

## 自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型及应用研究

孙华斌,于秀欣,赵勇

中图分类号: R818.059 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2013)05-0513-05

**【摘要】** 目的 试图从理论上提出自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型,建立统一的自由基和抗氧化剂生物效应理论模型,解释和定量描述自由基、抗氧化剂生物效应的双相性或多样性,并应用于核化生损伤的医学防护等研究。方法 在总结自由基生物医学最新成果的基础上,提出有关自由基和抗氧化剂的 10 个基本原理,建立统一的自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型。结果 提出自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型,建立了 3 个自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型方程,可以解释和定量描述自由基和抗氧化剂生物效应的双相性或多样性,并提出了核化生损伤的统一的氧化还原应激损伤机理和防护措施。结论 提出自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型,解释和定量描述自由基和抗氧化剂生物效应的双相性或多样性。该理论模型适用于其他广义刺激的氧化还原应激:物理因子、化学因子、生物因子、心理、药物、毒物毒素等,可称为广义氧化应激和还原应激的生态网络系统理论模型。

**【关键词】** 自由基; 抗氧化剂; 氧化应激; 生态平衡; 生态网络系统; 理论模型; 双相性模型

Study on Free Radical and Antioxidant Ecological Network System Theory Model and Its Application. SUN Hua-bin, YU Xiu-xin, ZHAO Yong. *Center for Disease Control and Prevention of Jinan Military Command, Jinan 250014 China.*

**【Abstract】 Objective** To put forward and establish a unified theory of free radicals and antioxidants biological effect model to quantitatively describe and explain biphasic or diversity of the biological effects of free radicals and antioxidant, and apply to the medical protection in NCB damage. **Methods** Summarize the latest achievements in free radicals and antioxidants in biomedical, put forward 10 basic principles to establish the unified theory of free radicals and antioxidants ecological network system model. **Results** Free radicals and antioxidants ecological network system theory model is proposed and 3 model equations are established, they can quantitatively describe and explain the biphasic or diversity biological effects of free radicals and antioxidants, and put forward the unified stress damage mechanism and protective measures induced by NCB damage. **Conclusion** Free radicals and antioxidants ecological network system theory and the model can quantitatively describe and explain the biphasic or diversity biological effects of free radicals and antioxidants, can also be applied to other generalized stress stimulus: physical factors, chemical factors and biological factors, psychological, drugs, poisons, etc. This is a generalized ecological network system theory model for oxidative stress and redox stress.

**【Key words】** Free Radicals; Antioxidants; Oxidative Stress; Ecological Balance; Ecological System; Theoretical Model; Biphasic Model

自由基和抗氧化剂是一类具有特殊结构和功能的化学和生物内源性物质,具有特殊的化学和生物学性质,形成自由基化学、自由基生物学、自由基医学等前沿学科。随着 NO 自由基分子具有气体分子信使功能的发现并获得诺贝尔医学奖,人类对活性氧类(ROS)、活性氮类(RNS)、活性硫类(RSS)、活性氢类(RHS)、脂质过氧化物(LPO)等自由基、茶多酚等为代表的各类天然和人工合成抗氧化剂进行了广泛深入的研究,自由基生物学在 20 世纪 90 年代形成高潮。几十年的广泛研究发现自由基与生物的进化、生长、发育、衰老、疾病和基因调控、信号转导等有密切的关系。与自由基有关的生物医学理论不断提出,自由基生物医学及应用范围不断拓展。自由基和抗氧化酶、抗氧化物质与疾病、损伤的关系等已成为生物医学领域共同关注

的问题<sup>[1]</sup>。近二十年自由基生物学和医学的发展尽管经历了曲折,但近几年来又取得了一些重大的进展。几十年的研究取得了丰富的成果,但也形成了一些相互不一致的结果。实践上迫切需要对生命系统的自由基和抗氧化剂有一个共同的理论基础。生命氧化系统已有公认的理论 and 结论,与其相对应的生命抗氧化系统则尚未形成统一的理念和理论。近几十年的研究,对自由基、抗氧化剂、抗氧化酶、抗氧化蛋白质及内源性抗氧化物质的结构和功能有了新的认识,形成一些新的概念和理念<sup>[2]</sup>,为总结提出生命系统的自由基和抗氧化理论奠定了实践基础。

系统科学的生态学理论是研究生物复杂系统的重要理论和工具。我们认为伴随生物复杂性而产生的系统生物学和生态医学是新生物学和医学的主要理论基石<sup>[3]</sup>。系统生物学和生态医学理论方法应用于生命系统的自由基和抗氧化系统的研究,具有重要的科学意义和应用价值。理论上实现对自由基和抗氧化剂生物

基金项目:全军医学科学技术研究“十一五”计划专项项目(06Z014)

作者单位:济南军区疾病预防控制中心,山东 济南 250014

作者简介:孙华斌(1964-),男,研究员,理学硕士,从事军事防护医学监督管理和研究工作。

效应二重性(一体二面性)的认识,为自由基抗氧化剂生态网络系统的建立提供理论基础,推进自由基生物学和医学的理论研究。实践上澄清对自由基和抗氧化剂的片面认识,统一与自由基和抗氧化系统与损伤、疾病防治的认识,有效地指导损伤疾病的预防和治疗。本研究在 1996 年全军会议发表的《自由基和抗氧化剂系统理论及其应用》<sup>[4]</sup>的基础上(该论文的多项理论预言被后来的研究证实)结合近二十年的研究进展,有必要从系统生物学和生态医学理论的角度重新提出和建立了“自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型”并应用于核化生损伤医学防护研究,建立“核化生损伤的直接、间接和继发自由基损伤机理和防治措施”。

### 1 自由基和抗氧化剂生态网络系统理论

在总结近二十年自由基生物医学研究进展的基础上,提出自由基和抗氧化系统理论的升级版:自由基和抗氧化剂生态网络系统理论模型。其基本理论要点如下:

1.1 自由基反应是一种广义氧化还原反应,广义氧化还原反应是生命化学反应的基本反应原理<sup>[5]</sup>。从电子理论角度对化学基本反应分类为 Lewis 酸碱反应(包括软硬酸碱理论)、自由基反应、氧化还原反应等三种类型。氧化还原反应涉及电子的转移和氧化数的变化,自由基反应是一种特殊的广义氧化还原反应。化学反应本质是原子核外邻近区域里电子出现几率发生了变化,电子的运动才是化学反应的本质,新物质的生成只是表现形式。氧化还原电势具有定性和定量描述氧化还原反应的优势。这样自然可以用广义氧化还原反应统一化学基本反应三种类型。氧化还原反应涉及电子的运动,是化学反应能量的主要来源,也是生命体系最重要的基本反应、能量来源和生命动力,生命氧化还原反应是生命体系最重要的生化反应。

1.2 生命系统氧化还原反应的自适应生态网络系统平衡原理<sup>[6]</sup>。生命体系是自由基的生成体系(自由基链系统,氧化网络系统)和自由基的消除体系(抗氧化剂链系统,抗氧化网络系统)组成的具有复杂自适应能力的化学生态网络系统。生命体系存在氧化还原平衡和氧化还原内稳态,存在总抗氧化能力恒定和动态均衡。自由基与衰老、癌症和进化的关系成为研究的热点问题。生物寿命与生物系统的总抗氧化能力成正线性关系(1965 年,Harman D 提出衰老的自由基理论是一项诺贝尔奖级的成果)。癌症与自由基系统紊乱相关被 Watson J. 认为是他继发现 DNA 双螺旋结构后

最重要的工作。自由基产生的氧化应激是生物进化和生物多样性的动力。正常情况下,自由基生成和消除处于化学生态平衡。在损伤疾病和应激情况下,自由基生成和消除出现失衡,便产生“氧化应激”和“还原应激”,参与损伤、疾病和应激过程。“氧化应激”和“还原应激”是一对称互补的概念,具有同样的生物学意义和重要性,“还原应激”是长期被忽视的问题和研究领域。自由基参与疾病、损伤和应激过程,既可能是启动性因子,也可能为继发性因子,一旦参与,便易形成恶性循环,生命体系启动抗氧化防御网络系统维持氧化还原应激平衡。长期的生物进化和环境适应,适度的氧化应激和适度还原应激成为生命体系所必需刺激因子之一。自由基是生物进化动力和基因调控的因子。

1.3 自由基和抗氧化剂的中介性原理及生物效应二重性原理<sup>[7]</sup>。自由基和抗氧化剂,具有中介性电子结构,具有既可得电子又可失电子的双向性,同时具有氧化性和还原性,是自由基和抗氧化剂产生双相生物学效应的化学结构基础。自由基和抗氧化剂具有基因表达和信号系统传导调控作用,具有双相生物学效应:有益和有害的生物效应,即自由基和抗氧化剂在一定条件下可分别具有氧化作用和抗氧化作用。近几年实验研究表明,在不同机体状态、剂量等条件下,一氧化氮、二氧化氮、二氧化硫、硫化氢、维生素 C、维生素 E、胡萝卜素、多酚类、茶多酚、脂质过氧化物、亚硝酸钠、亚硫酸钠、亚硒酸钠等既具有抗氧化作用又具有促氧化作用,甚至具有分子信使功能。这既是对自由基和抗氧化剂传统观念的一个颠覆,也证明自由基和抗氧化剂的生物效应的双相性和多样性。临床应用自由基和抗氧化剂应充分考虑其生物效应的双相性,不能滥用自由基和抗氧化剂。

1.4 生命系统自由基和抗氧化剂生物效应双相性的主体客体环境系统条件性原理<sup>[8]</sup>。自由基和抗氧化剂的中介性结构和生物效应双相性:不同条件下可分别具有促氧化作用和抗氧化作用。促氧化作用和抗氧化作用的生物效应取决于其浓度、剂量和生物机体的状态。文献中的“主体客体环境系统理论模型(SOESM)<sup>[9]</sup>”和“广义刺激剂量-效应理论和模型(GIDEM)<sup>[7]</sup>”可以给出自由基和抗氧化剂的生物效应双相性的理论解释。

1.5 自由基和抗氧化剂的氧化应激和还原应激的定量化原理<sup>[5]</sup>。自由基和抗氧化剂同时具有氧化电势和还原电势,是其氧化能力和还原能力的定量表述,也是其最重要的参数。自由基和抗氧化剂按其氧化还原电

势由高到低,可分为硬自由基和抗氧化剂、交界自由基和抗氧化剂、软自由基和抗氧化剂。交界自由基的氧化电势和还原电势大小比较适度,在生物体内具有重要的生理功能,一般是生物必需性化学刺激因子,大部分具有生物信使分子功能,如  $\text{NO}$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{S}$  等。抗氧化剂是一类保护生物组织免受氧化损伤的物质。为强调抗氧化剂作为一类重要药物资源,与维生素、激素、抗生素等对应,可称其为抗氧化素。主要包括抗氧化酶、抗氧化蛋白和小分子抗氧化物质。抗氧化素分为内源性抗氧化素(生物抗氧化剂)和外源性抗氧化素。抗氧化素亦可分为亲水性抗氧化素、亲脂性抗氧化素、水脂双亲性抗氧化素,分别作用于生物的不同器官和组织,形成有序的生物抗氧化素谱,是形成分级分层的抗氧化剂网络防御系统的基础。

1.6 自由基和抗氧化剂的氧化还原链原理<sup>[6]</sup> 生命系统氧化还原链的存在,可通过氧化还原反应的耦合和循环催化,显著提高自由基和抗氧化剂维持氧化还原平衡能力和效率,形成抗氧化剂网络系统和抗氧化剂再生链。文献中已提出了抗氧化剂复合链理论和网络抗氧化剂的概念。从进化论的角度,生命体系的总抗氧化能力具有恒定和动态均衡的性质。

生命体系的自由基和抗氧化剂生态平衡态可用氧化还原电势定量表征氧化应激和还原应激状态,目前已有几对的氧化电势/还原电势指标用于生命体系的氧化应激和还原应激状态来表征,如:  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ 、 $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$ 、 $\text{GSH}/\text{GSSG}$  等指标<sup>[2]</sup>。随着研究的深入还会出现一些新的指标。通过指标的检测,既可清楚生命体系氧化应激的平衡状态,又可有针对性的实施自由基和抗氧化剂干预措施,有效维持生命体系的氧化还原平衡和健康。

1.7 自由基和抗氧化剂防御系统的分级分层原理<sup>[2,8]</sup> 抗氧化系统是生物为维持自由基产生和消除平衡而建立的分子层次的机体防御系统,是一个与细胞层次的免疫系统相对应的防御系统,是细胞免疫防御系统的补充。生物抗氧化系统按作用靶体分为三个子系统:细胞内抗氧化酶系统,细胞外抗氧化蛋白系统,细胞膜抗氧化系统。按其运输途径分为水溶性抗氧化系统、脂溶性抗氧化系统和水脂双溶性抗氧化系统。按其防御次序分为初级抗氧化防御系统和抗氧化修复系统,初级抗氧化防御系统包括抗氧化酶、脂溶性抗氧化剂、水溶性小分子抗氧化剂和蛋白质抗氧化剂,抗氧化修复系统包括蛋白质修复和降解、DNA 修复系统。进一步细分可分为四大防御系统或防护线:第一

防线抗氧化防御,包括抗氧化酶和抗氧化剂,通过清除自由基防止生物分子损伤,从源头阻止损伤发生;第二防线修复已损伤的生物大分子,包括酶性修复和快速修复;第三防线对未能修复损伤细胞凋亡,防止细胞扩大危害;第四防线线粒体防御,自由基作用的主要靶体是细胞膜和线粒体,线粒体是自由基产生和清除的源头。线粒体防御,在产生自由基的源头清除自由基,是抗氧化防御的最哨。

1.8 自由基和抗氧化剂刺激的双相作用和适度剂量原理<sup>[7]</sup> 自由基和抗氧化剂的剂量生物效应关系普遍存在 U 型、∩ 型曲线特征,生物自由基和抗氧化剂在本底剂量的弹性范围内存在最佳适应剂量,存在自由基和抗氧化剂剂量生物效应基本函数。自由基和抗氧化剂剂量生物效应基本函数具有双向性,其基本数学形式是组合或复合的双曲函数。根据自由基和抗氧化剂生物效应的双相性模型,不同剂量可产生对称互补的生物效应,剂量双相性原理决定适度剂量原理或最优剂量原理。如自由基 ROS、RNS: 低剂量有信号转导和促进细胞增殖的作用,中剂量氧化刺激可诱导细胞凋亡,高剂量具有细胞杀灭作用。

自由基和抗氧化剂剂量生物效应基本函数符合必需性微量元素的 Weinberg 曲线模型,其微观机制由自由基和抗氧化剂双向生物学功能所决定。适度剂量的自由基和抗氧化剂是由生物维持内稳态和进化所必需的,由网络系统正、负反馈机制和互补物质基础所决定的。缺乏和过度都对生物产生损伤反应,前者为还原应激,后者为氧化应激。适度剂量氧化应激和还原应激是生物的遗传和进化所必需的。

自由基和抗氧化剂的基本剂量效应函数<sup>[7]</sup> 为

$$E(D) = Mch^{-2} \left[ \frac{k}{2} (\ln D - D_0) \right] \quad (1)$$

式中:  $E$  代表生物效应,  $D$ 、 $D_0$  代表剂量,  $k$ 、 $M$  代表特征常数。氧化剂具有调控生物系统的二重生物学效应: 有益和有害的生物效应,存在一个适宜剂量和浓度范围,在这范围内对自由基有消除作用,产生有益的生物效应;若高于或低于这个范围,不仅无清除作用,反而有促氧化作用,同时对机体产生损伤作用。可以预言: 微量的内源性自由基和抗氧化剂在不同条件下均存在有益、有害的生物效应和分子信使作用。例如: 氧化应激,适度氧化应激既是生物生长、发育和健康所必需,也是生物进化的重要动力。外源性抗氧化剂的使用存在最佳剂量范围,在最佳剂量范围内抗氧化剂起抗氧化作用,高于和低于最佳剂量范围抗氧化剂均起自由基氧化应激作用。生命必需微量元素和维生素,

最佳剂量范围内是生命必需,高于和低于最佳剂量范围均对机体产生损伤作用。

此原理可用于中药和复方中药的研究,中药和复方中药的重要特点是通过多成分、多靶点、多环节、多途径等产生低毒高效的双向调节作用,存在按照君臣佐使等原则形成适度组成和比例的最佳方剂或经典方剂,中药和复方中药实质上是天然生成的多组成化学成分形成一个有序复杂自适应化学生态系统,存在具有双向生物效应的多共轭对称化学成分对和多共轭对称系统,中药和复方中药本质上是系统药物或生态药物或系统生态药物的典型代表,可称为中药的系统生态药物理论;以中药为模型进行仿生设计新型复方药物—化学系统药物或生态药物,可称为西药的化学系统生态药物理论,实现西药和中药的优势互补和统一,其理论和应用框架可统称为生态药物学或系统药物学或系统生态药物学,为解决目前西药和中药存在的困境提供了新的理念、思路和理论框架。

1.9 自由基和抗氧化生态系统的非线性网络作用原理<sup>[7]</sup> 在生物体系存在内源性和外源性的自由基和抗氧化剂的情况下,利用自由基和抗氧化剂剂量生物效应的基本函数,一级和多级作用的全剂量自由基和抗氧化剂谱剂量(D)及生物效应谱(Y)可用非线性网络作用模式描述,可以建立自由基和抗氧化剂剂量生物效应的基本方程组(2)和(3)。

$$\frac{dY}{dD} = \sum_i k_{1i} E_{1i}(D) - \sum_j k_{2j} E_{2j}(D) + \sum_g k_{3g} E_{3g}(D) - \sum_h k_{4h} E_{4h}(D) \quad (2)$$

$$\frac{dY}{d \ln D} = \sum_i k_{1i} E_{1i}(D) - \sum_j k_{2j} E_{2j}(D) + \sum_g k_{3g} E_{3g}(D) - \sum_h k_{4h} E_{4h}(D) \quad (3)$$

式中:  $E_{1i}$ 、 $k_{1i}$ 、 $E_{2j}$ 、 $k_{2j}$  分别为内源性的自由基和抗氧化剂的剂量效应函数和系数。  $E_{3g}$ 、 $k_{3g}$ 、 $E_{4h}$ 、 $k_{4h}$  分别为外源性自由基和抗氧化剂的剂量效应函数和系数,作为干预和调节因子,增加系统的复杂性和可调控性。在适度范围内,公式(2)和(3)保持平衡,生物机体健康;若失衡,导致损伤和疾病。在确定自由基和抗氧化剂的剂量效应基本函数等条件下,可以利用自由基和抗氧化剂生物效应的基本方程组公式(1)、(2)、(3)进行计算机仿真模拟计算,进一步验证方程的合理性和实用性,设计抗氧化剂药物和防治方案。

#### 1.10 抗氧化剂药物设计的化学生态系统网络原理

由于自由基和抗氧化剂存在广泛多样性的生物效应,设计抗氧化剂药物应用于疾病的预防和治疗是自由基生物学的重要内容。实践表明:单一抗氧化

剂药物的生物效应双相性、作用靶点和机理的单一性,其预防和治疗作用有很大的局限性和不确定性,甚至出现相互矛盾的结果。自由基抗氧化剂生态网络系统理论可以给出明确的解释。设计复合抗氧化剂药物是未来抗氧化剂药物研究的主要趋势。

自由基和抗氧化剂生态网络理论是设计复合抗氧化剂药物的理论基础,其设计原理如下:生物机体总抗氧化还原应激状态的指标监测是设计复合抗氧化剂的条件原理;抗氧化剂的氧化还原电势高低顺序形成循环催化反应原理;抗氧化剂的水溶性和脂溶性、作用靶点、作用机理、剂量生物效应双相等共轭对称互补原理;抗氧化剂按照分级分层原理形成具有复杂自适应能力的自由基抗氧化剂生态网络系统原理。设计的复合抗氧化剂药物可称为生态网络系统抗氧化剂药物,简称生态抗氧化剂药物。

生态网络系统抗氧化剂的设计案例之一<sup>[6]</sup>:文献中“网络抗氧化剂药物”主要由五种抗氧化剂组成:水溶性的 VC、辅酶 Q<sub>10</sub>、脂溶性的 VE、谷胱甘肽、水脂双溶性的硫辛酸等,发挥协同抗氧化作用。硫辛酸是一种独特和不可或缺的抗氧化剂,既可在水相也可在脂相发挥抗氧化作用。针对不同损伤和疾病按照上述设计原理可以设计疗效显著的生态抗氧化剂药物,生态抗氧化剂药物具有广阔的研发前景,特别是作为肿瘤等慢性病和核化生损伤的防治药物。

## 2 核化生医学防护的自由基和抗氧化剂生态网络系统理论应用研究

核化生武器及其相关突发事件损伤的机理是军事防护医学的重要理论基础。由于损伤因素的多样性,其损伤机理也具有多样性,核与辐射的损伤机理、化学毒剂与毒物的损伤机理、生物战剂和病原性微生物的损伤机理各不相同。已有研究表明:核化生损伤的原初机理和继发机理均与自由基有关,损伤体内的自由基和抗氧化剂的生态失衡是其共同的特点,深入研究核化生损伤的共同机理,为实施统一的医学防护措施具有重要的科学意义和应用价值。

核武器、核与辐射突发事件损伤的机理,无论是直接作用和间接作用机理的原初作用,还是损伤的继发作用,都与自由基机理相关,自由基和辐射损伤的机理和防治措施已有深入系统的研究,抗氧化剂是最重要的一类辐射防护剂,这是防原医学和放射医学成熟内容<sup>[10]</sup>。

化学战剂和化学突发事件损伤的机理,无论是直接化学反应还是间接化学反应机理的原初作用,还是

损伤后的继发化学反应也大多与自由基机理有关,抗氧化性维生素和抗氧化剂是预防和辅助治疗的重要药物,已是防化医学职业医学的共识<sup>[10]</sup>。

生物战剂和生物突发事件损伤的机理,无论是直接作用还是间接作用机理的原初作用,还是损伤的继发作用,都启动系列化学反应和炎症反应,也大多涉及自由基机理,抗氧化性维生素和抗氧化剂是预防和辅助治疗的重要药物,也成为防生医学和传染病的共识<sup>[10]</sup>。

总之,核化生损伤机理的尽管作用物质基础不同,机理多样,但其损伤机理均直接或间接涉及到自由基的作用,自由基参与损伤的机理是其共同的特点,这也是各种抗氧化性维生素和抗氧化剂药物对核化生损伤有预防和治疗的理论基础。

为进一步做好核化生损伤的医学防护,在继续深入研究核化生损伤的特异性机理和防治措施的基础上,开展核化生损伤共同的自由基机理和抗氧化剂防治研究具有重要科学和应用价值。为此,本文提出“核化生损伤的自由基机理和抗氧化剂防治的理论”:自由基氧化应激机理参与核化生损伤的直接、间接和继发作用,抗氧化剂对核化生损伤具有预防和作用。核化生损伤的自由基机理和抗氧化剂防治是核化生损伤治疗的共同机理之一和统一的治疗措施之一。该理论解决了核化生损伤的统一的氧化还原应激损伤机理和防治措施,特别对没有特效治疗措施的核化生损伤具有重要的理论和应用价值。提出的生态抗氧化剂药物为研发核化生损伤防治药物提供了新理念和新思路,具有广阔的研究前景。

### 3 自由基和抗氧化剂生态网络系统理论应用实例

作为理论应用研究,用三个典型实例验证和体现自由基和抗氧化剂网络系统理论的应用价值。

3.1 克山病<sup>[11]</sup> 一种引起长期关注的地方病,其发病机理已提出多种学说:  $\text{NaNO}_2$  中毒,真菌毒素, Se 缺乏, Mo、Mg、P、Zn 缺乏, VE 和 Se 共同缺乏等。分析上述学说不难发现,其共同点: 摄入自由基物种(  $\text{NaNO}_2$ 、真菌毒素) 或摄入抗氧化素不足( Se, VE 等)。因此克山病是一种典型的自由基和抗氧化剂生态网络系统失衡病,发病的启动因子为过量的自由基,克山病的各种学说均反映了自由基和抗氧化系统的一个方面。自然预防和治疗的措施,也不外乎是消除外源性自由基物种和合理应用生态抗氧化剂药物两个方面的综合防治措施。

3.2 大骨节病<sup>[12]</sup> 一种常见多发地方病。有关病因也有多种学说: 环境低 Se, 饮水有机物中毒, 粮食真菌

污染。用自由基和抗氧化剂生态网络系统理论分析, 大骨节病也是一种典型的自由基抗氧化剂生态网络系统失衡病。发病因子是产生自由基的物种或抗氧化剂摄入不足。四种学说均反映了大骨节病因的一个方面, 其预防和治疗措施与克山病相似。

3.3 统一辐射剂量生物效应的自由基机理<sup>[7]</sup> 大剂量辐射损伤的自由基机理是已有定论。近几十年来低剂量辐射兴奋效应及机制研究引起了高度关注。其生化和分子机制已有系统研究, 研究结果表明, 低剂量辐射能激活生物体系的抗氧化系统功能( LPO 降低, GSH - PX 和 SOD 活性增强等), 适度剂量辐射的氧化应激可诱导细胞凋亡, 高剂量辐射具有氧化损伤作用。根据自由基和抗氧化剂生态网络系统理论, 可提出辐射低剂量兴奋效应的自由基机理, 即低剂量辐射是一种自由基“清除剂”。这样便形成统一完整辐射剂量生物效应的分子机制自由基机理。

#### 参考文献:

- [1] 方允中, 郑荣梁. 自由基生物学的理论和实践 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 1 - 541.
- [2] 郑荣梁, 魏耀辉, 赵崇义, 等. 自由基生物医学 [M]. 台湾: 艺轩图书出版社, 2013: 1 - 705.
- [3] 新生物学年 2012 鉴编委会. 新生物学年鉴 2012 [M]. 北京: 科学出版社, 2013: 1 - 106.
- [4] 孙华斌. 自由基和抗氧化剂系统理论及应用 [A]. 全军首届自由基生物医学学术会议论文集 [C]. 北京, 1996: 29 - 31.
- [5] 龚兆胜, 赵正平. 广义氧化还原 [M]. 昆明: 云南科学出版社, 2011: 16 - 82.
- [6] 海春旭. 自由基医学 [M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2006: 107 - 116.
- [7] 孙华斌, 于秀欣. 辐射生物效应多样性的统一辐射剂量生物效应理论模型和应用研究 [J]. 中国辐射卫生, 2013, 22 (1): 5 - 6.
- [8] 陈瓌, 周玫. 自由基与衰老 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1 - 51.
- [9] 孙华斌. 军队医用放射防护规范化管理的理论和实践研究 [J]. 中国辐射卫生, 2010, 19(2): 157 - 158.
- [10] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 核、化、生武器损伤防治学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 1 - 190.
- [11] 西安医科大学大骨节病“七五”项目专题研究组. 低硒与大骨节病关系的研究进展 [J]. 中国地方病杂志, 1990, 9 (2): 113 - 119.
- [12] 杨青, 王凡, 王丽娟, 等. 维生素 B1 对克山病病区粮所致心肌损伤的预防作用 [J]. 中国地方病杂志, 1990, 9(5): 141 - 144.