

硫辛酸的抗氧化作用及其临床某些应用

李博洋^{1,2}, 闵清^{1*}, 邵开源², 胡文祥^{1,2,3*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: ¹baimin0628@163.com, ¹huwx66@163.com

收稿日期: 2020年8月30日; 录用日期: 2020年9月14日; 发布日期: 2020年9月21日

摘要

硫辛酸是已知抗氧化剂中抗氧化能力最强的抗氧化剂, 因其具有良好的脂溶性和水溶性在体内外均能发挥抗氧化作用。研究发现, 糖尿病及糖尿病并发症、神经退行性疾病、心脑血管疾病等可能与体内氧化应激有关, 硫辛酸的二硫五元环结构决定其具备抗氧化、抗炎能力, 能有效清除大部分自由基, 减低氧化损伤保护内皮细胞。目前, 在临床应用上具有很强的优势。

关键词

硫辛酸, 抗氧化剂, 氧化应激, 氧化损伤

Antioxidation of Lipoic Acid and Its Clinical Application

Boyang Li^{1,2}, Qing Min^{1*}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Shenjian Tianjun Academy of Medical Sciences, Beijing

³Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: ¹baimin0628@163.com, ¹huwx66@163.com

Received: Aug. 30th, 2020; accepted: Sep. 14th, 2020; published: Sep. 21st, 2020

Abstract

Lipoic acid is known to be the strongest antioxidant among antioxidants. Its good lipid solubility

*通讯作者。

and water solubility *in vivo* and *in vitro* can play an antioxidant role. Studies have found that diabetes mellitus and its complications, neurodegenerative diseases cardiovascular and cerebrovascular diseases, etc. may be related to oxidative stress *in vivo*. The disulfide pentagonal ring structure of lipoic acid determines its antioxidant and anti-inflammatory abilities, effectively scavenging most free radicals, and reducing oxidative damage. It has a broad prospect in clinical application.

Keywords

Lipoic Acid, Antioxidants, Oxidative Stress, Oxidative Damage

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

硫辛酸(Lipoic acid, LA), 又称 α -硫辛酸, 是自然界中抗氧化能力效果最强的纯天然抗氧化剂, 分子式为 $C_8H_{14}O_2S_2$, 分子相对质量 206.3 [1]。LA 存在着两种构型, R 型和 S 型, 其中 R 型为天然存在的白色晶体, 具有很强的抗氧化功效。而 S 型是由人工合成的, 呈黄色粉末状态。生物体内存在两种结构的硫辛酸, 一类呈氧化型的 α -硫辛酸(ALA); 一类呈还原型的二氢硫辛酸(DHLA), 两者在体内均具备抗氧化能力, 且两者能够互相转化, 协同发挥实现抗氧化作用[2]。

LA 在 1951 年由 Reed 首次从牛的不溶性肝渣中分离出来。硫辛酸来源丰富, 存在于各种动植物组织中, 尤其在肝脏和心脏中含量最高, 其次是菠菜、花椰菜。硫辛酸最早被认识是作为生物系统中的重要的修复因子, 参与三羧酸循环, 加强机体有氧代谢, 介导葡萄糖运载, 载向细胞膜转运, 在早些年间, LA 在欧洲用于辅助用药治疗糖尿病。随着对 LA 进一步研究发现, 硫辛酸作为修复因子能够去除氧自由基和活性氧, 减少自由基对机体的攻击; 此外, 硫辛酸螯合重金属离子, 解除重金属中毒; LA 也可作为辅助因子参与三羧酸循环过程为生物体提供糖、蛋白质、脂肪三大能源。LA 结构中因其具有烷基链和羧基端, 使其具备一定的脂溶性和良好的水溶性, 可以以相当高的浓度存在于细胞内外, 不同于其他抗氧化剂如维生素 C、谷胱甘肽等, 能够穿过血脑屏障畅通无阻地进入到各个组织且几乎无毒副作用, 可以作为添加剂添加至药品、保健品及饲料中。特别在医学领域, LA 可应用于治疗肝病、糖尿病、艾滋病、白内障、牛皮癣、湿疹、帕金森氏症、风湿病、心脏病、退行性神经病变、放射性损伤、重金属中毒等疾病, 已经成为医学界研究的热点[3]。

2. 硫辛酸的抗氧化作用

LA 和 DHLA 均具有抗氧化能力, LA 来源丰富, 可以从食物中获得, DHLA 可以由 LA 转化而来。LA 和 DHLA 不同于维生素 E (溶解于细胞膜脂质)和维生素 C (溶解于细胞外液)只能选择性的溶于水相或脂相, LA 能够在两相中溶解, 一旦 LA 进入消化道被吸收, 就会迅速分布到各组织内发挥抗氧化作用。

2.1. 直接清除活性氧自由基

LA 的双硫五元环结构决定其能够具有亲电和与氧自由基反应能力[4]。研究表明, LA 可以清除体内羟基自由基、次氯酸、过氧亚硝酸盐、单线态氧、一氧化氮等, 但对超氧自由基无清除作用[5]。其还原

型的二氢硫辛酸(DHLA)能够清除单线态氧外的几乎所有自由基。两者可以在体内相互转化,协同发挥抗氧化作用。

2.2. 螯合金属阳离子

在生物系统中,过渡金属如,铁、铜、锌、汞等金属阳离子通过过氧化氢(H_2O_2)催化生成氧化作用更强的羟基自由基,加强氧化损伤。研究表明,LA 和 DHLA 在体内外均能发挥抗氧化作用,降低氧化应激减少氧化损伤[6]。实验研究表明,LA 对老年鼠体内的铁含量具有保护作用,减少因衰老引起的氧化应激。DHLA 通过螯合金属铜离子和铁离子减轻阿尔兹海默症发病过程中造成的氧化损伤[7]。在临床应用,LA 能够螯合重金属离子,缓解重金属中毒。

2.3. 激活内源性抗氧化剂

在生命过程中机体会产生多余的自由基和活性氧,这类自由基会攻击相应的靶器官和组织,造成机体氧化损伤,引起机体氧化应激。机体内同样存在着多种抗氧化物,如维生素 E(生育酚)、维生素 C(抗坏血酸)、GSH(谷胱甘肽)等。Bussed 等实验研究表明,LA 能够再生激活抗氧化物质 GSH。在培养神经细胞瘤及黑素瘤的细胞培养介质中加入适量 LA,通过与未加入 LA 的作为对照组进行比较,实验显示细胞内 GSH 的含量较未加入 LA 的增加了 30%~70%,且 GSH 随着 LA 的剂量添加而增加[8]。此外,LA 还可提高 GSH、维生素 C 等的抗氧化活性,进一步减低氧化损伤,DHLA 可以将维生素 A、维生素 E 等内源性抗氧化物质的氧化态转变为还原态,激活、再生内源性抗氧化剂。

3. 硫辛酸在临床上的应用

临床研究发现,LA 能够预防和治疗与氧化损伤相关的疾病,1956 年,英国科学家 Herman 提出自由基学说,指出机体内未被清除的自由基可能攻击生物大分子物质和各种细胞器,造成机体组织细胞氧化损伤,是机体衰老和某些疾病发展发生的根本原因[9]。机体在生命活动过程中处于氧化平衡状态,一旦打破平衡,则会出现氧化应激,氧化应激是生物体内自由基增多,氧化失衡造成的。生物体在正常生命代谢下会产生多种活性代谢产物,其中部分代谢产物含有未成对电子的原子或基团,具有亲电性,容易和各种原子基团结合,成为许多反应的活性中间体。自由基含量过多则会攻击机体内的生物大分子物质和各种细胞器,引起机体代谢紊乱、组织受损及疾病发生。糖尿病及糖尿病并发症、白内障、神经退行性疾病、心脑血管疾病等慢性疾病的发病机理可能都与氧化应激有关。研究表明,LA 能够对自由基造成的氧化损伤具有一定的预防和治疗作用,能够降低氧化应激状态,提高抗氧化应激能力,减轻自由基和活性氧对内皮细胞的氧化胁迫作用。同时 LA 在细胞内外液有一定的溶解性,能够穿过血脑屏障,极易被组织吸收、代谢、排泄,且无毒副作用,在临床具有广泛的应用前景。

3.1. 糖尿病及糖尿病并发症

目前全世界患糖尿病患者已达 4.63 亿,其中近 90%的人为 II 型糖尿病患者,糖尿病患者随着病程的延长,机体特定器官出现损伤,严重影响患者的生活质量,甚至危及生命健康。糖尿病并发症发病机制复杂且尚未完全阐明,有学者认为可能与氧化应激、高血糖及遗传等因素有关。2001 年美国糖尿病研究中心 Brownlee 教授提出的“糖尿病并发症的共同机制”学说,学说指出内皮细胞损伤是糖尿病并发症关键一步,氧化应激加速糖尿病并发症进程。随着深入调查研究“糖尿病并发症的共同机制”得到许多专家学者的认可。通过各项研究表明,LA 可修复各类经氧化受损的表皮细胞,保护血管细胞免受氧化损伤;能够有效清除一定的自由基;提高 Na^+/K^+ -ATP 酶活性,改善微血管循环,使神经血管的血流量增加从而降低神经氧化损伤;阻断蛋白质糖脂化,缓解患者相关性神经疼痛[10]。

3.2. 神经退行性疾病

神经退行性疾病是大脑和脊髓细胞神经元丧失的疾病状态, 随着时间的推移会导致病情加重, 造成功能认知障碍, 主要表现在两个方面, 一类是运动失调, 如帕金森(PD)疾病, 引起小脑共济性失调; 一类是影响认知、记忆, 如阿尔兹海默症(AD), 有研究表明神经退行性疾病的发生与氧化应激有关, 自由基增多、钙稳态失调、脂质过氧化等可能会增强阿尔兹海默症(AD)、帕金森(PD)、亨廷顿病(HD)等神经退行性疾病的发生[11]。杨丽萍通过对 AD 大鼠模型进行实验研究, 验证 LA 可以抑制氧化应激, 保护海马细胞, 降低对大鼠的记忆力损伤; 在 PD 大鼠模型实验中, LA 可减低过渡金属离子在催化反应过程产生的自由基, 如抑制铁沉积, 保护神经元, 改善治疗帕金森(PD) [12]。

3.3. 心脑血管疾病

脑血管、心脏血管等疾病是心脑血管疾病的一类分支, 其病因是由动脉粥样硬化、脑血管畸形、高血脂症、高血压等, 使心脑血管管腔狭窄闭塞, 造成血液循环障碍, 导致心脏、大脑和全身组织出现出血性或缺血性疾病。胥艳等临床发现, 长期补充 LA 的高血压病人, 可缓解高血压反应和延缓心肌肥厚的产生进程[13]; 董银华等人发现 LA 的抗炎作用可以抑制脑缺血再灌注损伤后神经元凋亡和炎症反应, 减轻脑水肿和梗死面积[14]; 操全霞等人研究证明, LA 的抗氧化作用能够清除自由基减低某些过氧化物的产生, 保护心肌内皮细胞免受缺血性损伤, 改善冠心病[15]。

3.4. 其他疾病

LA 可减低因肿瘤形成产生大量的氧自由基, 从而抑制肿瘤细胞生长、转移、增殖[16]; 可通过抗炎、抗氧化作用抑制大脑脂质过氧化, 保护脑神经, 有效地减低脑梗死面积[17]; LA 也可通过抗氧化作用延缓卵母细胞、精子及早期胚胎的老化程度, 提高动物生殖细胞质量和早期胚胎发育能力[18]; 缓解重金属中毒造成大脑皮层毒性损伤; 对于慢性酒精中毒者, LA 能够降低周围神经损伤程度, 改善神经营养代谢[19]。

4. 结语

随着医学和科技的发展, 人类生活水平的提高, 越来越多的学者更加关注一类天然活性物质。LA 目前作为天然抗氧化剂中最强抗氧化剂, 具有良好的水溶性和脂溶性, 且迄今为止未发现任何毒副作用, 在食品添加剂、化妆品、保健品、医疗中具有广泛的应用前景。特别是在医疗临床领域, LA 的抗氧化、抗炎作用能够清除体内自由基, 降低氧化应激给机体带来的氧化损伤, 保护内皮细胞, 且对受氧化损伤的相关疾病具有一定的预防和治疗作用, 为这类疾病的治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] 杜洪洋. 硫辛酸注射液质量研究[J]. 黑龙江医药, 2013(2): 218-221.
- [2] 陈林, 奚泉, 金方. α -硫辛酸的临床应用及其不同给药途径对疗效的影响[J]. 世界临床药物, 2010, 31(12): 764-767.
- [3] Chukanova, E.I. and Chukanova, A.S. (2018) Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, **118**, 103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811103-109>
- [4] 王君雅, 王殿坤, 田文忠. α -硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 临床荟萃, 2012, 27(15): 1347-1349.
- [5] 郜同心. 硫酸吡啶酚诱导脐静脉内皮细胞损伤及 α -硫辛酸的干预作用[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [6] Busse, E., Zimmer, G., Schopohl, B., et al. (1992) Influence of Alpha-Lipoic Acid on Intracellular Glutathione *in Vitro* and *in Vivo*. *Arzneimittel-Forschung*, **42**, 829.

- [7] 高华伟. 硫辛酸对大鼠背部缺血随意皮瓣存活的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 泸州医学院, 2009.
- [8] Cao, Z., Tsang, M., Zhao, H., *et al.* (2003) Induction of Endogenous Antioxidants and Phase 2 Enzymes by Alpha-Lipoic Acid in Rat Cardiac H9C2 Cells: Protection against Oxidative Injury. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **310**, 979-985. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.09.110>
- [9] 赵珂立. 氧化应激对动物自由基代谢、消化道损伤及抗氧化剂干预作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [10] Ratliff, J.C., Palmese, L.B., Reutenauer, E.L., *et al.* (2015) An Open-Label Pilot Trial of Alpha-Lipoic Acid for Weight Loss in Patients with Schizophrenia without Diabetes. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, **8**, 196-200. <https://doi.org/10.3371/CSRP.RAPA.030113>
- [11] Omran, O.M. and Omer, O.H. (2015) The Effects of Alpha-Lipoic Acid on Breast of Female Albino Rats Exposed to Malathion: Histopathological and Immunohistochemical Study. *Pathology—Research and Practice*, **211**, 462-469. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2015.02.006>
- [12] 周丽娜. α -硫辛酸对帕金森病模型自噬的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [13] 贺奇凯, 黄丽娜. 硫辛酸的抗氧化临床应用最新研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 110-112.
- [14] 覃毅华, 杨金文, 陈桂生. α -硫辛酸联合小牛血清去蛋白提取物治疗痛性糖尿病周围神经病变的临床分析[J]. 白求恩医学杂志, 2015(4): 369-370.
- [15] 叶志辉, 凌涛, 骆军武, 等. α -硫辛酸对老年慢性心衰伴 2 型糖尿病患者抗氧化功能的影响[J]. 医学临床研究, 2018(5): 1010-1011.
- [16] 戴一, 冯艳, 陈天芹. 硫辛酸-香豆素偶联物合成及抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(3): 379-384, 372.
- [17] Jung, J.H., Kim, J.H., Jung, M.H., *et al.* (2020) Protective Effect of Alpha-Lipoic Acid on Salivary Dysfunction in a Mouse Model of Radioiodine Therapy-Induced Sialoadenitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 4136. <https://doi.org/10.3390/ijms21114136>
- [18] 齐灵铄, 李继扬, 王倩倩, 等. α -硫辛酸对波动性高糖诱导乳鼠雪旺细胞损伤的影响及机制[J]. 山东医药, 2020, 60(16): 1-4.
- [19] 温慧军. 硫辛酸对慢性酒精中毒性周围神经病的临床疗效[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(1): 68-69.