维普资讯 http://www.cqvip.com

硒谷胱甘肽过氧化酶 一种重要的含硒蛋白

核医学教研室 颜学光* 王鼎年

三十年前，Schwarz确立了硒的生物必需微量元素地位[1]，从此，对硒的研究开始了一个新纪元。以后的研究逐步揭示了硒对于哺乳动物[2-5]和人[6]的生理必需性，许多严重的综合症，如大鼠[3]和小鼠[2]的肝坏死，牛[4]和羊[5]的白肌病，人[6]的心肌病都可以由于缺硒而引起。至于硒与动物和人类肿瘤的关系，人们更是给予了广泛注意，进行了大量的流行病学[7]和实验室[8]的研究。硒与抗衰老、免疫等的密切关系也引起了不少学者的重视。

硒在体内具有多种形式[9]，包括与蛋白结合的硒（如硒谷胱甘肽过氧化酶，SeGPX)；小分子状态的硒(如三硫化硒)；酸挥发性的硒（如四甲基硒)；游离的硒离子。尽管绝大多数的硒都以蛋白结合的形式存在。含硒蛋白质也非常丰富多样[10]，但在哺乳动物中已知的需要硒的酶，还只有SeGPX一种[11]。目前所确立的硒的许多生化功能和生物学作用，大都是通过SeGPX中介的，也正因为如此，SeGPX是所有含硒蛋白质中唯一得到很好研究的对象。

早在1957年，硒的必需微量元素地位刚确立时，Mill就发表了最早的研究血中谷胱甘肽过氧化酶(GPX)的报告[12]。直到12年后，Rotruck终于发现[13]硒就是谷胱甘肽过氧化酶的活性中心，硒也正是通过SeGPX发挥其抗氧化等功能的。这个发现，使SeGPX的研究成为硒研究中的重要部分。以后，很多人对SeGPX的结构、性质、功能进行了多方面探索，现简述如下：

一、SeGPX的一般特性

目前，已经从多种动物和组织[14,15]中得到高度纯化的该酶，为从分子水平阐明该酶的生化功能和作用机理提供了条件。

SeGPX是由四条多肽链所组成[16]，每个亚单位式量为20,000左右，故全酶分子量约80,000，不同动物来源和不同组织来源的酶分子量有一定差异，[17]但这种差异并不大。每个亚单位含有一个硒原子，故全酶含有四个硒原子。硒是以硒代半胱氨酸的形式结合于多肽链上[7]并作为该酶的活性中心。

对该酶活性部分的化学性质进行的研究观察到[18]碘代乙酸盐能有选择地抑制被还原的该酶，这种抑制是由于卤代乙酸盐与酶蛋白结合硒的活性部分发生了作用所致。

一般认为[16]该酶在有巯基乙醇存在的条件下是稳定的，反之，则很容易失活。

关于该酶催化作用的动力学研究表明[19,20]SeGPX的催化作用为Ping—Pong机制，反应底物谷胱甘肽与酶的催化活性间存在着正协同关系，四个亚基中的一个和谷胱甘肽结合时将会引起其它亚基对底物的亲和

* 研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

力增加。

有关硒和SeGPX分布的研究指出，SeGPX结合的硒占体硒总量的1/3[9]，SeGPX多数是呈溶解状态的[21]。在含量最丰富的肝、肾、睾丸中大部分都与可溶性成分结合，也有少部分结合在细胞膜、线粒体、微粒体上。

二、SeGPX与体硒状态

既然硒是作为SeGPX的活性中心存在，故体硒状态明显影响着酶的活性；反过来，SeGPX活性的高低也可作为衡量体硒状态的指标[22]，并且具有测定简便；不受环境污染；测定结果代表活性的硒等优点。

1. **全血SeGPX活性** 全血酶活性只有在血硒少于0.1μg/ml[23]或红细胞硒少于0.14μg/ml[24]时才与体硒水平有密切的关系。但由于很多人群的血硒、红细胞硒都高于此值，故影响了全血SeGPX的实用价值。

2. **红细胞SeGPX活性** 由于硒仅在红细胞生成过程中才结合入其中的GPX上，而红细胞寿命往往较长，故一般认为红细胞SeGPX活性可反映体硒长期的营养状态，而对短期改变不敏感。

3. **血小板SeGPX活性** Levander等发现[25]由于血小板寿命短，对硒状态的改变反应迅速，因此血小板内的SeGPX活性的改变与硒的摄入情况呈几乎完全同步的关系。且血小板中不含血红蛋白，不产生对酶活性的干扰，所以血小板SeGPX活性是较全血和红细胞酶活性更良好的指标。

4. **肝SeGPX活性** 多数的研究都证实，肝组织中SeGPX对体硒的改变反应最敏感，甚至比肝硒水平的变化更显著、更迅速[26]。其缺点主要是在缺硒时，肝内非硒依赖性谷胱甘肽过氧化酶活性的升高可掩盖SeGPX的下降[27]，必须注意。

如用组织的SeGPX活性衡量体硒状态有其固有缺陷，就是在多数组织，SeGPX结合的是少部分硒[9]，难以反映总硒水平，且样品还存在酶失活的问题。

三、SeGPX的生化功能

SeGPX的生化功能主要是它中介硒的抗氧化作用。它在体内催化着如下反应[28]：

$$H_2O_2+2GSH \xrightarrow{SeGPX} GSSG+2H_2O$$

和：$$ROOH+2GSH \xrightarrow{SeGPX} GSSG+ROH+H_2O$$

由于SeGPX的作用，使组织中H_2O_2得以清除，从而，去除了脂质过氧化反应的适宜条件；另一方面，使有毒的过氧化物(ROOH)转化为无毒的羟基化合物(ROH)，使细胞免遭过氧化物的损伤和干扰，同时又阻断了自由基产生的脂质过氧化反应的连续进行。

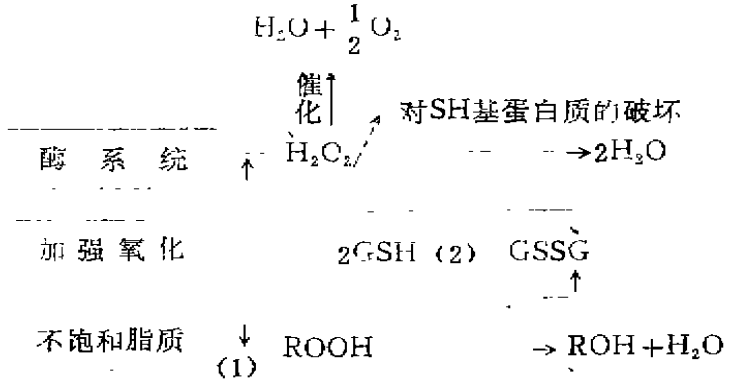
值得一提的是，在上述抗氧化作用上，SeGPX和Vit E产生相互协同效应。人们注意到用硒预防和治疗某些因Vit E缺乏而出现的病症，诸如肝坏死，渗出性素质等均有一定效果，说明二者在作用上具有某些联系。但二者抗氧化机理是不相同的[29]。Hoekstra[30]对二者相互协同的机制提出了假说：SeGPX能清除H_2O_2及脂类过氧化物(如ROOH)；而Vit E则能减少H_2O_2特别是脂类过氧化物的形式、模式如下页图

图中(1)是Vit E的阻止反应；(2)是SeGPX的催化反应。

用以上假说可说明二者之间相互依赖、相互协同、相互节省作用，但有些问题尚待解决。

总之，SeGPX的抗氧化功能作为必需微量元素硒最重要的生化功能，是硒的很多生物学作用（如抗癌、抗心脏病、抗衰老，促免疫）的生化基础，这已得到肯定和清楚的了解。

维普资讯 http://www.cqvip.com



四、SeGPX发挥的生物学作用

1. SeGPX与抗癌 硒可以抑制某些肿瘤生长，SeGPX有助于硒抑瘤作用的发挥，这已得到普遍确认[7,8]，但硒抑瘤的机理至今不清楚，其中SeGPX是否直接发挥抑制肿瘤的作用尚有争议，不过，至少有以下几方面研究和结论提示了SeGPX是硒发挥抑瘤作用的一个环节。

（1） Passwater认为[31]SeGPX能够通过抗氧化作用破坏体内的一些环氧化物，而后者是化学致癌物在体内形成的更为强烈的致突变剂。

（2） 近代关于自由基的学说认为[30]，体内多种多样的自由基是体内癌变的原因之一，因为它促使细胞膜氧化，从而使细胞膜变质，丧失吸收养分和排泄废物的能力，导致细胞畸变；或使蛋白质和DNA混乱地交叉联接，也导致畸变。SeGPX由于是一种自由基捕获剂，清除自由基，自然就能保护细胞，防止畸变产生。

（3） 通过改变细胞内GSH水平，影响着细胞增殖，抑制肿瘤生长。研究证实[31]，细胞内正常的GSH，GSSG水平，GSSG/GSH的比值是维系细胞正常功能所必需的。SeGPX能催化GSH→GSSG，从而影响细胞代谢和功能。Leboeuf[33]发现，给硒后，迅速引起肝细胞GSSG升高，GSSG/GSH比值升高，在体外肝细胞培养实验中也观察到同样变化[32]。与此同时，细胞的增殖周期受到影响，G_1期、S期、G_2期延长，以G_1期明显。基于以上结果，目前人们推测，细胞增殖周期被抑制（DNA合成率减低和细胞延迟进入S期），可能与细胞内谷胱甘肽水平变化存在某些联系[32,34]，而后者时刻受着SeGPX的影响。这可能是SeGPX抑瘤途径之一。

在很多人认为SeGPX在硒抑瘤作用中有重要地位的同时，也有学者通过研究认为[35]SeGPX活性的变化与硒抑瘤作用并无直接关系。

2. 促进免疫 SeGPX在机体免疫功能中发挥着如下重要作用。

SeGPX维持各种免疫细胞胞膜之稳定性。

SeGPX可还原白细胞三烯(Leukotriene)的前体物质，有助于白细胞三烯的生成，而后者具有强烈的化学趋化和化学促进活性，如果SeGPX活性降低(如缺硒)，白细胞三烯含量减低，将导致白细胞功能障碍。

SeGPX对多核中性粒细胞的功能也有重要影响，Serfass[41]和Boyne[42]在大鼠和牛身上都观察到，随着SeGPX活性降低、多核中性粒细胞的杀菌能力也大大降低。

3. 稳定细胞膜 SeGPX通过抗脂质过氧化而发挥稳定细胞的作用，用此可部分分解释硒缺乏时很多疾病的发生发展。如果用SeGPX的抑制剂（如碘乙酸盐）抑制该

维普资讯 http://www.cqvip.com

酶活性，则红细胞膜脂质过氧化速率增加，膜通透性增高，表现为K^+外漏出增多[31]，影响红细胞功能，严重者可引起溶血性贫血等。最近，有人在克山病病人身上也证实硒对红细胞膜的保护作用可通过SeGPX实现的[38]。对于扩张型心肌病，心肌梗塞[39]等多种心血管疾病也有证据说明与SeGPX活性降低，细胞破坏及增生有关。

4.抗衰老 脂褐质色素(Lipofuscin pigments)被普遍认为是一种衰老色素，在细胞内浓度随年龄增加。而它是一种不饱和脂质过氧化分解的产物，在vit E缺乏时升高，SeGPX中介的抗氧化作用可以减轻不饱和脂质的过氧化分解，并可以协同vit E的功能，因此，对于抗衰老有着积极的意义[40]。这方面的情况还有待进一步探索。

除此之外，SeGPX的活性与维持前列腺正常功能，防止前列腺萎缩，防治抗某些重金属中毒等均有积极意义。

综上所述，SeGPX作为一个重要的含硒酶，具有重要的生化功能，中介着硒的许多生物学作用，目前已有比较清楚的认识。随着人们对硒的更加重视和研究的深入，将进一步展示它的重要性。

参 考 文 献

[1] Schwarz K, et al. J Chem Soc 1957; 79:3292

[2] Dewitt WB, et al. Experimentia 1958; 14:28

[3] Schwarz K, et al. J Biol Chem 1960; 233:245

[4] Sharmon GAM. Vet Rec 1959; 71:658

[5] Muth OH. Science 1963; 128:1090

[6] Chen XG. Selenium in Biology & Medicine. Avi. 1981; 171

[7] Shamberger RJ, et al. Can Med Assoc J 1969; 100:682

[8] Schwarz GF, et al. Inorg Chem 1978; 8:387

[9] Hawkes WC, et al. Jour Inorg Biochem 1985; 23:77

[10] Hawkes WC, et al. Fed Proc 1983; 42:928

[11] Forstrom JW. Biochemistry 1978; 17:2639

[12] Mill GC. J Biol Chem 1957; 229:189

[13] Rotruck JT. Selenium in Biology & medicine. Avi. 1981; 11

[14] Awasthi YC. J Biol Chem 1975; 250:2144

[15] Nakamura W. Biochem Biophy Acta 1974; 358:251

[16] Floh L. FEBS Lett 1973; 32:132

[17] 顾学光 王鼎年.重庆医科大学学报 1989. 14(2):85

[18] Ledeustein R, et al. Selenium in Biology & Medicine. Avi 1981; 39

[19] 韩 玑.等.生物化学与生物物理学报 1986; 18(5):433

[20] Chiu DTY, et al. Biochem Biophy Acta 1976; 445:558

[21] Hawkes WC,et al. Jour Inorg Biochem 1985; 25:77

[22] Levander OA. Fed Proc 1985; 44:2579

[23] Thomson CD, et al. Br J Nutr 1977; 37:457

[24] Rea HM, et al. Br J Nutr 1978, 42:201

[25] Levander OA. J Nutr 1983; 113:55

[26] Haffman RA, et al. J Nutr 1974; 104:580

[27] Lawrence RA. J Nutr 1978; 118:211

[28] Chow CK, et al. J Nutr 1974; 104:444

[29] 周 致，等. 中国药理与毒理学杂志 1987; 1(4)3.3

[30] 徐辉碧，生物微量元素—硒 华中工学院出版社，武汉 1984; 99

[31] Kesower I S, et al. Int Rev Cytol 1978; 54:109

[32] Lebeouf RA. Fed Proc 1986; 44:7563

[33] Lebeouf RA, et al. Proc Soc Exp Biol Med 1986; 180:348

[34] Lebeouf RA, et al. Can Res 1986; 45

维普资讯 http://www.cqvip.com

髓外造血的影象学诊断

儿科医院放射科 李川宝 甘兰丰

髓外造血(EMH)是发生于骨髓腔以外部位的造血增生现象，是在造血器官不能维持机体所需足够数量的红细胞时的一种代偿机制。肝、脾是髓外造血最常见的部位，本文着重述及肝、脾以外的EMH。

发病情况

EMH可继发于多种疾病：1.慢性严重贫血，如地中海贫血中间型或重型[1-14]、镰状细胞性贫血[14,15]遗传性球形细胞增多症[17,15,16]等；2.骨髓增殖或取代性疾病，如真性红细胞增多症[17,22]、骨髓纤维化[17,18,22,23]、白血病[19,26]、淋巴瘤及恶性肿瘤转移[7]等。少数EMH发生于原因不明的髓样化生(AMM)[18,20,21]。其中以溶血性贫血多见，特别是地中海贫血。

一般认为肝、脾以外的EMH少见，国内很少报道。据国外文献报道其发生率并非太低。以胸内EMH肿块为例，至1983年已超过55例[13]；Papavasiliou复习该院45例地中海贫血病人胸片，发现5例具胸内EMH肿块，占11%[9]。此外还见到EMH发生于大脑镰、硬脑（脊）膜、纵隔、肋骨、心包、肺、淋巴结、甲状腺、胸腺、胸膜、腹膜、肠系膜、肠壁、阑尾、肾脏、肾上腺、乳腺、附睾的报道[7,8,14,18]。可以相信，EMH不是一种特别罕见的现象。

发生部位和X线表现

1.胸部 是最容易发现和报道最多的部位。

（1） 后纵隔：胸内EMH最好发的部位是后纵隔的脊柱旁。X线胸片的典型表现是，正位显示沿脊柱旁、常两侧对称分布的圆形或分叶状软组织肿块影。该肿块影密度均匀，无明显骨结构可见，常伴随肋骨后端膨大稀疏改变。如果EMH肿块不大，在正位一般见不到清楚的纵隔肿块，仅沿脊柱两侧显示浅淡的“晕影”。而在侧位片常可于后肋前方显示清晰的软组织肿块影，该肿块有时与膨大稀疏的后肋融为一体。

（2） 肋骨前端：是胸内EMH的第二好发部位，可发生于单个或数个肋骨。胸片表现为受累肋骨前端呈梭形或杵状膨大的软

:5496
[35] Horvath PM. Can Res 1983; 43:5335.
[36] Bryant RW, et al. Prostagandins 1979; 17:9
[37] 陈琦，等。生物化学杂志 1987; 3(2):113
[38] 杨福愉。生物化学与生物物理进展 1987(2):41
[39] 汪勇先。微量元素 1986(2):16
[40] Csallany AS, et al. Selenium in Biology & Medicine. Avi. 1981; 118
[41] Serfass RE, et al. Nature 1975; 225:64
[42] Boyne R, et al. J Comp Pathol 1979; 89:151