

谷胱甘肽防治疾病的研究进展

崔筱琳, 王凤山* (山东大学药学院生化与生物技术药物研究所, 济南 250012)

摘要: 谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成的三肽, 具有保护细胞、抗氧化、抗衰老、解毒等作用, 几乎存在于人体每个细胞中。虽然谷胱甘肽已经是治疗某些疾病的临床常用药, 但近年来的研究显示体内谷胱甘肽水平及其还原型和氧化型 2 种形式比例的改变与运动、神经、内分泌、循环、呼吸、消化、泌尿、生殖等系统疾病相关。本文总结了近 6 年来谷胱甘肽在细胞和动物试验及临床研究的最新进展, 为谷胱甘肽老药新用研究开发及临床用药提供参考。

关键词: 谷胱甘肽; 应用; 进展; 疾病

中图分类号: R977.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)04-0631-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.034

Research Progress of Glutathione in the Prevention and Treatment of Diseases

CUI Xiaolin, WANG Fengshan* (*Institute of Biochemical and Biotech Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China*)

ABSTRACT: Glutathione is a tripeptide composed of glutamic acid, cysteine and glycine, which plays essential roles in cell-protection, anti-oxidation, anti-aging, detoxification, etc. Glutathione almost exists in every cell of the human body. As a common clinical medicine, it is used for treating several kinds of diseases. Recent studies have shown that the changes of GSH level and GSH/GSSG proportion are closely related with diseases in locomotor, nervous, endocrine, circulatory, respiratory, digestive, urinary and reproductive systems. The purpose of this review is to summarize the research progress of GSH in the prevention and treatment of diseases based on cell and animal experiments as well as clinical researches in recent six years so as to provide references for new drug development and clinical applications of glutathione.

KEY WORDS: glutathione; application; progress; disease

谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成的三肽, 有还原型(GSH)、氧化型(GSSG)2 种形式。生理条件下占绝大多数的是活性状态的 GSH, 而非活性状态的 GSSG 仅占约 1%^[1]。GSH 广泛用于保护和恢复肝功能、防止色素沉积、放化疗、低氧血症、早期老年白内障、角膜炎症、过敏、中毒的辅助治疗。近年来研究发现, 体内谷胱甘肽水平的变化及其还原型和氧化型 2 种形式比例的改变可引发或治疗更多疾病。

1 谷胱甘肽与临床诊断

研究发现, 当乳腺、卵巢、头颈部和肺部组织癌变时, 患者血浆 GSH 水平明显低于正常细胞水平, 而癌变细胞内 GSH 含量却高于正常细胞, 且病理分期越晚, 癌变组织中总谷胱甘肽水平和 GSH 水平越低; 当脑(除脑膜瘤外)以及肝发生癌变时, 其 GSH 含量远高于其他脑部癌症 GSH 含量且高于正常细胞, 且侵袭性越强的脑癌其组织中 GSH 含量越低, 而低水平 GSH 含量会使肿瘤对治

疗更加敏感^[2-3]。牙周炎术后相对于非手术牙龈内 GSH 含量上升明显^[4]。另有大量研究表明, 血浆中 GSH 含量亦可能作为 I 型糖尿病并发肥胖症、II 型糖尿病、神经性厌食、孤独症、神经退行性疾病、高龄白内障、囊泡性纤维症等多种疾病改善或恶化情况的诊断指标^[5-11]。这些研究提示, 在各种肿瘤和疾病中, 体内谷胱甘肽水平及其还原型和氧化型两种形式比例会随之改变, 很可能成为临床疾病诊断的辅助指标。

2 谷胱甘肽与疾病防治

2.1 谷胱甘肽与运动系统疾病

运动系统疾病与人体活动密切相关, 而 GSH 对于腰椎退行性病、激素性股骨头坏死、骨折、运动疲劳等的治疗具有一定作用。

腰椎退行性病变是腰椎自然老化、退化的病理生理过程, 病情严重可引起腰腿痛甚至神经损害。而 GSH 或可延缓髓核细胞凋亡和基质破坏, 从而防治椎间盘退化^[12]。

作者简介: 崔筱琳, 女, 硕士生 Tel: 18906406097 E-mail: 821186164@qq.com

*通信作者: 王凤山, 男, 博士, 教授, 博导 Tel:

13969007727 E-mail: fswang@sdu.edu.cn

激素性股骨头坏死患者间充质干细胞数量和功能均下降,细胞内活性氧水平升高,成骨能力下降,成脂能力增强,GSH可通过降低细胞内活性氧的水平逆转这种变化^[13]。

糖尿病患者出现外伤、骨折等情况时往往愈合时间延长。GSH可通过参与超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等酶类催化的氧化还原反应直接或间接清除自由基,加速高糖环境下成骨细胞的增殖及分化,促进糖尿病兔胫骨骨缺损处新生骨修复^[14],提示糖尿病骨折患者或可通过补充外源性GSH以促进骨折愈合。

运动疲劳是指由身体或肌肉活动引起的机体工作能力降低的正常生理现象。动物实验发现,口服补充GSH会使血浆内非酯化脂肪酸明显降低,肌肉内pH升高,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -共激活剂-1 α 蛋白和线粒体DNA水平显著升高,临床实验发现GSH的摄入可抑制肌肉内乳酸升高,降低疲劳相关的心理因素,提示口服补充GSH可通过改善新陈代谢缓解长期活动产生的肌肉疲劳^[15]。

2.2 谷胱甘肽与神经系统疾病

神经系统疾病是发生于中枢神经系统、周围神经系统、植物神经系统的以感觉、运动、意识、植物神经功能障碍为主要表现的疾病。而GSH在延缓青光眼、自闭症、神经退行性病等疾病的发生、发展中具有重要作用。

青光眼是指眼内压间断或持续升高的一种眼病,如不及时治疗,视野可以全部丧失而至失明。GSH能降低NO介导的视网膜脂质和蛋白质过磷酸化,抑制NO下调对氧磷酶-2、 β -肌动蛋白和 β -微管蛋白,提示GSH或可用于青光眼的防治^[16]。

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一种先天性社交障碍性疾病,研究发现自闭症儿童体内GSH水平明显低于正常儿童。细胞内GSH不足时,Fyn激酶活性下调,少突胶质细胞祖细胞增殖受阻,髓磷脂损伤,而口服和经皮给药GSH会使血浆硫酸盐、半胱氨酸、牛磺酸等显著升高,在一定程度上可改善转硫代谢产物,因此可用于防治ASD^[17-18]。

脑部存在大量不饱和脂肪酸,且氧利用率较高,故对氧化应激损伤格外敏感。氧化应激随年龄的增长而增加,被视为帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病等神经退行性疾病的关键诱因。

大量研究表明,GSH是一种重要的辅酶因子,在神经系统中充当神经调质发挥作用,能够抑制氧化应激介导的破坏作用^[9,19-20]。

2.3 谷胱甘肽与内分泌系统疾病

甲状腺功能亢进与糖尿病是最常见的内分泌疾病,而近年研究提示GSH很有可能在这2种疾病的治疗中发挥重要作用。

甲状腺功能亢进症是由甲状腺激素合成释放过多导致机体代谢亢进和交感神经兴奋,从而引起心悸、出汗、进食和便次增多和体重减少的病症。甲状腺过氧化物酶是甲状腺激素合成的关键酶,而GSH和As₂O₃体外可协同抑制甲状腺过氧化物酶活性,从而抑制甲状腺激素合成^[21]。

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,GSH可通过氧化还原反应直接和间接清除自由基,改善早期糖尿病肾病患者氧化应激水平,下调正性炎症时相反应蛋白水平,改善微炎症状态,减少尿微量白蛋白的排泄,延缓糖尿病肾病进展^[22]。

2.4 谷胱甘肽与循环系统疾病

高血压与心力衰竭是常见于老年人的循环系统疾病,严重影响病患生活质量。研究表明,GSH对这2种病的防治具有较好作用。

在应用缬沙坦分散片和氨氯地平的基础上再联用GSH注射剂治疗高血压,可更有效地降低患者的血清高敏C反应蛋白以及内皮素水平,更显著地提高NO水平^[23]。

心力衰竭是因心肌收缩力减弱引起外周静脉过度充盈、呼吸困难、皮下水肿、发绀,甚至心搏骤停和突然死亡的一种综合征。GSH可在细胞和器官水平上通过抗氧化和清除自由基作用有效改善异丙肾上腺素介导的大鼠心肌衰弱带来的损伤,可能可以用于治疗人体心力衰竭^[24]。

2.5 谷胱甘肽与呼吸系统疾病

研究显示,GSH对于肺部疾病和哮喘气道炎症等具有一定防治作用。

肺是直接和体外环境接触的器官,周围环境产生的活性氧和活性氮可导致肺部炎症或其他疾病,如慢性阻塞性肺病、肺老化、囊泡性纤维症、特发性肺间质纤维化等。GSH可通过包括清除活性氧自由基、调节促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白介素-8)及转录过程等细胞内信号通路在内的一系列机制减弱过敏气道反应中的损伤^[25-27]。

通过对支气管上皮细胞研究发现,GSH在抑

制神介导的氧化应激产生的细胞损伤和保持自稳态方面发挥着关键作用^[28]。通过对小鼠哮喘模型研究发现,外源补充 GSH 可抑制体内 GSH 不足介导的 NADPH 氧化酶/活性氧/脂质过氧化酶表达的上调,提高抗氧化能力,在致敏和发作期减轻气道反应和炎症作用,为哮喘的治疗提供了新方向^[29]。临床研究中,抗氧化剂 GSH 和白蛋白可在长时间恶劣空气质量条件下维持肺部功能和哮喘稳定,环磷酰胺联合 GSH 治疗原发性干燥综合征肺间质病变患者疗效明显优于单用环磷酰胺组,且有更高安全性^[30]。

2.6 谷胱甘肽与消化系统疾病

肝病是消化系统的常见病,GSH 是目前临床应用的重要保肝药之一,但目前主要用于肝炎。近年研究提示,其在非酒精性脂肪肝、阻塞性黄疸、农药解毒方面亦有一定疗效。

阻塞性黄疸是由于胆管阻塞所致,向阻塞性黄疸模型小鼠灌胃 GSH 可显著降低已升高的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素水平、前炎症因子(肿瘤坏死因子- α 与白介素 1β)、NO 浓度和氧化应激标志物(丙二醛与 3-硝基酪氨酸),改善肝功能、降低炎症反应水平^[31]。

另外,外源性 GSH 可明显减弱甲基对硫磷中毒导致的胆碱酯酶抑制、肝细胞水肿、脂肪变性,降低血液中升高的 ALT 和 AST 等肝功能损伤指标,增加 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性,从而保护肝脏、对抗农药中毒^[32]。

临床研究发现,在口服非诺贝特等常规治疗的基础上联合应用 GSH 治疗非酒精性脂肪肝可有效提高疗效,值得临床推广^[33]。

2.7 谷胱甘肽与泌尿系统疾病

肾脏是泌尿系统的重要器官,也是人体排毒的重要器官。肾病综合征及肾小管损害则是该系统最常见疾病,目前临床上已开始使用 GSH 治疗肾病,但具体作用机制仍不明确。

铬造成大鼠肾近曲小管损伤后,外源性补充 GSH 和硫辛酸可使血液中升高的黄嘌呤氧化酶(XO)和巴比妥酸反应底物(TBARS)浓度下降($P<0.001$),提示 GSH 很可能具备潜在保护肾脏组织器官功能^[34]。

肾病综合征是因肾小球基膜通透性增加而表现出的大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症的一组临床征候群。在用醋酸泼尼松片治

疗肾病综合征的基础上联合应用 GSH,可更有效地提高血清蛋白水平,更明显地降低三酰甘油水平($P<0.05$)^[35]。而在常规治疗肾病综合征出血热并急性肾功能衰竭的基础上联合应用 GSH,可有效提高治愈率,降低死亡率,缩短肾功能恢复时间($P<0.05$)^[36]。向 Wistar 大鼠腹腔注射大肠杆菌脂多糖并用佛尔酮降低肝脏 GSH 水平,发现 GSH 水平降低可伴随发热温度降低,当给予 TNF- α 后温度会再次升高,提示 GSH 缺乏引起内毒素所致发热减轻与 TNF- α 有关,但具体机制尚不明确,临床上或可通过降低体内 GSH 水平治疗发热。这些情况说明通过 GSH 治疗发热需要考虑不同的发病机制^[37]。

2.8 谷胱甘肽与生殖系统疾病

生殖系统对生命的延续具有重要作用,GSH 对于生殖细胞的正常生长具有潜在保护作用。

精子和卵子是重要的生殖细胞,冷冻伤害是损坏精子细胞膜和 DNA 完整性最严重的因素之一。而 GSH 的添加可降低精子脂质过氧化反应、DNA 断裂破碎、过氧化氢和氧含量,使精子细胞在一系列冻融之后维持正常功能,并可使水牛卵母细胞体外培养成熟率、卵裂率、8-cell 率、桑葚率及囊胚率升高^[38-39]。通过随机、对照的 SD 大鼠生精细胞锰染毒研究发现及时补充 GSH 可通过抑制脂质过氧化作用拮抗锰介导的雄性大鼠生精细胞凋亡^[40]。另有研究提示,向培养基中添加外源性 GSH 可以改善体外授精后山羊、犬、牛胚胎的发育^[41-43]。

2.9 谷胱甘肽与其他相关疾病

近年研究显示,GSH 对于皮肤炎症、艾滋病、疟疾等具有一定防治作用。

异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉酮是护肤品和化妆品的重要成分,可引起变应性皮炎。外用涂抹含 GSH 的软膏剂可成功治愈化妆品添加剂异噻唑啉酮诱导的变应性接触性皮炎。GSH 和 *N*-乙酰半胱氨酸联用还可抑制硫芥子气介导前炎症细胞因子分泌引起的皮肤出疱、炎症和溃疡,保护人角质化细胞系^[44-45]。

艾滋病是一种由 HIV 攻击人体免疫系统引起的高致死率疾病,目前尚无理想防治药物。缺乏 GSH 的老年艾滋病患者口服 GSH 前体半胱氨酸和甘氨酸可有效提高体内 GSH 水平,改善机体代谢,增强前臂肌肉力量,缓解老年艾滋病患者代谢并发症。外源性补充 *N*-乙酰半胱氨酸或脂质

体 GSH 可抑制肺结核艾滋病患者体内结核杆菌的生长, 增强患者巨噬细胞功能, 提高固有免疫能力^[46-47]。

疟疾是一种严重的疾病, 每年可导致 60 万人死亡。疟原虫通过体内的硫氧还蛋白和谷胱甘肽

两套还原系统以及外排泵有效维持其细胞内的还原性环境和 GSH/GSSG 平衡, 提示改变疟原虫体内谷胱甘肽的平衡很可能对疟疾的防治有一定的作用^[48]。近年来谷胱甘肽对各系统疾病的研究汇总见表 1。

表 1 近年来谷胱甘肽对各系统疾病的研究进展

Tab. 1 Recent research progress of glutathione in dealing with system diseases

系统分类	疾病名称	研究者	国家	细胞/动物/临床	疾病防治作用机制
运动	腰椎退行性病变	Yang 等[12]	中美	细胞	延缓髓核细胞凋亡和基质破坏
	股骨头坏死、骨折	Zhang 等[14]	中国	细胞 动物	降低活性氧水平, 清除自由基, 加速成骨细胞增殖分化
	运动疲劳	Aoi 等[15]	日本	动物 临床	改善新陈代谢, 抑制乳酸升高
神经	青光眼	Siu 等[16]	中国	细胞	降低视网膜脂质和蛋白过磷酸化, 降低眼内压
	自闭症谱系障碍	Monin 等[17]	瑞士	临床	促进前额皮质髓鞘形成、白质成熟, 改善新陈代谢
		Kern 等[18]	美国	临床	
内分泌	神经退行性疾病	Conrad [19]	德国	动物	抑制氧化应激介导的破坏作用
	甲亢	Palazzolo 等[21]	美国	细胞	抑制甲状腺过氧化物酶活性从而抑制甲状腺激素合成
	糖尿病肾病	张琰等[22]	中国	临床	清除自由基改善微炎症状态, 减少尿微量白蛋白排泄
循环	高血压	彭国顺等[23]	中国	临床	降低血清 hsCRP 和内皮素水平, 显著提高 NO 水平
	心脏衰弱	Sudha 等[24]	印度	动物	在细胞和器官水平上发挥抗氧化和清除自由基作用
呼吸	过敏气道炎症、哮喘、肺间质病变	Jiang 等[28]	中美	细胞	清除自由基、调节促炎细胞因子和信号通路减弱损伤 降低过氧化物酶的表达, 提高抗氧化能力
		Nadeem[29]	沙特、印度	动物	
		Khatri 等[26]	美国	动物	
消化	阻塞性黄疸	MA 等[30]	中国	临床	降低 NO、ALT、AST、总胆红素和前炎症因子水平 清除自由基、抑制氧化应激介导的破坏作用
		Chen 等[31]	中国	动物	
		Yu 等[33]	中国	临床	
泌尿	肾近曲小管损伤 肾病综合征	Veljkovic 等[34]	塞尔维亚	动物	下调黄嘌呤氧化酶和巴比妥反应底物浓度
		孙薇等[35]	中国	临床	减少出血热和肾功能衰竭并发症, 提高治愈率
		Ren 等[36]	中国	临床	
生殖	生殖细胞损伤	Ghorbani 等[38]	伊朗	细胞	降低生殖细胞脂质过氧化反应, 清除自由基
		Gadea 等[41]	西班牙	细胞	
		Ogata 等[42]	日本	细胞	
		Sun 等[43]	中国	细胞	
		Wang 等[40]	中国	动物	
其他	皮肤出疱、炎症	Balszuweit 等[44]	德国	临床	清除自由基, 保护角质化细胞系
		Isaksson[45]	瑞典	临床	
	艾滋病	Nguyen 等[46]	美国	临床	增强固有免疫能力, 改善机体代谢, 增强肌肉力量
		Morris 等[47]	美国	临床	
		Müller 等[48]	英国	细胞	

3 讨论

近年来研究提示, 当人体组织细胞发生衰老、感染、中毒、氧化应激时, 很可能使细胞内 GSH 生物合成能力降低、含量下降。适时补充外源性 GSH 可以预防、减轻、终止组织细胞的损伤。当组织发生病变时, 组织中谷胱甘肽水平及 GSH 与 GSSG 比例会发生变化, 但是短期内是增高还是下

降却因不同的疾病而有所不同。基于以上情况, 考虑以下假设: 当组织发生病变时, 可加快谷氨酰转氨酶(GGT)降解 GSH 以抵抗氧化应激带来的损伤, 机体捕捉到相关信号后引起组织中 GSH 迅速大量合成释放以适应内环境变化, 随着疾病发展, 组织破坏殆尽, GSH 消耗速率逐渐大于合成速率, 故发病初期, 组织中 GSH 水平高于正常组

织或临近非癌组织并与病理分期成负相关。但脑部和肝部组织病变后由于对氧化应激较为敏感，GSH 消耗速率在疾病初期便高于合成速率，故处于任何病理期的组织中 GSH 水平均低于正常组织或临近非癌组织，这一假设是否属实有待进一步研究验证。

目前，GSH 已开发为药品，用于保护和恢复肝功能、防止色素沉积以及放化疗、低血氧症、早期老年白内障和角膜炎症、乙酰胆碱和乙酰胆碱酯酶不平衡所致的过敏症状的治疗和中毒的辅助治疗。临床应用需密切关注并合理应对 GSH 所致血小板减少等不良反应^[49]。尝试对 GSH 进行化学结构修饰并研制成不经首过效应的剂型或缓控释制剂等从而提高疗效是 GSH 研究一大方向。尝试老药新用，针对各系统疾病开展更多的大规模长期随机双盲安慰剂对照临床研究，评价各剂型 GSH 治疗其他疾病的安全性和有效性，从而开发新型安全高效低毒的新功能药品是今后 GSH 研究的另一重要方向。

REFERENCES

[1] 李玲. 还原型谷胱甘肽在临床应用新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(23): 107.

[2] KHAN S U, MAHJABEEN I, MALIK F A, et al. Prognostic significance of altered blood and tissue glutathione levels in head and neck squamous cell carcinoma cases [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7603-7609.

[3] GAMCSIK M P, KASIBHATLA M S, TEETER S D, et al. Glutathione levels in human tumors [J]. *Biomarkers*, 2012, 17(8): 671-691.

[4] SAVITA A M, SARUN E, ARORA S, et al. Evaluation of glutathione level in gingival crevicular fluid in periodontal health, in chronic periodontitis and after nonsurgical periodontal therapy: A clinicobiochemical study [J]. *Contemp Clin Dent*, 2015, 6(2): 206-210.

[5] PASTORE A, CIAMPALINI P, TOZZI G, et al. All glutathione forms are depleted in blood of obese and type 1 diabetic children [J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 13(3): 272-277.

[6] TREWEEKE A T, WINTERBURN T J, MACKENZIE I, et al. N-Acetylcysteine inhibits platelet-monocyte conjugation in patients with type 2 diabetes with depleted intraplatelet glutathione: a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 2920-2928.

[7] SOLMI M, VERONESE N, MANZATO E, et al. Oxidative stress and antioxidant levels in patients with anorexia nervosa: A systematic review and exploratory meta-analysis [J]. *Int J Eat Disord*, 2015, 48(7): 826-841.

[8] MAIN P A, ANGLELY M T, O'DOHERTY C E, et al. The potential role of the antioxidant and detoxification properties of glutathione in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Metab*, 2012, 9(1): 1-37.

[9] MARI M, MORALES A, COLELL A, et al. Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease [J].

Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(5): 3317-3328.

[10] KISIC B, MIRIC D, ŽORIC L, et al. Reduced glutathione level and GSH-dependent enzyme activities in corticonuclear blocks of lenses in patients with senile cataract [J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2012, 140(9/10): 563-570.

[11] KETTLE A J, TURNER R, GANGELL C L, et al. Oxidation contributes to low glutathione in the airways of children with cystic fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1): 122-129.

[12] YANG D, WANG D, SHIMER A, et al. Glutathione protects human nucleus pulposus cells from cell apoptosis and inhibition of matrix synthesis [J]. *Connect Tissue Res*, 2014, 55(2): 132-139.

[13] DAI Z P. The effects of glutathione on the differentiation of MCSs with steroid-associated osteonecrosis of femoral head [D]. *Hua Zhong University of Science and Technology*, 2015.

[14] ZHANG L L, ZHANG J Y, QU Z, et al. Reduced glutathione promotes the proliferation and differentiation of osteoblasts under high glucose conditions [J]. *Chin J Tiss Eng Res(中国组织工程研究)*, 2015, 19(7): 985-990.

[15] AOI W, OGAYA Y, TAKAMI M, et al. Glutathione supplementation suppresses muscle fatigue induced by prolonged exercise via improved aerobic metabolism [J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2015, 12(1): 1-8.

[16] SIU A W, SHAN S W, LI K K, et al. Glutathione attenuates nitric oxide-induced retinal lipid and protein changes [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2015, 35(2): 135-146.

[17] MONIN A, BAUMANN P S, GRIFFA A, et al. Glutathione deficit impairs myelin maturation: relevance for white matter integrity in schizophrenia patients [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 20(7): 827-838.

[18] KERN J K, GEIER D A, ADAMS J B, et al. A clinical trial of glutathione supplementation in autism spectrum disorders [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(12): 677-682.

[19] CONRAD M, SCHICK J, ANGELI J P. Glutathione and thioredoxin dependent systems in neurodegenerative disease: what can be learned from reverse genetics in mice [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(5): 738-749.

[20] JOHNSON W M, WILSONDELFOSSA A L, MIEYAL J J. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases [J]. *Nutrients*, 2012, 4(10): 1399-1440.

[21] PALAZZOLO D L, ELY E A. Arsenic trioxide and reduced glutathione act synergistically to augment inhibition of thyroid peroxidase activity *in vitro* [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 165(1): 110-117.

[22] 张琰, 何煜, 廖婷婷, 等. 还原型谷胱甘肽对早期 2 型糖尿病肾病氧化应激状态的影响[C]. 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编, 2013.

[23] 彭国顺, 林晓虹, 王振坤. 还原型谷胱甘肽对高血压患者血管内皮功能和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. *当代医学*, 2013, 19(30): 132-133.

[24] SUDHA M, RAJKUMAR D, FELIX J W. Protective effect of glutathione against isoproterenol induced myocardial injury in rats [J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2013, 57(2): 132-137.

[25] GOULD N S, DAY B J. Targeting maladaptive glutathione responses in lung disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(2): 187-193.

[26] KHATRI S B, PEABODY J, BURWELL L, et al. Systemic antioxidants and lung function in asthmatics during high ozone season: A closer look at albumin, glutathione, and associations with lung function [J]. *Clin Transl Sci*, 2014, 7(4): 314-318.

[27] NADEEM A, SIDDIQUI N, ALHARBI N O, et al. Acute glutathione depletion leads to enhancement of airway

- reactivity and inflammation via p38MAPK-iNOS pathway in allergic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1): 222-229.
- [28] JIANG X, CHEN C, YUAN L, et al. Critical role of cellular glutathione homeostasis for trivalent inorganic arsenite-induced oxidative damage in human bronchial epithelial cells [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2014, 770(8): 35-45.
- [29] NADEEM A, SIDDIQUI N, ALHARBI N O, et al. Glutathione modulation during sensitization as well as challenge phase regulates airway reactivity and inflammation in mouse model of allergic asthma [J]. *Biochimie*, 2014, 103(8): 61-70.
- [30] MA X M, ZHANG H, HOU N L, et al. Effects and safety of cyclophosphamide combined with glutathione in treatment of interstitial lung disease associated with primary sjogren syndrome [J]. *China Pract Med(中国实用医药)*, 2011, 6(8): 14-16.
- [31] CHEN J, WU F, LONG Y, et al. Glutathione supplementation attenuates oxidative stress and improves vascular hyporesponsiveness in experimental obstructive jaundice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015(11): 1-10.
- [32] JIANG N, LU L T, ZHANG L, et al. Reduced glutathione attenuates liver injury induced by methyl parathion in rats [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2010, 20(2): 69-74.
- [33] YU J. Effect of reduced glutathione in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *China Med Herald(中国医药导报)*, 2011, 8(35): 84-85.
- [34] VELJKOVIC A R, NIKOLIC R S, KOCIC G M, et al. Protective effects of glutathione and lipoic acid against cadmium-induced oxidative stress in rat's kidney [J]. *Ren Fail*, 2012, 34(10): 1281-1287.
- [35] 孙薇, 杜娟, 郭颖, 等. 还原型谷胱甘肽在肾病综合征临床治疗中应用价值分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(12): 224-225.
- [36] REN L M, SU H S, PENG H X, et al. 60 cases of clinical observation of reduced GSH treatment hemorrhagic fever with renal syndrome and acute renal failure [J]. *Jilin Med J(吉林医学)*, 2013, 34(1): 60-62.
- [37] WROTEK S, JEDRZEJEWSKI T, NOWAKOWSKA A, et al. Glutathione deficiency attenuates endotoxin fever in rats [J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(7): 793-799.
- [38] GHORBANI M, VATANNEJAD A, KHODADADI I, et al. Protective effects of glutathione supplementation against oxidative stress during cryopreservation of human spermatozoa [J]. *Cryo Letters*, 2016, 37(1): 34-40.
- [39] DING A J. The effects of serum, reproductive hormone and L-glutathione reduced on maturation and developmental competence of buffalo oocytes [J]. *J Yunnan Agric Univ(云南农业大学学报)*, 2013, 28(1): 65-75.
- [40] WANG Q X, JIN H, ZHANG X P. Antagonism of glutathione to oxidative injury induced by manganese in rats testis [J]. *Chin J Fam Plann(中国计划生育学杂志)*, 2011, 19(9): 537-539.
- [41] GADEA J, GUMBAO D, GOMEZGIMENEZ B, et al. Supplementation of the thawing medium with reduced glutathione improves function of frozen-thawed goat spermatozoa [J]. *Reprod Biol*, 2013, 13(1): 24-33.
- [42] OGATA K, SASAKI A, KATO Y, et al. Glutathione supplementation to semen extender improves the quality of frozen-thawed canine spermatozoa for transcervical insemination [J]. *J Reprod Dev*, 2015, 61(2): 116-122.
- [43] SUN W J, PANG Y W, LIU Y, et al. Exogenous glutathione supplementation in culture medium improves the bovine embryo development after *in vitro* fertilization [J]. *Theriogenology*, 2015, 84(5): 716-723.
- [44] BALSZUWEIT F, MENACHER G, SCHMIDT A, et al. Protective effects of the thiol compounds GSH and NAC against sulfur mustard toxicity in a human keratinocyte cell line [J]. *Toxicol Lett*, 2015(244): 35-43.
- [45] ISAKSSON M. Successful inhibition of allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone with topical glutathione [J]. *Contact Dermatitis*, 2015, 73(2): 126-128.
- [46] NGUYEN D, HSU J W, JAHLOOR F, et al. Effect of increasing glutathione with cysteine and glycine supplementation on mitochondrial fuel oxidation, insulin sensitivity, and body composition in older HIV-infected patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): 169-177.
- [47] MORRIS D, GUERRA C, KHURASANY M, et al. Glutathione supplementation improves macrophage functions in HIV [J]. *J Interf Cytok Res*, 2013, 33(5): 270-279.
- [48] MULLER S. Role and Regulation of Glutathione Metabolism in *Plasmodium falciparum* [J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 10511-10534.
- [49] 李辉, 张健杰. 还原型谷胱甘肽钠致血小板减少 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(5):472-472.

收稿日期: 2017-01-04

(本文责编: 蔡珊珊)