

· 论 著 ·

还原型谷胱甘肽对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者氧化应激的影响

许娟, 韩浩, 张笠

(甘肃省第二人民医院呼吸科, 兰州 730000)

摘要:目的 研究还原型谷胱甘肽对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者氧化与抗氧化能力的影响。方法 检测 20 例健康成年人全血丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)含量, 并与 72 例 COPD 急性加重期患者治疗前的上述指标进行对应比较, 发现 COPD 急性加重期的全血 GSH-PX 的活性比健康组低, 而 MDA 的含量比健康组高。进而将 72 例 COPD 急性加重期患者, 随机分成 2 组, 试验组在给予常规治疗的同时合并给予还原型谷胱甘肽 1.2 g/d 稀释后静脉滴注, 疗程 2 W, 对照组只给予常规治疗。2 W 后复测上述指标, 发现治疗后全血 GSH-PX 的活性升高, MDA 含量降低, 而对照组则无显著变化。结果 (1) COPD 急性加重期的全血 GSH-PX 的活性比健康组低, 而 MDA 的含量比健康组高。(2)还原型谷胱甘肽试验组治疗前后比较, 治疗后全血 GSH-PX 的活性升高, MDA 含量降低, 存在显著差异($P < 0.05$), 而对照组则无显著变化。结论 COPD 急性加重期患者机体的抗氧化能力降低, 还原型谷胱甘肽可通过提高机体的抗氧化能力, 消除氧自由基和脂质过氧化物, 减轻 COPD 急性加重期患者氧化应激程度, 对 COPD 患者有一定辅助治疗价值。

关键词: 氧化应激; 还原型谷胱甘肽; 慢性阻塞性肺疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.05.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)05-0565-02

The impact of reduced Glutathione in oxidative stress of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Xu Juan, Han Hao, Zhang Li

(Department of Respiratory Medicine, the Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

Abstract Objective To study effects of reduced glutathione in oxidative and antioxidant of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). **Methods** Detect malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX) levels of whole blood from 20 healthy adults and 72 patients with acute exacerbations of COPD respectively. The indexes between 20 healthy adults and 72 patients with acute exacerbations of COPD before treatment were compared. We found that GSH-PX activity of whole blood in COPD acute exacerbation patients was lower than in healthy group, while the MDA levels were higher in the COPD group. Further 72 cases of acute exacerbation of COPD were randomly divided into two groups, experimental group were given conventional treatment and glutathione 1.2g / d diluted intravenous drip for 2 weeks. The control group only received conventional treatment. After 2 weeks, above parameters were measured to compare the changes before and after treatment in each group. **Results** (1) COPD with acute exacerbation of the whole blood GSH-PX activity was lower than in healthy group, while plasma MDA levels were higher than the healthy group. (2) Reduced glutathione before and after the treatment group after treatment, whole blood GSH-PX activity increased but plasma MDA was reduced, there are significant differences ($P < 0.05$), while no significant changes happened in the control group. **Conclusion** COPD with acute exacerbation of chronic lower antioxidant capacity, reduced glutathione can improve the body's antioxidant capacity, eliminate oxygen radical and lipid peroxides in patients with acute exacerbation of COPD and reduce oxidative stress levels, for adjuvant therapy in patients with COPD, It has a certain value.

Key words: Oxidative stress; Glutathione; Chronic obstructive pulmonary disease

近 20 年来慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的发病率、死亡率在全球呈上升的趋势, 氧化/抗氧化失衡是 COPD 慢性肺损伤的重要原因之一, 已有研究表明机体产生氧化物增加及(或)抗氧化物减少与 COPD 发病密切相关。无论是急性发作期还是缓解期的 COPD 患者均存在氧化/抗氧化失衡。氧化/抗氧化机制紊乱是 COPD 急性发作的机制之一, 对于应用还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)清除氧自由基、增强抗氧化物酶活性等消除根源的治疗未见报道。笔者观察了还原型 GSH 对 COPD 患者急性发作期的病情和抗氧化能力的影响, 为其用于 COPD 患者抗氧化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 诊断 COPD 标准参照我国 2002 年制定的《慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治指南》^[1], 1 月内未使用过激素, 均不伴有心肌病、急慢性肾病、高血压、肝脏病、代谢性疾

病, 以及肺结核、肺间质纤维化、肺癌等其他肺部疾病。

1.1.2 纳入对象 在本院 2008 年 4 月~2009 年 8 月门诊及住院患者中, 选择符合入选标准的 COPD 急性发作期患者 72 例, 其中男 43 例, 女 29 例, 平均年龄(60.32±8.72)岁; 健康对照组 20 例, 其中男 14 例, 女 6 例, 平均年龄(62.59±7.04)岁。组间年龄、性别比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗 COPD 对照组给予常规治疗, 常规治疗指应用 β_2 受体激动剂和(或)胆碱能阻断剂、茶碱制剂等, 必要时给予糖皮质激素(口服或吸入), 避免使用免疫抑制剂。COPD 试验组在给予常规治疗基础上给予静点 2 W 还原型 GSH 1.2 g/d, 治疗过程中避免使用维生素 C、E 等抗氧化剂。

1.2.2 所有患者研究开始时及 2 W 结束时(COPD 试验组在用还原型 GSH 前后, COPD 对照组在与试验组相对应的时间)检测以下项目: 全血丙二醛(malondialdehyde MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase GSH-PX), MDA 使用

硫代巴比妥酸法测定, GSH-PX 用改良 Hafeman 直接测定法(DTNB 法)测定。

1.2.3 统计学处理 对试验结果进行成组设计资料的 *t* 检验, 数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示。 *P* < 0. 05 为差异有统计学意义。

2 结 果

各组 GSH-Px、MDA 比较见表 1。

表 1 各组 GSH-Px、MDA 比较

组别	<i>n</i>	GSH-Px	MDA (μmol/L)
健康对照组	20	213. 5±24. 6☆	4. 1±2. 6☆
COPD 对照组	治疗前	136. 8±15. 9*#	9. 7±3. 2*#
	治疗后	138. 9±13. 7△	9. 2±2. 9△
COPD 试验组	治疗前	136. 2±22. 1▲	9. 8±3. 1▲
	治疗后	178. 2±11. 7	5. 2±2. 9

☆: 与 COPD 对照及试验组比较, *P* < 0. 05; *: 与 COPD 试验组治疗前比较, *P* > 0. 05; #: 与同组治疗后比较, *P* > 0. 05; △: 与 COPD 试验组治疗后比较, *P* < 0. 05; ▲: 与同组治疗后比较, *P* < 0. 05。

从上表可见 COPD 患者全血 GSH-PX 和 MDA 与健康人群比较差异有统计学意义 (*P* < 0. 05)。

3 讨 论

GSH 是人类细胞中自然合成的一种三肽, 由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成, 广泛存在于人体正常细胞中。还原型 GSH 是主要的活性状态, 大约占 95%; 氧化型 GSH 是非活性状态, 约占 1%。内源性 GSH 广泛分布于人体各器官内, 是机体某些代谢酶的辅酶, 是维持机体内环境恒定不可缺少的物质, 对维持细胞生物功能有重要作用, 其还原性巯基参与体内重要的氧化还原反应, 可直接使自由基还原, 使之转化成容易代谢的酸类物质从而加速自由基的排泄^[2]。GSH 参与体内三羧酸循环及糖代谢, 并能激活多种酶, 从而促进糖、脂肪和蛋白质代谢^[3]。有多种方法可以提高气道中的抗氧化剂含量^[4]。一种方法是改变抗氧化剂的基因表达, 如提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的基因表达和提高超氧化物歧化酶活性的基因表达。另一种方法就是给予抗氧化剂^[5]。有研究 GSH 可直接消除氧自由基、过氧化氢及羟自由基, 还可以与白细胞在氧化应激时产生的髓过氧化物酶衍生氧化物如次氯酸、氯胺等反应, 阻止其进一步参与氧自由基生成反应^[6]。GSH 是非酶性抗氧化剂, 是细胞合成的抗氧化剂, 通过其巯基氧化-还原态的转换, 作为可逆的供氧体, 主要在细胞内的水相提供氧化保护^[7]。

氧化/抗氧化系统失衡是 COPD 形成和发展的重要机制之一^[8], 在感染、缺氧等诱因的作用下, 特别是呼吸爆发, 致机体产生过多的氧自由基, 为了清除氧自由基, GSH-PX 等抗氧化酶被大量消耗, 造成机体氧化/抗氧化系统失衡, 大量的氧自由基及 MDA 等在体内积聚^[9]。另外, 抗氧化机制的耗竭也是氧化/抗氧化失衡加重的重要原因, 在 COPD 患者中已检测到酶和非酶抗氧化系统异常^[10-12]。MDA 为体内不饱和脂肪酸在自由基作用下产生脂质过氧化的最终产物, 它能使蛋白质(酶类)、核酸和脂类发生交联, 使生物膜变性, 细胞衰老死亡。体内 MDA 产生的多少与氧自由基的生成平行, 测定 MDA 可反映脂质过氧化水平, 并间接反映细胞受损坏的程度^[13]。

GSH-PX 是反映机体抗氧化能力的重要指标之一。本组实验显示 COPD 急性加重期 MDA 的含量高于健康对照组, 表明患者体内有过量氧化物产生, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05), 提示脂质过氧化参与了慢性肺损伤的过程; 而 GSH-PX 的含量明显低于健康组, 表明患者产生过量氧自由基, 超过了抗氧化酶的清除能力, 导致机体氧化与抗氧化平衡遭到破坏。本研究通过对 COPD 急性加重期全血 MDA 和 GSH-PX 的检测, 说明 COPD 急性加重期患者氧化产物增加, 而抗氧化能力减弱, 存在氧化/抗氧化代谢失衡现象。本组试验显示 COPD 急性加重期治疗后全血 GSH-PX 增高和 MDA 降低, 但应用还原型 GSH 组治疗后 GSH-PX 增高和 MDA 降低更显著, 与常规治疗(未使用还原型 GSH)组及治疗前比较 GSH-PX 和 MDA 测定值均存在显著差异, 上述结果表明还原型 GSH 在 COPD 的治疗中具有清除体内的过氧化物及自由基的作用, 对 COPD 的进行性加重有阻滞治疗作用。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8): 453-463.

[2] 王大慧, 卫功元. 谷胱甘肽的应用前景及生产研究现状[J]. 化学与生物工程, 2004, 3(14): 10-12.

[3] 李斌晨, 吴明营, 蒙肇, 等. 还原性谷胱甘肽临床研究及应用进展[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(6): 9-10.

[4] MacNee W. Oxidants/ antioxidants and COPD[J]. Chest, 2000, 117(5 Suppl 1): 303-317.

[5] 梁雄, 马育霞. 氮溴素对慢性阻塞性肺疾病患者氧化应激的影响[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(5): 654-655.

[6] Leichtweis S, Ji LL. Glutathione deficiency intensifies chaemia reperfusion induced cardiac dysfunction andoxidative stress[J]. Acta Physiol Scand, 2001, 172 (1): 1210.

[7] 宓余强. 还原型谷胱甘肽临床研究及应用进展[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(6): 373-375.

[8] Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/ antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 1997, 52(6): 565-568.

[9] 刘振威, 高风英, 樊帆, 等. 还原性谷胱甘肽对慢性肺源性心脏病急性加重期患者血中脂质过氧化物及抗氧化物酶活性的影响[J]. 中国临床医学, 2007, 14(3): 310-312.

[10] Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD[J]. Thorax, 2005, 60(5): 293-300.

[11] Rahman I, Swarska E, Henry M, et al. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2000, 55(8): 189-193.

[12] 郭光云, 陈力, 杨力, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性期的细菌学分析[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(8): 1213-1215.

[13] 陈勇, 张宁, 饶爱霞. 慢性阻塞性肺疾病血浆丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(22): 3453-3457.

(收稿日期: 2010-06-10)