

一氧化氮——朋友还是敌人？

撰文 曾庆平

一氧化氮具有扩张毛细血管的作用，它就像给“泄气的皮球”充气一样，大大扩充了血管的容积，使血流畅通无阻。用专业术语来说，它能让血管平滑肌松弛。当然，一氧化氮在生物体内的功能远不止如此，从生长发育到衰老死亡无所不包。如果要细数一氧化氮的全部生物学效应，哪怕出几套丛书也写不完。国际上就有一份《一氧化氮——化学及生物学》(Nitric Oxide: Chemistry and Biology)的专业期刊，专门发表有关一氧化氮的综述及研究论文。我在这里仅对一氧化氮在衰老及其相关疾病中的作用做一点粗浅介绍，希望能初步厘清一氧化氮存在的意义及其利弊。

物中一氧化氮才弊大于利。这与体内活性氧自由基产生的水平有着密切的关系，低龄生物体内的活性氧自由基较少，而高龄生物体内的活性氧自由基较多。

形象地说，一氧化氮是一把“双刃剑”，人体既少不了它，但

有时又深受其害。为什么这么说呢？因为一氧化氮既是神经、血管和细胞中的“信号弹”，同时也是杀伤外来微生物的“生化武器”。如果外来入侵者的来势过猛，人体内产生的一氧化氮就会迅速上升到足以伤害自己的水平。不过，从进化的角度来看，人



影响因素其一——人体年龄

进化已经确保一氧化氮在低龄生物中总是利大于弊，只有在高龄生

一氧化氮具有扩张毛细血管的作用，它就像给“泄气的皮球”充气一样，大大扩充了血管的容积，使血流畅通无阻

体已经将一氧化氮的好处发挥到极致,并能最大限度地避免其对本身的伤害。例如,过多的一氧化氮在血液中可与血清蛋白上的半胱氨酸巯基结合,也可结合在谷胱甘肽的巯基上,构成一氧化氮的临时“贮存库”,根据需要随时可以释放出来。可以说,以一氧化氮所赋予的生物功能而言,它在进化上还是相当成功的,因为进化已经确保一氧化氮在低龄生物中总是利大于弊,只有在高龄生物中一氧化氮才弊大于利。

为什么说一氧化氮因年龄不同而有利弊之分呢?这与体内活性氧自由基产生的水平有着密切的关系,低龄生物体内的活性氧自由基较少,而高龄生物体内的活性氧自由基较多。一氧化氮能与属于活性氧自由基的超氧阴离子(O_2^-)反应产生超氧亚硝酸阴离子($ONOO^-$),它不仅能诱发基因突变,而且还能修饰蛋白质等生物大分子而使之失活。形象地说,过量的一氧化氮是“狼”,超氧阴离子是“狈”,狼狈为奸共同“作案”的结果是使老龄生物血液游离存在的一氧化氮严重不足,从而造成血管功能的失调。

影响因素其二——NO的浓度

一般来说,低浓度一氧化氮是生理性的,对细胞有益,而高浓度一氧化氮是病理性的,对细胞有害。



过量的一氧化氮是“狼”,超氧阴离子是“狈”,狼狈为奸共同“作案”的结果是使老龄生物血液游离存在的一氧化氮严重不足,从而造成血管功能的失调

一氧化氮的浓度高低决定其对机体有益还是有害。人体内有3种一氧化氮合酶(NOS),即诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮细胞型一氧化氮合酶(eNOS)、神经元型一氧化氮合酶(nNOS),其中内皮细胞型和神经元型一氧化氮合酶的表达水平基本保持不变,只有诱导型一氧化氮合酶可以经过诱导而上调其表达。在感染引起的炎症发生过程中,促炎症细胞因子(如 γ -干扰素、 γ -肿瘤坏死因子、1-白细胞介素等)的大量分泌诱导巨噬细胞、中性粒细胞的一氧化氮爆发,在瞬息之间可让血液及组织中的一氧化氮水平提高数倍至数十倍,从而有效杀灭“来犯之敌”。当然,过量一氧化氮也会引起细胞损伤甚至癌变,关键取决于体内清除超氧阴离子的超氧化物歧化酶活性的高低。

一般来说,低浓度一氧化氮是生理性的,对细胞有益,而高浓度一氧化氮是病理性的,对细胞有害。有人专门测定了一氧化氮作用的阈值,发现100皮摩尔至5纳摩尔以下为生理作用浓度,而超过此阈值就变成病理作用浓度。对于细菌和肿瘤细胞而言,它们也能合成保护性一氧化氮。我们曾观察到,无论细菌还是肿瘤细胞,低浓度的一氧化氮有利于它们抵御抗生素或抗肿瘤药物的毒性,而高浓度的一氧化氮却能增强抗生素或抗肿瘤药物的疗效,即高浓度一氧化氮能杀灭细菌及肿瘤细胞。因此,一氧化氮的作用从生理到病理的转变是一个典型的从量变到质变的转化过程。

反过来,血管内皮细胞及神经元内的一氧化氮浓度过低乃至缺乏是导致衰老及诱发衰老相关

疾病的重要原因。老年人体内因长期不愈的感染导致慢性炎症加剧，受免疫刺激的巨噬细胞中的诱导型一氧化氮合酶大量合成一氧化氮，可与超氧阴离子反应生成有害的过氧化亚硝酸阴离子，造成血管内皮细胞及神经元的一氧化氮净损耗。如果能有效控制老年人体内的炎症，或者设法抑制超氧阴离子的产生，让他们适量服用一氧化氮供体化合物如精氨酸可能有一定的好处。

NO与癌症和衰老

超氧亚硝酸阴离子可能与衰老和癌症密切相关，不过这还是一种科学假说。

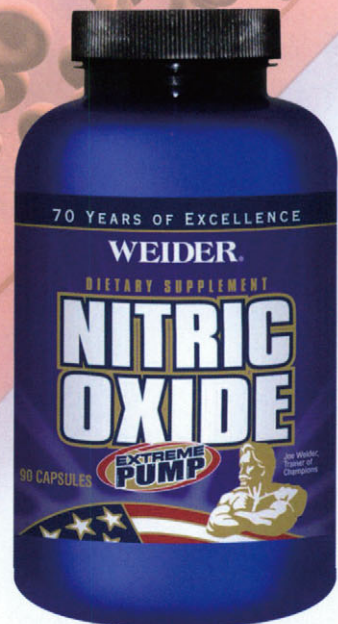
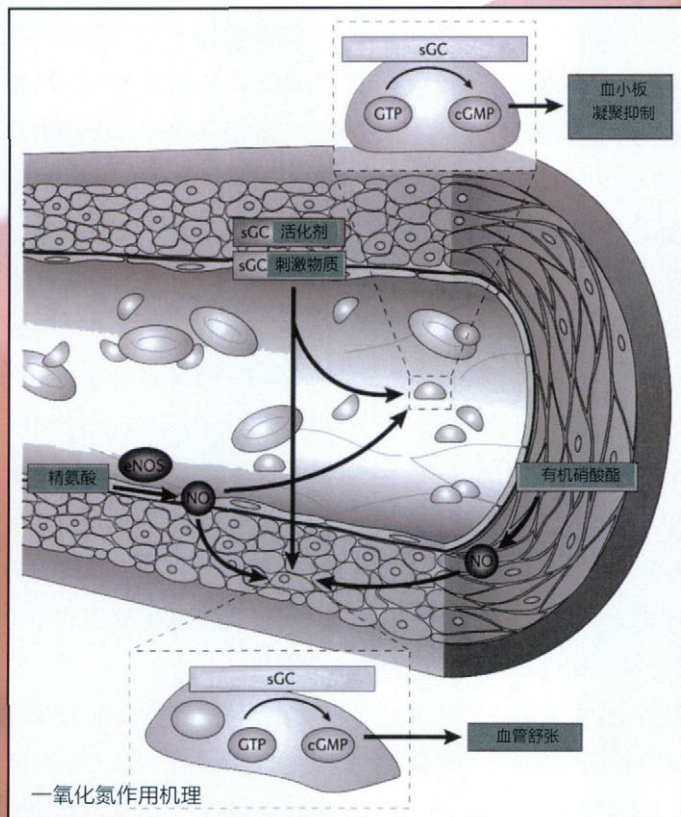
再回过头来说说一氧化氮对癌症及衰老相关疾病的影响，现在看来似乎癌症及很多老年病的成因都可以用一氧化氮的致病机理来解释。例如，至今仍然不知道癌干细胞(CSC)是如何起源的，但如果把超氧亚硝酸阴离子的基因诱变能力与癌干细胞的起源联系起来就不那么难以解释了。又如，神经退行性疾病中神经元为什么会选择性死亡的原因也一直不太清楚，但若联想到超氧亚硝酸阴离子介导的硝基化导致神经蛋白质错误折叠及聚集易使神经元中毒死亡的现象，似乎解释起来也就合情合理了。不过，上述几种可能性还只是一种科学假说，尚需得到实验的进一步证实。

总之，一氧化氮的作用非凡，而发现其作用的科学家Robert F. Furchgott, Ferid Murad和Louis Ignarro联袂获得1998年诺贝尔生理学或医学奖。将一氧化氮说成是“千手观音”一点都不过分，因为它实在是“法力无边”！它既能充当“圣贤”，又能变成“魔鬼”，是朋友还是敌人自有公论，这样的东西恐怕在世界上再也找不出第二个，难怪它叫NO(Number One)——举世无双。

作者简介

曾庆平，广州中医药大学教授，从事青蒿素合成生物学及分子药理学，衰老及衰老相关疾病分子病理学研究。

(责编 桑新华)



一氧化氮类药物