

## SOD 脂质体及临床应用

陈雨亭 郑荣梁

(兰州大学生物系生物物理研究室)

### 提 要

人体许多疾病常伴有 SOD 的含量变化,有些疾病与  $O_2^-$  密切相关。将 SOD 包入脂质体后不但可提高 SOD 进入细胞的量,还可选择性地使 SOD 导入到一定的器官中。SOD 对某些自身免疫病、关节炎、化疗引起的骨髓损伤、阴茎海绵体硬结疼痛、放射病及放疗引起的副反应,以及肌肉疲劳等都有疗效。

### 一、各种疾病中 SOD 含量的变化

人体的许多病变常可反映在 SOD (超氧化物歧化酶)和  $O_2^-$  (超氧阴离子自由基)的含量变化上。一些疾病伴有 SOD 含量的变化。如患有慢性精神分裂症的病人血红细胞中 CuSOD 量比正常人高 13.6%<sup>[1]</sup>。患孤独症的小孩血红细胞和血小板中 CuSOD 浓度都非常高,但血小板中 MnSOD 浓度与正常人相同。孤独症小孩的血红细胞中 [CuSOD]/[谷胱甘肽过氧化物酶]为正常人的 2 倍。糖尿病患者的血红细胞中 CuSOD 含量比正常人高 14%<sup>[2]</sup>。肝功能异常病人血红细胞内 SOD 含量也发生变化<sup>[3]</sup>。癌细胞中 MnSOD 含量总比正常细胞低,有时甚至没有 MnSOD<sup>[4]</sup>。癌细胞线粒体中 CuSOD 含量比正常含量低<sup>[5]</sup>。血胆红素过高病人的血红细胞中 CuSOD 含量比正常值低<sup>[6]</sup>。患有慢性特异性黄疸的病人肝细胞线粒体内 MnSOD 比正常人少。患有风湿性关节炎的小孩多形核白细胞中 SOD 含量比正常人少<sup>[7]</sup>。受过大剂量照射的病人血红细胞中 CuSOD 含量可以下降到很低<sup>[2]</sup>。另外一些病变是与  $O_2^-$  的毒性密切相关的。如炎症就是一个典型的例子。发炎过程中 PMNs (多形核白细胞)被激活释放的  $O_2^-$  不但破坏自身,而且还同血浆成分相作用

产生稳定的趋化因子,吸引大量 PMNs 进入发炎处,进一步加剧发炎过程。

可以认为,对那些 SOD 减少的疾病,或者  $O_2^-$  增多的疾病,可以尝试用 SOD 来治疗。由于 SOD 的分子量很大,不易进入细胞内;又由于 SOD 在体内的半衰期太短,不易维持长期的治疗作用。因此在临床应用前必须首先克服这两个缺点。

### 二、SOD 的生物学特性

#### 1. SOD 进入细胞的难易

SOD 临床应用的一个最基本的问题是如何使 SOD 进入病变处并在那里发挥作用。SOD 的分子量为 33000—96000,不易进入细胞,外加的 SOD 不可能去补偿细胞内 SOD 的不足,也不可能去清除细胞内生成的  $O_2^-$ ,而只能治疗由细胞外  $O_2^-$  的毒性引起的病变,例如 SOD 治疗炎症是很有效的。从理论上讲可以通过高压氧环境诱导的方法来提高细胞内 SOD 的含量,但对哺乳类动物细胞来说这种诱导能力很差,因此很少用于临床。把 SOD 包在脂质体内就可以大大提高 SOD 透过细胞膜的能力。Michelson<sup>[2]</sup> 发现脂质体包装的 SOD 进入细胞的能力比非脂质体 SOD (以下称“一般 SOD”)大得多。脂质体包装的 SOD 进入

细胞的能力与脂质体的成分和电荷特性有关。他们发现带负电荷的脂质体(含双十六烷基磷酸盐)包装的 SOD 进入血红细胞的能力只略比一般 SOD 大(可能因为血红细胞膜外带负电)。而带正电荷的脂质体(含硬脂酰胺)包装的 SOD 进入血红细胞的能力则要大多。脂质体卵磷脂的成分对 SOD 进入血红细胞的能力影响也很大。对饱和卵磷脂来说,链的长短有很大影响,链长为 16 碳(双十六烷基或烷酰基卵磷脂脂质体)时 SOD 通过能力最大。不饱和卵磷脂脂质体包装的 SOD 进入血红细胞的能力大大下降,当脂肪酸残基中有两个双键时(如双油酰基卵磷脂) SOD 的透过能力几乎消失。另外 SOD 的性质对其进入细胞的难易也有影响,用脂质体包装的酸性 SOD(人和牛 CuSOD, 细菌 FeSOD)进入血红细胞的能力比用同种脂质体包装的碱性 SOD(人 MnSOD, 细菌 CuSOD)更大。

## 2. SOD 在各器官中的分布

Michelson<sup>[2]</sup>发现 SOD 和脂质体(双十六烷酰卵磷脂阳离子和阴离子脂质体及双十六烷基卵磷脂阳离子和阴离子脂质体)包装的 SOD 进入体内后在各器官中的分布不同,一般 SOD 和脂质体包装的 SOD 在鼠肾中浓度最高,肝对 MnSOD 积累最有效,肝对一般 SOD 也有选择性(但比肾小)。SOD 进入体内后的这种分布与 SOD 的性质、脂质体卵磷脂成分及电荷性质有关。如阳离子双十六烷基卵磷脂脂质体包装的牛 CuSOD 进入肺的量是用相应阴离子脂质体包装时的 24 倍。脾对阴离子脂质体包装的 SOD 的选择性比对阳离子脂质体包装的 SOD 的大,但神经鞘磷脂阳离子脂质体包装的 SOD 在脾中的积累要比其它 SOD 更高。阳离子脂质体包装的 SOD 在肺中积累远比阴离子脂质体包装的 SOD 大。

## 3. SOD 在各器官中停留的时间

SOD 在各器官中的衰减也与 SOD 性质、脂质体卵磷脂成分及电荷特性有关。阳离子双十六烷基卵磷脂脂质体包装的牛 CuSOD 在脾中的半衰期为 60 小时,是阴离子双十六烷酰卵

磷脂脂质体牛 CuSOD 在脾中半衰期(2 小时)的 30 倍。衰减快慢还与器官本身有关,如阳离子双十六烷基卵磷脂脂质体包装的牛 CuSOD 在脾中半衰期为 60 小时,而在肝中和肺中分别为 40 小时和 8 小时。一般 MnSOD 在肝中消失最快,而在血浆中保留时间最长(半衰期为 1.67 小时)。

用化学方法修饰 SOD 可在体内造成与原来 SOD 不同的分布。Michelson<sup>[8]</sup>等用甲巯基丁亚胺酸酯修饰牛 CuSOD,使修饰了的 SOD 主要集中在兔的肝中,而多聚的修饰牛 CuSOD 又主要集中在肺中。McCord<sup>[9]</sup>用葡聚糖, Ficoll 和聚乙烯二醇等聚合物修饰牛 CuSOD,使 SOD 在大鼠血液中的半衰期从 6 分钟延长到 35 小时。

# 三、SOD 的临床应用

## 1. SOD 治疗自身免疫病

许多自身免疫病往往伴有较多的和不规则的染色体断裂现象。Emerit 在患有进行性系统性硬结、红斑狼疮、风湿性关节炎等伴有较多染色体断裂的病人血液中发现了一种促进正常淋巴细胞染色体断裂的因子。有人<sup>[2]</sup>认为自身免疫疾病可能是由于断裂因子的作用或其他细胞代谢过程中(如由于氧化代谢受干扰引起 SOD 减少或  $O_2^-$  增加)产生了大量的  $O_2^-$  和  $OH^{\cdot}$  而致。因此用 SOD 治疗自身免疫病可能会有良好效果。Michelson<sup>[2]</sup>体外实验表明 SOD 能有效地抑制病人淋巴细胞染色体的断裂速度,也能有效地抑制断裂因子。Emerit<sup>[2]</sup>给患有局部迴肠炎(Crohn 氏病)的病人进行脂质体 SOD 局部外涂治疗,外涂后几小时就可以看到发炎消退,每天两次,2—3 周后,一些临床症状如浮肿、溃疡等有很大的改善。脂质体 SOD 外涂法用于肛门和阴户等部位的瘻管治疗效果更好,而这些部位的瘻管用其它方法往往是无法治愈的。他们还用同法治疗了皮肤炎,也取得了明显效果。这种方法还可能被推广应用于硬皮病、红斑狼疮、进行性慢性关节炎、出血性直肠炎等疾病。

## 2. SOD 治疗骨髓损伤

癌化疗时,由于药物的毒性,往往会引起骨髓损伤、白血球减少,致使化疗减慢、药量减少或被迫停止化疗。化疗引起的骨髓损伤可由自由基链式反应产生的  $O_2^-$  引起,因此 SOD 治疗有利于损伤的恢复。Villasor<sup>[10]</sup> 临床实验表明 SOD 静脉注射对由化疗引起的骨髓损伤和白血球减少的恢复效果很好。不但如此,对那些晚期癌患者,特别是进行过放疗和化疗的体弱病人,若在白血球下降以前及时给以 SOD 可以有效地防止白血球下降。SOD 对某些由非化疗引起的骨髓损伤也有明显的疗效。如一患有慢性含铁红血球母细胞贫血症并伴有严重骨髓损伤的 76 岁妇女,接受脱氢可的松和多次输血处理没有起作用,而经静脉 SOD 注射后,白血球数大大提高,淋巴细胞数在 SOD 处理后一个月可超过正常值。SOD 也能使过多的白血球减少,如一膝部患有急性骨关节炎的 49 岁妇女血液中白血球含量很高,口服抗风湿性药物和进行关节皮质类固醇注射都不起作用,但经 SOD 静脉注射,白血球数下降。Villasor<sup>[10]</sup> 临床实验发现,一般地说,白血球严重减少的病人用 SOD 治疗比用 ACTH 治疗效果好的,白血球恢复到正常值的时间也较短;对轻微和中等程度白血球减少的病人,用 ACTH 治疗比用 SOD 处理白血球数目恢复速度快。SOD 的主要作用是清除  $O_2^-$ ,使骨髓免受进一步损伤,同时 SOD 对骨髓还有明显的刺激作用<sup>[10]</sup>,而 ACTH 的主要作用是促使机体血库中白血球进入血液循环。SOD 治疗还有一个优点是它对发育滞后的过敏反应无影响<sup>[10]</sup>,实际上它还可能加强免疫反应,而 ACTH 对免疫能力有抑制作用。

## 3. SOD 治疗炎症

发炎过程中  $O_2^-$  起着很重要的作用。发炎时 PMNs 代谢被激发产生的  $O_2^-$  不但攻击自身造成大量溶酶体酶的释放,引起细胞死亡、骨和软骨的破坏,而且还和血浆成分作用产生稳定的趋化因子,吸引大量 PMNs 进入病灶处,进一步加剧发炎过程<sup>[9]</sup>。由此看来用 SOD 治

疗炎症也是有效的。临床上 Lund-Oleson<sup>[11]</sup> 用 SOD 关节注射治疗了一些患有关节炎退变症的病人,每人注射 1—15 次,注射总量因病人而异,少者只给一次 2mg 的注射,多者共达 30mg (治疗时间长达 9 个月),取得了良好的效果;注射后第 90 天,19 人中就有 16 人明显好转。还进行了双盲安慰剂实验,长期地观察了 SOD 治疗老年人膝部严重炎性骨关节炎的疗效及安全性,得到了肯定的结果,并且发现,关节病变在形态上发展到不可逆地步之前给以 SOD 疗效最好。Publ 等<sup>[12]</sup>用牛 CuSOD 进行关节注射治疗骨关节炎,每周注射一次,每次 4mg,连续 8 周。第四次注射后就有 2/3 的患者产生了令人满意的疗效,整个疗程结束后大多数患者症状明显改善。也有人<sup>[13]</sup>做了双盲实验,肯定了 SOD 治疗骨关节炎的疗效。

用 SOD 治疗炎症的另一个优点是它不损伤软骨,而类固醇类和非类固醇类药物都可能破坏软组织。

## 4. SOD 治疗阴茎海绵体硬结疼痛 (Peyronie 氏病)

SOD 治疗 Peyronie 氏病的机制还未全知。一些临床结果表明用 SOD 治疗 Peyronie 氏病很有价值,Bartsch<sup>[14]</sup>在斑块处注射 SOD 治疗,对 23 位患者作长期观察。开始时,每人隔月注射一次,三次后需要继续治疗的病人再一月注射一次。结果表明:每次注射 10mg 疗效最好。一次注射后几乎所有病人阴茎勃起与不勃起时的疼痛都减轻,有些病人疼痛完全消失。进行 12—15 个月治疗后纤维斑块减小,阴茎偏斜等临床症状也有显著改善。

SOD 用于 Peyronie 氏病治疗不但有效,而且副作用小,而用手术疗法或药物疗法总会引起很强的副反应,如手术疗法引起阳痿的百分率很高。

## 5. SOD 与放疗联用治疗癌症

放疗时容易引起很强的副作用,一些临床实验表明,SOD 可有效地抑制副作用的产生。Edsmyr<sup>[15]</sup>对 40 位患有膀胱癌并正在进行放疗的病人进行 SOD 膀胱肌肉注射(每天放疗后

注射),结果,可明显改善膀胱与直肠的损伤(注射安慰剂组作对照)。他们用 SOD 处理患有前列腺癌并正在接受放疗的病人,也取得了令人鼓舞的结果。

SOD 也可用来治疗由放疗和放射事故引起的放射病。Emerit<sup>[16]</sup> 和 Michelson<sup>[17]</sup> 等用脂质体 SOD 局部处理和肌肉注射治疗多例由放疗和放射性事故引起的放射硬结坏死和发炎,表明 SOD 能大大减弱发炎,改善损伤组织,也能减少硬结块。Michelson<sup>[17]</sup> 用脂质体 SOD 成功地治疗了许多由放射造成损伤的病人,有些病人是被 X 射线损伤,有些被  $\gamma$  射线损伤,病情有轻有重。结果表明 SOD 不但能治愈病症,还能防止或限制后遗症的产生。

#### 6. SOD 消除肌肉疲劳

Lund-Oleson<sup>[11]</sup> 在进行关节炎的 SOD 治疗时发现 SOD 注射(特别是肌肉注射后),立即会出现一种激励作用,在很长一段时间内病人的肌肉疲劳消失。他们认为肌肉疲劳可能是由于代谢加剧产生大量  $O_2^-$  和乳酸造成的。

### 四、SOD 临床应用的安全性

总的来说 SOD 在临床上的应用是很安全的。SOD 在静脉中、动脉中、肌肉内、尿道内、器官壁内、结膜下及关节内都使用过,都很安全<sup>[18]</sup>。有人<sup>[19]</sup>为了确定 SOD 治疗各种泌尿病的安全性,用多种给药法进行了长期的临床观察,发现长期和短期治疗均无不良反应产生。当然在大量的临床应用实验中产生副作用的现象还是有的。一些副作用可能是 SOD 纯度不高引起,使用高纯度 SOD 可有效地抑制副反应<sup>[11]</sup>,有些反应可由给药方式不当引起。SOD 是一种蛋白质,理论上 SOD 治疗引起过敏反

应的可能性是存在的,临床上也的确发现了一些过敏反应,但发生率极低。

因此总的来看 SOD 临床应用是安全的,但需要用高纯度 SOD 和适当的给药方式,同时要注意观察副作用(如过敏反应)。

### 参 考 文 献

- [1] Golse, B. et al.: *Nouv. Presse Med.*, 1978, **7**, 2070.
- [2] Michelson, A. M.: in *Pathology of Oxygen* (Autor, A. P. ed.), Academic Press, N. Y., 1982, 277—301.
- [3] Najman, A. et al.: *Nouv. Presse Med.*, 1980, **9**, 161.
- [4] 郑荣梁:《肿瘤防治研究》,1983,**3**,157。
- [5] Peskin, A. V. et al.: *FEBS. Lett.*, 1977, **78**, 41.
- [6] Raitilio, G. et al.: *Clin. Chem. Acta*, 1977, **81**, 131.
- [7] Rister, M. et al.: *Lancet*, 1978, **1**, 1094.
- [8] Michelson, A. M. et al.: *Molecular Physiology*, 1981, **1**, 71.
- [9] McCord, J. M. et al.: in *Pathology of Oxygen* (Autor, A. P. ed.), Academic Press, N. Y., 1982, 75—81.
- [10] Villazor, R. P.: in *Pathology of Oxygen* (Autor, A. P. ed.), Academic Press, N. Y., 1982, 303—313.
- [11] Lund-Oleson, K.: in *Pathology of Oxygen* (Autor, A. P. ed.), Academic Press, N. Y., 1982, 339—353.
- [12] Puhl, W. et al.: *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 1981, **4**, 264.
- [13] Lund-Oleson, K. et al.: *Arzneim. Forsch.* (Drug Res.), 1983, **33**, 1199.
- [14] Bartsch, G. et al.: in *Pathology of Oxygen* (Autor, A. P. ed.), Academic Press, N. Y., 1982, 327—337.
- [15] Edsmyr, F. et al.: *Curr. Ther. Res.*, 1976, **19**, 198.
- [16] Emerit, J. et al.: *Bull. Eur. Physiopath. Resp. Suppl.*, 1981, **17**, 287.
- [17] Michelson, A. M. et al.: in *Oxygen Radicals in Chemistry and Biology* (Bors, W. ed.), Walter de Gruyter, N. Y., 1984, 831—842.
- [18] Carson, S. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1973, **26**, 184.
- [19] Schmidt, J. D. et al.: in *Pathology of Oxygen* (Autor, A. P. ed.), Academic Press, N. Y., 1982, 355—360.

[本文于 1987 年 8 月 4 日收到]