

常见天然 抗氧化物质研究

朴香兰 著



中央民族大学出版社

国家图书馆(CIP)数据

——著者朴香兰，书名《常见天然抗氧化物质研究》

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

常见天然抗氧化物质研究

朴香兰 著

常见天然抗氧化物质研究

朴香兰 著

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

北京：中央民族大学出版社，2008.7

ISBN 978-7-81108-217-4

中央民族大学出版社

北京：中央民族大学出版社，2008.7

图书在版编目(CIP)数据

常见天然抗氧化物质研究/朴香兰著. —
北京:中央民族大学出版社,2008.7

ISBN 978-7-81108-517-4

I. 常… II. 朴… III. 药用植物—简介 IV. Q949.95

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第108162号

常见天然抗氧化物质研究

作 者 朴香兰

责任编辑 李 飞

封面设计 赵秀琴

出 版 者 中央民族大学出版社

北京市海淀区中关村南大街27号 邮编:100081

电话:68472815(发行部) 传真:68932751(发行部)

68932218(总编室) 68932447(办公室)

发 行 者 全国各地新华书店

印 刷 者 北京宏伟双华印刷有限公司

开 本 787×960(毫米) 1/16 印张:8

字 数 140千字

印 数 1000册

版 次 2008年7月第1版 2008年7月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-81108-517-4

定 价 18.00元

版权所有 翻印必究

中央民族大学
少数民族传统医学研究中心
“985 工程”学术出版物编审委员会

主任委员：崔 箭

副主任委员：徐斯凡 杨若明

委 员：崔 勋 杨万政 金 军
周春祥 黄秀兰 朱 丹

前 言

氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用，并被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素。随着自由基学科的研究日益深入，越来越多的成果表明机体内产生的过多的自由基与许多疾病，如动脉硬化、糖尿病、肿瘤、心脏病、辐射损伤以及衰老等的发生、发展密切相关。人类在进化过程中虽已逐步形成了对活性氧具有防御作用的抗氧化系统，包括酶性的和非酶性的，但它们在机体内的作用有限，还需要外源性抗氧化物质的补充才能达到有效的清除活性氧的效果。而作为抗氧化剂之一的药用植物可以减缓氧化应激带来的危害，被认为是解决氧化应激最有效的物质之一。

我国幅员辽阔，自然条件复杂，由北向南跨越了寒、温、热三个气候带，拥有汉族和 55 个少数民族。在这 960 多万平方公里的广大陆地区域中，形成了多种多样的生态环境，生长着极为丰富的药用植物。每个民族在历史上都有自己的医药创造和医药积累，形成了独具特色的民族传统医药。自然资源受环境、人为因素影响比较深远，自然植物的分布受地形、气候及土壤影响也甚为显著。

我国是世界上药用植物种类最多、应用历史久远的国家，药用资源种类达 12807 种，其中植物 11146 种，占总数的 87%。本书重点收集了常见的 5 种具有代表性的天然抗氧化药用植物，对每种药用植物分别从中文名、拉丁学名、别名、种的形态描述及化学成分及药理作用等进行了介绍。希望读者在认识和了解这些药用植物的基础上，增强对其的保护意识，并有计划地开发利用，让它们真正发挥资源优势，并逐步转化为产业优势，为少数民族地区的社会和谐和经济发展作出更大的贡献。

本书既可作为大学教材，也可作为专业参考用书。

在本书的成稿过程中，得到了各方面有关人士的支持、勉励和大力协助，在此一并感谢。由于水平有限，本书疏漏与不妥之处在所难免，恳请广大读者斧正。

朴香兰

2008 年 5 月

(77)	类胡萝卜素	二
(78)	类胡萝卜素	三
(78)	类胡萝卜素	四

目 录

第一章 氧化应激与抗氧化研究概况	(1)
第一节 氧化应激和自由基的概念	(1)
第二节 氧化应激的生物标志物	(3)
第三节 抗氧化物间的相互关系	(5)
第四节 氧化应激与疾病	(6)
参考文献	(11)
第二章 抗氧化能力评价方法	(12)
第一节 抗氧化能力体外评价方法	(12)
第二节 抗氧化能力细胞水平评价方法	(21)
第三节 在体抗氧化作用测定	(22)
参考文献	(24)
第三章 天然抗氧化物质基础研究现状	(28)
第一节 常见抗氧化剂	(28)
一、营养型抗氧化剂	(28)
二、非营养型抗氧化剂	(32)
第二节 常见抗氧化的食物	(34)
第三节 天然抗氧化成分	(36)
一、黄酮类	(37)

二、苯酚类	(37)
三、皂苷类	(38)
四、鞣质类	(38)
五、生物碱类	(38)
六、其他类	(39)
参考文献	(39)
第四章 天然抗氧化植物	(42)
第一节 苦参 (<i>Sophora flavescens</i>)	(42)
一、苦参的化学成分	(43)
二、苦参的药理作用	(50)
三、苦参中抗氧化活性成分的分离与鉴定	(52)
四、结构鉴定	(55)
五、抗氧化活性	(57)
六、统计学方法	(58)
结果	(59)
参考文献	(67)
第二节 白芷 (<i>Angelica dahurica</i>)	(70)
一、有效成分的分离	(71)
二、DPPH 自由基清除活性	(86)
三、LLC - PK ₁ 细胞的保护作用	(86)
参考文献	(88)
第三节 西兰花 (<i>Brassica oleracea</i>)	(89)
一、西兰花有效成分的提取与分离	(90)
二、DPPH 自由基清除活性	(92)
三、AAPH 所致 LLC - PK ₁ 细胞损伤的保护作用	(93)
参考文献	(95)
第四节 香橙 (<i>Citrus junos</i>)	(95)
一、材料与方法	(96)
二、化学成分的分离	(96)
三、结构鉴定	(96)
小结	(99)

参考文献	(100)
第五节 天竺葵 (<i>Pelargonium inquinans</i>)	(102)
一、试验样品	(102)
二、天竺葵提取物的制备及分离	(102)
三、生物活性成分分离	(103)
结果与分析	(104)
小结	(106)
参考文献	(107)
第五章 天然抗氧化物质研究展望	(108)
第一节 天然抗氧化物质研究的重要性	(108)
第二节 天然抗氧化物质研究的中医药背景	(109)
第三节 天然抗氧化物质研究的借鉴思路及国内天然药物的 基础研究现状	(111)
参考文献	(117)

第一章 氧化应激与抗氧化研究概况

第一节 氧化应激和自由基的概念

氧化应激概念最早源于人类对衰老的认识。自 1956 年英国学者 Harman 创立自由基衰老学说以来,自由基生命科学的研究日益深入。自由基 (Free radical) 攻击生命大分子造成组织细胞损伤,是引起机体衰老的根本原因,也是诱发肿瘤等恶性疾病的重要起因。

自由基是处于基态原子轨道或分子轨道上含有未成对电子的原子、原子团或分子,是需氧生物生命活动过程中多种生化反应的中间代谢产物,是机体有效的防御系统。生物体内常见的自由基有:超氧阴离子自由基 ($\cdot O_2^-$)、羟基自由基 ($\cdot OH$)、烷氧基自由基 ($RO\cdot$) 等。 $\cdot O_2^-$ 形成最早, $\cdot OH$ 作用最强, $ROOH$ 链锁反应循环最持久,一旦清除了 $\cdot O_2^-$, $\cdot OH$ 的形成即中断,则可从根本上预防体内形成过多的 $\cdot OH$ 和其他活性氧自由基,达到防癌、抗癌、抗心血管等疾病的目的。二苯代苦味酰自由基 (DPPH) 是一种稳定的自由基,它在 517nm 处有一强吸收,当有自由基清除剂存在时,由于与其单电子配对而使其吸收逐渐消失,其褪色程度与其所接受的电子数成定量关系,因而国外广泛将此法用于自由基清除剂的筛选研究。

正常情况下,人体内存在大量的抗氧化剂,它们能清除过多的自由基,使人体内自由基的生成和清除处于动态平衡中。自由基具有调节细胞间的信号传递和细胞生长、抑制病毒和细菌的作用。但体内自由基过多,可导致细胞和组织器官损伤、诱发各种疾病、加速机体衰老。当机体处于疾病状态时,或在紧张、忧愁、激烈运动、吸烟、过度饮酒、不健康的饮食习惯等因素影响下,或由于紫外线照射、放射线照射、环境污染等因素作用时,都会引起自由基产生过量。若此时人体内的抗氧化物不足,无法清除过多的自由基,就会导致人体健康受损。当其产生过多或清除过慢时,便会通过攻击生命大分子物质及各种

细胞器而造成机体在分子水平、细胞水平及组织水平的各种损伤，加速机体的衰老进程并诱发包括肿瘤在内的各种疾病。

生物体内过量的氧自由基会造成生物膜损伤、蛋白质变性、酶失活及 DNA 复制出现错误等。研究表明肌体内产生的过多的自由基可能与许多疾病，如血管粥样硬化、高血压、糖尿病、肿瘤、心脏病、辐射损伤、帕金森病、老年痴呆症、老化等疾病的发生发展密切相关（图 1）。此外，还有肺气肿、白内障及各种炎症等，甚至令人闻之色变的艾滋病都有自由基介导和参与。

1990 年美国衰老研究权威 Sohal 教授指出了自由基衰老学说的种种缺陷，并首先提出了氧化应激的概念。需氧生物的细胞在正常代谢过程中产生活性氧（reactive oxygen species, ROS）和活性氮（reactive nitrogen species, RNS）的同时，生物体又具有有效的防御系统来消除自由基，以免遭活性氧或其它自由基导致的紊乱与疾病。在病理条件下，自由基与抗氧化防御系统之间出现不平衡，会过量产生自由基，远超过防御机制能力，出现酶抗氧化防御的活性减小或在血清中的抗氧化剂浓度降低，导致氧化应激。

氧化应激（Oxidative Stress, OS），体内氧化与抗氧化作用失衡，倾向于氧化，导致中性粒细胞炎性浸润，蛋白酶分泌增加，产生大量氧化中间产物。氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用，并被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素。研究表明，抗氧化剂可以减缓氧化应激带来的危害。氧化应激破坏了强氧化剂和抗氧化剂的平衡导致的潜在伤害，氧化剂、抗氧化剂平衡的破坏是细胞损伤的主要原因。氧化应激的指示剂包括损伤的 DNA 碱基、蛋白质氧化产物、脂质过氧化产物。反应性氧化物（Reactive Oxidative Species, ROS）是血管细胞增长的重要细胞内信号。氧化应激，过度的 ROS 活性状态，与血管疾病状态（如高血压、动脉粥样硬化）有关。ROS 家族的一个重要成员是过氧化物。大量研究表明神经退行性病变中有 ROS 增加现象；在冠状动脉疾病状态 OS 由于血管细胞外超氧化物歧化酶减少而加剧，而超氧化物歧化酶在正常情况下是对抗超氧化物阴离子的重要保护性酶；OS 在肺纤维化、癫痫、高血压、动脉粥样硬化、帕金森病中均扮演重要角色。

ROS 包括超氧阴离子（ $\cdot O_2^-$ ）、羟自由基（ $\cdot OH$ ）和过氧化氢（ H_2O_2 ）等；RNS 包括一氧化氮（ $\cdot NO$ ）、二氧化氮（ $\cdot NO_2$ ）和过氧化亚硝酸盐（ $\cdot ONOO^-$ ）等。机体存在两类抗氧化系统，一类是酶抗氧化系统，包括超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）

等；另一类是非酶抗氧化系统，包括维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽、褪黑素、 α -硫辛酸、类胡萝卜素、微量元素铜、锌、硒 (Se) 等。

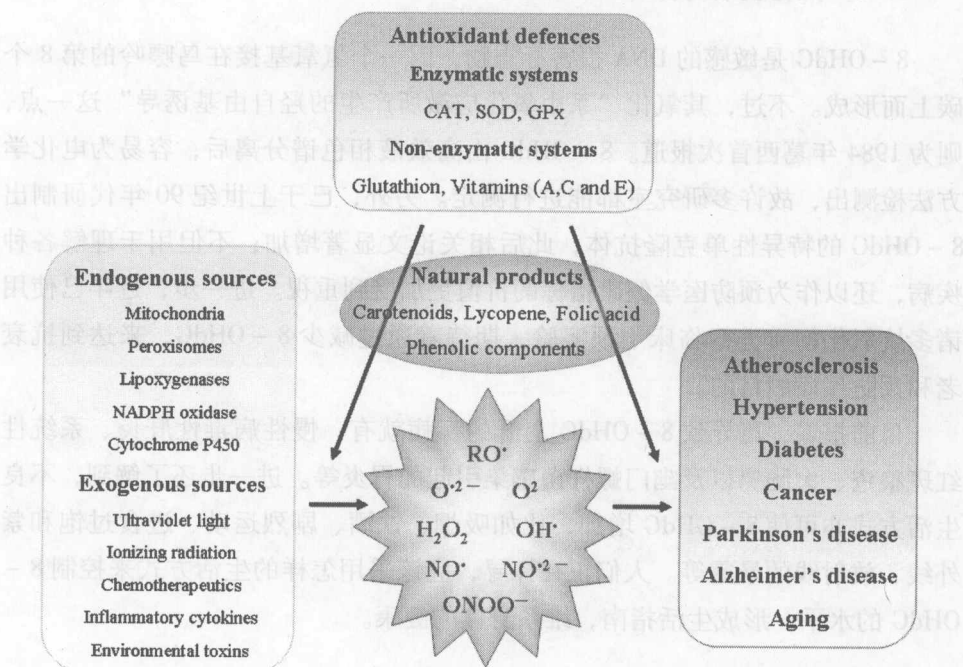


图1 氧化与抗氧化防御

第二节 氧化应激的生物标志物

氧化应激的定量评价方法大致分为三类：1) 测定由活性氧修饰的化合物；2) 测定活性氧消除系统酶和抗氧化物质的量；3) 测定含有转录因子的氧化应激指示物。而且还有：1) 生物体内氧化应激的程度足以产生应答；2) 活体内难以蓄积；3) 在活体内不是被代谢，而是稳定存在，等问题。理解这些要点对于临床普及推广都很有用。

但在临床上，氧化应激的定量仍旧存在问题。因氧化应激与各种各样疾病均密切相关，故缺乏特异性，其量化指标难以用于特别指定的疾病。所以目前认为，当用于“全身评价”，或者在已经明确疾病原因为氧化应激后的“严重

程度及预后”的评价。具有代表性的生物标志物有：

1. 8-羟化脱氧鸟苷 (8-OHdG)

8-OHdG 是敏感的 DNA 损害标志物，因一个氢氧基接在鸟嘌呤的第 8 个碳上而形成。不过，其氧化“系由氧化应激所产生的羟自由基诱导”这一点，则为 1984 年葛西首次报道。8-OHdG 由高效液相色谱分离后，容易为电化学方法检测出，故许多研究室都能进行测定。另外，已于上世纪 90 年代研制出 8-OHdG 的特异性单克隆抗体，此后相关论文显著增加；不但用于理解各种疾病，还以作为预防医学健康指标的价值更加受到重视。进一步，近年已使用诸多抗氧化物质进行临床干预实验，期待着通过减少 8-OHdG，来达到抗衰老和预防疾病的目的。

目前报道，可导致 8-OHdG 上升的疾病就有：慢性病毒性肝炎、系统性红斑狼疮、大肠癌以及幽门螺杆菌感染引起的胃炎等。进一步还了解到，不良生活方式亦可使 8-OHdG 增加，比如吸烟、饮酒、剧烈运动、进食过饱和紫外线、放射线的暴露等。人们正在探寻，应该采用怎样的生活方式来控制 8-OHdG 的水平，形成生活指南，维系身体的健康。

2. 硫氧还原蛋白 (TRX)

TRX 为细胞内重要的氧化还原调节分子之一，当遇有病毒感染、紫外线和环境污染等各种刺激时，将诱导其细胞内表达。即使 TRX 单独存在也可表现出对单态氧和羟自由基的消除作用，除可作为抗氧化剂使用之外，还用作还原蛋白的二硫键。进一步，就突触传递，TRX 能够抑制 ASK1 和 p38MAPK 的活化。再者，认识到 TRX 也同样向细胞外释放，显示其细胞因子、趋化因子样作用。有报告指出，在与人类疾病的相互关系方面，HIV 感染者和丙型肝炎患者的血清中，可出现 TRX 浓度的上升。此外还注意到，对于包括风湿性关节炎在内的自身免疫性疾病、缺血再灌注损伤以及慢性心功能不全之类可导致氧化应激的疾病，也均可应用 TRX 作有效评价。TRX 已有检测试剂盒。

3. 含微量元素的抗氧化酶类

超氧化物歧化酶 (SOD) 含铜 (Cu)、锌 (Zn)、锰 (Mn) 的酶，催化的歧化反应，在体内有含铜锌的 CuZn-SOD 和含锰的 Mn-SOD。CuZn-SOD 中

Cu 参与酶分子的活性中心结构,并在催化反应中传递电子;Zn 虽不参与催化作用,但对活性中心有支持稳定作用。CuZn-SOD 主要分布于细胞液,细菌器中极少存在。Mn-SOD 主要分布于线粒体基质中,因此是歧化线粒体生成的主要抗氧化酶。已经证明,线粒体是生成的主要部位。

两种 SOD 所催化的反应相同,催化反应速度常数接近。人体各种组织器官的 CuZn-SOD 含量相差较大,以肝与大脑灰质的含量最高。这种差异可能与该组织的耗氧量有关。

过氧化氢酶、过氧化物酶含铁的酶。在体内,它们能不断清除处理体内生成的主要的氧化产物,即过氧化氢(H_2O_2)和过氧化物,阻止它们进一步产生氧化性质更强的 $\cdot\text{OH}$ 。

过氧化氢酶(CAT)也称触酶,含有铁卟啉辅基。它的作用是分解 H_2O_2 成为水与氧。此酶主要分布在细胞的过氧化物体内,过氧化物体内还有产生 H_2O_2 的代谢反应,如黄素蛋白脱氢酶催化的反应。线粒体、内质网等仅有少量 CAT,因此产生的 H_2O_2 须由其他过氧化物酶处理。人体各组织的 CAT 活性差别悬殊。

含硒谷胱甘肽过氧化物酶(SeGPx)目前发现有四种,即 SeGPx-1、SeGPx-2、SeGPx-3 及 SeGPx-4。人体内该酶的活性以肝、肾及脾最高。实际上,体内可以测得含硒与不含硒的 GPx 总活力,其中包括一些非特异的过氧化物酶。非硒 GPx 活力在不同动物是有差别的,人体的肝脏非硒 GPx 活力占总活力的 84%,而大鼠的肝脏非硒 GPx 活力只占 35%。SeGPx 由 4 个亚基组成,每个亚基含有 1 个硒原子,以硒代半胱氨酸残基形式存在于蛋白质肽链中,硒半胱氨酸的硒醇是酶的活性中心,催化作用时它发生氧化还原的反复循环。如果膳食中硒摄入不足,该酶活性下降;血浆硒低于正常水平时,该酶活性与硒水平呈正相关,故测定该酶活性可作为补硒效果的指标。

第三节 抗氧化物间的相互关系

各种抗氧化酶与各种抗氧化的营养素之间,存在相互补充、相互依赖的协调平衡关系,因而可能存在比较完善的防御体系。

相互补充作用 对于氧自由基生成、清除、过氧化链式反应的终止等不同

环节,细胞的不同区域,都有相应的抗氧化剂起作用。如:由 SOD (超氧化物歧化酶)催化反应生成的过氧化氢,有过氧化氢酶进而分解,并有铜蓝蛋白催化亚铁氧化,从而减少过渡金属通过产生自由基引发及促进自由基损伤;细胞内有脂溶性抗氧化剂维生素 E 与作用于膜脂质的 PHGPx (磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶),同时有水溶性的维生素 C 和 SeGPx (含硒谷胱甘肽过氧化物酶),维生素 C 和维生素 E 能互相偶联,虽然 SeGPx 只能催化游离的脂氢过氧化物分解,PHGPx 则能催化膜上的脂氢过氧化物分解;动物实验发现 Mn 缺乏的鸡,组织中的 Mn-SOD 活力降低,CuZn-SOD 活力则升高。此外,磷脂酶 A2 能水解磷脂中的过氧化脂质,糖苷酶能识别与切下脱氧核糖核酸双螺旋中的被氧化的碱基等,这既是一种防御的补充,又是一种修复功能。

相互依赖关系 抗氧化剂或酶之间互有联系,如维生素 C 与维生素 E 在清除自由基过程中互相支持;当它们自身均被氧化后,要恢复还原状态,需有其他还原剂,并有催化还原反应酶参与;又如,GSH (还原型谷胱甘肽)是细胞内主要的、直接的还原剂,它也是 GPx (谷胱甘肽过氧化物酶)催化氢过氧化物还原的必需底物,故细胞内 GSH 的浓度通常为氧化型谷胱甘肽的 10 倍左右。维持 GSH 的高水平则有赖于谷胱甘肽还原酶催化的辅酶 (NADPH) 的氧化反应,而充足的 NADPH 又依赖葡萄糖代谢的磷酸戊糖途径,谷胱甘肽的合成还必须有充足的含硫氨基酸与合成酶的参与等。此外,抗氧化成员间互相代偿,如动物缺硒时,SeGPx 活力降低,其同功酶—谷胱甘肽硫转移酶的活力则升高。

第四节 氧化应激与疾病

大部分与老化有关的健康问题,如皱纹、心脏病和阿尔兹海默症都与体内氧化应激过大有关系。正如美国加州大学伯克利分校的邓汉姆·哈尔蒙博士指出的那样:“很少有人能活到他们潜在的最大寿命。他们往往提早死于各种疾病,其中很大一部分是自由基引发的。”尽管哈尔蒙博士的研究成果已经是半个世纪以前的事了,人们却直到最近才对他的理念有所了解。

事实上,人体几乎所有的器官都很容易受到氧化应激带来的伤害,症状表现不计其数,如疲倦、全身无力、肌肉和关节痛、消化不良、焦虑、抑郁、皮

肤瘙痒、头痛,以及注意力难以集中和感染难以痊愈等。由氧化应激水平升高诱发的最常见疾病有心脏病、癌症、骨关节炎、风湿性关节炎、糖尿病以及神经退化性病变,如阿尔兹海默症、帕金森病。

1. 氧化应激与心血管疾病

许多易于发生动脉粥样硬化的常见情况,如脂质紊乱、高血压、糖尿病和吸烟等,都与血管活性氧成分(ROS)的生成增加有关。血管 ROS 生成增加的主要后果之一是使内皮一氧化氮(NO)的生物利用度降低。而内皮 NO 不仅产生内皮依赖性血管舒张,而且具有潜在的抗动脉粥样硬化的能力,包括阻断血小板聚集和黏附分子表达。这个观点得到目前一些临床研究者的认同,表明内皮依赖性血管舒缩受损和临床心血管事件之间有密切关系。血管 ROS 生成的增加使内皮 NO 减少,不仅可通过直接灭活,也可通过增加四氢生物喋呤的氧化和抑制二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶 dimethylarginine dimethylaminohydrolase。这可部分解释内皮氧化应激增加对内皮 NO 生物活性的深刻影响。NAD(P)H 氧化酶(一种主要的血管酶系统)的活性在实验性动脉粥样硬化和人类冠心病中增加,并且很有可能是作为一种重要的 ROS 来源。另外,已显示 NAD(P)H 氧化酶引起内皮 NO 合酶解偶联和促进黄嘌呤氧化酶依赖性过氧化物生成。而且,在人体冠心病中抗氧化酶细胞外过氧化物歧化酶的血管活性降低。特别是心血管治疗策略如他汀、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素 I 受体抑制剂治疗可能会通过降低 NAD(P)H 氧化酶和增加细胞外过氧化物歧化酶活性而产生潜在的抗氧化作用,从而改善内皮功能。鉴于支持内皮功能紊乱的预兆性作用的观察资料逐渐积累,恢复内皮功能已成为一项前景诱人的治疗策略。

2. 氧化应激与阿尔兹海默病

脑和神经是耗氧率较高的器官,因为含有大量的脂质,容易由于自由基引起氧化应激而变得脆弱。在对神经内科疾病进行分类时发现,以脑卒中、阿尔兹海默病(Alzheimer 病)、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)及帕金森病(Parkinson 病)等疾病与氧化应激的关系最为密切。

阿尔兹海默病(老年痴呆症)、帕金森病的发病机制与氧化应激密切相关,弄清楚氧化应激是如何影响细胞信号传导通路,以及它在神经变性疾病中作用

的分子机制,对攻克阿尔茨海默病、帕金森病等神经变性病有着重要价值。

脑组织中对氧化应激的酶的水平比较低下,而不饱和脂肪酸的含量较高,使脑组织成为对氧化应激极为敏感的器官。氧化应激增强和伴发的炎症反应是包括阿尔茨海默病、帕金森病在内的许多神经变性病共有的两个主要特征。在神经变性病中,自由基产生增多、脂质过氧化反应、钙稳态失调以及细胞色素 C 释放,是氧化应激增强的主要原因。

尽管氧化应激增强被认为与凋亡以及坏死性神经元细胞死亡有关,但导致细胞死亡过程的细胞外信号、受体及其下游信号传导通路的机理却不十分清楚。

3. 氧化应激与慢性丙肝、肝纤维化

最新研究发现,对于慢性丙肝患者,其体内存在氧化应激现象。因此,抗氧化剂辅助治疗具有一定效果。Serejo F 博士及其同事选取 20 例慢性丙肝患者进行研究,以评价干扰素治疗前、治疗过程中及治疗后的氧化应激指标变化。

所有采用干扰素 $\alpha 2b$ 治疗 12 个月,每次皮下注射 5MU,每周 3 次。分别与治疗前 6 个月和随访 6 个月时进行肝脏活检,然后利用调整 ACS (ACS, 正常值 [nv]: $1.1 \pm 2.4\%$), 评价染色体断裂情况;通过 Yagi 法检测血浆丙二醛 (MDA) (nv: $6.6 \pm 1.4\text{nmol/mL}$);采用 Ellman 试剂 (二硫硝基苯甲酸, DTNB) 检测总硫醇 (nv: $9.8 \pm 1.3\mu\text{mol/g 蛋白}$);采用放免测定法,定量检测纤维发生的血清指标 - III 型前胶原氨基端前肽 (PIIIP) (nv: $0.37 \pm 0.18\text{U/L}$)。结果发现,与参考标本相比,治疗前患者血清的 ACS 增加 ($9.2 \pm 3.2\%$, $P < 0.001$)、MDA 值升高 ($12.6 \pm 2.7\text{nmol/mL}$, $P < 0.001$)、总血浆巯基 (t-SH) 减少 ($6.3 \pm 1.1\mu\text{mol/g 蛋白}$, $P < 0.001$)。治疗和随访期内,全部患者的 ACS 降低 ($P < 0.001$),但未恢复正常;MDA 降低,但到随访结束时,只有持续应答者逐渐恢复正常 ($P < 0.003$);t-SH 增加,全部患者均在随访结束时恢复正常 ($P < 0.005$)。ACS 与炎症分级呈正相关 ($r = 0.52$, $P < 0.03$),但与纤维化分期无正相关关系。与其相反,血浆 MDA 与纤维化分期 ($r = 0.51$, $P < 0.03$)、PIIIP ($r = 0.57$, $P < 0.03$) 相关,但与炎症分级不相关。

Serejo F 博士认为,慢性丙肝患者体内存在氧化应激,而干扰素可以促进氧化应激的长期抑制、改善疾病活性和纤维化。因此,抗氧化剂辅助治疗丙肝具有一定效果。

肝纤维化形成的原因主要由于病毒性、酒精性、辐射、氧化应激反应等引起的。最终导致了细胞外基质蛋白质的过量沉积。在氧化应激反应过程中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 起了重要的作用。在实质细胞水平许多肝毒素可引起 ROS 浓度的增加, 导致了脂质过氧化反应, 使醛类产物含量增加, 改变了氧化还原状态, 诱导细胞凋亡和坏死。ROS 还会侵袭窦周星状细胞影响其产生其他蛋白质, 并直接诱导生成相关的纤维母细胞。多酚类 and 黄酮类化合物和其结构相关的成分具有强的抗氧化活性, 可能通过干扰纤维生成的进程阻止窦周星状细胞激活, 使纤维母细胞表现型失活。这类抗氧化活性成分在体外均显示干扰窦周星状细胞的纤维生成活性。

4. 氧化应激与胃肠道疾病

胃肠道毒性是甲氨喋呤 (MTX) 治疗最严重的副作用之一。然而其毒性机制尚未完全阐明。该机制可能解释采取对症治疗的原因。另一方面, 已知氧化应激在不同疾病和药源性副作用中发挥重要作用。日本一项研究观察了氧化应激对 MTX 引起的小肠损害, 尤其是中性粒细胞浸润的影响。

给与大鼠静脉注射 MTX (20 mg/kg 体重)。制备小肠黏膜匀浆用于生化指标测定, 评价氧化应激的诱导和中性粒细胞浸润。N-乙酰半胱氨酸 (NAC; 80mg/kg 体重), 一种抗氧化剂, 和钨酸钠 (钨; 0.7g/kg 体重), 一种已知为反应性氧族 (ROS) 重要来源的黄嘌呤脱氢酶 (XD)、黄嘌呤氧化酶 (XO) 抑制剂, 与 MTX 一起应用于大鼠, 探讨 ROS 对中性粒细胞浸润的作用。结果显示, MTX 治疗可诱导大鼠小肠的氧化应激。ROS 的产生早于髓过氧化物酶活性的增加, 后者提示有中性粒细胞浸润。

这些结果表明, 氧化应激在 MTX 引起的大鼠小肠损害, 尤其是中性粒细胞浸润中发挥着重要的作用。因此, 调控氧化应激可能有助于减轻 MTX 治疗引起的小肠损害。

5. 氧化应激与糖尿病

据英国科研人员报道, 无论是动脉还是静脉内皮细胞, 氧化应激均可破坏其对胰岛素的摄入。

伦敦皇家玛丽大学的 Bertelsen M 博士及其同事指出, 以往研究证实, 氧化应激在内皮功能和胰岛素耐药中具有重要作用。为了探讨活性氧族是否可通