

N-乙酰半胱氨酸对C3A永生化肝细胞解毒代谢功能的影响

魏琳琳, 郑素军, 陈煜, 赵军, 丁美, 段钟平

■背景资料

慢性重型肝炎在我国发病率高, 病情危重, 病死率高。慢性重型肝炎的治疗一直缺乏有效药物, 加强这方面的开发与研究是研究热点之一。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)具有多种药理作用, 因具有肝细胞保护作用而越来越多用于治疗多种原因引起的肝细胞损害, 是国外用于治疗急性肝衰竭的有效药物, 但其应用于慢性重型肝炎的治疗尚需进一步研究。

魏琳琳, 郑素军, 陈煜, 赵军, 丁美, 段钟平, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069。
国家科技攻关计划引导项目, No. 2003BA753C
2007年高等学校博士学科点专项科研基金, No. 20070025009
作者贡献分布: 本课题由段钟平、陈煜及郑素军设计; 研究过程由魏琳琳、赵军及丁美操作完成; 数据分析由魏琳琳完成; 本论文写作由魏琳琳完成, 由郑素军、段钟平修改。
通讯作者: 段钟平, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心。
duan2517@sohu.com
电话: 010-63291345
收稿日期: 2008-03-17 修回日期: 2008-07-12
接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-08-18

Effects of N-acetylcysteine on the detoxification and biological metabolism of C3A immortalized cell line

Lin-Lin Wei, Su-Jun Zheng, Yu Chen, Jun Zhao, Mei Ding, Zhong-Ping Duan

Lin-Lin Wei, Su-Jun Zheng, Yu Chen, Jun Zhao, Mei Ding, Zhong-Ping Duan, Artificial Liver Center, You'an Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100069, China

Supported by: the National Science and Technology Program for Tackling Key Problems, No. 2003BA753C; the University Doctoral Scientific Research Fund in 2007, No. 20070025009

Correspondence to: Dr. Zhong-Ping Duan, Artificial Liver Center, You'an Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, 8 Youanmenwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. duan2517@sohu.com

Received: 2008-03-17 Revised: 2008-07-12

Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-18-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of N-acetylcysteine (NAC) on hepatocyte (using C3A immortalized cell line) detoxification and biological metabolism, and to compare the therapeutic effect between NAC and GSH (reduced glutathione).

METHODS: C3A cells were cultured with chronic severe hepatitis plasma (CSHP), while NAC and GSH were added to the medium with a dosage of 25 mmol/L, 5 mmol/L or 1 mmol/L, respectively. Meanwhile, C3A cells cultured with normal human plasma (NHP) or 100 mL/L FBS-MEM were as controls. The contents of GSH

and MDA in C3A cells and the metabolic rate of diazepam were detected 24, 48 and 72 h after administration, respectively.

RESULTS: Comparison between groups showed that the content of intra-cellular GSH and the metabolic rate of diazepam in C3A cells were significantly higher at 24, 48 and 72 h in the FBS-MEM group, the NHP group and the groups added NAC or GSH in CSHP than those in the CSHP group (GSH: $F = 246.116, 235.489, 201.536$, all $P < 0.01$; diazepam: $F = 306.812, 476.722, 502.061$, all $P < 0.01$), but the content of intra-cellular MDA in the CSHP group was markedly higher than those in the other groups ($F = 332.48, 662.349, 492.983$, all $P < 0.01$). The content of intra-cellular GSH and the metabolic rate of diazepam in C3A cells in the CSHP + NAC groups were higher than those in the CSHP + GSH groups (comparison between the same dosage: $P < 0.01$), but the content of intra-cellular MDA was in the opposite situation ($P < 0.01$).

CONCLUSION: NAC can obviously improve the detoxification and biological metabolism of C3A cells cultured in CSHP. NAC is superior to GSH at the same dosage.

Key Words: C3A cell line; N-acetylcysteine; Chronic severe hepatitis; Detoxification; Biological metabolism

Wei LL, Zheng SJ, Chen Y, Zhao J, Ding M, Duan ZP. Effects of N-acetylcysteine on the detoxification and biological metabolism of C3A immortalized cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2610-2614

摘要

目的: 研究N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)对慢性重型肝炎肝衰竭时肝细胞解毒代谢功能的影响, 并比较NAC与还原型谷胱甘肽(GSH)的疗效。

方法: 体外慢性重型肝炎患者血浆(chronic severe hepatitis plasma, CSHP)培养C3A细胞, 并同时分别加入大、中、小三个剂量NAC及对应剂量的GSH, 以正常血浆(normal human

■同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

plasma, NHP)及培养基(100 mL/L FBS-MEM)为对照, 分别于24、48、72 h 3个时间点检测细胞内GSH及脂质过氧化物(MDA)的含量, 并检测安定代谢量的变化。

结果: 24、48、72 h 3个时间点, 培养基组、正常血浆组、各剂量NAC治疗组和GSH治疗组C3A细胞中GSH含量与安定代谢量均分别高于慢性重型肝炎血浆组(GSH: $F = 246.116, 235.489, 201.536$, 均 $P < 0.01$; 安定代谢量: $F = 306.812, 476.722, 502.061$, 均 $P < 0.01$), 而慢性重型肝炎血浆组C3A细胞中MDA含量均分别高于上述各组($F = 332.48, 662.349, 492.983$, 均 $P < 0.01$)。慢性重型肝炎血浆+NAC组与慢性重型肝炎血浆+GSH组比较, 前者细胞内的GSH含量和对安定的代谢量, 大、中、小剂量组均分别高于后者对应剂量组($P < 0.01$), 而前者细胞内的MDA含量, 大、中、小剂量组均分别低于后者对应剂量组($P < 0.01$)。

结论: NAC可以显著改善慢性重型肝炎肝衰竭时肝细胞解毒代谢功能, GSH也有相似功效, 且相同摩尔剂量的NAC效果要优于GSH。

关键词: C3A细胞; N-乙酰半胱氨酸; 慢性重型肝炎; 解毒; 代谢

魏琳琳, 郑素军, 陈煜, 赵军, 丁美, 段钟平. N-乙酰半胱氨酸对C3A永生化肝细胞解毒代谢功能的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2610-2614
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2610.asp>

0 引言

我国慢性重型肝炎在重型肝炎中所占比例很大, 病情危重, 病死率高^[1]。体外实验表明, 重型肝炎肝衰竭患者血浆培养的肝细胞膜严重受损, 肝细胞大量坏死, 残存细胞的增殖、蛋白合成、解毒代谢功能均下降^[2-3], 血浆中胆红素、胆汁酸、自由基、炎性细胞因子等毒性物质大量堆积, 进一步影响细胞的解毒代谢功能, 由此形成恶性循环。

慢性重型肝炎的治疗一直缺乏有效药物, 加强这方面的开发与研究是研究热点之一。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是细胞内还原型谷胱甘肽(GSH)的前体, 具有多种药理作用, 是国外用于治疗急性肝衰竭的有效药物, 但其应用于慢性重型肝炎的治疗尚需进一步研究。本研究利用体外培养C3A细胞, 观察NAC对慢性重型肝炎肝衰竭时肝细胞解毒代谢功能的影响, 并以具有类似作用的GSH作为对照, 以期

NAC应用于慢性重型肝炎临床的治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2006-04/2006-10首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心进行人工肝治疗的慢性重型肝炎患者血浆(CSHP)12份, 所选择的慢性重型肝炎患者均符合2000年全国传染病与寄生虫病学术会议修订的慢性重型肝炎诊断标准^[4], 另收集正常健康人血浆12份。C3A细胞来自于首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心细胞生物研究室。NAC及GSH原料由杭州民生药业公司提供。特优级胎牛血清(美国Hyclone公司); GIBCO低限量基础培养基MEM(美国Invitrogen公司); BCA蛋白定量试剂盒(普利莱基因技术有限公司); 四甲基偶氮唑盐MTT(北京欣经科生物技术有限公司); 二甲基亚砜DMSO(美国Sigma公司); GSH检测试剂盒(南京建成生物工程研究所); MDA检测试剂盒(南京建成生物工程研究所); 安定代谢试剂盒(美国康奈尔大学TCC公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组: 按培养基及药物不同分为以下9组:

(1)培养基组: 加入100 mL/L FBS-MEM培养基。(2)正常血浆组: 加入正常人血浆培养。(3)慢性重型肝炎血浆组: 加入慢性重型肝炎血浆培养。(4)慢性重型肝炎血浆+小剂量NAC组: 加入慢性重型肝炎血浆及NAC, NAC终浓度为1 mmol/L(pH7.3)。(5)慢性重型肝炎血浆+中剂量NAC组: 加入慢性重型肝炎血浆及NAC, NAC终浓度为5 mmol/L(pH7.3)。(6)慢性重型肝炎血浆+大剂量NAC组: 加入慢性重型肝炎血浆及NAC, NAC终浓度为25 mmol/L(pH7.3)。(7)慢性重型肝炎血浆+小剂量GSH组: 加入慢性重型肝炎血浆及GSH, GSH终浓度为1 mmol/L(pH 7.3)。(8)慢性重型肝炎血浆+中剂量GSH组: 加入慢性重型肝炎血浆及GSH, GSH终浓度为5 mmol/L(pH7.3)。(9)慢性重型肝炎血浆+大剂量GSH组: 加入慢性重型肝炎血浆及GSH, GSH终浓度为25 mmol/L(pH7.3)。

1.2.2 细胞内还原型谷胱甘肽检测: C3A细胞以 5×10^5 /孔的密度接种于12孔板中, 贴壁后于第2天分别更换9组培养基及药物, 入含50 mL/L CO₂的加湿孵箱培养24、48、72 h, 分别1.25 g/L胰蛋白酶消化、收集细胞入1.5 mL EP管中, PBS洗3遍; 每管加入500 μ L的RIPA裂解液(含1:100的PMSF), 枪头反复吹打混匀, 冰浴30 min, 12000 r/min, 4℃离心20 min提取上清; BCA法测定蛋白

■研究前沿

慢性重型肝炎的治疗一直缺乏有效药物, NAC治疗对乙酰氨基酚致急性肝功能衰竭已获得美国FDA批准, 但其应用于慢性重型肝炎的治疗尚需进一步研究。本研究利用体外培养C3A细胞, 观察NAC对慢性重型肝炎肝衰竭时肝细胞解毒代谢功能的影响, 并以具有类似作用并在临床广泛应用的GSH作为对照, 以期NAC应用于慢性重型肝炎临床的治疗提供理论依据。

■相关报道

首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心曾采用C3A细胞为研究对象, 进行了慢性重型肝炎肝衰竭患者血浆在体外对其功能影响的研究。研究发现慢性重型肝炎患者的血浆抑制C3A细胞的解毒代谢功能。国内外曾研究发现, 各种毒性作用对HepG2细胞(C3A细胞由其分化获得)等具有肝细胞相似功能的细胞造成损伤后, NAC对他们的这些细胞具有显著的保护作用。

■创新盘点

C3A细胞株是从肝纤维母细胞瘤细胞转化获得,具有良好的肝细胞特异功能,与体内肝细胞极相似,所以有较好的体外实验重现性。本研究在体外用慢性重型肝炎患者血浆培养C3A细胞,模拟重型肝炎肝细胞所处内环境,观察了NAC对这种状态下细胞解毒代谢功能的影响。目前在体外用慢性重型肝炎患者血浆直接培养C3A细胞,并用NAC/GSH药物干预,国内外尚未见报道。

■应用要点

慢性重型肝炎危害极大,且慢性重型肝炎的治疗一直缺乏有效药物。美国肝病研究学会(AASLD)2005年提出的“急性肝衰竭处理意见”,中华医学会感染病分会肝衰竭与人工肝学组与中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组联合提出的“肝衰竭指南”,均把NAC作为对乙酰氨基酚中毒的主要药物,提示该药具有独特而明确作用。本研究揭示NAC对慢性重型肝炎患者肝细胞保护作用的机制,并以具有类似作用并在临床广泛应用的GSH作为对照,为临床慢性重型肝炎治疗提供了实验依据,对临床实际应用具有重要理论意义。

表 1 各组3个时间点细胞内GSH值 (mean ± SD)

分组	1组	2组	3组	4组	5组	6组	7组	8组	9组
24 h	465.38 ± 23.23	443.77 ± 23.08	248.29 ± 26.44	460.11 ± 46.02	495.66 ± 16.84	592.94 ± 18.96	409.62 ± 13.15	444.72 ± 23.04	517.56 ± 24.82
	423.25 ± 18.83	416.26 ± 18.73	207.79 ± 20.71	457.87 ± 39.64	496.76 ± 38.09	578.06 ± 18.84	372.64 ± 20.43	403.28 ± 16.44	454.47 ± 23.70
48 h	359.77 ± 17.68	359.85 ± 19.16	171.56 ± 19.16	408.25 ± 43.28	436.07 ± 20.82	505.81 ± 15.61	322.98 ± 35.03	358.57 ± 25.46	399.40 ± 31.82
72 h									

浓度,按GSH试剂盒说明步骤用分光光度法测定各标本吸光度。

1.2.3 细胞内丙二醛的检测: C3A细胞以 5×10^5 /孔的密度接种于12孔板中,贴壁后于第2天分别更换9组培养基及药物,处理同上,BCA法测定蛋白浓度,按MDA试剂盒说明步骤用分光光度法测定各标本吸光度。

1.2.4 安定代谢功能检测: C3A细胞以 5×10^4 /孔的密度接种于24孔板中,贴壁后第2天分别更换9组培养基及药物,同时每孔加入安定纯品10 μ g(浓度0.5 g/L,共加入20 μ L溶液),入含50 mL/L CO₂的加湿孵箱培养,分别在第24、48、72 h后收集各孔培养基,按试剂盒所列步骤ELISA法检测安定代谢量。

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件处理数据,9组之间及不同时间点采用随机区组设计的方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组不同时间点C3A细胞细胞内还原型谷胱甘肽含量的对比 C3A细胞连续培养24、48、72 h后,测定细胞内GSH含量,结果各组比较有显著性差异($P < 0.01$)。两两比较,3个时间点均得出以下相同结果:即培养基组、正常血浆组、各剂量NAC治疗组和GSH治疗组C3A细胞中GSH含量均分别高于慢性重型肝炎血浆组($F_{24h} = 246.116$, $F_{48h} = 235.489$, $F_{72h} = 201.536$, 均 $P < 0.01$)。慢性重型肝炎血浆+NAC组与慢性重型肝炎血浆+GSH组比较,前者细胞内的GSH含量,大、中、小给药剂量组均分别高于后者相对应剂量的大、中、小剂量组($P < 0.01$)。随着时间的延长,培养基组、正常血浆组、慢性重型肝炎血浆组、各剂量GSH治疗组细胞内的GSH量逐渐减低,有显著性差异($F_1 = 195.434$, $F_2 = 49.421$, $F_3 = 333.518$, $F_4 = 84.465$, $F_5 = 113.572$, $F_6 = 107.094$, 均 $P < 0.01$)。各剂量NAC治疗组24、48 h

GSH含量无差异($P > 0.05$),在72 h GSH含量低于24、48 h($P < 0.01$,表1)。

2.2 C3A细胞在不同组不同时间点细胞内丙二醛含量的对比 C3A细胞连续培养24、48、72 h后,测定细胞内MDA含量结果各组比较有显著性差异($P < 0.01$)。两两比较,3个时间点均得出以下相同结果:即慢性重型肝炎血浆组C3A细胞中MDA含量均分别高于培养基组、正常血浆组、各剂量NAC治疗组和GSH治疗组($F_{24h} = 332.48$, $F_{48h} = 662.349$, $F_{72h} = 492.983$, 均 $P < 0.01$)。慢性重型肝炎血浆+NAC组与慢性重型肝炎血浆+GSH组比较,前者细胞内的MDA含量,大、中、小给药剂量组均分别低于后者相对应剂量的大、中、小剂量组($F_{24h} = 332.48$, $F_{48h} = 662.349$, $F_{72h} = 492.983$, $P < 0.01$)。随着时间的延长,各组细胞内的MDA量逐渐增高,有显著性差异($P < 0.01$,表2)。

2.3 C3A细胞在不同组不同时间点的安定代谢量的对比 C3A细胞连续培养24、48、72 h后,测定安定代谢量结果各组比较有显著性差异($F = 306.812$, 476.722 , 502.061 ; 均 $P < 0.01$)。两两比较,3个时间点均得出以下相同结果:即培养基组、正常血浆组、各剂量NAC治疗组和GSH治疗组中C3A细胞安定代谢量均分别高于慢性重型肝炎血浆组($F_{24h} = 306.812$, $F_{48h} = 476.722$, $F_{72h} = 502.061$, 均 $P < 0.01$)。慢性重型肝炎血浆+NAC组与慢性重型肝炎血浆+GSH组比较,前者C3A细胞对安定的代谢量,大、中、小剂量组均分别高于后者相对应剂量的大、中、小剂量组($F_{24h} = 306.812$, $F_{48h} = 476.722$, $F_{72h} = 502.061$, 均 $P < 0.01$)。随着时间的延长,各组安定代谢量逐渐增高,有显著性差异($P < 0.01$,表3)。

3 讨论

慢性重型肝炎肝衰竭时,血浆中胆红素、胆汁酸、炎性细胞因子、自由基等毒性物质含量显著增高。有实验显示细胞内的GSH可以直接和

表 2 各组3个时间点细胞内MDA值 (mean ± SD)

分组	1组	2组	3组	4组	5组	6组	7组	8组	9组
24 h	4.14 ± 0.24	4.23 ± 0.17	10.68 ± 0.33	5.66 ± 0.26	4.90 ± 0.61	3.72 ± 0.22	6.93 ± 0.70	5.83 ± 0.40	4.90 ± 0.38
48 h	5.10 ± 0.32	5.45 ± 0.26	11.80 ± 0.39	6.97 ± 0.48	5.84 ± 0.48	4.88 ± 0.29	7.69 ± 0.54	6.59 ± 0.49	5.88 ± 0.47
72 h	6.06 ± 0.19	6.38 ± 0.27	12.88 ± 0.37	7.88 ± 0.42	6.91 ± 0.56	5.54 ± 0.34	8.57 ± 0.30	7.37 ± 0.39	6.54 ± 0.29

表 3 各组3个时间点安定代谢量 (mean ± SD)

分组	1组	2组	3组	4组	5组	6组	7组	8组	9组
24 h	5.79 ± 0.16	5.62 ± 0.13	4.62 ± 0.26	6.74 ± 0.20	8.17 ± 0.20	8.24 ± 0.21	5.84 ± 0.23	6.53 ± 0.38	7.28 ± 0.49
48 h	6.67 ± 0.11	6.44 ± 0.16	5.59 ± 0.19	7.34 ± 0.15	8.85 ± 0.12	8.91 ± 0.11	6.59 ± 0.22	7.26 ± 0.33	8.06 ± 0.24
72 h	7.52 ± 0.14	7.35 ± 0.12	6.44 ± 0.20	8.39 ± 0.37	9.69 ± 0.15	9.69 ± 0.15	7.43 ± 0.25	8.18 ± 0.25	9.02 ± 0.21

培养基中的氧自由基反应,在胆汁酸浓度高的培养基中,肝细胞内GSH与氧自由基和亲电子体反应而耗竭^[3],同时过氧化产物MDA含量增高,使细胞的解毒储备功能下降。

GSH是体内重要的非酶性抗氧化损伤物质,在机体解毒反应中起到重要作用^[5],故治疗中补充GSH意义明确。而NAC其不仅可作为GSH的前体,即NAC脱乙酰基后成为GSH合成的前体半胱氨酸,促进GSH的合成,从而提高组织内GSH含量;而且NAC分子中含有活性巯基(-SH),可直接抗过氧化损伤^[6-7]。以上双重机制使NAC具备更为强大的清除自由基抗氧化损伤作用,显著增加慢性重型肝炎血浆培养的C3A细胞的细胞内GSH含量,并显著降低细胞内MDA含量,且效果好于GSH。表明NAC提高了慢性重型肝炎肝衰竭时肝细胞的解毒储备功能,发挥了明确的抗过氧化损伤作用。

本研究显示,NAC显著改善了慢性重型肝炎血浆培养的C3A细胞对安定的代谢。安定主要通过两相反应来代谢,细胞色素P450酶(cytochrome p450, CYP)、谷胱甘肽巯基转移酶(GST)分别是第一相和第二相反应中起其主要作用的酶^[8-9]。mGST与细胞色素P-450酶(CYP450)同位于内质网膜上,凡由P-450氧化酶催化的外源性化合物均在此进行代谢,直接在mGST作用下被解毒排出体外^[10]。

肝衰竭时,CYP的功能、活性会遭受破坏,整个肝脏CYP的含量会显著下降^[11]。CYP基因受很多内源性因子的影响^[12],IL-1、TNF-α、IFN-β等因子在体内可以抑制CYP的功能。IL-1可通过抑制肝细胞CYP的基因转录而下调其功能。高浓度的胆汁酸可能引起肝细胞滑面内质

网的变化而引起CYP功能的改变^[3]。同时,GST基因的表达受细胞内氧化应激水平的调控,细胞内GSH的含量在调控机制上起很大作用。慢性重型肝炎肝衰竭时,大量氧自由基生成,细胞抵抗氧化应激的主要抗氧化剂GSH大量损耗,细胞内的氧化还原水平明显降低,严重影响了GST催化功能的发挥。由此,安定代谢的第一相、第二相反应均受到很大影响,从而导致安定代谢率的相对降低。

NAC作为抗氧化剂,能清除活性氧介质,有效抑制内毒素、TNF-α、IFN-γ和IL-1β所致细胞核因子NF-κB的活性,阻断NF-κB信号转导途径,从而下调IL-1、IL-6、IL-8、IL-18及TGF-α等因子的表达,抑制炎症反应^[13-14],从而恢复CYP的功能和活性。同时,NAC作为强效的自由基清除剂和还原型谷胱甘肽供给体,在慢性重型肝炎肝衰竭发生时,可以清除大量氧自由基,抵抗细胞氧化应激,调节细胞内的氧化还原水平,从而使GST催化功能得以有效发挥,在安定代谢的第一相、第二相反应中均起到重要作用,提高了细胞的安定代谢率。

我们的研究也显示,NAC在补充GSH、降低MDA、提高安定代谢量的效力和程度上均显著强于GSH。分析原因如下:(1)NAC的分子质量仅163.2 Dal,比GSH分子质量(307 Dal)小的多,因此作为小分子物质,更容易进入细胞,促进GSH的合成,提高组织内GSH含量。(2)NAC为脂溶性,容易进入细胞;GSH为水溶性,不易进入细胞。(3)NAC具有多种药理作用,对细胞功能的调节位点为多个。他最主要最显著的作用为清除自由基,抗氧化损伤。除此之外,NAC还可以减少炎性细胞因子、趋化因子和黏附分子产生,

■名词解释

1 细胞色素P450酶(Cytochrome p450, CYP): CYP家族的同工酶CYP1、2、3主要在肝细胞的内质网表达,主要与解毒和异生化合物代谢有关。其中细胞色素P450 3A4有较高的苯二氮卓类代谢活性。

2 谷胱甘肽巯基转移酶(GST): 广泛存在于生物体内,他催化还原型谷胱甘肽(GSH)与各种亲脂性和亲电子底物的第二相结合反应。GST同工酶是一个超基因家族,具有广泛的底物专一性,是体内重要的解毒酶系之一。

■同行评价

本研究设计合理, 结果可信, 内容与临床工作紧密结合, 具有一定的实用价值和创新性.

抑制炎症反应, 调节机体免疫状态, 调节细胞凋亡程序, 并防止核酸分子损伤.

总之, 慢性重型肝炎血浆使C3A细胞内GSH含量下降、MDA含量增加, 细胞的安定代谢量降低, 抑制C3A细胞的解毒代谢功能. 在慢性重型肝炎血浆中加入NAC/GSH均可以提高细胞内GSH含量, 降低细胞内MDA含量, 减轻细胞受自由基攻击的程度, 并能够提高慢性重型肝炎血浆培养C3A细胞的安定代谢量. 尤其是NAC改善了细胞和细胞生长微环境的综合状态, 在改善慢性重型肝炎肝衰竭时细胞解毒代谢功能方面, 效果优于GSH. 美国肝病研究学会(AASLD)2005年提出的“急性肝衰竭处理意见”, 中华医学会感染病分会肝衰竭与人工肝学组与中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组联合提出的“肝衰竭指南”, 均把NAC作为对乙酰氨基酚中毒的主要药物, 提示该药具有独特而明确作用^[15-16], 我们的研究也支持该药可用于慢性重型肝炎肝衰竭治疗.

4 参考文献

- 1 邹正升, 陈菊梅, 辛绍杰, 邢汉前, 沈宏辉, 李建宇, 刘艳萍, 李保森. 565例重型病毒性肝炎的临床特点分析. 中华肝脏病杂志 2001; 9: 247-248
- 2 Filippi C, Keatch SA, Rangar D, Nelson LJ, Hayes PC, Plevris JN. Improvement of C3A cell metabolism for usage in bioartificial liver support systems. *J Hepatol* 2004; 41: 599-605
- 3 Smirthwaite AD, Gaylor JD, Cousins RB, Grant MH. Cytotoxicity of bile in human Hep G2 cells and in primary cultures of rat hepatocytes. *Artif Organs* 1998; 22: 831-836
- 4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 5 Rousar T, Cervinková Z, Muzáková V, Kucera O, Lotková H, Kriváková P. [Glutathione and glutathione assays] *Acta Medica (Hradec Kralove) Suppl* 2005; 48: 15-20
- 6 Stauffer ES, Neil JL. Biomechanical analysis of structural stability of internal fixation in fractures of the thoracolumbar spine. *Clin Orthop Relat Res* 1975; (112): 159-164
- 7 Yedjou CG, Tchounwou PB. N-acetyl-L-cysteine affords protection against lead-induced cytotoxicity and oxidative stress in human liver carcinoma (HepG2) cells. *Int J Environ Res Public Health* 2007; 4: 132-137
- 8 Estabrook RW. A passion for P450s (remembrances of the early history of research on cytochrome P450). *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1461-1473
- 9 Ji Y, Toader V, Bennett BM. Regulation of microsomal and cytosolic glutathione S-transferase activities by S-nitrosylation. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1397-1404
- 10 郑英, 楼宜嘉. 微粒体谷胱甘肽S-转移酶与药物代谢. 中国药理学杂志 2003; 38: 484-487
- 11 Aninat C, Seguin P, Descheemaeker PN, Morel F, Malledant Y, Guillouzo A. Catecholamines induce an inflammatory response in human hepatocytes. *Crit Care Med* 2008; 36: 848-854
- 12 Wu R, Cui X, Dong W, Zhou M, Simms HH, Wang P. Suppression of hepatocyte CYP1A2 expression by Kupffer cells via AhR pathway: the central role of proinflammatory cytokines. *Int J Mol Med* 2006; 18: 339-346
- 13 Lim Y, Levy MA, Bray TM. Dietary supplementation of N-acetylcysteine enhances early inflammatory responses during cutaneous wound healing in protein malnourished mice. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 328-336
- 14 Fischer UM, Antonyan A, Bloch W, Mehlhorn U. Impact of antioxidative treatment on nuclear factor kappa-B regulation during myocardial ischemia-reperfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 531-535
- 15 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197
- 16 中华医学会感染病学会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志投稿方式

本刊讯 本刊只接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail, 印刷版. 在线投稿网址: <http://wcjd.wjgnet.com/submission@wjgnet.com>, 电话: 010-8538 1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址<<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>>审稿过程平均时间需要14 d. 来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审. 接受后的稿件作者需缴纳稿件处理费及发表费, 文章发表后可获得2本样刊及20套单行本(稿酬). (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-18)