

钙通道,加剧钙超载。自由基引起的MRI部分是由钙超载介导的。Mary C<sup>[2]</sup>等将离体新西兰大鼠的心肌细胞暴露于H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Fe<sup>3+</sup>自由基生成体系,立即出现钙不可逆升高,尔后出现一系列MRI反应。钙超载则可通过启动黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统产生大量超氧阴离子;也可激活磷脂酶A<sub>2</sub>,通过花生四烯酸途径产生大量氧自由基。自由基与钙超载相辅相成,在MRI由可逆变成不可逆的过程发挥重要作用。

Hearse<sup>[20]</sup>等发现,自由基清除剂或/和抗氧化剂显著减轻短时间(5~10 min)缺血后再灌注引起的心律失常。而对较长时间(20~30 min)缺血后再灌注引起的心律失常无明显减轻作用;低钙灌注则相反。提示:短时间缺血后再灌注,大量产生的自由基是MRI发生的主要原因;较长时间缺血后,由于ATP耗竭,线粒体结构和功能受损,再灌注时自由基生成量少,相反通过前述多种机制,导致胞浆钙显著增加,钙超载成为MRI的主要原因。

MRI机理很复杂,还有待进一步研究。自由基学说与钙超载学说日益受到重视,尤其是后者近年成为研究热点。

#### 参考文献

- [1] Opie LH. *Inter J Cardiol*, 1939, 29:159
- [2] Mary C, et al. *J Clin Invest*, 1991, 89: 104
- [3] Richard A, et al. *J Biol Chem*, 1991, 266(4):2354
- [4] Thomas CE, et al. *Hepatology*, 1989, 10 (3):375
- [5] Lin SH. *J Biol Chem*, 1986, 260(19):7350
- [6] Schanne FAX, et al *J Biol Chem*, 1986, 260(21):9883
- [7] Ganote CE, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 1985, 17:733
- [8] Shen AC, et al. *Am J Pathol*, 1972, 67: 417
- [9] Hearse DJ. *J Mol Cell Cardiol*, 1977, 9:607
- [10] Steenberg C, et al. *J Mol Cell Cardiol (Suppl.2)*. 1989 No. 431.
- [11] Jennifer S, et al. *Am J Cardiol*, 1989, 63:7E
- [12] Lubbe WF, et al. *Cardiovasc Res*, 1978, 12:212
- [13] Gesser H, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 1988, 20:397
- [14] Hess ML, et al. *J Mol Cell, Cardiol*, 1984, 16:969.
- [15] Guiseppe A, et al. *Am J Med*, 1991, 91(Suppl.3C):86s
- [16] Nicholls D, et al. *Biochem Biophys Acta*, 1982, 633:57
- [17] Katz A, et al. *Circ Res*, 1981, 48(1):1
- [18] Clusin WT, et al. *Lancet*, 1983, 17: 272
- [19] Hasin Y, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 1984, 16:823
- [20] Hearse DJ, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 1988, 20:213

## 硒的药理作用及其保健价值

解放军第538医院(陕西西乡 723500)

倪根珊 丁兆平 姜恩欣

硒是生物体内必需的微量元素<sup>[1]</sup>, 正常

人血浆硒含量为1~3ug/L, 尿硒含量为0~

413/L, 低于其正常值下限者可视为硒缺乏。经调查证实我国华北及西北地区为缺硒区, 生活在这里的人群每日硒的摄入量达不到生理标准。

人体对硒的生理需要量, 国外报道不一, 其范围为每日50~350ug/L之间。中国医学院克山病防治队根据国内外研究成果, 认为我国成人每日最低需硒量为30~50ug。一般要求每天应从食物中摄入100ug硒, 长期低于50ug时, 易引起癌症、心肌损害和贫血等。含硒较多的食物有海味品、肉类(特别是肾)及谷类, 近年开发富硒酵母等为预防缺硒开辟了新的资源。对已出现的硒缺乏症, 则可采用亚硒酸钠、硒甲硫氨酸等进行治疗。

硒的药理学作用主要是参与谷胱甘肽过氧化物酶的合成及抗氧化作用。

谷胱甘肽过氧化物酶为一种含硒蛋白质或称含硒酶, 此酶能催化还原型谷胱甘肽变成氧化型谷胱甘肽, 使有毒的过氧化物还原成无毒的羟基化合物, 并使 $H_2O_2$ 分解, 因而可保护细胞膜及细胞器膜等结构和功能不受氧化物的干扰和损害。

活的有机体通过把分子氧还原成 $H_2O$ 以获得生物能。在反应过程中, 故不可避免会有过氧化物, 超氧化物等还原产物生成, 而超氧自由基的产生, 又触发了生物体内自由基的连锁反应。这种自由基反应对人体极为有害, 它可氧化细胞内外的多种生化成分如可氧化细胞膜上的不饱和脂肪酸, 称之为“脂质过氧化反应”。这种生物变性反应如果十分强烈, 就会给细胞膜、线粒体膜和微粒体膜的结构和功能造成损害, 使膜的通透性离子转运、屏障功能等均受影响<sup>[2]</sup>, 干扰核酸、蛋白质、粘多糖和酰类的合成及代谢, 直接影响细胞的分裂、生长、发育、繁殖及遗传。由于损伤的组成代谢环节受到干扰, 因而产生各种各样的生化紊乱、病理变化和疾病。硒能通过谷胱甘肽过氧化物酶阻止自由基产

生的脂质过氧化反应, 从而能有效地保护细胞膜及细胞器膜等免受损害<sup>[3]</sup>。可见硒在生命过程中具有相当重要的地位。

截至目前所获得的资料, 硒在医疗保健方面具有下列用途:

**一、延缓衰老** 自由基反应与衰老过程关系密切。自由基形成的氧化反应可导致生理性衰老及病理改变。目前认为, 过氧化脂质或其分解产物丙二醛与蛋白质相互作用形成一种不能被细胞代谢的物质—脂褐素, 随着年龄的增长, 机体抗氧功能逐渐降低, 细胞中的脂褐素可在心脏、肝脏和脑组织中蓄积, 导致老年人易患心脏病、肝病、记忆力障碍、痴呆等疾患。硒能破坏过氧化物, 清除细胞膜上的自由基, 保护细胞膜及细胞器膜不受过氧化物的损害。按人体需要量补硒, 可达到延缓衰老和防治老年性疾病的作用。

**二、防治癌症** 《美国药学杂志》1980年报道硒与肝癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌等12种癌症的发生有关, 缺硒使患癌的可能性增大。经调查研究表明, 低硒地区及血硒低的人群中癌的发病率高, 消化道癌及乳腺癌尤为显著。并指出血硒显著降低者多有多发性肿瘤、肿瘤分化不良、远处转移、恶性程度高及生存期短的可能; 而血硒稍高者则癌多在局部、远处转移率及复发率低, 预后较好<sup>[4]</sup>。中国医学科学院肿瘤研究所通过对江苏启东县人群中血硒和所产粮食硒含量的调查, 发现肝癌高发区血硒及粮食硒含量低, 血硒含量与肝癌发病率和死亡率呈明显的负相关<sup>[5]</sup>。

硒通过下列作用而发挥其防癌功效:(1) 脂质自由基反应产物可导致DNA、RNA及蛋白质肽链断裂, DNA交联、氧化破坏, 导致复制异常而致癌<sup>[6]</sup>。而硒能阻止过氧化物及自由基反应产物的形成;(2) 微粒体环氧化物酶或羟化酶能活化绝大多数致癌物, 生成活性环氧化物和羟化物而致癌, 含硒的谷胱甘肽过氧化物酶能破坏体内的一些环

氧化物,造成环氧化活化途径的堵塞,改变致癌物的代谢方向,从而减少甚至消除致癌危险;(3) 硒能抑制有机致癌物的生成;(4) 对环境致癌物有解毒作用,能抑制某些化合物的致突变,能阻断黄曲霉素B<sub>1</sub>对肝癌的诱发作用;(5) 能选择性地抑制肿瘤的有氧酵解,阻断肿瘤的能量供应;(6) 能刺激免疫反应,增强机体免疫功能;(7) 环磷酸腺苷(cAMP)堆积于癌细胞内,可控制其生长增殖,而硒可使癌细胞内cAMP含量升高,并还可抑制磷酸二酯酶的活性,使cAMP分解减慢,从而抑制癌细胞的生长增殖。此外,硒还可抑制肝癌细胞核的转录和蛋白质的合成,拮抗肝癌细胞线粒体的膨胀以及增强机体抗移植性肝癌的作用。

由此可知,硒的防癌作用是通过多种作用机理来实现的,长期服用一定量的硒可降低肝癌、结肠癌、乳腺癌等多种癌症的发病率。

**三、防治心血管病** 经调查表明,高硒地区冠心病、高血压、风湿性心脏病、慢性心内膜炎、动脉硬化、脑血栓等的发病率和死亡率均比低硒地区明显降低。缺硒是引起心绞痛、心肌梗塞的重要因素,补充硒可使实验性心肌梗塞损伤减少,加速梗塞区细胞的修复过程。早在70年代世界卫生组织和国际原子能协会就已把硒列为与冠心病发病有关的5种元素之一而加以研究<sup>[7]</sup>。

硒能防治心血管病的作用机理,主要是抑制脂质的过氧化反应,消除自由基的毒害作用,保护心肌细胞膜的稳定性及正常通透性,保护心肌组织的正常生化成分、代谢、结构和功能。此外,有学者认为急性心肌梗塞患者血小板中谷胱甘肽过氧化物酶活性明显下降与该病发生有关,因血小板中该酶活性降低可导致血栓A<sub>2</sub>堆积,后者有强烈促血小板聚集和小血管收缩作用,可使冠脉收缩而引起心肌缺血。故补硒对其有防治作用。

**四、防治克山病及大骨节病** 硒缺乏

时,可导致心肌代谢紊乱和关节病变,引起克山病、大骨节病等疾患。补硒可预防克山病、大骨节病的发生。1975年我国克山病防治队在陕西黄陵县对2~10岁儿童进行服硒预防克山病试验,结果未服硒组540例中发病率为5.74%,服硒组537例中发病率为0.74%。两组相比,服硒效果显著<sup>[8]</sup>。

**五、防治溶血性贫血** 缺硒可引起溶血性贫血。这是由于含硒的谷胱甘肽过氧化物酶具有保护血红蛋白,并使其免遭过氧化氢氧化的功能。在生理情况下,人体每天约有20g左右血红蛋白自行氧化为高铁血红蛋白,并随之产生的超氧化物在超氧化物歧化酶的催化下,歧化为H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和O<sub>2</sub>,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>与血红蛋白中的铁相互作用形成血红蛋白氧化物,进而引起红细胞脂质过氧化反应的发生,从而导致红细胞的衰老与溶解。

**六、提高视力** 虹膜及晶状体含硒量相当丰富,补硒可提高视力。

**七、防治肝坏死** 缺硒对细胞膜Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶及5'-核苷酸酶的活性明显降低,含量减少,并认为这是引起肝坏死的组织化学因素,补硒及给予维生素E对防治肝坏死有一定作用这可能与抑制体内过氧化物的形成有关。

**八、防治硒反应综合征** 手术后长期非肠道营养可造成低硒状态,引起硒反应综合征,其临床表现为大腿肌肉疼痛和触痛,红细胞的谷胱甘肽过氧化物酶活性下降,每天补硒100ug,1周内症状即可消失。

此外,服硒还可用于防治关节疾病,解除镉、汞、神、钼、铜等重金属的毒性,增强机体的抗病能力等。

由于硒的化学性质与硫相似,在生物中硒与硫具有竞争性,故服硒过量(每日连续摄入量超过2mg)能抑制体内许多含巯基酶的巯基,使代谢障碍。特别是干扰体内的甲基化反应,导致维生素B<sub>12</sub>和叶酸代谢紊乱,铁代谢失常而致贫血。也可引起指甲异常、

秃发、皮肤脱色、乏力等。急性硒中毒时，其呕吐物具有大蒜样臭味<sup>[9]</sup>。

参考文献

[1] 胡可等. 医师进修杂志, 1991, 14(2): 32  
 [2] 许士凯. 抗衰老药物的药理与应用. 第1版. 上海中医学院出版社, 1987, 75~94  
 [3] 周玫等. 生理科学进展, 1934, 15(4): 348  
 [4] 胡锦心. 药学通报, 1983, 23(4): 204

[5] 周袁. 健康报, 1985年12月5日  
 [6] parks DA, et al. surgery, 1983, 94(3): 415  
 [7] Frost DV, et al. Ann Rev Pharmacol, 1975, 15: 259  
 [8] 匡中梁. 微量元素与人体健康. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1981. 13~17  
 [9] 董亲颐译, 药学期报通讯, 1991, 9(2): 3

## 抗溃疡疗法的进展

孙莲娜 译 魏水易 校

传统的抗溃疡药(见表 I), 尤其是H<sub>2</sub>-受体拮抗剂和质子泵抑制剂, 抑制胃酸产生并有效地促进溃疡痊愈。多年来, 抑制胃酸一直是治疗十二指肠和胃溃疡的主流。事

实上, 这些药确有成效, 尤其H<sub>2</sub>-受体拮抗剂雷尼替丁1991年以 30.23 亿美元名列药品销售首位。

表 1. 正在采用的抗溃疡药

疗法	复发率	幽门螺旋杆菌根除率	注释
抗酸药	高	无	治疗未确诊胃痛的一线药, 缓解症状
H <sub>2</sub> -受体拮抗剂	高	无	仍为消化性溃疡的首选药
质子泵抑制剂	高	??	愈合明显比H <sub>2</sub> -受体拮抗剂高
硫糖铝	高	无	另一常用治疗方法
铋制剂	低	10%?	可能引起铋中毒
三联疗法	低	60—80%	通常为双枸橼酸三钾铋盐和两种抗生素联用, 注意中毒和依从性低的问题

虽然这些药有效地促进了溃疡愈合, 但复发率约80%, 必须进行长久的周期或维持治疗。

### 一、常规疗法面临的挑战

为解决复发问题, 人们开始寻求新的治疗方法。在发现幽门螺旋杆菌是十二指肠溃疡的病因后, 研究重点转移到幽门螺旋杆菌的根除方式上。

目前, 根除幽门螺旋杆菌最常用的方法是三联疗法, 它的根除率为60—80%, 并可将来常规治疗的复发率(80%) 减至0—20%。但有近30%的用药病人出现不良反应, 明显破坏了病人对治疗的依从性。因此, 不能期望三联治疗产生临床试验中见到的根除螺旋杆菌及降低复发率的理想疗效。消化道溃疡这一难题还未解决, 常规抗溃疡药制造商仍有