

综述

舒缓激肽体系的生理生化特性及其临床意义

罗超权 戚正武

舒缓激肽是属于多肽类的组织激素,在各种动物体内起着很重要的生理作用。它能使毛细血管舒张和通透性增加,从而导致血压降低;又能使离体平滑肌收缩;还能致痛。因而在烧伤、炎症、水肿和休克等病理过程中起着重要的作用。

在生物体内除舒缓激肽外,尚有各种与其性质类似的物质,统称为激肽(kinin)。它们系由激肽原(kininogen)经激肽释放酶(kallikrein)降解后产生。在正常情况下,激肽释放酶是以其无活性的前体——前激肽释放酶(prekallikrein)的形式存在。在体内,它们与激肽释放酶抑制剂(kallikrein inhibitor)以及激肽水解酶(kininase)一起,共同组成所谓舒缓激肽体系(bradykinin system)或统称为激肽体系(kinin system)。它们彼此紧密协调而且是动态平衡的,从而保证激肽在体内不致于过量积累。但在某些疾病情况下,由于此体系失去平衡,激肽在组织中含量骤然增高,即可引起或加重上述病理过程。例如,在烧伤病人中常见的大量体液外渗及非中毒性休克,急性胰腺炎中的休克性死亡等,都与激肽体系严重失调有关。若能及时应用激肽释放酶抑制剂(上海生物化学制药厂产品称为抑肽酶,国外商品名为 Trasylol 或 Iniprol),纠正已失去的平衡,便能得到良好的治疗效果。其作用机制如图1所示^[1]。

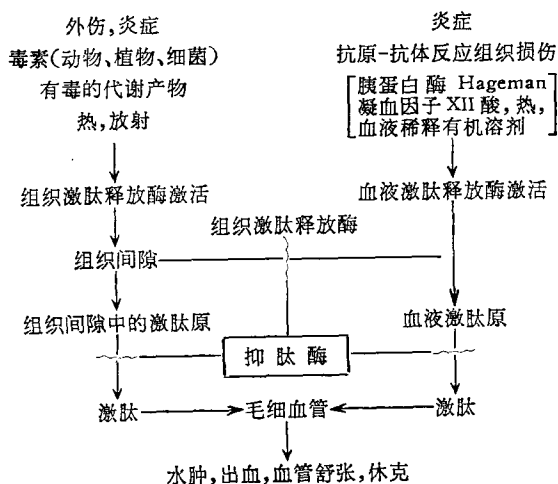


图1 激肽的形成及激肽释放酶抑制剂的治疗机制

另一方面,由于激肽能使毛细管舒张、血压下降,临床上已用注射适量的激肽释放酶,来治疗高血压和改善视网膜的血液供应^[2]。此外,凝血因子XII也能使前激肽释放酶激活^[3]。可见对激肽体系的研究,将有助于阐明各种炎症、水肿、休克等重要病理机制以及探索有效的治疗药物;对激肽致痛作用的研究,也可能有助于针麻机制的探讨。因此,近年来世界各国医学基础和临床医务工作者对激肽体系极为重视,并进行了广泛的研究,曾陆续出版了有关的专集和召开有关的国际性会议^[4-8]。下面就激肽体系的各个方面作一简单的介绍。

激 肽

舒缓激肽类物质是在结构上相似,都能引起体内血压降低的一类多肽激素。它们主要是由不同专一性的激肽释放酶,或其他蛋白酶,作用于激肽原后所产生;但也有的是以游离形式存在于某些动物毒液中。其中以9肽的舒缓激肽(由血液中激肽释放酶作用后产生)最闻名,生物活力也最强。其次是10肽的胰激肽(kallidin;由胰腺等组织中激肽释放酶作用后产生)及11肽的甲硫-胰激肽(由溶血纤维蛋白酶产生),其生物活力分别是舒缓激肽的1/2及1/3。它们的氨基酸排列顺序如图2^[5-8]。

舒缓激肽首先是由 Rocha E. Silva (1949) 所发现的^[1],他将蛇毒或胰蛋白酶作用于血浆中拟球蛋白后,能产生一强降血压及刺激离体平滑肌收缩的物质,并认为是一多肽。1960年 Elliott, D. F. 将舒缓激肽提纯后证实是一9肽,并确定了其氨基酸排列顺序。同年 Boissonnas, R. A. 按其结构合成了生物活力完全相同的9肽,得到了最后的证实。

舒缓激肽的N,C两末端残基都是精氨酸,均为维持活力所必需。此肽的等电点为pH 10,在生理状态下此带正电荷的激肽能迅速地带有负电荷的受体相结合。它与其它多肽激素相类似,C端羧基为活力所必需。若羧基被酰胺保护,则活力全部丧失。C端肽链延长后,活力也显著丧失。例如舒缓激肽-甘,仅为舒缓激肽活力的1/150。但游离的N端用乙酰基保护后,活力还能保留1/2^[5]。

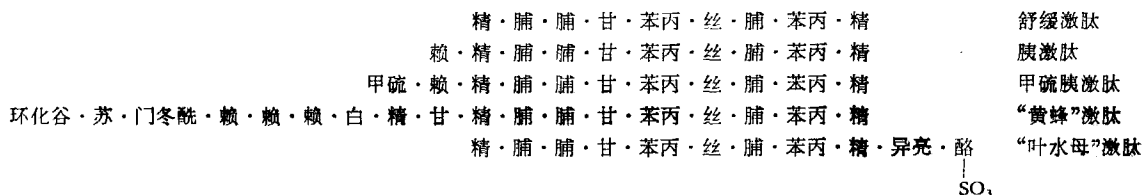


图2 各种激肽的氨基酸排列顺序

由于激肽不是由某一特定器官所产生,在血浆及其它各器官组织中都能形成,并具有很强的生物活力,因而将其归之为多肽类组织激素。在某些动物作为自卫而分泌的毒液中也含有激肽类物质^[1]。它们并不是由激肽原酶解后产生,而是以游离形式存在。例如,欧洲棕色蛙 (*Rana temporaria*) 的皮肤中,含有相当多量的舒缓激肽;南美洲两栖类叶水母 (*Phyllomedusa*) 皮肤中,含有叶水母激肽 (*Phyllokinin*);黄蜂毒液中含有黄蜂激肽,它具有较舒缓激肽更强的生物活力,一旦侵入人体内就会立即引起肿痛,表现出激肽所具有病理特征。

激肽的生理效应与神经介质组胺、乙酰胆碱、儿茶酚胺等虽有类似之处,但生物活力要强得多。此外,抗组胺药物如阿托品、麦角酸衍生物等,都不能对抗激肽的效应,这说明它们是属于不同类的物质。产生效应的激肽剂量随种属和器官的不同而不同,一般在0.1毫微克至1微克之间(见表1)^[2]。当人体血液中舒缓激肽含量达2—14微克时,即可产生效应。对血管产生效应的浓度为 $10^{-9}M$,对平滑肌则为 $10^{-10}M$ 。

表1 舒缓激肽的生理作用

组织	材料	种属	效应	剂量
平滑肌	迴肠	豚鼠	收缩	1毫微克
	子宫	小白鼠	收缩	0.1毫微克
	十二指肠	小白鼠	松弛	1毫微克
血管	血压	猫	降低	1微克
	皮肤血管	猫	舒张	0.1微克
	皮肤毛细血管	豚鼠	渗透性增高	0.1—1毫微克
	耳静脉	兔	收缩	0.08—20毫微克
	脐带动脉	胎儿	收缩	1.5毫微克/毫升
痛觉	水肿区	人	痛	0.1—1微克/毫升
	腹膜内	人	痛	1微克

激肽的生理、病理效应,大致可归纳为对心血管、平滑肌及在炎症过程中所表现的作用。

1. 心血管效应

一般是使微血管和小动脉(直径0.04—0.1毫米)舒张,对大动脉(如主动脉、肺动脉、冠状动脉)则是使其收缩。对静脉的效应有种属差异,能使人的前臂静脉舒张,但对兔的静脉却是收缩。

激肽的心血管效应在胎儿到新生儿的循环过程中

起重要作用。它可使新生儿的脐动脉、脐静脉和动脉导管收缩,同时使其肺静脉扩张,从而使胎儿的胎盘循环过渡到新生儿的自身循环。

激肽在整体中能使心率加快,并随剂量的增大而加速,但不成比例关系。对离体心肺的心率无影响。因此对心率的影响可能是通过植物性神经系统的反射作用,或影响肾上腺髓质释放儿茶酚胺使心率和搏出量增加。激肽使血压下降但脉压增高,这是由于舒张压的下降比收缩压明显,开始时收缩压与舒张压同时下降,随后收缩压稍回升而使脉压升高。

微血管和小动脉的舒张,导致毛细血管的通透性增高,从而使血浆外渗,这是烧伤和严重炎症时产生水肿和休克的重要因素之一。

2. 平滑肌效应

激肽能使离体器官的平滑肌收缩。通常,激肽或激肽释放酶的生物活力即依此来测定。收缩的频率和幅度可通过记纹鼓记录。常用的平滑肌是豚鼠的迴肠或小白鼠的子宫。在体内生理状态下,激肽似乎并没有上述效应。

3. 对炎症的影响

激肽能产生炎症的主要症状,如红、热(毛细血管舒张)、肿(毛细血管通透性增高)、痛(激肽有镇痛作用)。当正常组织一旦受到损伤,由于组织内前激肽释放酶被激活而释放出激肽,即会引起上述症状。

各种类型的关节炎,如外伤性、风湿性、痛风和败血症引起的关节炎,关节液的激肽都有明显增高。若在关节腔中注入激肽,能实验性模拟关节炎。

发现偏头痛病人的脑脊液和头皮下组织有激肽,可能与其发病有关。此外,遗传性血管神经性水肿和某些过敏反应,在血液中也都伴随着激肽量的增高。

激 肽 原

1937年 Werle^[3]发现激肽释放酶必须与血清同时加入后,才能使离体的平滑肌收缩,因而推测激肽释放酶并不是当时所认为的一种激素,而是一种酶。它必须作用于血清中某一底物后才能引起上述生理效应。后来被证实此底物即所谓激肽原,而其酶解产物即为激肽。

血液中的激肽原属于拟球蛋白;在血清中是位于 α_2 球蛋白部位,牛血清中则位于 α_1 球蛋白部位,都是酸性糖蛋白,能被0.30—0.45饱和硫酸铵所沉淀。

Pierce 和 Wester^[5] 从人血清中分离出两种纯的激肽原 I 和 II, 二者的含量比为 2:1。经超离心机及分子筛凝胶测定其分子量, 均在 50,000 左右; 分别含有 5.4% 和 5% 的己糖, 1.8% 和 1.2% 的己糖胺, 以及 3% 左右的唾液酸。二者酸性氨基酸的含量均很高, 约占 20% 左右, 因而属于酸性糖蛋白。二者除在含糖和氨基酸组份上极类似外, 在免疫性上也相同。激肽原 I 与 II 的主要区别在于: 前者分子内活性的激肽片段位于 C 末端, 因而很易由羧肽酶 B 作用而失活; 同时若用溴化氰使甲硫氨酸处的肽键裂解, 可很容易地得到胰激肽。激肽原 II 中的激肽片段则位于靠近 C 末端的肽段中间, 因而对羧肽酶 B 稳定(图 3)。A₁ 及 A₂ 为大的肽段, 分子量在 45,000 左右, 而肽段 B 则很小; A₁, A₂ 及 B 上的唾液酸均能被神经氨酸酶所移去, 移去后同样能被激肽释放酶所作用。

血液中的激肽释放酶只作用于激肽原 II, 释放出

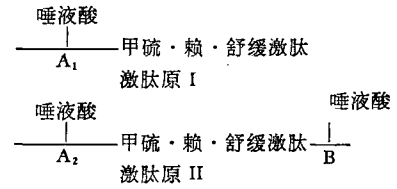
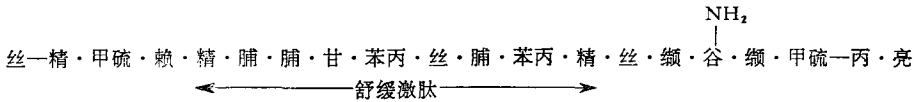


图 3 激肽原的示意图

舒缓激肽, 但不作用于激肽原 I。后者却能被组织激肽释放酶所酶解, 释放出胰激肽。

除人血清中的激肽原外, 研究得较多而清楚的是牛血清中的激肽原。用超离心机测定其分子量约 48,000, 含有: 6.1% 唾液酸, 8.5% 己糖胺, 5.5% 己糖。等电点约在 pH 3.3—3.6。分子内无巯基, 其 N 末端为丝氨酸, C 末端为亮氨酸。用溴化氰化学降解及胃蛋白酶部分酶解等方法, 测得分子内激肽片段附近的氨基酸排列顺序如下:



血清激肽释放酶、胰蛋白酶或蛇毒蛋白酶作用于激肽原后, 即释放出 9 肽的舒缓激肽。上述这些酶就被称为激肽-9 释放酶。而胰腺、颌下腺及尿中的激肽释放酶, 则可产生 10 肽的胰激肽, 相应的酶也就被称为激肽-10 释放酶。值得指出的是, 若将上述中间含有激肽的小肽作为底物, 在舒缓激肽 C 端精·丝肽键上很易被上述所有的酶所降解; 但 N 端的甲硫·赖和赖·精处的肽键, 却不再被腺体或血清中的激肽释放酶所作用。这说明当激肽释放酶作用于专一底物激肽原时, 对后者的空间构型有一定的要求。一旦底物激肽原变性后, 激肽释放酶释放激肽的活力就大大降低。这不同于一般蛋白水解酶——对愈是变性程度大的蛋白底物, 活力愈高。因此, 虽然激肽释放酶与胰蛋白酶均能作用于激肽原而释放激肽, 但其作用机制显然不同。前者易作用于天然的激肽原, 后者易作用于变性的激肽原。也就是说, 激肽释放酶有着更高的构型专一性要求。

除血液外, 激肽原也存在于腹水、初乳、淋巴液及关节液中^[7], 它可通过肝脏加以贮存和调节, 并可由肾脏排泄到体外。人血清中的激肽原含量 (以每毫升血液能释放出多少微克的舒缓激肽计算), 一般成年人在 5—10 微克/毫升之间; 初生婴儿较低, 在 1 微克/毫升左右。体内激肽原含量的降低, 并不直接与激肽的产生有关, 因为在某些病理情况下, 坏死细胞所分泌的一些蛋白酶可使激肽原降解而不产生激肽。

除哺乳动物外, 一些非哺乳动物 (如各种禽类) 的血液中也存在类似的激肽原。经其血液中相应的激肽释放酶作用后, 也能产生激肽类的物质, 称为禽类激

肽^[5,7] (Ornitho-kinin)。它有明显的种属特异性, 对哺乳类动物无激肽的生理效应。同样, 由哺乳动物所产生的激肽对禽类也无作用。在氨基酸组成上二者也有很大区别, 约有 40% 不相同。

激肽释放酶

1926 年 Frey^[7] 发现若将狗尿由静脉注射到另一狗身上, 能引起血压明显下降, 因而认为在尿中有一种能使血压下降的激素物质。它也大量存在于胰脏, 并认为它是来源于胰脏, 因而被称为 kallikrein (即激肽释放酶), 是取意于希腊文 *καλλικρεας* (胰脏) 一词。直至 1937 年才证实它并不是激素, 而是一种蛋白酶, 只有当它作用于蛋白底物激肽原后才释放出激素物质激肽。激肽释放酶虽可看作是一种内切蛋白水解酶, 但又不同于其它一般蛋白酶, 因为它对常用的蛋白底物如酪蛋白及血红蛋白等几乎不起作用。另一特征是它只作用于天然激肽原, 底物一旦变性后, 活力就显著下降。这与一般蛋白酶的特性截然相反。

哺乳动物的激肽释放酶基本上可分为两大类: 血液激肽释放酶, 组织激肽释放酶。后者存在于各腺体组织及其分泌液或排泄物中, 如尿、胰腺及颌下腺等。上述二类激肽释放酶的主要区别在于: 血液激肽释放酶的分子量较大, 在 100,000 左右, 激肽原水解后生成舒缓激肽; 而组织激肽释放酶的分子量都较小, 一般在 30,000 左右, 水解激肽原的产物则是胰激肽。

测定激肽释放酶的活力, 除可利用释放激肽的生物活力测定外, 也可用小底物测定。常用的是测定胰蛋白酶活力的底物苯甲酰精氨酸乙酯 (BAEE), 或

对-甲苯磺酰精氨酸甲酯 (TAME)。但与胰蛋白酶的活力相反, 激肽释放酶对 BAEE 的活力一般都高于对 TAME。

血液中的激肽释放酶以无活性的前激肽释放酶的形式存在。它被各种化学、物化或酶等因素所激活, 例如: 硫酸铵、酒精分级, 血液酸化或稀释, 带负电荷的玻璃棒搅动, 胰蛋白酶或凝血因子 XII 的处理, 以及组织受损伤等因素, 均能激活此酶; 但激活的机制并不清楚^[9,11]。

人血清中的激肽释放酶在 DEAE 纤维素层析柱上可得三个活力峰, 其中仅峰 I 被提纯, 活力也较高^[7]。除人血清外, 在猪血清中也获得较纯的制剂, 它们的性质比较如表 2。

表 2 各种血清激肽释放酶性质的比较

来 源	分 子 量	电 泳 位 置	比 活*
人(峰 I)	99,800	慢的 γ 球蛋白部分	9.3
猪	97,000	快的 γ 球蛋白部分	22
牛	130,000		4

* 以每毫克酶每分钟 25℃ 下水解微克分子的 TAME 计算

组织激肽释放酶与血清的不同, 一般以活性的形式存在, 不需要激活 (胰脏的例外)。已经提纯和研究较多的组织激肽释放酶如表 3 所示。

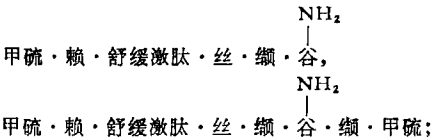
表 3 各种组织激肽释放酶性质的比较

来 源	分 子 量	生物活力(Fu*/毫克)
猪 胰 脏	29,000	1,400
	25,000	2,400
人 胰 脏	31,200	550
马 尿		817
人 尿	40,500	540
猪颌下腺	32,000	1,250
人 唾 液	30,000	365

* 系作者 Frey 以每 5 毫升狗尿所产生的激肽生理效应定为一单位 (Fu); 以后一直沿用

猪胰的激肽释放酶是糖蛋白, 含有唾液酸; 由于其含量的多寡, 不同作者在不同的条件下往往可得到 1—5 个组分。若将唾液酸用酶移去, 仍不影响活力。

除上述专一的血清或组织激肽释放酶外, 其他一些蛋白酶也能使血清中的激肽原释放出激肽或类似物。例如, 胰蛋白酶既可间接使血清中的前激肽释放酶激活, 也可直接作用于激肽原而释放出舒缓激肽; 溶血纤维蛋白酶则可释放出甲硫-胰激肽^[9]。胃蛋白酶作用于激肽原后, 可得到二种含有舒缓激肽组分的多肽, 即:



二者均具有约 1% 舒缓激肽的活力。其他一些专一性较广的细菌蛋白酶 (枯草杆菌蛋白酶, 链霉素蛋白酶) 或植物蛋白酶 (木瓜蛋白酶, 无花果蛋白酶), 也都能产生激肽类物质; 但后者又往往进一步被酶解而失活^[1]。另一重要蛋白酶——胰凝乳蛋白酶, 由于不作用于碱性氨基酸所组成的肽键, 因而不能自激肽原中释放出激肽类物质。

虽然上述这些蛋白酶也能作用于激肽原而释放出激肽, 但其专一性和催化活力都远不如专一的激肽释放酶。例如, 胰蛋白酶作用于 BAEE 的活力, 虽较猪胰激肽释放酶大 7 倍, 但其释放血清中激肽的活力还不如后者的 1/6。

激 肽 水 解 酶

凡能使激肽水解而失活的酶, 均可称为激肽水解酶。因而很多专一性较广的蛋白酶或肽酶, 都可泛称为激肽水解酶。本节着重介绍的只是在体内参与激肽体系的一些激肽水解酶; 严格地讲, 也只是这些酶才能真正称为激肽水解酶。

1961 年 Erdős 发现血液中有种羧肽酶能释放激肽 C 末端的精氨酸而使其失活, 并称此酶为羧肽酶 N。它是一含金属的酶, 一些金属络合物和巯基试剂均能使其失活。Co⁺⁺ 能使其酶活力提高一倍以上, 而 Cd⁺⁺ 及 Zn⁺⁺ 则对其有抑制作用。若以舒缓激肽为底物, 每毫升人血清每分钟内能使底物释放出 0.13 微克分子精氨酸; 而兔血清的活力则为 0.15 微克分子。因此在正常生理状态下, 即使体内有过量激肽产生, 也能迅速被此酶破坏。但一旦机体组织受到严重损伤, 激肽释放酶被激活而大量释放激肽时, 羧肽酶 N 的活力却又显著下降, 激肽的累积就会加快, 从而引起各种病理现象。

与一般羧肽酶的特性相同, 羧肽酶 N 的活力也可用小底物马尿酰赖氨酸或马尿酰精氨酸测定。由此测定的各种动物血清羧肽酶 N 的活力, 如表 4 所示。羧肽酶 N 也可作用于酯键, 例如, 它能水解苯甲酰-甘氨酸- α 羟基- δ 脯基戊酸。

表 4 各种动物血清中羧肽酶 N 的活力

来 源	比 活*	来 源	比 活*
人	0.79	猫	1.04
猪	1.01	鸡	0.45
牛	0.26	青蛙	0.28
兔	0.28	海龟	0.87
豚 鼠	0.70	鲤鱼	0.56
小白鼠	1.02		

* 以马尿酰赖氨酸为底物, 30℃ 下每毫升血清每分钟内所释放的微克分子量

在羧肽酶 N 提纯过程中发现, 对马尿酰赖氨酸及

剂,并不一定都能抑制激肽释放酶;反之,若能抑制激肽释放酶者,则往往有可能抑制胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶。

Kunitz 抑制剂虽在临床上已广泛应用,但此抑制剂仅在某些反刍动物体内找到,因而未必与大多数动物体内的激肽体系有关。与激肽体系关系较密切的应是血清中的激肽释放酶抑制剂,它存在于所有热血和冷血动物中。在入血清中至少有二种抑制剂,其中之一位于 α_1 球蛋白部分,能迅速抑制激肽释放酶;另一则位于 α_2 球蛋白部分,需与酶保温数小时后才完全抑制(也有人认为这不是抑制剂,而是能使激肽释放酶失活的酶)。它们不同于血清中的 α_1 胰蛋白酶抑制剂(占血清中胰蛋白酶抑制剂总量的 90%)和 α_2 巨球蛋白胰蛋白酶抑制剂。后者即使过量也不抑制激肽释放酶^[1]。但也有持不同意见者,认为 α_1 胰蛋白酶抑制剂即是激肽释放酶抑制剂(Fritz, H., 1969, 1972), α_2 巨球蛋白也能抑制激肽释放酶(Harpel, P., 1970)。对整个血清而言,其中胰蛋白酶抑制剂的含量较之激肽释放酶高百倍以上,因而二者应有所区别^[1]。

血清中能抑制 C₁ 血清酯酶的组分,也具有抑制激肽释放酶的活力。最近 Sumi, H. 等(1974)报道,在血清中发现有新的激肽释放酶抑制剂,但还有待于进一步的证实。

血清中的激肽释放酶抑制剂与 Kunitz 抑制剂不同,它只抑制血清中的激肽释放酶而不能抑制组织中的激肽释放酶。从已知的抑制特性来看,凡能抑制组织激肽释放酶的也往往能抑制血清中的激肽释放酶,反之则不一定成立。

胰蛋白酶抑制剂也广泛存在于植物^[1,11]、特别是豆类种子中。某些这类抑制剂也能抑制激肽释放酶,它们显然与动物体内的激肽体系毫无联系,但考虑到它们来源丰富,特别是一些小分子抑制剂,若能除去其“免疫反应”,用以代替 Kunitz 抑制剂(由于它在组织内含量很低,1 公斤胰腺仅含 1 毫克,又只存在于某些反刍动物,因而价格昂贵),将具有很大的实践意义。在已知植物胰蛋白酶抑制剂中能抑制激肽释放酶的有:大豆中小分子(俗称 Bowman-Birk 抑制剂)及大分子(俗称大豆 Kunitz 抑制剂)两种抑制剂,以及龙爪豆胰蛋白酶抑制剂;它们都能抑制血清中的激肽释放酶,但不能抑制组织激肽释放酶。

本实验室从慈菇中提取出二种结晶的多功能蛋白酶抑制剂^[12],能抑制胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶及组织激肽释放酶;分子量 17,000,每个分子具有两个活力相同的活性中心,因而它既不同于大豆大分子抑制剂(分子量约 20,000,仅有一个活性中心),也不同于大豆小分子抑制剂及龙爪豆抑制剂(分子量 9,000 左右,虽也有二个活性中心,但活性不同,分别抑制胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶)。因而这种抑制剂也可看作是植物

中另一类型的胰蛋白酶抑制剂。从其功能来说,应该有更多的可能性用于临床实践,因为其它已知的植物抑制剂都不能抑制组织激肽释放酶。

除植物外,卵清中的拟卵粘蛋白除能抑制胰蛋白酶外,也能抑制血清中的激肽释放酶^[1,11]。

结 语

自从 1926 年 Frey 发现激肽释放酶,特别是确定了激肽的化学结构以后,对此多肽组织激素在体内的形成、代谢、生化特性及其生理功能等方面已有了较完整的认识,并提出了所谓“激肽体系”。由于其在生理上的重要意义(特别是致痛和血压下降),也就决定了它在临床上占有重要地位,因而得到了医学、生理和生化工作者的广泛重视和积极研究。

哺乳动物体内另一重要的多肽组织激素——血管紧张肽(angiotensin),与激肽相类似,是由增高血压素释放酶(renin)作用于增高血压素原而产生的(是一 10 肽, C 端移去二个氨基酸残基不影响活力)。这说明多肽组织激素都有类似的共性。随着科学的进展,相信还将有新的类似的多肽组织激素被发现。

激肽体系既然普遍存在于动物体内,对机体必然有其积极的有益的一面。例如,当机体组织局部受损时,随即有少量激肽产生,首先引起痛的感觉。这实际上是起了警告的作用,促使机体注意。激肽又使局部受损组织的微血管扩张,加速血液循环,这有利于受损组织的营养供应和异物的排除,从而有益于受损组织的痊愈。因此,临床上也曾将激肽释放酶,应用于因血液循环失常而引起的高血压、冻疮、更年期代谢失调及血管痉挛等疾病。

若机体受到严重损伤,例如大面积烧伤,机体内的激肽体系就会完全失去平衡,造成体内大量激肽的累积;这时激肽对机体产生有害作用,必须及时采取措施予以纠正。原则上有三种途径可供考虑:(1)抑制激活了的激肽释放酶,从而阻止激肽的继续产生和累积。临床上即根据此原理将 Kunitz 抑制剂(即抑肽酶或 Trasylol),用于治疗因大量激肽产生所引起的疾病;(2)注射激肽水解酶羧肽酶 B,使体内累积的激肽迅速破坏。这在动物实验中有一定的效果。但由于羧肽酶 B 在体内的半衰期较短,仅 20 分钟左右^[1],当酶活力降低时,激肽的作用又重复出现,随着体内激肽的不断产生,需不断地注射,因而这不是积极的措施;(3)使激肽与受体的结合受到阻碍,这在理论上应该是可行的。但由于目前对激肽受体的研究还处于初始阶段,激肽引起的痛觉和血压下降是通过同一受体或是不同的受体起作用还不清楚,临床上也就缺乏依据。

我国广大医务工作者继承祖国宝贵的医学遗产,采用中草药治疗烧伤病人由于大量体液外渗等而引起的休克,取得了显著的疗效。安徽医学院并从动物实

验中证实^[13],某些中草药能使已增高了的血管渗透性降低。这很可能是与体内的激肽体系有关;至于是否通过上述三种途径之一,值得作深入的探讨和研究。我国药材资源丰富,劳动人民数千年来积累了极其宝贵的经验,生化工作者应当积极参与发掘,加以提高。

从矛盾对立统一的观点来看,既然激肽能致痛,在体内是否可能有与其相对抗的镇痛物质?特别是我国针刺麻醉这一重大新成就,为此提供了新的启示。在针麻过程中,是否也与激肽体系有间接或直接的联系,是很值得探讨的课题。

主要参考资料

- [1] Vogel, R. et al. (Ed.): Natural proteinase inhibitor, 1968.
- [2] 中国医药工业公司上海生物化学制药厂:生物药品简介,1968年。
- [3] Mason, J. W. et al.: *Ann. Intern. Med.*, **73**, 545, 1970.

- [4] The conference on structure and function of biologically active peptides: bradykinin, kallidin, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **104**, 1—464, 1963.
- [5] Erdős, E. G. et al. (Ed.): Hypotensive peptides, 1966.
- [6] Miles, A. et al.: *Proc. Roy. Soc. Ser. B, Biol. Sci.*, **173**, 341, 1969.
- [7] Review on bradykinin, kallidin and kallikrein; *Handb. Exp. Pharmacol.*, Vol. **25**, 1970.
- [8] Berson, S. A. (Ed.): Methods in investigative and diagnostic endocrinology, Peptide Hormones, Vol. **2B**, 1973.
- [9] 寺田成之,泉屋信夫:蛋白質 核酸 酵素, **17**, 283, 1972.
- [10] Fritz, H. et al. (Ed.): Proceedings of the international research conference on proteinase inhibitors, 1971.
- [11] Tschesche, H.: *Angew. Chem.*, **13**, 10, 1974.
- [12] 本实验室未发表工作。
- [13] 安徽医学院资料。



染色质结构——组蛋白与 DNA 形成的重复单位

真核细胞染色质含有等重量的组蛋白和 DNA。五种主要的组蛋白是 F_1 , F_2A_1 , F_2A_2 , F_2B 及 F_3 , 每一种组蛋白与 100 对 DNA 碱基组成一组(但 F_1 除外,它只与 50 对 DNA 碱基组成一组),每两组在染色质中形成重复单位。

这个事实最早是从 X 射线衍射图发现细胞核中有相当清晰的带而证实的。从核中把染色质提取出来,它几乎是纯的组蛋白和 DNA 的络合物。X 射线衍射图看到的带表明重复单位沿着染色质长轴相隔约 100 埃出现。单独的组蛋白或 DNA 都不呈现 X 射线衍射带状图。

X 射线衍射图也看到染色质“超卷曲”结构。在 DNA 双螺旋的外面套了一个组蛋白外壳,卷曲成一个大螺旋,螺距长 120 埃,直径 100 埃(DNA 本身的双螺旋长 340 埃,也就是每 100 个碱基对形成一个螺旋),染色质就是这样的单位的不断重复。

小牛胸腺组蛋白 F_2A_1 及 F_3 总是以 $(F_2A_1)_2(F_3)_2$ 四聚体的形式存在。四聚体,寡聚 $F_2A_2-F_2B$ 和 DNA 一起形成复杂的 X 射线衍射图像。也就是说 F_2A_1 及 F_3 形成独特的结构; F_2A_1 , F_3 , F_2A_2 及 F_2B 与 DNA 一起形成 X 射线衍射图上的重复结构, F_1 则不参与在这结构中。四种组蛋白与 DNA 形成独特的重复结构。

怎么来证实这四种组蛋白的每两种与 200 个 DNA 碱基对组成重复单位呢?某些酶(如内源的核酸酶或葡萄球菌核酸酶)能把染色质中 DNA 劈成片段,而片段的长度恰好是 200 个碱基对。

关于染色质究竟有多少这样的重复单位,目前知道绝大多数的组蛋白和 DNA 是在染色质上,用聚丙烯酰胺凝胶抽提染色质中的组蛋白,四种组蛋白克分子浓度比例为:在小牛胸腺及其它小牛组织中 F_3 , F_2A_2 , F_2B 与 F_2A_1 比,分别为 0.9, 0.8, 1.1;果蝇 0.7, 0.7, 1.0;豆芽 0.9, 0.5, 2.6。从组蛋白与 DNA 总量比值看,两者接近 1(如大鼠肝比值为 1.15, 肾 0.95, 鸡肝 1.17, 红血球 1.08, 豆芽 1.0, 海胆胚胎发育的三个阶段为 1.02, 1.04 及 0.86, 粘菌为 1.05)。

F_1 不参与重复结构。它的重量与其他组蛋白相比,如 $F_1:F_2A_1$ 在小牛胸腺细胞中为 0.54:1, 果蝇为 0.4:1, 豆芽为 0.52:1, 也就是说它的量恰恰是其他组蛋白的一半。