胆红素是亲脂、疏水分子，是代谢中产生的毒物。其毒性作用是引起大脑不可逆损害。

(P379)

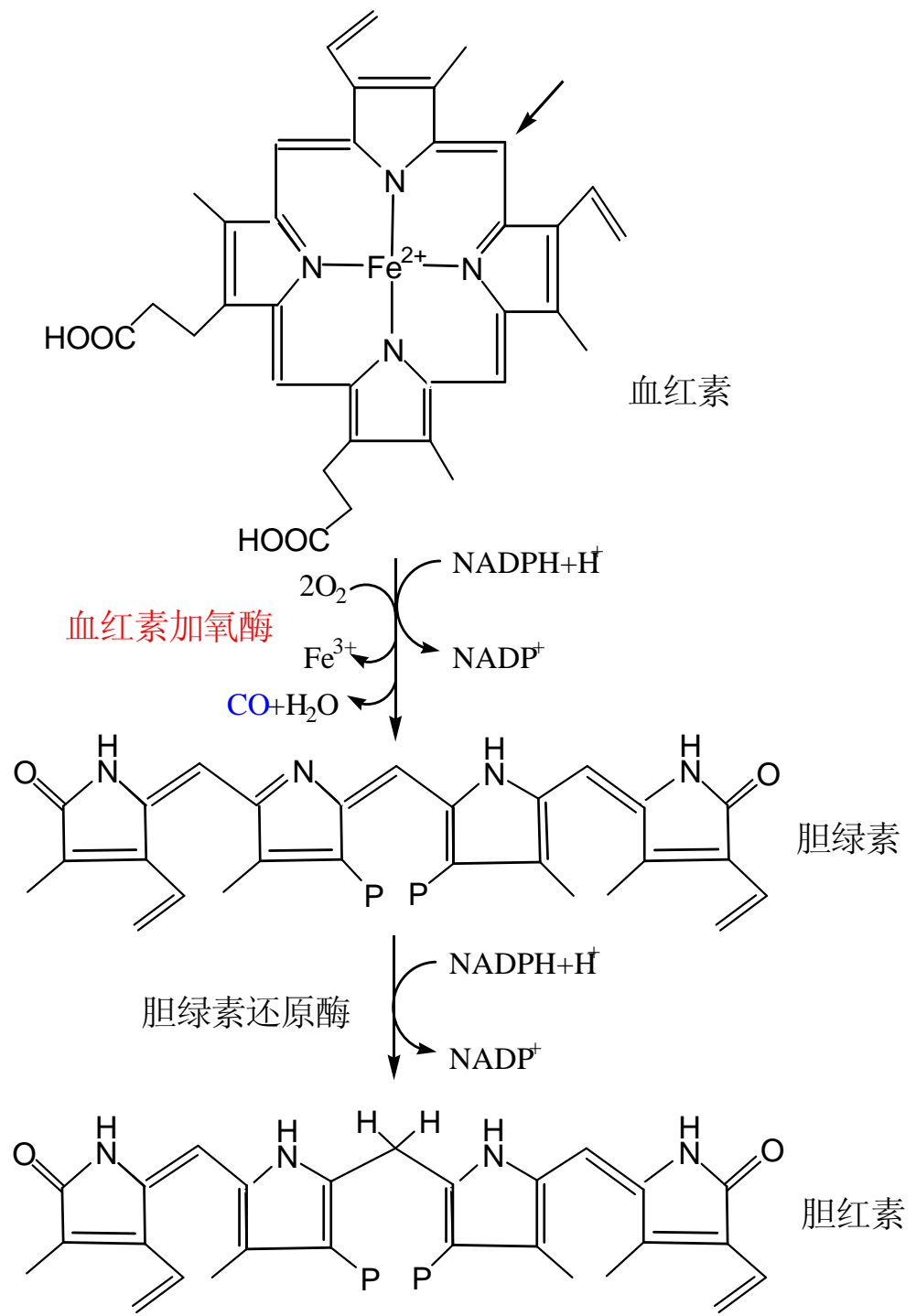
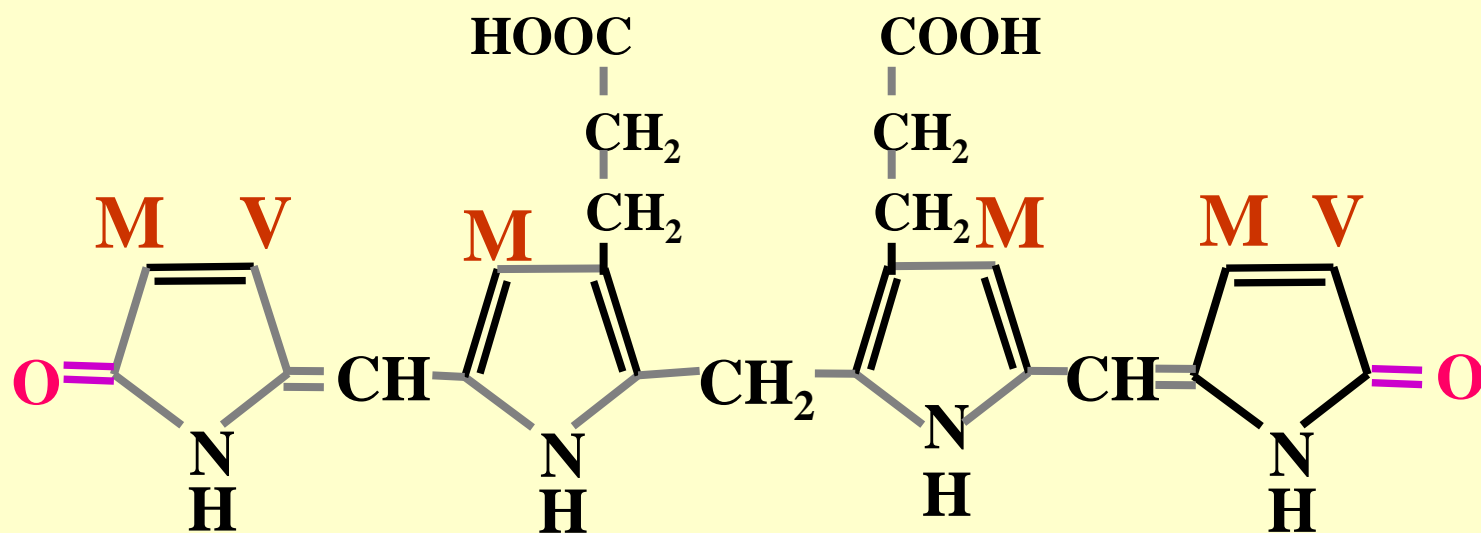


图17-4 胆红素的生成

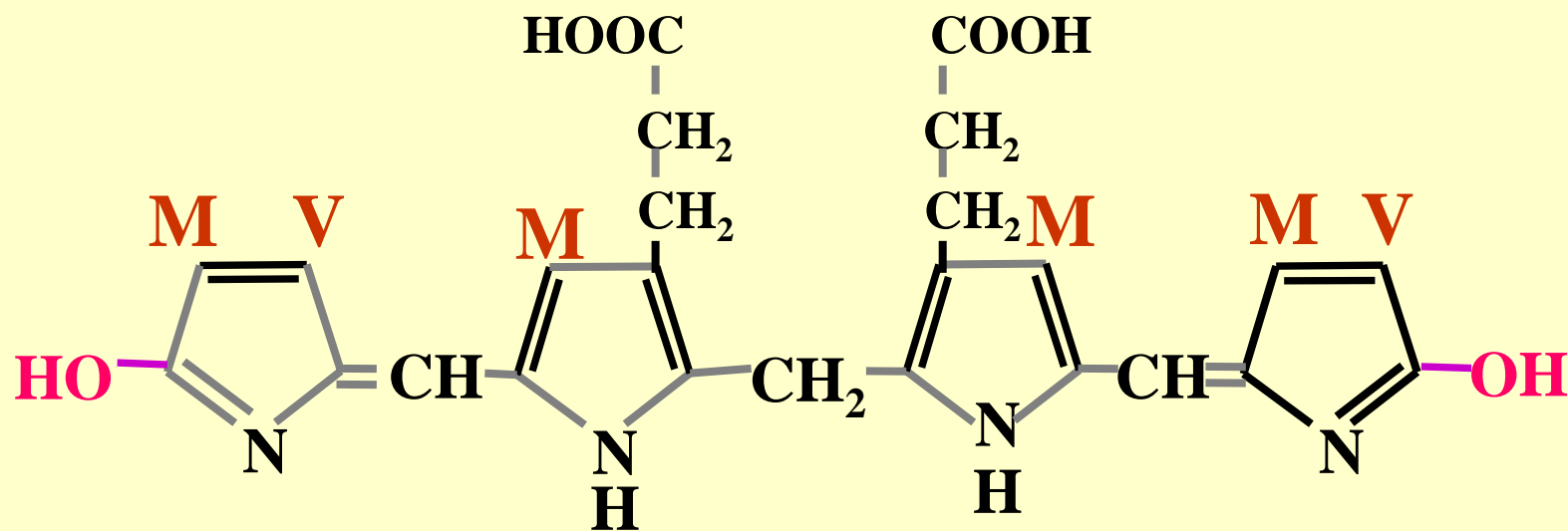
(P379)



M: $-\text{CH}_2$
V: $-\text{CH}=\text{CH}_2$

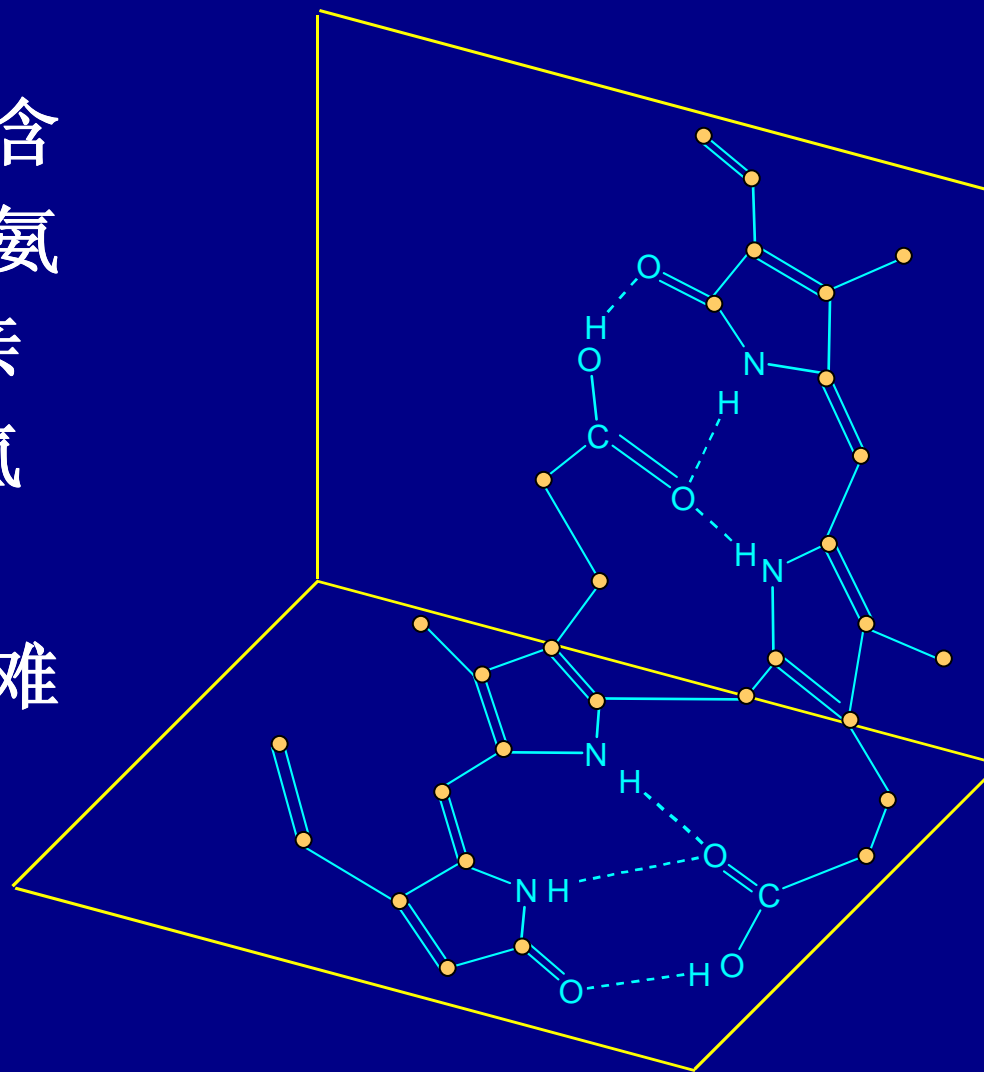
胆红素(酮式)

图17-4 胆红素的生成



胆红素(醇式)

胆红素分子中含有2个羟基、4个亚氨基和2个丙酸基等亲水基团形成了6个氢键，隐藏于分子内部，使胆红素成为难溶于水的脂溶性物质。



(P380)

图17-5 胆红素空间结构示意图

(二) 胆红素的转运

(P379)

血液中运输形式：**胆红素-清蛋白复合物**。

清蛋白与胆红素结合，增加胆红素的水溶性，有利于运输；复合物的形成，分子变大限制了胆红素通过细胞膜，减少对组织细胞的毒性。

过多的游离胆红素可与脑部基底核的脂类结合并干扰脑的正常功能，称为**胆红素脑病**。

正常成人血浆胆红素含量：

< 1.0mg% (1.7 ~ 17 μ mol/L) 。

二、胆红素在肝中的转变

(P380)

肝脏在胆红素代谢过程中起着重要的作用，包括肝细胞对胆红素的摄取、结合、转化和排泄等过程。

(一) 摄取：

肝细胞膜上的特异受体能迅速摄取胆红素。

肝细胞内
载体蛋白 { Y蛋白(主要)
 Z蛋白

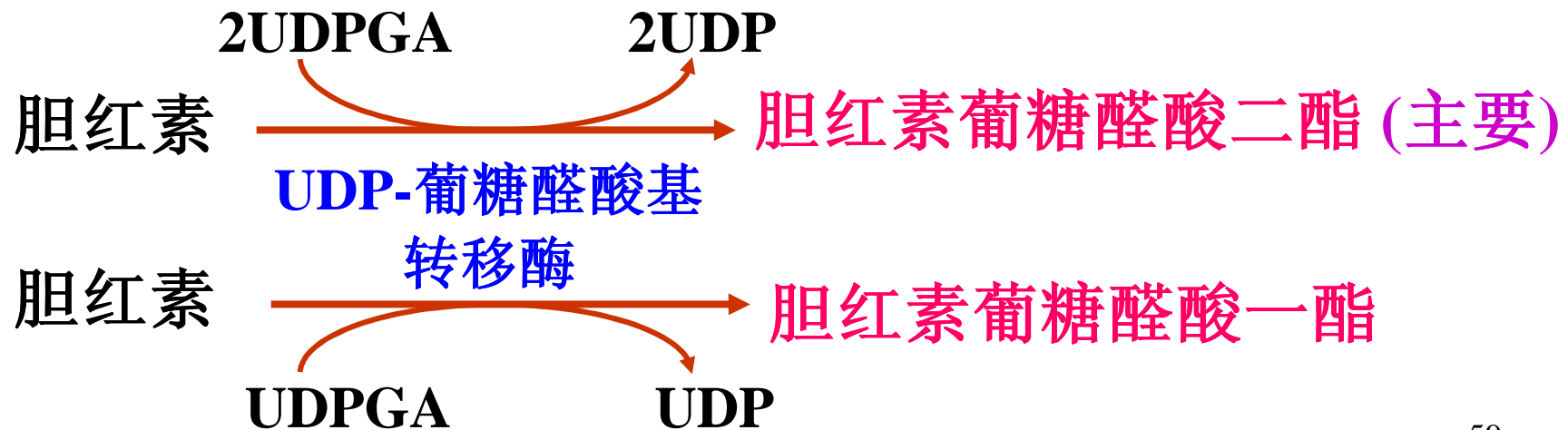
进入肝内的胆红素与Y蛋白或Z蛋白结合形成复合物，运至内质网。

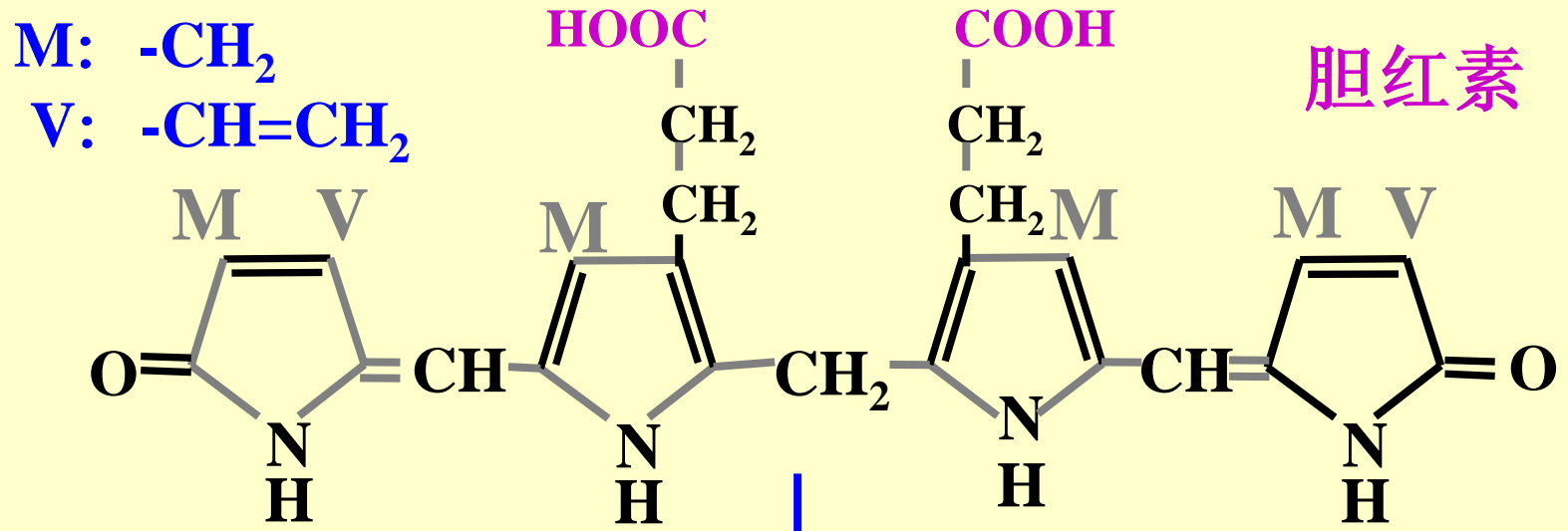
(二) 转化: (滑面内质网)

(P381)

胆红素-Y(Z)蛋白复合物与UDPGA中的葡萄糖醛酸结合生成葡萄糖醛酸胆红素，又称结合胆红素。该过程需胆红素葡萄糖醛酸基转移酶的催化，此酶受苯巴比妥等药物诱导。

具体过程:





UDPGT

2UDPGA

2UDP

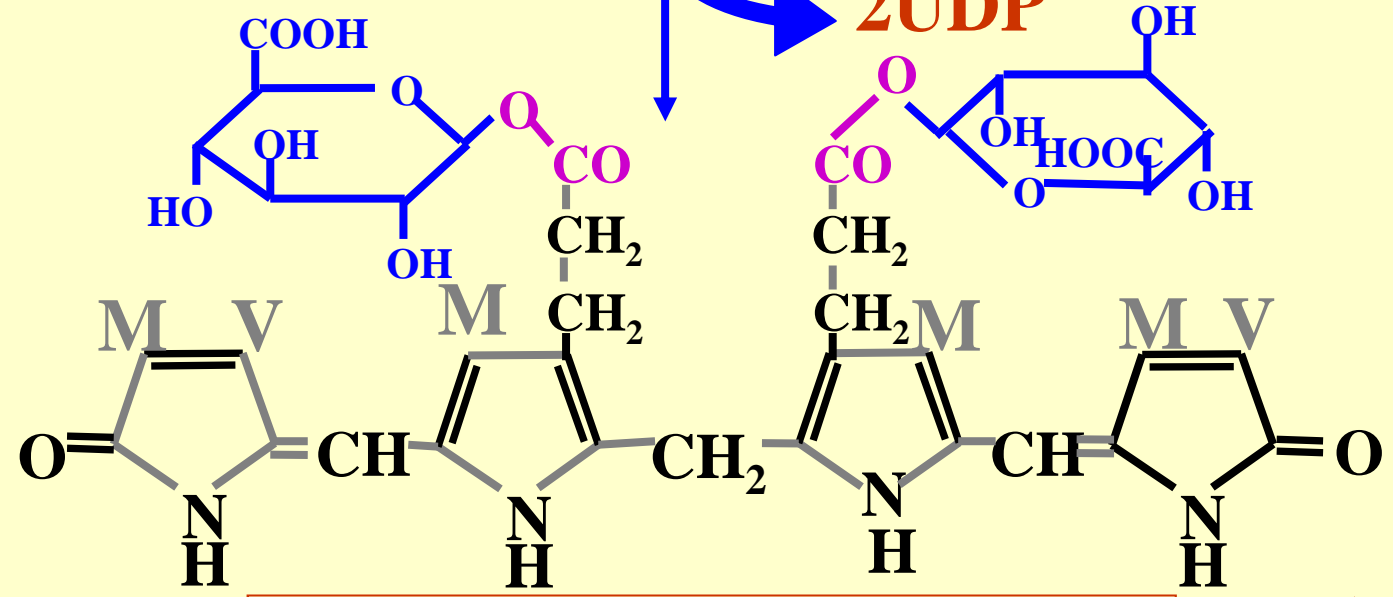


图17-6 葡萄糖醛酸胆红素的生成

(P381)

(三) 排泄:

结合胆红素的水溶性增强，从肝细胞毛细胆管排泄入胆汁中，再随胆汁排入肠道。结合胆红素极性远强于胆红素分子，所以不会跨越细胞膜，而且毒性大为降低。

在生理条件下，约97%的胆红素被肝细胞转化并以结合胆红素的形式随胆汁排入肠道。

(P381)

三、胆红素在肠道中的变化和胆素原的肠肝循环

(一) 胆红素在肠中的变化

(P382)

经肝细胞转化生成的**结合胆红素**随胆汁进入肠道，在肠道细菌的作用下还原成胆素原，然后胆素原在肠道下段接触空气被氧化成胆素，粪胆素是粪便的主要色素。

80%~90%的胆素原随粪便排出。



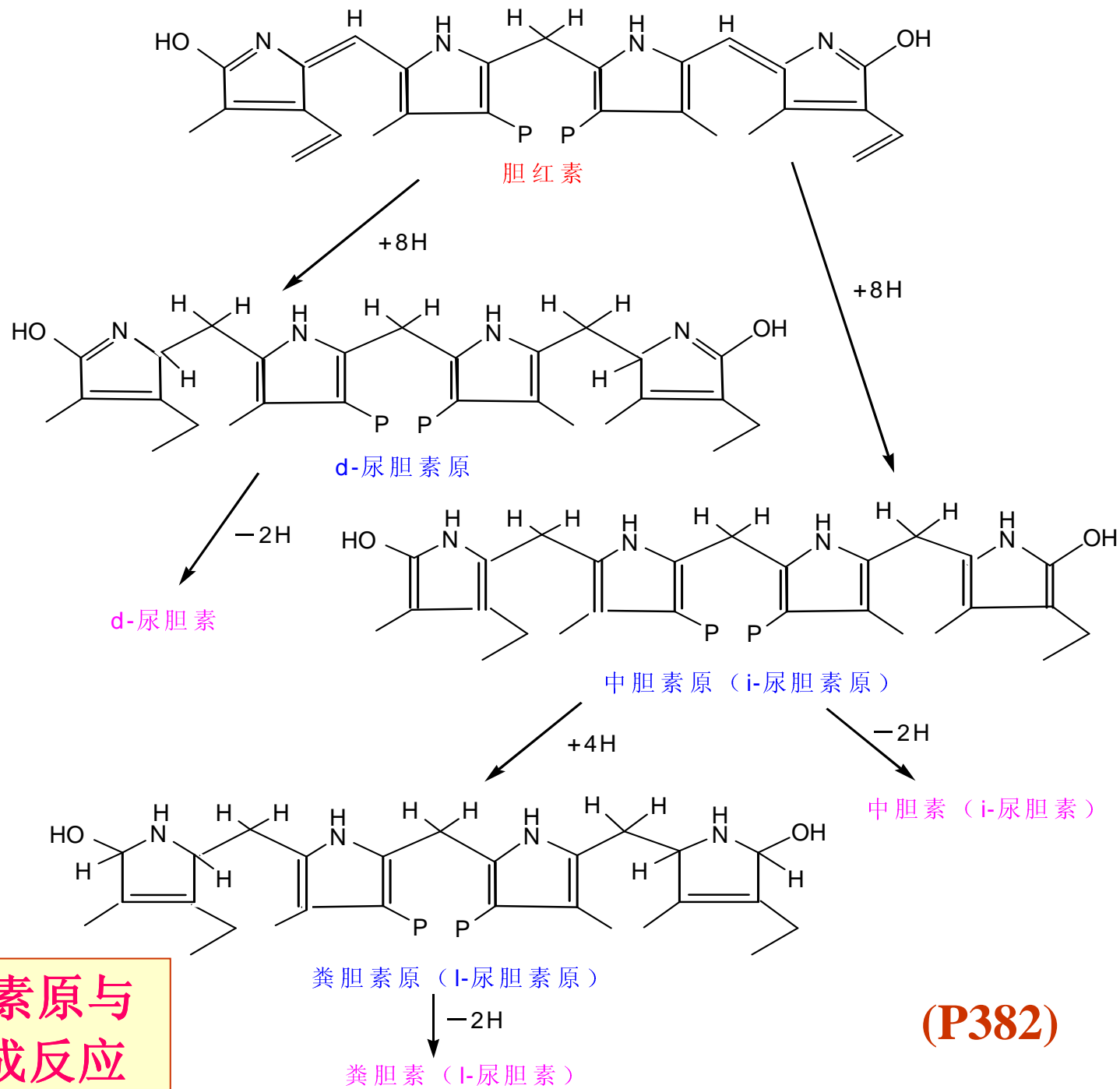


图17-7 胆素原与胆素的生成反应

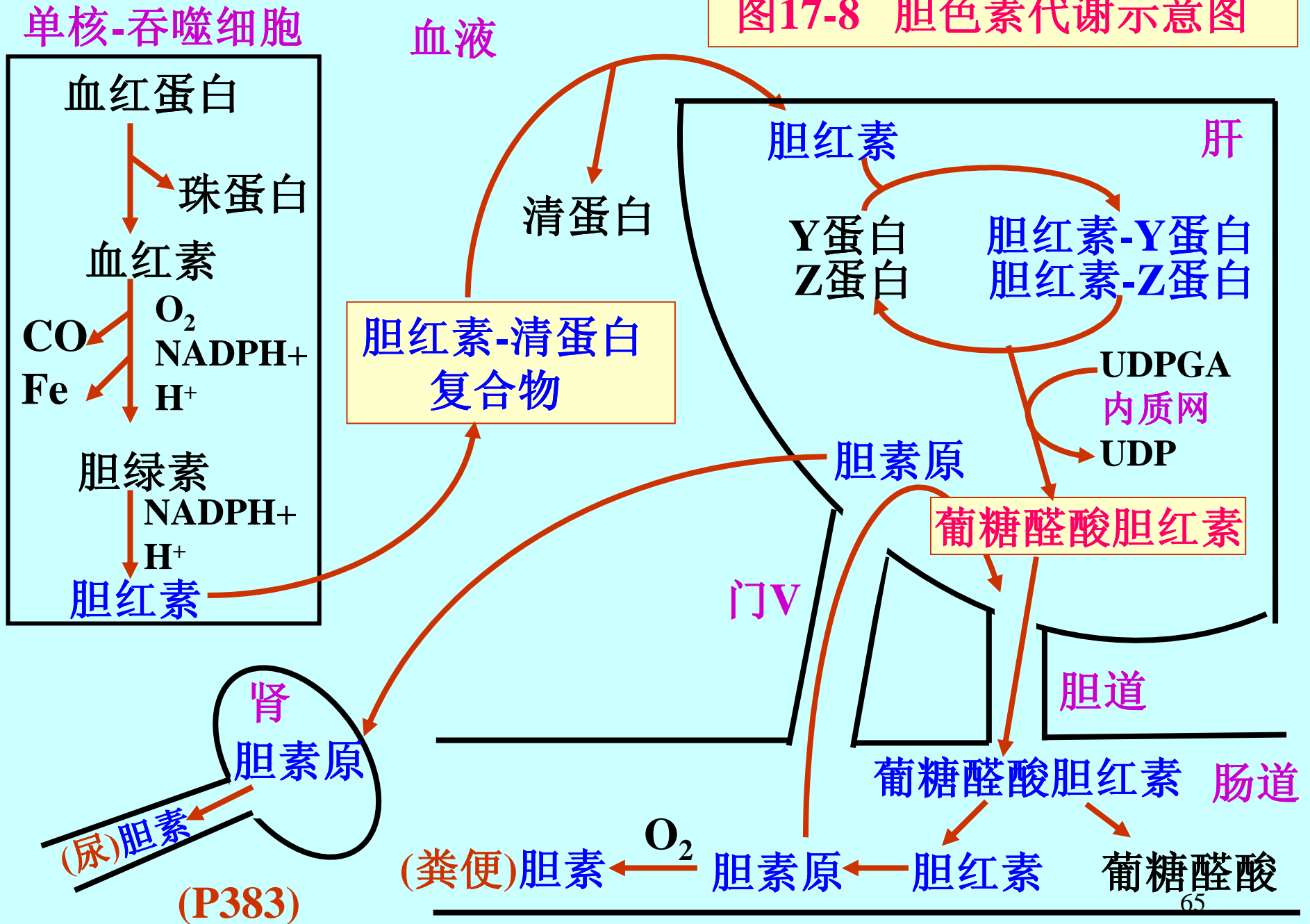
(P382)

(二) 胆素原的肠肝循环

(P382)

胆素原在肠道形成后，大部分随粪便排出。约有**10%~20%胆素原**经门静脉入肝，其中大部分仍以原形排入胆道，随胆汁进入肠道，此过程称为胆素原的肠肝循环。只有少量经血液循环入肾并随尿排出，胆素原接触空气后被氧化成尿胆素，尿胆素是尿的主要色素。

图17-8 胆色素代谢示意图



该PPT文件由Sonic PPT Creator 所创建! 未注册版本会有明显水印! 请登录: www.investintech.com 获取更多水印去除方案, 请访问官方网站购买一个许可!

四、血清胆红素与黄疸

(P382)

1. 血清胆红素正常值： $< 1.0\text{mg}\%$ （ $1.7 \sim 17\mu\text{mol/L}$ ）
其中 $4/5$ 为游离胆红素，其余为结合胆红素。

2. 结合胆红素和未结合胆红素：

未经肝细胞结合转化，即其侧链丙酸基为自由羧基的胆红素，称为未结合胆红素。

经过肝细胞的转化作用，与葡萄糖醛酸或硫酸结合的胆红素，称为结合胆红素。结合胆红素水溶性大，易从尿中排出。

两种胆红素的区别

(P383)

项 目	游离胆红素	结合胆红素
别 名	间接胆红素, 血胆红素	直接胆红素, 肝胆红素
与葡萄糖醛酸结合	未结合	结合
与重氮试剂反应	慢或间接反应	迅速、直接反应
水中溶解度	小	大
经肾随尿排出	不能	能
通透细胞膜对脑 的毒性作用	大	无

3. 黄疸 (jaundice)

高胆红素血症引起的皮肤、巩膜等组织黄染的现象称为**黄疸**。因黄色的胆红素与弹性蛋白有较高亲和力。

血清胆红素浓度 > **4.0mg%** 黄疸

血清胆红素浓度 > **2.0mg%** 隐性黄疸

胆红素生成过多或去路受阻：

- (1) **胆红素生成过多**，超出正常肝脏所能排泄的量。
- (2) 胆红素的生成正常，但**肝细胞受损**，排泄障碍。
- (3) 肝细胞虽无损害，但因**胆道阻塞**，也妨碍胆红素的排出。

黄疸的分类：（按血清胆红素的来源）（P384）

黄疸

* 溶血性黄疸：由于RBC大量破坏→胆红素生成↑→未结合胆红素↑>肝脏转化能力，血清未结合胆红素↑。

* 肝细胞性黄疸：由于肝细胞受损，一方面未结合胆红素转变成结合胆红素↓→血清未结合胆红素↑；另一方面由于病区压迫毛细胆管，已生成的结合胆红素可经坏死区返流入血→引起结合胆红素↑。

* 阻塞性黄疸：由于胆道阻塞，肝内已形成的结合胆红素不能从胆管排出而返流入血→引起血清结合胆红素↑。

(P384)

各种黄疸时血、尿、粪中某些指标的改变

指 标	正 常	溶血性黄疸	肝细胞性黄疸	阻塞性黄疸
血清胆红素				
总量	< 1mg/dl	> 1mg/dl	> 1mg/dl	> 1mg/dl
结合胆红素	0~0.8mg/dl		↑	↑↑
游离胆红素	< 1mg/dl	↑↑	↑	
尿三胆				
尿胆红素	-	-	++	++
尿胆素原	少量	↑	不一定	↓
尿胆素	少量	↑	不一定	↓
粪便颜色	正常	深	变浅或正常	完全阻塞时陶土色

Key Points

1. 肝在哪些物质代谢中起重要作用。
2. 生物转化的概念及反应的主要类型。
3. 加单氧酶系的作用；结合反应中主要的结合供体。
4. 影响生物转化作用的因素及生物转化的特点。
5. 胆汁酸的分类及功能；初级胆汁酸及次级胆汁酸的概念。
6. 胆色素的定义及胆色素在血液中的运输形式。
7. 结合胆红素和未结合胆红素，胆红素的代谢过程及黄疸的分类。