

自由基医学

Free Radical Medicine

主编: 陈瑗 周玫

人民军医出版社

自由基医学

ZI YOU JI YI XUE

陈 媛 周 玫 主编

作者名单

(按姓氏笔画排列)

朱莲珍	中国预防医学科学院
冯立明	中国医学科学院基础所
吴元德	中国医学科学院基础所
陈文为	北京中医学院
陈宗荣	中国人民解放军第三军医大学
陈 媛	中国人民解放军第一军医大学
金为翘	上海放射医学研究所
周 玫	中国人民解放军第一军医大学
林洪远	中国人民解放军创伤研究中心
赵崇义	美国北加州大学医学院医学研究中心
盛志勇	中国人民解放军创伤研究中心
傅正恺	北京医科大学人民医院
韩秀娟	河南省眼科研究所

人民军医出版社

1991. 北京

内 容 提 要

自由基医学是近二十年来随着自由基生物学的迅速发展而建立起来的一门新兴学科。本书较详细和全面地介绍自由基的基本知识,自由基损伤的基础理论以及自由基与某些疾病的关系。全书共分为三篇(二十一章):自由基生物学基础、自由基医学的病理生理和自由基与疾病。参加编写的作者根据自己的实践和最新文献资料较好地反映了当前自由基医学的国内外进展。

本书可供从事基础医学、预防医学、临床医学和生物学教学和研究工作者以及广大临床医务工作者参考。亦可作为医学院校和生物系高年级在读生的参考书以及研究生选修课程的教材。

责任编辑:陶永松 张晓宇

自由基医学

陈 琰 周 玫

*

人民军医出版社出版发行

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842)

广州雄鹰印刷厂印刷

*

开本:787×1092mm/16. 印张:30.5·字数:780 千字

1991 年 10 月第 1 版 1991 年 10 月(广州)第 1 次印刷

印数:1~1500 定价:19.5 元

ISBN 7-80020-294-1/R·250

序

自由基医学是 60 年代末孕育的、近 20 年来诞生并发展成的一门新兴学科,它已经是基础医学、预防医学与临床医学中不可缺少的新内容。在国外,自由基医学研究进展极为迅速,而且很是广泛,在国内这方面的研究虽较国外晚了 10 年,但也取得许多突破性成就。广大的教学、医疗与科研单位及其工作人员对自由基医学表示了很大重视,这方面的研究与教学已经取得显著的成绩。为了更好地进行这些工作,许多工作者迫切地需要有关自由基医学的系统资料,以资参考。第一军大学陈瑗与周玫教授是我国自由基医学专家,有着多年教学与丰富的研究经验,在 11 名同行专家的支持与参加下,收集了大量的国内外文献资料,并结合他们的研究经验与研究成果,主编了《自由基医学》。这本专著材料丰富,内容系统,新颖,学术观点明确,并且在某些方面,如中医中药还具有我国特色,属国际前沿学术领域,对国外学者,亦有参考价值。这本专著的出版无疑地会推动我国自由基医学教学与研究事业更加蓬勃地发展和受到我国医学及有关学科工作者的欢迎。藉此专著出版与发行的机会,表达我对我国自由基医学在教学、研究和临床实践上取得更大进展与成就的热烈愿望。

方允中

1991 年 4 月

前 言

自由基医学是近 20 年来随着自由基生物学的迅速发展而建立起来的一门新兴学科。自由基作为一个新发现的致病因子给某些疾病的研究提供了新的线索,为基础医学和预防医学某些学科增添了新的研究内容。它又为某些疾病的预防、诊断和治疗开辟了新的途径。各种类型的自由基清除剂、抗氧化剂和抗氧化酶已开始应用于临床并取得了一定的效果。因此,自由基医学正推动着医学的发展和受到生物学和医学工作者的极大关注。

自由基医学在国外发展很快,频繁地召开国际会议和专业性会议。国内自由基医学虽然起步较晚,但发展很快,已从单纯的理论研究转向与临床实际相结合,寻找能用于临床的天然抗氧化剂和合成新的抗氧化药物。特别值得提出的是我国医学工作者揭示,肾阳虚的发生发展与自由基有关;某些中草药和中成药,尤其是某些延年益寿的滋补药和活血化瘀药具有明显抗自由基作用,表明祖国医学宝库中确实蕴藏着许多珍宝,亟待发掘提高。

为了适应自由基医学的发展和广大医学工作者的需要,我们编写了这本《自由基医学》。在内容的编排上力图使该书更适合医学工作者阅读和更好地反映自由基医学的基础和临床进展。为此,我们将全书分为三篇,第一篇为自由基生物学基础,它涉及的是自由基的一些基础知识和基本理论,较多的是讨论自由基对细胞的毒性作用和机体的抗氧化防御系统;我们遵循医学的惯例,将对疾病发生发展具有重要作用的、带有共性的一些自由基生成机制及其病理生理过程归属为第二篇,即自由基医学的病理生理;第三篇为自由基与疾病,主要介绍自由基与衰老的关系以及自由基在老年性疾病等一些疾病发生发展中的作用,同时还讨论了自由基与营养以及自由基与中医中药。

初稿完成后承军事医学科学院方允中教授对全书,第一军医大学徐铃和李文简教授对部分章节进行了审阅。方允中教授还在百忙中为本书撰写了序言。美国北加州儿童医院医学研究中心教授、中国医学科学院基础医学研究所客座教授赵崇义博士对本书的编写给予了热情的支持,不但参与了本书的编写,还为某些章节的编写提供了较新的资料。本书在编写过程中还得到第一军医大学各级领导的鼓励和关心。在此一并表示衷心感谢。由于时间仓促和水平所限,书中缺点和错误在所难免,恳请读者批评指正。

编 者

1991 年 1 月

目次

序 前言

第一篇 自由基生物学基础

第一章 氧与生命、氧毒性与自由基

..... 陈 媛 周 玫(1)

第一节 氧与生命的起源和进化 (1)

一、氧与地球 (1)

二、氧和厌氧生物 (1)

三、氧和需氧生物 (1)

四、氧与生命的起源和进化 (3)

第二节 氧与个体发育和细胞分化以及机体

衰老和疾病 (4)

一、氧与个体发育和细胞分化 (4)

二、氧与机体的衰老和疾病 (7)

第三节 活性氧与自由基 (7)

一、什么是自由基 (7)

二、氧及其衍生物 (8)

三、过渡金属元素 (9)

四、活性氧与氧自由基 (11)

第二章 活性氧在机体内的生成及化学反应

..... 周 玫 陈 媛(13)

第一节 $O_2^{\cdot-}$ 在机体内的生成及化学反应

..... (12)

一、 $O_2^{\cdot-}$ 在机体内的生成 (13)

(一)线粒体中的酶系统与非酶系统

生成反应 (13)

(二)内质网中的酶系统与非酶系统生

成反应 (14)

(三)浆膜上的酶系统生成反应 (15)

(四)胞浆中的酶系统生成反应 (16)

(五)血红蛋白的非酶系统生成反应

..... (16)

二、 $O_2^{\cdot-}$ 的化学反应 (16)

(一)歧化反应、Haber-Weiss 反应
和 Fenton 反应 (17)

(二)还原反应 (17)

(三)氧化反应 (17)

(四)质子化反应 (18)

第二节 $\cdot OH$ 在机体内的生成及化学反应

..... (18)

一、 $\cdot OH$ 在机体内的生成 (18)

(一)Fenton 反应 (18)

(二)电离辐射 (18)

二、 $\cdot OH$ 的化学反应 (18)

(一)氢抽提反应 (20)

(二)加成反应 (21)

(三)电子转移 (21)

三、机体中主要的过渡金属及其催化

Haber-Weiss 反应的速率 (21)

(一)铁 (21)

(二)铜 (21)

(三)铁和铜催化 Haber-Weiss 反应的速
率 (21)

第三节 1O_2 在机体内的生成及化学反应 ... (22)

一、 1O_2 在机体内的生成 (22)

(一)光敏反应 (22)

(二)化学激发反应 (22)

(三)酶促歧化反应 (22)

(四)髓过氧化物酶的酶促反应 (22)

二、 1O_2 的化学反应 (23)

(一)化学结合 (23)

(二)淬灭反应 (25)

(三)化学结合同时淬灭	(25)	(三)烯醛的作用	(43)
三、光敏反应的损伤作用及利用	(25)	二、脂质过氧化作用对细胞膜的损伤	(47)
(一)光敏反应的损伤机制	(25)	三、4-羟基烯醛的毒性效应	(48)
(二)光敏反应的损伤作用	(25)		
(三)光敏反应的应用	(26)	第四章 机体的抗氧化防御系统	
第四节 其它活性氧在机体内的生成及化学反		 陈 瑾 周 政 (55)	
应	(27)	第一节 抗氧化酶	(55)
一、 H_2O_2 在机体内的生成及化学反应	(27)	一、超氧化物歧化酶	(55)
(一) H_2O_2 在机体内的生成	(27)	二、过氧化氢酶和非特异性过氧化物酶	(57)
(二) H_2O_2 的化学反应	(27)	三、谷胱甘肽过氧化物酶	(58)
二、 $ROOH$ 、 $ROO\cdot$ 、 $RO\cdot$ 和 $R\cdot$ 、 $R^*CO\cdot$ 等活		四、磷脂氢过氧化物谷胱甘肽过氧化物酶	(61)
性氧在机体内的生成及化学反应	(28)	五、谷胱甘肽硫转移酶	(63)
第三章 脂质过氧化作用及其对细胞的损伤		第二节 脂溶性抗氧化剂	(64)
..... 周 政 陈 瑾 (30)		一、维生素 E	(64)
第一节 脂质过氧化作用和脂氢过氧化物的形		二、类胡萝卜素	(66)
成	(30)	三、辅酶 Q	(69)
一、脂质过氧化的引发作用和链式反应	(30)	四、固醇类激素	(70)
二、脂质过氧化的引发作用与活性氧和络合铁	(31)	第三节 水溶性小分子抗氧化剂	(70)
三、多不饱和脂肪酸易发生过氧化和脂质过		一、抗坏血酸(维生素 C)	(70)
氧化作用易发生在细胞膜的原因	(33)	二、谷胱甘肽	(73)
第二节 脂氢过氧化物的分解产物和 4-羟基		三、尿酸	(75)
烯醛	(34)	四、色氨酸代谢产物	(76)
一、脂氢过氧化物的分解产物	(34)	第四节 蛋白性抗氧化剂	(76)
二、4-羟基烯醛	(35)	一、铜蓝蛋白	(76)
三、脂氢过氧化物分解产物的形成机制	(40)	二、清蛋白结合的胆红素	(80)
(一)醛的生成	(40)	三、其它血浆蛋白	(82)
(二)乙烷和戊烷的生成	(41)	第五节 机体对氧化应激的反应以及反映机	
(三)膜基化合物的生成	(41)	体抗氧化能力的参数	(83)
第三节 脂质过氧化作用对细胞及其成分的损伤	(42)	一、SeGSHPx/LPO 比值的提出	(83)
一、脂氢过氧化物的分解产物对生物大分子		二、SeGSHPx/LPO 比值是反映机体组织细胞	
的作用	(42)	潜在抗氧化能力的重要参数	(83)
(一)脂氧基和脂过氧基的作用	(42)	三、支持 SeGSHPx/LPO 比值是反应抗脂质	
(二)丙二醛的作用	(42)	过氧化潜在能力的重要参数的实验	
		依据	(83)

第二篇 自由基医学的病理生理

第五章 花生四烯酸代谢与活性氧

..... 周 政 陈 瑾 (88)

第一节 花生四烯酸的代谢	(88)	二、吞噬细胞氧代谢物的杀菌作用	(116)
一、体内花生四烯酸的释放及其调节	(88)	(一)MPO-H ₂ O ₂ -卤化物系统	(116)
(一)花生四烯酸的释放	(88)	(二)·OH 自由基	(117)
(二)花生四烯酸的释放调节	(90)	三、吞噬细胞氧代谢物对组织细胞的损伤作用	(117)
二、花生四烯酸的代谢途径及其产物	(91)	(一)氧代谢物对细胞的毒性作用	(117)
(一)PGHS 途径代谢及其产物	(91)	(二)氧代谢物对组织结构蛋白的直接损伤和对炎症的放大作用	(118)
(二)脂加氧酶途径代谢及其产物	(92)	第三节 吞噬细胞氧代谢物生成缺陷的遗传性疾病	(119)
(三)加单氧酶途径代谢及其产物	(96)	一、慢性肉芽肿	(119)
第二节 花生四烯酸代谢与活性氧	(97)	二、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏病	(120)
一、前列腺素 H 合成酶途径代谢与活性氧	(97)	三、MPO 缺乏病	(120)
(一)PGHS-加氧酶活性受过氧化物调节	(97)	第四节 吞噬细胞氧代谢物生成过量所致的疾病	(121)
(二)PGs 代谢与活性氧的产生	(99)	一、类风湿性关节炎	(121)
(三)PGHS 途径代谢产生 O ₂ ⁻ 的病理生理意义	(100)	(一)氧代谢物的产生	(121)
(四)抗氧化剂和抗氧化酶对 PGHS 途径代谢的影响	(101)	(二)抗氧化剂抗氧化酶的变化	(122)
二、脂加氧酶途径代谢与活性氧	(102)	(三)组织损伤的机制	(122)
(一)脂加氧酶活性受过氧化物调节	(102)	二、其它自身免疫性疾病	(122)
(二)抗氧化剂和抗氧化酶对脂加氧酶途径代谢的影响	(103)	(一)红斑性狼疮	(122)
第六章 吞噬细胞的氧代谢物与疾病	周 玫 陈 瑾(106)	(二)肾小球肾炎	(122)
第一节 吞噬细胞呼吸爆发机制	(106)	(三)风湿性心脏病	(123)
一、呼吸爆发的酶体系	(106)	三、成人呼吸窘迫综合征	(123)
(一)NADPH-氧化酶	(106)	(一)中性粒细胞与 ARDS	(123)
(二)NADPH-氧化酶的激活和激活剂	(108)	(二)氧自由基与 ARDS	(124)
(三)NADPH-氧化酶的抑制剂	(111)	四、支气管哮喘	(125)
二、NADPH-氧化酶的激活机制	(112)	五、组织缺血再灌注损伤	(126)
(一)钙的动员和进入胞浆	(112)	第七章 铁在活性氧损伤中的作用	陈 瑾 周 玫(128)
(二)磷脂的水解	(113)	第一节 铁的吸收、分布和代谢	(128)
(三)蛋白质磷酸化	(113)	一、铁的吸收和分布	(128)
(四)cAMP 和蛋白酶	(114)	二、铁的代谢	(128)
第二节 吞噬细胞氧代谢物的生成及其作用	(115)	(一)转铁蛋白	(129)
一、吞噬细胞氧代谢物的生成	(115)	(二)铁蛋白	(129)
(一)H ₂ O ₂ 和 ·OH 的生成	(115)	(三)铁代谢库	(129)
(二)次氯酸、 ¹ O ₂ 、氯胺和醛的生成	(116)	三、铁过载的损伤作用	(129)
		第二节 铁在氧化应激中的作用	(130)
		一、铁在氧化应激中的作用	(130)
		(一)催化巯基化合物、肾上腺素的自	

氧化作用,促使 $O_2^{\cdot-}$ 、 H_2O_2 的生成	二、线粒体呼吸链	(130)	(150)
(二)催化 Haber Weiss 反应生成毒性	三、入侵的中性粒细胞	(130)	(150)
大的 $\cdot OH$	四、儿茶酚胺自氧化	(130)	(153)
(三)与 $O_2^{\cdot-}$ 作用生成很高活性的高	五、花生四烯酸代谢	(131)	(154)
铁酰和铁酰自由基复合物	六、铁的催化	(131)	(155)
(四)催化脂氢过氧化物均裂产生 $ROO\cdot$	第三节 心肌缺血再灌注致征候群	(131)	
和 $RO\cdot$	与活性氧损伤	(131)	(156)
二、体内什么型的铁可以加速自由基反应	一、室性心律失常与活性氧	(131)	(156)
(一)铁代谢库中的低分子量铁络合物	二、心功能阻滞与活性氧	(131)	(158)
(二)转铁蛋白	三、低灌注,无灌注和心肌坏死与活性氧	(132)	(159)
(三)血红蛋白	四、降低氧压和减轻心肌再灌注损伤	(132)	(160)
(四)铁蛋白	五、别嘌呤醇用于临床减轻心肌再灌注损	(134)	伤的可能性
第三节 铁与某些疾病		(135)	(161)
一、类风湿性关节炎	第九章 自由基与毒理学	(135)	
(一)类风湿性关节炎患者铁的分布	周 玫 陈 瑾	(135)	(167)
发生改变	第一节 能形成半醌自由基的药物	(135)	
(二)类风湿性关节炎患者关节中铁	一、萘环类抗生素	(136)	(167)
蛋白的来源	(一)萘环类抗生素的毒性效应与活性氧	(136)	(167)
(三)升高的铁与关节炎	(二)萘环类抗生素产生活性氧的	(136)	
(四)类风湿性关节炎组织受损的机制	部位及机制	(136)	(168)
二、血色素沉着症	(三)阿霉素和柔红霉素抗癌性质和	(136)	毒性不同的解释
三、肝炎和中毒性肝损伤		(136)	(170)
四、炎症和缺血	二、甲萘醌	(137)	(170)
第四节 铁络合剂的应用	三、四氧嘧啶	(137)	(172)
一、去铁敏在防止实验性应激损伤中的作用	四、儿茶酚胺	(138)	(173)
二、去铁敏在临床患者中的治疗应用	五、酪氨酸和非那西汀	(140)	(174)
第八章 组织缺血再灌注(注)损伤与活性氧	第二节 能形成硝基芳香族阴离子自由基		
陈 瑾 周 玫	和胍自由基的药物	(142)	(176)
第一节 组织再灌注的活性氧损伤	一、能形成硝基阴离子自由基的药物	(142)	(176)
一、心脏再灌注的活性氧损伤	(一)硝基化合物在体内的反应及其毒性	(142)	(178)
二、脑再灌注的活性氧损伤	(二)硝基化合物作为低氧细胞辐射	(144)	
三、肠道再灌注的活性氧损伤	致敏剂的机理	(144)	(178)
四、器官移植的活性氧损伤	(三)氯霉素的毒性作用及其机理	(145)	(179)
五、休克的活性氧损伤	二、能形成胍自由基的药物	(146)	(179)
第二节 再灌注组织活性氧的来源	第三节 卤烷和乙醇	(147)	(181)
一、黄嘌呤氧化酶	一、卤烷	(148)	(181)
	(一)三氯甲烷自由基的形成	(148)	(181)

(二) $\cdot\text{CCl}_3$ 和 $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$ 引发脂质过氧化作用的特点	(181)
(三) 卤烷毒性的差异及氯烷的毒性作用	(182)
二、乙醇	(183)
第四节 影响药物选择性毒性效应的一些因素	(184)
√ 第十章 活性氧与免疫	
陈 瑾 周 政(189)	
第一节 免疫细胞的呼吸爆发和活性氧对免疫细胞的损伤作用	(189)
一、免疫细胞的呼吸爆发	(189)
二、活性氧对免疫细胞的损伤作用	(191)
第二节 活性氧在免疫调节中的作用	(195)
一、活性氧对 T 细胞的免疫调节	(195)
二、活性氧参与淋巴细胞的增殖反应	(198)
三、抗氧化剂对机体免疫反应的影响	(200)
四、细胞因子与免疫细胞释放活性氧间的相互关系	(204)
第三节 活性氧在免疫复合物损伤中的作用	(207)
一、活性氧在免疫复合物损伤中起着重要作用	(207)

二、免疫复合物不同,效应细胞不同,活性氧种不同	(210)
-------------------------	-------

第十一章 花生酸系统和氧自由基在休克发病机理中的作用	陈宋荣(214)
第一节 花生酸系统产物及其与休克发生有关的生理效应	(214)
第二节 花生酸系统产物与休克	(216)
一、花生酸系统产物含量在休克时的变化	(216)
二、花生酸系统产物的类似物	(216)
三、花生酸系统产物的合成抑制药物	(216)
(一)环氧酶途径产物	(216)
(二)脂氧酶途径产物合成抑制剂和受体拮抗剂	(218)
四、留体抗炎药物	(218)
第三节 氧自由基在休克发病机理中的作用	(218)
第四节 氧自由基和花生酸系统在休克肺损伤发生中的作用	(219)
一、氧自由基在休克肺损伤中的作用	(219)
二、花生酸系统在休克肺水肿发生中的作用	(220)

第三篇 自由基与疾病

第十二章 脂质过氧化损伤与动脉粥样硬化	陈 瑾 周 政(223)
第一节 AS 机体抗脂质过氧化能力降低	(223)
一、AS 机体受到脂质过氧化损伤	(223)
二、AS 机体中脂氢过氧化物在脂蛋白中的分布	(225)
第二节 内皮细胞的脂质过氧化损伤	(226)
一、整体观察	(227)
二、体外试验	(229)
(一)活性氧对 EC 的损伤	(229)
(二)LDL、O-LDL 对 EC 的损伤	(230)
三、O-LDL 的损伤作用与 LPO 的关系	(231)
四、EC 的脂质过氧化损伤和通透性改变	

	(231)
(一)对血浆清蛋白的通透性变化	(231)
(二)对血浆 LDL 的通透性变化	(233)
第三节 LDL 的脂质过氧化修饰与泡沫细胞的形成	(234)
一、LDL 的氧化修饰	(234)
二、泡沫细胞的形成	(236)
三、AS 斑块中存在 O-LDL	(238)
四、防止 LDL 氧化修饰与缓解 AS 的发展	(239)
第四节 脂质过氧化损伤与 AS 发生发展有关的一些其它事实	(240)
一、脂质过氧化物与平滑肌细胞的增生和泡沫细胞化	(240)

二、活性氧与血小板聚集、粘着	(243)	一、博莱霉素	(289)
三、脂质过氧化物与 PGI_2 - TXA_2 平衡	(245)	二、醌类抗肿瘤抗生素	(289)
(一) 脂质过氧化物与 PGI_2 - TXA_2 平衡	(245)	(一) 链霉菌素	(289)
(二) 甘氨酸与 PGI_2 - TXA_2 平衡	(248)	(二) 放线菌素 D	(289)
四、中性粒细胞的呼吸爆发与免疫性血管损伤	(250)	(三) 丝裂霉素	(289)
五、心肌梗塞进一步受到活性氧损伤	(252)	(四) 萘环类抗生素	(290)
六、AS 与衰老在脂质过氧化机理上有一定	(252)	三、蛋白类抗肿瘤药物	(290)
的相关性	(252)	(一) 新制癌素	(290)
第十三章 自由基与肿瘤	吴元德(258)	(二) 大分子毒素	(290)
第一节 自由基与化学致癌	(258)	第十四章 自由基在红细胞老化及溶血性试	
一、化学致癌物及分类	(258)	血过程中的作用	赵崇义 冯立明(297)
(一) 化学元素及无机化合物	(258)	第一节 概述	(297)
(二) 有机化合物	(258)	第二节 引起红细胞破坏的有关因素	(298)
二、致癌物代谢与自由基	(260)	一、红细胞膜的通透性	(300)
(一) 自由基生成与酶	(260)	二、红细胞的稳定性和变形性	(300)
(二) 几类化学致癌物代谢中的自由	(263)	三、红细胞膜的抗原性	(301)
基和活性氧	(263)	第三节 红细胞通透性、变形性和抗原性改	
三、自由基与促癌作用	(270)	变的机制	(301)
(一) 肿瘤发生的多阶段假说	(270)	一 ATP 消耗学说	(301)
(二) 促癌过程中自由基的作用	(271)	二、内皮细胞论	(302)
四、吸烟、自由基与肿瘤	(276)	三、氧化损伤学说	(302)
(一) 香烟烟雾中的自由基	(277)	(一) 过氧化作用对红细胞膜通透性的	
(二) 香烟气相中的自由基	(278)	影响	(302)
第二节 自由基致、促癌机理的探讨	(279)	(二) 过氧化作用对红细胞变形性的影响	(302)
一、自由基对 DNA 的作用	(279)	(三) 过氧化作用对红细胞膜抗原性的	
二、自由基对蛋白质的作用	(280)	影响	(303)
(一) 自由基修饰氨基酸	(281)	第四节 Hb 氧化变性对红细胞破坏的影响	(305)
(二) 自由基与肽键反应	(281)	一、Hb 在 H_2O_2 诱导膜过氧化反应中的作用	(305)
三、基因损伤与致、促癌的关系	(282)	二、Heinz 小体促使的膜带 3 蛋白、血型糖	
四、基因表达的遗传外调节	(282)	蛋白和锚蛋白的丛集	(305)
第三节 肿瘤的抗氧化酶系统改变	(283)	三、氯化高铁血红素对红细胞膜的影响	(306)
一、动物实验	(283)	第五节 自由基对某些溶血性贫血病的影响	(308)
二、人体组织及细胞	(284)	一、维生素 E 缺乏	(308)
第四节 肿瘤发生、发展与自由基变化	(284)	二、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏	(309)
一、实验动物肿瘤发生过程中组织自由		三、地中海贫血	(309)
基含量的变化	(285)		
二、肿瘤病人自由基的变化	(287)		
第五节 自由基与抗肿瘤药物	(287)		

四、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)症	 (312)	七、光敏剂与晶体荧光、色素及交联	 (334)
第六节 未来研究的方向	 (313)	第四节 过氧化氢与白内障的形成	 (335)
第十五章 自由基与白内障	 韩秀斌(318)	一、眼组织过氧化氢(H_2O_2)含量	 (335)
第一节 晶体的生理学及光学特点	 (318)	二、 H_2O_2 氧化晶体蛋白质使其变构	 (336)
一、晶体的生化成分	 (318)	(一) H_2O_2 与晶体蛋白质的巯基	 (336)
二、晶体的光学特点	 (318)	(二) H_2O_2 与晶体蛋白质的甲硫氨酸	 (336)
三、紫外光损伤晶体的阈值	 (319)	(三) H_2O_2 与晶体蛋白质吸收光谱与荧光光谱	 (337)
第二节 紫外光与白内障形成 I ₁ 紫外光光敏氧化晶体蛋白使其变构	 (320)	(四) H_2O_2 对晶体蛋白溶解性与交联的影响	 (337)
一、概述	 (320)	(五) H_2O_2 与晶体结构蛋白	 (338)
二、紫外光及可见光照射晶体蛋白使其色氨酸荧光量子产额减少,非色氨酸荧光增强	 (321)	第五节 脂质过氧化与白内障的形成	 (339)
(一) α -晶体蛋白	 (323)	一、概述	 (339)
(二) β _M -晶体蛋白	 (323)	二、白内障晶体与脂质过氧化降解产物	 (339)
(三) γ -晶体蛋白	 (324)	(一)白内障晶体的脂荧光物	 (339)
三、ESR 波谱证明 UV 光照射人眼晶体产生芳香族氨基酸自由基并用磷光光谱证明产生新的发射团	 (324)	(二)晶体脂提取物的色谱分析	 (340)
四、近 UV-圆二色性(CD)光谱,远 UV-CD 光谱证明光敏氧化改变晶体蛋白二级及三级结构	 (325)	(三)白内障晶体的 UV 吸收光谱	 (341)
(一) α -晶体蛋白	 (325)	(四)晶体脂质过氧化降解终末产物含量增加	 (341)
(二) β _M -晶体蛋白	 (325)	三、光诱导晶体脂质过氧化分解产物含量增加	 (343)
(三) γ -晶体蛋白	 (326)	四、活性氧诱导的晶体产生脂质过氧化分解产物含量增加	 (343)
五、光敏氧化晶体蛋白巯基	 (326)	五、白内障晶体抗氧化酶活性下降	 (344)
六、UV 光照射老牛 α -晶体蛋白产生了一种新的 α -晶体蛋白	 (330)	第十六章 自由基与创、烧伤	 林洪远 盛志勇(350)
第三节 紫外光与白内障形成 II ₁ UV 光照射诱导晶体蛋白交联、聚合和不溶性以及浊度和光散射增加	 (330)	第一节 创伤与氧自由基的产生	 (350)
一、白内障晶体蛋白交联,聚合和不溶性增加	 (331)	一、缺血与再灌注	 (350)
二、UV 光诱导 γ -晶体蛋白光散射增加	 (332)	二、补体与吞噬细胞激活	 (352)
三、UV 光诱导 γ -晶体蛋白浊度增加	 (332)	第二节 氧自由基损伤在创伤中的作用	 (353)
四、UV 光诱导 γ -晶体蛋白不溶性与交联增加	 (333)	一、免疫抑制	 (354)
五、UV 光诱导晶体色素增加	 (334)	二、肠源性感染	 (355)
六、UV 光对晶体纤维膜固有蛋白的光解作用	 (334)	三、脏器损伤	 (356)
		第十七章 自由基与辐射损伤	 金为翘(360)
		第一节 电离辐射的直接作用与间接作用	 (360)
		一、电离辐射与自由基的产生	 (360)

二、电离辐射的直接作用	(360)	第五节 自由基与细胞、组织的损伤	(375)
三、电离辐射的间接作用	(361)	一、电离辐射,自由基与细胞损伤	(375)
(一)自由基的生成	(361)	(一)细胞 DNA 损伤	(375)
(二)分子的生成	(361)	(二)细胞溶解	(376)
四、水辐解自由基与生物分子作用	(362)	(三)细胞 DNA 损伤的修复	(376)
(一)提氢反应	(362)	(四)细胞死亡	(378)
(二)加成反应	(362)	(五)细胞突变	(378)
(三)亲核反应	(362)	(六)细胞癌变	(379)
(四)二聚体形成	(362)	二、电离辐射、自由基与组织损伤	(381)
(五)歧化反应	(362)	(一)组织的脂质过氧化	(381)
(六)氧化反应	(362)	(二)自由基与血循环障碍	(381)
(七)还原反应	(362)	(三)自由基与眼晶体的改变	(382)
第二节 电离辐射对核酸的作用	(362)	第六节 自由基与放射损伤的防治	(382)
一、电离辐射对 DNA 的间接作用	(362)	一、巯基化合物与辐射防护	(382)
(一)对嘧啶碱基作用	(363)	(一)巯基化合物的防护作用	(382)
(二)对嘌呤碱基作用	(365)	(二)巯基化合物的防护作用机理	(383)
(三)对脱氧核糖作用	(367)	二、SOD 与辐射损伤	(384)
(四)DNA 单链断裂(SSB)	(367)	(一)电离辐射对人体 SOD 活力的影响	(385)
(五)DNA 双链损伤	(367)	(二)SOD 可减轻辐射损伤	(385)
二、电离辐射对 DNA 的直接作用	(368)	(三)SOD 有效机理	(385)
(一)对碱基的直接作用	(368)	三、蛋白酶抑制剂与辐射损伤	(386)
(二)对糖的直接作用	(368)	(一)电离辐射与蛋白酶变化	(386)
(三)双链断裂	(368)	(二)电离辐射与蛋白酶抑制剂	(286)
三、电离辐射对 RNA 作用	(368)	四、其它自由基清除剂	(389)
第三节 电离辐射对蛋白质作用	(368)		
一、电离辐射对蛋白质的间接作用	(369)	第十八章 自由基与肺部疾病	傅正恺(393)
(一)蛋白质是水辐解产生氧自由基中 • OH 的主要攻击物	(369)	第一节 肺氧中毒	(393)
(二)电离辐射对组蛋白的作用	(369)	一、正常呼吸中的氧代谢	(393)
(三)蛋白质内自由基的转移	(369)	二、高压氧中毒	(394)
二、电离辐射对蛋白质的直接作用	(370)	三、常压氧中毒	(394)
三、电离辐射与蛋白质和 DNA 的文联	(370)	四、肺氧中毒的病理生理变化	(394)
第四节 电离辐射的脂质过氧化与膜损伤	(370)	五、高氧与支气管肺发育不全	(395)
一、脂质过氧化的起动	(370)	第二节 氧自由基与肺动脉高压	(395)
二、脂质过氧化与损伤的扩大	(371)	第三节 成人呼吸窘迫综合征	(395)
三、电离辐射与膜损伤	(372)	第四节 肺气肿与自由基	(396)
(一)膜的脂质过氧化	(372)	一、蛋白酶学说	(396)
(二)对膜蛋白质巯基的影响	(372)	二、吸烟与肺气肿的关系	(397)
(三)对其它膜成分的影响	(372)	三、吸烟烟雾的自由基作用	(397)
(四)膜与 DNA 损伤	(373)	四、空气污染与肺气肿	(397)
		第五节 吸烟与肺癌	(398)
		第六节 矽肺、石棉肺与自由基	(398)

第七节 支气管哮喘与自由基	(398)	第三节 老年机体抗氧化能力的变化和抗氧化剂的抗衰老作用	(423)
第八节 吸入人工空气负氧离子与氧自由基的关系	(399)	一、不同组织抗氧化酶活性和脂质过氧化物含量的随龄变化	(424)
第九节 自由基肺损伤的防治	(399)	(一)血浆(血清)和血细胞的随龄变化	(424)
第十九章 氧自由基与衰老	周 政 陈 媛(402)	(二)脂肪组织的随龄变化	(425)
第一节 哺乳动物的衰老和寿命假说	(402)	(三)其它组织的随龄变化	(427)
一、哺乳动物的最高寿限和衰老速率	(402)	二、老年机体抗氧化应激能力的变化	(430)
二、哺乳动物的寿限能和衰老的分化障碍假说	(403)	三、抗氧化剂的抗衰老作用	(432)
三、哺乳动物的寿命决定因子和寿命基因假说	(405)	第二十章 自由基与营养	朱莲珍(436)
四、抗氧化剂作为寿命决定因子的事实	(406)	第一节 营养素与自由基生成	(436)
(一)物种寿限与组织抗氧化剂水平的关系	(406)	一、蛋白质	(436)
(二)物种寿限与组织自氧化速率和硫代巴比妥酸反应物含量的关系	(410)	(一)疏型	(436)
(三)组织内源性抗氧化剂水平的可补偿性	(412)	(二)双峰核磁共振型	(436)
第二节 衰老的自由基—线粒体损伤假说	(413)	二、脂质	(436)
一、衰老的氧自由基—线粒体损伤过程	(414)	三、维生素	(438)
(一)细胞分化是氧自由基诱导细胞和机体衰老的基础	(414)	四、微量元素	(438)
(二)Mn-SOD 活性降低在线粒体损伤中具有重要作用	(414)	第二节 营养素在防护自由基损伤中的作用	(439)
(三)线粒体内膜的过氧化损伤	(416)	一、防御体系的成员和在细胞中的分布	(439)
(四)线粒体基因损伤和受损伤亚细胞器的复制	(417)	二、防御体系的抗氧化作用	(439)
二、衰老的氧自由基—线粒体损伤变化	(418)	(一)清除自由基和活性氧	(439)
(一)线粒体能量代谢和通透性随龄改变	(418)	(二)还原氢过氧化物	(441)
(二)线粒体 DNA 和线粒体复制的随龄改变	(419)	(三)隔离或去除金属催化剂	(443)
(三)线粒体蛋白质合成随龄改变	(420)	(四)其它抗氧化系统的辅助作用	(445)
三、支持衰老氧自由基—线粒体损伤假说的事实	(420)	第三节 防御体系成分间的相互关系及影响防御体系的因素	(446)
		一、防御体系成分间的相互关系	(446)
		(一)协同作用	(446)
		(二)互补作用	(446)
		(三)代偿作用	(448)
		(四)依赖关系	(448)
		二、影响防御体系的因素	(449)
		(一)营养	(448)
		(二)年龄	(449)
		(三)激素	(449)
		第二十一章 自由基与中医中药	陈文为(453)
		第一节 健脾益肾与扶正祛邪	(453)

第二节 “异病同治”	(455)	第五节 中药与自由基	(460)
一、体内自由基反应特点	(455)	一、单味药抗氧化作用的研究	(460)
二、化学药品塑造病理动物模型	(455)	二、中药单体抗氧化活性的研究	(460)
三、复方及其单味药含有的抗氧化成分	(455)	三、没食子酸及其衍生物的研究	(465)
第三节 其它经典方剂的抗氧化成分	(456)	(一)清除 O_2^- · 自由基	(465)
第四节 药食同源—食补胜于药补	(457)	(二)对鼠肝线粒体脂质过氧化反应和 膨胀的影响	(465)
一、药食同源	(457)	(三)PG 对乙醇致鼠肝急性损伤的保护 作用	(465)
(一)药食的来源和味、性及归经	(457)	(四)缓解氨基多糖的解聚作用	(465)
(二)药物和食物均含有不同的抗氧化 成分	(458)	(五)抑制生物膜不饱和脂肪酸过氧化 反应	(466)
(三)生物活性—抗氧化成分	(458)	第六节 老年性气虚证与自由基	(466)
二、食补胜于药补,食疗胜于药疗	(459)		

第一章 氧与生命、氧毒性与自由基

第一节 氧与生命的起源和进化

一、氧和地球⁽¹⁾

除了厌氧生物以外,所有的动物和植物都需要氧才能存活。有充足的氧气出现在大气层中已有 2×10^9 年的历史了。现在知道氧是地壳中最普遍的元素(占元素含量的 53.8%),在大气中氧占干空气的 21%。海平面干空气的大气压是 101.325kPa (760mmHg); 氧的分压是 21.198kPa (159mmHg)。

氧溶解在海洋、湖泊、江河和体液中,表层水中的氧来自大气,但其含量随着温度的升高而下降,如氧在 10℃ 海水中的溶解度是 0.284mmol/L,而在 25℃ 却为 0.212mmol/L。氧在蒸馏水中的溶解度比较大,在 10℃ 时是 0.355mmol/L,在 25℃ 时是 0.258mmol/L。在活体内氧的浓度与组织对氧的消耗速度有关,如人体静脉中氧张力是 5.33kPa(浓度约为 53μmol/L)。在某些真核细胞(如心脏或肝脏)中,氧的浓度呈梯度形式,从细胞膜到线粒体,氧的浓度逐渐下降。氧在有机溶剂中的溶解度比水大 7~8 倍,所以生物膜的疏水区易遭受氧化损伤。

二、氧和厌氧生物⁽¹⁾

厌氧生物包括的范围很广,有绝对厌氧的细菌如牙密螺旋体(*treponema denticola*)和几种梭状芽胞杆菌(*clastridia*)。还有中等度厌氧的如诺维氏 A 型梭状芽胞杆菌(*clostridium novyi* Type A)等,能在高至 10% O₂ 的大气中生长。在人的口腔内,牙龈袋、龋齿和牙结石的深层可有绝对厌氧菌存在;在牙结石的表层有中等度厌氧菌存在。在人的结肠中 90% 以上的细菌是厌氧的。在腐败的物质、污水和气性坏疽的伤口,都

是厌氧菌滋生的地方。事实上,治疗梭状芽胞杆菌感染引起的气性坏疽的方法,就是将病人暴露在高压纯氧中,利用这些厌氧菌对氧的敏感性。

氧对绝对厌氧菌的损伤效应,可能是由于细胞主要成分受到氧化。如厌氧菌必须在还原的环境中生长。当机体的还原性物质如 NAD(P)H、硫醇、铁硫蛋白和蝶啶等受到氧化时,则可以使这些细菌体内进行生物合成反应所必须的还原性环境发生改变。厌氧菌中的某些酶可以受氧化而灭活,如巴斯德氏固氮梭状芽胞杆菌(*clostridium pasteurianum*)的固氮酶(nitrogenase),可由于酶的活性部分的主要成分被氧化而灭活,此酶催化氮还原为氨,它是在氮化合物含量不足的环境中细菌存活所必需的。有些需氧的固氮菌则有不同的保护机制防止受到氧的毒害。如有的细菌周围有厚厚的粘液包绕,限制氧的进入。一些青紫杆菌(*cyanobacteria*)则将固氮酶按装在专门的厚壁囊泡内使氧气不能进入。豆科植物的根瘤中有一种结合氧的蛋白,称豆血红蛋白(*leghaemoglobin*),可以控制游离氧的浓度使固氮菌不受损害。又如需氧固氮菌类(*azotobacter*),是细菌中呼吸率最高的,可以将进入细菌体内的氧都消耗尽防止引起固氮酶的损伤。以上事实说明厌氧菌在进化中形成了各种防止氧毒害的保护措施。

三、氧和需氧生物^(1~4)

已知在大气中氧的浓度超过正常时,对植物、动物和需氧菌就有毒性作用。原虫、鱼、昆虫、小鼠、大鼠和兔的存活时间与氧压值呈反比,近似线性关系。在氧浓度过高时,所有的植物组织都要受到损伤,并抑制叶绿体的生成、降低种子的生活能力、影响根的生长、造成膜损伤,最后使叶皱缩和脱落;大肠杆菌和其它需氧

菌在一个大气压的纯氧下，生长速率减慢。氧能增强细菌和培养的动物细胞的辐射损伤效应。氧和电离辐射对机体的损伤作用有某些相似性。

氧对动物（包括人）的毒害在潜水、潜泳、氧气治疗（癌症、气性坏疽、多发性硬化症和肺部疾患）以及宇宙飞船中的供氧装备等方面都曾引起人们的兴趣。高压氧常会引起急性中枢神经系统的损伤，引起痉挛。人如暴露于纯氧（压力为 101.325kPa）中，6 小时即引起胸疼、咳嗽和咽喉疼；延长暴露时间可引起肺泡损伤，镜检可见最初为水肿，随之肺泡上皮坏死，由无弹性的纤维状物质所代替，这种损伤不会被修复。最近临床和实验均发现过去认为是“安全”的氧浓度可以加重肺部原有的损伤。

其它组织在高浓度的氧气中也会有损伤，如

1940 年发现很多早产儿由于晶状体后纤维组织形成（Terry's syndrome，特里氏综合征）而突然失明。到 1954 年才知道是由于早产儿保育箱中氧浓度过高所致。以后控制了氧的用量，发病率即大大降低。升高氧压可以抑制视网膜血管生长，当恢复到正常氧压时，相反地血管出现过度生长，当生长到一定程度时，可以引起视网膜剥离而失明。新生长的血管由于结构不完整易发生出血。

氧对其它组织也有损伤作用（表 1-1）⁽¹⁾。高压氧可以引起机体的“应激反应”，刺激某些内分泌腺，移去甲状腺可以减少氧对某些动物的毒性作用，而给以甲状腺素、皮质激素或肾上腺素常使毒性加重。妊娠动物暴露在高氧压下可以增加胎儿畸形的发生率。

表 1-1 高氧浓度对动物组织的一些典型影响

动物种类	高氧条件	研究的器官	结 果
成年雄性大鼠	纯氧,506.625kPa (5atm)75min,	心脏	线粒体肿胀,随后肌原纤维受损
猫	纯氧,810.6kPa (8atm),50min,	肾脏	肾小管肿胀,肾小球畸形
大鼠	纯氧,33.437kPa (0.33atm),3d	肝脏	线粒体损伤
猴	纯氧,50.663kPa (0.5atm),22d	肝脏	平滑肌内质网增殖和变形,糖原含量下降
雄性仓鼠	70% O ₂ 3~4 周	睾丸	输精管上皮退行性变,精子停止生长
人	高压氧治疗	耳	内耳出血,耳聋
豚鼠	70% O ₂ 101.325kPa (1atm),3~36d	骨髓	抑制红细胞生长

关于氧毒性效应的原因，早期的解释是由于氧抑制了细胞酶，如氧抑制巴斯德氏固氮梭状芽胞杆菌的固氮酶和大肠杆菌的二羟酸脱水酶（dihydroxy acid dehydratase）活性。氧诱导的动物痉挛与脑中神经介质 γ -氨基丁酸（GABA）含量的下降有关，氧抑制了催化 GABA 生成的谷氨

酸脱羧酶（催化谷氨酸 $\rightarrow$ GABA + CO₂）。这些例子中酶的抑制是由于氧本身作用，还是由于氧自由基的生成增加都未加说明。

氧对需氧生物直接作用最好的例子是绿色植物。当光合作用时，经 Calvin 循环固定 CO₂ 合成糖。代谢途径的第一个酶是核酮糖二磷酸羧化