

文章编号:1000-1336(2004)03-0197-03

维生素 C 的促氧化作用

汤蓉 汤强¹ 黄开勋(华中科技大学化学系, 武汉 430074; ¹华中科技大学同济医学院药理学系, 武汉 430030)

摘要: 维生素 C(又名 L-抗坏血酸)是一种熟知的人体必需的微量营养元素,具有多种生物功能(如抗氧化作用、参与细胞间质的合成,对基因表达和蛋白质功能的调控作用等);近年来,其促氧化作用逐渐引起人们的重视,因为该作用可引起 DNA 氧化性损伤,并对细胞的增殖和凋亡起到一定的影响。虽然这为维生素 C 的临床新用途提供了更广泛的前景,但是,这也提示对于一个正常人而言,维生素 C 的摄入必须适量。

关键词: 维生素 C; 抗氧化作用; 基因表达; 促氧化作用; DNA 氧化性损伤

中图分类号: Q564

维生素 C(又名 L-抗坏血酸)是一种熟知的人体必需的营养物质,之所以必需,是因为人体缺乏维生素 C 合成步骤中所需的最后一步酶——古洛糖酸内酯氧化酶,人体自身不能合成维生素 C 而必须从食物中补充。如果饮食中缺乏维生素 C,就会导致坏血病,表现为伤口和溃疡不易愈合,皮下、粘膜和肌肉出血,牙齿易于折断和脱落。正是因为维生素 C 的重要性,导致了人们对维生素 C 的推崇,一时间一些富含维生素 C 的产品大量涌现。然而,2001 年 Lee 等^[1]在《Science》上发表的一篇有关维生素 C 相反作用的研究论文,引起了人们对维生素 C 生物作用的普遍关注,根据 Lee 等的研究发现维生素 C 可导致脂质过氧化物分解,生成能引起突变性 DNA 损伤的内源性基因毒性物质。实际上,近年来有关维生素 C 生物功能的两面性已有不少报告,本文将对相关研究进展进行介绍,以便人们对维生素 C 的作用有一个较全面的了解。

1. 维生素 C 的抗氧化作用

对维生素 C 的抗氧化作用,人们并不陌生。由

于维生素 C 在转化为脱氢抗坏血酸的过程中,能提供两个 H⁺,使得其成为生物体内有效的还原剂之一,在保护和维持一些重要物质处于还原状态中起着重要的作用:如将醌型的维生素 E 还原为有活性的酚型维生素 E;将氧化型的谷胱甘肽还原为还原型谷胱甘肽;将高铁血红蛋白还原为亚铁血红蛋白等^[2]。另外,维生素 C 能有效的清除在细胞新陈代谢中产生的自由基和其他活性氧。事实上,如果这些物质不能被有效的清除,它们将引起许多生命物质(如脂质、蛋白质和 DNA 等)的氧化性损伤^[2]。

2. 维生素 C 对基因表达和蛋白质功能的影响

维生素 C 对基因表达的影响可以通过多方面来实现。Davidson 等^[3]的研究表明:维生素 C 剂量为 10 ~ 200 μmol/L 时,血管平滑肌细胞弹性蛋白 mRNA 水平降低,弹性蛋白合成减少,而 I 型和 III 型胶原蛋白的 mRNA 水平增高,Davidson 等认为这是由于维生素 C 使得 I 型胶原蛋白的 mRNA 的稳定性增强,而使弹性蛋白 mRNA 的稳定性减弱结果,如果去除维生素 C,则 I 型胶原蛋白的 mRNA 的稳定性减弱(大约为以前的 1/5),而使弹性蛋白 mRNA 的稳定性增强。可见维生素 C 能通过影响 mRNA 的稳定性来影响细胞外基质的合成和组成。

另外,维生素 C 对基因表达的影响还能通过直接调节基因的翻译水平而实现。维生素 C 能抑制 IV 型胶原蛋白和增加酪氨酸羟化酶的基因表达^[4],此外,Catani 等^[5]研究发现:维生素 C 还能减少 AP-

收稿日期:2004-02-12

国家自然科学基金资助项目(No. 29971012)

作者简介:汤蓉(1978—),女,博士生, E-mail: tqtr@sohu.com;黄开勋(1954—),男,博士生导师,教授,联系作者, E-mail: hxxzrf@mail.hust.edu.cn

[10] Tanaka Y *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 10857—10862

[11] Kaneto H *et al.* *Diabetes*, 1999, 48: 2398—2406

[12] Laybutt DR *et al.* *diabetes*, 2002, 51: 413—423

[13] Hribal ML *et al.* *FASEB J*, 2003, 17: 1340—1342

[14] Carlsson C *et al.* *Endocrinology*, 1999, 140: 3422—3428

[15] Koshkin V *et al.* *J Biol Chem*, 2003, 278: 19709—19715

[16] Prentki M *et al.* *Diabetes*, 2002, 51(Suppl 3): S405—S413

1 的翻译,并且能通过抑制内源性 C-Jun 蛋白的磷酸化的功能来抑制 AP-1 的功能,从而减少紫外线照射引起的细胞损伤。

关于维生素 C 对翻译后水平的蛋白质功能的调控,研究相对比较清楚的是对胶原蛋白功能的调控,对此 Arrigoni 等^[4]作了比较系统的综述,维生素 C 对胶原蛋白功能的调控是通过 4-脯氨酰羟化酶实现的。4-脯氨酰羟化酶能催化胶原蛋白多肽链第 4 号碳原子上的脯氨酸残基羟化,这对胶原蛋白的折叠非常重要,如果缺乏有效的羟化,胶原蛋白将不能正确有效的折叠,而会失去功能。4-脯氨酰羟化酶的活性依赖于体内维生素 C,如果缺乏维生素 C,4-脯氨酰羟化酶将会失去功能,胶原蛋白则将不能被羟化而失去活性,这不仅是坏血病,也是其他一些临床疾病(如 Ehlers-Danlos 综合征)的主要病因。

3. 维生素 C 的促氧化作用及对 DNA 的氧化性损伤作用

关于维生素 C 的促氧化作用,近年来许多学者都相继证实了它的这种作用并对其可能机制进行了探讨。其中最直观的证据是 2001 年 Griffiths 等^[2]的实验,他们的研究表明,U937 单核细胞在与 150 $\mu\text{mol/L}$ 的抗坏血酸以及二氢氯荧光素共同培育 40 min 后可观察到活性氧的爆发。

对维生素 C 的促氧化作用产生的原因还没有定论。有的学者认为维生素 C 的促氧化作用可能是维生素 C 和一些金属离子(如 Fe^{3+})相互作用的结果。1996 年 Andorn 等^[6]证实维生素 C 可以引起人类大脑脂质过氧化,并且这种作用依赖铁离子的参与;2001 年 Lachili 等^[7]通过调查研究发现怀孕妇女同时服用维生素 C($500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)和铁剂($100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)会引起不可控制的脂质过氧化。类似的研究还有许多,这些研究都说明维生素 C 的促氧化作用可能与铁离子有关。此外也有的学者认为维生素 C 的促氧化作用可能与抗坏血酸循环有关。在抗坏血酸循环中,转运进入细胞内的脱氢抗坏血酸在酶催化或非酶催化作用下被迅速转化为抗坏血酸,同时引起细胞内其他物质氧化^[2,8]。后一种理论被 Song 等^[8]通过一系列实验证实,他们用 Wortmanin(一种葡萄糖载体特异性阻断剂)阻断脱氢抗坏血酸的转运,可以减少维生素 C 引起的脂质过氧化产物的生成。

维生素 C 因为其潜在的促氧化作用可能导致 DNA 氧化性损伤,不过,对这个问题的看法目前还存在分歧。1998 年发表在《Nature》上的一篇文章似

乎证明了这种可能性的存在。Podmore 等^[9]给 30 位健康受试者服用维生素 C 后($500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 6 周),收集外周静脉血样本来检测淋巴细胞的 DNA 氧化性损伤程度,发现维生素组 8-氧鸟嘌呤的水平低于安慰剂组(碳酸钙, $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 6 周)和基础水平,而 8-氧腺嘌呤水平(一种 DNA 氧化性标志)高于安慰剂组和基础水平。这说明了长期大量服用维生素 C 可能导致 DNA 氧化性损伤。但是 2000 年 Vojdani 等^[10]通过研究发现大剂量的维生素 C 不会诱导突变的形成,也不会诱导细胞凋亡。Proteggente 等^[11]也观察到维生素 C 单独应用或与铁联合应用时并未见自由基氧化引起的 DNA 损伤。

然而,2001 年 Lee 等^[1]的研究结果更加令人关注,似乎已经肯定了维生素 C 的 DNA 氧化性损伤作用。他们通过研究发现维生素 C 可导致脂质过氧化物分解,生成能引起突变性 DNA 损伤的内源性基因毒性物质,这种内源性的基因毒性物质的产物会随着维生素 C 的浓度增加而增加,而且这个过程并不需要金属离子的参与。此外 Guidarelli 等^[12]的研究也证实这种可能性,将 U937 细胞暴露于脱氢抗坏血酸中,能增强过氧化亚硝酸盐诱导的 DNA 损伤。对于维生素 C 所致 DNA 氧化性损伤作用的研究,国内也有类似的报道。马爱国等^[13]的研究表明在 0.1 和 0.25 mmol/L 维生素 C 剂量下,能明显降低 H_2O_2 诱导的 HeLa 细胞的 DNA 氧化性损伤,而过高剂量维生素 C 对 H_2O_2 诱导的 DNA 损伤具有明显的增强作用。另外,高飞等^[14]的研究表明维生素 C 可增加 As_2O_3 联用二甲萘醌(DMNQ, $10 \mu\text{mol/L}$)诱导 U937 细胞发生凋亡的比例,而过氧化氢酶可逆转这一效应;但是维生素 C 对 DMNQ($20 \mu\text{mol/L}$)单独诱导 U937 细胞凋亡无影响。他们从中得出结论:维生素 C 是通过活性氧依赖的途径促进 U937 细胞凋亡的。这项研究从侧面证实了维生素 C 的促氧化作用和对 DNA 氧化性损伤的影响。

4. 结语

维生素 C 是人体必需的维生素,有着非常重要而广泛的作用,特别是它的抗氧化作用,对清除活性氧自由基,保持一些重要物质处于还原状态起到非常重要的作用。维生素 C 在临床上的应用也比较广泛,可用于防治坏血病及各种急慢性传染病和紫癜的辅助治疗。但是我们不能忽略了其潜在的促氧化作用,因为细胞外还原状态的维持是以细胞内的氧化还原状态为代价的,而这种潜在的促氧化作用,可能会引起细胞内的生物大分子氧化(如 DNA 氧

化性损伤等)。目前,对维生素 C 用于某些疾病(如心血管疾病、癌症等)的预防作用^[15]还存在争议,需要进一步研究证实。因此,在没有确切证据之前,试图用大剂量的维生素 C 预防癌症等疾病的发生是不可取的。

从上面的论述中,我们可以看出,机体需要维生素 C,但是又不能过多的摄入维生素 C。那么维生素 C 的日摄入量究竟以多少为宜呢? Levine 等^[16]指出每日应至少摄入维生素 C 40~60 mg,以弥补饮食中的不足,而健康年轻女性维生素 C 的推荐日摄入量为 90 mg^[17]。但是这个需要量并不是绝对的,机体在感染、发热、创伤、手术时对维生素 C 的需要量会增加,Hathcock^[18]指出维生素 C 的每日摄入量的上限为 2 g。

参 考 文 献

- [1] Lee SH et al. *Science*, 2001, 292(5524): 2083—2086
- [2] Griffiths HR et al. *Environ Toxicol Phar*, 2001, 10: 173—182
- [3] Davidson JM et al. *J Biol Chem*, 1997, 272: 345—352
- [4] Arrigoni O et al. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1569: 1—9
- [5] Catani MV et al. *Biochem J*, 2001, 15, 356(Pt1): 77—85
- [6] Andorn AC et al. *J Neurochem*, 1996, 67(2): 717—722
- [7] Lachili B et al. *Biol Trace Elem Res*, 2001, 83(2): 103—110
- [8] Song JH et al. *Exp Neurol*, 2001, 169: 425—437
- [9] Podmore ID et al. *Nature*, 1998, 392: 559—560

- [10] Vojdani A et al. *Cancer Detect Prev*, 2000, 24(6): 508—523
- [11] Proteggente AR et al. *Biochem Bioph Res Co*, 2000, 277(3): 535—540
- [12] Guidarelli A et al. *Biochem J*, 2001, 356(Pt2): 509—513
- [13] 马爱国等. *营养学报*, 2001, 23(1): 12—14
- [14] 高飞等. *中华血液学杂志*, 2002, 23(1): 9—11
- [15] Asplund K. *J Intern Med*, 2002, 251: 372—392
- [16] Levine M et al. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62(6Suppl): 1347S—1356S
- [17] Levine M et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(17): 42—46
- [18] Hathcock JN. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66(2): 427—437

编后感: 众所周知,维生素 C 是人体的必需维生素,具有非常重要而广泛的生理功能。大概人们受到诺贝尔化学奖获得者 L. C. Pauling 在一次演讲时大量吞服维生素 C 的影响,以及后来的过分渲染,使之对维生素 C 有点“神化”了。本文全面介绍维生素 C——从维生素 C 的抗氧化作用和对基因表达及蛋白质功能的影响,正面肯定其重要性和必须性;也介绍了近年来过量摄入维生素 C 对人体的可能负面影响,包括促氧化作用和对 DNA 的损伤的研究结果。因而文章作者提出:对一个正常人而言,维生素 C 的摄入必须适量。编者认为,这是一个建议,也是一个忠告。

华东六省一市生物化学与分子生物学会 —2004 年学术交流会 (第一轮通知)

根据华东六省一市生物化学与分子生物学会 2003 年上海联席会议安排,2004 年学术交流会由福建省生物化学与分子生物学会主办,江西省生物化学与分子生物学会协办,现将有关事务通知如下:

一、会议内容

本次会议共分六个专题,分别为:

- 1、基础生物化学与分子生物学
- 2、工业生物化学与分子生物学
- 3、农业生物化学与分子生物学
- 4、医学生物化学与分子生物学
- 5、生物化学与分子生物学教学
- 6、生物化学与分子生物学仪器设备展示

二、论文截稿

二 00 四年九月十五日

三、会议日期

二 00 四年十一月中旬

四、会议地点

福建厦门

五、征稿要求

本学术交流会出版论文(摘要)集,请参照《中国生物化学与分子生物学报》格式撰写,每篇 A4 纸一页,字数 500 字以上,800 字以内,中英文题目。每篇审稿及版面费 100 元

(其中审稿费 30 元,不合格者退还 70 元),请打印或 E-mail 投稿。

六、专题报告

欢迎自报专题报告或综述报告,特别欢迎中青年学者自报,需全文,请按上述格式投稿。

七、承办单位

福建师范大学生物工程学院
厦门大学生命科学学院
深圳市绿微康生物工程有限公司

八、来稿请寄:

福建福州仓山程埔路 172 号 福建师范大学生物工程学院

郑毅 副教授 收,邮编:350007, E-mail: zhenyi70@163.com

九、联系方式:

联系电话:0591-3442620, 3465185, 13860627655

传 真:0591-3442620

华东六省一市生物化学与分子生物学会
—2004 年学术交流会秘书处
2004 年 4 月 26 日