

新生儿红细胞的氧化易感性

(综 述)

附属儿童医院儿科教研室 陆 航 审校 孙 琼

人类红细胞由于其特殊的携氧生理功能而始终处于高氧环境中,红细胞富含铁(自由基反应的有力催化剂)和易被氧化的多不饱和脂肪酸(PUFA),红细胞膜也一直处在细胞内外自由基的包围中,因此红细胞具有氧化易感性,同时也具备完整的抗氧化系统,二者呈动态平衡。如果机体发生氧化紊乱,红细胞不能防御自由基引起的氧化损伤,就会出现功能受损而加速其衰老和破坏^[1,2]。新生儿红细胞与成人红细胞之显著不同点是其寿命较短,但机理不明^[3,4]。由于新生儿红细胞生化结构的特殊性,其氧化易感性更明显^[4]。近年的研究提示,新生儿红细胞氧化易感性增高造成自由基对细胞膜的损伤,是其寿命较成人红细胞短的重要原因之一^[3,4]。

1 红细胞的抗氧化系统

抗氧化物是指那些在低浓度时就能防止或延缓可氧化底物氧化的物质,这些可氧物质几乎包括活细胞的任何成份,如蛋白质、脂质、碳水化合物和 DNA^[5]。人类红细胞抗氧化防御系统由抗氧化酶和抗氧化物组成^[1,2]。

1.1 红细胞抗氧化酶 超氧化物歧化酶(SOD)歧化超氧阴离子自由基(O_2^-)成过氧化氢(H_2O_2);过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSHpx)均催化分解 H_2O_2 ,但 CAT 在底物 H_2O_2 高浓度时发挥作用, GSHpx 主要催化清除生理状态时持续低浓度的 H_2O_2 和脂质过氧化物。高铁血红蛋白还原酶则使高铁血红蛋白还原成氧合血红蛋白。

1.2 红细胞抗氧化物 还原型谷胱甘肽(GSH)降解 H_2O_2 和维持细胞内酶的巯基、细胞膜及细胞骨架蛋白呈还原状态,磷酸己糖旁路产生的还原型辅酶Ⅰ在谷胱甘肽还原酶催化的谷胱甘肽还原反应中发挥重要作用,使得氧化型谷胱甘肽还原成 GSH。维生素 E(Vit E)能有效地阻断脂质过氧化的链式反应。

2 新生儿红细胞氧化易感性增高的原因

新生儿红细胞与氧化物孵育后可出现谷胱甘肽的不稳定、高铁血红蛋白增多及形成 Heinz 小体,这些被氧化现象较成人红细胞更明显^[4]。与成人红细胞相比,相同浓度的 H_2O_2 可造成更多新生儿红细胞的破坏;而造成同样程度溶血所需要的 H_2O_2 浓度在新生儿红细胞孵育体系中明显较成人为低^[6]。PUFA 的氧化产物脂质过氧化物(LPO)能反映脂质过氧化反应状况,正常情况下脐血红细胞 LPO 是成人红细胞的 2 倍^[4]。所有这些均提示新生儿红细胞的氧化易感性增高,其原因包括以下三方面。

2.1 抗氧化能力相对较低 胎鼠和兔的研究提示,其组织抗氧化酶浓度随胎龄的增加而增高^[7]。新生儿红细胞的主要抗氧化酶如 GSHpx、CAT、谷胱甘肽还原酶和高铁血红蛋白还原酶的活性与胎龄呈正相关,且均低于成人红细胞的测定值^[4,8],其中红细胞 GSHpx、CAT 的活性降低可明显影响其清除 H_2O_2 的能力,而后者是导致红细胞氧化损伤的主要氧化物之一^[1,2]。单纯的 GSHpx 或高

铁血红蛋白还原酶缺乏仅使机体容易发生高铁血红蛋白血症而不出现溶血,但在机体出现感染等氧化应激状态时可促发溶血^[9]。Vit E 是自由基连锁反应的有效阻断剂^[5], Vit E 缺乏者的红细胞 LPO 明显增高,补充 Vit E 后则与正常人相似^[2,4],表明 Vit E 是红细胞抗氧化系统的重要成份之一。新生儿血浆 Vit E 低于成人水平与其血脂较低有关^[8,10],但血浆 Vit E 的变化能否反映红细胞 Vit E 水平,目前仍有争议。有作者发现新生儿血浆总脂蛋白虽较成人低,但能将 Vit E 运输至红细胞的高密度脂蛋白量却相对较多,故新生儿红细胞 Vit E 水平与成人相似^[6,10]。由于新生儿红细胞易氧化的 PUFA 含量较成人高^[4],Vanderpas 等认为,新生儿红细胞易氧化受损与其红细胞 Vit E/PUFA 比值低有关^[6]。

2.2 过度的氧化状态 新生儿红细胞处于较成人多的氧化物质中^[4]。体内血红蛋白自动氧化成高铁血红蛋白时伴随($O_2^{\cdot-}$)的产生^[1],新生儿红细胞平均血红蛋白量高而能比成人红细胞产生更多的($O_2^{\cdot-}$)^[4]。由于新生儿的发育特点,其红细胞中血红蛋白(Hb)以 HbF 为主,而成人红细胞中 HbA 占绝大部分,Watkins 等发现,HbF 较 HbA 能产生更多的($O_2^{\cdot-}$)、过氧化物、羟自由基等活性氧^[4,11]。表明生理条件下新生儿红细胞就处于较多的氧化物质中,是造成其红细胞氧化易感性增高的一个重要原因。此外,新生儿免疫系统相对不成熟,易致感染性疾病,细菌感染时体内的外源性氧化物质可明显增多;从而加剧机体的氧化应激状态^[1,2]。

2.3 新生儿红细胞氧化易感性增高的特殊结构 红细胞富含 PUFA,新生儿红细胞含量更高,PUFA 中不饱和双键的亚甲基对羟自由基特别敏感而易被氧化,导致膜脂质的质、量和分布及膜蛋白发生交联变性等变化,损伤细胞膜功能^[12]。代表 PUFA 的氨基磷脂

(磷脂酰丝氨酸 PS、磷脂酰乙醇胺 PE)是对过氧化最敏感的指标,且主要位于红细胞膜双层结构的内侧^[3],新生儿红细胞有 PS 外溢现象,即膜外层 PS 增多和 PE 含量相对较成人多^[4,11],故其红细胞膜较易氧化受损。Lubin 等还发现,新生儿红细胞过氧化损伤后,其膜脂肪酸的更新能力低于成人红细胞而更易被单核巨噬细胞系统破坏^[4]。

3 红细胞氧化紊乱对其功能的影响

红细胞氧化损伤后可出现细胞变形能力下降、膜通透性增高和抗原性改变等而加速其破坏,其中膜通透性增加引起的氧化溶血主要与血管内红细胞破坏有关;而红细胞变形能力和抗原性改变导致的氧化溶血则与血管外红细胞的破坏有关^[1]。

3.1 红细胞变形能力下降 决定红细胞变形能力的因素包括:细胞内粘滞度、膜流变学特点和细胞的表面积/体积。其中任一因素的改变都会影响红细胞的变形能力^[4,14]。

体外实验证实,氧化物与红细胞孵育后可导致细胞变形指数下降,且与氧化物的浓度呈负相关^[15],与红细胞脂质过氧化反应产物 LPO 的增高和红细胞抗氧化物(SOD、GSH)的降低相平行^[14]。Jain 认为红细胞过氧化损伤后膜脂质的质、量和分布异常;膜结构与功能蛋白变化,且膜各组分间或与过氧化反应产物间相互交联等而使红细胞膜僵硬、可塑性下降,变形能力降低,从而易被吞噬细胞吞噬破坏^[15]。运用电子自旋共振与标记技术也发现,红细胞氧化受损后膜流动性降低、细胞变球形等,在红细胞孵育体系中预先加入抗氧化物(如 SOD 或 CAT),则可防止红细胞的氧化损伤^[1,16]。

3.2 红细胞膜通透性增高 红细胞氧化损伤后除细胞变形能力下降外,还可发生细胞内 K^+ 外漏、细胞脱水,脱水的红细胞氧化易感性增高,胞内微粘滞度更高,其寿命明显缩

短^[15]。Niki 等发现,红细胞氧化受损后可形成膜孔,除对钾、钙离子通透性增加外,还可造成乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶和血红蛋白等细胞内容物的外漏,最终引起红细胞破坏^[18]。Chiu 等认为红细胞氧化损伤后,其膜脂质、骨架蛋白或过氧化物间的交联聚集等可破坏膜上的细小通道而形成新的孔道,并影响离子泵的功能,从而使膜通透性增高^[1]。

3.3 红细胞抗原性改变 红细胞抗原性改变是其在体内易被破坏的一个重要原因^[1]。经氧化物处理过的兔或猕猴红细胞用同位素⁵¹Cr 标记后回输其体内,结果表明这些红细胞寿命明显缩短^[15]。Kannan 等发现巨噬细胞对与氧化物孵育过的红细胞的吞噬作用明显增强^[19]。Glass 等认为,红细胞氧化损伤后氧化产物的增加可造成膜上不成熟抗原的暴露,从而易被正常循环体系中的 IgG 抗自身抗体所识别和结合,使得这些红细胞易被脾窦扣留而吞噬^[20]。另有作者则明确指出,氧化物能使红细胞膜结构改变,使膜上一些特定抗原标记变化而成为红细胞自身免疫抗体的结合位点,然后通过 IgG 依赖或不依赖的途径促进人巨噬细胞对这些红细胞的吞噬^[21]。

4 结 语

新生儿红细胞由于其抗氧化酶活力及其 Vit E/PUFA 比值较低、细胞膜和血红蛋白结构的特殊性等原因,而使其氧化易感性增加,容易导致红细胞的过氧化损伤,从而出现

红细胞变形能力下降、膜通透性增高及抗原性改变等而加速红细胞的破坏。因此,氧化易感性的增高是新生儿红细胞寿命较短的重要原因之一。

参 考 文 献

1. Chiu D, et al. *Semin Hematol* 1989; 26(4): 257
2. Scott MD, et al. *Blood* 1989; 74(7): 2542
3. Matovick LM and Mentzer WC. *Clin Haematol* 1985; 14(1): 203
4. Jain SK. *Semin Hematol* 1989; 26(4): 286
5. Halliwell B. *Free Radic Res Commun* 1990; 9(1): 1
6. Vanderpas J and Vertongen F. *Blood* 1985; 66(6): 1272
7. Saugstad OD. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(10): 881
8. Ripalda MJ, et al. *Pediatr Res* 1989; 26(4): 366
9. Mohandas N and Shohet SB. *Clin Haematol* 1981; 10(1): 223
10. Ogihara T, et al. *Clin Chim Acta* 1988; 174(3): 299
11. Watkins JA, et al. *Fed Proc* 1986; 45(6): 1640
12. Lunec J. *Ann Clin Biochem* 1990; 27(2): 173
13. Miki M, et al. *Arch Biochem Biophys* 1987; 258(2): 373
14. Novak Z, et al. *Clin Chim Acta* 1990; 194(2-3): 115
15. Jain SK, et al. *Br J Haematol* 1983; 53(2): 247
16. Watanabe H, et al. *Free Rad Biol Med* 1990; 9(6): 507
17. Claster S, et al. *J Lab Clin Med* 1987; 109(2): 201
18. Niki E, et al. *J Nutr Sci Vitaminol* 1988; 34(5): 507
19. Kannan R, et al. *J Biol Chem* 1988; 263(27): 13766
20. Glass GA and Gershon D. *Biochem J* 1984; 218(2): 531
21. Hebbel RP and Miller WJ. *Am J Hematol* 1988; 29(4): 222

(1992 年 5 月 12 日收稿,同年 12 月 20 日修回)

(上接第 140 页)

11. Woodcock-Mitchell J, et al. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(6): 910
12. Skalli O, et al. *Lab Invest* 1989; 60(2): 275
13. Adler KB, et al. *Am J Pathol* 1981; 102(3): 427
14. Masaski WA and Syuhfuku DA. *Am J Pathol* 1985; 102(2): 227
15. Seemayer T A, et al. *Hum Pathol* 1981; 12(6): 491

16. Dda D, et al. *Exp Mol Pathol* 1988; 49(3): 316
17. Sobin SS, et al. *Circ Res* 1972; 30(4): 440
18. Evans JN, et al. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(1): 89
19. Dabby, O, et al. *Lab Invest* 1990; 63(1): 21
20. Vande Berg JS, et al. *Plast Reconstr Surg*; 1984; 73(7): 605

(1992 年 4 月 20 日收稿,同年 10 月 24 日修回)