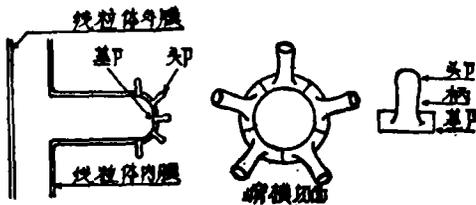


向右端,由还原部位到氧化部位,排列整齐的各种氧化酶的氧化电位(redox potential)是自左向右越来越高的;就这样使ADP磷酸化为ATP,同时使H成为H⁺,O₂成为活泼的氧,而于链的右端产生H₂O。

细胞色素丙是唯一可溶于水的细胞色素,分子量为15600。它的合成与其他四种细胞色素和血色素是相同的。自三羧酸循环中产生的琥珀酸辅酶A,结合甘氨酸,脱羧为δ-氨基-α-酮戊二酸,再经缩合成初叶啉。初叶啉的两个半胱氨酸残余与两个氯化乙稀链相结合,即成细胞色素丙。它的肽链含有104个氨基酸。由此可见,Cyt.c的合成原料是丰富的,不可能出现不足而需外源性补充。

经电镜观察和组织化学的研究,线粒体内膜嵴的构造如下图所示:



在线粒体内膜嵴上可见有多数排列整齐的柄体,每柄体有头部、柄和基部。每相邻近四个柄体形成一组。每柄的基部上有一定的氧化酶,柄的头部有ATP的合成酶和水解酶。Cyt.c就位于基部的外侧缘。每四个柄体所形成的一组呼吸链中,各种氧化酶(Cyt.b,Cyt.c₁,Cyt.c,Cyt.a和Cyt.a₃)都按固定的次序排列,不得紊乱,这是氧化酶各自的氧化电位所决定的。各种氧化酶的量是相等的,都是1:1,不能随便减少或增加,如减去一个,这组呼吸链将不起作用而作废;如增加一个,将因破坏细胞色素1:1的比例而多余。可见,补充外源性Cyt.c的设想是错误的。

况且,据研究结果,每个肝细胞中可有2500±个线粒体,而每个线粒体又可含有17000±组呼吸链,即含有42,500,000个Cyt.c。当然人体各种组织细胞的含线粒体量是不同的;但从量上说,每日企图给外源性Cyt.c几十毫克而有所收益,是不切合实际的。

在某些病理状态下,可能有组织缺氧,

但呼吸链上的流水般的电子转移,在供氧很低的情况下,仍可顺利进行,是得到实验证明的。缺氧,不能错误的认为是缺乏Cyt.c。此时的正确治疗,当然应当是增加氧的供量。

3.关于ATP的代谢

人吃食物,可以说是为了生产ATP,以维持人的能量需要。氨基酸、脂肪和糖在人体内都要经过复杂的氧化过程才产生ATP,可归纳为:

$\text{NAD}2\text{H} + \frac{1}{2}\text{O}_2 + 3\text{ADP} + 3\text{P}_2 \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} + 3\text{ATP}$ 。一克分子的葡萄糖可产生38克分子量的ATP。

体细胞所存ATP的量是不大的,在耗量多的肌细胞中,可以磷酸肌酸的形式把ATP储存起来。但在体力活动下,瞬间可把已存的ATP消耗尽,紧接着动用磷酸肌酸的库存,两者仅可供30±秒的耗量。所存糖元的酵解所产生ATP量又小,由于供氧不充分,所产生的丙酮酸不能进入三羧酸循环,则引起乳酸的积存——这种缺氧状态,导致以上状况的缺氧量,称为“氧债”(Oxygen debt)。这种氧债,在恢复氧的供量后,很快即可还清——重新把积存的乳酸代谢掉,把ATP和磷酸肌酸的储存量恢复起来。在肌细胞的收缩运动中,ATP的主要来源是在足量的供氧下,由三羧酸循环和氧化磷酸产生的。当ATP缺乏时,以下两种因素可加速它的合成:

①ATP量减少而ADP增多时,后者可刺激三羧酸循环加快,亦即加速氧化磷酸化,多产生ATP。

②因 $\text{ATP} + \text{AMP} \rightleftharpoons 2\text{ADP}$,ATP减少,则ADP增加,同时,可导致cAMP的增加。后者作为第二信使,通过内分泌作用,使葡萄糖和脂肪的分解代谢加速,而紧急合成更多的ATP。

在人体中,除肌肉运动之外,其他如细胞鞭毛活动,细胞的吞噬活动;蛋白、磷脂、胆固醇、嘌呤、嘧啶等的合成和在细胞膜上的大量代谢物质的内外转运,都需要大量ATP所供应的能量。如肝细胞可以化学合成任务重而耗去它所产生ATP的75%,有分泌排泄功能多的细胞如肾小管细胞可耗去它所产生ATP的30%。

正确的概念,应当是ATP的合成、消

耗和补充，都是在细胞内进行的；细胞与细胞之间没有ATP互相支援。而且，ATP是活泼的不稳定分子，若在血液中，很快就被一些酶水解掉。据研究，当ATP注入血液后，约一小时左右，即可完全被破坏。所以说外源性补充是无益的。

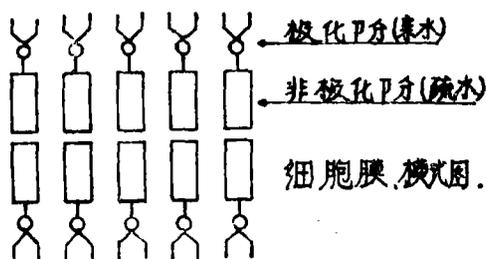
根据M.S.Rose的研究，成年男性每小时所消耗的热量（相当量的ATP）为：睡眠中为65C（大卡）/小时，坐位休息中为100C/小时，登山运动中为1100C/小时。现在以坐位休息为例：每克分子量ATP水解为ADP后产生能量7.3C，100C相当于14克分子量的ATP； 14×551 （ATP分子量）= 7714克的ATP/小时，即相当于15市斤的ATP/小时。故ATP消耗量之大和ATP \rightarrow ADP转化速度之快，令人吃惊。剂量为每天20毫克的外源性补充，差距如此之大，能起到什么作用！况且当患者有交感神经紧张状态或发烧时，ATP的耗量，将大大超过坐位休息中所需要的。

翻阅各药厂出品的说明书，其罗列用药指徵，亦很离奇。有一家外国药厂说明书上，在介绍了ATP的生化理论后，说20毫克的量不能有什么补充作用，但又说，患者好比机器中缺少一个齿的某个齿轮，20毫克ATP可以修复这个齿，则齿轮得以正常运转。可见这是不可思议的欺骗宣传。

总之，从生化代谢方面看，辅酶A、细胞色素丙和ATP的应用，既不必要，也没有什么作用。

二、外源性辅酶A、细胞色素丙和ATP不能进入细胞内而起作用：

近年来，细胞膜和线粒体膜的亚微结构和功能的研究（如图）取得了很大进展，细



胞膜是两排磷脂分子所构成的。它的内外镶嵌了一些蛋白分子，只有70—100Å厚；上面有些小孔，其直径约为5—7Å。它的内面带有负电荷，外面为正电荷。

日常细胞代谢所需的物质，如氨基酸、脂肪酸、葡萄糖等，它们进入细胞膜的过程是复杂的。

1. 被动性进入（即物理学中的扩散现象）：分子不大的如O₂、H₂O或尿素等，可比较自由地出入于细胞膜。这种进入细胞膜的方式也受到了很多限制：

① 分子量越大，越不易通过（分子量大于10000以上的，就不易进入细胞内）。

② 由于细胞膜内外带有电荷，凡分子极化多的，或离子，就不易透过细胞膜。

③ 扩散现象要受到细胞内外的浓度限制，物质不易自细胞外的低浓度扩散到高浓度的细胞内去。

④ 溶于脂肪的分子，则较易透过细胞膜。

可见辅酶A（含旦白载体）、细胞色素丙是大分子，ATP是极化多的分子，故不能被动性地进入细胞内。

2. 主动性进入：K⁺和Na⁺等必须靠一定的能量（ATP经特异的ATP \rightarrow ase作用产生的），即所谓K⁺泵或Na⁺泵；K⁺可以由K⁺泵自低浓度的细胞外进入高浓度的细胞内，而Na⁺可经Na⁺泵进入细胞内又被排出细胞外。

其它一些物质的分子，除需要能量之外，还要有特异性的载体才能通过细胞膜；某种分子有某种分子的特异载体，不能转借。这些载体是在细胞进化过程中形成的，靠它的存在，细胞才能接受需要的代谢物质排出不需要的代谢物质。

此外，还有细胞膜和线粒体膜内外的交换现象。如苹果酸结合载体于线粒体膜上，必须有线粒体内的结合载体的磷酸盐要逸出线粒体外，同时进行交换才行。其他如枸橼酸， α -酮戊二酸等，既要有特异载体，又要有自己的交换对象，才能通过线粒体膜。

辅酶A、细胞色素丙和ATP，都是在细胞内或线粒体内自己合成的物质；因为细胞膜上没有外源性补充的特异性载体；所以它们无法进入细胞膜而起补充作用。

那么一些治疗药物是怎样进入细胞膜的

呢？这是因为它们有的分子量不大，又极化不多，有的可溶于脂肪而比较容易进入细胞；有的与某种代谢物质结构相似而实不同，可与之竞争其载体而进入细胞；有的则能与代谢物质相结合而利用其载体进入细胞。现在还不能设想辅酶A、细胞色素丙和ATP会利用已有的特异载体而“混入”细胞内。

3. 饮液现象：有些大分子，如胰岛素和甲状腺素的分子进入细胞膜，是由于细胞膜存在着一定的特异性的活化点，大分子与之接触后，由细胞膜的延伸把它包绕起来，从而转移到细胞内再释放出来。这相当于细胞的吞噬现象，如下图所示：



现在认为细胞膜上有一种腺苷酸环化酶，可使ATP变为cAMP。后者作为内分泌分子接触到细胞膜的受体，从而引起饮液现象。自然不能想象会在细胞膜上，具备有为辅酶A、细胞色素丙和ATP等起作用的活化点或特异性酶，使之被饮液。

总之，根据目前对细胞膜功能的研究成果，认为上三种被广泛应用的药是不能进入细胞膜而起到治疗作用的。

三、应用辅酶A、细胞色素丙和ATP等药的危险性。

细胞色素丙和辅酶A(有旦白载体)，具有抗原性。ATP分子量为551，但它含有杂环，有可能成为半抗原(Hapten)，可与人体蛋白结合成为强的抗原。更重要的是三者都是生物制品，不能得到满意的提纯。细胞色素丙和ATP是由动物的脏器或肌肉制造的，辅酶A是从鲜酵母中提取的。三者必然含有一定数量的杂质(细胞碎片，蛋白或者多糖)，也有抗原性。

这三种药物及其所含杂质或其分解物，可作为抗原或半抗原，引起以下四种类型的过敏反应：

1. 速发型抗体所引起的过敏反应：速发

型抗体，即IgE，亦称反应素(reagin)，它能很快结合于组织细胞表面，特别是肥大细胞和嗜硷性颗粒细胞，这些细胞再与抗原结合，经一系列酶的作用，于几分钟内释出化学介质。临床上可表现为哮喘，呕吐与腹泻，鼻咽部水肿，荨麻疹，或血压下降，甚而引起休克与无尿的危险。

2. 细胞溶解型过敏反应：半抗原可与体内某类细胞结合成抗原，并产生抗体；此抗体可使已结合半抗原的细胞溶解。临床上所见的溶血性贫血，血小板减少性紫斑等都属此类。

3. 免疫复合体所引起的亚急性过敏反应：此类过敏反应的抗体多为IgG，也可有IgM的参与。抗体与抗原的复合体，可沉积于某一器官组织的小血管中，它能激发补体系统，造成局部组织的破坏，而引起肾小球肾炎，关节炎，心肌炎，节结性动脉性、红斑性狼疮等症。

4. 致敏淋巴细胞所引起的过敏反应：此类过敏中，致敏的淋巴细胞代替了抗体，参与了过敏反应，多出现于第二次接触抗原后的24~48小时，故又名迟缓性过敏反应，可引起局部的组织破坏，或组织器官移植后的排斥反应。

关于细胞色素丙，辅酶A和ATP引起的过敏反应，文献上有报告。但这种危险，为什么遇到的又不是很多呢，可作以下解释：

①由于此三药多连续应用，可能发生脱敏现象。

②注射后，此三药的抗原量过多或过少；从理论上说，过多或过少的抗原都不易引起适量的抗体产生。

③抗体和致敏淋巴细胞的产生，分别决定于B细胞和T细胞，一些人的胸腺或肠道淋巴系的功能不健全，因而不发生过敏反应。

④IgG与IgE对抗原的亲合力不同，IgG在血液中的浓度大又与抗原有更大的亲合力，则可使量小的IgE没有机会去和该抗原互相结合，从而避免了因IgE所引起的严重的速发型过敏反应。

⑤过敏反应的程度不大(或很小)，表
(下转15页)

痛。

入院检查：右颞顶部有 $6 \times 6 \times 2$ 厘米硬包块，固定，有轻度压痛，神经系统检查未发现异常。

颅骨X线诊断：右颞顶部骨瘤。

治疗：于1976年10月26日在针麻下行骨瓣形成煮沸颅骨整复手术，手术经过顺利，术后6天拆线，无积液，痊愈出院。

初步体会

一、骨瓣煮沸整复术较骨瘤切除塑料板修补术有一定优点，手术简便易行，在一般医院均可施行，复位牢固，骨瓣不易脱落，伤口局部积液较少。初步统计，我院近10年来共治疗颅骨骨瘤75例，其中10例行骨瘤切除塑料板修补术，除1例记录不详外，其余9例病人均有局部伤口积液，平均抽液75毫升，其中1例术后抽液5次，总量150毫升；另一例抽液4次总量120毫升，术后7年来院复查又抽液20毫升。采用骨瓣煮沸复位3例，术后均无明显积液。我们认为积液的原因是塑料板刺激所致，而骨瓣煮沸复位则刺激性较小。

二、骨瓣煮沸复位术伤口感染机会少。异物刺激液体滞留，反复抽液可引起感染。本院10例塑料板修补术，其中1例因伤口感

染不得不把塑料板取下，控制感染后，二次手术修补。骨瓣煮沸复位术3例，无1例感染。

三、手术中应注意的事项：

1. 皮肤切口要够大，暴露骨瘤要充分，分离骨瓣时，颅骨骨膜应尽量保持完整，并和皮肤一起翻开。在青少年尤其重要。

2. 颅骨钻孔一定要在骨瘤边缘正常颅骨上进行，以确保肿瘤全部切除，避免复发。

3. 头皮切口，颅骨残面及脑膜止血要彻底。可在硬脑膜外放置引流条，缝合头皮切口后要加压包扎，防止术后出血及形成头皮下血肿。

四、骨膜要保持完整。至于煮沸复位后，死骨可否吸收，新骨可否形成，是一个需要进一步探讨的问题。我们对两例病人，手术后四年随访复查，重拍颅骨X线片，见煮沸复位后的骨瓣与正常颅骨已无明显区别。

五、以上手术方法不但可以治疗颅骨骨瘤，而且适用其他颅盖骨肿瘤以及颅内肿瘤侵犯颅盖骨骨瓣的处理。我院近几年采用此手术方法处理两例大脑凸面脑膜瘤侵犯颅骨的病例，效果同样满意。

（上接39页）

现不出明显的临床症状来。

⑥有些人用此三药后，体内已产生特异性抗体或特异的致敏淋巴细胞，但还没有机会去第二次接触该抗原，故无临床表现。

⑦有些人由于遗传特性，不容易发生过敏反应。

虽然用上述三药物后，导致过敏反应者并不多见，但其危险性（起码潜在的危险）是不应低估的。

以上可以看出，这三种常用药是不起治疗作用的，且存有过敏反应的危险。因此不把这三药列入中外药典也是有道理的。复习有关文献，大都是有关代谢方面的研究；其药理、动物实验和临床应用方面的报告并不多。有人用动物实验证明细胞色素丙和辅酶A是不能进入血脑屏障的；ATP的颈动脉内灌注，只可引起脑血流量的增加。ADP

也有同样效果。有人报告ATP对动物休克后的肝肾起保护作用；也有人提出大面积烧伤早期治疗中用ATP（200~300毫克/日）有较好作用。但大部分文献，只是研究中的初步结果或尝试性的报告。也有些人对此三药，持否定态度。总之，国外对此三药的试验和应用，没有引起世界医务工作者的重视，更谈不到广泛应用于临床。我们现在需要研究的课题是，如何直接或间接增加体内ATP含量，以治疗一些垂危患者或顽病患者，在研究中应以动物试验为主，而不能人云亦云，盲目地把这些药应用到病人身上，造成浪费，引起危险。

（本文在写作过程中，得到山东医学院生物、生化、药理、内科和内科基础教研组一些同志的帮助和支持，在此表示感谢。）

参考文献：（略）