

# 混合配位体络合物的结构稳定性及其生物学意义(下)

黄 仲 贤

(复旦大学化学系, 上海)

## 混配络合物在生物体系中的重要性

随着现代生物学进入分子水平的研究——分子生物学的发展, 人们对于生物大分子的组成、结构、功能以及生物反应过程的化学本质有了更深入的认识, 混配络合物在生命过程中所扮演的重要角色愈益清楚。最近, 北大西洋组织的高级研究机构发表了一系列名为“配位化学与金属酶”的综合性研究报告, 着重阐述了配位化学在金属酶化学中的中心位置<sup>[28]</sup>。1983年6月第一届国际生物无机化学大会上的348篇论文中, 很大一部分论述金属蛋白<sup>[29]</sup>。这些都强有力地表明了生物配位化学的重要性。本文不可能对此作全面的总结, 仅想从下述几个方面举例说明混配络合物的生物学重要性。

### (一) 金属酶与混配络合物

迄今已知近千种酶中, 有三分之一的酶其活性与金属离子有关。或者金属离子是酶的组成部分, 是酶具有生物活性所必不可少的, 这就是金属酶(metalloenzymes); 或者在某些金属离子存在时, 酶的活性可以被大大加强, 这就是所谓的金属激活酶(metal activated enzymes)。金属离子在酶中可以具有多种作用<sup>[30]</sup>: Lewis酸的作用; 蛋白质和底物间的桥联中心(bridging); 模板作用(template); 电荷中心; 构象调整及氧化还原中心等。Scrutton<sup>[31]</sup>总结了酶-金属离子-底物的各种作用模式。无疑, 混配络合物是金属酶过程中相当中心的一环。

首先看一下金属酶的组成。现代X射线技术分析结果表明, 在许多酶中金属离子处于一种混合配位的环境。例如羧肽酶(CPA)就是一个以锌离子为活化中心、围绕着307个氨基酸肽链组成的金属蛋白<sup>[32]</sup>。锌离子具有由四个

配位体组成四面体的几何构型(见图7A)。两个配位位置为组氨酸咪唑环上的氮原子所占据, 它们来自肽链上的His-69和His-196。谷氨酸Glu-72的羧基负氧原子占据着第三个配位位置, 而四面体的第四个顶端为配位水所占据。这是一个典型的混配络合物。同样, 催化 $\text{CO}_2 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$ 这一重要生物反应的碳酐酶(CAC)是生物体中酶变率最高的酶, 也是一个金属酶, 以锌离子为活化中心。锌与一个咪唑1-位上的氮原子及两个3-位上的氮原子配位, 同时以羟基或水分子作为第四个配位基团。这个活化中心具有表8所列的配位几何构型。

表8 碳酐酶中  $\text{Zn}^{2+}$  离子配位几何构型<sup>[33]</sup>

配位体	距离 Å	键角
N(His-94)	2.4	$\text{N}_{94}-\text{Zn}-\text{N}_{96} = 117^\circ$
N(His-96)	2.0	$\text{N}_{94}-\text{Zn}-\text{N}_{119} = 113^\circ$
N(His-119)	2.0	$\text{N}_{96}-\text{Zn}-\text{N}_{119} = 121^\circ$

值得注意的是碳酐酶中锌离子的行为与游离水合锌离子的配位行为差异很大。在酶环境中它以  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$  的次序结合卤素离子, 而水合锌离子的结合次序正好相反。锌离子在酶中性质变“软”, 固然决定于酶活化中心的空间大小和疏水环境, 但也与锌离子的混合配位不无关系<sup>[34]</sup>。更有甚之, 肝脏醇脱氢酶中的  $\text{Zn}^{2+}$  离子和  $\text{Cu}^{2+}$  离子不但是一个混配络合物, 还是一个混合金属络合物(见图5)。

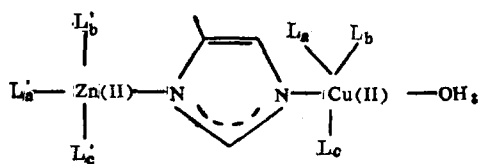


图5 肝醇脱氢酶的活化中心

$L_a, L_c, L_b, L'_a, L'_b$  为组氨酸,  $L_c$  为天冬酸

这些金属酶不但在静态时处于混合配位环境中，在生物反应过程中更离不开混配络合物的生成。例如就碳酐酶的催化机制而言，目前有越来越多的实验证实二氧化碳的水合反应经历如图6所示反应途径<sup>[33]</sup>：首先，进入的CO<sub>2</sub>分子在酶活化中心的疏水性环境中通过氢键与Zn<sup>2+</sup>相邻的氨基酸残基相键合(较可能是Gln-92)。然后通过与羟基反应生成碳酸氢根而配位

于Zn<sup>2+</sup>离子(步骤B)。此时金属离子可以与另一个水分子配位，形成一个五配位的混配络合物中间体，以利于HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>基团的脱去(步骤C)。在脱去HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>后，水分子已配位的锌络合物(D)受到其他碱的调制，又恢复为碱性酶的形式。

对于另一个研究得比较透彻的酶—羧肽酶，其作用机制如图7：在酶过程的伊始是C端肽链在该锌酶活化中心环境中的定位。这包

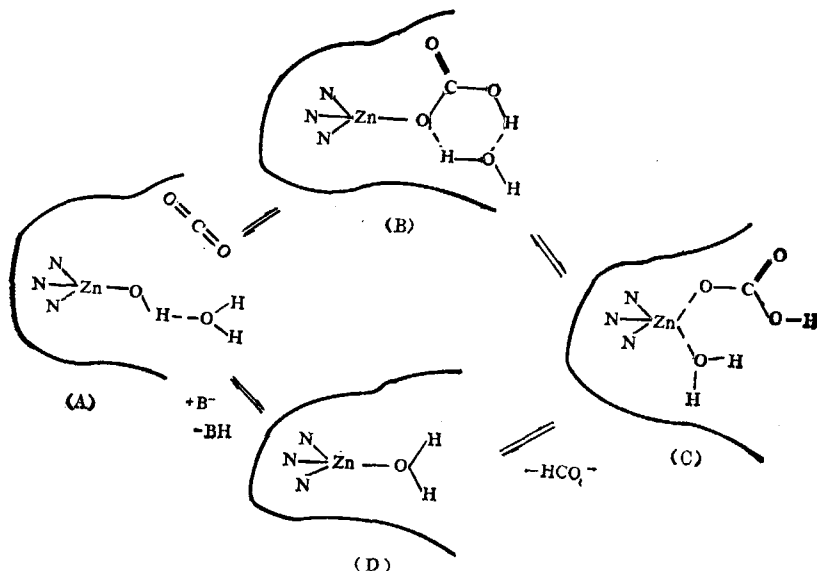


图6 碳酐酶催化反应的机制

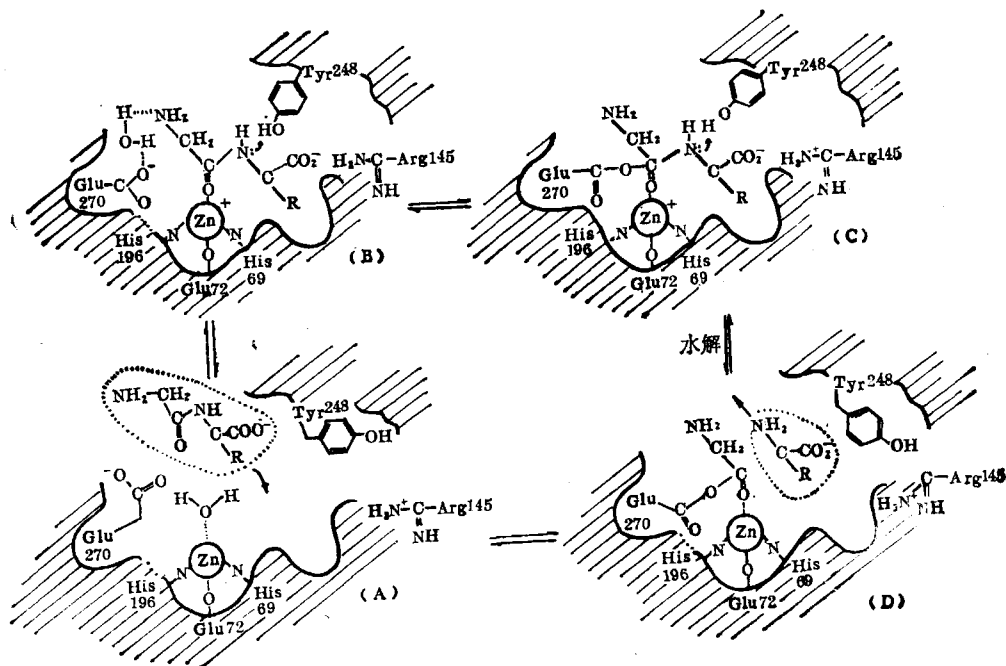


图7 羧肽酶A酶解作用机制<sup>[33]</sup>

括 C 端肽键的羰基取代配位水分子配位于锌。同时邻近的氨基酸残基构象改变: Arg-145 的胍基沿着  $C_{\beta}-C_{\gamma}$  键旋转而移动  $2 \text{ \AA}$ , 与 C 端游离羧基形成盐键 (这也许就是为什么羧肽酶水解 C-端肽键必须有游离羧酸官能团的原因吧!); Tyr-248 旋转  $C_{\alpha}-C_{\beta}$  键, 以致苯环上的羟基移动  $12 \text{ \AA}$  使它能与肽键氮原子形成氢键 (如图 7 中 B, C 所示)。此时金属离子生成了典型的二个氮原子和二个氧原子所组成的四面体构型的混配络合物。由于锌离子把肽键固定在适当的构型位置上, 并由于它的强 Lewis 酸的特性极化了羰基键, 因而发生了反应中决定性的一步—Glu-270 通过  $C_{\alpha}-C_{\beta}$  和  $C_{\beta}-C_{\gamma}$  碳链的旋转使羧基移动  $2 \text{ \AA}$ , 实现羧基负氧原子对肽键上的羰基正碳原子的亲核攻击, 导致肽键的断裂, 酶解出肽键端基上的氨基酸。最后随着谷氨酸酐的水解, 酶又恢复了它原来的形态。

上面的机制表明金属酶是通过混配络合物起作用的。反过来, 为了获得更多的生物结构与功能的信息, 许多生物无机化学家<sup>[36-39]</sup>合成并研究了许多与酶活化中心相类似的络合物 (主要是混配络合物)——模型化合物。当然这样的模型化合物或结构类似物不可能模拟活化中心位置的环境效应及蛋白质构型的影响, 但它却带来了两个好处 (i) 可以反映出活化中心配位势态固有的本质 (ii) 比较生物分子中的活化中心和模型化合物的性质, 可以估量出生物分子环境的影响和作用。例如牛超氧化物歧化酶的活化中心是一个  $\text{Cu-Im}^{-}\text{-Zn}$  的桥式结构, 其中铜在一价和二价间变化是该酶催化活

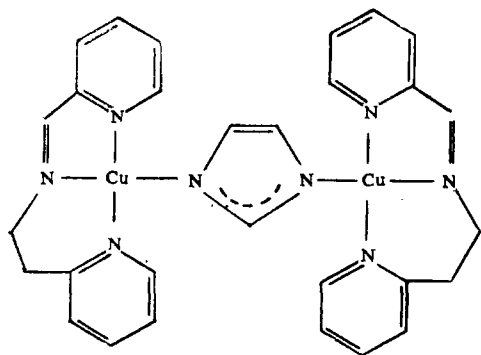


图 8 牛超氧化物歧化酶模型化合物

性的关键。为了得到桥联结构更精确的几何构型、它的化学稳定性和磁性质, 合成了一系列的  $\text{Cu(II)-Im}^{-}\text{-Cu(II)}$  络合物, 其中发现图 8 的化合物<sup>[40]</sup>与酶中活化中心结构最为相近: 其  $\text{Cu(II)} \cdots \cdots \text{Cu(II)}$  的磁相互作用  $-J \sim 26 \text{ cm}^{-1}$ , 桥联基团 Im 与其他配体呈  $90^\circ$  夹角。

## (二) 生命金属元素和有机小分子输送贮存过程中的混配络合物

混配络合物在这过程中的生成也是极普遍的现象。如金属铁在体内的输送。铁在人体内的代谢包括食物中的铁质在肠部经肠壁粘膜细胞吸收进入血液。而后由血液输送到需要铁的器官 (如制造血红蛋白的骨髓) 或贮藏铁的器官 (如肝、脾)。因而, 血液中铁的输送蛋白—运铁蛋白 (transferrin) 占有极重要的位置。血清中运铁蛋白<sup>[41]</sup>是个分子量为 79550 道尔顿的金属蛋白, 具有 678 个氨基酸。每个分子含有两个相对独立的部位键合三价铁离子, 同时还伴随着结合两个碳酸根阴离子。就铁在运铁蛋白中的配位化学状况来看, 下述几点是十分惹人注意的: (1) 它是处于一个典型的混合配位的环境中。目前对它详细的配位结构尚未完全清楚, 但已知铁为肽链上若干残基的配位原子所配位, 它们包括: 1-2 个组氨酸的咪唑环上的氮原子, 2-3 个酪氨酸的酚氧原子以及色氨酸杂环上的氮原子。此外还有碳酸根的负氧原子。(2) 在脱辅基运铁蛋白结合高价铁离子时, 碳酸根阴离子是必不可少的 (见图 9)。有研究表明, 在没有适当负离子时蛋白对三价铁的亲和力非常低, 然而在有  $\text{CO}_3^{2-}$  时, 蛋白和三价铁在生理条件下的结合常数  $K_a \sim 10^{22} \text{ M}^{-1}$ 。

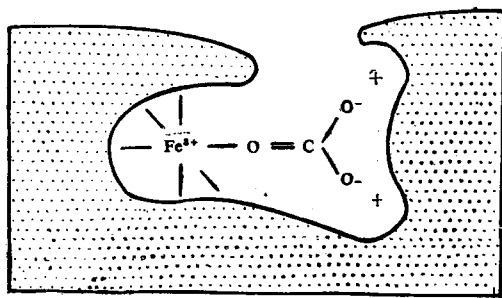


图 9 运铁蛋白的结合部位

显然混配络合物的生成成为血清中运铁蛋白结合铁的要害之一。(3) 运铁蛋白中, 铁离子是以三价铁的形式存在的, 也即这种混合配位环境有利于稳定铁的高价形式。这与混配原子中有较多的氧原子是密切有关的。(4) 当运铁蛋白带着铁到达利用铁的细胞位置时, 它是通过生成蛋白-铁-受体的键合位置这样一个复杂的多元络合过程来实现的。研究表明, 一个需铁的未成熟红细胞, 它的膜表面有 200000 个特定的可接受铁的结合部位, 这些部位能够辨认运铁蛋白分子。目前对受体键合位置的具体结构还不清楚, 但受体接受铁的可能机制是它首先从混合络合物中驱除碳酸根, 然后铁离子与受体结合, 并把铁送入细胞; 原来的混配络合物解体, 释放脱辅基运铁蛋白 (apo-transferrin), 再循环使用。

生物体氧的利用过程中, 混配络合物仍然是中心的一环。血红蛋白和肌红蛋白是承担氧的输送和贮存的主要生物分子。它们都是含铁的金属蛋白。它们以二价铁为中心离子组成一个混配络合物: 在铁配位球体的赤道平面上是卟啉的四个吡咯环上的氮原子配位, 第五个 Z 轴向配位的是组氨酸咪唑环上的氮原子 (His-F8)。在脱氧血红蛋白中, 第六个轴向配位位置是空着的。此时二价铁离子位于卟啉平面下, 略微靠近 His-F(8) 一端。然而, 当  $O_2$  分子占据了第六个位置并配位于铁时则驱使  $Fe^{2+}$  落在卟啉环平面的中心上了。血红蛋白进行氧合作用时呈现协同效应, 即逐级氧合常数  $K_i$ , 具有  $K_4 \gg K_1$  的特性。英国剑桥大学的 Perutz 曾对氧合作用的协同效应提出了著名的“结构和生物功能”间的分子作用机制<sup>[42]</sup>。其关键的一步是氧分子与铁卟啉的  $\pi$  反馈键的混配络合物的生成, 而第一个氧合混配络合物的生成又成了加速其它氧分子结合的扳机 (trigger)。尽管最近由于 Eisenberger 用 EXAFS 精确测定所算得的  $Fe^{2+}$  和卟啉平面的距离与原先测得的差距较大的原因, Perutz 宣布他提出的上述协同效应的机制无效<sup>[29]</sup>, 但是许多实验事实和他提出的结构和功能的构想, 特别是有关含氧混配

络合物生成的中间过程, 无疑为今后更正确的机制提供丰富的实验和假说的基础。混配络合物在氧气的输送与贮存中的重要性还可以从下面的事实中看出: 只有恰当的配位体组合所构成的混配络合物才能使血红蛋白具有可逆地结合氧分子却不被氧化的能力。任何第五、第六配位体的改变, 对人体都可以是极大的灾难。例如, 第五配体从 His-F8 (87) $\alpha$  改变为 Tyr-F8(87) $\alpha$  时, 血红蛋白  $\alpha$ -亚单位中的亚铁离子就被氧化为高价铁离子, 同时  $\beta$ -亚单位对  $O_2$  的亲和能力也大大降低。这是种称之为 M Iwate 型的异常血红蛋白症。如果 His-F8(92) $\beta$  变为 Tyr-F8(92) $\beta$ , 则  $\beta$ -亚单位之亚铁离子被氧化, 同样丧失可逆结合氧的能力。它被称作为 M Hyde Park 型异常血红蛋白症。当然, 如果第六个配位体分子一氧分子变为一氧化碳或氰根, 由于它们与铁卟啉生成的混配络合物过于稳定, 完全失去可逆结合氧分子的能力, 从而导致人体的死亡, 那是众所周知的事实了。

除了传输离子、分子外, 生物体中电子的传递同样离不开混配络合物。细胞色素 C 就是突出的一例。细胞色素 C 是生物线粒体中呼吸链的一个组成部分, 参与着电子传递作用。它由血红素 C 和肽链组成。毫无疑问, 可变价金属离子铁是该金属蛋白的作用核心。显然要使电子能在生物体内按一定的途径传递, 进行特定的化学反应以产生能量, 必不可少的是电子运动的推动力——电位差和一定的电子通道。而这两点在细胞色素 C 中都是通过调制铁的配位环境以及它的疏水环境实现的<sup>[43]</sup>。在细胞色素 C 中, 铁离子是处在一个八面体的混合配位环境中的。它由卟啉吡咯环上的氮原子组成赤道平面的配位, 第五个配位是肽链上的组氨酸 His-18, 而第六个配位原子是肽链上第 80 位的蛋氨酸 Met-80 上的硫。在不同的细胞色素中 (细胞色素 a、b、c 或 P-450···) 正是依靠改变配位体或者修饰配位体的性质以及它的疏水环境以调制细胞色素的氧化还原电位 ( $-290mV$ — $+400mV$ ), 从而适应各种特定的生物功能的需要。任何配位环境的剧烈变化而引起混配络合

物的改变,就会大大改变其性质,甚至完全丧失电子传递能力。例如细胞色素C在碱性条件下由赖氨酸的端氨基或者用CN<sup>-</sup>根替代蛋氨酸的硫原子配位就会产生这种后果。

### (三) 透膜传输中的混配络合物

许多抗菌素如缬氨霉素等作为钾离子透膜传输的离子载体 (ionophore) 是众所周知的。除了这些二元络合物外,许多事实表明透膜传输中也涉及到多元的混配络合物。Colburn<sup>[44]</sup>等发现在鼠脑的神经末梢和胞突结合管中富集着金属元素 Mg<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>、Fe<sup>2+</sup> 和 Zn<sup>2+</sup>,同时也富集着儿茶酚胺。实验表明,作为膜组成部分之一的磷脂丝氨酸和 ATP 等与上述金属元素和生物胺生成多元络合物。因此他们认为在细胞膜中 ATP-M<sup>2+</sup>-磷脂三元络合物使膜处于片状排列中,从而使 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 及大些的分子通过膜的位垒较大。当去除 ATP 后(例如在神经活动中,ATP 为 ATP 酶所作用),则使膜内表面结构改变,位垒消除。此时有利于磷脂-金属-生物胺混配络合物的生成。该三元络合物在水相中溶解度大大减小,而脂相(也即细胞膜中)溶解度大大增加,从而促进了生物胺的透膜移动。

这种现象在肾脏肾髓质的胺粒体中 (amine granules) 也存在。儿茶酚胺与核苷酸的比例高达 4:1。而且发现肾髓质中嗜铬粒体摄取生物胺的能力在 pH 7—7.4 条件下若有 ATP 和

Mg<sup>2+</sup> 存在时可增加 3—5 倍。Rajan 等<sup>[45]</sup>研究了一系列生物胺与 ATP 和 Mg<sup>2+</sup> 的三元体系,发现在 pH 7.0—10.5 的范围内确实形成 ATP-Mg<sup>2+</sup>-生物胺三元络合物,并具有如图 10 所示的结构。因此可以理解,正是这种结合了生物胺的三元络合物越过颗粒体膜而在颗粒体内释放给生物胺的贮藏部位。

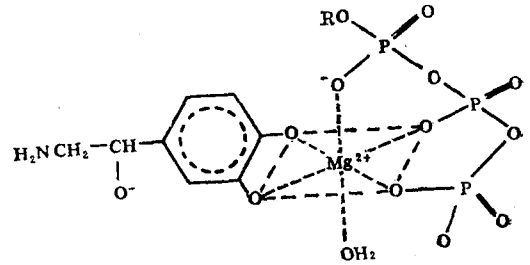


图 10 Mg<sup>2+</sup>-ATP-正肾上腺素络合物

除此以外,线粒体膜通常对负离子易于透过。Pressman<sup>[46]</sup>认为这些有机配体阴离子 A<sup>-</sup>也是在膜的界面上与离子载体 I\* 及金属离子 M<sup>+</sup> 生成三元络合物 A<sup>-</sup>-M<sup>+</sup>-I\* 而透过膜的,如图 11(a) 所示。当混配络合物到达另一界面时释放 A<sup>-</sup> 而 M<sup>+</sup>·I\* 返回。膜两边阴离子交换也采用类似的机制,如图 11(b) 所示。当然这是一个耗费能量的过程。它是由 ATP 的水解来提供能量的。

### (四) 化学治疗中的混配络合物

金属络合物作为无机药物在抗癌、抗菌、抗病毒、抗炎症和治疗金属中毒方面的作用,本作

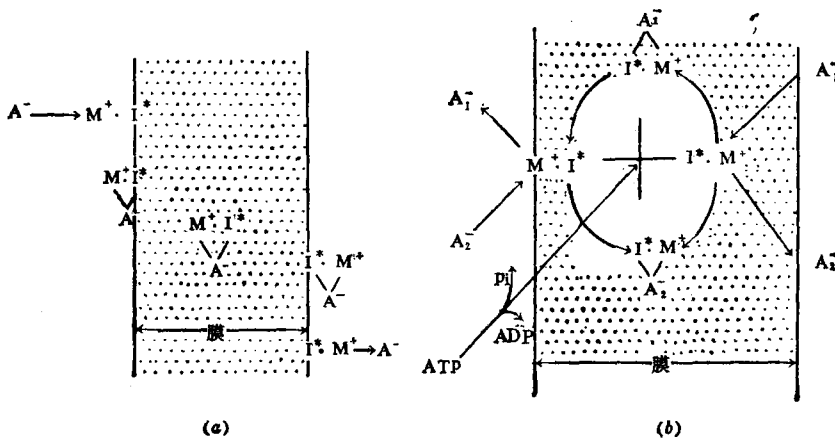


图 11 阴离子透过线粒体膜

者已作过综论<sup>[47]</sup>。纵观络合疗法的发展,看来以 EDTA、DTPA (二乙撑三胺五乙酸) 和 BAL (British Anti-Lewisite 二巯基丙醇) 为代表络合剂的二元络合物在治疗金属中毒中已达到它发展的第一个高峰,但要想在络合能力或选择性上有更大的突破,混合络合物提供了广阔的天地。值得回味的是,在上述所列举的生物体内混合络合物的实例再明确不过的表明,生物体本身在大自然漫长演化过程中,已经充分利用了混配络合物的高效性和高选择性。人类为解决生物体中的问题也不能只停留在简单化合物或络合物上,最后总会自觉或不自觉地进入高级络合物的形式。事实上作为现代无机药物明星而崭露头角的抗癌药—顺式二氯二氨合铂不正是经典的混配络合物吗?可以预见的第二代、第三代更有效的铂抗癌药物也一定是混配络合物<sup>[47]</sup>。

金属离子与 8-羟基喹啉的 1:2 络合物是抗菌的和杀霉菌的。Albert<sup>[48]</sup>研究表明这种抗菌能力是由于中性 1:2 金属螯合物能渗透入细菌的细胞中,并解离为活性的 1:1 络合物,由它与重要的酶生成混配络合物的缘故。一系列 8-羟基喹啉铜与芳香环的羟基羧酸的混配络合物也表现了与铜-8-羟基喹啉螯合物相类似的抗菌能力。但纯的 8-羟基喹啉、芳香环的羟基羧酸以及它与铜的二元络合物却不具有抗菌能力。

酒石酸锑钠等锑剂常被用于治疗血吸虫病。但有报道说<sup>[49]</sup>D-青霉胺和酒石酸的混配络合物也十分有效,而且其治疗指数较高。动物试验表明酒石酸锑钠所具有的肾毒性副作用可在服用 D-青霉胺时被抑止,但它毒杀寄生虫的能力并不减弱。同样,某些杀锥虫的药物也是砷的混配络合物。

生命必需金属元素铜在体内过量积聚可导致肝脏豆状核变性病(又称 Wilson's disease)。有证据表明在该病中铜在体内的迁移主要是通过白蛋白-铜-组氨酸这样的复杂生物大分子和低分子氨基酸配体间的混配络合物中间物进行的,此三元络合物的生成是配体交换反应的速

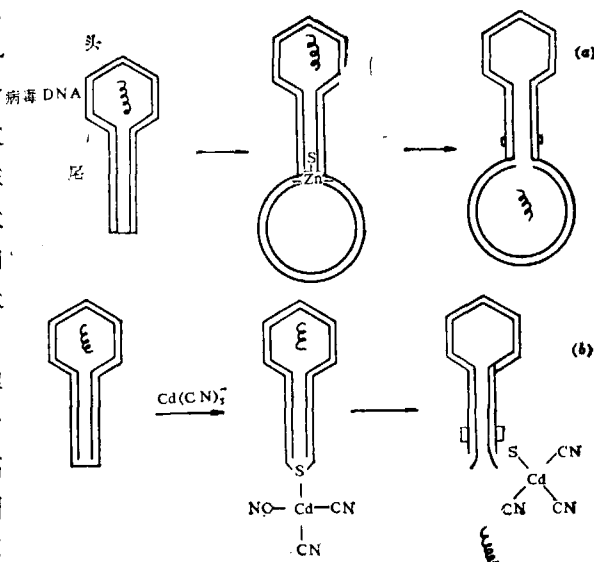


图 12 病毒侵入细胞(a)与络合物进攻病毒(b)

率决定步骤。如何寻找适当的配体,生成混配络合物也许是治疗此病的一种有效手段。此在另文中<sup>[47]</sup>已有详述。

在治疗金属元素中毒方面,目前也发现混配络合物具有许多优点。例如铅中毒,一般用 EDTA 或 BAL 治疗。但是由于脑中毒的副作用,这两种螯合剂治疗的死亡率仍然有 25—35%。Chisholm<sup>[50]</sup>发现,如果用 EDTA 与 BAL 结合治疗,可以取得较好的效果。只五天的疗程,血液里铅量可以降低到正常水平,而且儿童病例的死亡率可降为零。这种效果是此两种螯合剂单独使用时都不能达到的。这是由于配位体对金属离子的总摩尔比提高了(每种螯合剂的安全剂量都较低),从而可能生成混配络合物以及药理上的互补作用。除了重金属中毒的解毒外,混配络合物也常被用来作为配位体中毒的解毒手段。例如,钴的螯合物,特别是 Co-EDTA,因为它能与  $\text{CN}^-$  生成混配络合物,而用于氰化物中毒的治疗<sup>[49]</sup>。

#### (五) 病毒侵入细胞时混配络合物的作用

Eichhorn<sup>[51]</sup>研究病毒对大肠杆菌 *E. coli* 作用时发现  $\text{T}_2$  病毒可以感染大肠杆菌的细胞。大肠杆菌细胞壁含有锌,当病毒进攻细胞时,病毒鞘膜上的含硫蛋白可以和锌桥联,生成一个混

配络合物,促使细胞壁破裂,使病毒的脱氧核糖核酸得以进入宿主细胞,从而开始病毒主宰的复制过程(图12a)。

从这样的病毒病理机制出发,可以看到,有两种途径可能对制服病毒有重要意义:一个是拆桥或堵塞通道,即从细胞壁上去除或封锁锌离子,使病毒无法进入细胞。当然这可以用EDTA等强螯合剂或用强酸来达到。另一种方法是用配位不饱和的络合物和病毒鞘膜上含硫蛋白生成混配络合物,使病毒鞘膜破裂。这样在病毒还未接触细胞之前,病毒核酸已落出鞘膜而死。实验表明  $\text{Cd}(\text{CN})_2$  具有这种能力(如图11b所示),而配位已饱和的  $\text{CdEDTA}^{2-}$  络合物却不具有这种能力。显然,如前所述,选择适当的配位体或络合物,通过生成相应的混配络合物,调节  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  等金属离子浓度,从而控制病毒核酸的自我复制能力等,未尝不是治疗病毒疾病的有效手段。

#### (六) 植物吸收与混配络合物

植物从土壤中吸收生命必需或有益的金属元素。然而,土壤本身含有许多强有力的络合剂和吸附剂,金属离子在土壤中可以有两种络合物形式存在<sup>[52]</sup>:一种是土壤中的有机物质与金属离子生成二元络合物,它因带正电的金属离子一端与土壤微粒表面的负电荷静电作用

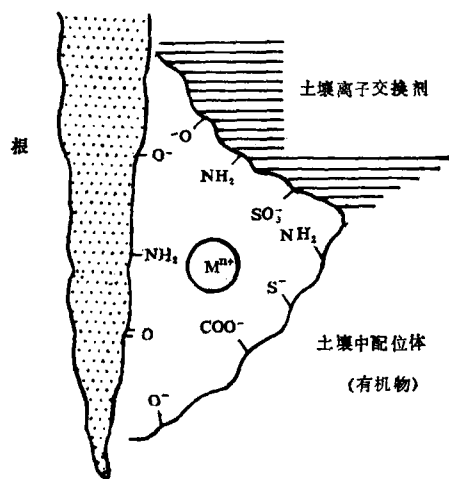


图13 根、土壤和配位体竞争植物营养元素

而趋于稳定。另一种即是这种络合物与土壤微粒表面的负氧原子配位键合而生成真正的混配

络合物。植物的根部要从土壤中获取生命金属元素就必须与土壤中的有机配位体竞争,如图13所示。事实上,某些植物的根毛能够分泌一些螯合剂,例如像高铁色素(ferrichromes),它们是自然界合成的不同长度的混合肽,含有三聚异羟肟酸(trihydroxamates)作为结合铁的强有力中心,把铁吸收到植物细胞内,并将它给予铁酶<sup>[53]</sup>。许多国家某些地区的柑桔类植物的铁萎黄病(iron chlorosis)就主要是由于植物缺铁所致。如果土壤本身并不缺铁而只是因为土壤中缺乏腐殖质(也即缺乏腐植酸等有机络合溶解剂)或磷酸根和碱浓度太高,那么只要加入一些络合剂如EDDHA(乙二胺N,N'-二邻羟基苯乙酸)EDTH(乙二胺四乙酰肼)和EDTA等即可。要知道EDDHA与 $\text{Fe}^{3+}$ 螯合常数高达 $10^{30}$ 。这种方法对石灰石质土壤所引起的萎黄症特别有效。Wallace<sup>[52]</sup>曾用植物在示踪化合物 $\text{Fe}-(^{14}\text{C})\text{EDDHA}$ 和 $^{59}\text{Fe}-\text{EDDHA}$ 中生长的实验证实这些合成的螯合剂被根部吸收后,通过金属离子键合于细胞上,从而获得了EDDHA- $\text{M}^{n+}$ -蛋白混配络合物的证据。显然,混配络合物不但参与植物从土壤中吸收金属离子的过程,还参于它们的代谢过程。

除了上面所列举的六方面外,生物固氮或人工模拟生物固氮等无一不涉及到混配络合物的生成。从这一系列生物过程中混配络合物所扮演的重要角色,十分有力地证实了混配络合物等高级络合物与生命和生命活动过程之间的紧密联系。

#### 参 考 文 献

- [28] Sigel, H. et al., *NATO Adv. Studies Inst. Ser. C*, **100** (Coord. Chem. Metalloenzymes) 1983.
- [29] Williams, R. J. P. et al.; *Inorg. Chim. Acta*, **79** (B7), 1, 1983.
- [30] Williams, R. J. P.; *Pure and Appl. Chem.*, **54**, 1889, 1982.
- [31] Scrutton, M. C.; in *Inorg. Chem.* (ed. G. Eichhorn), **1**, 381, 1973.
- [32] Lipscomb, W. M.; *Chem. Soc. Rev.*, **1**, 293, 1972.
- [33] Bertini, I. et al.; *Structure and bonding*, **48**, 45, 1982.

(下转 34 页)

### 3. 疑诊与确诊的截取

“人命非儿戏”，因此在医学计量诊断时，还应分清疑诊与确诊。对于疑诊病例，必须进行进一步检查，以便确诊治疗。

作为 Fuzzy 变换的综合评判，实质上是一种论域的变换。它把概念  $\alpha$ ，在论域  $U$  中以模糊向量  $a$  表示的方式变换成在论域  $V$  中以模糊向量  $b = a \circ R$  来描述。亦即<sup>[1]</sup>

$$\{\alpha\} \sim \xrightarrow{a \circ R} V \quad (12)$$

因此，表 3 中  $B_k$  的分量  $b_{1k}$ 、 $b_{2k}$  分别表示病号  $k$  与类型 1, 2 的隶属度。对模糊集  $B_k$ ，作  $\lambda = 0.56$  的截集  $(B_k)_\lambda$ 。规定：凡属于  $(B_k)_\lambda$  的病号，被认为是确诊；否则就划为疑诊，此时  $(B_k)_\lambda = \phi$  (空集)。如病号 104，虽然由于  $b_{2k} = 0.51 > 0.49 = b_{1k}$ ，被判为恶性；但因  $b_{2k} = 0.51 < \lambda = 0.58$ ，故  $(B_k)_\lambda = \phi$ ，据此该病号便划为疑诊，需要继续诊断。由表 3 可见，本例评判符合率为 100%。而确诊率也高达 92.86%，效果良好。

## 四、讨 论

(一) 本文简要地介绍了 Fuzzy 综合评判的数学方法，结合实例使其具体化，力求使读者得知模糊数学能解决一些其它方法不易解决的问题，并大略知道解决的步骤。

(二) 要能具体运用 Fuzzy 综合评判，关键有二：

(上接第 29 页)

- [34] Martin, R. P. and J. Scharff; *An Introduction to Bioinorganic Chemistry*, (ed. D. R. Williams), Charles C Thomas Pub., Springfield, USA, 120, 1975.
- [35] Prince, R. H.; *Adv. in Inorg. Chem. and Radsochem*, (ed. H. J. Emeleus), Acad. Press, New York, 22, 349, 1979.
- [36] Ibers, I. A. and R. H. Holm; *Science*, 209, No. 4453, 223, 1980.
- [37] Martell, A. E.; in *Metal Ions in Biological Syst.*, 2, 207, 1973.
- [38] Dwyer, F. P.; in *Chelating Agents and Metal Chelates* (ed. F. P. Dwyer), Acad. Press, New York, 335, 1964.
- [39] Hay R. W.; in *An Introduction to Bioinorganic Chemistry* (ed. D. R. Williams), 51, 1975.
- [40] O'Young, C.L. and S. Lippard et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 7291, 1978.
- [41] MacCilivray, R. T. A. and E. Mendez; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 2504 (1982); P. Aisen and I. Listovsky, *Ann. Rev. Biochem.*, 49, 357, 1980.
- [42] Perutz, M. F.; *Nature*, 228, 726 1970.

一是使原始数据模糊化，从而求得评判矩阵  $B$ ，CQ 法正是应这一需要而提出的有力工具；二是要确定合适的权数分配(因素权重)  $A$ ，但这属于综合评判的逆命题与 Fuzzy 关系方程研究的内容，故不在本文中讨论。

(三) 众所周知，不同的土壤栽培作物或林木，配合适当，能速生丰产，否则适得其反。在进行土地利用规划时，这一点尤为重要。过去，生物学工作者习惯于凭经验判断，结果往往因人而异，而且当影响因子增多时，很难作出客观的判断。随着生物数学的发展，一些生物学家开始用判别分析的方法来定量研究这类问题，但这种方法计算工作量大，不易为一般生物医学和农林工作者掌握。如用 Fuzzy 综合评判来处理，工作量小，效果颇好，因此值得生物医学工作者去研究和运用。

## 参 考 文 献

- [1] Zadeh, L. A.; *Information and Control*, 8, 338-357, 1965.
- [2] 冯晋臣、季静秋; «模糊数学», 2, 55-64, 1984.
- [3] 汪培庄; «模糊数学讲义»(上), 第 1, 2 章, 北京师范大学, 1981.
- [4] 张文修; «模糊数学基础», 第 1, 3 章, 西安交通大学, 1982.
- [5] 冯晋臣、季静秋; «胃溃疡良、恶性的 X 线计量诊断的 Fuzzy 模式识别之研究»(待发表), 1982.
- [6] 伍福庆、陈启光; «中华放射学杂志», 2, 130, 1981.
- [7] 罗汝英; «土壤学报», 2, 145-155, 1982.
- [43] Moore, G. R. Z., X. Huang (黄仲贤) and R. J. P. Williams et al.; *Faraday Discussion of Chem. Soc.*, 74, 311, 1982.
- [44] Colburn, R. W. and J. W. Maas; *Nature*, 208, 37, 41, 1965.
- [45] Rajan, K. S. et al., *J. Neurochem.*, 19, 1117, 1972.
- [46] Pressman, B. C.; in *Proc. Fifth FEBS Meeting: Mitochondria-Structure and Function*, eds. L. Ernster and Z. Drahota, Acad. Press, Prague 1969.
- [47] 黄仲贤, «自然杂志», 6, 26, 1983.
- [48] Albert, A.; *Selective Toxicity*, Chapman and Hall, London, 1979.
- [49] Perrin, D. D.; *Topic Curr. Chem.*, Springer-Verlag, Berlin, 64, 1979.
- [50] Chisholm, J.; *J. Pediat.*, 73, 1, 1968.
- [51] Eichhorn, G. L.; *Adv. Chem. Ser.*, 37, 37, 1963.
- [52] Wallace, A.; *A Decade of Synthetic Chelating Agents on Inorganic Plant Nutrition*, in A. Wallance (ed.): Los Angeles, 1962.
- [53] Neiland, J. B.; *Essay in Coord. Chem.*, (eds. W. Schneider et al.) Birk Hausser, Bassel, 1964.

[本文于 1984 年 3 月 25 日收到]