

# 环境毒物生化代谢某些进展\*

周 恒 铎

(上海市卫生干部进修学院生化教研组)

近代生物化学在环境保护、工业毒理学研究和劳动卫生职业病防治等方面应用日益广泛。随着现代工业的发展,外环境多种化学物质不断进入机体,如环境污染物、生产性毒物、农药、食品添加剂和药物等异物,于体内除化学结构及理化特性对生物体活性有关外,更重要的是毒物与机体发生一系列生物转化反应,在某些特殊酶的参予下产生各种不同类型的有毒或无毒的代谢产物,从而导致中毒或解毒的相应后果。

兹就毒物生化代谢的某些进展作一简介:

## 一、毒物在细胞微细结构中的生化反应

肝细胞是多种生化反应重要场所,毒物对细胞亚微结构的研究渐多,代谢毒物的酶系统主要存在肝内质网,生物化学所指肝微

毒物,通过几道屏障如细胞膜、线粒体膜及内质网膜达到生化反应系统,转化为易排泄的形式。这一过程常称生物转化(Biotransformation)作用。毒物在体内生化代谢的转归,见图1。

肝、肾、胃、肠、肺、皮肤及胎盘对毒物都具生物转化功能,其中因肝微粒体含有丰富的转化毒物的酶类,如肝微粒体 p-450 单氧酶、环氧化物水化酶、硝基还原酶、偶氮还原酶以及尿嘧啶核苷二磷酸转移酶等,所以肝脏对毒物的生物转化能力最强。

内质网膜上毒物(或药物)代谢酶系有三个主要成份: 1. 细胞色素-p-450 还原酶; 2. 细胞色素-p-450; 3. 转移酶。进入胞浆的毒物不是与细胞色素-p-450 蛋白部分结合,就是与其含铁辅基结合,从而转变为相应的羟基化合物,进一步与尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA)结合成易溶性物质,经肾单位分泌和反向扩散作用,随尿排出体外。

## 二、毒物的生物转化重要形式

近年来将毒物的生物转化趋向分为两大类:

(一) 非合成反应: 分为肝微粒体内和外的生物转化,其中氧化作用形式最为普遍,且常先于其它反应。在肝微粒体内进行转化的包括烷链氧化、芳环和非

\* 本文承蒙中国医学科学院卫生研究所吴执中教授审阅,特此表示感谢。

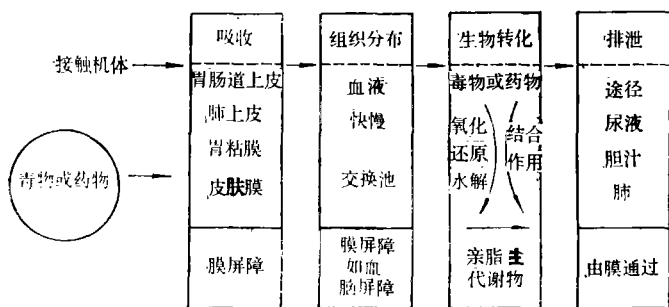


图1 毒物在体内代谢转归

粒体(microsomes)。即内质网的碎片,取动物肝组织匀浆以超速离心机分离,10<sup>4</sup>克/分钟即可获得肝微粒体的颗粒沉淀。

水溶性较强而分子量小的毒物,通过不同途径易于排泄;极性低溶解度小的脂溶性

芳环的羟化、N—、O—和S—烷烃化合物脱烷基化、氨基氧化、含硫化物氧化、S—O原子置换作用、脱氨基化以及芳环和非芳环的开环作用等。微粒体外进行的包括醇和醛的氧化等。还原作用于肝微粒体内外亦有区别，微粒体内有硝基、偶氮基和类固醇酮基等还原作用，而羰基化合物与CS<sub>2</sub>等则在微粒体外进行。此外，酯类和酰胺类的水解作用也是非合成反应的重要形式。

(二) 合成(或结合)反应：一般具有极性基团有机毒物于体内进行多种合成反应，常见的如葡萄糖醛酸、硫酸、乙酰基、甲基、氨基酸和谷胱甘肽等的结合，其中葡萄糖醛酸主要在肝微粒体内进行，其余则在胞液酶类作用下进行。

实验证明，大多数毒物、农药、食品添加剂、色素、激素和脂肪酸进入肝微粒体后，凡具有脂溶性者均可被微粒体氧化酶所催化，使非极性化合物产生带氧的极性基团或新的功能基团，有利于排泄，从而将原始物通过生物转化激活或解毒，改变其原有性质。

### 三、肝微粒体混合功能氧化酶系作用

#### (一) 细胞色素 p—450 和细胞色素 b<sub>5</sub>

自1958年发现细胞色素 p—450 酶后，直至1964年实验证明为一种细胞色素氧化酶的色蛋白，辅基含铁卟啉，与血红蛋白类似，其合成途径见图2。

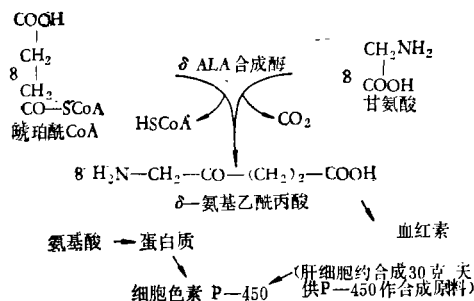


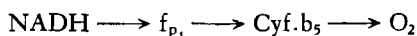
图2 细胞色素 p—450 生物合成途径

除细胞色素 p—450 外，肝微粒体另有一重要细胞色素即 b<sub>5</sub>，于1966年分离出结晶并

研究了 b<sub>5</sub> 氨基酸组成。生物活性虽不甚清楚，推论其与 p—450 对毒物或药物进行氧化协同作用，且参予电子传递系统。

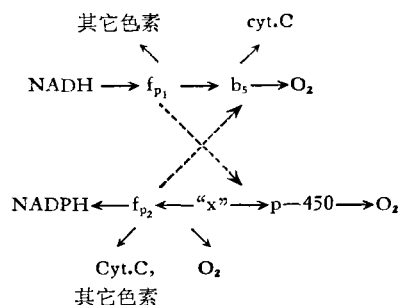
#### (二) 肝微粒体的电子传递系统

自发现 p—450 以来，对微粒体酶类的特异性抑或对许多物质解毒作用具有共性，以及有关毒物在体内生物转化研究资料不断增加。目前认为肝微粒体至少有二种电子传递系统，一种是还原型辅酶 I (NADH)、黄素蛋白 f<sub>p1</sub> 和以细胞色素 b<sub>5</sub> 为末端氧化酶构成一组的传递电子系统：



它与脂肪酸脱饱和及固醇脱甲基等反应有关；另一种是还原型辅酶 II (NADPH)、黄素蛋白 f<sub>p2</sub> 和以 p—450 为末端氧化酶构成另一组电子传递系统：

$\text{NADPH} \longrightarrow \text{f}_{\text{p2}} \longrightarrow \text{x 因子} \longrightarrow \text{p—450} \longrightarrow \text{O}_2$  它不仅对机体类固醇、胆酸、胆红素及脂肪酸  $\omega$  氧化等正常代谢有关，且催化有机毒物的氧化。据1974年日本平木等归纳二个电子传递系统尚存在互相传递电子的途径：



#### (三) 细胞色素 p—450 作用方式

细胞色素 p—450 在毒物氧化作用中极为重要。1971年曾报告它在还原状态下(用 NADPH 或 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 使其还原)能与 CO 结合，于波长 450 nm 处出现特有的吸收峰。见图3，故命名为 p—450。当外源性物质分子进入肝细胞与内质网膜的 p—450 结合，吸收光谱即发生改变。(见图3)。

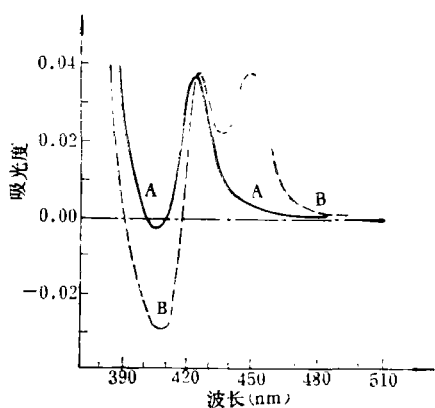


图3 细胞色素 p—450 吸收光谱

A: 还原型(加还原型辅酶 II)  
B: 一氧化碳结合还原型  
(加还原型辅酶 II 及 CO)

#### 四、肝微粒体混合功能氧化酶系特性

目前已知约 500 多种外源性物质与肝微粒体酶系发生作用。据了解氯代烃、多环烃、多环胺、巴比妥酸盐、丙酮、乙醇、固醇类等与 p—450 作用后,均可增加其含量和肝细胞中蛋白质含量。吸收光谱亦发生特殊的变化,谱型大致可分三种: I 型物质如二甲苯胺、苯巴比妥、氨基比林等; II 型物质如苯胺、苯并(a)芘、尼克酰胺和吡啶等;变 II 型为乙酰苯胺、鱼藤酮、农棒素等。

必须了解肝外组织如肺、肾、胎盘及肾上腺皮质等虽有 p—450、但含量较少。按混合功能氧化酶系氧化活性大小表明:肝>消化道>肾>肺>皮肤的顺序。以苯并芘作基质研究该酶活性,肝内比肝外组织要高 10—50 倍之多。

#### 五、肝微粒体混合功能氧化酶系的诱导和抑制

##### (一) 诱导现象

毒物(或药物)对肝、肾、肺等组织中细胞色素 p—450 具有促进作用,使酶活性增加、细胞中光面内质网增生和细胞肥大,从而增强毒物或药物在体内的代谢。这种诱导效应

目前研究较多。如苯巴比妥可使大鼠肝重增加,肝体增大,胆汁增加,肝微粒体光面内质网、磷脂及 Y 旦白质增多,同时使细胞色素 p—450、NADPH—细胞色素 p—450 还原酶及 UDPG 转移酶的绝对量和酶活性均有增高,大大促进苯并(a)芘、乙酰苯胺、乙基吗啡等的代谢,使某些毒物或药物在体内停留的时间减少。此外,3-甲基胆蒽对机体的诱导效应则较苯巴比妥为弱。可见,不同诱导物对各种组织诱导效应也不同。实验证明,提高酶活性、增加酶浓度及蛋白质含量的诱导物,可加速大部分毒物的生物转化速度,而那些只增加蛋白质含量(包括酶蛋白)而不能提高混合功能氧化酶活性的诱导物,只能使少数物质代谢加快,如 3-甲基胆蒽仅对 II 型物质生物转化有增强作用。

关于诱导现象机理问题研究颇多,但仍未完全阐明。诱导效应的产生不单纯是酶活性的激活作用,主要是内质网中酶蛋白合成增加或某些酶蛋白分解减少所致。

据报导,苯巴比妥能抑制微粒体磷脂酶的活性,使膜上磷脂分解减少,而膜旦白合成又与膜上磷脂相关、致使内质网蛋白质增生。

毒物或药物对蛋白质合成影响直接关系到诱导效应强弱。例如苯巴比妥或 3-甲基胆蒽等诱导物又增加细胞核的转录过程。因毒物可与类固醇激素竞争酶旦白,减少类固醇与酶旦白结合,导致更多游离类固醇在细胞核内去抑制作用增加,转录过程则旺盛。蛋白质翻译过程亦受毒物诱导的影响,因类固醇激素能降低 mRNA 分解速度。使 mRNA 更多地强化旦白质的翻译过程,增加蛋白质含量。从而诱导效应加强。

##### (二) 抑制现象

许多有机毒物对 p—450 产生抑制现象。如 SKF—525 A 等,既可抑制细胞色素 p—450 活性,且可减慢肝脏血流速度,从而降低代谢速度。此外,CO、CCl<sub>4</sub>、氯化化物、吡哆醇和 2,3-氨基三唑等对微粒体酶均可产

生抑制现象。

由于某些生物转化酶的特异性较低，专一性不强，所以一种毒物接受一种酶促反应时，往往影响其它毒物的作用。如在  $\text{CCl}_4$  作用下使肝内氨基比林等代谢减弱，p-450 下降，同时对类固醇激素（雌二醇）代谢则产生影响，增强了体内激素的作用。

有些毒物对某些酶活性具有较特异的抑制作用，同样可影响其他毒物或药物代谢。例如有机磷农药对氧磷能抑制羧酸酯酶，从而降低马拉硫磷的水解作用，加强杀虫效果。

由同一种酶所催化的毒物代谢，常可发生相互抑制作用。当细胞色素 p-450 作用时，I 型和 I 型化合物之间可发生竞争性抑制现象，II 型和 II 型化合物之间亦同。因这些化合物在体内含量较低，相互抑制并不显著而已。

## 六、环境毒物的生物转化在医学上应用

环境毒物在体内生物转化作用是一个较新的研究领域。以往限于药理学范围。现已广泛应用于环境保护、毒理学以及临床医学等方面的研究。

### （一）环境保护方面

制订工业毒物最大容许浓度问题是保护环境的重要措施之一。除环境中的毒物最大容许浓度外，生物材料中毒物浓度问题，近年研究有所发展。前者反映毒物在外环境分布和扩散状况，后者则反映机体对毒物吸收量和质的问题。两者不能相互取代。

目前测定生物材料中毒物和代谢物浓度较有实用价值的资料。金属毒物有铅、汞等，有机毒物如苯、甲苯、二甲苯、苯胺和三氯乙烯等，农药如有机磷化合物等。

### （二）毒理学方面

代谢外源性物质的酶系所催化的反应物，往往可为致毒、致畸或致癌物质。这类例子很多，例如：

#### 1. 酰胺类氨基的氧化。 $\alpha$ -乙酰氨基苄

( $\alpha$ -AAF) 曾作杀虫剂，从而导致不同部位如肝、肠、乳房、膀胱等发生肿瘤，其生物转化主要反应与细胞色素 p-450 有关。见图 4。

酰胺类氨基的氧化： $\alpha$ -乙酰氨基苄 ( $\alpha$ -AAF)

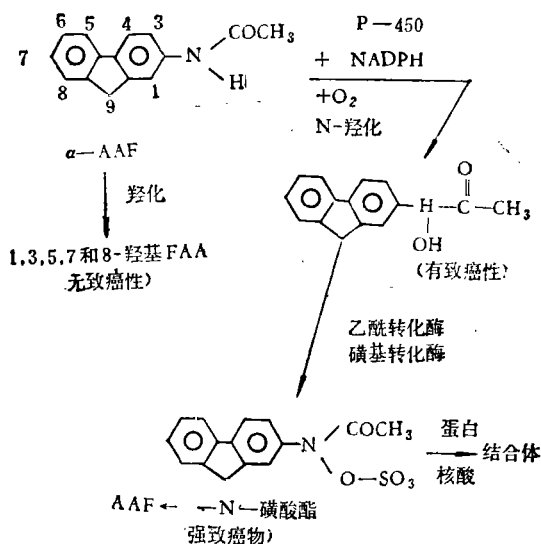


图 4  $\alpha$ -乙酰氨基苄的代谢

2. 苯同样被混合功能氧化酶所羟化。苯与 p-450 反应可出现 I 型光谱，而与 p-448 反应则出现 RI 型光谱。现有人指出苯胺和 SKF-525 A 与 p-450 作用后能抑制苯的代谢，并认为苯的羟化酶是混合功能氧化酶之一。

3. 四氯化碳的活性代谢产物“ $\text{-CCl}_2$ ”对肝内质网影响，导致蛋白质合成和解毒功能低下，同样与细胞色素 p-450 被抑制有关。

### （三）临床医学方面

外源性毒物或内源性代谢产物引起机体病变，导致功能失调后，或多或少地影响血液、体液和排泄物中质和量的变化。据此既可估计毒物吸收程度和衡量毒物效应水平高低，鉴定病变情况，亦可作为定期预防性体检某些指标，为早期诊断等提供依据。

由于现代科学技术发展迅速，监测毒物及其代谢产物的分析仪器和方法日新月异，直接和间接地促进生物化学和环境毒理学等

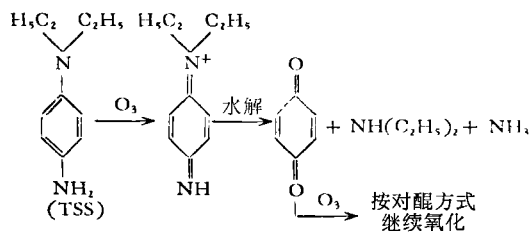
(下转封三)

## 臭氧氧化处理电影胶片显影废水

冶金部建筑研究院工业卫生室

显影废水分彩色、黑白两种,含有大量有毒物质,主要有二乙基对苯二胺硫酸盐〔又名: TSS, 分子式为  $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 〕,对甲氨基酚硫酸盐(又名: 米吐尔, 分子式为  $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{NHCN}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$ ),对苯二酚( $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{OH}$ ),以及大量亚硫酸盐、硼、钠等盐类。这种废水对人、畜及农作物均有危害,其中 TSS 毒性较严重。

对这种废水曾进行过生化处理试验,效果不理想。用臭氧氧化处理效果显著,特别是对 TSS 氧化速度更快,其氧化机理是:



在臭氧氧化试验中, 处理流程采用二级串联, 气液逆流接触, 试验中对不同 pH 值,

不同原水水质,以及不同接触时间、不同臭氧投加量等对处理效果的影响,分别进行了观察,从试验得出:

1. 用臭氧处理显影废水是有效的, 特别是对剧毒的 TSS 效果更为显著。当臭氧投加量与 TSS 和酚(米吐尔+对苯二酚)含量之比为 5—10 时, 酚和 TSS 分别从 25—30 毫克/升降到 0.5 毫克/升和 0.1 毫克/升以下。处理效率均在 95% 以上。

2. pH 值对处理效果影响较大,处理效果和臭氧吸收率随 pH 值增高而提高.

3. 彩色和黑白显影废水单独处理较混合废水处理效果为好。

4. 用臭氧处理耗电较高,如进水 TSS 和酚含量各为 25 毫克/升,处理后  $TSS \leq 0.1$  毫克/升,酚  $\leq 0.5$  毫克/升时,则处理 1 立方米废水耗臭氧 0.25 公斤,每公斤臭氧耗电约 10 度(仅为发生器耗电,臭氧用氧气产生),

本试验研究成果已被第二胶片厂采用,并于1977年投产使用。



(上接 67 页)

的发展,大量的实践和理论方面问题,尚待进一步探讨.

### 参 考 资 料

- [1] 《工业毒理学》编写组, 工业毒理学, 上册, 第12页, 上海人民出版社, (1976).
- [2] 周恒铎主编, 职业中毒检验, 第441页, 人民卫生出版社, (1976).
- [3] Estabrook, Shigematsu, et al., *Metabolism*, **20**, 187 (1971).
- [4] Gillette, J. R., *Ann. Rev. Pharmacol.*, **12**, 57

(1972).

- [ 5 ] Thorgeirsson, S. S. et al., *Molec. Pharmacol.*, **9**, 398 (1973).
- [ 6 ] Hook, G. E. R. et al., *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 3267 (1972).
- [ 7 ] Alain, F. J., *Lung Metabolism*, pp. 133—158, (1975).
- [ 8 ] Jarvisalo, J., et al., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **40**(2), 329 (1977).
- [ 9 ] Burk, M. Danner, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 87 (1976).
- [10] Hetland, L. B., et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **37**(1), 111 (1976).