

- PPAR α agonist ,Wy - 14 ,643 ,reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* ,2004 ,39(5) :1286 ~ 1296
- [12] Koppe SWP ,Sahai A ,Malladi P ,et al. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet. *J Hepatol* 2004 ,41 :592 ~ 598
- [13] Adams LA ,Zein CO ,Angulo P ,et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* ,2004 ,99 :2365 ~ 2368
- [14] Satapathy SK ,Garg S ,Chauhan R ,et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor - α inhibition by pentoxifylline on clinical ,biochemical and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* ,2004 ,99 (10) :1946 ~ 1952

文章编号 :1672 - 3384(2005) - 04 - 0023 - 07

抗氧化剂与胃肠黏膜屏障损伤

【作者】 杨昭徐

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R962

【文献标识码】 B

1 氧自由基及损伤作用

含有一个不成对电子的分子或原子团称自由基。部分氧分子为活性氧簇 (reactive oxygen species , ROS) , 包括过氧化氢、超氧阴离子自由基、羟自由基、一氧化氮黄嘌呤氧化酶 (XO) 自由基等。体内自由基的产生和清除应是平衡的, 人体才能保持健康。如果自由基产生过多或清除自由基的能力下降, 体内就会有更多的自由基 (特别是氧自由基) , 会损伤细胞成分, 导致疾病和衰老的发生。ROS 是许多疾病的特征。自由基和多种疾病有关, 包括与胃肠黏膜屏障损伤密切相关。各器官均有防御 ROS 形成即清除氧自由基的机制, 从而可快速修复氧自由基造成的损伤。体内自由基清除体系主要包括抗氧化酶和抗氧化剂两类。自由基也涉及信号传导通路, 如 XO 既参与传导, 同时也是自由基清除剂^[1,2]。

氧自由基引起黏膜屏障损伤的机制: ①脂质过氧化性损伤。氧自由基与膜内多价不饱和脂肪酸结合, 形成脂质过氧化物 (LPO) , 细胞膜多价不饱和脂肪酸与蛋白质比例失调, 影响膜通透性, 钙离子大量内流。DNA 分子的碱基降解、氢键破坏及

核酸主链的断裂, 蛋白质分子的交联聚合及肽键的破坏, 线粒体和溶酶体膜破坏, 终致细胞死亡; ②共价键结合性损伤氧自由基作用于含巯基的氨基酸, 使蛋白质变性、失活, 氧自由基作用于辅酶使其活性下降。

2 氧自由基与消化系统疾病

2.1 氧自由基与胃黏膜损害

缺血黏膜中黄嘌呤及其底物次黄嘌呤聚集, 组织缺血再灌注, 超氧阴离子合成增加, 使细胞膜上的还原型辅酶 I (NADPH) 经氧化还原作用再次被转换成毒性更大的羟自由基。线粒体呼吸链受损和花生四烯酸代谢中也可产生氧自由基。氧自由基与膜内多价不饱和脂肪酸结合, 造成脂质过氧化损害。胃黏膜含有高浓度的非蛋白质巯基, 氧自由基作用于巯基使蛋白质变性、酶失活, 从而导致黏膜损伤。

实验研究发现, XO 促发的氧自由基能使内皮素 - 1 (ET - 1) 诱导的缺血 - 再灌注的大鼠胃溃疡明显恶化, 注射后 24h, 脂质过氧化达高峰, 而用胃黏膜保护剂氧嘌呤醇 (oxypurinol) 可对抗之^[3]。在酒精性胃黏膜损害中, ET - 1 与氧自由基

生成增加,起损害作用,内源性 NO 可抑制 ET-1 的产生,清除氧自由基而起保护作用^[4]。汪艳娟等报道,幽门结扎型胃溃疡大鼠血中超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,丙二醛(MDA)含量增加;胃溃疡组织 SOD、谷胱甘肽(glutathione, GSH)过氧化物酶(GSH-Px)活性降低,MDA 含量增加与溃疡积分之间存在显著正相关^[5]。

幽门螺杆菌感染活化的中性粒细胞释放氧自由基导致胃黏膜损伤。通过中性粒细胞活化蛋白、白介素-8、血小板活化因子、免疫复合体、补体产物(C5a)等介导:在超氧阴离子的歧化反应中产生过氧化氢(H_2O_2);在氯离子存在的条件下产生次氯酸(HOCl);在有氨存在的条件下产生一氯化氨(NH_2Cl),这种损伤可被过氧化氢酶(H_2O_2 清除剂)、牛磺酸(HOCl 清除剂)、蛋氨酸(NH_2Cl 清除剂)消除。作为黏膜损害的攻击因子,不仅是胃酸,还有引发炎症的氧自由基等。故在慢性胃炎、消化性溃疡病的治疗策略中,除应用抑酸药物外,也应考虑应用抗氧自由基的药物。目前日本研发应用的瑞巴派特(rebamipide),就是具有抑制中性粒细胞产生超氧阴离子清除氧自由基作用的一种药物^[6]。GSH 是含巯基的非蛋白质化合物,是细胞中重要的抗氧化剂,对过氧化物造成的黏膜损伤有保护作用。我们检测实验性颅脑外伤应激性溃疡动物模型中胃黏膜巯基含量,发现其明显下降,而脂质过氧化代谢产物 MDA 显著升高,给予含巯基的制剂(GSH、硫普罗宁)干预,可明显遏制胃黏膜巯基含量下降,使黏膜损伤减轻^[7]。

2.2 氧自由基与急性胰腺炎

近年来已注意到,重症胰腺炎以及并发的多器官功能障碍,更多地是由活化的中性粒细胞及其释放的产物(而不单是有活性的胰酶)引起的。病变区存在缺血而产生氧自由基损伤细胞膜,趋化中性粒细胞进入损伤区。继而巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞和其他细胞也可过度释放各种炎症介质,包括各种氧自由基。研究发现,氧自由基参与急性胰腺炎病理生理过程^[8,11]。急性胰腺炎发病早期体

内的抗氧化系统就严重受损,表现为脂质过氧化产物增高和抗氧化物质活性的减低^[9]。1984 年 Sanfey 即提出氧自由基是各种病因所致急性胰腺炎的共同发病环节。氧自由基清除剂可保护胰腺细胞免受氧自由基的损伤。

正常时体内有多层天然的抗氧自由基系统。第一道防线是由酶类组成,如 SOD、过氧化氢酶、GSH-Px。Shabanov 等发现,在犬实验性胰腺炎的早期(15min) SOD 的活性即明显增加,可被别嘌呤醇(allopurinol)阻断^[10]。第二道防线是由低分子清除剂组成,拮抗抗氧化剂产生的细胞损伤,如维生素 E、胡萝卜素、巯基化合物等。第三道防线是利用 DNA 和蛋白质的修复、蛋白质巯基的还原、黏膜 ATP 的恢复及细胞内钙离子的减少来拮抗氧自由基。巯基物质是体内重要的非酶类氧自由基清除剂。分为非蛋白巯基物质和蛋白巯基物质。巯基物质可以直接或间接与氧自由基和活性亲电子物质反应,具有细胞保护作用。非蛋白巯基物质的氧化先于蛋白巯基物质氧化,前者明显地保护了后者,可维持细胞骨架的完整,维护细胞的结构与功能,并有解毒作用。急性胰腺炎时巯基物质明显减少,氧自由基激发的巯基物质代谢增快、消耗过多及合成不足。GSH 和硫普罗宁是已经用于临床的含非蛋白巯基物质的制剂,可通过清除氧自由基来治疗急性胰腺炎。生长抑素制剂可使血清和胰腺组织氧自由基的代谢产物浓度减低,使胰腺损伤减轻^[8-11]。

2.3 炎性肠病

Kruidenier 等报道在炎性肠病中有反应性氧化代谢变化,存在继发性黏膜抗氧化反应失衡,炎症上皮 Mn-SOD 上调。肠炎症与过氧化氢酶(CAT)、GPO、髓过氧化物酶(MPO)活性增加有关,黏膜 GSH 含量未受影响,MT 浓度下降^[12]。氧应激可导致炎症调节因子的释放,如 TNF- α 、IL-8、IL-1 和 NO,并提高致炎基因的表达^[13]。已有报道说,在炎性肠病患者和实验性肠炎中,包括 GSH 在内的抗氧化物水平降低^[14]。近年来对炎性肠病的黏膜抗氧化反应的研究中发现,炎性肠病黏膜中初级

抗氧化酶-超氧化物歧化酶和次级抗氧化酶-过氧化氢酶和 GSH-Px 的比例不平衡以及内源性抗氧化反应的效率低下,可能是炎症肠病的发病和炎症过程持续存在的原因^[15]。GSH 对于维持胃肠道结构和功能的完整性有重要作用,GSH 缺乏的小鼠空肠和结肠黏膜严重退化,并出现体重下降和腹泻。口服含混合成分的氨基酸可有效增加胃肠道黏膜的 GSH 水平^[16]。

2.4 氧自由基与肝胆疾病

氧自由基及其诱导的脂质过氧化参与多种肝胆疾病的病理生理过程,是造成肝细胞组织损伤的重要原因之一。氧应激在中毒性肝病中起重要作用。一些肝细胞保护剂实属抗氧化剂。其作用机制为保持细胞膜的稳定性、抗氧化自由基和免疫调节。动物实验与临床试验均表明,双氢喹啉型抗氧化剂及水飞蓟素可增加红细胞和淋巴细胞 SOD 活性,有明显的抗氧化作用。中毒性肝病及胆道疾病中胆红素浓度与脂质过氧化有关。胆汁中有二烯结合型的抗氧化和促氧化型的胆红素^[17]。

2.4.1 氧自由基与病毒性肝炎 病毒的基因为环状双链 DNA,人肝细胞核内的基因是链状 DNA。病毒感染的最终结果是病毒的基因与感染者的基因整合在一起。氧自由基直接作用于基因物,影响细胞膜通透性及位于质膜上的钙通道,激活第二行使钙离子而起作用,氧自由基及其脂质过氧化物对人体免疫尤其是对细胞免疫有重要作用,削弱淋巴细胞对有丝分裂原刺激的反应,引起抑制型淋巴细胞和辅助型淋巴细胞比例的改变,降低自然杀伤细胞和白细胞介素-2 含量,影响免疫功能,氧自由基激活体内病毒相关基因表达的转录调节因子 NF-kB^[18]。

2.4.2 氧自由基与酒精性肝炎 在乙醇代谢过程中,CYP 2E1 使乙醇氧化氧自由基生成增加,包括超氧阴离子自由基、羟自由基、过氧化氢、羟乙基自由基。乙醇可诱导抗氧化物耗竭,促进线粒体、微粒体电子传递系统破坏 GSH、维生素 E、维生素 A,活性氧可通过传递电子直接氧化细胞的大分子

物质,造成氧化或再氧化损害,破坏细胞结构的完整性及其功能脂质、蛋白质、核酸及糖类。

2.4.3 肝硬化时脂质过氧化物增高的原因 肝纤维组织增生,压迫肝组织,导致缺血、缺氧,通过黄嘌呤氧化酶作用产生大量超氧阴离子;缺血缺氧时肝脏合成 SOD 减少,清除氧自由基的能力下降;肝脏的解毒能力减低,造成体内毒性物质蓄积,激活吞噬细胞,产生大量氧自由基;作为自由基清除剂,Se-GSH-Px 的缺乏,造成自由基及其衍生物在体内蓄积,促使并加重肝组织损伤。GSH 在肝细胞的浓度高,是多种抗氧化过程的辅酶,是肝内能量产生与对抗氧应激的重要物质,S-腺苷蛋氨酸(s-adenosyl-methionine)是 GSH 的前体,可补充线粒体 GSH 库,在各种肝病时该二者均有所降低。

门脉高压(PHT)胃病是肝硬化常见的严重并发症,其胃黏膜有很多异常,如表面氧低、电位差低,黏膜脆性大,易受酒精、aspirine 和其他毒性物质作用引起损伤。这种黏膜损伤最初是由氧自由基介导的。而分裂素活性蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAP) ERK₂ 可防御细胞氧应激损伤,促进细胞增殖。门脉性肝硬化患者氧自由基诱导的 ERK₂ 活性有缺陷,以至于持续处于氧化状态,而补充维生素 E 则可激活 ERK₂,减轻胃黏膜的氧化状态,逆转黏膜脆性^[19]。

2.4.4 氧自由基与胆结石的形成 通过配位于胆红素分子的过渡金属离子(Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mn^{2+} 等)与胆红素分子结合,形成胆红素自由基。导致细胞膜脂质过氧化、膜蛋白降解,细胞内还原型 GSH 水平明显下降,过多的氧自由基导致胆汁分泌减少,在粘蛋白存在下,胆红素自由基与钙离子形成钙盐速度加快,颗粒增大,在胆汁中的溶解度降低,这一过程促进胆色素结石形成。

3 抗氧化剂研究现状

人体内抗氧化自由基损伤体系被认为是可与免疫系统相比拟的体系,主要包括抗氧化酶和抗氧化剂两大类。氧自由基参与许多疾病病理生理过程,开发和应用有抗氧化作用的药物有重要意义。

3.1 超氧化物歧化酶(SOD)

SOD 属金属酶类 (Cu/Zn - SOD、Mn - SOD), 可减轻缺血后再灌注、酒精、aspirine 所致胃黏膜损害, 具有抗炎、抗辐射、预防衰老作用。

3.2 含硫抗氧化剂(sulfur - containing antioxidant compounds)^[20-23]

硫是结合到氨基酸、蛋白质和其他分子中的必需元素, 人体不能像植物那样利用无机硫合成含硫氨基酸, 故植物是人的重要的硫源。含硫抗氧化剂包括 GSH、巯基丙酰基甘氨酸(mercaptopyropionylglycine)、N - 乙酰基半胱氨酸(N - acetylcysteine, NAC)、硫辛酸(lipoic acid)、半胱氨酸(cysteine)、甲硫氨酸(methionine)、牛磺酸(taurine)等, 由于大多呈还原型, 故有很强的抗氧化作用。非蛋白巯基(特别是 GSH)本身可直接清除氧自由基, 而且与 GSH - Px 和 GSH 还原酶(GSH - R)共同组成氧自由基清除系统^[23]。

3.2.1 还原型 GSH (reduced glutathione) GSH 是含巯基的非蛋白质化合物, 是细胞中重要的抗氧化剂, 对过氧化物造成的黏膜损伤有保护作用, 在实验性颅脑外伤应激性溃疡动物模型中, 胃黏膜巯基含量明显下降, 脂质过氧化代谢产物 MDA 显著升高, 给予含巯基的制剂(GSH、硫普罗宁)干预可明显遏制胃黏膜巯基含量下降及黏膜损伤。GSH 尚有抗脂质过氧化物损伤、黏膜保护作用, 参与胆红素代谢, 促进胆汁酸代谢和解毒功能。

3.2.2 硫普罗宁(tiopronin) 硫普罗宁含 N - (2 - 巯基丙酰基) - 甘氨酸(mercaptopyropionylglycine), 与 GSH 结构类似, 其抗氧化作用主要通过 4 个途径: ①清除巨噬细胞呼吸爆发产生的各种有害氧自由基和过氧亚硝基; ②含巯基, 能维持体内 GSH 平衡。GSH 参与很多代谢过程, 其耗尽会导致细胞中活化氧自由基的升高和积蓄, 细胞的脂质过氧化, 线粒体功能改变和细胞死亡; ③调节体内抗氧化酶体系, 增强机体抗氧化能力, 如明显提高 SOD 活性, 从而减低脂质过氧化; ④螯合金属离子, 如铁离子本身就具有未成对电子, 可参与同

氧分子转移反应, 超氧阴离子自由基可歧化生成过氧化氢, 继而可发生 Fenton 反应, 生成羟自由基, 进一步在细胞膜发生脂质过氧化, 而硫普罗宁螯合金属离子即可减少脂质过氧化损伤。

3.2.3 NAC NAC 易进入细胞内, 促进细胞合成、分泌 GSH。Sevillano 等实验研究用流式细胞仪检测氧自由基, 预先给予 NAC 可减少胰腺腺泡 GSH 消耗, 防止氧自由基产生, 从而保护胰腺不发生萎缩。在大面积烧伤后, 因一过性内脏血管收缩引起的肠缺血性再灌注后导致肠黏膜氧应激和过氧硝化作用(nitrosative), 造成黏膜屏障破坏, 可致细菌易位, GSH 明显降低, MDA 和 MPO 明显升高。预先用 NAC 处理, 起关键性细胞保护作用, 可阻断细菌易位和肠黏膜损伤的连锁反应, 从而避免败血症的发生^[24]。应用 NAC 可增加细胞内硫醇的水平, 可以削弱氧化剂或细胞因子介导的嗜中性粒细胞与内皮细胞的粘附。

3.3 维生素 C 和维生素 E^[25-29]

抗坏血酸(ascorbic acid derivative, vitamin C) 主要存在于细胞质、血浆及其他体液中, 在许多酶反应中起重要辅助作用, 尤其是水解作用。生育酚(tocopherols)和维生素 E(tocotrienols, vitamin E) 是主要的超氧自由基清除剂, 作用于脂质如生物膜、低密度脂蛋白。在生物氧化反应中这些微量营养素需不断地再产生, 进一步与非自由基还原系统组合。组织中各种类胡萝卜素有明显差异, 各类全反式和顺式异构体胡萝卜素分布很广。多种类胡萝卜素具有脂质抗氧化剂作用, 如 β - 胡萝卜素(beta - carotene)、番茄红素(lycopene)、玉米黄质(zeaxanthin)、叶黄素(lutein)等。主要是抗单线氧自由基。有报道抗氧化剂维生素 C 单用或与乳酸杆菌制剂合用对预防肝硬化细菌易位均有效。

3.4 微量元素硒(selenium)^[30-31]

硒可预防大鼠肠缺血再灌注引起的持续性黏膜损伤而导致的脂质过氧化和细菌易位。硒 0.2mg/d 腹腔注射 3d 造模 24h 后作肝脾肠系膜淋巴结微生物学检查, 活性氧增加, 参与炎症反应过程, 慢性

炎症可增加致癌的危险性。硒依赖性 GSH - Px 是重要的抗氧化剂,故具有抗炎作用。胃肠道有许多抗氧化酶家族,故难以显示个别抗氧化酶的作用。用改变鼠 GSH - Px 基因缺陷的方法可观察到某些基因的功能。黏膜上皮 GSH - Px 活性不足之处即为易发生急性炎症和慢性炎症之处。

3.5 水飞蓟素(silymarin) [32,33]

水飞蓟素是从水飞蓟中提取的黄酮类化合物,由水飞蓟宾、水飞蓟宁 3 种同分异构体组成。实验研究与临床应用均显示能使 SOD 活性增加,阻止或抑制肝细胞线粒体和微粒体脂质过氧化。我们在脂肪肝的实验研究中,给予水飞蓟素治疗 4 周后,发现实验组大鼠血清转氨酶 (AST) 水平及血脂水平明显下降、¹³C - 呼气实验峰值回升,肝脏组织的 SOD 水平高于对照组,肝脏组织的病理损害得到明显改善。

3.6 褪黑素(melatonin)

褪黑素是由松果体腺及其他许多器官组织分泌的肽类激素,十多年前就发现褪黑素既是氧自由基的直接清除剂,也是一些重要的氧化酶激活剂,具有间接抗氧化作用。生理上褪黑素是机体重要的抗氧化防御体系的组成部分,随年龄增加而减低;药理方面具有抗氧化毒性作用。自由基是生物氧化过程中产生的有毒性作用的分子,不断地损伤细胞及其超微结构,从脂质过氧化产物、羧基蛋白和受损的 DNA 中均可检测到这些氧应激变化。褪黑素对有高毒的羟自由基、单线氧、超阴离子、一氧化氮和次氯酸等氧自由基均有清除作用,其代谢产物 N (1) - 乙酰 - N (2) 甲酰基 - 5 - 甲氧犬尿胺 [N (1) - acetyl - N (2) - formyl - 5 - methoxykynuramine] 是清除过氧化氢的清除剂;褪黑素可激活一些重要的抗氧化酶,如 SOD、GSH 还原酶 (glutathione reductase)、GSH - Px、NO 合酶 (nitric oxide synthase)、6 - 磷酸果糖脱氢酶 (glucose - 6 - phosphate dehydrogenase)。褪黑素可明显抑制一些在氧应激或缺血再灌注损伤中产生的有毒物质的氧化毒性作用,如除莠剂 (百草枯 paraquat)、某些致癌物质 (如

黄樟素)、氰化钾、红藻氨酸 (kainic acid)、四氯化碳、L - 半胱氨酸、脂多糖、GSH 消耗过多、运动过度、放射线损伤及 Fenton 反应产生的羟自由基等。褪黑素的特点是可透过大分子屏障进入细胞超微结构,发挥抗氧化作用,从而保护细胞核 DNA、脂膜及细胞质蛋白 [34,35]。

Cabeza 报道,预先分别给缺血再灌注大鼠腹腔注射褪黑素 5mg/kg、10mg/kg、20mg/kg,胃组织损伤率分别为 49.56% ± 17.2%、37.54% ± 11.4% 和 26.70% ± 8.12%。褪黑素氧自由基清除剂的作用是针对超氧阴离子,与 XO 活性减低有关,与抗氧化酶 (SOD、GSH 还原酶) 等活性明显增加有关,表明褪黑素对缺血再灌注的胃组织损伤有保护作用 [36]。

在各种胃溃疡的发病因素中,应激、酒精、幽门螺杆菌感染、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 等因素大多通过氧自由基、尤其是羟自由基的作用。褪黑素作为抗氧化剂、氧自由基的清除剂,可发挥良好的治疗胃溃疡的作用 [37]。

3.7 生长抑素(somatostatin)

实验研究表明,生长抑素可维持 GSH 还原酶活性,防止其减少,有助于清除氧自由基,减轻肠道黏膜脂质过氧化。Akyildiz 报道,生长抑素类似物和维生素 C 对实验性大鼠缺血性再灌注损伤具有黏膜屏障保护作用。给予腹腔内注射维生素 C (350 mg/kg) 和生长抑素 (20 μg/kg),应用该二剂的干预组肠道细菌易位率为 43%,对照组为 100% [38]。生长抑素在实验性应激性溃疡的发病研究中,表现出良好的黏膜细胞保护作用,这是基于其内含的非蛋白巯基抗氧自由基的作用 [7,39]。

【参考文献】

- [1] Hogg N. Free radicals in disease. *Semin Reprod Endocrinol*, 1998, 16(4): 241 ~ 248
- [2] Kubes P. Ischemia - reperfusion in feline small intestine a role for nitric oxide. *Am J Physiol*, 1993, 264: 143 ~ 149
- [3] Lazaratos S et al. Oxygen radicals mediate the final exacerbation

- of endothelin - 1 - induced gastric ulcer in rat. *Eur J Pharmacol* 2001 ,413(1) :121 ~ 193
- [4] 李春艳,刘丽娜,吕申,等. 一氧化氮、内皮素及氧自由基对大鼠酒精性胃损害的作用研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2000 ,9(1) :14 ~ 16
- [5] 汪艳娟,王行宽,胡国恒,等. 止血愈疡颗粒对幽门结扎型胃溃疡大鼠氧自由基参数的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2002 ,10(4) :206 ~ 208
- [6] Naito Y, Yoshikawa T, Tanigawa T, et al. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds :electron paramagnetic resonance study. *Free Radical Biol Med*, 1995 ,18(1) :117 ~ 123
- [7] 周婷婷,杨昭徐. 巯基物质对大鼠颅脑外伤后的胃细胞保护作用. *北京医学* 2004 ,26(4) :232 ~ 235
- [8] Coskun T, et al. Free oxygen radical - induced acute pancreatitis. A light and electron microscopic study. *Hepatogastroenterology* 2003 ,50(49) :43 ~ 48
- [9] 崔培林,杨昭徐. Effects of sulfhydryl compounds on pancreatic cytoprotection in acute necrotic pancreatitis. *Chinese Medical Journal(中华医学杂志,英文版)* 2003 ,116(1) :57 ~ 61
- [10] habanov VV, et al. Generation of free oxygen radicals in the pathogenesis of experimental acutereflux pancreatitis. *Bull Exp Biol Med* 2002 ,134(1) :26 ~ 27
- [11] Schulz HU, Niederau C, Klonowski - Stumpe, et al. Oxidative stress in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, 1999 ,46(29) :2736 ~ 2750
- [12] Kruidenier L, Kuiper I, Van Duijn W, et al. Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 2003 ,201(1) :17 ~ 27
- [13] Gosset P, Wallaert B, Tonnel AB, et al. Thiol regulation of the production of TNF - alpha, IL - 6 and IL - 8 by human alveolar macrophages. *Eur Respir J*, 1999 ,14(1) :98 ~ 105
- [14] Sido B, Hack V, Hochlehnert A, et al. Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 1998 ,42(4) :485 ~ 492
- [15] Kruidenier L, Kuiper I, Van Duijn W, et al. Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 2003 ,201(1) :17 ~ 27
- [16] Iantomasi T, Marraccini P, Favilli F, et al. VGlutathione metabolism in Crohn's disease. *Biochem Med metab boil*, 1994 ,53(2) :87 ~ 91
- [17] Feher J, Lengyel G, Blazovics A. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand J Gastroenterol*, 1998 ,228(Suppl.) :S38 ~ S46
- [18] Nagoev BS, Abidov MT, Ivanova MR. LPO and free - radical oxidation parameters in patients with acute viralhepatitis. *Bull Exp Biol Med* 2002 ,134(6) :557 ~ 558
- [19] Kawanaka H, Tomikawa M, Jones MK, et al. Defective mitogen - activated protein kinase (ERK2) signaling in gastric mucosa of portal hypertensive rats : potential therapeutic implications. *Hepatology* 2001 ,34(5) :990 ~ 999
- [20] Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur - containing amino acids. *Yonsei Med J* 2004 ,45(5) :776 ~ 788
- [21] Rezk BM, Haenen GR, Van der Vijgh WJ, et al. Lipoic acid protects efficiently only against a specific form of peroxynitrite - induced damage. *J Biol Chem* 2004 ,279(11) :9693 ~ 9697
- [22] Sevillano S, et al. N - acetylcysteine induces beneficial changes in the acinar cell cycle progression in the course of acute pancreatitis. *Cell Prolif* 2003 ,36(5) :279 ~ 289
- [23] 李铁,张席锦. 巯基物质在氧自由基损伤离体胃黏膜细胞中的保护作用. *生理学报*, 1992 ,44(4) :386 ~ 393
- [24] Sevillano S, et al. Cell Prolif. N - acetylcysteine induces beneficial changes in the acinar cell cycle progression in the course of acute pancreatitis 2003 ,36(5) :279 ~ 289
- [25] Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta - carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr*, 1995 ,62(Suppl. 6) :S1315 ~ S1321
- [26] Ocal K, Avlan D, Cinel I, et al. The effect of N - acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury. *Burns* 2004 ,30(8) :778 ~ 784
- [27] Aksoyek S, Cinel I, Avlan D, et al. Intestinal ischemic preconditioning protects the intestine and reduces bacterial translocation. *Shock* 2002 ,18(5) :476 ~ 480
- [28] Chiva M, Soriano G, Rochat I, et al. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatol* 2002 ,37(4) :456 ~ 462
- [29] Mardones P, Rigotti A. Cellular mechanisms of vitamin E uptake :relevance in alpha - tocopherol metabolism and potential implications for disease. *J Nutr Biochem*, 2004 ,15(5) :252 ~ 260
- [30] Ozturk C, Avlan D, Cinel I, et al. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002 ,46(2) :171 ~ 175

2.7 其余药代动力学参数

其余两个参数表达式为： $KA = THETA(3) * EXP[ETA(3)] = 0.248629h^{-1}$ ； $T_{LAG} = THETA(4) = 0.493h$ 。

3 结论和讨论

3.1 安全性研究

本研究没有观察到健康志愿者的不良事件。这可能是由于不同志愿者口服不同剂型、不同厂家的产品后平均血药浓度处于 $0.293 \sim 2.654mg/L$ ，远远低于头孢克肟的中毒浓度，安全性较好^[2-6]。

3.2 临床应用

本研究中观察到中国健康志愿者口服头孢克肟后，清除率表达式为： $CL = 13.81479(DSFM = 1)$ ； $CL = 16.56394 * (14.4 \sim 0.0763 * MMM) (DSFM = 2 \sim 5)$ ； $MNFC = 2$ ， $MMM = 3$ ； $MNFC = 3$ ， $MMM = 2$ 。表观分布容积表达式为 $V = 30.62 * [1 \sim 0.0495 * (UREA - 4.79)] * (1 \sim 0.0784 * MMM) (MNFC = 1, MMM = 1 ; MNFC = 2, MMM = 3 ; MNFC = 3, MMM = 2)$ 。表明头孢克肟的药代动力学和药物剂型、产地、肾功能显著相关($P < 0.001$)，因此临床应用此药时，可根据肾功能调节用药剂量，实行个体化给药。同时在换用厂家和剂型时，应根据不同的剂型代入上述公式，及时调整剂量，保证安全、有效用药。

由于本研究纳入的均为体重、年龄、体重指数

有一定限制的健康志愿者，因此药代动力学参数与体重、年龄、体重指数的关系还需作进一步研究。而且，由于选用的均为健康志愿者，与临床患者个体情况存在一定差异，尚需进一步研究特殊人群的群体药代动力学。

【参考文献】

- [1] 周颖,赵侠,孙培红,等.头孢克肟胶囊在健康志愿者的生物等效性研究.中国临床药理学杂志,2003,19(2):108~112
 - [2] 张沂,孙忠实,李庆棣,等.头孢克肟在呼吸系统感染病人体内的药物动力学研究.中国药理学杂志,1995,30(10):612
 - [3] 施耀国,张菁,郝继诚,等.头孢克肟在正常人体中的药物代谢动力学研究.中国抗生素杂志,1994,19(4):293~298
 - [4] David C,Brittain,Brian E,et al. The pharmacokinetic and bactericidal characteristics of oral cefixime. Clin Pharmacol Ther,1985,38:590~594
 - [5] Robert C,Owens Jr,Pamela Tessier,et al. Pharmacodynamics of ceftriaxone and cefixime against community-acquired respiratory tract pathogens. International Journal of Antimicrobial Agents,2001,17:483~489
 - [6] Dantzig AH,Duckworth DC,Tabas LB. Transport mechanisms responsible for the absorption of loracarbef, cefixime, and cefuroxime axetil into human intestinal Caco-2 cells. Biochim Biophys Acta,1994,1191(1):7~13
- (上接第28页)
- [31] Chu FF,Eswothy RS,Doroshov JH. Role of Se-dependent glutathione peroxidases in gastrointestinal inflammation and cancer. Free Radic Biol Med,2004,36(12):1481~1495
 - [32] Saller R,Meier R,Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs,2001,61(14):2035~2063
 - [33] Tedesco D,Tava A,Galletti S,et al. Effects of silymarin a natural hepatoprotector, in periparturient dairy cows. J Dairy Sci,2004,87(7):2239~2247
 - [34] Reiter RJ,Carneiro RC,Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. Horm Metab Res,1997,29(8):363~372
 - [35] Reiter RJ,Tan DX,Osuna C,et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. J Biomed Sci,2000,7(6):444~458
 - [36] Cabeza J,Motilva V,Martin MJ,et al. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats. Life Sci,2001,68(12):1405~1415
 - [37] Bandyopadhyay D,Biswas K,Bhattacharyya M,et al. Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration: protection by melatonin. Indian J Exp Biol,2002 Jun,40(6):693~705
 - [38] Akyildiz M,Ersin S,Oymaci E,et al. Effects of somatostatin analogues and vitamin C on bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model of rats. J Invest Surg,2000,13(3):169~173
 - [39] 李铁,张席锦. 氧自由基在应激性溃疡中的发病学意义及其与生长抑素保护作用的关系. 生理科学进展,1993,24(2):131~132