

# 维生素E与辐射所致的脂质过氧化作用

陈 媛 周 玫

(第一军医大学)

**摘要** 根据文献资料和作者的工作讨论了以下的问题: 1. 照射后 VE 含量的变化; 2. VE 缺乏对辐射致的脂质过氧化作用的影响; 3. VE 对辐射致的脂质过氧化的保护作用; 4. VE 应用于防治辐射损伤。实验结果表明: 照后组织细胞 VE 含量减低, VE 缺乏能增加组织细胞对辐射所致的脂质过氧化作用的敏感性以及 VE 能有效地抗辐射脂质过氧化作用等。但 VE 防治辐射损伤的效果则不一致, 有阳性的也有阴性的, 文中对产生不一致的可能原因进行了分析讨论。

**关键词** 辐射效应; 维生素E; 脂质过氧化作用; 辐射致的脂质过氧化作用。

## 引 言

细胞膜中常含维生素 E(VE), 它与膜中多不饱和脂肪酸的克分子比为 1:1000, 是细胞内存在的重要抗氧化剂, 它既是自由基的清除剂又是脂质过氧化作用的阻断剂, 在抗脂质过氧化作用的保护系统中起着重要作用。有关 VE 抗组织细胞脂质过氧化的作用已有较详细的论述<sup>[1]</sup>。最近 Tappel 等<sup>[2]</sup>用整体实验以呼出气中戊烷和乙烷量为指标证明: VE 对不同原因所致的脂质过氧化作用都有明显的保护作用。本文拟根据以往文献和我们的工作对 VE 抗辐射所致的脂质过氧化作用及其对辐射损伤防治应用的可能性进行总结和讨论。

### 1. 辐照后 VE 含量的变化

文献中有关直接测定辐照后组织 VE 含量变化的报道不多, 大都采用间接测定方法来反映 VE 含量的变化。如用  $H_2O_2$  或五羟巴比妥酸攻击受照红细胞(RBC)测定其溶血程度的变化以及用 DPPH 为内标测定自由基的浓度以确定脂溶性抗氧化剂的含量。RBC 的溶血程度既反映膜的脂质过氧化损伤, 又反映由于脂质过氧化而致的膜内 VE 含量的变化。很多工作说明, 不论是整体照射小鼠的 RBC<sup>[3]</sup>还是离体照射的 RBC<sup>[4]</sup>, 其溶血程度都增加。Серебренникова<sup>[5]</sup>发现 10 Gy 照射 RBC 后的 1~10 天, 其脂溶性抗氧化剂含量都降低, 以照后 4 天最明显。但 Konings<sup>[6]</sup>用 60 Gy 照射小鼠和 Glavind<sup>[7]</sup>用  $3 \times 10^5$  和  $3 \times 10^6$  伦照射大鼠, 在照后立即测定组织脂溶性抗氧化剂含量、都未见到变化。这可能是由于辐照所致脂质过氧化作用开始进行得较慢, 需要有一个过程才出现 VE 含量变化。有人用  $^3H$ -d- $\alpha$ -生育酚( $^3H$ -VE)掺入试验表明<sup>[8]</sup>, 即使辐照 500 伦后的即刻血浆、肺、和脾组织以及肝细胞核的比活性就明显降低。

Bacq<sup>[9]</sup>1951 年用直接测定 VE 的方法未观察到受 1000 伦照射大鼠组织中 VE 含量的变化。但我们<sup>[10]</sup>用高灵敏度的荧光法直接测定则发现, 大鼠受 1000 伦照后 RBC 膜和血浆 VE 含量呈规律性降低, 都以照后第 5 天最明显(表 1), 其变化特点与同时测定的, 能间接反映 VE 含量的溶血程度的变化(表 1)<sup>[11]</sup>基本相似。

### 2. VE 缺乏对辐照所致的脂质过氧化作用的影响

不论整体还是离体辐照, 组织细胞的脂质过氧化速率都明显增加。当 VE 缺乏时细胞对辐照

表 1 大鼠受 1000 伦 γ 线照后不同时间红细胞膜和血浆 VE 含量和红细胞溶血程度(均值±标准误)  
Table 1 The VE Content in RBC membrane and plasma and degree of RBC homolysis of rats at different times after irradiation with 1000 r gamma ray

| 组 别 (照后天数)<br>Groups (Days after irradiation) | VE 含量(均值±标准误)<br>VE Content    |                    |                                      |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
|                                               | 红细胞膜 μg/ml RBC<br>RBC Membrane | 血浆 μg/ml<br>plasma | 溶 血 百 分 率<br>Degree of RBC homolysis |
| 正常组                                           | 2.21±0.25 (15)                 | 4.29±0.28 (22)     | 15.89±1.05 (15)                      |
| 1 天组                                          | 1.99±0.22 (13)                 | 4.53±0.35 (12)     | 17.68±0.72 (12)                      |
| 3 天组                                          | 1.41±0.14* (14)                | 3.86±0.26 (16)     | 22.78±1.28* (12)                     |
| 5 天组                                          | 1.32±0.10* (10)                | 2.98±0.20* (12)    | 20.76±1.64* (12)                     |
| 7 天组                                          | 1.83±0.11 (11)                 | 3.72±0.24 (16)     | 20.61±1.04* (10)                     |
| 15 天组                                         |                                | 4.64±0.42 (9)      | 15.10±1.20 (9)                       |

( )内为动物只数(number of animals)

\* p<0.01

表 2 VE 对小鼠 RBC 辐照敏感性的影响(均值±标准差)<sup>[12]</sup>  
Table 2 The effect of VE on the radiosensitivity of RBC of mice irradiated( $\bar{x} \pm SD$ )

| 食 物<br>Diet          | 50%溶血(小时)<br>5% Hemolysis (time in hours) |          | 50%失钾(小时)<br>5% K <sup>+</sup> Loss (time in hours) |         |
|----------------------|-------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------|---------|
|                      | 50 Gy                                     | 200 Gy   | 50 Gy                                               | 200 Gy  |
| 正常饲料 normal          | 65.1±3.5                                  | 18.9±1.5 | 16.8±2.0                                            | 3.3±0.6 |
| 缺 VE 饲料 VE deficient | 23.6±2.2                                  | 12.2±0.9 | 4.9±0.9                                             | 2.3±0.4 |

所致的脂质过氧化作用更为敏感。

Prince 等<sup>[12]</sup>对缺乏和不缺乏 VE 小鼠的 RBC 离体 50 Gy 和 200 Gy 辐照后观察 50%溶血和 50%失钾所需要的时间,发现缺 VE 小鼠 RBC 的溶血和失钾时间都明显降低(表 2)。Hoffer 等<sup>[8]</sup>对小鼠受 5 Gy 辐射后不同时间溶血程度及 30%溶血所需的时间的研究观察到,缺 VE 与补充 VE 相比,溶血程度明显增加;30%溶血时间明显降低(由 104 小时降为 38 小时)。Komings 等<sup>[13]</sup>用 30 Gy 和 60 Gy 照射缺 VE 和不缺 VE 小鼠观察照后不同时间肝匀浆和肝微粒体丙二醛生成的速率,发现缺 VE 小鼠丙二醛生成的速率明显地高于不缺 VE 小鼠,且缺 VE 小鼠的 LD<sub>50</sub>/30 天较正常减低 0.25 Gy,脾重的降低亦远较不缺 VE 为明显。另外生长在缺 VE 小鼠中的淋巴肉瘤细胞的放射敏感性也比生长在正常小鼠中的为高<sup>[14]</sup>。所有这些都说明 VE 缺乏可使组织细胞的辐照所致脂质过氧化作用的敏感性增加。

### 3. VE 对辐照所致的脂质过氧化的保护作用

大量资料说明,VE 对缺 VE 时辐照所致的脂质过氧化有明显的保护作用,在此不再赘述。这里主要讨论 VE 对非缺 VE 情况下的辐照所致的脂质过氧化的保护作用。

(1) VE 对组织细胞离体照射所致的脂质过氧化的保护作用 由表 3 可见 VE 对受照组织细胞脂质过氧化有一定的保护作用。

表 3 VE 对受照组织细胞脂质过氧化化的保护作用  
Table 3 The protection of tissues or cells irradiated of VE against lipid peroxidation

| 组织细胞<br>Tissues or<br>Cells   | 照射剂量<br>Radiation<br>doses | VE 浓度<br>Concentration of VE | 实验方法<br>Experimental<br>methods                       | 观察指标<br>Observed<br>indicators                                           | 结 果<br>Results                                             | 作 者<br>Authors                  |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 肝微粒体<br>liver mi-<br>crosomes | 200 and<br>500 Gy          | 5                            | 37℃, 1 小时<br>37℃, an hour                             | 丙二醛<br>Malondial-<br>dehyde                                              | 明显保护作用<br>Significant protection                           | Wills <sup>[15]</sup>           |
| 红细胞<br>RBC                    | 0~4000 Gy                  | 5                            | 37℃, 3 小时<br>37℃, 3 hours                             | 丙二醛<br>Malondialde-<br>hyde                                              | 50 krad 以上显示保护<br>作用<br>Protection Showed<br>above 50 krad | Myers et al <sup>[14]</sup>     |
| 红细胞<br>RBC                    | 50 and 200 Gy              | 500                          | 37℃, 1 和 4 小时<br>37℃, 1 and 3 hours                   | 50% 失钾和溶<br>血时间<br>50% K <sup>+</sup> loss and<br>50% hemolysis<br>times | 明显保护作用<br>Significant<br>Protection                        | Prince et al <sup>[12]</sup>    |
| 红细胞<br>RBC                    | 0~50 Kr                    | 5~500                        | 4℃, 不同时间<br>4℃<br>different<br>times                  | 钾离子透出率<br>Percentage of<br>K <sup>+</sup> loss                           | 20 Kr 以上显示保护<br>作用<br>Protection showed<br>above 20 Kr     | Chen yuan et al <sup>[16]</sup> |
| 淋巴肉瘤<br>Lymphoma              | 0~15 Gy                    | 100                          | 4℃, 24 小时<br>4℃, 24 hours<br>体外培养<br>in vitro Culture | 成活曲线<br>Cell Survival<br>Curves                                          | 出现肩部<br>Appearance of<br>Shoulder                          | Fonk et al <sup>[17]</sup>      |

最近 Ross<sup>[18]</sup>采用眼晶体体外照射和体外培养的实验模型发现照射剂量小至 0.1 Gy 即可引起晶体的损伤,在培养基中加入 VE(最终浓度 2.4  $\mu\text{M}$ )即能减轻大鼠眼晶体的辐射性白内障形成。

(2) VE 对整体受照动物的组织细胞脂质过氧化也有一定的保护作用 Dawes 等<sup>[19]</sup>对 500~2000 rad 照射动物的研究观察到照后饲料中补充 VE 对肝、心、肾、脾的丙二醛生成有抑制作用。Abuirmeileh<sup>[20]</sup>发现照后给以 VE 对心、肺的脂质过氧化有保护作用。

(3) VE 能减轻辐照所致的伴性隐性致死性突变频率 Beckman<sup>[21]</sup>等的研究说明,饲养在没有补充 VE 的培养基上的雄果蝇,受 35 Gy 照射后 24 小时,与饲养在补充和没有补充 VE 的培养基上的雌果蝇配偶 24 小时,然后雌果蝇在各自的培养基上饲养,检查其雌性子<sub>1</sub>代的后代,发现在补充 VE 的雌果蝇的雌性子<sub>1</sub>代后代的伴性隐性致死性突变频率,明显地较没有补充 VE 的为低。

(4) VE 能减轻辐照的致变作用也见于植物细胞 Черехаnova 等<sup>[22]</sup>在大麦种子的不同细胞周期进行  $\gamma$  线照射和 VE 处理,观察到在 S 期先用 VE 处理,后进行照射或在 S 期用 VE 处理在 G<sub>2</sub> 期进行照射,可使大麦种子的辐照变异率分别降低 83% 和 94%。

(5) VE 对辐照所致的脂质过氧化的保护作用也可以从分子水平的研究得到进一步的证实 Konings<sup>[23]</sup>用 100 Gy 照射脂质体的结果表明,VE 能明显地抑制辐照所致的脂质过氧化的产物—共轭烯烃的生成量,且随脂质体内 VE 含量的增加,抑制作用也随之加强,如 VE 含量为  $3 \times 10^{-6} \text{M}$  和  $10^{-5} \text{M}$  时的保护作用分别为 31% 和 100%, Wills<sup>[24]</sup>以鲑鱼油和淀粉的混合物作模型研究 VE 的保护作用,发现用 4000 Gy 照射,混合物中 VE 的浓度为 0.001% 和 0.01% 时就有明显的保护作用,0.01% 几乎能完全防止鲑鱼油的过氧化物生成。同时,随着混合物中鲑鱼油含量增加,VE 的需要量也增加。若单纯为鲑鱼油时,VE 要增加到 0.05~0.1% 才有明显的保护作用。

#### 4. VE 对小动物辐照损伤前后的防治应用

不论是离体还是整体照射, VE 在照前或照后应用都可以减轻组织细胞的脂质过氧化作用。但是 VE 防治辐照损伤的效果则不一致, 有阴性的<sup>[25~28]</sup>, 也有阳性的<sup>[29~31]</sup>。对比这些资料, 其原因可能与下列因素有关。

(1) 口服或食物补充 VE 无效 Frily-Niggli<sup>[25]</sup>对 800 伦全身照射小鼠在照前 5 天, 每天口服 VE 10 mg 和 Ershoff 等<sup>[26]</sup>对 1600 伦分次全身照射小鼠在照前 6 周直至照后 126 天给以含 0.25% VE 的食物都未观察到 VE 的防治效果。Malick 等<sup>[30]</sup>的实验还进一步说明, 照前照后食物缺 VE 和补充 VE 对动物的活存率无影响。

(2) VE 制剂的成分, 和注射给药 虽然有阳性效果的实验, VE 都是注射给药, 但还必需要有载体如 550 伦全身照射小鼠, 照前一天直至照后死亡, 每天肌肉注射 VE 0.5-3.18mg<sup>[27]</sup>以及 10 和 20 Gy 胸部照射大鼠在照前 4 小时腹腔注射 VE 150 mg<sup>[28]</sup>, 由于注射的都是单纯 VE, 对活存率无影响。Malick 等<sup>[30]</sup>和 Roy 等<sup>[31]</sup>在注射的 VE 中加有载体, 就显示一定的防治效果。载体的作用可能不但是促进 VE 的吸收, 更重要的是使 VE 易于进入细胞膜内, 因 VE 只有掺入膜内才有保护作用<sup>[17]</sup>。Rostock<sup>[28]</sup>在照前给大鼠腹腔注射 150 mg VE 使照前血清 VE 含量高达  $646 \pm 76 \mu\text{g/ml}$  (正常对照为  $6.0 \pm 2.42 \mu\text{g/ml}$ ) 亦未显示防治作用, 说明载体对 VE 进入膜内的重要性。

值得提出的是, Roy 等发现 VE 的防治作用还与照射剂量有关, 照后即刻注射加有载体的 VE 只能减低骨髓型损伤小鼠的死亡率, 对肠型损伤小鼠则无效。作者根据骨髓型损伤与造血干细胞的关系, 还较系统地研究了 VE 对受照动物造血干细胞的影响。结果表明 VE 能明显地增加内源性脾结节数, 但在照后 5 小时注射 VE 则无作用; VE 对  $^{59}\text{Fe}$  掺入脾和骨髓的量无影响; VE 组的骨髓有丝分裂指数和微核率与对照组相比无明显差别; 照后立即注射  $^3\text{H-VE}$  在照后 3—6 小时内与对照组相比脾内  $^3\text{H-VE}$  的积累量远较骨髓的为高; 给受照的受体动物注射 VE 对外源性骨髓细胞的移植无影响。作者从实验结果分析讨论了 VE 使受照动物造血干细胞活存率增加的机理。

上述研究说明, VE 对骨髓型放射损伤有一定的作用, 问题是如何进一步提高防治效果。这还有待于寻找更有效的加速 VE 吸收和进入细胞膜的措施。

## 结 论

辐照所致的脂质过氧化损伤效应是多方面的, 除能引起膜的损伤外, 还能加重照后 DNA 合成的抑制。从照后组织细胞 VE 含量减低, VE 缺乏能使组织细胞对辐照所致的脂质过氧化的敏感性增加以及 VE 能有效地减轻辐照所致的脂质过氧化作用等, 可以推想, VE 对辐射损伤应该有一定的防治作用, 但实际应用的效果是不一致的。本文对此作了简要的讨论。由于抗氧化剂 VE 只是生物体抗脂质过氧化损伤保护系统中的一个方面, 其它还有酶, 特别是谷胱甘肽过氧酶的保护作用<sup>[32]</sup>。照后谷胱甘肽过氧酶的变化规律及其与辐照所致的脂质过氧化作用的关系如何, 这些都直接影响到 VE 的应用效果。相信随着对辐照所致的脂质过氧化作用的深入研究和对这些问题的阐明, 必须促进 VE 在防治辐射损伤中的应用和提高它的防治效果。

## 参 考 文 献

- [1] 陈瑗, 周玫, 第一军医大学学报, 4(1,2), 118(1984).
- [2] A. L. Tappel and C. J. Dillard, *Fed. Proc.*, 40(2) 174(1981).
- [3] A. Hoffer and R. M. Roy, *Radiat. Res.*, 61, 439(1975).
- [4] D. K. Myers and R. W. Bide, *Radiat. Res.*, 27, 250(1966).
- [5] N. A. Сербренникова, *РадиоБиология*, 20(2), 242(1980).

- [6] A. W. T. Konings and S. K. Oosterloo, *Radiat. Res.*, 81(2), 200(1980).  
[7] J. Glavind, *Int. J. Radiat. Biol.*, 9(5), 409(1965).  
[8] D. M. Lussier and R. M. Roy, *Radiat. Res.* 70, 236(1977).  
[9] Z. Bacg, C. Burg, A. Chevallier and C. Heusghem, *J. Physiol. Paris*, 43, 640(1951).  
[10] 周致, 齐凤菊, 生理科学 4(3), 43(1984).  
[11] 陈瑗, 孔华, 高云林, 第一军医大学学报, 3(3), 193(1983).  
[12] E. W. Prince and J. B. Little, *Radiat. Res.*, 53, 49(1973).  
[13] A. W. T. Konings and E. B. Drijver, *Radiat. Res.*, 80, 494(1979).  
[14] A. W. T. Konings and W. B. Trieling, *Int. J. Radiat. Biol.*, 31(4), 397(1977).  
[15] E. D. Wills, *Int. J. Radiat. Biol.*, 17(3), 217(1970).  
[16] 陈瑗, 孔华, 某些抗氧化剂对体外辐射诱导的红细胞钾离子渗漏的影响, 生物化学和生物物理进展, (付印中).  
[17] K. Fonk and A. W. T. Konings, *Brit. J. Radiol.*, 51, 832(1978).  
[18] W. M. Ross, M. O. Creighton, W. R. Inch and J. R. Trevithick, *Exp. Eye Res.* 36(5), 645(1983).  
[19] E. A. Dawes and E. D. Wills, *Int. J. Radiat. Biol.* 22(1), 23(1972).  
[20] N. W. Abuirmeileh and C. E. Elson, *Irbid Jor-Jordan Med. J.* 14(2), 165(1980).  
[21] C. Beckman, R. M. Roy and A. Sproule, *Mutat. Res.* 105(1-2), 73(1982).  
[22] Л. В. Черезанова и Е. Б. Котлярова, *Радиобиол* 23(4), 523(1983).  
[23] A. W. T. Konings, J. Damen and W. B. Trieling, *Int. J. Radiat. Biol.*, 35(4), 343(1979).  
[24] E. D. Wills, *Int. J. Radiat. Biol.*, 37(4), 403(1980).  
[25] H. Frity-Niggli, 国外军事医学参考资料第一分册, 7, 106(1962).  
[26] B. H. Ershoff and C. W. Steers, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 104, 274(1960).  
[27] T. J. Haley, E. F. McCulloh and W. G. McCormid, *Science*, 119, 126(1954).  
[28] R. A. Rostock, J. A. Stryker and A. B. Abt, *Radiol.*, 136(3), 763(1980).  
[29] K. Sakamoto and M. Sakka, *Brit. J. Radiol.*, 46, 538(1973).  
[30] M. A. Malick, R. M. Roy and J. Sternberg, *Experientia*, 34(9), 1216(1978).  
[31] R. M. Roy, M. A. Malick and G. M. Clark, *Strahlentherapie*, 158(5), 312(1982).  
[32] 周致, 陈瑗, 生物科学进展, 15(4), 361(1984).

(1984年4月19日收到)

## THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMINE AND RADIATION INDUCED LIPID PEROXIDATION

Chen yuan      Zhou Mei

(The First Medical College of PLA Guangzhou)

**ABSTRACT** According to data in literature and the author's work, we discussed following topics: 1) Changes of VE content in cells after irradiation; 2) Effects of VE deficiency on radiation-induced lipid peroxidation; 3) VE protection against radiation-induced lipid peroxidation; 4) Application of VE to the prophylaxis and treatment of radiation damage. The results of experiments showed that VE content in cells decreased after irradiation; VE deficiency increased cell sensitivity to radiation-induced lipid peroxidation; and VE could efficiently protect cells against radiation-induced lipid peroxidation. But, the effects of its experimental clinical application to radiation damage were inconsistent, there were positive as well as negative effects. The authors analysed the possible causes which produced the different effects.

**KEY WORDS** Radiation effect; Vitamine E; Lipid peroxidation; Radiation-induced lipid peroxidation.