

YANGHUA YINGJI YU
XINXUEGUAN JIBING

氧化应激与 心血管疾病

主编◎边云飞



中国预防医学杂志 2013年第16卷第1期
中国预防医学杂志 2013年第16卷第1期

氧化应激与 心血管疾病

王 强 主编

中国预防医学杂志 2013年第16卷第1期

氧化应激与心血管疾病

主 审	肖传实			
主 编	边云飞			
副主编	高 奋	何军华	李 虹	高吊清
编 委	杨慧宇	赵惠萍	白 瑞	任 刚
	宋晓苏	郭 佳	张维军	武晓佳
	李晓伟	付明欢	赵旭静	车星星
	卫 娜	王冬雪	郝小燕	王凯芳
	丁 玲	刘 钊		

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内 容 提 要

氧化应激(oxidation stress, OS)是指机体在内外环境中有害刺激条件下,体内产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)所引起的细胞和组织的生理和病理反应。本书首先从分子角度介绍了氧化应激的过程及分子机制、信号传导途径、活性氧及活性氮的检测、体内的氧化系统和抗氧化系统、线粒体及内质网应激,进而详细介绍了氧化应激在机体病理过程中的作用,如高血压病、动脉粥样硬化、代谢综合征、心力衰竭、心肌病、房颤、衰老等疾病过程。以氧化应激为切入点,结合近年研究的最新进展,全面分析了以上病理过程的发病机制,并从抗氧化的角度提出了治疗方案,为临床医生及科研人员全面认识氧化应激与心血管系统疾病的关系提供了新的思路。

图书在版编目(CIP)数据

氧化应激与心血管疾病/边云飞主编.

-北京:军事医学科学出版社,2012.2

ISBN 978-7-80245-744-7

I. ①氧… II. ①边… III. ①心脏血管疾病-研究

IV. ①R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 074128 号

策划编辑:李 霞 责任编辑:蔡美娇 责任印制:丁爱军

出 版 人:孙 宇

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)66931049

编辑部:(010)66931039,66931127,66931038

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:26.5(彩 3)

字 数:652 千字

版 次:2012 年 2 月第 1 版

印 次:2012 年 2 月第 1 次

定 价:98.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

序

近年来,医学发展愈来愈重视“揭示生命本质”的医学研究,自 20 世纪 60 年代末 McCord 和 Fridovich 发现超氧化物歧化酶以来,科学家发现非平衡状态下,构成生命体的四大基础有机物质——DNA、蛋白质、脂质和糖类,受到体内高活性粒子(包括各种自由基)的破坏而造成变性,导致氧化应激。氧化应激存在三个水平:正常水平、亚健康水平和临界致病水平。在生理情况下,自由基为机体正常物质代谢的组成部分,是维持多种重要生理功能的物质基础。机体产生的自由基在抗菌、消炎和抑制肿瘤等方面有重要意义。

氧自由基因为氧化活性较强而具有损伤细胞结构、脂质过氧化等作用,它可产生于许多疾病的发生过程并促进疾病的发展。氧自由基还有信号传导作用,它可以作为第二信使调节多条胞内信号通路和转录因子的活性,从而诱导细胞表型的改变,参与体内一些疾病的病理生理过程,如炎症、休克、肿瘤、免疫、动脉粥样硬化等。

大量的科学研究已经初步证实,生命体内分子水平的氧化还原平衡被打破,是造成绝大多数疾病和机体老化的根本原因,如常见的心脑血管疾病、癌症、糖尿病、皮肤病等。氧化应激在心血管疾病的发生发展中有很重要的作用,许多疾病如动脉粥样硬化、高血压、缺血性心脏病、心律失常等可产生大量的活性氧,引起氧化应激。

本书乃国内外首部关于心血管疾病氧化应激学说专著,为有志于研究氧化应激领域的广大医学研究者提供一本从基础到临床的案头参考书,也为临床医生开拓科研思路提供参考。

肖传实
山西医科大学第二医院
2011 年 4 月 15 日

前言

随着医学的进步、社会经济的发展,人类疾病发生了流行病学转变,心血管疾病在世界范围内流行,并已成为人类死亡的首要原因。而我国心血管疾病流行趋势不容乐观,心血管疾病死亡率始终居我国居民死因首位,且呈不断上升趋势。

面对心血管疾病流行的严峻局面,尚有诸多问题亟待解决。要真正掌握心血管疾病的诊断、治疗和预防措施,必须对心血管疾病的发病机制有更深入的了解。近年来,随着医学科学技术的发展,科学家对心血管疾病发病机制有了新的认识——氧化应激学说。“氧化应激”概念是1985年由德国科学家 Sies 第一次提出,并在1991年对“氧化应激”进行了定义,氧化应激指机体氧化活性物质产生过多和(或)机体抗氧化能力减弱,ROS 清除不足,导致 ROS 在体内增多,破坏机体氧化/还原的正常平衡,并引起细胞氧化损伤的病理过程。

近年来,越来越多的证据表明,氧化应激参与心血管系统多种生理、病理过程,引发多种心血管疾病,如高血压病、动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌病等。氧化应激理论和技术可望为防治相关心血管病提供新的干预策略与药物靶点,从而拓宽心血管药理学的研究思路,并开辟心血管病诊断与治疗的新领域。

鉴于此,笔者结合多年来从事心血管疾病科研和临床实践的体会,对该领域国内外的新进展、新理论、新成果、新技术进行系统整理和归纳,并组织相关学科的专家共同编写了本书。本书首先从分子角度介绍了氧化应激的过程及分子机制、信号传导途径、活性氧及活性氮的检测、体内的氧化系统和抗氧化系统、线粒体及内质网应激,进而详细

介绍了氧化应激在机体病理过程发展中的作用,如高血压病、代谢综合征、心力衰竭、心肌病、房颤等疾病过程。本书以氧化应激为切入点,结合近年研究的最新进展,全面分析了以上病理过程的发病机制,并从抗氧化的角度提出了治疗方案,为临床医生及科研人员全面认识氧化应激与心血管系统疾病的关系提供了新的思路,为心血管疾病的防治开辟了新途径。

本书撰稿过程中,承蒙唐朝枢、黎健、杜杰教授等的启迪与支持,在此表示衷心的感谢。本书的出版也是干细胞研究室广大研究生辛勤工作的结果。撰稿过程中虽力求准确,但由于时间仓促以及水平有限,书中难免有不足和错误,恳请同行专家和读者给予批评指正。

边云飞
山西医科大学第二医院心内科
2011年4月11日

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 氧化应激研究发展史	(1)
第二节 氧化应激状态的产生过程	(3)
第三节 氧化应激的生物学意义	(6)
第四节 氧化应激与相关疾病	(12)
第二章 活性氧、活性氮的产生及检测方法	(24)
第一节 常见活性氧的产生	(24)
第二节 活性氮的产生	(30)
第三节 氧自由基的检测方法	(32)
第三章 生物体内的氧化系统与抗氧化系统	(39)
第一节 细胞氧自由基和活性氧的来源	(39)
第二节 氧自由基的病理作用	(49)
第三节 体内抗氧化系统	(56)
第四节 自由基的研究进展“第三套抗氧化系统”	(63)
第四章 氧化应激的过程及分子机制	(67)
第一节 细胞信号转导途径	(67)
第二节 活性氧的靶向信号转导分子及作用机制	(80)
第三节 氧化应激过程中信号转导途径的相互作用	(89)

第五章	氧化应激与缺血-再灌注	(94)
第一节	缺血-再灌注损伤机制	(94)
第二节	氧化应激在缺血-再灌注损伤中的作用	(109)
第三节	心肌缺血-再灌注损伤研究进展	(118)
第四节	抗氧化治疗与缺血-再灌注损伤	(134)
第六章	内质网应激	(152)
第一节	内质网的结构与功能	(152)
第二节	内质网应激	(156)
第三节	内质网应激的信号及基因调控机制	(161)
第四节	内质网应激的相关疾病	(170)
第七章	线粒体应激	(190)
第一节	线粒体的结构与功能	(190)
第二节	线粒体的功能	(195)
第三节	线粒体氧化应激	(210)
第四节	线粒体应激与相关疾病	(215)
第八章	氧化应激与代谢综合征	(244)
第一节	代谢综合征概述	(244)
第二节	代谢综合征的病因及发病机制	(251)
第三节	氧化应激与代谢综合征	(255)
第四节	代谢综合征的治疗	(260)
第九章	氧化应激与高血压病	(265)
第一节	高血压病概述	(265)
第二节	高血压病的发病机制	(265)
第三节	氧化应激在高血压病发病机制中的作用	(269)
第四节	抗氧化应激治疗高血压病	(286)

第十章	氧化应激与心力衰竭	(291)
第一节	心力衰竭的发病机制	(291)
第二节	氧化应激在心力衰竭中的作用	(298)
第三节	抗氧化剂在心力衰竭治疗中的应用	(311)
第十一章	氧化应激与心肌病	(324)
第一节	心肌病概述	(324)
第二节	氧化应激在心肌病发病中的作用	(341)
第三节	心肌病的抗氧化治疗	(348)
第十二章	氧化应激与房颤	(356)
第一节	房颤概述	(356)
第二节	氧化应激在心房颤动发病中的作用	(360)
第三节	抗氧化剂在心房颤动治疗中的应用	(364)
第十三章	氧化应激和衰老	(370)
第一节	衰老理论的发展过程	(370)
第二节	氧化应激衰老理论	(375)
第三节	自由基/氧化应激理论的缺陷与发展方向	(395)
第四节	抗氧化治疗与细胞衰老	(398)

第一章 概 论

第一节 氧化应激研究发展史

一、氧化应激的概念

(一) 氧自由基及活性氧

自由基(free radical, FR)是指单独存在的、具有不配对价电子的离子、原子、分子基团。活性氧(reactive oxidative species, ROS)是指氧的某些代谢产物和一些反应的含氧产物,其特点是含有氧,化学性质较氧(基态氧)活泼。活性氧中的一些是自由基,其不配对的电子位于氧,称氧自由基;另一些则是非自由基的含氧化物,非自由基活性氧的特点是可以自由基反应中产生,同时还可以直接或间接地触发自由基反应。从化学的活泼性来说,氧自由基多少与活性氧同义,但也有例外,如基线态氧虽是双自由基,但其化学性质并不很活泼,不属于活性氧;激发态的分子氧如单线态氧虽不是自由基,但其活性要比双自由基基态氧大得多,因此单线态氧和一些处于激发态的含氧有机物,如激发态羰基化合物和二氧化乙烷,以及臭氧等也都属于具有生物学意义的活性氧种。

在生命活动的氧化代谢过程中会不断地产生各种氧自由基(oxygen derived free radicals, OFR),其中超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($OH^{\cdot}$)和脂自由基($ROO^{\cdot}$)是三种具有代表性的自由基。 $O_2^{\cdot-}$ 形成最早,而 $OH^{\cdot}$ 作用最强。 $OH^{\cdot}$ 是一个氧化能力很强的自由基,可以发生电子转移,夺取氧原子和羟基化等反应,能使糖类、氨基酸、蛋白质、核酸和脂类等发生氧化,遭受损伤与破坏, $OH^{\cdot}$ 与衰老、肿瘤、辐射损伤和细胞吞噬作用有关。 $O_2^{\cdot-}$ 不仅自身具有毒性,而且可以经过一系列反应生成其他氧自由基,进一步对生物体产生损伤作用。

自由基有三个明显的特点:一是反应性强,大多数自由基都很活泼,反应性很强,易生成稳定物质;二是具有顺磁性,未成对电子都有自旋磁矩,这就是电子顺磁共振(ESR)技术的理论依据;三是寿命短,大多数自由基反应性强,寿命短。因此,近年来在基础医学、临床医学、预防医学、药学等领域,对氧自由基开展了广泛的研究工作。

(二) 氧化应激

1. 定义

适量的 OFR 作为一种第二信使,可以调节转录因子、细胞生长、凋亡基因表达及细胞黏附等生理过程。但当体内活性分子如 OFR 产生过多和(或)清除减少,造成体内活性氧类生成与抗氧化防御之间的平衡紊乱即为氧化应激(oxidation stress)。

2. 氧化应激的特点

①氧化应激属于应激反应的范畴;②活性氧是氧化应激的应激原,属化学性应激原;③活性氧常与其他应激原交织在一起,形成复合型应激原,例如大面积烧伤时疼痛、感染、精神刺激等可先后或同时与活性氧组成复合型应激原;④氧化应激具有普通应激反应的基本属

性,即损伤与抗损伤作用。

二、氧化应激理论的发展历史

氧化应激的概念最早源于人类对衰老的认识。1956 年英国学者 Harmna 首次提出自由基衰老学说,该学说认为自由基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。1968 年,McCord 和 Fridovich 报道了超氧化物歧化酶(SOD)抗氧化的生物学作用,从而开创了自由基生物学的新篇章。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。纵观自由基的发展历史,从自由基被发现到现在,概括说来,其研究经历了以下几个重要阶段(图 1-1)。

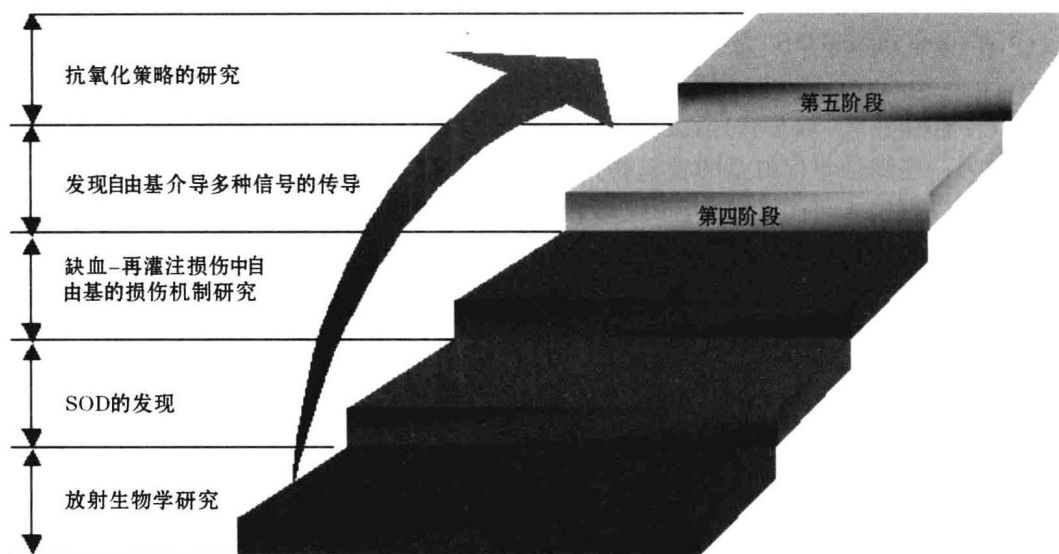


图 1-1 氧化应激研究的发展阶段

第一阶段:放射生物学研究,是最早纳入自由基生物学研究的。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、最直接的自由基活性作用证据。

第二阶段:SOD 的发现。1968 年,McCord 和 Fridovich 从牛血中分离提纯了能够清除超氧阴离子自由基的 SOD,并测定了其相关的生物学作用,这一成果是自由基生物学发展史上的一个重要里程碑。

第三阶段:缺血-再灌注损伤中自由基的损伤机制研究。1972 年,Demopoulos 首先发现,自由基对内皮细胞的损伤在脑缺血中起重要作用,1979 年,Pulsinelli 系统地提出了自由基学说,从而达到了自由基生物学的一个高峰,也使大家认为,使用维生素等抗氧化物质可能是治疗疾病的有效途径。

第四阶段:发现自由基介导了多种信号的传导。之前,大家关注的重点是自由基损伤的效应,伴随着 Robert Furchgott、Louis Ignarro、Ferid Murad 对 NO 的研究,人们认识到自由基是生物体内的重要的信息分子,从而认识到自由基的“双重作用”,三位科学家也因此获得了 1998 年

的诺贝尔生理学和医学奖。

第五阶段:抗氧化策略的研究。目前,研究证实自由基与许多疾病有关,特别是自由基的氧化作用在疾病的发生发展过程中具有重要的作用,因而如何拮抗自由基的氧化作用成为人们关注的热点,即特异性抗氧化和内源性抗氧化。特异性抗氧化是用比较特异的抗氧化物质来阻断自由基对机体的损伤效应,保留其对机体有利的一面。例如依达拉奉,就是一个典型代表。另一个方面就是体内内源性抗氧化系统的研究,如硫氧化还原蛋白、GSH 合成等,这些物质是体内抗氧化最有效的系统,不需要补充任何抗氧化物质,就可以发挥作用,而且不会造成过度抗氧化。许多天然化合物能激动这个途径,如萝卜硫素、姜黄素等,作用很强。目前证明,这些物质能十分有效的抗癌和抗氧化、抗衰老。

第二节 氧化应激状态的产生过程

一、氧化应激状态产生原因

引起氧化应激的活性氧或自由基,可以是体内代谢产生的,也可以是外环境因素对机体作用所致。引起的氧化应激可以是局部器官的,也可以是全身的。引起氧化应激的常见原因见下述。

(一)物理性因素

1. 电离辐射

高能电磁波 X 射线、 γ 射线和微粒辐射(如 α 、 β 、中子等粒子)使机体多种分子受到电离辐射的作用后直接吸收辐射能量,使分子发生电离、激发和化学键断裂等化学反应,产生大量活性氧簇及其他以硫、碳、氮为中心的自由基。如高能射线照射后 H_2O 均裂时形成的 $\cdot OH$ 能引起机体损伤,放疗时照射肿瘤病人癌组织,受照射部位形成的 $\cdot OH$ 杀伤肿瘤细胞为放疗的作用机制之一。

2. 光照射

一定波长的光照射,可使暴露于光照部位内的某些成分(光敏物)处于激发态并产生 $O_2\cdot$,从而引起氧化损伤。如眼睛视网膜杆状细胞中富含视黄醛,暴露在亮光下产生 $O_2\cdot$,并与杆状细胞外段细胞膜中的多价不饱和脂肪酸作用而造成视网膜损伤;培养细胞暴露于强光下引起线粒体损伤,这与线粒体内含色素的酶(细胞色素氧化酶)和含核黄素的黄素蛋白有关,色素和核黄素在强光照射下形成 $O_2\cdot$,进一步引起线粒体损伤;蓝光照射可使皮肤中的胆红素产生 $O_2\cdot$,并使胆红素本身被破坏或易溶于水,临床上以蓝光照射治疗新生儿溶血性黄疸和防止脑组织损伤(核黄疸)的发生。

3. 高温烧伤

高温造成组织受损,形成焦痂和水疱,焦痂内含有组织变性、分解时形成的自由基可造成局部及远部组织的脂质过氧化反应,而水疱液中富含次黄嘌呤(约为血液浓度的 70 倍)为氧自由基的形成提供了充足的底物。

(二)化学性因素

1. 药物

抗霉素 A(antimycin A)、氯霉素、非那西汀、胍类药物可通过不同途径产生大量活性氧簇

而引起氧化应激。

(1) 抗霉素 A: 可使线粒体呼吸链复合物 II 的活性降低, 阻断呼吸链电子传递和 ATP 生成, 使线粒体内 $O_2\cdot$ 的生成增加。

(2) 氯霉素: 是线粒体蛋白合成抑制剂, 可抑制多种细胞色素氧化酶的合成而影响呼吸链多个部位的电子传递, 使线粒体内 $O_2\cdot$ 的生成增多; 氯霉素是一种硝基化合物, 在体内能形成硝基阴离子自由基而引起细胞损伤。

(3) 醋氨酚 (扑热息痛) 和非那西汀: 两药为解热镇痛药, 口服后, 非那西汀在肝细胞内脱去乙基而转化为醋氨酚。大剂量服用这类药物可以引起严重的急性毒性作用, 如肝坏死和肾损伤, 氧化应激参与其发病机制。醋氨酚通过细胞色素 P450 系统形成醌亚胺, 后者通过以下方式引起氧化应激: ①与 $-SH$ 结合, 大量消耗还原型谷胱甘肽 (GSH) 而导致机体的抗氧化能力下降; ②使抗氧化酶的 $-SH$ 氧化, 酶的活性降低; ③与半醌自由基结合形成氧化还原环, 不断产生 $O_2\cdot$ 。

(4) 肼类药物: 异烟肼、肼苯达嗪、乙酰苯肼等是一类含偶氮基因 (肼 H_2N-NH_2) 的药物, 能从 NADPH- 黄素蛋白接受一个电子而形成偶氮阴离子自由基, 然后与 O_2 进一步反应生成 $O_2\cdot$ 和 H_2O_2 。

2. 化学毒物

(1) 四氯化碳 (CCl_4): 是一种有机溶剂, 用于服装干洗。急性 CCl_4 中毒可引起急性肝功能衰竭和肾衰竭。 CCl_4 受微粒体细胞色素 P450 还原酶系统单电子还原生成三氯甲烷自由基 ($CCl_3\cdot$), 后者可迅速与 O_2 反应生成作用更强的三氯甲烷过氧基 ($CCl_3O_2\cdot$), 这两种自由基均可引起脂质过氧化反应。

(2) 除莠剂: 百草枯、杀草快为双吡啶化合物, 能通过 NADPH- 黄素蛋白还原酶催化生成自由基中间体, 这些中间体自由基都能作为氧的单电子传递体, 使 O_2 成为 $O_2\cdot$ 。

(3) 吸烟时烟雾中含有大量以氧和碳为基础的自由基, 据测定每口烟雾中约含 2×10^{15} 个自由基。烟雾中所含的大量不活泼的 NO 可缓慢氧化为 NO_2 , 并与烟雾中的烃和二烯类作用产生烷自由基和过氧化烷自由基。香烟烟雾可激活肺组织中的中性粒细胞和巨噬细胞, 使细胞释放大量的 $O_2\cdot$ 和 $\cdot OH$ 。这些自由基可氧化 α_1 - 抗胰蛋白酶活性部位的甲硫氨酸残基, 使之灭活, 丧失抑制中性粒细胞释放的活性蛋白酶的作用, 从而使吸烟者除患有慢性支气管炎外, 还易发生肺气肿。

(三) 营养因素

1. 维生素缺乏

维生素 A、维生素 E、维生素 C 都具有清除氧自由基的能力, 当其缺乏时可直接引起机体抗氧化能力下降。

2. 微量元素缺乏

硒、锰、锌、铜都是合成抗氧化酶的重要组成成分。硒是谷胱甘肽过氧化物酶的组成成分, 即 $SeGSHPx$, 参与 GSH 清除 H_2O_2 、过氧化脂质和某些自由基的作用。超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种金属蛋白, 可以使 $O_2\cdot$ 歧化生成 H_2O_2 , 再在细胞过氧化氢酶 (CAT) 的作用下消除 H_2O_2 。哺乳类动物细胞中含有两种 SOD, 即胞浆中的 Cu-ZnSOD 和线粒体中的 Mn-SOD, 铜、锌、锰的缺乏可影响相应 SOD 的活性, 降低了清除 H_2O_2 、 $\cdot OH$ 的前身 $O_2\cdot$ 的作用, 使细胞易受自由基的损伤。

3. 营养不良

代谢物不足或摄食障碍,特别是蛋白质的不足,可直接影响抗氧化酶的合物。

4. 乙醇

乙醇虽能在体内代谢、氧化供能,但不是机体所必需的营养成分。许多人爱饮用含酒精的饮料,啤酒、黄酒中乙醇含量较低,高度白酒中含量可达 50%~60%。长期过量饮酒可引起营养不良,影响和抑制维生素 B₁ 的吸收和在肝脏的贮存,影响磷脂的合成,影响肝细胞对脂肪酸的利用,导致高三酰甘油血症和脂肪肝。乙醇的代谢产物乙醛可干扰线粒体呼吸链电子传递和氧化磷酸化通过黄嘌呤氧化酶的作用而产生超氧阴离子(图 1-2),进而使细胞膜脱质过氧化而细胞受损;乙醛还可与肝细胞的多种成分结合形成新抗原和产生相应抗体。这些作用可引起肝细胞损伤和酒精性肝炎。长期过量饮酒可导致酒精性肝硬化。

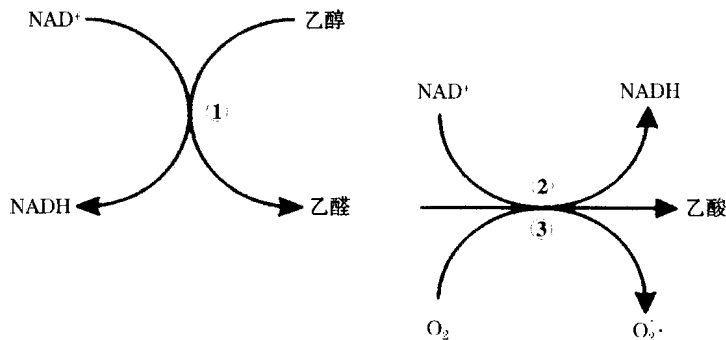


图 1-2 乙醇代谢产生 $O_2^{\cdot-}$ 的反应过程

注:①:乙醇脱氢酶;②乙醛脱氢酶;③黄嘌呤氧化酶

二、氧化应激产生途径

活性氧类(reactive oxygen species, ROS)包括单线态氧、超氧化物、过氧化物、羟自由基和次氯酸等,其共同特点是含有被不完全单电子还原的氧原子。生物体内的 ROS 主要来源于线粒体的氧化磷酸化作用。由于含有未配对电子,ROS 极易与生物大分子反应,不仅能破坏多肽链中的功能性半胱氨酸,抑制多种蛋白激酶的活性,而且能激活 MAPK 等信号通路,在细胞信号转导网络中占据着重要地位(图 1-3)。

ROS 的信号转导作用有两大特点。

一是正反馈。例如,ROS 可直接激活 Ras-Raf-MEK1/2-Erk1/2 通路,并通过 Erk1/2-GATA6 通路上调转录蛋白 GATA-6 的表达,从而促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-1(nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase-1, Nox-1)的转录,而 Nox-1 又促进 ROS 生成。类似地,ROS 还可激活 p38MAPK-PRAK-p53 通路,并通过 p53 上调神经胶质瘤发病相关蛋白(Glioma patho-genesis-related protein1, GLIPR1)的表达,而 GLIPR1 又可促进 ROS 生成。

二是作用靶点众多。以 p38MAPK-PRAK-p53 为例,除了直接激活 p38 MAPK 上游的 MINK-MKK3/6-p38MAPK 通路外,ROS 还可促进 p38 抑制剂 T-cad 的表达及 p53 激活剂 seladin-1 与 p53 的结合。另外,ROS 对调节细胞增殖转化的 Ras 通路和调节细胞凋亡的 MINK 通路同时有促进作用,这更增加了其介导的生物效应的多样性和易变性。

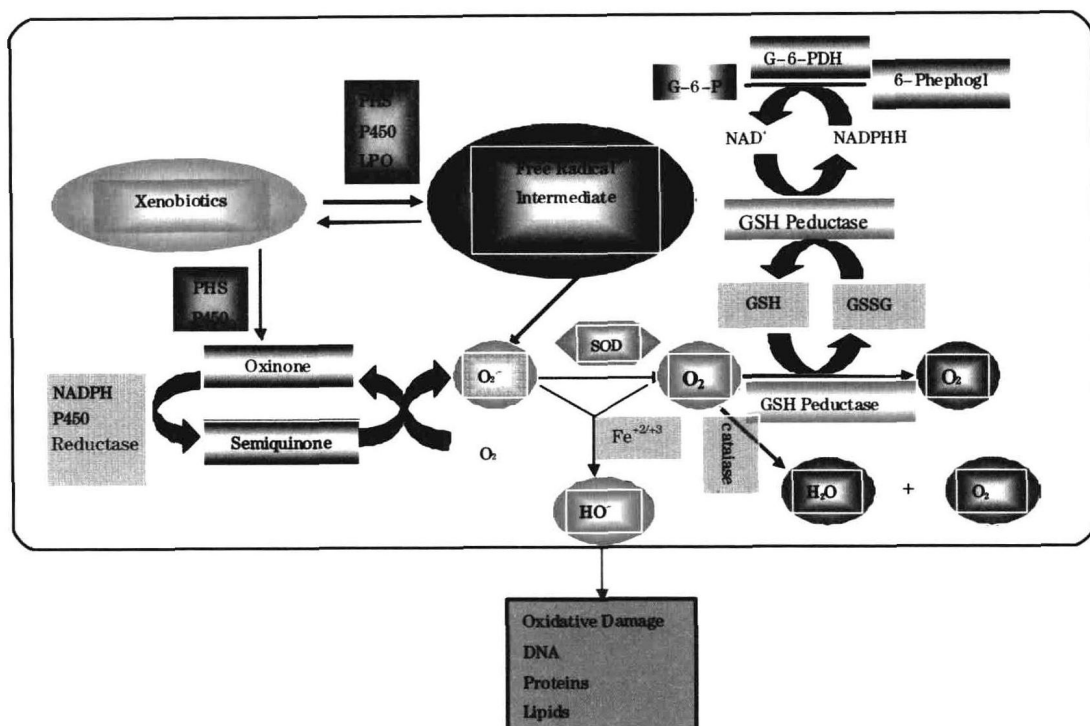


图 1-3 氧化应激产生途径

第三节 氧化应激的生物学意义

正常情况下,机体产生的自由基在抗菌、消炎和抑制肿瘤等方面有重要意义。但是,ROS 因为较强的氧化活性而具有损伤细胞结构、脂质过氧化等作用,它可产生于许多疾病的发生过程并促进疾病的发展。

一、生理学意义

在生理情况下,自由基为机体正常物质代谢的组成部分,是维持多种重要生理功能的物质基础,并且自由基为机体正常物质代谢的组成部分,是维持多种重要生理功能的物质基础。常见的自由基的生理功能如下。

1. 自由基的防御作用

自由基在吞噬细胞杀灭、清除病原微生物的过程中有重要作用。中性粒细胞在吞噬病原体的过程中通过多条反应途径,产生活性氧簇来杀灭病原体。如中性粒细胞髓过氧化物酶可使 H₂O₂ 和 Cl⁻ 反应产生次氯酸(ClO⁻),再与 H₂O₂ 反应生成[·]O₂,[·]O₂是杀菌的主要成分;中性粒细胞在吞噬微生物的过程中发生呼吸爆发,呼吸爆发时,粒细胞的 NAD(P)H 氧化酶使 NAD(P)H 提供电子给 O₂形成大量 O₂⁻,继而形成 H₂O₂、OH· 和[·]O₂,杀灭吞噬的细菌;NAD(P)H 氧化酶以跨膜方式存在于细胞膜上,产生 O₂⁻ 的功能部位位于胞膜外,而接受电子的功

能部位位于胞膜内,当细菌被吞噬,胞膜内凹形成吞噬小体时,胞膜外层成为吞噬小体的内层,而原来的胞膜内层成为吞噬小体的外层,这样产生的 $O_2\cdot$ 将全部释放在吞噬小体内,在局部形成高浓度的活性氧簇,有利于杀灭细菌,同时也避免了活性氧簇外漏伤及细胞其他亚显微结构。

2. 自由基杀伤癌细胞的作用

体内多种免疫细胞具有杀伤癌细胞的作用,其机制与活性氧簇有关。例如自然杀伤细胞(NK 细胞)是机体免疫监视的第一线,其与肿瘤细胞共同孵育可引起癌细胞崩解,如加入 SOD,可降低这种崩解,提示此杀伤癌细胞的作用与 $O_2\cdot$ 有关;粒细胞也有类似的通过活性氧簇杀伤癌细胞的作用;巨噬细胞受到佛波酯(PMA)刺激后释放大量的 H_2O_2 ,同时癌细胞发生崩解。

3. 自由基的解毒作用

有毒的化学物质在肝细胞光面内质网上细胞色素 P450 的作用下,与 NADPH 和 O_2 相互作用,氧被激活,把氧原子插入有毒化学物质的分子内,使其发生羟化,从而降低了毒性、增加了极性,易于随胆汁、尿液排出体外。

4. 自由基参与激素合成

甲状腺滤泡内甲状腺激素的合成与活性氧簇有关。被主动运入甲状腺的碘离子(I^-)不能碘化甲状腺球蛋白(Tg)的酪氨酸,需在甲状腺滤泡上皮细胞的顶部(滤泡腔面)由其线粒体提供 H_2O_2 ,并在细胞膜上的甲状腺过氧化物酶(TPO)的催化下, I^- 被氧化而形成活性碘(有学者认为活性碘是一种自由基),使滤泡腔内的 Tg 上的酪氨酸碘化而形成一碘酪氨酸(MIT)和二碘酪氨酸(DIT)(两者为无生物活性的甲状腺激素前体),此为以后在 Tg 上 DIT 耦联成甲状腺激素(T_4 、 T_3)的基础。促甲状腺激素(TSH)可通过刺激甲状腺滤泡上皮细胞线粒体 H_2O_2 的产生、提高 Tg 上酪氨酸的碘化反应而增加甲状腺激素的产量。

5. 参与氧化还原信号系统

NADPH 氧化酶是活性氧簇极其重要的来源。NADPH 氧化酶的七种同工酶,又被称为 Noxs(NAPDH oxidases),呈细胞特异性和组织特异性表达。这些氧化酶被认为与许多功能有关,这是因为它们的激活被严格调控(如被神经激素、生长因子及机械性刺激激活),且与不同的下游信号通路特异性耦联。

二、病理学意义

氧自由基对细胞有损伤作用,活性氧簇(ROS)还有信号传导作用,它可以作为第二信使调节多条胞内信号通路和转录因子的活性,从而诱导细胞表型的改变,参与体内一些疾病的病理生理过程。

(一)炎症

炎症是具有血管系统的活体对损伤因子应激所发生的防御性反应。炎症的病理变化包括变质、渗出和增生;炎症的早期以变质和渗出为主,后期以增生为主;变质是损伤性过程,而渗出和增生常为抗损和修复过程。炎症部位的组织发生变性和坏死称为变质,这些变化既可以发生于器官或组织的实质细胞,也可以发生于间质;炎症部位组织的血管内液体成分、蛋白成分和细胞成分通过血管壁进入血管外的组织、体腔、体表和黏膜表面的过程称为渗出,渗出是炎症最具特征性的变化;炎症部位实质细胞和间质细胞的增生,与组织的修复、防御反应和某些病理变化有关。如前所述,活性氧簇或自由基对脂质的过氧化作用和生物膜的损伤,使蛋白质肽链断裂、交联而影响其功能或酶活性的丧失,对 DNA 的损伤可影响其复转、转录和翻译