

4.7 自由基与人体健康



❖ 4.7.1 细胞凋亡与自由基

死亡是生命的普遍现象，但细胞死亡并非与机体死亡同步。正常的组织中，经常发生“正常”的细胞死亡，它是维持组织机能和形态所必需的。

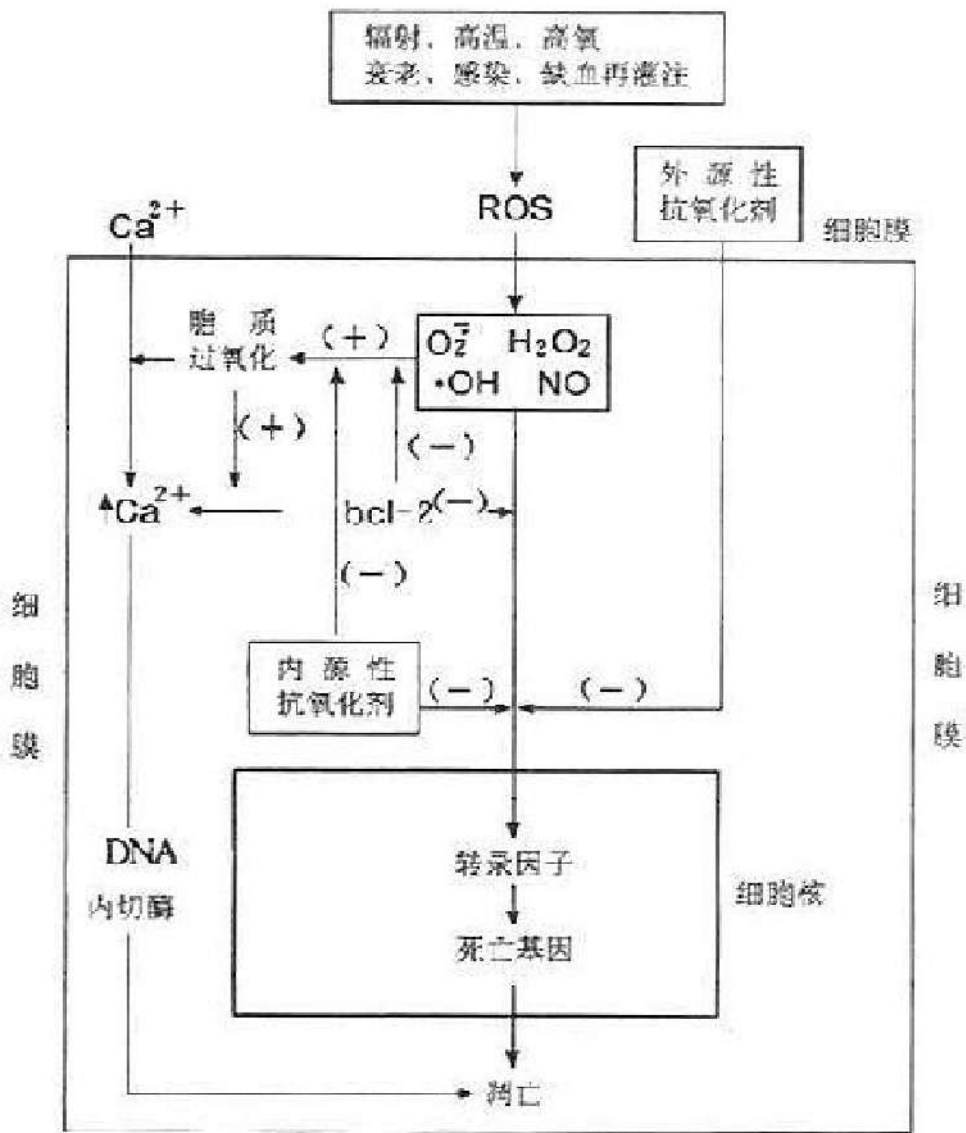
（一）细胞死亡的方式

细胞死亡的方式通常有2种：即①细胞坏死。②细胞凋亡。

❖ 细胞凋亡（apoptosis）是维持正常组织形态和一定功能的主动死亡过程，是在基因控制下按照一定程序进行的细胞死亡，故又称为程序性死亡（programmed cell death, PCD）。

❖ 细胞凋亡是机体的一种生理机制，在维护机体内环境稳定方面发挥着极为重要的作用，但细胞凋亡过高和过低都会对机体产生不利影响。

氧化诱导细胞凋亡的机制及其调节





❖ (二) 活性氧与细胞凋亡的关系

1、外源活性氧诱导细胞凋亡

❖ 如 H_2O_2 是一种细胞凋亡介质，低浓度 H_2O_2 可诱导细胞凋亡，高浓度 H_2O_2 可导致大量细胞坏死。

2、外源活性氧生成增多可导致细胞凋亡

❖ 正常细胞内每天能产生 1×10^{11} 个ROS分子，当细胞内ROS生成增加或/和抗ROS水平能力下降，均可导致内源性ROS增多。如肿瘤坏死因子（TNF- α ）刺激TNF受体，可导致细胞内ROS水平迅速升高，诱导细胞凋亡。

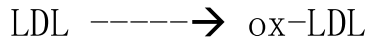
3、抗氧化剂可阻止细胞凋亡

❖ 许多学者证实抗氧化剂（如VC、GSH、CAT）具有抗细胞凋亡作用。如BCL-2表达增强可阻断ROS相关的细胞凋亡，而且BCL-2能抑制ROS导致的细胞凋亡。

❖ 也有人认为BCL-2本身不是一种抗氧化剂，而是作为一种氧化源对细胞产生氧化应急，诱导细胞内源性抗氧化能力增强，如SOD、GSH-Px、CAT等酶活性升高，从而阻止细胞凋亡。



动脉粥样硬化是动脉发生了非炎症性、退行性和增生性的病变，导致血管壁增生变硬，失去弹性和管腔变小，其发病机制尚未明了。但有许多研究表明，动脉粥样硬化斑块与自由基在血浆和动脉壁上引起的脂质过氧化作用有关。



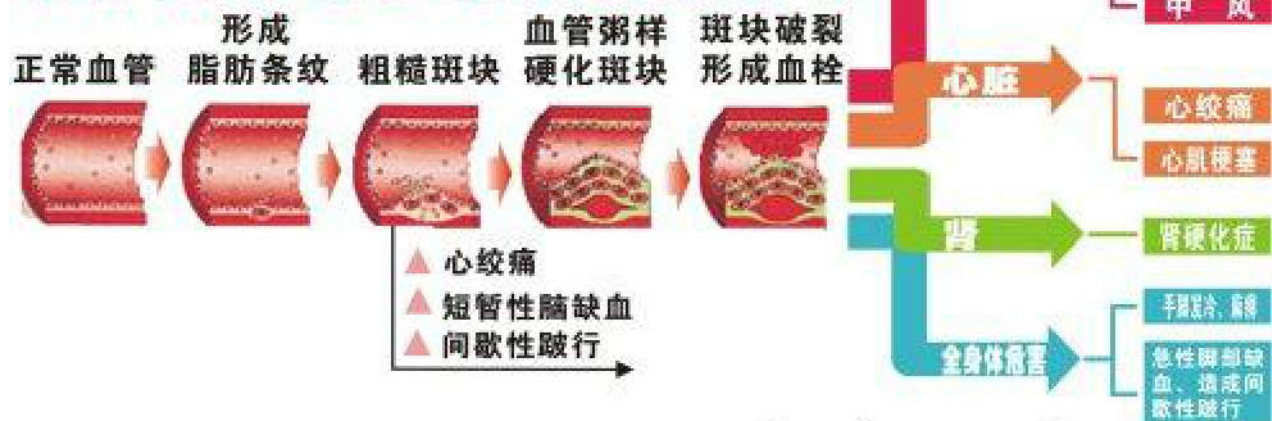
动脉粥样硬化的发病过程

- ❖ 动脉硬化的程度与硬化斑中脂质过氧化程度呈正相关，血管内壁的蜡样物质就是脂质发生过氧化反应的直接证明。
- ❖ 粥样硬化症随年龄增大而增多，这与老年人动脉壁不饱和脂肪酸含量高、血清中 Fe^{2+} 和 Cu^{2+} 含量高有直接的关系。
- ❖ 过氧化物丙二醛促使弹性蛋白发生交联，破坏了其正常的结构与功能，其应有的弹性与水结合能力丧失，最终产生了动脉硬化症，并进一步诱发冠心病等其他心血管疾病。

o x-LDL与动脉粥样硬化关系

- 脂蛋白代谢关键酶的强烈抑制剂
- 载脂蛋白的交联剂
- 损伤HDL介导的胆固醇逆向转运

动脉粥样硬化的演变及影响



blog.sina.com.cn/danshercha

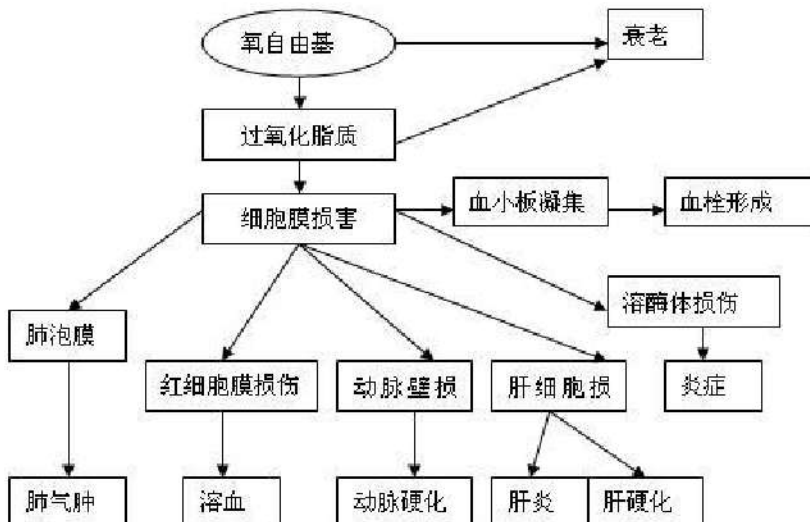
4.7.3 自由基与炎症



❖关于机体发炎的机理，有人认为局部氧量过少或某些外来物质（包括病原菌和能量）引起溶酶体酶的释放而造成细胞死亡，这些白细胞由于特殊代谢刺激物的作用而激活。

❖自由基一方面破坏病原菌和病变细胞，另一方面又进攻白细胞本身造成其大量死亡，结果引起溶酶体酶的大量释放而进一步杀伤或杀死组织细胞，造成骨、软骨的破坏而导致炎症和关节炎。

❖有科学家认为自由基诱发关节炎的原因在于导致了透明质酸的降解，因为透明质酸是高粘度关节润滑液的主要成分。



登高必自卑，行远必自迩

4.7.4 自由基与眼病



- ❖ 眼睛是人和动物唯一的光感受器，老年性眼睛衰老（特别是白内障）与自由基反应有关。
- ❖ 老年人由于全身机体的衰老使得眼球晶状中自由基清除剂的含量与活性降低，导致对自由基侵害的抵御能力下降。事实表明，白内障的起因和发展与自由基对视网膜的损伤导致晶状体组织的破坏有关。
- ❖ 角膜受自由基侵袭引起内皮细胞破裂，细胞通透性功能出现障碍，引起角膜水肿。自由基会对眼晶状体产生直接的损伤破坏。



❖ 肺气肿的特点是细支气管和肺泡管被破坏、肺泡间隔面积缩小以及血液与肺之间气体交换量减少等，这些病变起因于肺巨噬细胞受到自由基侵袭，释放了蛋白水解酶类（如弹性蛋白酶）而导致对肺组织的损伤破坏。

❖ 吸烟很容易引起肺气肿，原因在于香烟烟雾诱导肺部巨噬细胞的集聚与激活，吸烟者肺支气管肺泡洗出液中的嗜中性白细胞内水解蛋白酶活性高于不吸烟者，洗出液中白血球产生的 O_2 含量也远高于不吸烟者，由此可见，香烟及其他污染物可诱发肺气肿。



- ❖ 自由基与糖尿病的关系比较复杂，已知自由基能促进四氧嘧啶诱发胰岛素依赖型糖尿病，但对其他类型糖尿病诱发过程中自由基的作用尚不明了。
- ❖ 上述过程可导致一系列贫血症的出现，还可导致溶血现象。缺铁性贫血的病变过程也有自由基参与。
- ❖ 大骨节病和克山病是两种很可怕的地方性疾病，分布在我国东北到西南地区的呈断带状的低硒地带。前者表现为骨髓损伤、短脚畸形、身体矮小和丧夫劳动力等症状，后者表现为心肌坏死、心功能出现障碍等症状。两种疾病在亚细胞水平上，均表现为膜系统的损伤，无论在心肌线粒体膜、浆膜、软骨细胞和红细胞膜的磷脂组成及功能均发生变化，在分子水平上均有自由基的参与，与体内自由基反应有密切关系。



❖ 谢谢！

登高必自卑，行远必自迩