

談體內 pH 值之調節

黃基礎

國立臺灣師範大學 生物學系

人體血液的 pH 值大約在 7.37~7.42 之間，趨近於弱鹼性。對正常的個體來說，pH 值維持在這樣的微小範圍是非常重要的，原因是體內許多酵素的活性都有其自己的最適 pH 值，如唾液澱粉酵素的最適 pH 值是 6.9，高於或低於最適 pH 值，酵素的活性會受到很大的影響，所以血液的 pH 值不宜有太大的變化；此外，血液凝固與肌肉收縮等生理現象也深受 pH 的影響，所以，維持 pH 值在一定的範圍內變動是非常重要的事。可是，哺乳動物在每日的生活當中卻必須面臨血中 pH 的變化，主要原因有二：第一是哺乳動物必須從代謝糖或脂肪以獲得生活所必需的能量，而代謝過程中會產生 CO₂，人體每天的產量高達 20000 m Moles，CO₂ 的處理方式是溶解於水，產生碳酸；第二是人體每日會吃進許多的肉類及其他來源的蛋白質，而蛋白質分子中的含硫 (S) 胺基酸 (如甲硫胺酸) 經代謝後會產生硫酸。

在正常生理狀況下，不論是碳酸或硫酸都會使血液 pH 降低，事實上，當人體在經過劇烈運動後，由於氧的供應不足，會產生很多乳酸；在病態狀況下，由於代謝異常，也有可能產生過多的有機酸，例如糖尿病的患者，因脂肪代謝過盛，體內會產生許多的乙醯乙酸 (aceto-acetic acid)，並進一步轉變為 β-羥基丁酸 (β-hydroxybutyric acid)。顯然，人體內每日都會面臨血液過酸的問題，如何調節是個非常有趣的問題，所涉及的基本知識非常廣泛，請看下列的分析。

一、從化學觀點看 pH 值

上述的酸性物質，不論是揮發性酸 (如 CO₂) 或不是揮發性酸 (硫酸)，其共同特性是會放出 H⁺，從化學的觀點來看，H⁺ 與 pH 值的關係如下：

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+] \quad \dots \dots \dots (1)$$

其意義是 pH 值等於 H⁺ 濃度倒數的對數值，我們也可以從韓-哈方程式 (Henderson-Hasselbalch equation) 來看 pH 這樣的問題，對 pH 值的了解也比較容易，韓-哈方程式是：

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad \dots \dots \dots (2)$$

這個方程式說明 pH 等於 pKa 加上弱酸所形成的鹽與該弱酸比值的對數值，由於 pKa 是常數，因此，想要了解體內的 pH 恆定，首先必須知道人體內如何處理與方程式 (2) 有關的物質。

事實上，方程式（2）中的 $\frac{\text{NaHCO}_3}{\text{H}_2\text{CO}_3}$ 比，若有任何變動就會影響 pH 值發生改變，我們可以延伸並理解如下，重碳酸鈉（ NaHCO_3 ）在血液中會解離成 Na^+ 與 HCO_3^- （重碳酸根），是體內的重要緩衝物質；方程式分母的 H_2CO_3 不安定，在血液中會立即分解成爲 H_2O 與 CO_2 ，二氧化碳應以分壓來表示，可寫成 pCO_2 （p 代表分壓），碳酸在血液中的量，是以 pCO_2 和 CO_2 在血液中的溶解係數之乘積來表示，因此，上述方程式（2）必須改寫成如下的另一種形式

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{NaHCO}_3]}{[0.03 \times \text{pCO}_2]} \quad \dots \dots \dots \text{方程式 (3)}$$

二、就生理學觀點看 pH

從生理學的觀點來看方程式（3），要想維持 pH 值恆定，先決條件是維持 NaHCO_3 在血液中的濃度恆定，在正常生理情況下，血中的 NaHCO_3 濃度是 24 m Moles/L，係由腎臟來調節以維持恆定，腎臟對 NaHCO_3 恆定的調節作用可分兩方面來看，首先是腎臟對過濾到腎小管管腔的 NaHCO_3 ，會進行再吸收作用，主要發生於近曲細尿管（proximal convoluted tubules），重碳酸鈉是以等滲透的方式再吸收（簡單來說是與水一起再吸收，所以再吸收之後，留在管腔內的液體滲透壓不變），當體內 NaHCO_3 減少或不足時，腎小管會加強對重碳酸鈉的再吸收量，若體內不缺則再吸收的量就降低，腎小管其他管段也會再吸收重碳酸鈉，例如在遠曲細尿管，管腔內濾液中的 NaHCO_3 會解離爲 Na^+ 與 HCO_3^- ， Na^+ 會從管腔擴散入管壁細胞， H^+ 則由管壁細胞分泌進入管腔（圖 1 上半），並與 HCO_3^- 結合爲 H_2CO_3 ，但 H_2CO_3 不安定，立即解離爲 H_2O 與 CO_2 ，可進入管壁細胞內，在碳酸酐酶的催化作用下，再度結合爲碳酸，不安定的碳酸則分解爲 H^+ 與 HCO_3^- ，重碳酸根離子會與鈉離子一起被再吸收回到血液。

其次是腎臟會產生重碳酸鹽，如圖 1 下半所示，遠曲細尿管的管壁細胞裡含有碳酸酐酶，能催化二氧化碳與水結合爲碳酸，碳酸不穩定，解離爲 H^+ 與重碳酸根離子， H^+ 從管壁細胞分泌入管腔，這是一種主動運輸，重碳酸根離子則從管壁細胞出來，與 Na^+ 一起進入腎小管外的微血管，我們可以由圖 1 看到在這個過程中，腎小管細胞既分泌 H^+ ，又再吸收了 Na^+ 與重碳酸根離子，真是一舉數得，由於在這個過程中，並無重碳酸根離子從腎小管腔直接被再吸收，而是由管壁細胞內產生的重碳酸根離子，所以稱之爲重碳酸根重生（regeneration of bicarbonate）。

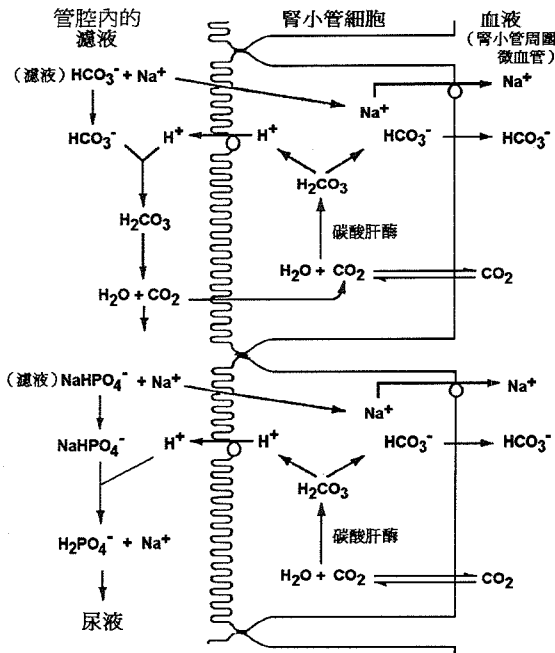


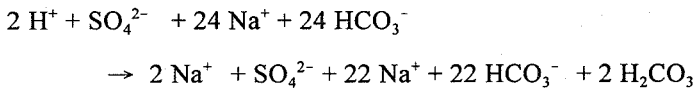
圖 1 圖解腎小管管壁細胞對重碳酸鈉的再吸收(上半)及重生作用(下半)，圖中並可看清楚腎小管分泌 H^+ 的方式。

CO_2 在動脈中的分壓是 40 mmHg，係靠肺臟的呼吸作用來調節，當 CO_2 在血液中的濃度過高時（例如運動），會刺激呼吸作用，使呼吸頻率加快、體積增加，以便將過多的 CO_2 排出體外，若我們將 NaHCO_3 與 CO_2 在動脈血液中的濃度代入方程式 (3)，可以得到動脈中的 pH 值應是 7.4，這是大家所熟知的血液中 pH 值，與此相關的事是靜脈血的 pH 值應異於動脈血（註：靜脈血中的 pCO_2 是 45~46 mmHg）。所以，想要了解 pH 的恆定，還真不是一件容易的事，除必須要有清楚的化學觀念外，還要有生理學的知識，包括一般生理（如文中所提到的主動運輸與擴散作用）、呼吸生理與腎臟生理，而更重要的是我們要如何將這些基本知識與觀念關連並整合在一起，且又能融會貫通。

事實上，上述所討論的觀念在我們的日常生活中處處可見，我們的腎臟與肺臟每天都要面對這些同樣的問題，無時無刻不在為我們處理體內這些酸鹼平衡。

三、從正常代謝看 pH 恆定問題

本文在一開始的時候就提到常人在代謝時會產生酸，日常所吃蛋白質中會含有硫的胺基酸除鉀硫酸胺之外，尚有半胱胺酸及胱胺酸，這類胺基酸的-SH 基，在代謝過程中，細胞會將之轉變為 H_2SO_4 ，再加上代謝過程所產生的揮發性酸（如 CO_2 ）及有機酸，處理起來還真不易，現在我們就以定量的方式來看看體內這些酸如何影響 pH 值，為方便起見，我們在此假設一個人一天能產生 1 m Mole 的 H_2SO_4 及 6 m Moles 有機酸，這些酸都會與重碳酸鈉作用，讓我們先看硫酸的化學反應如下所示：



反應式中的 2 H₂CO₃ 立刻分解為 2 H₂O 與 2 CO₂，換言之，硫酸經過重碳酸鈉的緩衝作用之後，已不足以為害體細胞，可是血液中的重碳酸鈉量卻減少，且 CO₂ 也增多了，將這些數字代入方程式 (3)，得 pH 值所受的影響或變化應如下：

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{22 \text{ m Moles/L}}{(1.2 + 2) \text{ m Moles/L}} = 6.9$$

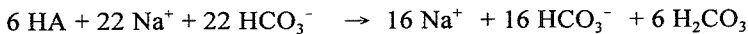
(式中分母的 2 m Moles/L 是來自所產生的 CO₂)

在這樣的反應中，所產生的二氧化碳若全部經由呼吸作用排出體外，結果是：

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{22 \text{ m Moles/L}}{(1.2 + 0) \text{ m Moles/L}} = 7.36$$

我們可以很清楚看出，代謝所產生的硫酸原本會促使血液的 pH 值降到 6.9，但是經過血液中重碳酸鈉的緩衝作用之後，pH 值並沒有降那麼多，而是 7.36，趨近於正常，看樣子是非常好。

6 m Moles 有機酸 (以 HA 表示之) 也應與重碳酸鈉起反應，只是此時血液中的重碳酸鈉濃度已經被用掉了一些，不再是 24 m Moles，而是 22 m Moles，其反應如下：



在這個反應中所產生的 6 H₂CO₃ 也一樣會立即分解為 6 H₂O 與 6 CO₂，這 6 CO₂ 也會使 pH 值改變如下：

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{16 \text{ m Moles/L}}{(1.2 + 6) \text{ m Moles/L}} = 6.45$$

當所產生的全部二氧化碳 (6 CO₂) 都被呼吸作用排出後，結果應是：

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{16 \text{ m Moles/L}}{(1.2 + 0) \text{ m Moles/L}} = 7.23$$

從以上這種定量來看，當體內產生了 1 m Mole 硫酸與 6 m Moles 有機酸時，pH 值本該降到 6.45，但是在經過血中重碳酸鈉這種緩衝物質的作用之後，pH 值並沒有降那麼多，事實上可回升到 7.23，算是相當不錯的，只不過所產生的酸 (H⁺) 還留在體內，且所耗掉的重碳酸鈉也必須加以補充，才能使血液中的 NaHCO₃ 維持在正常的範圍內，這要靠腎臟的功能，也即前述腎臟分泌 H⁺ 並重生 NaHCO₃。

有一點必須在這裡稍加解釋一下，那就是血液 pH 值處在 7.23 的情況下，仍會刺激呼吸中樞，引起呼吸作用增強，也就是加強排出二氧化碳，於是方程式 (3) 中對數的比值會增加，使 pH 值再回升一些，也許是 7.24 或 7.31，惟不可能回到正常 (的 7.4)，原因是 H⁺ 仍然還留在體內，且所耗去的 NaHCO₃ 也尚待補充，這種現象是靠呼吸作用暫時將所產生的 CO₂ 全數排出體外，所以稱之為呼吸補償作用 (respiratory compensation)。

四、由異常代謝看 pH 值的恆定

糖尿病患者之代謝異常，若無適當處理，對 pH 值的恆定調節尤其困難。糖尿病病患若是由於缺乏胰島素所引起，那麼必須補充胰島素，胰島素的作用是促使葡萄糖進入細胞，且促進細胞利用葡萄糖。病人在缺乏胰島素的情況下，無法如常人利用葡萄糖獲得能量，且血糖濃度也會增高，只要補充足夠的胰島素，就不會有何困難，若是未能適當以胰島素補充，則將相當嚴重，理由是病人在無法利用葡萄糖的情況下，就會轉移以脂肪酸作為代謝的能源，進行 β -氧化作用 (β -oxidation)，產生很多乙醯基輔酵素 A (acetyl CoA)，進入克氏環 (Krebs cycle)，由於患者無法利用葡萄糖，而又只會氧化脂肪酸，導致克氏環的中間代謝產物無法相配，過多的乙醯基輔酵素 A 遂發生聚合作用 (有機化學概念)，導致酮體 (ketone body) 產生，包括丙酮 (acetone) 與 β -羥基丁酸，後者係一種有機酸，會解離出 H^+ ，並依上述方式耗掉血液中的重碳酸鈉，血液中的緩衝物質 (重碳酸鈉) 濃度因而降低下來，這種情形會引起所謂的代謝性酸中毒 (metabolic acidosis)，不僅如此，過多的 H^+ 也會刺激呼吸中樞 (因 H^+ 會刺激體內的化學接受器)，增強呼吸作用，促使身體排出過多的二氧化碳，這樣一來就會導致體內的二氧化碳濃度降低，使碳酸的濃度下降，於是 pH 值就因此而增加，引起所謂呼吸性鹼中毒 (respiratory alkalosis)，因此，患者是結合了代謝性酸中毒與呼吸性鹼中毒於一身，若未能適時急救，不但會發生昏迷，且有生命之慮。

就以上的論點分析來看體內 pH 恆定之維持，實有賴於體內三道防線來完成，這三道防線分別是血液中的緩衝物質、肺及腎臟。緩衝物質的種類很多，但以重碳酸鈉為最重要，原因是這種物質在血液中的量多，且重碳酸鈉與這些酸的化學反應迅速，達到緩衝的目的；第二道防線是肺的呼吸作用，重碳酸鈉與酸作用所產生的 CO_2 可以由呼吸作用迅速排出體外，使 pH 值可以在極短時間內回升，這點非常重要，理由是若體內 pH 值降低的時間過久，許多酵素根本無法進行催化功能，會導致細胞的功能喪失或甚至死亡；第三道防線是靠腎臟的作用，這是最後的一道防線，所需要的時間比較久，可能需要數小時或數日才能完成。

從以上的分析中，我們也可以體會僅就 pH 值的恆定問題，所需基本知識非常廣泛，至少應包含普通化學、有機化學、生物化學以及呼吸生理、腎臟生理，甚至內分泌學與神經生理等，而緩衝物質卻存在血液中。pH 值的問題與我們生活息息相關，既是非常專業的知識，也是一種生活常識。整合了生物學與化學非常廣泛的基本的學科知識，若再進一步深入推廣去探討一番，這當中還包括有分子的層面，例如，要想知道腎臟的腎小管細胞如何去分泌 H^+ ？又如何去進行再生重碳酸鈉？其中所涉及的層面如腎小管細胞對鈉離子的主動運輸、pump 的問題、以及所涉及之接受器 (receptors) 等，目前，分子生物學家已經 cloned 出涉及上述各種反應的接受器和 pump。想到這裡，就教學與學習雙方來看，還真不是一件容易的事。