

# 还原型谷胱甘肽对氧化应激所致肝损伤的作用机制

张立婷<sup>1</sup> 何 瑜<sup>2</sup> 熊亚星<sup>1</sup> 唐宽平<sup>3</sup>

(1. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

(2. 金川集团有限公司职工医院, 甘肃 金昌 737100)

(3. 北京市西城区爱民街2号院3号楼门诊部, 北京 100034)

〔摘要〕从氧化应激损伤肝细胞的机制、还原型谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的作用机制、GSH在肝脏疾病中的应用三方面描述了氧化应激在肝细胞损伤中的作用, 并着重讨论了还原型谷胱甘肽的本质及其作用机制; 在临床应用方面, 举例说明还原型谷胱甘肽在各种肝病中发挥积极的作用。结果表明GSH作为抗氧化剂和细胞代谢剂, 成为临床中重要的治疗和辅助治疗药物。

〔关键词〕氧化应激; 还原型谷胱甘肽; 肝损伤

〔中图分类号〕R34 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕1674-070X(2009)08-0015-03

## Mechanisms of Reducibility Glutathione on Liver Damage Caused by Oxidative Stress

ZHANG Li-Ting, HE Yu, XIONG Ya-Xing, TANG Kuan-Ping

(First hospital of Lan Zhou University, Gan su, Lan zhou, 730000, China)

〔Abstract〕The mechanism of the oxidative stress damage liver cells, the mechanism of reduced glutathione (GSH) and applications of GSH in the liver diseases are described in three areas of oxidative stress in liver cell damage and focused on the nature of reduced glutathione and its mechanism; in clinical applications, examples of reduced glutathione in a variety of liver disease playing an active role. The results show that GSH as the antioxidant and the cell metabolism agent, has become an important part of the clinical treatment and the adjuvant therapy drug.

〔Key Words〕Oxidative Stress; Reducibility Glutathione; Liver Damage

肝脏疾病是临床常见疾病, 肝细胞损伤是各种肝病共同的病理基础, 其中氧化应激在肝细胞损伤中占有重要地位。因此, 对氧化应激导致肝细胞损伤的研究便成为治疗肝脏疾病的一个重要途径。

### 1 氧化应激损伤肝细胞的机制

#### 1.1 氧化应激与脂质过氧化

机体存在着正常的自由基清除体系。生理情况下, 活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生与清除保持平衡, 不出现细胞损伤; 病理情况下, 体内ROS产生过多或抗氧化体系不足, 即出现促氧化物与抗氧化物之间的

动态平衡失调, 过多的ROS可引起肝细胞膜、线粒体膜、微粒体膜及溶酶体膜发生的脂质过氧化, 产生脂质过氧化物(lipoperoxides, LPO)及其降解产物(如丙二醛MDA等), LPO不仅使ROS增加, 毒性增强, 而且可抑制抗氧化系统, 削弱细胞防御机制, 增加其对外源性过氧化物毒害的敏感性<sup>[1]</sup>。因此, 体内ROS的过渡激活、脂质过氧化反应的引发和持续是肝细胞损伤的重要病理基础之一。

1.1.1 线粒体损伤 线粒体是肝脏β氧化的主要部位, 其电子传递系统占细胞氧消耗的90%以上, 因此, 线粒体是氧化应激和ROS产生的最大来源, 也是ROS打击的首要靶点<sup>[2]</sup>。ROS可与膜磷脂的不饱和脂肪酸反应形成LPO, LPO能改

〔收稿日期〕2009-07-18

〔作者简介〕张立婷(1973-), 女, 河南封丘人, 主治医师, 主要从事为肝纤维化与肝硬化的治疗与研究。

变线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)结构,也能与线粒体蛋白质发生反应,阻断呼吸链的电子传递<sup>[3]</sup>。因此,ROS和LPO均能损伤线粒体呼吸链。呼吸链的任何部位被阻断均可增加ROS的生成,增多的ROS进一步增加氧化性脂质沉积,引起更多的脂质过氧化,抑制呼吸链的电子传递,形成一个恶性循环<sup>[4]</sup>。

1.1.2 微粒体损伤 细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)是脂肪酸氧化的微粒体氧化酶,能降低分子氧含量,产生促氧化物,此作用如果不被有效的抗氧化剂阻断,就可产生氧化应激<sup>[5]</sup>。Sanyal等<sup>[6]</sup>的研究表明CYP2E1导致的氧化应激、GSH稳态与线粒体损伤导致的细胞死亡之间存在潜在联系。

### 1.2 氧化应激激活肝星状细胞(HSC)

HSC在肝纤维化的形成中起重要作用。ROS和细胞膜的脂质过氧化与肝纤维化发生有关,这表明氧化应激是不同病因慢性肝病共同的发病因素<sup>[7-10]</sup>。脂肪肝发病机制的“二次打击”学说认为氧化应激和脂质过氧化是脂肪肝及肝纤维化发生的基础机制<sup>[11-12]</sup>。氧化应激尤其是脂质过氧化产物MDA等在HSC激活早期具有重要意义<sup>[13-15]</sup>,HSC内MDA累积,可通过不同的途径激活HSC,促进其增殖和合成胶原,导致肝纤维化的发生。由此认为,氧化应激和脂质过氧化可通过不同的机制促进HSC的增殖,胶原合成增加是HSC增殖的结果。

### 1.3 氧化应激激活Kupffer细胞

细胞内的氧化应激能激活Kupffer细胞,直接或间接产生细胞损伤。TNF- $\alpha$ 作为抗炎细胞因子,不仅可激活细胞因子级联反应,而且可促进自由基、一氧化氮、细胞色素C等物质生成,诱导肝细胞凋亡,加重肝脏功能的损害。此外,Kupffer细胞还可释放一系列细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8及活性氧簇,参与HSC的激活和增殖。

## 2 还原型谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的作用机制

### 2.1 机体的抗氧化防御机制

机体存在清除活性氧和自由基的抗氧化体系,包括酶系和非酶系两大类。①酶系:主要有超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽转硫酶(GST)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、铜蓝蛋白等;②非酶系:包括维生素C、E、A,微量元素硒(Se)及GSH等含巯基化合物。

### 2.2 GSH作用机制

GSH由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成的一种三肽,其分子特点是具有活性巯基(-SH)和 $\gamma$ -谷氨酰键。巯基是GSH最重要的功能基团。巯基参与机体内多种重要生化反应,保护体内重要酶蛋白巯基不被氧化、灭活而保证能量代谢和细胞利用。在GSH代谢途径中,在GSH转移酶(GST)、谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GTP)、GSH-过氧化物酶-还原酶

(GSH-Px-re)的参与下,可清除细胞内自发或酶促反应所产生的活性中间产物,从而在活体细胞抗氧化作用中起重要作用。GSH是细胞合成的非酶性抗氧化剂,通过其巯基氧化-还原态的转换,作为可逆的供氢体,主要在细胞内的水相提供抗氧化保护;GSH-Px和GST、脱氢抗坏血酸还原酶等催化的反应都需要GSH作为供氢体。含巯基/二巯基的酶的活性也受细胞内氧化型谷胱甘肽(GSSG)/还原型谷胱甘肽(GSH)比值的影响。GSH还可以复活被活性氧损伤的巯基酶。此外,GSH还能参与体内氧化还原过程,能和过氧化物及自由基结合,对抗氧化剂对巯基的破坏,保护细胞膜中含巯基的蛋白质和含巯基酶不被破坏,同时还可对抗自由基对重要脏器的损害。

GSH不仅参与了细胞抗氧化反应、维持机体的氧化还原平衡,还参与了调节细胞增生、机体免疫应答以及在神经系统中充当神经调质和神经递质的作用。Bandyopadhyay等<sup>[16]</sup>研究发现,氧化应激条件下,细胞核因子(NF1)DNA结合活性呈GSH依赖性,其机制可能是GSH在巯基转移酶的作用下参与NF1的氧化敏感半胱氨酸的还原状态的维持。另有研究证实,GSH参与了脂多糖诱导的细胞因子转录的调节及I-KB/NF-KB信号通路的调节<sup>[17]</sup>。GSH含量的降低,是一种潜在的凋亡早期激活信号,随后产生的ROS促使细胞发生凋亡<sup>[18]</sup>。氧化应激诱导的GSH耗竭是氧化应激介导细胞信号转导的中间环节之一。溢出细胞的GSH是其裂解酶作用下的产物,进一步诱导了细胞的氧化应激。

## 3 GSH在肝脏疾病中的应用

### 3.1 病毒性肝炎

急性病毒性肝炎具有自限性,在休息和营养基础上给予保肝等对症支持治疗后,即可痊愈;慢性病毒性肝炎治疗原则:以抗病毒治疗为主,同时予以保肝、调节免疫等基础治疗。何念海等<sup>[19]</sup>曾报道,治疗组230例慢性肝炎、重型肝炎和肝炎肝硬化患者,采用GSH治疗后,总有效率达91.3%,疗效明显优于对照组73%,且平均治愈时间亦明显短于对照组,且无明显不良反应发生。

### 3.2 酒精性肝病(ALD)

治疗ALD的方法主要在戒酒和营养支持的基础上进行药物治疗。长期饮酒者,机体内促氧化物质明显增多,而抗氧化物质如GSH明显降低,以致促发氧化应激,导致肝细胞死亡,因而外源性补充GSH有利于肝脏顺利进行物质代谢,可防治ALD。张全海、赵有蓉等<sup>[20-21]</sup>通过多中心、随机对照的临床试验,研究国产GSH治疗ALD患者110、120例疗效,治疗组与对照组分别采用国产与进口GSH进行治疗,结果显示,治疗前后两组患者临床症状、体征均得到明显改善,ALT、AST、GGT等生化指标亦明显好转,说明GSH在治疗酒精性肝病中具有较好疗效。

### 3.3 药物性肝损害

肝脏是药物代谢的重要器官,也是药物及其降解物损害的主要靶器官,因而用药时常出现药物性肝损害。大量临床研究表明,GSH在药物性肝损害治疗上取得较好的疗效。李小慧等<sup>[22]</sup>采用GSH治疗抗结核药所致肝损害患者,对照组采用GSH且不停用抗结核药,治疗组停用抗结核药,采用一般保肝治疗。治疗结束后,治疗组总有效率为89%,对照组为65%,差异具有统计学意义。

### 3.4 脂肪肝

脂肪肝患者由于血和肝细胞内游离脂肪酸水平升高,可损害细胞膜、线粒体和溶酶体膜等,引起能量产生减少,使血液中GSH的活力和含量下降,补充外源性GSH,使肝细胞内已发生的代谢紊乱得到纠正。在适当控制饮食和运动的基础上,刘永霞<sup>[23]</sup>采用GSH治疗脂肪肝的患者,治疗前后进行比较,总有效率达84.9%,胆固醇、甘油三酯及谷草转氨酶等较治疗前明显下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

总之,国内外多临床研究表明,GSH在治疗病毒、酒精、药物等各种原因导致肝脏疾病中发挥着重要作用,不仅使患者临床症状、体征得到明显改善,生化指标亦得到明显好转甚至复常。近年来,随着GSH在临床上广泛应用,GSH作为抗氧化剂和细胞代谢剂,成为临床中重要的治疗和辅助治疗药物。

## 参考文献

- [1] 曾民德. 脂肪肝发病机制“二次打击”的假设[J]. 肝脏. 2001, 6(3): 145.
- [2] Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91: 771-10 778.
- [3] Esposito LA, Melov S, Panov A, et al. Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96: 4 820-4 825.
- [4] Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, et al. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science* 1999, 286: 774-779.
- [5] Robeason G, Leclercq I, Farrell GC. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281: G1 135- G1 139.
- [6] Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 2001, 120: 1 183-1 192.
- [7] Bedossa P, Houghlum K, Trautwein C, et al. Stimulation of collagen alpha 1(I) gene expression is associated with lipid peroxidation in hepatocellular injury: a link to tissue fibrosis. *Hepatology*, 1994, 19: 1 262-1 271.
- [8] Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol*, 2001, 35: 297-306.
- [9] Gasso M, Robino M, Varela G et al. Effects of S-adenosylmethionine on lipid peroxidation and liver fibrogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *J Hepatol* 1996,25: 200-205.
- [10] Houghlum K, Venkataramani A, Lyche K, et al. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997, 113: 1 069-1 073.
- [11] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”. *Gastroenterology* 1998, 114: 842-845.
- [12] Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002, 16: 663-678.
- [13] Anania FA, Womack L, Jiang M et al. Aldehydes potentiate alpha (2) (I)collagen geneactivity by JNK in hepatic stellate cells. *Free Radic Biol Med* 2001, 30: 846-857.
- [14] Kharbada KKI, Todero SL, Shubert KA, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde-protein adducts increase secretion of chemokines by rat hepatic stellate cells. *Alcohol* 2001, 25: 123-128.
- [15] Thiele GM, Freeman TL, Klassen LW. Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury. *Semin Liver Dis* 2004, 24: 273-287.
- [16] Bandyopadhyay S, Starke DW, Mielay JJ, et al. Thiohtransferase (glutaredoxin) reactivates the DNA-binding activity of oxidation-inactivated nuclear factor I [J]. *J Biol Chem*, 1 998, 273(1): 392-397.
- [17] Haddad JJ, Land SC. Redox signaling-mediated regulation of lipopolysaccharide- induced proinflammatory cytokine biosynthesis in alveolar epithelial cells [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(1): 179-193.
- [18] Armstrong JS, Steinauer KK, Hornung B, et al. Role of glutathione depletion and reactive oxygen species generation in apoptotic signaling in a human B lymphoma cell line [J]. *Cell Death Differ*, 2002, 9(3): 252-263.
- [19] 何念海, 顾长海, 马巧玉, 等. 还原型谷胱甘肽治疗病毒性肝炎的临床观察[J]. *临床内科杂志*, 1996, 13(6): 27-28.
- [20] 张全海, 郭树华, 胡大荣, 等. 国产还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000,8(4): 239-240.
- [21] 赵有蓉, 张定凤, 曾伟群, 等. 国产还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝病临床疗效的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2002, 27(4): 458-460.
- [22] 李小慧, 周刚毅. 谷胱甘肽治疗抗结核药所致肝损害[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(1): 13-14.
- [23] 刘永霞. 还原型谷胱甘肽治疗脂肪肝53例临床观察[J]. *中国医药卫生*.2005, 6(15): 64-65.

(本文编辑: 马宏宇)