

谷胱甘肽过氧化物酶与肝脏疾病

蔡晓波, 陆伦根

蔡晓波, 陆伦根, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科
上海市 200080

陆伦根, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏疾病的基础和临床研究.
通讯作者: 陆伦根, 教授, 博士生导师, 200080, 上海市虹口区海
宁路100号, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科.
lungenlu1965@yahoo.com

收稿日期: 2009-10-16 修回日期: 2009-11-04

接受日期: 2009-11-09 在线出版日期: 2009-11-18

Glutathione peroxidase and liver diseases

Xiao-Bo Cai, Lun-Gen Lu

Xiao-Bo Cai, Lun-Gen Lu, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Professor Lun-Gen Lu, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China. lungenlu1965@yahoo.com

Received: 2009-10-16 Revised: 2009-11-04

Accepted: 2009-11-09 Published online: 2009-11-18

Abstract

Glutathione peroxidase is one of the most important components of anti-peroxidation system of the body and has been implicated in some diseases. Liver is an important organ where oxidative stress is generated. A close relationship between glutathione peroxidase and liver diseases has been reported in many studies. In this article, we will review the recent advances in understanding the relationship between liver diseases and selenium-dependent glutathione peroxidase.

Key Words: Liver diseases; Glutathione peroxidase; Selenium

Cai XB, Lu LG. Glutathione peroxidase and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(32): 3279-3282

摘要

谷胱甘肽过氧化物酶是机体抗过氧化屏障的组分之一. 他与多种疾病发病的关系得到了广泛的研究. 肝脏是氧应激产生的重要脏器. 多项研究对谷胱甘肽过氧化物酶与肝脏疾病的关系进行报道. 本文对近年来关于肝脏疾病与

谷胱甘肽过氧化物酶及其相关硒之间的关系进行综述.

关键词: 肝脏疾病; 谷胱甘肽过氧化物酶; 硒

蔡晓波, 陆伦根. 谷胱甘肽过氧化物酶与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2009; 17(32): 3279-3282

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3279.asp>

0 引言

谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)于1957年由Mills从牛红细胞中发现, 由于分子结构中含硒, 故又名硒谷胱甘肽过氧化物酶. 生物体在正常的生理活动中产生活性氧如 $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} 和单线态氧, 除满足机体代谢需要外, 不可避免会作用于其他生物分子, 从而引起机体病变. GSH-Px以GSH为底物和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)一起, 共同清除机体活性氧, 减轻和阻止活性氧的过氧化作用. 目前发现GSH-Px至少有4种同工酶. 第1种为细胞GSH-Px, 主要分布在组织细胞的细胞区、线粒体和红细胞中. 第2种为磷脂过氧化氢GSH-Px, 主要分布在各种组织细胞外的细胞液内, 部分分布在细胞膜上, 是必需的生物膜组成成分. 第3种为血清GSH-Px, 主要分布在血液中. 第4种为消化系GSH-Px, 高表达于胃肠道黏膜上皮细胞. 由于硒是GSH-Px的构成成分, 机体硒含量和GSH-Px活力密切相关. 用低硒低碘饲料喂养SD大鼠, 其后代肝脏GSH-Px含量明显降低^[1]. 硒缺乏动物血液、肝脏GSH-Px活力下降, 而补硒可升高GSH-Px. 这表明机体硒的水平与GSH-Px相关, 而硒的生物学作用也与GSH-Px密切相关. 脂质过氧化被认为在多种肝病的发病机制中起了十分重要的作用, 而作为机体抗氧化防御重要组分的GSH-Px在肝脏具有丰富的分布. 因此, GSH-Px与各种肝病的关系也得到了许多的研究.

1 慢性乙型和丙型病毒性肝炎

Chrobot *et al*^[2]对100例慢性乙型肝炎病毒

■背景资料

随着氧应激和脂质过氧化在各种疾病发病机制中的重要性越来越被认识, 机体各种抗氧化屏障也得到越来越多的研究. 肝脏是合成多种抗氧化酶的主要器官, 机体氧应激的存在损伤肝脏, 而肝细胞受损后, 合成抗氧化酶减少, 进一步加重机体的氧应激. 因此, 肝脏疾病和氧应激关系密切, 互为因果. 作为抗氧化屏障的重要组分的GSH-Px与肝脏疾病之间的关系也得到了众多研究.

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

GSH-Px在肝脏疾病发病和治疗中的地位、不同类型的GSH-Px在肝病及其并发症中的各自作用以及以GSH-Px为靶向结合其他抗氧化剂治疗对肝病的疗效等仍然需要进一步的研究。

(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染儿童的研究显示其CAT、SOD活性降低而GSH-Px活性升高,从而认为慢性肝炎的儿童可能存在不充分抗氧化剂屏障。Czuczejko *et al*^[3]的研究显示乙型肝炎和丙型肝炎患者中ALT正常者红细胞GSH-Px活性与健康对照无明显差异,但在ALT升高者则轻度降低,但不显著。而血清GSH-Px在ALT正常者则轻度降低,在ALT升高者则升高。这种矛盾的结果可能由于肝细胞损伤时细胞内异质体的释放。

肝炎病毒在基因水平与GSH-Px相互影响。张健 *et al*^[4]采用酵母双杂交技术对HCV E2蛋白合蛋白进行研究,在人肝细胞文库中筛选出人类硒结合蛋白,表明HCV E2与硒结合蛋白有相互作用,从而推测HCV E2可能存在编码硒蛋白的读码区。通过比较GSH-Px和HCV基因序列,发现GSH-Px同源区与HCV NS4基因区重叠,并且是在HCV非常保守的基因区。HCV能编码硒依赖的GSH-Px基因。因此推测GSH-Px基因的存在及表达有助于解释过氧化应激作用加速HCV疾病进展为肝细胞癌^[5]。

体外试验显示GSH-Px在HCV感染的人肝细胞系明显下调(将近20倍)。与此同时,细胞总的GSH-Px活性明显降低,这使得人肝细胞对氧化打击更加易感。干扰素 α 治疗下调HCV复制伴随着胃肠道GSH-Px表达恢复至正常水平。另外,通过基因转导使复制系细胞表达胃肠道GSH-Px能使HCV-RNA下调,且这种下调与剂量相关。通过维甲酸激活细胞GSH-Px基因(编码胃肠道GSH-Px)的启动子,能以时间和剂量依赖的方式下调HCV的表达,而且这种效应可以逆转。维甲酸的这种效应依赖于硒,且可以被GSH-Px siRNA取消。因此胃肠道GSH-Px可能起到抗HCV的作用^[6]。

硒被发现能增强免疫,能延缓HIV阳性的AIDS患者的病情进展,而在病毒性肝炎中的免疫调节作用也得到研究。研究显示乙型肝炎、丙型肝炎患者血硒含量明显降低。慢性乙型肝炎患者外周血单核细胞膜流动性、白介素-2产生和白介素-2受体表达明显降低,这与体外培养中用过氧化物刺激外周血单核细胞产生的反应一致,而补充硒能够逆转这种情况,这说明硒能够改善慢性肝炎时的免疫功能,而硒的这一作用可能是通过含硒蛋白质的抗氧化功能介导^[7]。

2 非酒精性脂肪性肝病

脂质过氧化在非酒精性脂肪肝型肝病(non-

alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病机制中起了关键的作用。NAFLD时增强的氧应激状态促进脂质的过氧化反应形成脂质过氧化物。脂质过氧化物又可直接损伤肝细胞膜导致其死亡,与库普弗细胞及肝细胞释放的细胞因子一起介导肝内炎症及诱导纤维化的发生。作为抗脂质过氧化屏障的重要组分,GSH-Px在NAFLD中的作用也得到研究。

红细胞是过氧化损伤的一个潜在靶细胞。红细胞脂质对过氧化的易感性反应包括肝脏器官和组织的类似异常。Das *et al*^[8]研究显示NAFLD患者红细胞谷胱甘肽、过氧化氢酶活性、GSH还原酶活性、GSH-Px活性分别降低10.7%、18.5%、8.1%和16.8%。GSH-Px的减少可能与其过度消耗和活性氧引起GSH-Px失活有关。

Perlemuter *et al*^[9]研究显示NAFLD患者肝脏GSH-Px活性较正常对照升高,而红细胞GSH-Px活性则无明显改变。这表明NAFLD患者肝组织内抗氧化酶活性较对照组明显升高,而红细胞的抗氧化状态并不反应肝脏的氧化状态。该研究中肝活检证实的NAFLD患者肝脏只有轻中度的炎症而无纤维化。而Sreekumar *et al*^[10]研究显示继发于NAFLD的肝硬化患者肝脏编码包括GSH-Px在内的多种抗氧化酶基因明显下调。这可能是在NAFLD的早期阶段,受到氧化打击的影响,肝脏GSH-Px活性代偿性增加,而随着肝脏炎症纤维化的进展,GSH-Px的活性和合成受到抑制,而此又进一步加重了肝脏的过氧化损伤。

NAFLD患者血清硒浓度明显降低,肝组织硒水平也降低。Loguerio *et al*^[11]研究了50例NAFLD患者(11例为脂肪性肝炎,39例为肝硬化),结果显示肝硬化者血清硒和GSH水平明显降低,而红细胞的硒和GSH水平也明显降低。GSH的水平与肝脏损伤程度相关。血清及红细胞硒和GSH水平直接相关。

3 酒精性肝病

酒精在体内主要通过肝脏代谢为乙酸。在乙醇的代谢过程中特别过量时形成了大量的自由基,损伤肝细胞,引起肝脏炎症坏死和纤维化。氧应激和脂质过氧化在酒精性肝病的发病中起了关键的作用。

Das *et al*^[8]研究显示酒精性肝病者红细胞GSH-Px活性降低45.3%。Girre *et al*研究^[12]也显示红细胞和血清GSH-Px在重度饮酒的慢性酒精性肝病而无肝硬化者中明显降低。但也有

研究报道酒精性肝病患者红细胞GSH-Px与健康对照相比只有轻度、无统计学意义的改变^[3]. Guemouri *et al*^[13]研究也显示无肝硬化的长期酗酒者血清GSH-Px轻度升高, 但无明显统计学意义. Czuczejko *et al*^[3]研究显示以酒精性肝病为主体的慢性肝病患者(50例酒精性肝病, 3例自身免疫性肝病、11例隐源性肝病)ALT正常者红细胞GSH-Px活性轻度降低, 而ALT升高者则无明显差异. 动物研究显示酒精诱导的肝脏GSH-Px活性改变与病理学损伤严重程度呈负相关. 当肝脏没有明显炎症坏死时, 酒精不能诱导GSH-Px活性的改变^[14].

酒精性肝病患者全血和血清及肝组织硒含量降低, 24 h尿硒排泄无明显差异^[15]. 酗酒者血清、全血、红细胞硒含量明显降低. 酒精性肝硬化患者全血和血清硒含量明显降低. 而男性酗酒者在戒酒1 mo后复查血清硒水平与对照者无明显差异^[3]. 对于酒精性肝病, 硒降低可能与营养不良、吸收功能降低、酒精诱导硒代谢改变、尿和粪便的异常丢失等. 多个研究显示饮酒者血硒浓度主要和其营养状态相关^[3,15].

4 肝硬化

Burk *et al*研究^[16]显示Child A级肝硬化患者血清GSH-Px活性与健康对照相似, 但随着疾病的严重程度增加而增加. 这可能由于肝细胞损伤时细胞内异质体的释放. 而肝硬化时肝组织GSH-Px较正常降低^[17]. 也有报道肝硬化者红细胞GSH-Px与健康对照相比只有轻度、无统计学意义的改变^[3]. Seckin *et al*^[18]研究显示肝硬化者胃组织GSH-Px降低, 且与门脉直径、脾长径成负相关, 表明GSH-Px与肝硬化门脉高压有关.

对不同原因肝硬化患者的研究显示其血清硒和硒蛋白含量降低, 且与肝硬化的严重程度相关. 这表明肝脏损伤影响肝脏对含硒蛋白质的合成. 同时肝硬化也影响了转硫途径, 而这进一步影响将硒合成为硒蛋白^[16]. 对因肝硬化死亡的患者的尸解显示其肝脏硒的含量明显低于健康对照^[3]. 硒补充能减少四氯化碳诱导的肝星状细胞活化和增殖, 并增加急性损伤期活化肝星状细胞的凋亡. 因此硒能够有效地降低肝脏纤维化的程度并加快恢复^[19]. 硒也能通过增强免疫和抑制NF- κ B和TGF- β 表达来起到抗纤维化的效应^[20]. 富含硒的乳酸菌能使CCl₄诱导的肝组织GSH-Px和SOD降低的活性明显升高, 且与正常对照接近. 富含硒的乳酸菌也能增强巨噬细胞

活性, 抑制TNF- α 的过度释放, 抑制肝细胞钙离子的急剧释放, 从而保护了肝损伤^[21].

5 肝癌

GSH-Px在肝癌组织表达明显降低, Northern blot分析显示GSH-Px mRNA在肝癌组织比正常肝细胞降低2/3. 这表明在致癌物诱导的肝细胞肝癌中, GSH-Px表达受到的影响在mRNA水平已发生^[22]. 肿瘤组织GSH-Px活性较正常降低, 而肿瘤邻近组织的GSH-Px活性也较正常组织降低, 这表明肝细胞肝癌可能在GSH-Px不足的环境下发生^[23].

硒被认为有抗肝脏肿瘤的效果. 硒的抗肿瘤机制包括降低致癌原的致突变性, 抑制细胞增殖及通过硒依赖的GSH-Px起到抗氧化损伤. Yu *et al*^[24]流行病学研究显示肝癌患者的血清硒水平明显较乙型肝炎表面抗原阳性的对照者降低. 将血清硒水平五分, 随着五分值的增加, 其对肝癌调整后的比值比分别为1、0.52、0.32、0.19和0.62. Lee *et al*^[25]对大鼠的体内试验显示低剂量的硒能够减少N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine诱导的肝脏肿瘤数量和大小. Irmak *et al*的体外试验^[26]显示缺乏硒的环境能对部分肝癌细胞系产生氧化打击和促进其释放细胞色素C, 从而引起凋亡, 这种效应可以通过维生素C的抗氧化效应而逆转. 而大多数肝癌细胞系能耐受缺乏硒的环境, 从而避免凋亡. 其中大多数为整合HBV DNA的肝癌细胞系.

4年的鸭动物实验显示饮食中补充硒能够减少同样暴露在自然环境的致病因素中77.2%的HBV感染和75.7%的肝脏癌前病变. 对人群的8年随访研究显示食用硒化盐的人群原发性肝癌的发病率减少35.1%. 而当对治疗组撤去硒补充后, 肝癌的发病率又开始升高. 然而在停止治疗后的3年内对HCV的抑制效应仍然存在^[27].

6 结论

随着氧应激和脂质过氧化在各种疾病发病机制中的重要性越来越被认识, 机体各种抗氧化屏障也得到越来越多的研究. 肝脏是合成多种抗氧化酶的主要器官, 机体氧应激的存在损伤肝脏, 而肝细胞受损后, 合成抗氧化酶减少, 进一步加重机体的氧应激. 因此, 肝脏疾病和氧应激关系密切, 互为因果. 作为抗氧化屏障的重要组成部分的GSH-Px与肝脏疾病之间的关系也得到了众多研究. 多个研究证实硒有抗肝炎病毒、抗

■ 相关报道

4年的鸭动物实验显示饮食中补充硒能够减少同样暴露在自然环境的致病因素中77.2%的HBV感染和75.7%的肝脏癌前病变. 对人群的8年随访研究显示食用硒化盐的人群原发性肝癌的发病率减少35.1%. 而当对治疗组撤去硒补充后, 肝癌的发病率又开始升高. 然而在停止治疗后的3年内对HCV的抑制效应仍然存在.

■同行评价

肝脏疾病与谷胱甘肽过氧化物酶及其相关的硒之间关系的研究是预防和治疗慢性肝病的重要课题,相关内容有重要的参考价值。

肝脏恶性肿瘤的效果,这主要通过与其相关的GSH-Px的抗氧化作用有关。而GSH-Px在肝脏疾病发病和治疗中的地位、不同类型的GSH-Px在肝病及其并发症中的各自作用以及以GSH-Px为靶向结合其他抗氧化剂治疗对肝病的疗效等仍然需要进一步的研究。

7 参考文献

- 张舸, 田东萍, 苏敏, 高玉霞, 沈秀娜. 长期低硒、低碘对发育期大鼠肝脏和全血GSH-Px活性的影响. 环境与职业医学 2005; 22: 309-311
- Chrobot AM, Szaflarska-Szczepanik A, Drewa G. Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C. *Med Sci Monit* 2000; 6: 713-718
- Czuczajko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E, Halota W, Kedziora J. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases. *Acta Biochim Pol* 2003; 50: 1147-1154
- 张健, 成这国, 王琳, 邵清, 陆荫英, 梁耀东, 陈天艳, 洪源. 丙型肝炎病毒E2蛋白结合蛋白的酵母双杂交筛选研究. 解放军医学杂志 2003; 28: 766-767
- Zhang W, Cox AG, Taylor EW. Hepatitis C virus encodes a selenium-dependent glutathione peroxidase gene. Implications for oxidative stress as a risk factor in progression to hepatocellular carcinoma. *Med Klin (Munich)* 1999; 94 Suppl 3: 2-6
- Morbitzer M, Herget T. Expression of gastrointestinal glutathione peroxidase is inversely correlated to the presence of hepatitis C virus subgenomic RNA in human liver cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 8831-8841
- He SX, Wu B, Chang XM, Li HX, Qiao W. Effects of selenium on peripheral blood mononuclear cell membrane fluidity, interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3531-3533
- Das KS, Balakrishnan V, Mukherjee S, Vasudevan DM. Evaluation of blood oxidative stress-related parameters in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 323-334
- Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, Conti M, Bigorgne A, Paradis V, Corre MP, Prat L, Kuoch V, Basdevant A, Pelletier G, Oppert JM, Buffet C. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 946-953
- Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 244-251
- Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V, Gialanella G, Moro R, Del Vecchio Blanco C. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 245-254
- Girre C, Hispard E, Therond P, Guedj S, Bourdon R, Dally S. Effect of abstinence from alcohol on the depression of glutathione peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 909-912
- Guemouri L, Lecomte E, Herbeth B, Pirollet P, Paille F, Siest G, Artur Y. Blood activities of antioxidant enzymes in alcoholics before and after withdrawal. *J Stud Alcohol* 1993; 54: 626-629
- Polavarapu R, Spitz DR, Sim JE, Follansbee MH, Oberley LW, Rahemtulla A, Nanji AA. Increased lipid peroxidation and impaired antioxidant enzyme function is associated with pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease in rats fed diets high in corn oil and fish oil. *Hepatology* 1998; 27: 1317-1323
- Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol* 1992; 14: 176-182
- Burk RF, Early DS, Hill KE, Palmer IS, Boeglin ME. Plasma selenium in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 794-798
- Czczot H, Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochim Pol* 2006; 53: 237-242
- Seckin Y, Harputluoglu MM, Batcioglu K, Karıncaoglu M, Yildirim B, Oner RI, Uyumlu B, Aydogdu N, Hilmioğlu F. Gastric tissue oxidative changes in portal hypertension and cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1154-1158
- Shen XH, Cheng WF, Li XH, Sun JQ, Li F, Ma L, Xie LM. Effects of dietary supplementation with vitamin E and selenium on rat hepatic stellate cell apoptosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4957-4961
- He YT, Liu DW, Ding LY, Li Q, Xiao YH. Therapeutic effects and molecular mechanisms of anti-fibrosis herbs and selenium on rats with hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 703-706
- Chen L, Pan DD, Zhou J, Jiang YZ. Protective effect of selenium-enriched *Lactobacillus* on CCl₄-induced liver injury in mice and its possible mechanisms. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5795-5800
- Lertprasertsuke N, Shinoda M, Takekoshi S, Yoshimura S, Watanabe K. Suppression of messenger ribonucleic acid for glutathione peroxidase in chemically induced rat hepatocellular carcinoma and its biological significance. *Tokai J Exp Clin Med* 1990; 15: 285-292
- Casari M, Gabrielli GB, Dusi S, Nicoli N, Bellisola G, Corrocher R. Decreased activity of liver glutathione peroxidase in human hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 941-944
- Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 367-374
- Lee CY, Hsu YC, Wang JY, Chen CC, Chiu JH. Chemopreventive effect of selenium and Chinese medicinal herbs on N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced hepatocellular carcinoma in Syrian hamsters. *Liver Int* 2008; 28: 841-855
- Irmak MB, Ince G, Ozturk M, Cetin-Atalay R. Acquired tolerance of hepatocellular carcinoma cells to selenium deficiency: a selective survival mechanism? *Cancer Res* 2003; 63: 6707-6715
- Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 117-124