

抗氧化悖论真的成立吗？

于卫华, 孔德钦*, 龙 子*, 刘 瑞*, 李文丽*, 海春旭*

(空军军医大学军事预防医学院军事毒理学与防化医学教研室, 陕西省自由基生物学与医学重点实验室, 特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室, 陕西 西安 710032)

【摘要】研究表明, 氧化应激与肿瘤、糖尿病和心血管等疾病密切相关。以此推论, 使用抗氧化剂清除活性氧(ROS)则可达到防治疾病的功效。科学界和民众曾经对此深信不疑, 使得抗氧化剂药物和保健品市场十分火热。然而, 自20世纪90年代起大量流行病学研究显示补充抗氧化剂对于临床患者往往是无效的, 甚至是有害的。2000年, Barry Halliwell教授在《柳叶刀》杂志上首次提出抗氧化悖论的概念, 揭示了这一矛盾的现象。至此, 学术界对抗氧化剂的临床应用价值纷纷持否定态度。那么, 抗氧化悖论真的成立吗? 抗氧化剂真的没有临床应用价值吗? 基于多年研究成果和国内外最新进展, 本文认为支持抗氧化剂无效或有害的相关研究存在局限性。抗氧化悖论假说并不成立, 主要论据包括: 抗氧化剂的靶向性、临床用药剂量的合理性、氧化损伤的不可逆性、临床疾病机制的复杂性以及活性氧与炎症信号的依赖性。同时, 本文认为科学使用抗氧化剂可促进机体健康, 但单一抗氧化剂效果有限, 应采用复方抗氧化剂, 并联合抗炎药物和其他靶向药物, 才能发挥更好的疗效。综上所述, 使用抗氧化剂防治临床疾病前景广阔, 但科学合理用药相关研究任重而道远。

【关键词】抗氧化剂; 抗氧化悖论; 活性氧; 炎症; 合理用药

中图分类号: Q554, Q591 文献标志码: A 文章编号: 1004-616X(2021)05-0388-05 doi: 10.3969/j.issn.1004-616x.2021.05.013

抗氧化剂(antioxidants)是指可以清除自由基, 从而减轻或防止体内氧化损伤的一类化学物质。抗氧化剂种类繁多, 功效也存在差异。按其溶解性抗氧化剂可分为水溶性、脂溶性和兼容性3种; 就化学结构而言, 抗氧化剂可分为巯基类、酰胺类和多酚类; 按来源可划分为外源性和内源性两种; 按合成途径可分为天然抗氧化剂和人工合成抗氧化剂; 按作用方式差异则划分为酶类和非酶类抗氧化剂。关于抗氧化剂健康效应的研究可以分为两个阶段。自20世纪60年代至90年代, 是抗氧化研究的一个“黄金时期”, 以国际自由基学会创始人TF-Slater教授为主的一批研究者先后揭示了氧化损伤在多种疾病发生中的关键作用, 并研究使用抗氧化剂防治疾病。而真正将抗氧化剂推向神坛的当属美国著名化学家莱纳斯·鲍林, 他一生中曾两次获得诺贝尔奖。鲍林提倡大剂量服用维生素C(vitamin C, VC), 达到促进健康的目的。1977年, 他指出每日摄入20~30 g(营养推荐用量60 mg)的VC, 可将肺癌死亡率降低70%^[1-2]。同时, 他还认为如果美国人坚持长期服用抗氧化剂, 人群预期寿命会提高至100~110岁^[3-4]。在鲍林的影响下国际抗氧化研究和相关保健品市场也进入火热时期, 1996年《纽约时报》报道称, 约5 000万美国人长期服用维生素, 其中20%的人群每天用量超过1 g, 这些保健品为美国每年贡献约230亿美元的

GDP。然而, 90年代以后, 大量的人群前瞻性和回顾性调查研究显示, 服用维生素、硒和胡萝卜素等抗氧化剂, 不仅无法降低疾病风险, 反而会增加某些疾病的死亡率。例如, 美国和芬兰的流行病学研究显示, 抗氧化剂对肿瘤治疗无效^[5-6]。克利夫兰医学中心研究认为, 服用VE(约400 IU/d)会使男性患前列腺癌的风险增加17%^[7]。2000年新加坡国立大学Barry Halliwell提出抗氧化悖论(antioxidant paradox)假说, 即氧化损伤可导致诸多疾病, 但在人群中给予抗氧化剂却无明显治疗效果^[8]。自此, 不少研究者对抗氧化剂的临床应用价值持怀疑或否定态度, 有关抗氧化剂的研究和产业开始进入了“寒冬期”。那么, 抗氧化悖论假说真的成立吗? 抗氧化剂又是否具有实际临床应用价值呢? 本文就抗氧化悖论问题进行了深入探讨, 以期促进人们对抗氧化剂的正确认识和合理使用。

1 抗氧化悖论假说并不成立

大量基础和临床研究证实, 氧化应激是导致机体损伤和多种疾病的“罪魁祸首”。活性氧(reactive oxygen species, ROS)可攻击蛋白质、脂肪酸和DNA, 并可通过调控多种基因的转录影响组织细胞功能, 进而参与多数疾病的发生发展, 且细胞和动物研究证实抗氧化剂干预可有效预防或逆转多种疾病的发生

收稿日期: 2019-12-03; 修订日期: 2021-08-12

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(31800706, 32100996); 国家自然科学基金面上项目(32171231)

作者信息: 于卫华, E-mail: yuweihua1@fmmu.edu.cn; #共同第一作者, 孔德钦, E-mail: kongdq90@126.com; 龙 子, E-mail: luoze0317@126.com; *通信作者, 刘 瑞, E-mail: liurui123@fmmu.edu.cn; 李文丽, E-mail: liwenli@fmmu.edu.cn; 海春旭, E-mail: cx-hai@fmmu.edu.cn

和发展^[9-10]。事实上,许多基础和临床研究都涉及氧化损伤和抗氧化效应,但相关指标过于简单,缺乏系统性和科学性。此外,目前国内外关于抗氧化剂鉴定筛选、用药剂量、个体化用药和联合用药等问题研究较少,且不够科学合理。因此,本文基于长期的研究基础,剖析了支持“抗氧化剂无效或有害”相关研究中存在的缺陷,提出抗氧化悖论假说可能并不成立,其原因总结如下。

1.1 抗氧化剂存在相对靶向性,单一抗氧化剂效果有限

机体内的ROS呈现多态性,包括超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、一氧化氮(NO)和羟自由基($OH^{\cdot}$)等,且不同自由基可相互转化,形成链式反应。同时,抗氧化剂化学结构和性质迥异,在清除ROS时具有相对靶向性,如超氧化物歧化酶SOD₁和SOD₂可催化 $O_2^{\cdot-}$ 转变为低毒的 H_2O_2 ,过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶可有效分解 H_2O_2 ;而非酶性抗氧化剂在清除ROS时也存在特异性,单一抗氧化剂往往无法清除所有类型自由基^[11]。海春旭教授在20世纪90年代提出“抗氧化复合链”理论,其基本观点是体内的自由基和氧化产物具有多态性和相互转化特点,而抗氧化剂(酶)的溶解性、作用部位和活性强度各不相同,但抗氧化剂间存在相互替代补充作用,共同构成抗氧化防御体系^[12]。基于微粒体模型和抗氧化研究平台,海春旭教授带领课题组对上百种药物单体的抗氧化能力进行筛选和评价,成功研制了新药“安体欣”,并在美国FDA成功上市^[13]。以往临床和流行病学研究中常单独使用维生素(A、C或E)、 β -胡萝卜素和硒等,这些物质自身抗氧化能力有限,只能针对某一类ROS,无法全面清除自由基,因此并未表现出明显的疾病防治效果^[14-16]。然而,水果、蔬菜和中药富含维生素、 β -胡萝卜素和硒,以及抗氧化单体如白藜芦醇、红景天苷、槲皮素、姜黄素和二苯乙烯苷等,经常使用这类物质可减轻机体氧化损伤,能有效预防心肌缺血、脑损伤和衰老^[17]。此外,VA和VC在 Fe^{2+} 存在环境下会通过Fenton反应,生成活性更强的 $OH^{\cdot}$ ^[18]。许多研究者在选择抗氧化剂时忽略了其靶向性,妄图以一种或一类抗氧化剂清除所有ROS,结局自然是失败的。基于这种理论得出的抗氧化剂人群治疗无效结论也是站不住脚的。因此,临床上应选取复方抗氧化剂,才能有效清除ROS,达到防治疾病的效果。

1.2 临床上抗氧化剂用药剂量是否恰当难以衡量

ROS具有广泛的生物学效应,可调控细胞的增殖、分化、凋亡、坏死、衰老和恶性转化等过程,而ROS剂量是决定其生物学效应的关键^[9-10]。研究表明低剂量ROS可通过Akt、Erk和P38等信号分子调控肝细胞静息和增殖转换,在肝脏发育和再生过程中发挥关键作用^[19]。过表达线粒体过氧化氢酶,可降低细胞内 H_2O_2 含量,并阻断细胞由 G_0 向 G_1 期的转变,证明ROS在调控细胞分裂中具有重要意义^[20]。随着ROS剂量升高,可诱导细胞发生凋亡和坏死^[21]。因此,机体内ROS量并非越低越好,抗氧化剂用量也并非越高越好,且部分抗氧化剂在高剂量时会产生细胞毒性。 β -胡萝卜素是维生素A(vitamin A, VA)的重要前提物质,也被认为是一种天然抗氧化剂。日本8万人群流行病学研究结果表明,男性吸烟人群每日摄入20 mg(推荐剂量2~7 mg) β -胡萝卜素,罹患肺癌(特别是小细胞肺癌)的风险

显著增加^[22]。同样,在果蝇食物中加入适量维生素E(约20 μ g/mL),可有效延长其寿命,但如果VE加入过量(200 μ g/mL)则会缩短果蝇寿命^[23]。二苯乙烯苷是从何首乌中提取的重要活性单体,低剂量时可清除ROS,在炎症、衰老和神经损伤等疾病模型中具有显著保护效果,但大量服用则会导致严重肝损伤^[24-26]。Wang等^[27]的研究也证实硒元素在低剂量时具有抗氧化作用,而高水平硒可加重氧化损伤,并导致严重细胞毒性。在肿瘤发生发展过程中ROS的作用更为复杂,低剂量ROS长期反复刺激,可促进正常细胞的恶性转化以及肿瘤细胞的增殖;而高剂量的ROS则会杀伤肿瘤细胞^[15, 28-30]。此外,动物和细胞实验中ROS生成和抗氧化剂用量能够很好控制,但人群研究中ROS生成水平难以掌控,用药剂量也无法判断。同时,服用抗氧化剂会被全身组织细胞吸收利用,真正在氧化损伤部位发挥作用的剂量更是无法估算。因此,临床上抗氧化剂不当使用,可能会适得其反,加重氧化损伤和疾病程度。

1.3 部分氧化损伤及所致病症具有不可逆性

氧化还原是细胞内最基本的生化反应,对于维持细胞正常结构和功能具有重要意义。研究表明,衰老、肿瘤和神经损伤等疾病模型及患者体内的氧化产物水平均显著升高^[31-32]。例如,随着年龄增长体内ROS可促进生物大分子与葡萄糖发生共价结合,形成稳定的糖基化终末产物AGEs,而AGEs的堆积可加速衰老,引起多种慢性疾病^[33-34]。而在致癌因素刺激下,ROS可修饰DNA形成8-OHdG和4-HNE等氧化产物,并进一步引起碱基突变和细胞恶性转化,诱导肿瘤发生^[30, 35]。在脑缺血再灌注和神经退行性疾病中,神经细胞受到自由基攻击发生大量损伤和死亡,而机体内神经细胞不可再生,这也是临床上神经损伤疾病救治困难的重要原因^[36-37]。由此可见,并非所有的氧化损伤都是可逆的,一些稳定的氧化修饰或损伤一旦形成,便不可恢复。但是,早期补充抗氧化剂可阻止氧化损伤,进而起到延缓或预防疾病的作用。这也解释了为什么抗氧化可降低致癌因素导致的实验动物肿瘤发生,但关于抗氧化剂治疗成瘤动物和患者成功的案例却鲜有报道^[38]。此外,百草枯暴露可引起机体细胞死亡,金属蛋白会释放 Fe^{2+} 等过渡金属,使用VC预处理可阻断百草枯诱导的机体损伤,但是在中毒后再给予VC干预,则会诱发Fenton反应而加重损伤^[39]。因而,对某些不可逆性损伤或疾病来说,抗氧化剂可发挥预防作用,但治疗效果却欠佳。

1.4 临床疾病机制复杂,氧化损伤并非唯一机制

氧化损伤与目前已知的多数临床疾病息息相关。机体在病理、衰老和精神等因素刺激下,氧化产物生成增多,抗氧化防御削弱,导致ROS大量蓄积,最终引起组织器官的结构功能障碍^[9-10]。然而,氧化损伤并非临床疾病的唯一调控机制,相关致病假说层出不穷。以肿瘤为例,虽然多数研究认可DNA氧化损伤是肿瘤的核心事件,但遗传、免疫逃逸、促癌基因和端粒酶激活等也与肿瘤发生发展密不可分^[30, 40]。同时,ROS对肿瘤的调控机制也较为复杂,可影响肿瘤细胞的形成、生存和转移等一系列过程,在肿瘤的不同阶段ROS的生物学作用存在差异^[32]。研究发现,早期合理补充抗氧化剂可有效降低DNA氧化损伤和基因突变,预防肿瘤发生;而在放疗时给予抗氧化剂



可增强肿瘤细胞逃避免疫系统和放化疗杀伤的能力,进而增加治疗后肿瘤复发的风险^[41]。动脉粥样硬化致病机制也众说纷纭,除脂蛋白氧化修饰损伤假说外,还包括突变学说、受体缺失学说、细胞因子学说以及病毒学说^[42]。在衰老动物模型中,可使用抗氧化剂延长其寿命,但却无法从根本上解决衰老和死亡问题,其原因在于衰老是一个多机制的复杂生命现象,目前提出的理论有十数种,包括端粒学说、密码子限制学说和免疫退化学说等^[34, 43]。因此,氧化损伤是机体的关键致病机制,但并非唯一,单纯应用抗氧化剂可能无法解决衰老和肿瘤等复杂性临床疾病。

1.5 炎症与氧化应激相互依赖,单纯补充抗氧化剂不能根除问题

炎症是临床上多种急慢性疾病的重要病理基础,大量研究证实氧化应激与炎症反应密不可分^[46]。一方面,炎症过程可生成大量的ROS和RNS,是机体清除细菌感染和恶性转化细胞的重要机制;另一方面,ROS可通过多种信号影响炎症细胞激活和炎症因子释放^[44-47]。例如,2011年Nature报道证实线粒体ROS与巨噬细胞NLRP3炎症小体活化密切相关^[48]。因此,炎症反应和氧化应激彼此依赖,二者相互作用并形成恶性循环,是导致炎症迁延不愈的原因。但炎症反应和氧化应激具有相对独立的调控系统,通过各自体系控制机体ROS和炎症信号表达。炎症过程中ROS生成途径主要有3种:NADPH氧化酶、线粒体电子漏出和一氧化氮合酶(iNOS),ROS清除能力则受Nrf2为核心的抗氧化酶系统;而炎症因子转录调控则受NF- κ B、COX、iNOS和NLRP3等信号途径调控^[47, 49]。因此,单纯给予抗氧化剂虽然可清除炎症过程中生成的ROS,但无法完全消除炎症,最终仍会通过级联反应生成ROS和炎症因子^[46]。新加坡的一项临床随机对照实验表明,服用抗氧化剂(维生素E, 400 IU;维生素C, 500 mg;硒, 50 μ g)可显著改善肥胖儿童和青年人群的氧化损伤和肝功能紊乱,但对整体的炎症反应并没有显著抑制效应^[50]。因而,氧化应激和炎症反应既相互依赖又相对独立的特性,是导致临床上炎症相关疾病使用抗氧化剂治疗无效的重要原因。

2 抗氧化剂临床用药存在的问题

以往研究认为,ROS是细胞代谢的“垃圾”、引起衰老的“动因”、中毒发生的“扳机”、基因突变的“毒素”和疾病发作的“元凶”。近年来人们逐渐认识到ROS具有多种生物学有益功能,包括调控细胞增殖、分化、杀灭病原菌和调控心血管功能等^[51]。抗氧化和氧化应激相辅相成,氧化还原平衡是维持机体健康的关键。几十年来,学术界对于抗氧化剂的功效褒贬不一,抗氧化剂曾一度被认为可治百病,摄入剂量越高越好。然而,自Barry Halliwell提出抗氧化悖论,许多学者持相反态度,提出抗氧化剂完全无效,甚至有害^[52]。在本文看来,这两种说法都不够客观和科学,没有正确认识抗氧化剂的价值。一方面,抗氧化剂并非万能灵药,部分药物大量服用还可能有害;另一方面,大量基础研究证实了氧化损伤的致病机制以及抗氧化剂对疾病防治的有效性,抗氧化治疗疾病的思路存在必然的合理性^[32]。此外,由于利益驱使,许多保健和饮食行业商

家宣称其产品具有显著抗氧化效果,可预防人类罹患疾病,甚至可治愈许多疾病,广大消费者对于这些不确切的广告信息也半信半疑。因此,目前关于抗氧化剂的相关研究和临床应用比较混乱,临床用药中也存在一系列问题尚未解决,主要包括以下几个方面。一是抗氧化剂的鉴定与筛选问题。近年来研究报道的抗氧化剂种类繁多,效果存在差异,国际上也缺少统一的抗氧化剂评估鉴定方法。很多药物可能并非真正的抗氧化剂,只是通过损伤修复等间接因素降低机体氧化损伤。二是抗氧化剂的个体化用药问题。不同人群、不同个体、不同部位以及不同时期,机体氧化还原水平都有很大差异,盲目补充抗氧化剂是不科学的。三是抗氧化剂用药方法问题。抗氧化剂的使用剂量可影响其效果,使用不当可能适得其反。由于氧化应激和炎症反应的相互放大效应,针对炎症疾病单纯使用抗氧化剂难以根除问题。上述问题严重制约抗氧化药物的研发和使用,只有攻克上述技术难题,并规范医药市场秩序,才能从根本上解决抗氧化剂临床用药的混乱。

3 抗氧化剂合理用药的前景展望

目前,抗氧化剂的合理用药是实现人类疾病防治和延缓衰老的潜在武器,也是困扰全球医学界的重要学术难题。本科室在海春旭教授带领下,在抗氧化研究领域取得重大突破,在国际上首次提出了“抗氧化复合链理论”,构建了抗氧化剂筛选平台;基于微粒体模型、细胞模型和动物模型综合评估药物抗氧化特性,分析药物对不同自由基(如O₂·、H₂O₂·、NO和·OH等)的清除效果,并对其总抗氧化能力进行分级,成功研制了抗氧化新药安体欣。此外,与中国科学院陈畅教授观点一致,本文认为抗氧化剂的使用不能一概而论,要遵循精准抗氧化的“5R”原则,即在用药时要考虑ROS的存在种类(right species)、生成剂量(right level)、时间分布(right time)、空间分布(right places)和作用靶点(right targets)的差异^[53]。以往研究中,抗氧化剂对疾病治疗效果不理想,可能多数是由于忽视了精准抗氧化的重要性。值得注意的是,食物和中药中存在多种抗氧化单体,在多种疾病模型中显示出良好的防治效果,尽管目前对其功效认识和研究还不够完善,但相关产品开发应用的前景十分广阔^[54]。未来抗氧化药物的研发离不开氧化还原的精准检测,准确评估生理和病理条件下机体氧化还原状态,并在此基础上遵循5R原则开发高效抗氧化剂。基于多年研究成果,本文主张在临床疾病治疗中按照精准化和个体化用药原则,采用复方抗氧化剂,并联合使用抗炎药物和其他特效靶点药物,才能实现根除炎症、防治病变和延缓衰老的目的。综上所述,抗氧化剂应用前景广阔,但合理用药问题任重道远。

参考文献

- [1] PAULING L, MOERTEL C. A proposition: megadoses of vitamin C are valuable in the treatment of cancer[J]. Nutr Rev, 1986, 44(1): 28-32.
- [2] CREAGAN E T, MOERTEL C. Vitamin C therapy of advanced cancer [J]. N Engl J Med, 1979, 301(25): 1399.
- [3] PAULING L. For the best of health: how much vitamin C do you need? [J]. Pe Dent J, 1976, 43(3): 53-56.
- [4] PAULING L. Vitamin C and longevity[J]. Aggressologie, 1983, 24(7):

- 317–319.
- [5] HENNEKENS C H. Antioxidant vitamins and cancer[J]. *Am J Med*, 1994, 97(3): S2–S4.
 - [6] RUANO–RAVINA A, FIGUEIRAS A, FREIRE–GARABAL M, et al. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(5): 599–613.
 - [7] KLEIN E A, THOMPSON I M, TANGEN C M, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (select)[J]. *JAMA*, 2011, 306(14): 1549–1556.
 - [8] HALLIWELL B. The antioxidant paradox[J]. *Lancet*, 2000, 355(9210): 1179–1180.
 - [9] BRIEGER K, SCHIAVONE S, MILLER F J, et al. Reactive oxygen species: from health to disease[J]. *Swiss Med Week*, 2012, 142: w13659.
 - [10] BJØRKLUND G, CHIRUMBOLO S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health[J]. *Nutrition*, 2017, 33: 311–321.
 - [11] WANG X, HAI C X. Novel insights into redox system and the mechanism of redox regulation[J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(7): 607–628.
 - [12] 海春旭. 新的抗氧化研究理论简介[C]//第九次全国生物物理大会学术会议论文集. 大连, 2002: 133.
 - [13] 海春旭. 抗氧化剂、抗衰老与疾病控制的研究进展[J]. *疾病控制杂志*, 2002, 6(4): 289–293.
 - [14] HALLIWELL B. The antioxidant paradox: less paradoxical now?[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(3): 637–644.
 - [15] BONNER M Y, ARBISER J L. The antioxidant paradox: what are antioxidants and how should they be used in a therapeutic context for cancer[J]. *Future Med Chem*, 2014, 6(12): 1413–1422.
 - [16] BISWAS S K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5698931.
 - [17] LING S, XU J W. Biological activities of 2,3,5,4′-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside in antiaging and antiaging-related disease treatments[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4973239.
 - [18] YAN S L, PAN C, YANG X Q, et al. Degradation of *Codium* cylindricum polysaccharides by H₂O₂-Vc-ultrasonic and H₂O₂-Fe²⁺-ultrasonic treatment: Structural characterization and antioxidant activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 129–135.
 - [19] BAI H, ZHANG W, QIN X J, et al. Hydrogen peroxide modulates the proliferation/quiescence switch in the liver during embryonic development and posthepatectomy regeneration[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(11): 921–937.
 - [20] ONUMAH O E, JULES G E, ZHAO Y, et al. Overexpression of catalase delays G0/G1- to S-phase transition during cell cycle progression in mouse aortic endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(12): 1658–1667.
 - [21] 于卫华, 刘江正, 王钊, 等. 环孢霉素 A 对葡萄糖氧化酶诱导的 HepG2 线粒体功能损伤和细胞凋亡的保护作用[J]. *癌变·畸变·突变*, 2014, 26(1): 10–15.
 - [22] NARITA S, SAITO E, SAWADA N, et al. Dietary consumption of antioxidant vitamins and subsequent lung cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(12): 2441–2460.
 - [23] DRIVER C, GEORGEOU A. Variable effects of vitamin E on *Drosophila* longevity[J]. *Biogerontology*, 2003, 4(2): 91–95.
 - [24] 陈子卓, 徐宇航, 赵九洲, 等. 二苯乙烯苷抗氧化和抗炎作用的机制研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2020, 32(2): 105–111, 117.
 - [25] YU W, ZHANG X, WU H, et al. HO-1 is essential for tetrahydroxystilbene glucoside mediated mitochondrial biogenesis and anti-inflammation process in LPS-treated RAW_{264.7} macrophages[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1818575.
 - [26] XU S F, LIU J, SHI J S, et al. 2,3,4′,5-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside exacerbates acetaminophen-induced hepatotoxicity by inducing hepatic expression of CYP2E1, CYP3A4 and CYP1A2[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 16511.
 - [27] WANG X, ZHANG W, CHEN H, et al. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 224(1): 16–23.
 - [28] REUTER S, GUPTA S C, CHATURVEDI M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603–1616.
 - [29] OZBEN T. Antioxidant supplementation on cancer risk and during cancer therapy: an update[J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(2): 170–178.
 - [30] MOLONEY J N, COTTER T G. ROS signalling in the biology of cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80: 50–64.
 - [31] LIU Z, REN Z, ZHANG J, et al. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 477.
 - [32] EATON S. The biochemical basis of antioxidant therapy in critical illness[J]. *Proc Nutr Soc*, 2006, 65(3): 242–249.
 - [33] DAVALLI P, MITIC T, CAPORALI A, et al. ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3565127.
 - [34] HE S, SHARPLESS N E. Senescence in health and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1000–1011.
 - [35] 于卫华, 周庆彪, 刘颖, 等. 活性氧调控炎症诱发肿瘤机制的研究进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 2016, 28(2): 158–160, 封3.
 - [36] DUMONT M, BEAL M F. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5): 1014–1026.
 - [37] GOROSHKO O A, NOVIKOV K N, KUKES V G, et al. Correction of oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia[J]. *Klin Med: Mosk*, 2016, 94(7): 549–553.
 - [38] RUSSO G L, TEDESCO I, SPAGNUOLO C, et al. Antioxidant polyphenols in cancer treatment: Friend, foe or foil?[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 46: 1–13.
 - [39] HONG S Y, HWANG K Y, LEE E Y, et al. Effect of vitamin C on plasma total antioxidant status in patients with paraquat intoxication[J]. *Toxicol Lett*, 2002, 126(1): 51–59.
 - [40] LIPPMAN S M, HAWK E T. Cancer prevention: from 1727 to milestones of the past 100 years[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5269–5284.
 - [41] COLLINS A R. Antioxidant intervention as a route to cancer prevention[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(13): 1923–1930.



- [42] Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis[M/OL]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021. [2021-08-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939576>.
- [43] 卢春雪, 杨绍杰, 陶荟竹, 等. 衰老机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 248-250.
- [44] YU W, WANG X, ZHAO J, et al. Stat2-Drp1 mediated mitochondrial mass increase is necessary for pro-inflammatory differentiation of macrophages[J]. Redox Biol, 2020, 37: 101761.
- [45] MAEDA Y, INOUCHI T. Oxidative stress and chronic inflammation[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(Sup 2): 73-76.
- [46] LEAVY O. Inflammation: regulating ROS[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(6): 357.
- [47] BRÜNE B, DEHNE N, GROSSMANN N, et al. Redox control of inflammation in macrophages[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(6): 595-637.
- [48] ZHOU R B, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225.
- [49] 韩孝先, 刘泽宇, 周庆彪, 等. 线粒体在炎症调控中的作用研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(6): 467-470, 475.
- [50] MURER S B, AEBERLI I, BRAEGGER C P, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents[J]. J Nutr, 2014, 144(2): 193-201.
- [51] MITTLER R. ROS are good[J]. Trends Plant Sci, 2017, 22(1): 11-19.
- [52] ROWLES J, OLSEN M. Perspectives on the development of antioxidant antiepileptogenic agents[J]. Mini Rev Med Chem, 2012, 12(10): 1015-1027.
- [53] MENG J, LV Z, ZHANG Y, et al. Precision redox: the key for antioxidant pharmacology[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(14): 1069-1082.
- [54] GONZÁLEZ-BURGOS E, GÓMEZ-SERRANILLOS M P. Terpene compounds in nature: a review of their potential antioxidant activity[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(31): 5319-5341.

(上接第387页)

计学意义($P<0.05$), 转基因玉米组部分血液学指标、血生化指标与对照玉米组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但均在本检测单位正常值范围内, 无剂量反应关系, 无生物学意义。动物解剖时, 大体观察未发现异常。病理组织学检查未发现转基因样品引起实验动物有典型病理组织学改变和特异性损伤改变。

综上所述, 采用转 *cry1Ab*、*cry3Bb*、*cp4epsps*、*ZmHPT* 和 *ZmTMT* 基因抗虫耐除草剂品质性状改良玉米进行大鼠 90 d 毒性实验未发现明显的生物学意义。本研究还将结合理化检测实验、转基因表达蛋白的急性毒性实验等研究, 综合评价该转基因玉米的食用安全性, 为进一步的安全性评价提供重要实验依据。

参考文献

- [1] 赵久然, 王帅, 李明, 等. 玉米育种行业创新现状与发展趋势[J]. 植物遗传资源学报, 2018, 19(3): 435-446.
- [2] 杨娟, 臧会巧, 乔欣, 等. 松香助剂对烟嘧磺隆防除夏玉米田杂草的减量增效作用[J]. 农药, 2018, 57(3): 225-227.
- [3] 郭红卫. 转基因食品的安全性评价概况[J]. 上海预防医学杂志, 2001, 13(4): 153-155.
- [4] 张力, 程呈, 何宁, 等. 转基因高油酸大豆对大鼠的亚慢性毒性研究[J]. 毒理学杂志, 2011, 25(5): 391-394.
- [5] 张力, 王静, 姜淑卿, 等. 转 *Cry1Ab/Cry2Aj* 和 *G10evo*(EPSPS) 基因抗虫耐草甘膦玉米对大鼠的亚慢性毒性研究[J]. 环境与健康杂志, 2016, 33(7): 585-589.
- [6] SNELL C, BERNHEIM A, BERGÉ J B, et al. Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: a literature review[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(3/4): 1134-1148.
- [7] ZHOU X H, DONG Y, XIAO X, et al. A 90-day toxicology study of high-amylose transgenic rice grain in Sprague-Dawley rats[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3112-3118.
- [8] ZHOU C, WANG J W, HUANG K L, et al. A 90-day safety study in Sprague-Dawley rats fed milk powder containing recombinant human lactoferrin (rhLF) derived from transgenic cloned cattle[J]. Drug Chem Toxicol, 2011, 34(4): 359-368.
- [9] 王晓军, 王静, 刘洪亮, 等. 喂饲转 *HJC-1* 和 *G6-EPSPS* 基因抗虫耐草甘膦大米大鼠亚慢性毒性试验[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(11): 970-976.
- [10] 刘英华, 姜淑卿, 张静, 等. 转 *cp4epsps* 基因抗除草剂玉米 MON87427 对 Wistar 大鼠亚慢性毒性[J]. 公共卫生与预防医学, 2018, 29(6): 17-20.
- [11] 胡海宁, 王晓云, 邹世颖, 等. 转基因食品的安全性评价概述[J]. 延安大学学报: 自然科学版, 2016, 35(2): 45-49.