

氧 的 毒 性

郑 荣 梁

(兰州大学 生物物理教研组)

在生物进化过程中,需氧生物比厌氧生物的生活方式进步得多。葡萄糖氧化所产生的能量比酵解成乳酸所产生的能量高 15 倍之多。一切需氧生物必须依赖氧才能获得能量和维持生命,然而氧的浓度只要稍高于空气中的氧含量就会有碍于生命。在某些场合甚至完全生长在普通空气中,氧对机体也会产生有害作用。这个矛盾是生物学中最重要的基本理论问题之一。同时,水下和高山作业、临床上高压氧舱的利用、尤其是辐射损伤、免疫、药理、毒理、癌症与环境污染等问题,使得对氧中毒研究具有实际意义。近十年来,人们发现了活性氧类及超氧化物歧化酶,大大促进了对氧中毒的认识。

氧的毒性

氧中毒涉及广泛而深刻的生理及生化反应。高压氧抑制细胞分裂,大肠杆菌在氧小于 1 大气压时,其生长率随着氧分压的增加而加快,但在 2—3 个大气压时减慢。高压氧抑制植物生长,种子萌发,根系发育、抑制土豆块茎三羧酸循环、增加胡萝卜 CO_2 产量等。高压氧使鸡受精卵头四天孵化时血管系统发生明显改变,使动物肌紧张减弱,静息电位下降、神经传导阻滞、视网膜电位严重减弱或消失、脑匀浆呼吸下降,Na 离子穿过蛙皮肤的运输减少,脑中 K 离子减少、Na 离子增多;肝肾脑中 ATP 减少;脑中谷氨酸增多、谷氨酰胺减少; γ -氨基丁酸减少,催化 γ -氨基丁酸的酶——脑中谷氨酸去羧酶活性下降。高压氧使琥珀酸去氢酶活性下降、酵母亚线粒体颗粒和完整线粒体中辅酶 I—辅酶 II 的氧化还原状态趋向于氧化,使大鼠血液中血糖增加、乳酸和丙酮酸减少、脑中乳酸

增多,使 DNA、RNA、蛋白质合成速度下降。

活性氧

最近的资料说明氧的毒性不是由于氧分子本身的反应能力,它的反应能力微弱,而是由于氧分子还原成水时产生的许多中间产物。氧分子还原成水时,需要 4 个电子,根据量子化学的原理,氧分子不能直接还原成水,从氧的电子结构上看,基态氧分子是顺磁性的,它具有两个不配对电子,分别处于角动量量子数相同的两个轨道上,处于自旋方向相同的平行自旋状态(图 1b)。因为具有不配对电子的分子,离子或基团都称为自由基,所以 O_2 是双自由基,可以表示为 $\cdot\text{O}-\text{O}\cdot$ 。如果插入一对电子使之发生双价还原,将会造成在同一轨道上占据着两个平行自旋电子的禁戒势态,这是不能允许的,这种自旋限制使得分子氧或者是吸收能量,使一个电子激发,发生自旋反转,从三线态跃迁成活泼的单线激发态,称单线激发态氧 $^1\text{O}_2$ (图 1c),由于它违反了洪特规则,所以不稳定;或者发生单电子还原反应,当第一个电子加到 O_2 上时,根据核外电子排布原则,必然加到最外层轨道上,而且与原有的不配对电子自旋方向相反,这样外层电子就只剩下一个不配对电子。所以称为超氧阴离子自由基 (O_2^-) (图 1a)。

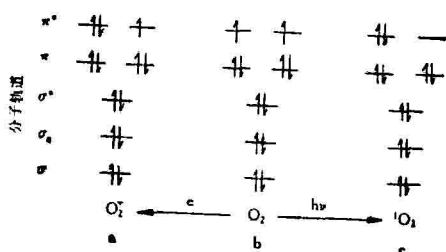
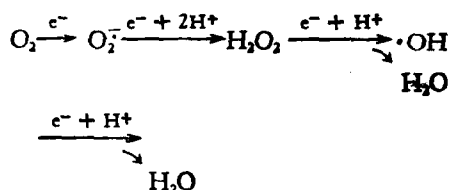


图 1 氧的分子轨道

氧分子还原成水时,四个电子只能一个个体地加到 O_2 上:



在单电子还原过程中,产生了非常活泼的中间体:超氧阴离子自由基,过氧化氢和羟自由基。通常人们把它们连同 1O_2 和过氧化物 $ROOH$ 统称为活性氧。它们非常活泼,对机体有害。其中 O_2^- 产生得最早,只要阻止它发生,也就阻止了其它活性氧的发生。因为它既是氧化剂,又是还原剂,所以 O_2^- 是关键性的活性氧。而 $\cdot OH$ 在生物系统中是最强的氧化基团。

在生物体内情况又略有不同,有些氧化酶可以绕过自旋限制,使得 O_2 可完成双价至四价的还原。呼吸性细胞所消耗的氧的大部分是被细胞色素氧化酶利用,它能把 O_2 还原成 H_2O ,而不释放 O_2^- 或 H_2O_2 ^[1]。这样生物体尽量缩小了氧的毒性。尽管如此,还有 17% 的 O_2 产生 O_2^- ^[2],因此不能不引起人们的关注。

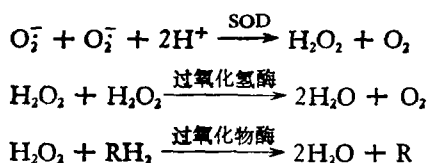
超氧阴离子

生物体内许多酶反应可以产生 O_2^- ,许多低分子化合物和蛋白质的自动氧化也可产生 O_2^- ,对此国内已有介绍^[3]。当光照射叶绿体时也能产生 O_2^- 。

O_2^- 的损伤作用主要表现是使核酸链断裂^[4],多糖解聚、不饱和脂肪酸过氧化作用(进而造成膜损伤^[5]改变线粒体氧化磷酸化作用以及一系列其它变化^[6]),关于活性氧类的损伤作用还可参阅有关评论^[7]。

虽然 O_2^- 是不稳定的,但能自发地通过歧化反应而消失, $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ 由于静电排斥作用,阻止 O_2^- 彼此靠近,所以这个反应速率很低,不足以迅速消灭 O_2^- 。在进化过程中随着需氧生物出现,在生物体内产生了新的酶以防御活性氧。超氧化物歧化酶(SOD)能清除 O_2^- ,过氧化氢酶清除 H_2O_2 ,过氧化物

酶也可利用细胞中的还原剂清除 H_2O_2



幸亏这些酶有效地消灭了前两个活性氧 O_2^- 和 H_2O_2 ,因而阻止了第三个活性氧 $\cdot OH$ 的产生,后者在体内是最活泼的氧化剂,毒害最大。

既然活性氧不只一种,防御性酶也有多种,为什么人们认为 O_2^- 是氧中毒中重要的一员,把 SOD 看做是重要防御者呢?这可用下列事实^[8]说明:

1 从进化上看,只有需氧生物才含 SOD,含量是 1.4—7.0 单位/毫克。对氧耐受的生物,其 SOD 含量低于需氧生物,唯一例外是乳酸芽孢杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 它虽能在 O_2 中生活,但不含 SOD,原来它不吸收氧,体内不可能产生 O_2^- ,因而不需要 SOD。而过氧化氢酶的含量与生物在 O_2 中的生活能力二者之间并无平行关系。

2 芽孢杆菌 (*Bacillus popilliae*) 是需氧生物,它只有 SOD,无过氧化氢酶和过氧化物酶。

3 同一种生物其 SOD 含量与耐氧能力一致。氧能诱发需氧生物合成 SOD,大肠杆菌的 SOD 增加时,耐氧力也增强,SOD 合成受抑制时,细胞对氧的毒性也较敏感。与此同时过氧化氢酶和过氧化物酶却不变^[9]。

4 枯草杆菌既含 SOD,也含过氧化氢酶,但与众不同是只有它的过氧化氢酶受 O_2 的诱导而增强,SOD 不被诱导,同时菌的耐氧力不变,这表明过氧化氢酶在防御氧中毒方面不及 SOD 重要。

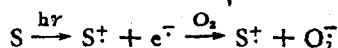
5 从个体发育上看,有一种果蝇,当处在卵、幼虫、蛹阶段,需氧少,SOD 也少;处于成虫期,需氧多,SOD 也多^[10]。

在氧中毒中 O_2^- 起很重要的作用,造成机体广泛损伤。另一方面, O_2^- 在体内也起积极的作用。诸如调节细胞分裂、抑制肿瘤^[11]、吞噬杀菌、加强抗生素效果^[8]等等。

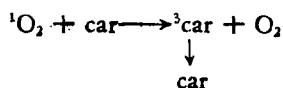
单线激发态氧

$^1\text{O}_2$ 通过光敏氧化作用表现出毒性。药品、化妆品、肥皂等引起的光敏反应,已成为一个重要的医学和社会经济问题。光敏化合物分内源和外源两大类。前者常为体内异常代谢物,例如卟啉类物质。后者广泛分布于煤焦油、沥青、石油及其衍生物,染料、色素、磺胺药,抗菌素,口服避孕药、灰黄霉素、防腐剂等中。光敏反应常导致膜损伤、突变,代谢紊乱、甚至死亡。

除了光敏物质和光参与光敏作用外,还有一个因素,那就是不可缺少的氧。它通过两种途径参与反应^[1]。一是光敏物质(S)受光照射后,排斥出一个电子(e^-),这个电子随后被氧俘获,形成超氧阴离子(O_2^-)。



X射线和 γ 射线通过物质的电离产生的 e^- ,被 O_2 捕获形成 O_2^- 。另一途径是光敏物质受光激发而处于三线态(S^*),它与氧作用形成单线激发态氧($^1\text{O}_2$), $\text{S} \xrightarrow{h\nu} \text{S}^* \xrightarrow{\text{O}_2} ^1\text{O}_2$, $^1\text{O}_2$ 可进一步与溶液中各种受体发生反应,而光敏物质本身不变。胡萝卜素(car)是 $^1\text{O}_2$ 的极有效猝灭剂^[12],是体内外光敏反应的重要防护剂。



其它如含镍络合物、聚甲炔染料,维生素E等酚类化合物都是 $^1\text{O}_2$ 的猝灭剂。

有一种患卟啉紫质沉着症患者,在受光照

(上接第72页)

活性很高。

尤其是活性炭化学结构上,除了有K、Zn、Ca、Na等金属元素外,还含有不同的基团,如: $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ 、 OH^- 、 $-\text{COOH}^-$ 及 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 等。而且活性炭原料在热解、炭化、活化过程中,原来的有机物产生的氧原子和炭原子以共价键结合形成稳定的表面化合物。这些特点促使有共轭单位紫外吸收杂质的吸附剂去除。如:噁唑基衍生物、丙烯醇。该方法本身又不会引进其他杂质。产生干扰。

后,产生水肿和红血球过多症,这是由于皮肤中光敏物质卟啉过多所致,大量口服 β -胡萝卜素可以治愈^[13]。多环芳烃既是致癌剂,又是强光敏物质,它与光构成联合作用,加强癌的诱发,称光致癌反应, $^1\text{O}_2$ 参与这种反应^[14]。另一方面,人们又利用 $^1\text{O}_2$ 的毒性来治疗疾病,例如,癌细胞摄取血卟啉的量比正常细胞大得多,有人利用血卟啉衍生物,再加光照,选择性地杀死癌细胞^[15]。单纯疱疹患者,用中性红及光照产生 $^1\text{O}_2$ 以杀死其病毒^[16]。

参考文献

- [1] Antonini, E. et al.: *Nature*, **228**, 936, 1970.
- [2] Britton, L. et al.: *J. Bacteriol.*, **134**, 229, 1978.
- [3] 莫简:《解放军医学杂志》, **6**, 123, 1981.
- [4] Lesko, S. A. et al.: *Biochemistry*, **19**, 3023, 1980.
- [5] Slater, T. F.: *Oxygen Free Radicals and Tissue Damage*, **143**, Excerpta Medica Amsterdam, 1979.
- [6] 郑荣梁:《生物科学动态》, **9**, 36, 1964.
- [7] 郑荣梁:《生物化学与生物物理进展》, **3**, 17, 1983.
- [8] Fridovich, I.: *Science*, **201**, 875, 1978.
- [9] Hassan, H. M. et al.: *J. Bacteriol.*, **117**, 166, 1974.
- [10] Fernandez-Sauza, J. M. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **73**, 217, 1978.
- [11] 郑荣梁:《肿瘤防治研究》, **3**, 1983.
- [12] Foote, C. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6233, 1968.
- [13] Deleo, V. A. et al.: *Am. J. Med.*, **60**, 8, 1976.
- [14] Cavallieri, E. et al.: *Photochem. Photobiol.*, **14**, 641, 1971.
- [15] Diamond, I. et al.: *Lancet*, **2**, 1175, 1972.
- [16] Felber, T. D. et al.: *J. Am. Med. Ass.*, **223**, 289, 289, 1973.

[本文于1983年2月10日收到]

第三步使用五氧化二磷或分子筛去掉水份,效率较高操作方便。

目前参考本法纯化乙腈的新工艺已提交浙江黄岩化学实验厂,进行批量生产。

本工作曾得到本所陈志民同志帮助和支持,周元聪同志审阅全文,庄熙孟同志拍摄照片,特此致谢。浙江黄岩化学实验厂刘万章、叶锡刚参加部分工作。

参考文献

- [1] Herbert, Kiese: *Anal. Chem.*, **52**, 2230, 1980.
- [2] Carlsen, L.: *Anal. Chem.*, **51**, 1593, 1979.
- [3] Farrier, G. A.: *Anal. Chem.*, **37**, 1447, 1965.

[本文于1982年10月7日收到]