

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

第十七章 肝的生物化学

(2009年4月)

一、内容提示:

1. 肝在物质代谢中的作用:

(1) 糖代谢: 肝通过糖原合成、分解与糖异生作用调节血糖水平, 维持血糖浓度的相对恒定。

(2) 脂类代谢: 肝在脂类的消化、吸收、合成、分解及运输等过程中均起着重要作用。如肝将胆固醇转化为胆汁酸, 协助脂类的消化吸收; 肝是体内合成磷脂、胆固醇、脂肪酸的重要器官, 并能以脂蛋白的形式转运出去; 肝是体内合成酮体的主要器官。

(3) 蛋白质代谢: 肝对蛋白质代谢极为活跃, 除 γ -球蛋白以外, 几乎所有的血浆蛋白质均来自肝; 肝是除支链氨基酸外所有氨基酸分解代谢的重要器官, 是处理氨基酸分解代谢产物的重要场所, 如氨主要在肝中合成尿素。

(4) 维生素代谢: 肝在维生素的吸收、储存、运输及代谢中起重要作用, 肝是人体内含维生素 A、K、B₁、B₂、B₆、B₁₂、泛酸与叶酸最多的器官, 且多种维生素在肝中转化为辅酶的组成成分。

(5) 激素代谢: 许多激素在发挥其调节作用后, 主要在肝内被分解转化, 从而降低或失去其活性, 此灭活过程对于激素作用时间的长短及强度具有调控作用。

2. 肝的生物转化作用:

(1) 生物转化的概念: 非营养性物质经过氧化、还原、水解和结合反应, 使其极性增加或活性改变, 而易于排出体外的过程称为生物转化。

(2) 生物转化的物质: 生物转化的内源性非营养物质有体内代谢过程中生成的氨、胺、胆色素、激素等物质。外源性非营养物质有摄入体内的药物、毒物、食品防腐剂及色素等。

(3) 生物转化的反应类型: 主在有两相反应。第一相反应包括氧化、还原和水解反应, 其中最重要的是存在于微粒体的加单氧酶系, 其特点是可被诱导生成, 生理意义是参与药物和毒物的转化; 第二相反应是结合反应, 结合反应是体内重要的生物转化方式, 主要参与葡萄糖醛酸(供体 UDPGA)、硫酸(PAPS)、和乙酰基(乙酰 CoA) 等结合, 尤以葡萄糖醛酸结合反应最为普遍。

(4) 生物转化的作用特点: ① 连续性, 非营养物质在肝内进行的生物转化是在一系列酶的催化下连续进行的化学反应, 最终将这些物质清除至体外。② 多样性, 在连续的化学反应中, 非营养物质有的经过第一相反应可以清除, 有的还要经过第二相反应才能被清除。③ 解毒与致毒的双重性, 经过生物转化, 有的非营养物质的活性基团被屏蔽或消除而失去其毒性, 有的则因获得活性基团而毒性增加。

(5) 影响生物转化的因素: 主要包括年龄、性别、疾病、诱导剂抑制剂等体内外因素。

3. 胆汁与胆汁酸的代谢:

(1) 胆汁酸的分类: 胆汁酸是胆汁中存在的一大类胆烷酸的总称。按其来源分为初级胆汁酸和次级

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

胆汁酸；按其是否与甘氨酸或牛磺酸结合又分为结合型胆汁酸和游离型胆汁酸。

(2) 胆汁酸的代谢：① 初级胆汁酸的生成：初级胆汁酸在肝细胞内由胆固醇转化而来，包括游离型（胆酸和鹅脱氧胆酸）及结合型（甘氨酸胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸）。7 α -羟化酶是胆汁酸合成的限速酶，受胆汁酸的反馈调节。② 次级胆汁酸的生成与肠肝循环：进入肠腔的初级胆汁酸在肠道细菌的作用下，进行7位脱羟基反应，生成脱氧胆酸和石胆酸，即游离型次级胆汁酸。游离型次级胆汁酸也可以分别与甘氨酸或牛磺酸结合而生成结合型次级胆汁酸，以脱氧胆酸的结合物为主。

(3) 排入肠道的胆汁酸中约95%以上被主动或被动重吸收（除石胆酸外）。由肠道重吸收的各类胆汁酸经门静脉入肝，游离型又转变成结合型胆汁酸，并同新合成的结合型胆汁酸一起再次排入肠道的过程，称胆汁酸的肠肝循环。

(4) 胆汁酸的功能：①能降低油/水两相间的表面张力，促进脂类的消化吸收；②能抑制胆汁中胆固醇的析出，抑制胆结石的形成。

4. 胆色素的代谢与黄疸：

(1) 胆色素的概念：胆色素是体内铁卟啉化合物的主要分解代谢产物，包括胆绿素、胆红素、胆素原和胆素等化合物，其中以胆红素为主。

(2) 胆红素的生成和转运：衰老红细胞中血红蛋白的分解产物血红素是胆红素生成的主要来源。在单核-吞噬细胞系统中，血红素在微粒体血红素加氧酶的催化下转变为胆绿素，再进一步还原为胆红素。这种形式的胆红素由于分子内部形成氢键，成为非极性的脂溶性物质，在血液中主要与清蛋白结合而转运，称游离型或非酯型胆红素，对富含脂类的神经系统细胞具有毒性作用，是一种内源性毒性物质。

(3) 胆红素在肝中的转变：肝细胞存在特异的受体，对胆红素有极强的摄取能力，在肝细胞内胆红素与Y或Z蛋白结合而被转运至肝微粒体，在葡萄糖醛酸转移酶的作用下，与葡萄糖醛酸结合而生成水溶性很强的结合型或酯型胆红素。

(4) 胆红素在肠道中变化和胆色素的肠肝循环：结合型胆红素经胆道排入肠腔，在肠道细菌的作用下脱去葡萄糖醛酸并被还原为胆素原族化合物，大部分随粪便排出体外；少部分胆素原族化合物被重吸收经门静脉入肝，其中的大部分又被排入肠道，形成胆素原族的肠肝循环，只有少部分胆素原族化合物经体循环入肾并随尿液排出。胆素原族化合物接触空气后，被氧化成黄褐色的胆素族化合物（包括粪胆素和尿胆素）。

(5) 黄疸：正常时肝对胆红素具有摄取、结合、转化和排泄作用，使得正常人血浆中胆红素含量甚微。凡能引起胆红素浓度升高，或使肝细胞对胆红素的摄取、结合与排泄过程以生障碍的因素，均可使血浆中胆红素浓度升高，导致高胆红素血症，造成组织黄染，这一体征被称为黄疸（jaundice）。当胆红素代谢障碍时，按其病因可分为溶血性、肝细胞性和阻塞性黄疸。

二、重点解析：

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(一) 肝在糖、脂、蛋白质三大物质代谢中的作用：

1. 肝在糖代谢中的作用：

肝是维持血糖水平相对稳定的重要器官。肝通过维持血糖水平相对稳定，从而保障全身各组织，尤其是大脑和红细胞的能量供应。在饱食状态下，血糖浓度升高，肝可通过促进肝糖原合成，并将过多的糖转化为脂肪输出而促使血糖浓度降低。在空腹状态下，肝可通过分解肝糖原并利用糖的异生以补充血糖。在饥饿状态下，肝主要通过糖异生作用以维持血糖水平的稳定，并通过促进脂肪动员、生成并输出酮体以减少各肝外组织对血糖的摄取利用。

2. 肝在脂类代谢中的作用：

肝在脂类代谢中占据中心地位，肝在脂类的消化、吸收、合成、分解与运输均具有重要作用。在脂类物质的消化吸收方面，肝可通过分泌胆汁及胆汁酸盐，促使脂类消化吸收。在脂肪酸的代谢方面，肝一方面调节脂肪酸氧化与酯化的关系，另一方面调节乙酰 CoA 进入三羧酸循环氧化分解与合成酮体的关系；同时，肝是合成酮体的唯一器官。在胆固醇代谢方面，肝是合成胆固醇最主要器官，合成量占全身总合成量的 3/4 以上；同时，肝也是转化和排泄胆固醇的重要器官。在脂蛋白代谢方面，肝在饱食后合成甘油三酯、胆固醇、磷脂，并以 VLDL 形式分泌入血，供其他组织器官摄取与利用；同时也是降解 CM 残体、LDL 和 HDL 的主要器官。

3. 肝在蛋白质代谢中的作用：

肝在人体蛋白质合成、分解和氨基酸代谢中起重要作用。肝细胞的一个重要功能是合成与分泌血浆蛋白质；同时也是清除血浆蛋白质（清蛋白除外）的重要器官。在氨基酸分解代谢方面，肝是体内除支链氨基酸以外的所有氨基酸分解和转变的重要场所。此外，肝还通过鸟氨酸循环将有毒的氨合成无毒的尿素；还可将氨转变成谷氨酰胺。

(二) 胆色素的代谢：

胆色素的代谢可分为胆红素的生成、胆红素在血中的转运、胆红素在肝中的转化和胆红素的排泄四个阶段。

www.med126.com

1. 胆红素的生成：体内分解代谢产生的铁卟啉化合物在肝、脾、骨髓等单核吞噬细胞的微粒体与胞液中，由血红素加氧酶和胆绿素还原酶催化，转变为胆红素。

2. 胆红素在血中的转运：胆红素在血中主要与清蛋白结合而运输。这一方面增加了胆红素的水溶性，提高了血浆对胆红素的运输能力；另一方面限制了它自由通透各种细胞膜，避免了它对组织细胞造成的毒性，起到暂时性的解毒作用。

3. 胆红素在肝中的转化：胆红素可以自由双向通透肝血窦肝细胞膜表面进入肝细胞，然后在胞浆与配体蛋白(Y 蛋白或 Z 蛋白)结合，以胆红素-Y 蛋白或胆红素-Z 蛋白形式将胆红素携带至肝细胞滑面内质网，由葡萄糖醛酸基转移酶催化，结合葡萄糖醛酸而转化为水溶性的结合胆红素，即葡萄糖醛酸胆红素。

4. 胆红素的排泄：葡萄糖醛酸胆红素从肝细胞分泌至胆小管，再随胆汁排入肠道，这是肝代谢胆红

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

素的限速步骤。葡糖醛酸胆红素进入肠道后，在回肠下段和结肠的肠菌作用下，脱去葡萄糖醛酸基，并被还原生成 d-尿胆素原(d-urobilinogen)和中胆素原(mesobilirubinogen, i-urobilinogen)。后者又可进一步还原生成粪胆素原(stercobilinogen, l-urobilinogen)，这些物质统称为胆素原。大部分胆素原随粪便排出体外，在肠道下段，这些无色的胆素原接触空气后分别被氧化为相应的 d-尿胆素 (d-urobilin)、i-尿胆素 (i-urobilin)和粪胆素(stercobilin, l-urobilin)，三者合称胆素。肠道中有少量的胆素原可被肠粘膜细胞重吸收，经门静脉入肝，其中大部分再随胆汁排入肠道，形成胆素原的肠肝循环。另有部份胆素原进入体循环，随尿液排出体外，形成尿胆素原和尿胆素。

三、知识扩展：

(一) 胆汁酸与胆色素肠肝循环的异同点：

1. 相同点：都是指代谢物在肠道与肝之间的分泌-重吸收-再分泌循环过程。
2. 不同点：① 在胆汁酸肠肝循环中，由肝分泌到肠道的各种胆汁酸约 95%被肠道所吸收，经门静脉入肝再与新合成的胆汁酸一起排入肠道。而胆素原的肠肝循环中，肠道中产生的胆素原只有 10%~20%被肠道重吸收经门静脉入肝，其中大部分又以原形随胆汁排入肠道，而小部分进入体循环从尿中排出。② 胆汁酸的肠肝循环可使有限的胆汁酸能反复被利用，可以补充肝合成胆汁酸能力的不足和人体对胆汁酸的生理需要；而胆素原的肠肝循环没有任何生理意义。

(二) 三种黄疸的鉴别：

指标	正常	溶血性黄疸	肝细胞性黄疸	阻塞性黄疸
病因		红细胞大量破坏	肝功能受损	胆管系统阻塞
血清胆红素				
浓度	<1mg/dl	>1mg/dl	>1mg/dl	>1mg/dl
结合胆红素	极少		↑	↑↑
未结合胆红素	0~0.7mg/dl	↑↑	↑	
尿三胆				
尿胆红素	—	—	++	++
尿胆素原	少量	↑	不一定	↓
尿胆素	少量	↑	不一定	↓
粪胆素原	40~280mg/24h	↑	↓或正常	↓或—
粪便颜色	正常	深	变浅或正常	完全阻塞时白陶土色