

酶的分子生物学与临床酶学(一)

李文杰

(中国科学院上海生物化学研究所)

近二十年来,酶与临床医学的关系愈来愈密切,这不仅是因为许多疾病可以用酶作工具来诊断,还因为不少酶类本身就是治疗疾病的一种药物,这些酶称为治疗酶。有些治疗酶对某种疾病有特效,它们是今后药物发展的一个方向。在医学上酶的应用已发展成为一门独立的学科——临床酶学。本文根据酶的分子生物学原理探讨酶与医学的关系。

一、酶的分子生物学特性使它可作为治疗药物使用

1. 酶的分子生物学特性与其治疗作用的关系

(1) 酶是生物催化剂,具有巨大的催化能力,有些酶的转换率达 10^4 — 10^5 数量级,因此用作药物其药效必然较高。酶作为生物催化剂不同于一般无机催化剂,催化反应时,不需要高温高压,在较低温度就可起作用,特别适合于 37°C 的人体使用。

(2) 酶作为生物催化剂,与无机或有机催化剂不同是它的专一性。一般说一种酶只对一种或一类反应起作用。正是它的这种特性,使它能专门对付某些疾病。人体功能紊乱(即生病)的多数原因是体内缺少某些物质或者积累了某些于身体不利的废物,或者某些组织器官出现异常。酶的专一性便可以对付这些异常物质或异常状态,使疾病消除或缓解。此外,酶作药物另一个优点是它本身无毒性(狭义的毒性),几乎不产生因毒性引起副作用的问题。

(3) 酶起作用时本身并无消耗,即它作药

物使用时,也是以生物催化剂起作用的,因之用量较少。如果条件适当,功效十分显著。

2. 一些确有疗效的治疗酶

(1) 消炎及消肿的治疗酶 胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶对消除坏死组织以及治疗各种脓肿、炎症等均有疗效,可肌注或外用。肌注胰蛋白酶对痔疮有一定疗效。我国首先利用胰蛋白酶治疗毒蛇咬伤,获得满意疗效^[1,2]。菠萝蛋白酶、无花果蛋白酶、木瓜蛋白酶等是消炎消肿治疗酶。这些酶口服后可在血清中测出它的水解蛋白质的活力。上述这些酶均有水解蛋白质的作用,使用它们可以催化溶解未硬化的血纤维蛋白凝块,增加组织渗透性,因而能减退并消除水肿,炎症的渗出物亦随之消除。胰蛋白酶等蛋白水解酶亦可外用,如制成油膏涂于烧伤部位,可清除坏死组织并促进创伤愈合。

(2) 各类血栓的治疗酶 各类血栓的治疗可从预防血小板的聚集,预防纤维蛋白的形成或诱发纤维蛋白的溶解等三方面着手。理论上可用纤溶酶、胰蛋白酶,或用纤溶酶原的激活剂增加天然纤溶酶的活力,从而达到溶解血栓的目的。临床实践证明后一方法效果较好。治疗用的纤溶酶原激活剂有两种,链激酶与尿激酶:

链激酶 此酶系从溶血性链球菌中制得,可以快速激活纤溶酶原溶解血块达到治疗血栓的目的。但它是外源酶,对人有抗原性,只能短期应用。如果病人曾有感染链球菌的病史,其

本文系作者根据 1982 年 11 月在南京召开的全国医学生物物理学术会议上所做的综述报告加以修改补充而成。

血中已有相应的抗体,使用它疗效较差。

尿激酶 是近年国际上通用的一种新的治疗血管栓塞的有效药物。此酶系从人尿中制取。人们早已知道,尿可消化血凝块,原因是尿中含有可水解血凝块蛋白质的尿激酶。新鲜人尿每2,500升可制得纯酶约30毫克、含量甚少,需要大量原料。今后如能利用人肾细胞组织培养法,便可解决此问题。尿激酶可催化纤溶酶原转变为纤溶酶,后者便可溶解血栓。尿激酶的热稳定性较差。人尿来源的酶制剂无抗原性,可反复给药。尿激酶也可治疗肺栓塞,但对心肌梗塞疗效较差。分离制备尿激酶时,可得到分子量为31,300道尔顿的低分子量和分子量为54,700道尔顿的高分子量两种尿激酶。低分子量的尿激酶对纤溶酶原的米氏常数(K_m)值比高分子量的大一倍,因而其疗效也较差。现已研究清楚,高分子量尿激酶是尿激酶的天然形式,而低分子量的是高分子量尿激酶的降解产物。

(3) 抗肿瘤的治疗酶 经研究现证明具有不同程度抗肿瘤作用的治疗酶有: L-天冬酰胺酶、L-谷氨酰胺酶, L-组氨酸酶、L-甲硫氨酸酶、L-精氨酸酶、L-丝氨酸脱水酶、L-酪氨酸氧化酶、羧肽酶G和黄嘌呤氧化酶等。这些

酶不同程度地分解掉肿瘤细胞生长所必需的代谢物,因而能抑制肿瘤生长。其中最先应用且较有效的是 L-天冬酰胺酶。

L-天冬酰胺酶是从大肠杆菌发酵液中提取。大肠杆菌中这种酶有二种: 酶-I 是基本的,酶-II 为菌体在厌氧条件下的生成物,但只有酶-II 才有抗淋巴瘤的活力。经过研究证明酶-II 为四个相同亚基组成的四聚体,每个亚基的分子量为34,080,肽链中有10%为 α -螺旋,40%为 β -折叠片结构,每个亚基有一个活性中心。

正常人血浆中的 L-天冬酰胺约为 4×10^{-5} M 水平,若注射100I. U. 的天冬酰胺酶,可使血浆中天冬酰胺的浓度降低到检不出的程度,可持续几小时而不上升,因之作为治疗酶是有前途的。因为肿瘤特别是白血病细胞的生长必需 L-天冬酰胺,它被 L-天冬酰胺酶分解了,结果肿瘤细胞的糖蛋白合成受影响,使肿瘤细胞壁易破裂而死亡。

L-天冬酰胺酶对急性淋巴母细胞性白血病、白血病性淋巴肉瘤以及骨髓母细胞性白血病的疗效最有效,尤其对急性淋巴母细胞性白血病的效果最好。如每天每公斤体重给酶量为100—1000 I. U., 连续给药一个月,缓解率可

表 1 一般常用有效的治疗酶

	治 疗 酶	主 治	来 源
1	胰蛋白酶	消炎、清疮、痔疮、毒蛇咬伤	哺乳动物胰脏
2	胰凝乳蛋白酶	同 上	牛胰脏
3	胃蛋白酶	消化不良	哺乳动物胃粘膜
4	木瓜蛋白酶	同 上	木瓜
5	菠萝蛋白酶	消炎、消水肿	菠萝
6	淀粉酶	消化不良	麦芽
7	DNA 酶	降低痰液粘度,气管炎	牛胰脏
8	透明质酸酶	加速药物吸收,增加局部麻醉效果	哺乳动物睾丸
9	葡聚糖酶	防止产生齿垢	细菌
10	半乳糖苷酶	遗传性 β -半乳糖苷酶缺乏	<i>Aspergillus niger</i>
11	青霉素酶	青霉素引起的过敏	<i>Bacillus cereus</i>
12	天冬酰胺酶	白血病,其他肿瘤	大肠杆菌
13	链激酶	各类血栓	链球菌
14	尿激酶	各类血栓	人尿
15	弹性蛋白酶	高血脂、高血压、老慢支	猪胰脏
16	超氧化物歧化酶	放射病,自身免疫性疾病,类风湿性关节炎、肺炎	肝、血

达 70%。此酶对儿童疗效更高一些,对白血病侵入中枢神经系统时也有一定治疗效果。

(4) 其他的一些治疗酶见表 1。

二、治疗酶的几个分子药理学问题

酶作为治疗药物有其优点,但也受一些分子生物学特性的限制,这主要是指酶是生物大分子,酶与生物膜的关系以及酶的免疫性问题。

1. 酶的生物大分子性质与其作为治疗药物的可能性

所有的酶都是蛋白质,而蛋白质是生物大分子,分子量都在 10,000 以上,有的甚至达到几百万。这些大分子一般不能透过细胞膜,因而在机体内的吸收,分布就受到限制。理论上要通过血脑屏障并到达特定的需治疗的区域内是很困难的。研究酶的治疗作用决不能忽略这一基本原则。例如溶菌酶,理论上说,将它制成片剂口含或外用,可治疗各类炎症,如咽喉炎、口腔溃疡、慢性鼻炎、带状疱疹,各种刀伤引起的发炎等,外敷也确甚有效。但是口服是否能到达患处以便治疗疾病,却是令人怀疑的。因为经口至胃肠,酶会变性失效,然而酶药物的分子药理性有其特殊性。研究证明,溶菌酶口服后,不但不会被胃肠道变性,相反地在给药后半小时至一小时内血液中已呈现最高浓度,以后才逐渐减少。口服溶菌酶,可达到血液和淋巴液中,说明它在被肠内酶破坏降解前已被肠道吸收。如静脉注射溶菌酶,也能达到肝脏、肾脏。因之酶的分子药理学确有其独特之处,值得进一步探索。

又如肌注射抗癌治疗酶天冬酰胺酶,也可在脑脊液和淋巴液中检测到酶活力。另外,胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、菠萝蛋白酶等也均可以生物大分子形式直接被肠粘膜吸收。

生物大分子的治疗酶能通过细胞膜的半透膜起作用,或能从注射处直达患处,有两种可能途径:(1)可能这些大分子酶药物被人体细胞以胞饮的形式吞噬,辗转传递运送。(2)通过细胞间质传递到远处。这有很好的证据:有一种治疗酶——透明质酸酶,它是一种辅助治疗酶。

凡是用其他治疗酶以前,如先注射透明质酸酶制剂,则主治药物治疗效果迅速。这是因为透明质酸酶能先使细胞间质(含有透明质酸)解聚,因而治疗酶能顺利通过,迅速发挥作用。然而某些治疗酶不需要先注射透明质酸酶也能通过细胞间质达到远方患处也是可能的。

2. 酶蛋白的抗原性问题

一般说,异种蛋白质进入人体是有抗原性的,易产生抗体。因而由于产生抗酶而使某些治疗酶作用降低或不起作用,甚至能引起严重的过敏反应而危害人体。所以使用外源酶时需特别谨慎。即便是从人体组织液提取的酶也不是绝对没有抗原性的,反之,有些动物来源的治疗酶对人体并无抗原反应。从猪血浆制取的纤溶酶对人体并无抗原反应。而从溶血性链球菌制得的血栓治疗酶链激酶对人有抗原性,而尿激酶无抗原性,甚为安全。某些可治血栓的蛇毒酶对人体也无抗原性^[3]。

酶的抗原性是今后发展新的治疗酶必需重视的问题。有些看来极有治疗某种疾病前途的酶制剂,由于抗原性无法解决而不能使用。

3. 酶与酶系的问题,细胞器内酶治疗疾病的可能性

酶的另一值得注意的生物学特性是有些酶只在线粒体上才能发挥其生理作用。例如细胞色素 c 是细胞呼吸的电子传递中间体,是一个分子量不大的(约 13,000)酶,但它必须在细胞线粒体上才能发挥作用。细胞外面固然有膜,线粒体外面也有膜,要使外源性细胞色素 c 结合到已含有细胞色素 c 的线粒体上是不容易的。因而细胞色素 c 是否可以作为治疗酶,它究竟有无使用价值需进一步探讨。这方面我国和日本的科学家都作了一些工作。日本人的实验证明细胞色素 c 被注射进实验动物体内后,部分固着于心肌留下,大部分通过肾脏由尿中排出。用同位素试验也证明 70% 静注细胞色素 c 3 小时后由尿中排出。我国浙江医科大学邵靖宇副教授用放射性同位素 ¹³¹I 标记的细胞色素 c 静脉注射到兔子体内也证明 4 小时后 60%—70% 的细胞色素 c 已随尿液排出^[4]。测量血液、

组织外液(血浆)中放射性强,红细胞中放射性极少,排出经路肾脏中放射性也高。说明注射进的细胞色素c残留在体内部分主要分布于细胞外液,并不能进入线粒体内。从而证明把细胞色素c水溶液针剂作为所谓激烈运动时人体缺氧状态的调节剂,能使身体组织细胞更易得到氧,从而能提高机体对缺氧的耐受力,这只不过是一种想当然而已,并无分子药理学的基础。细胞色素c的内源性和外源性的差别问题,早已有人研究。诚然,细胞色素c是参与细胞呼吸的关键酶之一,也是一种氧化还原递体。但细胞色素c如不在线粒体上并与其他酶组成一个酶系还是无法行使其生物氧化即细胞呼吸的功能。

线粒体上或其他细胞器上的酶,尤其是氧化还原酶,如作治疗使用,可能都会碰到同样的问题。这些酶作为治疗酶的关键问题目前尚未解决,因之必须谨慎,应做进一步的研究。

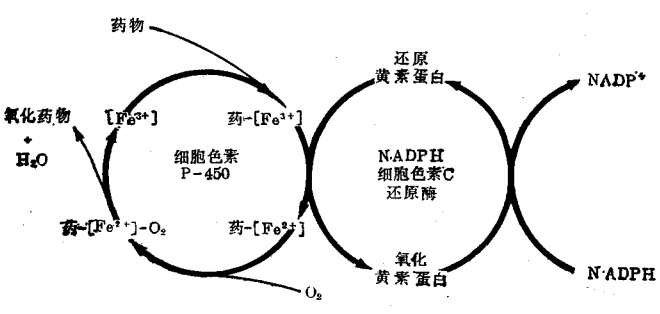


图 1

三、生物膜与药物解毒

生物膜与药物解毒有密切关系,很多药物的解毒作用是通过生物膜上的酶进行的。生物膜对药物的吸收、运送、利用等均有影响,这方面的研究工作极多,本文不打算讨论。本文只简单讨论一下细胞膜上的酶与药物解毒的关系。药物在体内被氧化并排泄出去是药物解毒的一个方面。许多氧化药物的酶与薄管状的光滑内质网有联系,它们称为微粒体酶。肝脏的光滑内质网系膜上的代谢药物酶是一种具有复合功能的氧化酶,即细胞色素P-450系统,细胞色素P-450是一个含铁的电子传递体,在有NADPH和氧气存在时,它的正常生理功能是催化类固醇和脂肪酸的羟化作用或进行这类物质的其他修饰作用。又因为细胞色素P-450系统是一个专一性不强的酶系,故在许多底物之间可以发生竞争性的抑制作用。但因为体内许多药物的浓度大大低于需要去饱和肝脏微粒体酶的浓度,因而在正常成人中细胞色素P-450的各种底物之间很少有竞争性抑制作用^[5,6]。已经知道,细胞色素P-450对进入体内的各种外源物质,甚至毒物,例如治疗药物,杀虫剂、麻醉剂、石油产物、致癌物质等等,都有解毒作用(指在一定剂量内)。解毒一般是指药物或毒物在内质网系膜上被细胞色素P-450氧化并排出体外,此反应还需要有NADPH系统的偶联参与进行,其机制见图1。

(未完待续)