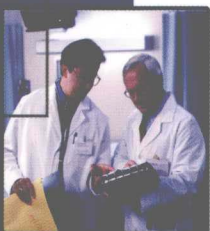
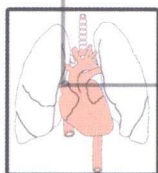


呼吸系统疾病

氧化与抗氧化剂治疗的 研究现状

主编◎李建强 赵卉



 军事医学科学出版社

呼吸系统疾病

抗氧化剂治疗的研究现状

主编 刘中民 副主编 王彤

人民卫生出版社

呼吸系统疾病氧化与抗氧化剂 治疗的研究现状

主 编 李建强 赵 卉

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

呼吸系统疾病氧化与抗氧化剂治疗的研究现状/李建强,赵卉主编.
-北京:军事医学科学出版社,2010.6
ISBN 978-7-80245-473-6

I. ①呼… II. ①李… ②赵… III. ①呼吸系统疾病-抗氧化剂-
治疗-研究 IV. ①R560.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第059709号

出 版:军事医学科学出版社
地 址:北京市海淀区太平路27号
邮 编:100850
联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,81858195
编辑部:(010)66931127,66931039,66931038
86702759,86703183

传 真:(010)63801284
网 址:<http://www.mmsp.cn>
印 装:北京市顺义兴华印刷厂
发 行:新华书店

开 本:850mm×1168mm 1/32
印 张:9.25
字 数:235千字
版 次:2010年5月第1版
印 次:2010年5月第1次
定 价:25.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书系统论述呼吸系统疾病氧化与抗氧化剂治疗的专著。作者对机体氧化剂的产生过程及抗氧化剂系统的作用基础进行了阐述,详细介绍了氧化与抗氧化剂治疗在慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、急性肺损伤、支气管哮喘以及肺缺血再灌注损伤等疾病中的研究进展和研究成果总结。内容系统、实用。可供临床医师在临床实践和研究过程中参考。

呼吸系统疾病氧化与抗氧化剂 治疗的研究现状

撰写人员名单

主 编 李建强 赵 卉

参编人员 (按姓氏笔画为序)

吕雪白 李建强 张莉娟

赵 卉 郭 晶 高 菡

董 瑞

前 言

氧化与抗氧化系统失衡在呼吸系统疾病发生发展过程中起重要作用。近年来的研究表明,慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、肺间质纤维化,以及肺缺血再灌注损伤等疾病的发病机制都与机体氧化与抗氧化失衡有非常密切的关系,氧化与抗氧化机制参与了这些疾病发病的全过程。本书共分三篇:第一篇从机体氧化剂的产生过程以及抗氧化系统的作用进行了基础的阐述;第二篇就氧化与抗氧化剂治疗在慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、急性肺损伤、支气管哮喘以及肺缺血再灌注损伤等几种疾病中的研究进展进行论述;第三篇内容是近年来几种抗氧化剂在治疗上述呼吸系统疾病的研究成果总结。本书是论述呼吸道疾病氧化与抗氧化系统的专著,可供临床医师在临床实践和研究过程中参考。

参加编写本书的作者都是有较丰富临床经验的医师,在编写过程中做了大量的工作,对他们的辛勤付出表示衷心的感谢!由于编写人员水平有限,书中难免存在不足,不妥之处敬请读者批评指正。

编者

2009年7月

目 录

第一篇 氧化剂与抗氧化剂的基础	(1)
第一章 自由基的产生	(1)
第二章 什么是活性氧(ROS)	(14)
第三章 自由基反应	(23)
第四章 自由基和 ROS 之间的作用	(30)
第五章 ROS 的细胞效应	(36)
第六章 抗氧化剂在机体中的作用	(50)
第二篇 呼吸系统疾病的氧化与抗氧化治疗现状	(76)
第一章 慢性阻塞性肺疾病与氧化抗氧化	(76)
第二章 急性肺损伤抗氧化治疗的研究	(116)
第三章 肺间质疾病与氧化抗氧化	(130)
第四章 支气管哮喘与氧化和(或)抗氧化失衡	(144)
第五章 肺缺血再灌注损伤中氧化与抗氧化机制	(155)
第三篇 呼吸系统疾病抗氧化剂治疗的研究成果	(177)
第一章 抗氧化治疗 COPD 的研究	(179)
第二章 抗氧化治疗急性肺损伤的研究	(212)
第三章 抗氧化治疗其他肺部疾病的研究	(245)

第一篇 氧化剂与抗氧化剂的基础

第一章 自由基的产生

一、自由基发展史

据有关资料报道,地球已存在 46 亿年,地球上生物已出现约 38 亿年,高等动物出现也有几千万年,而人类始祖出现大约只有几百万年。在地球发展史上,地壳外原先没有氧气,地球上最早的生物为不含有超氧化物歧化酶(SOD)的绝对厌氧菌。随着地球年龄增长,地球表面有了氧气(O_2)。 O_2 进入厌氧菌体内并经过代谢产生对其造成损害的超氧阴离子自由基 $O_2^{\cdot-}$ 、羟自由基 $\cdot OH$ 等氧自由基,使多种绝对厌氧菌大量死亡,甚至灭种。但仍有少量绝对厌氧菌在某些无氧的外环境中存活繁衍,并且部分绝对厌氧菌在进化过程中适应了有氧环境,体内也产生了与有氧环境相适应的代谢酶类,其中就包括极少量的铁-超氧化物歧化酶(Fe-SOD)。由于地球有氧环境的不均一性,在其他物理、化学因素的共同作用下,有些绝对厌氧菌还进化为需氧厌氧菌(即兼性菌),并有少数进化为需氧菌,此时这类细菌体内出现了 Fe-SOD 和锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD)。随着生物的进化,某些原核生物、藻类、植物和动物体内产生了铜锌-超氧化物歧化酶(CuZn-SOD)

和 Mn-SOD。CuZn-SOD 一般存在胞浆中,而 Mn-SOD 存在于线粒体中。

地球海平面大气的含氧量为 21%,现代的需氧生物已经适应了这样的氧环境,生物进化使得这些生物体内具备了抵御 21% 氧浓度的防御体系。但是,所有的厌氧微生物如果暴露在大气中,就会立即死亡。对于需氧生物,如果 O_2 的浓度小于正常水平,即造成缺氧,能量供应不足,使生物体受到损害,甚至死亡。高原缺氧,产生高原反应,可诱发生物体的自由基损伤。同样,如果环境中 O_2 浓度过高,也会造成对机体的严重损害。所有的需氧生物,包括人类在内,如果长时间暴露在 >21% 氧浓度的环境中,都会有明显的损伤,如 20 世纪 40 年代,发生眼损伤(甚至完全失明)的早产婴儿突然增多,十多年后人们认识到这种视网膜损伤和孵育箱中 O_2 浓度较高有关。如果仔细控制供氧的浓度,同时给予脂溶性维生素 E,可使发病率明显降低。

1900 年, M. Gomberg 第一次得到三苯甲基自由基,从而出现了自由基的概念。到了 1929 年,人们又发现了寿命更短的甲基自由基和乙基自由基,使自由基的存在得到了进一步的确认。在以后的许多年中,三苯甲基等自由基只被单纯认为是一种存在的化学物质。1937 年 MS. Kharasch 第一次发现自由基可作为一类化学实体参与化学反应,这就是所谓“过氧化物效应”,并依此解释了溴化氢和不对称烯烃“反-马尔柯夫尼可夫”加成的原因,创立了化学领域的新分支“新的有机化学”,这其中即包括现在的自由基化学。自由基既带有电荷,又具有自旋和磁矩,同时显示电性和磁性,但是当时尚无证据表明在生命现象中也存在这种物质。

尽管如此,自由基化学的发展为自由基生物学的建立奠定了基础。最早纳入自由基生物学领域的是放射生物学。辐射诱发生物自由基造成放射病,为自由基生物学提供了最早和最直接的自由基活性作用的证据。大量的实验研究证明,生命过程中的许多重要反应(如多种酶催化的氧化还原反应等)多与自由基有关。

许多疾病、生命的衰老(特别是衰老性疾病)都涉及自由基反应。1968年,马考德(McCord)和弗利多维奇(Fridovich)从牛血中分离提纯了能够清除超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)的超氧化物歧化酶,并测定了相关的生物学作用,此成果是自由基生物学发展史上的一个重要里程碑。

进入20世纪80年代后,随着现代检测分析技术的迅速发展,生物学和医学领域内有关自由基反应的研究也得到了飞速发展,专门的学术期刊和专著相继创刊和出版,于是自由基生物学很快成为内容丰富、体系逐渐完整的一门独立学科。到了20世纪80年代末期和90年代初期,几乎所有与生命科学相关的学术期刊里都能找到有关自由基的文章。其中,最受重视的当属对SOD的研究。此类研究的范围不仅涵盖其活性特点和分子结构,而且还包括对其类似物、替代物的研究,以及利用细胞工程方法生产SOD并将其添加在各种生活用品(如食品、酒类和化妆品)中的探索,从而成为当时的研究热点之一。

对于人类来讲,氧气既是敌人又是朋友。人体代谢中离不开氧气,极少量的氧接受能量后还可生成自由基,自由基在生命体系中无处不在,哪里有生命,哪里就有自由基。没有自由基人类就不能生存。因为正常情况下自由基对细胞分化增殖起信使介质作用,是生命过程所必需的。在生理条件下,氧在线粒体被利用“加工”,并为机体提供能量,但这个过程中总有少量的氧会变成自由基。在进化过程中,机体对付自由基过量生成的防御包括两个方面,一是氧的高效利用,二是逐渐建立自由基的清除系统。比如,线粒体中的细胞色素氧化酶可以直接催化大部分氧(约占总氧量的98%),使接收4个电子与4个氢离子(即质子)还原为水,它是机体防御 O_2 转变为活性氧的首要手段。另一方面,体内存在的Mn-SOD等抗氧化物质又形成了第二道防御体系,发挥清除 $O_2^{\cdot-}$ 的重要作用。

当机体生病或处于病理性损伤等代谢过程中,自由基就发挥

“有益”、“有害”的双重作用。人体患病,则自由基增多,机体便与之进行斗争,此时的自由基发挥“有害作用”;但是,遇到病毒、细菌侵扰,免疫吞噬细胞又可释放自由基,以杀伤外来的“不速之客”,这时的自由基就成为机体抗敌的武器,发挥的是“有益作用”。自由基对人体的有益作用包括:有效防止感染,促进神经递质代谢,维持血流通畅,保证大脑思维的敏锐性和精力的集中。如免疫细胞产生大量的一氧化氮(NO)和 O_2^- ,可“毒死”病毒和细菌,并可杀死肿瘤细胞。因此,许多抗癌药物的设计正是基于促进机体产生自由基可以杀伤肿瘤细胞的原理进行的。同时,部分自由基在低水平时还是信号分子,具有对基因开启和关闭的调控作用。如NO作为心血管系统的信号分子,既是自由基,也是血管松弛因子(1998年诺贝尔生理学 and 医学奖即被授予发现此作用的科学家)。但是,体内自由基的生成量与年龄增长呈正相关,而抗自由基系统的功能则与年龄增长呈负相关。在许多情况下,自由基可攻击生物体,使人类患病,并加速其衰老。就某些疾病(如心脏疾病、中风、炎症性疾病、关节炎等)而言,自由基不仅在发病的起始阶段发挥作用,而且是其发展进程中的促进因素。总之,自由基可以促进相关疾病的恶化和生物体的过早衰老。

细胞作为生命的基本单位,许多自由基反应都是在细胞上发生的。像宇宙中其他事物一样,细胞产生能量过程的生物氧化作用,就存在电子在氧分子中的传递。电子传递过程中有时会发生“电子逃逸”现象,这些“逃逸”的电子可促使产生自由基。机体各个部位以惊人的速度不断产生着自由基。如果自由基不能被迅速捕获或清除,就会引起一系列反应,其中很多自由基就会对细胞和组织造成损伤。比如,自由基可以攻击和氧化细胞的生长与分化的遗传物质——DNA,增加癌症发病的可能性。当这些不稳定的分子攻击在血管内流动的脂质,就会引发心脏疾病和中风。所以,细胞时刻都在进行氧化与抗氧化之间的反复抗争。

当太阳的紫外线照射皮肤时,激发皮肤表层的分子与氧反应

生成单线态氧,单线态氧具有促进自由基形成的潜在危险作用。存在于香烟烟雾和汽车尾气中的臭氧,虽然不是自由基,但它可以引发生成自由基。在紫外线照射下,也可使氧生成臭氧(O_3)。臭氧是带有单个多余电子的氧分子,具有很强的杀灭微生物的活性,但对于人体则是一种皮肤衰老剂。如果臭氧被吸入肺内,可以破坏肺、鼻和口腔的具有张力的液状“包被”和内膜。

既然自由基存在“双重作用”,人们就应该采用正确的方式和途径,利用其有利的一面,克服其不利的一面,一般来讲,有害环境、年龄增长、各种应激都促使机体不断产生过氧化反应,常常造成损伤,因此,保持抗氧化剂优势,保持自由基和抗氧化剂之间的最佳平衡非常重要。我们通过食物或补剂形式可以摄取足够数量的抗氧化剂,也可以通过减少暴露于能造成损害的环境中“前氧化剂”的时间及剂量来达到这种平衡。

二、自由基的定义

自由基(free radical, FR)定义为:单独存在的、具有不配对价电子的离子、原子、分子集团。它们的共同特征是最外层电子轨道上具有不配对电子。氢原子可视为最简单的自由基。具有水成对电子的过渡金属离子一般不列入自由基的范围,但有人将它们看成一类特殊的自由基。

自由基原本是化学概念,20 世纪 80 年代初才开始受到生物医学领域科学工作者的重视。物质由原子组成,原子又由原子核和外周分布的电子组成。电子轨道存在能量差异,由外层向内层能量逐渐降低,而电子则分布在不同能级的电子轨道上。每个轨道上最多只能分布两个自旋方向相反的电子,称为配对电子(paired electrons)。最外层的电子称为价电子。价电子可与其他原子或分子通过电子连接成新的化合物,连接的两个电子的形态称为“键”。在化学上用一个黑点来表示电子,如当 A 与 B 两个分子或原子形成共价键时,就可用 A:B 来表示。这两个电子既可以

来源于 A 或 B 中任一个分子或原子,也可以各从 A 和 B 来源一个电子。由共价键 A:B 结合起来的物质得到外界能量(如热、光、射线、化学能等)作用时,共价键可能会发生断裂。共价键断裂后,电子被断裂的分子或原子的 A 或 B 各分得一个电子的过程和状态称为均裂,而断裂的共价键上的两个电子由 A 或由 B 独占的过程和状态称为异裂,可以用下列反应式表示这两种情况:



A:B 的共价键电子本来是配对电子,当得到能量均裂后,A 或 B 各得到一个电子,不再配对,称为不配对电子(unpaired electron)。这些具有不配对的价电子及其母体就叫自由基。反之,如水(H_2O)发生异裂时,生成 H^+ 和 OH^- ,它们分别称为氢离子和氢氧根离子,由于它们都没有不配对的电子,因此不是自由基。自由基既可以是分子或原子,也可以是带有正或负电荷的离子,也可以是分子团。以前曾把过渡性金属元素也看作自由基,现在仍然有许多种自由基的简化定义,如“自由基又称游离基,为具有不配对电子的化学物质,它可以是原子、分子或者基团”,这些概念在理解自由基上比较简便、易懂,有时也被专业文章或书刊采用。不过,严格地讲,虽然过渡性金属(transition metal)元素的电子层内层也具有不配对电子,但是由于没有最外层电子的不配对特点,因此不叫自由基,故前面的描述不够准确。

自由基的表示方法是在分子式上加一个黑点“ $\cdot$ ”显示不配对电子。如羟自由基($\cdot\text{OH}$)、超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)、过氧自由基($\text{ROO}^\cdot$)、氯离子自由基($\text{Cl}^\cdot$)和一氧化氮分子自由基($\text{NO}^\cdot$ 或简写成 NO)等。不过,把黑点标在贡献不配对电子的原子上才是自由基的准确表示方法。例如,羟自由基的确切表示方法为 $\cdot\text{OH}$ 或 $\text{HO}^\cdot$,这样才能反映出不配对电子是来自于 $\cdot\text{OH}$ 中的氧原子,或者说不配对电子定位于 O 原子。羟烷基 $\text{RC}\cdot\text{OH}$ 表示不配对电子定位在 C 原子上。一般情况下,有些作者为了书写、印刷、排版

等方便,经常在含有自由基的化合物结构式上不标出黑点,例如超氧阴离子自由基,但此时应该标出阴离子,即 O_2^- 。

三、自由基的来源

自由基的生成包括如下几种方式:接受一个电子,或丢失一个电子,或共价键的均裂。如百草枯、阿霉素、呋喃妥因这样的外源化合物能从还原酶中得到一个电子变成自由基,而这些自由基传送额外的电子给分子氧形成 O_2^- ,自身重新还原。还原后的化合物还可再获得一个电子。通过这种自由基的循环,一个电子传到氧分子上,就能产生许多超氧阴离子自由基。内源性自由基是由于激活的巨噬细胞或粒细胞的“呼吸爆发”,通过 NADH 氧化酶催化作用后大量产生的,但也可通过线粒体电子转移链漏出逃逸而产生。

在细胞内通过酶反应和非酶反应可产生自由基(FR)和活性氧(ROS)。其中,线粒体是细胞内 FR 产生的主要来源,其产生量约占细胞内 FR 和 ROS 总量的 98% 左右。由于线粒体内超氧化物歧化酶(SOD)浓度较高,因此大部分 O_2^- 歧化为过氧化氢(H_2O_2),后者可穿过线粒体膜进入胞浆。细胞内膜系统中的滑面内质网及过氧化物酶体里含有一些酶,如细胞色素 P_{450} 和 b_5 家族、乙醇酸氧化酶、D-氨基酸氧化酶、尿酸氧化酶等,这些酶对脂溶性药物、不饱和脂肪酸、抗生素及其他代谢产物的氧化亦可产生 H_2O_2 和 O_2^- 等。除此以外,一些可溶性氧化酶、吞噬细胞 NADH 氧化酶、磷脂酶 A_2 (PL_2) 等催化的反应以及某些小分子的自氧化均是内源性 ROS 产生的重要来源,配体反应也可介导 FR 和 ROS 的产生。

具体地讲,自由基分为体外和体内 2 种来源,体内来源将在各论中分别阐述,这里重点介绍自由基的体外来源。

(一) 加热

炸制食品可使脂肪裂解,产生自由基。所以,几乎所有炸制食

品都含有自由基,有些形态的自由基甚至可存在很长时间。最近世界卫生组织(WHO)公布的全球十大“垃圾食物”中,油炸类食品排在首位。这些“垃圾食品”中的有害作用因子就包括自由基。目前认为,“垃圾食品”是人类肥胖的罪魁祸首,也是造成健康问题的重大因素,其中油炸类食品不但可能是心血管疾病的元凶,而且其食物中的维生素被破坏、蛋白质变性,甚至可能含有致癌物质。因此,为了健康与保持“苗条”的身材请远离“垃圾食品”。

(二) 电离辐射

放射性可直接或间接地对生物体发生作用。 α 射线具有高能粒子作用, γ 射线具有电磁波作用,它们均可使生物体组织成分分子激活或离子化,导致化学键被断开,生成自由基,产生有害的生物学毒性损伤效应,这是放射线对生物直接作用的结果。此外,生物体内含有大量水,放射线首先使水分解,产生反应性非常高的自由基(如 $H\cdot$ 和 $OH\cdot$ 等),诱发多种效应,最终导致机体组织细胞的破坏,这是放射线对生物间接作用的结果。

处于地球上的生物体不断受到地球外部宇宙射线、X射线以及 β 射线的照射,其组织结构时刻受到射线的攻击,组织容易遭损伤,使老化进程(aging process)加快。可见光、紫外线、X射线等辐射能量均可使共价键断裂生成自由基。皮肤中的蛋白、核酸,如黑色素、酪氨酸、胡萝卜素、卟啉类化合物等,极易吸收光的能量生成自由基。众所周知,人的皮肤经过日光曝晒易发生皮肤癌,而这便与光照致黑色素产生自由基有关。

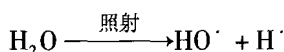
此外,甲硫氨酸、组氨酸、色氨酸、半胱氨酸等经过光照射也易生成自由基。牛奶受光照射后变味和酸败,也是牛奶中的酪氨酸生成自由基所致。

波长为405 nm的激光照射的血卟啉易于在癌组织局部富集,产生橘红色荧光,利用这种橘红色荧光可以诊断肿瘤和为癌变组织定位;而利用波长为630 nm的激光照射血卟啉,则可产生大量自由基,杀伤癌细胞,治疗癌症,这就是曾经被广泛应用的肿瘤放

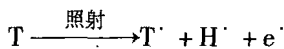
疗增敏疗法。

竹红菌(*Hypocrella Bambusae* B. et Brace)可用于治疗风湿性关节炎、胃痛及妇科疾病,也可作为滋补剂。1981年,我国率先发现从寄生于箭竹上的竹红菌中提取的一种半醌衍生物竹红菌甲素(hypocellin A)对于妇女外阴白斑病和癍痕疙瘩等顽症具有很好疗效,同时该药还可使革兰阳性细菌、小鼠和人具有光过敏作用,因此可作为光化疗药物。对其作用机制的研究证实,竹红菌甲素在光照射后能产生多种自由基,这些自由基可直接作用于癌细胞膜和线粒体,对其产生杀伤作用。此外,兰州大学郑荣梁教授发现,四溴荧光素、亚甲蓝和双香豆素等也具有光敏作用,可通过照射诱发自由基杀伤肿瘤细胞。

X射线、 γ 射线、宇宙射线以及加速器产生的高速中子、电子、质子或 α 粒子统称为电离辐射,这些放射线以极高的速度前进,能轰击照射通路上的物质,把电离粒子冲出去,或击中原子核,生成自由基。由辐射产生的裂解称为辐解(radiolysis)。另外,水占细胞物质构成的70%~85%,当细胞中的水被照射后产生羟自由基($\cdot\text{OH}$)和氢自由基($\text{H}\cdot$)也是辐解的作用结果。



射线照射细胞中的蛋白质、核酸、脂肪和糖类时,也能产生自由基。这些被照射的生物分子又称为靶分子(T)。



在这个反应中,核酸是最重要的靶分子。因为,核酸受到射线轰击变成自由基后,可导致细胞突变和癌变等一系列严重损伤,这就是原子弹爆炸后幸存人群及其后代患癌危险性极高,且易出现畸形儿的主要原因。

(三) 环境化学污染物

在生物体的生存环境中,经常存在各种不利于生存的气体,其