

氧自由基与反流性食管炎的研究进展

★ 郑琴 朱生梁 (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海 200437)

摘要:氧自由基是一类具有高度化学反应活性的含氧基团,过多的氧自由基可攻击脂肪酸、蛋白质、核酸,导致组织的损伤。许多研究表明氧自由基是反流性食管炎的食管粘膜损害的一个重要的因素,一些抗氧化剂可预防和治疗反流性食管炎。许多中药有很好的抗氧化作用,清除体内氧自由基,可防治和疾病。

关键词:氧自由基;反流性食管炎;中药;抗氧化

中图分类号:R **文献标识码:**A

反流性食管炎(Reflux Esophagitis, RE)是指由于胃和(或)十二指肠内容物反流至食管引起食管粘膜组织损害,反流物刺激食管粘膜,损伤食管粘膜,引起食管炎,甚至癌变。目前西医治疗反流性食管炎的主要药物是 H₂ 受体拮抗剂、质子泵抑制剂、促胃肠动力药等^[1],但是这些药物不能从根本上解决问题,一旦停药,症状就会反复。这些提示我们反流性食管炎还有其它的病理机制。许多研究表明反流性食管炎不仅与氧自由基有密切的关系,而且一些抗氧化剂可预防和治疗反流性食管炎。本文就氧自由基和反流性食管炎的研究作一综述。

1 氧自由基的概述

自由基是指在外层电子轨道含有 1 个或多个不配对电子的原子、原子团或分子,由氧分子衍生的自由基称为氧自由基^[2]。过多的氧自由基可攻击脂肪酸、蛋白质、核酸,导致组织的损伤。研究表明,自由基参与了 100 多种疾病的发病机理^[3]。当机体组织受到致炎因子攻击后,炎症局部趋化性物质使吞噬细胞(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)由血液向炎症局部迁移。吞噬细胞一旦辨认出异物,即发生呼吸爆发,表现为氧消耗增加,磷酸戊糖通路代谢活性增高和超氧阴离子(O₂⁻)等氧化代谢产物增多。过量的氧化代谢产物与机体的抗氧化系统失去平衡,即成为致病因子,攻击脂肪酸、蛋白质、核酸等,导致组织损伤。氧自由基攻击生物膜中多聚不饱和脂肪酸,激发连锁反应,形成一系列脂质过氧化产物(LPO)及其降解产物 丙二醛(MDA)等。LPO 进一步引起膜流动性降低、通透性增高、线粒体肿胀、溶酶体破坏和溶酶体酶释放,导致组织损伤,引起和加剧炎症反应^[2]。活性氧自由基还可通过以下途径介导细胞凋亡^[4]:(1)作用于核物质导致碱基修饰、碱基丢失、单链或双链 DNA 断裂、DNA 交联等而损伤 DNA;(2)调节钙离子浓度、活化有关酶类和活化转录因子等影响信号传导;(3)参与基因表达调控等。

2 抗氧化系统

机体自身抗氧化系统主要包括酶系清除系统和非酶系清除系统。酶系清除系统包括:超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽还原酶(GR)等,它们能清除 O₂⁻、H₂O₂、OH·等活性氧,最

大限度地保护粘膜。SOD 能迅速清除 O₂⁻,一方面减少 O₂⁻本身对细胞的损伤,另一方面减少氧还原三价铁的机会,降低二价铁的生成,减少 Fenton 反应产生 OH·。GSH-Px、GSTs 和 GR 与谷胱甘肽(GSH)协同作用,消除 H₂O₂ 和 OH·,终止脂质过氧化链式反应,并参与对氧化物质的解毒过程。非酶系清除系统主要是人体细胞内外的低分子还原物质,如维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽、β-胡萝卜素等。谷胱甘肽(GSH)氧化还原过程是细胞抗氧化最重要的途径之一。维生素 C、维生素 E、β-胡萝卜素等在防止膜脂质过氧化损伤中也有重要作用^[5]。

3 反流性食管炎与氧自由基

反流性食管炎是指胃及(或)十二指肠内容物逆流入食管引起的食管粘膜损伤,酸性反流性食管炎、胆汁反流性食管炎和混合性反流性食管炎都与氧自由基有关,混合反流引起的食管粘膜损伤最严重,与氧自由基的关系也最密切^[6-8]。研究报道反流性食管炎的食管粘膜的 LPO 含量水平较正常的食管粘膜高,SOD 含量却比正常的低,并且随着食管炎症程度的提高,LPO 含量水平逐渐升高,SOD 含量水平却逐渐降低^[6,9,10,11]。实验表明抗氧化剂能使反流性食管炎的病理组织学分值降低,可减少 MDA 的增加、GSH 的降低^[6,12,13]。但也有学者研究发现超氧阴离子与轻度的反流性食管炎关系不甚密切^[14]。还有学者研究发超氧化物歧化酶(SOD)能显著地减轻食管炎症程度,可是过氧化氢酶(CAT)却在减轻食管炎症程度方面只有一点点作用^[15,16]。

在氧化应激反应中,一些细胞因子可以激活或触发吞噬细胞释放自由基,一些自由基亦可刺激吞噬细胞释放某些细胞因子。肿瘤坏死因子(TNF)对中性粒细胞活性氧的生成有触发效应(priming effect),甚至可以直接引发吞噬细胞产生活性氧。氧自由基可诱导 TNF、IL-1 等细胞因子的释放,放大炎症反应,并且有研究表明,体内 TNF 的细胞毒性作用是通过刺激活性氧释放而实现的,抗氧化剂能够消除 TNF-α 的毒性^[17]。转录因子(NF-κB)是与氧化应激关系较密切的细胞信使分子,其被氧化应激或细胞因子激活后,可影响炎症因子基因的表达。Lee JS 等^[18]研究发现反流性食管炎组大鼠食管粘膜的 MDA 含量增高,并且转录因子 NF-κB 的活性提高;Hamaguchi M 等^[19]报道反流性食管炎等

大鼠食管粘膜的 TNF、MCP、MIP-1、IL-1 mRNA 的表达比正常组大鼠明显增加; Isomoto 等^[20]研究发现反流性食管炎食管粘膜 IL-8 和 NF- κ B 的表达增强。

4 中医药对氧自由基的影响

目前氧自由基清除剂有两大类:一是酯类,如 SOD、CAT、过氧化物酶(POD)、GSH-Px 等;二是抗氧化剂类,如维生素 A、C、E 及 β 胡萝卜素、巯基化合物中 GSH,以及钙拮抗剂如尼群地平、硝苯地平、维拉帕米、皮质激素、布洛芬、PGI₂、甘露醇等。这些人工合成的抗氧化剂往往具有毒副作用,并且多数价格较高,国内外学者因而普遍关注和重视中医药,试图从天然物质中寻找高效低毒的抗氧化剂。通过观察中药对 SOD 活性作用的研究表明,中药能通过提高机体内源性 SOD 活性,清除 OFR 对机体的损害,减少 LPO 和 MDA 的产生^[21]。中医药在氧自由基方面的研究已经比较成熟,许多中药都有抗氧化作用,其抗氧化活性成分主要有:黄酮类化合物、酚类化合物、皂苷类、多糖类等^[22]。如曹兆丰等^[23]研究发现生姜对活性氧的清除作用可能是其重要的药理机制之一,它的抗氧化作用可能与其成分中的姜酚、姜酮和姜烯酚等分子结构有关;句海松等^[24]实验证明甘草中的甘草黄酮具有抗脂质过氧化作用;丁香酚为抗氧化剂,是脂氧化酶通路的抑制剂,能清除自由基中间体^[25]。不仅单味中药有良好的抗氧化作用,许多中药复方也有很好的抗氧化作用。刘晓霓等^[26,27]研究表明和中降逆方、半夏泻心汤及其类方能降低食管局部的 MDA 含量,提高 SOD、GSH-PX 的水平,提示和中降逆方、半夏泻心汤及其类方减轻反流性食管炎损伤的作用可能与提高食管局部清除氧自由基和抗氧化能力有关。

5 总结与展望

综上所述,反流性食管炎引起了食管粘膜相当大的氧化反应,氧自由基在反流性食管炎食管粘膜损伤中起着重要的作用,并且可能是药物治疗的一个目标;而且抗氧化剂能减轻反流性食管炎炎症的实验提示我们将抗氧化剂与抑酸剂联合应用来治疗反流性食管炎比仅用抑酸剂治疗反流性食管炎的效果更佳。许多中药有良好的抗氧化作用,它可以直接降低血液或局部组织脂质过氧化物的含量,升高超氧化物歧化酶的水平。反流性食管炎的病理机制还有胃动力不足、胃酸分泌过多等,如延胡索抑制胃酸作用,枳壳有兴奋胃肠平滑肌作用^[28]。而且中药多具有多重作用,如延胡索还有镇痛效果,可以缓解反流性食管炎患者胸痛的症状。所以中药的作用机理往往是多部位、多环节、多靶点,研究中药治疗反流性食管炎有广泛的前景。

参考文献

- [1]李兆申.胃食管反流病的发病机制及诊治[J].医学研究通讯,2004,33(5):7~9
- [2]李涛,王秀玲.氧自由基与胃肠疾病研究进展[J].国外医学·消化系疾病分册,1997,17(4):204~207
- [3]Djordjevic VB. Free radicals in cell biology[J]. Int Rev Cytol. 2004; 237:57~89
- [4]谢萍.自由基与细胞凋亡[J].生物学教学,2004;29(1):3~4
- [5]王立新,林三仁.抗氧化剂与胃粘膜的保护[J].当代医学,2000; 6(4):14~17
- [6]Lanas A, Soteras F, Jimenez P, et al. Superoxide anion and nitric oxide in high-grade esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits. Dig Dis Sci. 2001 Dec;46(12):2 733~2 743
- [7]Katada N, Hinder RA, Smyrk TC, et al. Duodenoesophageal reflux induces apoptosis in rat esophageal epithelium. Dig Dis Sci. 1999 Feb;44(2):301~310
- [8]Wetscher GJ, Hinder RA, Klingler P, et al. Reflux esophagitis in humans is a free radical event. Dis Esophagus. 1997 Jan;10(1):29~32; discussion 33
- [9]Wetscher GJ, Perdakis G, Kretschmar DH, et al. Esophagitis in Sprague-Dawley rats is mediated by free radicals. Dig Dis Sci. 1995 Jun;40(6):1 297~1 305
- [10]Wetscher GJ, Hinder RA, Bagchi D, et al. Reflux esophagitis in humans is mediated by oxygen-derived free radicals. Am J Surg. 1995 Dec;170(6):552~556
- [11]高艳青,刘晓霓,宋小莉等.氧化应激在反流物所致食管粘膜损伤中的作用[J].中国病理生理杂志,2004;20(2):149,153
- [12]Naya MJ, Pereboom D, Ortego J, et al. Superoxide anions produced by inflammatory cells play an important part in the pathogenesis of acid and pepsin induced oesophagitis in rabbits. Gut. 1997 Feb;40(2):175~181
- [13]Oh TY, Lee JS, Ahn BO, et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment. Free Radic Biol Med. 2001 Apr 15;30(8):905~15
- [14]Soteras F, Lanas A, Fiteni I, et al. Nitric oxide and superoxide anion in low-grade esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits. Dig Dis Sci. 2000 Sep;45(9):1 802~1 809
- [15]Naya MJ, Pereboom D, Ortego J, et al. Superoxide anions produced by inflammatory cells play an important part in the pathogenesis of acid and pepsin induced oesophagitis in rabbits. Gut. 1997 Feb;40(2):175~181
- [16]Wetscher GJ, Hinder PR, Bagchi D, et al. Free radical scavengers prevent reflux esophagitis in rats. Dig Dis Sci. 1995 Jun;40(6): 1292~1296
- [17]陈瑗,周枚.自由基医学基础与病理生理[M].北京:人民卫生出版社,2002:306,310
- [18]Lee JS, Oh TY, Ahn BO, et al. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants. Mutat Res. 2001 Sep 1;480~481:189~200
- [19]Hamaguchi M, Fujiwara Y, Takashima T, et al. Increased expression of cytokines and adhesion molecules in rat chronic esophagitis. Digestion. 2003;68(4):189~197
- [20]Isomoto H, Saenko VA, Kanazawa Y, et al. Enhanced expression of interleukin-8 and activation of nuclear factor kappa-B in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2004 Apr;99(4):589~597
- [21]王儒平,张燕明.糖尿病心肌梗死与氧自由基关系研究概况[J].中国中医急症,2004,13(2):117~118
- [22]先宏,吴可,先存普.中药抗氧化活性的主要成分及其自由基清除作用[J].国外医学·中医中药分册,2003,25(3):150~153
- [23]曹兆丰.生姜对超氧阴离子及羟自由基的清除作用[J].中国中药杂志,1993,12:750
- [24]句海松.甘草类黄酮对脂质过氧化和活性氧自由基量的作用,药学报,1989,24(11):807
- [25]沈映君.中药药理学[M].北京:人民卫生出版社,2000.513
- [26]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.半夏泻心汤及类方治疗反流性食管炎作用机理的研究[J].中医杂志,2004,22(3):423,432
- [27]刘晓霓,高艳青,司银楚,等.和中降逆方对反流性食管炎食管粘膜的保护作用[J].中药新药与临床药理,2004,15(2):80~82
- [28]沈映君.中药药理学[M].北京:人民卫生出版社,2000:642,548

(收稿日期:2005-04-01)