

牛磺酸对心血管系统的生物学效应

(综述)

营养系 王慧铭 朱寿民

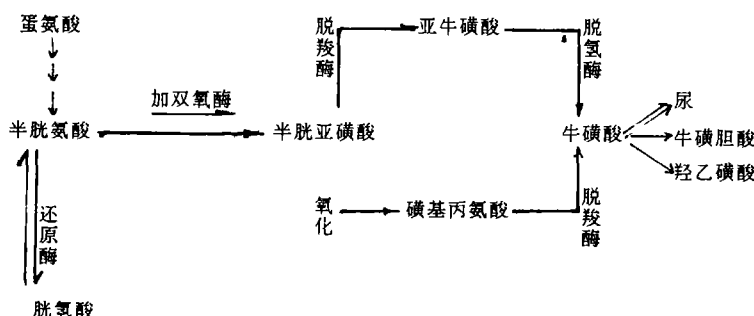
牛磺酸(Taurine)的化学名为 2-氨基乙磺酸,是一种 β 型的含硫氨基酸。长期以来,人们仅了解其与胆酸结合生成牛磺胆酸,组成胆汁,促进脂类及脂溶性物质消化吸收的生理功能。近二、三十年的研究发现:牛磺酸可能作为一种神经递质或神经调质对中枢神经系统起广泛的抑制作用;它参与神经内分泌系统的活动,可促进生长激素、泌乳素的分泌,拮抗 N-甲基天门冬氨酸引起的促黄体生成素的释放;通过与胰岛素受体呈可逆性特异结合而调节胰岛素的作用。它还可能是人和动物早期发育阶段的必需氨基酸,一旦缺乏可造成儿童生长发育迟缓、视力障碍、增加癫痫易感性,甚至导致心肌病等。此外,牛磺酸对心血管系统生物学作用的研究也有很大进展,本文对此作一综述。

1 牛磺酸的代谢和分布

牛磺酸广泛存在于动物组织细胞内,在海洋动物中的含量尤为丰富。在哺乳动物体

内,牛磺酸是含硫氨基酸的最终代谢产物,它不参与任何蛋白质的生物合成,大多以游离的形式存在于细胞内液,在大脑、心脏、腺体、骨骼肌等可兴奋组织中含有较高。人体内牛磺酸总含量约为 12~18g,其中 3/4 以上存在于骨骼肌,血浆中含量甚低,仅 150mg 左右^[1]。

动物性食品是膳食中牛磺酸的主要来源。人体内的牛磺酸除来源于食物以外,还可自身合成。自身合成的牛磺酸系由含硫氨基酸经一系列酶促反应而生成。在大多数哺乳动物中半胱亚磺酸脱羧酶(CSAD)是牛磺酸生物合成的关键酶。婴儿期,该酶的活性较低,自身合成牛磺酸的能力较弱,不足部分需从膳食中补充,随着年龄的增长,该酶的活性逐渐增高。机体内的牛磺酸除一部分与胆酸结合组成胆汁外,主要以原形从尿中排出,只有极少部分可转变成羟乙磺酸由尿中排出^[2]。一般认为,牛磺酸的主要代谢途径如下:



2 牛磺酸对心血管系统的作用

2.1 牛磺酸的降血压作用 在高血压病人及实验性高血压动物(如大鼠、猫等)体内,牛磺酸代谢往往紊乱,补充牛磺酸能纠正之,并使血压明显下降。

原发性高血压病人血清、血小板中牛磺酸含量均明显低于正常对照组,尿液中牛磺酸的排出量也较少。给原发性高血压病人口服牛磺酸,每天 6g,6 周后其收缩压和舒张压明显降低,血清及尿液中的牛磺酸浓度也有所增加;静脉注射牛磺酸(1g/次·日)出现同样的效果,并且尿量、尿钠明显增加,尿中激肽释放酶活性也增高^[3]。

由醋酸脱氧皮质酮、食盐(DOCA-Salt)所引起的高血压大鼠,其肾皮质和肾髓质中牛磺酸含量、CSAD 活性均显著低于正常血压的大鼠。在自发性高血压大鼠(SHR)脑组织中(如小脑、下丘脑、纹状体),牛磺酸及其中间代谢产物的含量也明显低于正常血压的大鼠。说明在这二类高血压大鼠中牛磺酸代谢均有障碍,并且与其高血压的发生、维持有关。给这两类高血压大鼠补充牛磺酸(脑室内注射 100 μ g/只或口服 1%牛磺酸水溶液)均能使血压明显下降。

目前对牛磺酸的降压作用机理众说纷纭,但主要有以下 3 种假说或推论^[3~5]。①抑制交感神经系统过度兴奋;②拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,防止水钠潴留;③激活大脑内源性吗啡肽类物质。当然,也可能是牛磺酸作用于多个环节而产生降压作用。

2.2 抗心律失常作用 对在体兔心脏灌注外源性肾上腺素(70mg/kg)所引起的心律失常,牛磺酸(70mg/kg)静脉注射能有效地拮抗之,而且其作用优于 β 受体阻滞剂氨酰心安。它对地高辛中毒所引起的急、慢性心律失常也有对抗作用^[4]。

在麻醉并切断迷走神经的狗身上,触发期前收缩所需肾上腺素的阈剂量,随心肌细

胞内牛磺酸的代谢产物——羟乙磺酸含量的多少而变化。羟乙磺酸含量低时,切断迷走神经后立刻诱发期前收缩;反之含量高时,即使给予较大剂量的肾上腺素仍不诱发期前收缩。在人工培养的心肌纤维中,改变细胞外液钙离子浓度可引发心肌纤维搏动节律紊乱,加用牛磺酸后该变化受到抑制,说明牛磺酸对钙离子浓度变化引起的心律失常也有保护作用,并认为这种作用与心肌细胞内牛磺酸浓度呈正相关^[7]。

牛磺酸抗心律失常的作用机理尚未完全弄清。一般认为牛磺酸通过调节钙离子转运而发挥抗心律失常作用。低钙促进钙离子内流,高钙减少钙离子内流,并增加钙离子与某些细胞成分的亲和力以降低游离钙离子的浓度。

2.3 保护心肌作用 在冠状动脉结扎的缺血心肌以及缺氧灌流的肝脏中,牛磺酸含量均明显降低。许多学者的实验证实,牛磺酸能够稳定心肌细胞膜,保护心肌细胞膜上的磷脂免受氧化降解,减少氧自由基的生成,增加细胞内还原型物质谷胱甘肽的含量,增强对氧自由基的清除以减轻对心肌细胞的损害。它还能调节心肌细胞膜对钙离子的通透性,对抗钙离子浓度异常所引起的心肌损害及肌浆网 ATP 酶活性的降低,并减少心肌细胞耗氧量^[8]。

牛磺酸缺乏的心脏在缺血-再灌注时,其收缩功能的恢复明显比对照组差,如果预先提高心脏的牛磺酸含量则其功能恢复较快,这种保护作用在心脏钙含量异常时尤为明显。牛磺酸对大剂量异丙肾肾上腺素引起的心肌细胞坏死亦有明显的对抗作用^[8]。

2.4 改变心肌收缩力 牛磺酸对家兔在体心脏显示轻度负性肌力作用。在心肌收缩力减弱时,小剂量牛磺酸(100mg/kg)静脉注射可轻度改善心脏功能,但大剂量牛磺酸(200mg/kg)静脉注射则加重对心肌收缩力的抑制^[9]。体外实验还发现,牛磺酸在生理浓度的钙离子水平下,对心脏活动影响较小,但在低钙时呈正性肌力作用;在高钙时呈负性

肌力作用^[10]。这种作用与牛磺酸调节钙离子的转运有关。

牛磺酸(4~20mmol/L)对处于低钙环境下的离体豚鼠心室条有正性肌力作用,并随着浓度的增加而增强,增加环境中的钙离子浓度或减少镁离子浓度则此正性肌力作用减弱,说明牛磺酸可使非ATP依赖性的肌细胞膜钙离子结合增加;使ATP依赖性的线粒体钙离子结合增加,并且提高肌细胞膜和线粒体膜的ATP酶活性。在离体豚鼠心肌条实验中,牛磺酸还能对抗钙离子拮抗剂——D₆₀₀引起的心肌力减弱,这说明牛磺酸能防止心肌细胞内钙离子浓度的降低^[11]。

给主动脉瓣关闭不全充血性心力衰竭家兔长期口服牛磺酸(100mg/kg·d)能防止心力衰竭的进一步加重,从而使家兔寿命比对照组明显延长^[12]。血液动力学研究显示:治疗组心率明显减慢,dp/dt_{max}明显高于对照组。也有学者报道,降低动物心脏中的牛磺酸含量会导致心力衰竭、心肌代谢紊乱、心电图Q-T间期延长^[13]。

临床上曾采用双盲法用牛磺酸(6g/d)治疗充血性心力衰竭病人,4周后获得明显疗效,并且左心室的作功情况亦有明显改善。

2.5 抗动脉粥样硬化作用 许多实验研究表明,牛磺酸有降低血清胆固醇,升高血清高密度脂蛋白-胆固醇、防止动脉粥样硬化的作用。

给雄性Wistar大鼠饲以半合成低胆固醇食料,其血清胆固醇和甘油三酯水平都比对照组高,而喂以高胆固醇饲料者,除了上述变化外,血清高密度脂蛋白-胆固醇水平明显降低,致动脉粥样硬化指数明显升高。饲料中若同时添加1%~5%的牛磺酸,则能明显减轻这些变化^[14]。一般认为:血清高密度脂蛋白-胆固醇水平与动脉粥样硬化呈负相关,实验表明补充牛磺酸能预防动脉粥样硬化及冠心病的发生。

牛磺酸对喂高脂肪、高胆固醇饲料的易卒中自发性高血压大鼠(SHR-SP)也有同样的效果^[15]。

在健康人和高血压病人中观察到,血清高密度脂蛋白-胆固醇水平与每日尿中牛磺酸含量呈正相关。如果每天服用6g牛磺酸,6周后血清总胆固醇、游离脂肪酸、致动脉粥样硬化指数均明显降低,而高密度脂蛋白-胆固醇含量却升高^[16]。

一般认为牛磺酸通过以下途径发挥抗动脉粥样硬化的作用:①减少胆固醇的吸收,阻止肝脏胆固醇的合成,促进肝脏胆固醇的分解,促进血液胆固醇向其它组织转移;②降低血压,减轻血流对血管壁的冲击,减少血管内皮细胞的损伤;③调节钙离子的转运,减少钙离子在血管壁上的沉着。

3 结 语

牛磺酸是人体内自然存在的一种氨基酸,具有广泛的生物学功能。临床上,高血压、心律失常、心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病等病症往往同时存在,互为因果,互相转化。而牛磺酸对心血管系统具有明显的生理调节功能,因此深入研究牛磺酸的生理作用及其作用机制,对防治心血管系统疾病具有十分重要的意义,同时也向我们展示了开发利用牛磺酸的广阔前景。

参 考 文 献

1. Kendler BS, et al. Prevent Med 1989;18(1): 79
2. Nefedov LI. Ser Biyal Navuk 1990;5(1): 99
3. Kohashi N, et al. Adv Exp Med Biol 1989;247A(8): 635
4. Billard JM. Brain Res 1990; 514(1): 155
5. Petlay MA, et al. Eur J Pharmacol 1989;162(2): 359
6. Sawamura A, et al. Cell Calcium 1990;11(4): 251
7. Takahashi K, et al. J Mol Cell Cardiol 1988;20(5): 397
8. Ohta H, et al. Cardiovasc Res 1988;22(6): 407
9. Lee YH, et al. Hanyang Uidae Haksulchi 1990;10(1): 95
10. Lake K, et al. Can J Physiol Pharmacol 1990;68(7): 800
11. Franconi F, et al. Prog Clin Biol Res 1990;351: 175
12. Ruff IM, Alan R. Byull Eksp Biol Med 1990;109(6): 600
13. Lee MH, et al. Hanyang Uidae Haksulchi 1990;10(1): 85
14. Bellentani S, et al. J Lipid Res 1987;28(9): 1021
15. Ogawa H. Nippon Eiseigaku Zasshi 1989;44(2): 648
16. Petly MA, et al. Eur J Pharmacol 1990;180(1): 119

(1991年10月19日收稿,1992年3月16日修回)