

文章编号: 1006 - 446X (2003) 04 - 0022 - 04

硒对传染性肝炎所致肝细胞凋亡的治疗

汪俊之

(重庆市万州区鸭子沟医训班附属医院, 重庆 404000)

摘 要: 对传染性肝炎所致肝细胞凋亡作了综述, 并提出可以用微量元素硒来治疗。

关键词: 传染性肝炎; 细胞凋亡; 硒

中图分类号: R 512.6 文献标识码: A

传染性肝炎在我国流行比较广泛, 从而引起肝脏细胞凋亡, 直至发展为肝硬化死亡的病例。作者遇见的病例不少, 在治疗上曾用微量元素硒治疗, 对早期病例, 效果非常明显。现将有关传染性肝炎所致肝细胞凋亡作一综述。

1 传染性肝炎所致肝细胞凋亡

传染性肝炎属病毒所引起, 较为多见者有乙型、丙型、丁型。现将其分述如下:

顾长海等^[1]于 1999 年报道, 重型乙型肝炎肝细胞凋亡数量、残存肝细胞 Fas 表达程度和肝组织淋巴细胞浸润区 FasL 表达程度, 均显著强于慢性乙型肝炎, 提示细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 通过 Fas/ FasL 系统, 以凋亡的形式破坏和排除大量肝细胞, 在重型乙型肝炎发病机制中可能起重要作用。Calle 等发现酒精性肝损害时肝细胞凋亡可通过肝细胞自身介导的“兄弟相杀”自分泌和旁分泌机制来实现, 即所谓“肝细胞介导肝细胞凋亡”。

邢同京等^[2]研究结果表明, IFN - 2 对活化诱导的淋巴凋亡 (activation - induced cell death, AICD) 的作用不一致, Clerici 等通过对 IFN - 2 和 IL - 4 可能通过影响活化诱导的淋巴细胞凋亡, 调节机体免疫应答的强度, 从而参与乙型肝炎的慢性化。

赵西平等^[3]应用原位末端标记和免疫组化技术对 8 例乙型肝炎患者细胞凋亡及乙肝表面抗原 (HBsAg) 表达状况进行了研究, 以探讨乙型肝炎肝细胞凋亡与病毒感染的关系。发现 8 例乙型肝炎患者肝细胞组织中可检出凋亡细胞阳性信号位于细胞核以及肝实质内的凋亡小体中; 阳性细胞在肝细胞多数散在分布, 在肝细胞坏死灶中也可检出凋亡细胞; 凋亡多发生于病毒抗原弱表达细胞, 而大多数抗原阳性细胞未检测到凋亡信号。

彭晓谋等^[4]从抗原表达与凋亡细胞分布上分析, 慢性丙型肝炎组织中细胞凋亡与抗原分布一致。主要分布在汇管区周伴汇管区炎性细胞浸润。而在常具有肝硬变的癌周组织中两者常不一致。HCV 抗原表达可能一方面具有诱导机体产生免疫应答和淋巴细胞浸润而增加细胞凋亡的作用。在慢性肝炎患者中主要表现为增加细胞凋亡。而在长期感染或硬变过程中则主要表现为抑制细胞凋亡。

Hiramata 等 1996 年证实 Fas 抗原在正常肝组织内无表达。HCV 感染时则见于伴有活动性病变

作者简介: 汪俊之, 主任医师, 原云南省昭通地区医院院长, 电话: 023 - 58322144。

收稿日期: 2003 - 03 - 14

的肝组织中。Mita 等在有 Fas 抗原表达的肝细胞周围的 CD8⁺T 细胞及自然杀伤细胞 (NK) 上带有 Fas 抗原配体, 提示细胞凋亡与 CD8⁺ 细胞或 NK 细胞毒性有关。^[5]

人类细胞正常的生死平衡、炎症肿瘤细胞的死亡都与细胞凋亡有关。P53 基因一直是一个备受重视、得到广泛研究的抑癌基因; NF- κ B 的功能涉及到免疫反应、胚胎发生、细胞增殖、细胞凋亡、病毒感染和多种病理过程, 而丙肝病毒核心蛋白通过抑制 P53 和激活 NF- κ B 拮抗细胞凋亡而致癌。这一理论虽未完全成熟, 但为丙肝病毒感染未来的研究提供了思路, 进一步研究丙肝病毒核心蛋白对细胞凋亡的效应。^[6]

顾小红等^[7]近年在丁型肝炎发病机制中发现除了乙型肝炎病毒抗原可诱导肝细胞表达 Fas 外, HDVAg 也可诱导肝细胞大量表达 Fas, 正是 HDV 感染后 HDVAg 诱导 Fas 表达的叠加作用, 使感染 HDV 的肝炎患者大量或过度表达 Fas, 同时与浸润的细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL), 肝细胞的 FasL 及血浆中可溶性 FasL 结合, 一方面导致肝细胞凋亡, 被病毒感染的细胞随之被清除; 另一方面则导致肝细胞大量坏死, 使病情和病理损害加重。

2 细胞凋亡在肝脏疾病发病机制中的作用

粟华等^[8]认为病毒感染时肝细胞的死亡可以是病毒直接作用或宿主免疫应答所致。许多病毒所致的细胞凋亡与细胞毒作用有关, 病毒感染引起的细胞凋亡可能就是宿主通过细胞主动死亡来阻止 (或延缓) 受感染细胞内病毒复制和扩散, 而病毒也可通过某种方式来阻止或延缓凋亡的发生, 使其成功地复制繁殖。在病毒性肝炎的组织病理研究中, 常可见到提示凋亡的证据, 如凋亡小体、嗜酸性小体和碎屑样坏死的存在。除直接的病毒所致细胞的毒性作用外, 病毒性肝炎时细胞凋亡可由 CTL 介导, 引起细胞坏死和凋亡。

近年来的研究表明, 死亡受体 Fas 介导的凋亡是各种肝病、肝细胞死亡的重要原因, 细胞凋亡可能与各种肝病的发生有关。正常肝脏有低水平 Fas 的表达, 肝脏对抗 Fas 抗体极为敏感, 小鼠腹腔注射抗 Fas 抗体以后, 数小时内迅速死亡。生物化学、组织学电镜检查发现, 细胞凋亡引起的严重肝损伤是小鼠死亡的最可能原因。用抗 Fas 抗体处理人原代肝细胞, 95% 的肝细胞在 1~7.5 h 内发生凋亡。长期以来认为四氯化碳 (CCl₄) 引起小叶中央肝细胞死亡是坏死性的, 但是重新检查发现大量肝细胞发生凋亡。病毒性肝炎时肝细胞的损伤主要是细胞毒性 T 细胞引起的, 这种细胞毒作用是通过穿孔素和 (或) Fas 途径介导的。细胞凋亡是机体清除病毒感染细胞, 控制感染的重要策略。但是, 如果凋亡细胞过多, 则可引起肝功能损伤。乙型肝炎表面抗原, 特异性细胞毒性 T 细胞克隆可以诱导表达表面抗原的转基因小鼠的肝细胞凋亡。病毒性肝炎时肝细胞 CD95 的表达明显增加。杨旭曾用原位末端标记法和免疫组化法检查 48 例急性、慢性和重症病毒性肝炎病人肝组织, 凋亡细胞的检查率分别是 48%、78% 和 89%。^[9]

3 病毒性肝炎所致肝细胞凋亡的主要治疗措施

(1) 急性期首先必须采用抗病毒的治疗方法, 以减轻病毒对肝细胞的过度破坏, 使肝脏的恢复易于进行。

(2) 同时可以通过服硒来进行治疗。1817 年瑞典化学家发现了元素硒, 随后人们对硒的研究一直未中断过, 但对硒的全面和深入的研究是在确立了硒是动物所必需的微量元素以后, 才真正发展起来的。近年来发现硒与许多疾病有关, 硒可以保护心脏、肝脏等免受损害, 对癌症、心血管病、艾滋病等起到治疗和控制作用。^[10]

富硒酵母有很好的自由基清除功能, 抑制细胞膜的脂质过氧化以及提高机体免疫功能, 从而延缓组织细胞的衰老进程, 表现出明显的抗衰老作用, 可作为抗衰老食品的活性成分。^[11]

有机体细胞内存在多种防御机制, 如抗氧化剂和自由基清除酶类。抗氧化防御机制与自由基之间失去平衡, 就会产生氧化应激状态, 造成细胞损伤。自从 Rotruck 发现硒是体内重要抗氧化物酶谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH - Px) 的一个必需组分以来, 通过大量的研究发现, 硒的抗氧化作用并不只局限于含硒酶对体内自由基的清除作用。与硒本身直接清除自由基也关联。硒可以通过提高内源性抗氧化物的 GSH 水平或通过其他途径拮抗氟诱导的自由基水平增高所造成的肝细胞毒性作用。^[12]

总之, 无论何种病毒 (乙型、丙型或丁型) 或有机物 (氟) 只要进入人体内, 必然进入肝细胞内, 造成肝细胞的过早凋亡。只是在程度上表现为或轻或重而已。为了减轻其损害程度, 保护受侵害的肝细胞, 不要过早或过度凋亡, 增强肝细胞的抗病毒能力, 及时采用硒制剂, 对延长人的寿命, 保证人的健康是必需的。

参考文献:

- [1] 顾长海, 吴易东, 于乐成. 重型乙型肝炎肝组织 Fas/ Fas 配体表达与肝细胞凋亡的研究 [J]. 中华内科杂志, 1999, 38 (12): 838.
- [2] 邢同京, 章 廉, 骆抗先, 等. Th₁/ Th₂类细胞因子对慢性乙型肝炎患者淋巴细胞凋亡的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2000, 25 (1): 16.
- [3] 赵西平. HBV 感染者肝细胞凋亡与乙型肝炎表面抗原双染色研究 [J]. 同济医科大学学报, 1998, 27 (3): 223.
- [4] 彭晓谋, 彭文伟, 姚春澜, 等. 丙型肝炎病毒感染及其抗原表达与细胞凋亡的关系 [J]. 中山医科大学学报, 1999, 20 (2): 111. 刘
- [5] 田中明, 肖 军. 丙型肝炎的治疗及相关研究概况 [J]. 临床荟萃, 1998, 13 (16): 724.
- [6] 刘小方, 邹声泉. 丙型病毒感染与细胞凋亡 [J]. 国外医学外科学分册, 2001, 28 (4): 193.
- [7] 顾小红, 李奇芬, 王宇明. 丁型肝炎病人肝组织中 HDAg 和肝细胞凋亡双标志表达 [J]. 第三军医大学学报, 2002, 22 (5): 474.
- [8] 栗 华, 张中朝, 冷双英. 细胞凋亡与肝脏疾病 [J]. 临床荟萃, 2001, 16 (8): 370.
- [9] 杨 旭. 细胞凋亡与肝脏疾病 [J]. 新医学, 1999, 30 (10): 606.
- [10] 蒋士龙, 汪志军. 生命的微量元素硒 [J]. 广东微量元素科学, 2001, 8 (8): 1.
- [11] 肖方正, 刘曲滨. 富硒酵母的研究开发与应用 [J]. 广东微量元素科学, 2001, 8 (8): 7.
- [12] 王爱国, 夏 涛, 冉 鹏, 等. 硒与氟对人肝细胞凋亡和脂质过氧化的影响 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 32 (4): 223.

Treatment of Selenium on Transmissible Hepatitis - induced Cell Death

WANG Jun - zhi

(Chongqing City Wanzhou District Hospital Affiliated Yazigou
Medical Training Class, Chongqing 404000, China)

Abstract : A review with 12 references is given on the treatment on transmissible hepatitis - induced cell death with trace element selenium.

Key words : transmissible hepatitis; cell death; selenium

铅中毒的辅助诊断工具

在铅中毒的早期研究中,判定一个人是否发生铅中毒往往与临床症状相联系。在用其他方法或指标确定为铅中毒的病例中,发铅普遍升高。Kopito (1976) 发现,16 例铅中毒儿童的发铅含量平均为 282 $\mu\text{g/g}$, 而 41 例对照儿童仅为 24 $\mu\text{g/g}$ 。作者认为,发铅测定是筛选儿童是否铅中毒的最简单方法。Suzuki (1958) 测定了日本铅作业工人和健康人的发铅含量,发现蓄电池厂工人发铅平均为 217 $\mu\text{g/g}$,人造丝制造厂工人为 168 $\mu\text{g/g}$,印刷厂男工为 100 $\mu\text{g/g}$,女工为 55 $\mu\text{g/g}$,均显著高于男、女性健康对照组,后者分别为 10 $\mu\text{g/g}$ 和 15 $\mu\text{g/g}$,在发铅含量升高的工人中发现了铅中毒症状。Kopito 认为,当其他临床或实验证据觉得可疑时,发铅测定是慢性或温和性铅中毒有价值的辅助诊断工具,他们研究了 5 例经整合试验证实为铅中毒的美国波士顿儿童,发现整合治疗后发铅含量显著降低。

铅中毒发铅诊断标准的确定也有一个逐步演变的过程。1959 年,日本 Suzuki 提出,发铅低于 30 $\mu\text{g/g}$ 为非职业性正常铅暴露,发铅在 30~110 $\mu\text{g/g}$ 范围内为职业性正常铅暴露,发铅高于 110 $\mu\text{g/g}$ 为危险性或警告性铅暴露。1977 年,加拿大 Chattopadhyay 根据发铅与血铅的极好相关性,将发铅 30 $\mu\text{g/g}$ 与血铅 1.449 $\mu\text{mol/L}$ (30 $\mu\text{g/dL}$) 相对应。1980 年,加拿大 Chatt 以 20 $\mu\text{g/g}$ 为界,发现农村居民发铅超过此界者仅 9%,而城市中心居民为 27%,冶炼厂附近居民高达 87%。在 20 世纪 80 年代,英国四家商业实验室采用的发铅正常上限值分别为 15、21、19 和 15 $\mu\text{g/g}$ 。到 1991 年,美国 Doctor's Data Inc 提供的头发矿物质分析报告中采用 10 $\mu\text{g/g}$ 作为正常人上限。发铅正常值上限的这一演变过程大致与儿童铅中毒的血铅标准演变过程同步。

我国科学家在探索铅对人体,特别是对儿童危害时也曾提出过各种标准,其范围从 30 $\mu\text{g/g}$ 到 9 $\mu\text{g/g}$ 。可以看出,大致在 1996 年以前定为 20~30 $\mu\text{g/g}$,1996 年后已基本趋向一致,即以 10 $\mu\text{g/g}$ 左右为准。但高彦芳观察到,儿童发铅为 20 $\mu\text{g/g}$ 时即已表现出发育迟缓、好动或反应迟钝等症状。孙国平以 >3.5 $\mu\text{g/g}$ 和 <1.5 $\mu\text{g/g}$ 为分界线进行检验,发现发铅值在较低水平时仍对智商有影响 ($P < 0.05$),在 11 个对智商有影响的因素中,发铅排列第二。由上可见,以 10 $\mu\text{g/g}$ 作为儿童发铅正常值上限可能是恰当的。