维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第1期

心肌炎，病毒性，损伤，氧，游离基

(31)

90-93

氧自由基损伤与病毒性心肌炎

R542.210.2

第一医院内科 谢 扬 综述 悦邦复 审校

中图分类号 R542.21

病毒性心肌炎发病率逐年增高，发病机理未完全阐明，缺乏特异性治疗，公认为心肌病的前驱病[1,2]。近年来一些实验研究和临床观察说明，病毒性心肌炎的发生或病理过程与氧自由基（OFR）介导的心肌损伤有关，引起广大临床工作者的注意。本文就近年来文献中有关病毒性心肌炎OFR损伤机制的研究进展加以综述。

一、氧自由基生理和机体的抗氧化酶系统

OFR是机体内含氧化合物的共价键发生均裂时，生成的带有未配对电子的含氧原子或含氧分子。主要包括超氧化物阴离子自由基（$O_2^{\cdot-}$）、羟自由基（$\cdot OH$）和过氧化氢（H_2O_2）。其中$O_2^{\cdot-}$和H_2O_2可通过Haber—Weiss反应和Fenten反应迅速转化为毒性更大的$\cdot OH$[3]。

$$O_2^{\cdot-}+H_2O_2\longrightarrow O_2+OH^-+\cdot OH$$

（Haber—Weiss反应）

$$Fe^{2+}+H_2O_2\longrightarrow Fe^{3+}+OH^-+\cdot OH$$

（Fenton反应）

OFR最外层电子轨道上的未配对电子极不稳定，容易从其它分子中夺获一个电子（被还原）或失去一个电子（被氧化），而形成稳定的配对电子，故其化学性质特别活泼。生理状态下参与机体代谢的氧仅约5%经一价不完全还原即获得一个电子生成OFR，即：$O_2\xrightarrow{e^-}O_2^{\cdot-}$。其余大部分氧则经还原获得四个电子转变为水[3,4]。生成的OFR立即被机体内强大的抗氧化酶系统清除而不致引发生物膜的脂质过氧化反应而造成细胞损害。

机体的抗氧化酶保护系统主要包括超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH—Px）和过氧化氢酶（CAT）[3]。SOD存在铜锌超氧化物歧化酶（CuZnSOD）和锰超氧化物歧化酶（MnSOD）两种同工酶，SOD可使$O_2^{\cdot-}$发生歧化反应生成H_2O_2，作为OFR清除的第一反应过程，使之不能转化为$\cdot OH$。GSH—Px分硒依赖性和非硒依赖性两种，其功能是催化H_2O_2还原生成H_2O。CAT也是催化H_2O_2转化为H_2O和O_2。其中GSH—Px还可将过氧化脂质（LOOH）还原成无毒性的羟基化合物（LOH）和H_2O，从而解除过氧化脂质的细胞毒性作用[3~5]。以上反应式分别为：

$$O_2^{\cdot-}+H^+\xrightarrow{SOD}O_2+H_2O_2$$

$$H_2O_2+GSH\xrightarrow{GSH\text{-}Px}H_2O+GSSG$$

$$LOOH+GSH\xrightarrow{GSH\text{-}Px}LOH+H_2O+GSSG$$

$$H_2O_2\xrightarrow{CAT}O_2+H_2O$$

抗氧化酶在机体中分布广泛，不但可以协同清除OFR，阻断OFR对机体的损伤，同时相互间还起着保护作用。$O_2^{\cdot-}$能灭活CAT和GSH—Px，而SOD能使$O_2^{\cdot-}$歧化生成H_2O_2，H_2O_2能灭活CuZnSOD，而GSH

维普资讯 http://www.cqvip.com

—Px和CAT则能催化H_2O_2生成水和O_2。因此，SOD保护GSH—Px和CAT免受O_2^-的灭活，同时CAT和GSH—Px保护CuZn SOD不被H_2O_2灭活[3,6]。在这相互保护系统中，任一酶的减少或活性降低，将导致整个抗氧化酶系统功能受损。

值得注意的是机体内无特异性的•OH清除酶，而•OH是脂质过氧化反应的主要引发剂。防止•OH的生成具有特别重要的意义[7,8]。

二、病毒性心肌炎OFR生成和抗氧化酶的变化

(一) OFR生成异常增加

病毒性心肌炎病变过程中，心肌细胞内外的OFR均增多，但其增多的途径和机制不同。

1. 心肌细胞外OFR增加

心肌炎性反应过程中，补体被缴活产生大量的补体C_3片段，同时细胞脂质膜上的花生四烯酸经前列腺素合成酶或脂质氧化酶的作用，生成白三烯。C_3和白三烯是炎性细胞的强力趋化因子，吸引中性白细胞、单核细胞和淋巴细胞向炎症病灶中浸润并缴活这些炎性细胞[8]。被缴活的炎性细胞最明显的生化改变是爆发性的增加氧的消耗，在与脂膜结合的NADPH氧化酶催化下，O_2从NADPH获得一个电子（单电子还原）生成O_2^-（$O_2 + NADPH \xrightarrow{NADPH\text{-}氧化酶} O_2^- + NADP^+ + H^+$）[8,10~12]。炎性细胞抑制剂能有效地降低OFR的产生[13]。炎性细胞中富含SOD，在其发生呼吸爆发生成O_2^-的同时，生成的O_2^-立即被SOD歧化转变为H_2O_2，在铁离子催化下O_2^-与H_2O_2作用迅速生成大量的•OH[11,12]。

心肌炎性病灶中耗氧增加和酸性代谢产物积聚，大量消耗ATP，使Ca^{2+}泵活性降低，Ca^{2+}大量内流缴活钙依赖性蛋白酶，促使黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶，后者通过氧化ATP的分解产物次黄嘌呤而产生大量的O_2^-[8,14~16]。

2. 心肌细胞内OFR增加

由于炎性反应，心肌细胞内缺氧，pH值降低，使线粒体内呼吸链的细胞色素氧化酶功能被抑制，还原型辅酶Ⅰ（NADH）不能被充分氧化，造成NADH积聚。NADH是电子的有效供体，可使O_2发生一价还原，从而生成O_2^-[8,10,11]。

心肌细胞外产生的O_2^-和H_2O_2可通过心肌细胞膜上的阴离子通道和扩散作用进入心肌细胞，这可能是心肌细胞内OFR增多的主要原因。

(二) 抗氧化酶清除能力减弱

机体不同组织的抗氧化能力不同，心肌组织SOD和CAT含量较其它组织低，故心肌对OFR的毒性作用更敏感。

心肌炎性反应对抗氧化酶的损害机制可能是：①炎症反应使心肌耗氧增加，供血相对不足，心肌细胞内酸性物质增多，细胞内环境的pH值降低，使抗氧化酶失活[7]。②由于心肌组织本身SOD含量少，更难使增加的O_2^-充分歧化为H_2O_2而导致O_2^-的大量积聚，O_2^-能灭活CAT和GSH—Px，从而使抗氧化酶之间的保护功能失调，这种破坏是毁灭性的，可能是削弱心肌抗氧化酶功能的主要因素[9,17]。③OFR的大量增加，消耗掉一部分抗氧化酶也是其活力降低的原因之一。

三、病毒性心肌炎OFR介导的脂质过氧化损伤

病毒性心肌炎过程中，增加的OFR主要通过引发脂质过氧化反应损伤心肌[8,18]。OFR引发的脂质过氧化反应的机制可归纳为三个方面。

1. OFR的引发作用[8,6] 心肌细胞膜和亚细胞器的膜结构由于其磷脂双分子层中富含多不饱和脂肪酸（PUFA），PUFA上的碳氢键键能较小，处于部分活化状态，易于发生均裂，故容易遭受OFR攻击。•OH

维普资讯 http://www.cqvip.com

首先从膜磷脂PUFA上抽提一个氢，生成脂自由基（L•），然后L•与氧反应生成脂过氧基（LOO•），LOO•再从PUFA分子侧链上抽提一个氢，生成脂质过氧化物（L-COH），同时又生成新的L•。

$$\bullet OH + LH \longrightarrow L\bullet + H_2O$$
$$L\bullet + O_2 \longrightarrow LOO\bullet$$
$$LOO\bullet + LH \longrightarrow LOOH + L\bullet$$

2、链式和链式支链反应的传播扩增作用[3,4] 生成的LOOH在体内金属络合物如血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素和ATP等低分子铁络合物的作用下可发生均裂，使LOOH的共价键断裂生成烷自由基（LO•）或LOO•，反应式为：

$$Fe^{2+} + LOOH \longrightarrow Fe^{3+} + LO\bullet + OH^-$$
$$Fe^{3+} + LOOH \longrightarrow Fe^{2+} + LOO\bullet + H_3O^+$$

新生成的LO•较LOO•更活泼，两者可进一步引发自由基反应，尤其可以引发不断生成LOOH的自由基链式和链式支链反应。因此，•OH不但可以引发PUFA的脂质过氧化反应而损伤心肌，而且能通过脂质过氧化反应的分解产物使OFR的损伤效应倍增。

3、自由基相互反应的终止作用[19] 上述链式反应中生成的L•、LOO•以及LOOH均裂生成的LO•和LOO•，除可继续引发过氧化反应外，同时也能相互以共价键方式结合形成稳定的非自由基产物，反应式为：

$$L\bullet + L\bullet \longrightarrow L-L$$
$$LOO\bullet + LOO\bullet \longrightarrow LOOL + O_2$$
$$L\bullet + LOO\bullet \longrightarrow LOOL$$

OFR通过脂质过氧化反应损伤心肌细胞，其结果可能导致：①增大心肌细胞膜的流动性和通透性，严重时可使细胞破裂[3,20-22]。②溶酶体释放蛋白水解酶，促使心肌细胞自溶[21]。③心肌细胞内C_a^{2+}过负荷，兴奋收缩脱偶联，心肌收缩力降低[8,23]。④由于心肌细胞膜透性的改变，细胞内外电解质转运失衡，加上OFR本身负电荷的干扰，心肌电稳定性降低，易于发生心律失常[15,24,25]。

迄今，病毒性心肌炎OFR损伤的研究仍处于萌芽阶段，研究结果虽显示病毒性心肌炎与OFR介导的脂质过氧化损伤密切相关，但还有许多问题有待阐明，如①病毒感染与OFR增多有无直接关系。②OFR除介导脂质过氧化损伤心肌外，有无其它损伤途径。③病毒性心肌炎的脂质过氧化损伤与其它疾病的脂质过氧化损伤有无内在区别等。因此需要继续深入进行基础和临床研究，探讨病毒性心肌炎与OFR损伤的内在联系，提出有针对性的防治措施。

参考文献

[1] Hofschneider PH, et al. J Stuct Biol 1990; 104:32

[2] Bowles NE, et al. Circulation 1989; 80:1128

[3] Thompson JA, et al. Prog Cardiovasc Dis 1986; 28:449

[4] Bulkley GB, et al. Surgery 1983; 94(3):407

[5] Barta E. Physiolcgia Bohemoslovaca 1989; 38:385

[6] McCord JM, et al. Free Radic Biol Med 1988; 4:9

[7] Menasche P, et al. Ann Thorac Surg 1989; 47:939

[8] Belli R, et al. Circulation 1987; 76:458

[9] Babior BM, et al. J Clin Invest 1984; 73:599

[10] Bellavite P. Free Radic Biol Med 1988; 4:225

[11] Lucchesi BR. Fed Proc 1987; 46:63

[12] Babion BM. J Clin Invest 1984; 73:599

[13] Litt MR, et al. Circulation 1989; 6:1916

[14] Dimney JM, et al. J Mol Cell Cardiol 1988; 20:55

[15] kloner RA, et al. Circulation 1989; 80:1115

维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第1期

硒抗乳腺癌的作用机制

第一医院普外科 汪康莹 综述 吴凯南 审校

中图分类号 R737.9

本世纪四十年代开始探讨微量元素硒与癌的关系。资料表明，硒与乳腺癌有密切关系。实验证实，硒有某种对抗乳腺癌的作用。本文对有关硒抗乳腺癌的作用机制作一综述。

硒在实验性乳房肿瘤发生发展过程中抑制肿瘤作用的研究在八十年代初期已深入开展，以下观点基本得到公认。

硒能抑制C_3H鼠自发性及实验性乳腺癌的发生。硒量增加，肿瘤发生延迟，发病率降低，癌灶数减少[1]。硒主要对实验性肿瘤早期起抑制作用，对已癌变的细胞抑制作用很小。故在肿瘤增殖期补硒，保护作用降低[2]。这种对乳腺癌早期的抑制作用是可逆转的。要获得最大的保护作用必须持续补硒，并且补硒量应大于肿瘤生长的适宜水平[3]。

硒在营养水平（0.5ppm）和非毒性高水平（2.0ppm）状态均可抑制由二甲基苯并蒽（DMBA）诱发的乳腺癌发生过程。当补硒量超过1.0ppm，虽然癌灶数目明显减少，但出现慢性硒中毒表现。

一些学者通过实验比较无机硒和有机硒的抗癌作用，认为无机硒对降低癌症发病率及癌灶数目比有机硒（硒蛋氨酸、硒胱氨酸）更明显，且毒性作用低；[5]另外观察到苄氨硒氰酸盐和硒谷胱甘肽在延长肿瘤潜伏期、减少肿瘤的发病率，以及对肿瘤早期和增殖阶段的抑制作用都比无机硒（亚硒酸钠）更强；IP(1991)也发现，甲基化的硒化物是饮食中硒的主要代谢产物，其抗癌作用最强。他报道了硒甲基硒胱氨酸和二甲基氧化硒两种新的硒化合物在DMBA诱发大鼠乳腺癌中的抗癌作用。以亚硒酸钠和硒胱氨酸作为对照组，从抑癌效果看，硒甲基硒胱氨酸＞亚硒酸钠＞硒胱氨酸＞二甲基氧化硒。他认为：①凡能形成稳定状态甲基硒化物者，其抗癌作用最强。②硒氨基酸的抗癌作用弱是因为在其形成后，很快转变失效。其机制不清楚，可能是通过不规则途径与蛋白质结

[16] Cohen MV. Ann Inter Med 1989; 111:918
[17] Fridovich I. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:239
[18] McCord JM. N Engl J Med 1985; 3:159
[19] Aust SD, et al. Free Radical in Biology. Vol. V New York: Academic Press 1984; 1—28
[20] Otani H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 9:290
[21] Antonius, et al. ibid 1989, 80:158
[22] Ambresio G, et al. ibid 1987; 75:282
[23] Prasad K, et al. Am Heart J 1989; 117:1196
[24] Bernier M, et al. Circ Res 1986; 58:331
[25] Nojima J, et al. Circulation 1989; 79:143

（收稿日期 1992-03-04）