

ANJISUAN YU JIBING

氨基酸

朱晓波 张子荣

河北科学技术出版社

与疾病



责任编辑：白世维 邵 红
封面设计：晓 英
美术编辑：寇 菁

ISBN 7-5375-2490-4



9 787537 524902 >

ISBN 7-5375-2490-4

定价：9.00 元

氨基酸与疾病

朱晓波 张子荣

河北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

氨基酸与疾病/朱晓波,张子荣编著. — 石家庄:河北科学技术出版社,2001
ISBN 7-5375-2490-4

I. 氨... II. ①朱...②张... III. ①氨基酸-营养缺乏病②氨基酸-药物-临床应用 IV. ①R591.2②R977.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 074149 号

氨基酸与疾病

朱晓波 张子荣

河北科学技术出版社出版发行(石家庄市和平西路新文里8号)
石家庄北方印刷厂印刷 新华书店经销

787×1092 1/32 5.875 印张 127000 字 2002 年 5 月第 1 版
2002 年 5 月第 1 次印刷 定价:9.00 元

目 录

导 言	(1)
氨基酸与心血管疾病	(4)
氨基酸与肿瘤	(47)
氨基酸与糖尿病的发生及治疗	(73)
氨基酸与肝病的治疗	(112)
氨基酸与感染性疾病	(121)
兴奋性氨基酸与神经退行性疾病	(143)
附 录	(180)

导 言

尽管早在 1810 年 Wollaston 就从尿石症病人的尿液中发现了胱氨酸,但直到 20 世纪,人们才真正认识到氨基酸与疾病的关系。

纵观大量的文献资料不难看出,氨基酸涉及疾病的范围极广,从最为常见的氨基酸缺乏及氨基酸营养不平衡所引起的疾病到发病率、死亡率很高的心血管疾病、肿瘤、糖尿病及一些遗传性氨基酸代谢紊乱疾病。近几十年来,实验方法、技术的进步,使人们对氨基酸在这些疾病的发生、发展、预防和治理方面的作用都有了比较深入的认识。

氨基酸在疾病的发生、发展过程中的病理学机制是复杂的,阐明其机制所使用的研究手段也是多种多样的。今天,分子生物学理论和技术的发展能够让我们在分子水平上了解氨基酸在一些疾病的病理过程中的作用。

外源性氨基酸及其类似物的应用是氨基酸研究的有效手段,一方面更加明确了氨基酸在疾病发生、发展中的确切作用,另一方面,也为氨基酸治疗疾病提供了基础。

近年来,有关氨基酸应用于疾病治疗的研究文章及专利文献日益增多,逐渐形成了独立的氨基酸疗法,即通过调整或外源性补充某些氨基酸的摄取量以达到一定的治疗目的。据估计,目前已有 100 多种氨基酸类药物用于疾病的治疗。

在疾病的病理、治疗及预防中所涉及的氨基酸是广泛的。

本文内容所讨论的仅仅是作为机体基本营养成分的常见氨基酸(详见表1)。与这些氨基酸相关的疾病主要集中在心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病、感染性疾病和肝脏疾病。氨基酸对这些疾病的预防、治疗作用及其评价是本书讨论的重点。

使用这些作为天然营养物的氨基酸预防和治疗疾病显然有更多的优点。作为食物的重要成分,患者通过选择富含或缺乏某些氨基酸的饮食可以减缓疾病的发生、发展。作为药物,它们价格低廉,毒副作用小,容易获得。在一些疾病的治疗效果上并不比化学合成药物差,甚至对一些疑难疾病也有治愈的希望。实际上,作为治疗剂时,这些氨基酸的应用范围并不局限于本文讨论的内容,对另外的许多疾病都有显著的疗效,并已用于临床。

需注意的是,这些作为营养成分的氨基酸应用不当时,同样会出现毒副作用,轻者食欲不振、体重下降,重者出现器官病变,甚至死亡。

表 1 氨基酸的分类

中性氨基酸

脂肪族氨基酸

甘氨酸 (Glycine, Gly) 丙氨酸 (Alanine, Ala)

异亮氨酸 (Isoleucine, Ile) 亮氨酸 (Leucine, Leu)

缬氨酸 (Valine, Val)

α -氨基异丁酸 (α -Aminoisobutyric acid, AIB)

含羟基氨基酸

丝氨酸 (Serine, Ser) 苏氨酸 (Threonine, Thr)

含 ω -酰基氨基酸

天冬酰胺 (Asparagine, Asn)

谷氨酰胺 (Glutamine, Gln)

含硫氨基酸

半胱氨酸 (Cysteine, Cys) / 胱氨酸 (Cystine, Cys-Cys)

高半胱氨酸 (Homocysteine) / 高胱氨酸 (Homocystine)

蛋氨酸 (Methionine, Met)

芳香氨基酸

苯丙氨酸 (Phenylalanine, Phe)

酪氨酸 (Tyrosine, Tyr)

色氨酸 (Tryptophan, Trp)

亚氨基酸

脯氨酸 (Proline, Pro)

氧脯氨酸 (5-Oxoproline or Pyrroglutamate, 5-Oxo-Pro)

β -氨基酸

β -丙氨酸 (β -Alanine, β -Ala)

γ -氨基酸

γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyric acid, GABA)

酸性氨基酸

天冬氨酸 (Aspartate, Asp)

谷氨酸 (Glutamate, Glu)

γ -羧基谷氨酸 (γ -Carboxylglutamate)

牛磺酸 (Taurine, Tau)

碱性氨基酸

精氨酸 (Arginine, Arg) 赖氨酸 (Lysine, Lys)

高精氨酸 (Homoarginine, HomoArg)

鸟氨酸 (Ornithine, Orn) 组氨酸 (Histidine, His)

其他氨基酸

瓜氨酸 (Citrulline, Cit)

氨基酸与心血管疾病

含硫氨基酸的抗心律失常和抗心力衰竭作用
精氨酸抑制动脉粥样硬化形成
氨基酸的抗高血压作用

含硫氨基酸的抗心律失常和抗心力衰竭作用

含硫氨基酸包括胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸和牛磺酸。牛磺酸作为哺乳动物心脏含量最为丰富的游离氨基酸，约占心脏游离氨基酸总量的 50% 以上。心脏中高浓度牛磺酸的存在提示其对维持心脏功能是极为重要的。虽然对牛磺酸的生理功能不完全了解，但它却显示了广泛的药理作用。大量资料主要集中在它的抗心律失常和抗心力衰竭方面。

牛磺酸的抗心律失常作用主要源于动物学研究。实验中常使用洋地黄及其类似物地高辛（异羟基洋地黄毒甙）、肾上腺素、阿霉素、毒毛旋花甙 K、体外右心室的局部损伤、电刺激及心脏缺氧/再灌注造成实验动物不同类型的心律失常模型。

1963 年 Read 和 Welty 表明牛磺酸的静脉灌注可以阻止肾上腺素诱导的大鼠心律失常（期前收缩），也终止急性或慢性洋地黄作用引起的大鼠心律失常。但对于二者引起的心率加快、血压上升没有影响。对毒毛旋花甙 K 诱导的狗心律失常、阿霉素诱导的大鼠心律失常及右心室损伤造成的大鼠心律持续异常，牛磺酸也都有逆转和抑制作用（Chazov 1974，

Takahashi 1988)。

在对局部损伤右心室造成的大鼠心律失常研究中, Hernández (1984) 指出:牛磺酸对大鼠心律失常心电图 P-P、QRS 间隔期的有益影响 (P-P 间隔期增加, QRS 间隔期延长 $18.8 \pm 8.6\%$) 与抗心律失常的经典药物奎尼丁或双异丙吡胺引起的改变相同。

然而,对于电刺激造成的心律失常,牛磺酸无效 (Takahashi 1988)。牛磺酸对不同类型心律失常的作用显然与它的多方面作用相关。

有实验指出,当离体心脏处于高浓度的肾上腺素或地高辛环境时,牛磺酸可以阻止或逆转细胞 K^+ 的丢失 (Read 1963, Welty 1964)。由于 K^+ 浓度梯度决定着心肌纤维的静息电位 (Hauswirth 1979),故牛磺酸的增加稳定了膜电位。

天冬氨酸可以作为 K^+ 载体促使 K^+ 进入细胞,促进肌细胞的去极化,从而维持心肌收缩能力。这或许也是临床上常用天冬氨酸复合注射液 (Asp. K 与 Asp. Mg) 治疗洋地黄引起心律失常的原因之一。

值得注意的是,牛磺酸及天冬氨酸对心律失常的调节,很可能涉及由 Huang 在 1993 年首次表明的神经兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸对心脏内神经自主性活动的调节。尽管我们目前没有任何资料证明这一点,但心脏中外源性牛磺酸、天冬氨酸的加入作为抑制性和兴奋性氨基酸不可避免地要影响心脏内神经。由于心内神经对神经兴奋或抑制性氨基酸的反应不依赖于中枢及心外神经,且所需氨基酸的剂量也低,故很可能牛磺酸、天冬氨酸对心脏心律的调节要经由心内交感或副交感神经直接或间接地引起心脏动力学改变而发挥作用。

蛋氨酸、半胱氨酸及其衍生物 N-乙酰半胱氨酸对缺氧/再灌注引起的心律失常也具有益的作用。在离体大鼠心脏缺血/再灌注整个实验期内,以 18 mmol/L 的半胱氨酸处理灌注心脏,可以降低再灌注诱导的心室纤维性颤 (VF) 的发生率,也降低心肌功能紊乱,促进心室功能恢复 (Tang 1991)。此外,蛋氨酸、谷胱甘肽、过氧化物酶、超氧化物歧化酶同样也降低 VF 的发生率,提示半胱氨酸的作用至少部分是清除或阻止自由基的产生。半胱氨酸的这些作用与其含有的游离巯基 (-SH) 密切相关。若以含二硫键的胱氨酸代替半胱氨酸则不具有上述作用 (Tang 1991)。

牛磺酸也与心肌疾病的形成及治疗,特别是心力衰竭的治疗相关。1987 年 Pione 在以家猫进行的实验中观察到,当食物中缺乏牛磺酸时,家猫出现扩张性心肌病的前兆,即心肌功能紊乱,心肌收缩力降低。家猫之所以对牛磺酸的缺乏敏感,是由于家猫、猴及人类体内不能由含硫氨基酸合成足够数量的牛磺酸,需食物供给以满足机体的需要。

大鼠、小鼠的肝脏比家猫和人类肝脏合成更多的牛磺酸,对牛磺酸的缺乏不敏感。但应用 β -丙氨酸或胍基乙烷磺酸盐通过拮抗牛磺酸转运系统,可以造成体内牛磺酸的耗竭。有研究指出,以上述物质处理的大鼠表现出心肌收缩力的降低及心电图的异常 (Lake 1987)。

来自临床的研究指出,血浆低水平的牛磺酸与扩张性心肌病的异常心电图呈正相关,外源性牛磺酸的持续补充 (口服) 不仅能阻止该病的发生,也使扩张性心肌病的异常心电图恢复正常。这无疑是牛磺酸缺乏可以导致扩张性心肌病的最直接证据。

不仅如此,对心肌结构和功能改变最终引发的心力衰竭,牛磺酸也同样有效。

破坏家兔主动脉瓣膜,使血液由主动脉反流入左心室中,造成充血性心力衰竭模型。在充血性心力衰竭的心脏,牛磺酸浓度升高。此外,在应急状态下,如肾上腺素的作用,心肌牛磺酸水平也显著增加 (Azuma 1983)。基于牛磺酸的作用, Azuma (1981) 认为牛磺酸的这一变化是机体自身代偿修复的过程,是肾上腺素对牛磺酸内向转运系统的刺激。

此时,外源性牛磺酸补充对多种病因的充血性心力衰竭患者及实验动物模型是有益的 (Azuma 1995)。给心衰家兔补充外源性牛磺酸 (口服) 促进了其自身的代偿修复,加强了心脏收缩,减少了死亡率 (Azuma 1981)。

在治疗人类各种病因所致的充血性心力衰竭方面,一些临床研究表明口服牛磺酸的应用也是成功的 (Azuma 1983)。它们或单独使用,或与毛地黄联合应用 (Takahara 1986)。目前,日本已在临床用牛磺酸治疗心衰患者,特别是那些对毛地黄和碱性水杨酸钠治疗无效的患者,牛磺酸是最适合的。

由于人体不能合成足够的牛磺酸,在一些病理条件下极易造成牛磺酸的缺乏。

对于牛磺酸缺乏所致心脏病变,牛磺酸补充显然是特别有益的。Franconi (1982) 发现心肌细胞内外牛磺酸浓度存在正相关性,外源性高剂量的牛磺酸加入能够增加心肌细胞内浓度。这为外源性牛磺酸的应用奠定了基础。

在细菌过速增长的人体,由于细菌的增殖需牛磺酸作为营养及能源物质,导致体内牛磺酸的大量丧失。研究指出,在需氧/厌氧菌生长的病人,血浆牛磺酸浓度由 $153\mu\text{mol/L}$ 降

至 $80\mu\text{mol/L}$ ，同时，心血管功能异常。故根据病理补充适量牛磺酸是辅助治疗心血管病的有效途径 (Sheikh 1981)。

在心脏缺氧/缺血、 Ca^{2+} 异常、毒性剂量的异丙肾上腺素及甲氧胺引起的心肌病理情况下，牛磺酸由细胞外泄，心肌牛磺酸水平降低 (Kramer 1981, Crass 1978, Lombardini 1980, Franconi 1985)，心肌功能严重受损，此时，外源补充牛磺酸可以改善心肌损伤，对保护心脏显得尤其重要。

临床患者在进行非消化道营养 (TPN) 时，由于营养液中不含有牛磺酸，其血浆牛磺酸浓度常下降 (Zelikovic 1990)。尽管尚未发现由此引起的心脏病变，外源性牛磺酸的补充显然是有益的。

牛磺酸的作用主要与 Ca^{2+} 相关，涉及多个方面。通过与肌纤膜磷脂的作用，牛磺酸可以改变肌纤膜与 Ca^{2+} 结合的物理性，加强 Ca^{2+} 与肌纤维膜内表面的结合，该结合有助于 Ca^{2+} 参与兴奋—收缩偶联 (Schaffer 1992)。

调节 Ca^{2+} 的慢通道转运 (Harada 1988)。牛磺酸促进或抑制心脏收缩作用平行于牛磺酸对 Ca^{2+} 经慢通道进入细胞的影响 (Huxtable 1992)。

牛磺酸可以增加低 Ca^{2+} 灌注时的细胞内 Ca^{2+} 浓度，提高心肌收缩力。 Ca^{2+} 负荷过高时，则降低 Ca^{2+} 浓度，减少坏死性心肌损伤 (Azari 1980)。

在牛磺酸缺乏的家猫心脏及 β -丙氨酸或胍基乙烷磺酸盐耗竭的大鼠心脏，外源性牛磺酸的急性加入所提高的心肌收缩力或许是通过两条途径发挥作用的：①增加了心肌纤膜对 Ca^{2+} 敏感性；②影响肌质网 Ca^{2+} 的循环，增加了 Ca^{2+} 的积累 (Lake 1987, Harada 1988)。值得注意的是，牛磺酸用量不宜

过大，否则有可能出现心脏功能的异常强烈恢复。

此外，Pasarenko (1996) 的研究还指出，牛磺酸具毛地黄样作用，它抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ 活性，导致细胞内 Na^+ 升高，通过 $\text{Ca}^{2+}-\text{Na}^+$ 交换升高细胞 Ca^{2+} 。

但是，这并不能说明牛磺酸缺乏时观察到的心肌收缩力 40% 的丧失。Norma (1993) 的研究指出，牛磺酸的缺乏导致大鼠心肌收缩蛋白肌凝蛋白重链 (MHC)、肌动蛋白的减少，且 MHC 减少更加显著。Norma 认为收缩成分的丧失或许是心肌收缩力降低的主要原因。但牛磺酸缺乏是影响收缩蛋白的合成还是分解，尚不清楚。

心脏缺血/缺氧后，常造成心室心律不齐及心肌收缩力下降、细胞内酶的渗漏等现象。而缺氧心脏再供氧时常导致已存在的组织损伤异常升级。牛磺酸的应用，也可以阻止由此造成的损伤。

有研究指出，心脏缺氧/缺血时，牛磺酸由细胞外泄，心肌牛磺酸水平降低 (Crass 1978, Franconi 1985)。许多实验研究及临床观察表明，此时牛磺酸的应用对心脏具保护作用 (Fox 1992, Franconi 1985, Milei 1992)。在离体豚鼠心脏缺氧/再灌注期间，牛磺酸的补充 (1~20 mmol/L) 明显减少了心室心律不齐的发生，也促进了心脏正常电生理及机械活性的恢复，其作用呈剂量依赖性 (Franconi 1985)。朱列伟 (1996) 等在小儿心脏畸形纠治手术中观察到，口服天然牛磺酸 (系牛的初乳纯化的干冻粉) 能有效地提高机体组织的牛磺酸水平，显著地预防心肌缺血/再灌注的损伤。

心肌细胞缺氧/再灌注损伤的产生和细胞内 Ca^{2+} 超负荷、脂质过氧化及氧自由基生成增加等许多因素相关，而再

灌注供氧时细胞外 Ca^{2+} 大量内流导致细胞内 Ca^{2+} 内环境失稳是细胞内损伤的最后通路 (Nakanish 1982)。牛磺酸可在多个方面发挥作用。

已有的研究表明,牛磺酸具有抗氧化作用及氧自由基清除活性 (Wright 1985)。在离体大鼠心脏缺血/再灌注模型,再灌注同时给予牛磺酸,可以显著抑制脂质过氧化物丙二醛的产生,阻止或减少了脂质过氧化物等自由基对肌膜的破坏,保护了膜上酶及离子通道的活性 (李兆萍等 1990),呈剂量依赖性地提高心肌细胞膜脂质流动性,减轻心肌细胞超微结构改变 (丁力 1996, Milei 1992)。

在以儿茶酚胺处理的动物,非肠道补充的牛磺酸抑制了心脏脂质过氧化的形成、膜磷脂的降解,减少了细胞内 Ca^{2+} 的积累。牛磺酸的这一膜稳定作用伴随着心肌还原谷胱甘肽、肌酸激酶释放的减少及 ATP 消耗的降低 (Ohta 1988)。

对 Ca^{2+} 的调节或许是牛磺酸保护心脏的重要途径。心脏收缩是 Ca^{2+} 内流速度和程度的反映,其舒张是胞浆 Ca^{2+} 清除速度和程度的反映。牛磺酸可以阻止 Ca^{2+} 的异常改变,调节 Ca^{2+} 在细胞内的平衡。当豚鼠心脏暴露在低于生理浓度的 Ca^{2+} 环境时 (0.8 mmol/L),牛磺酸增加 Ca^{2+} 内流进入心肌细胞,并与心肌膜结合,加强了心脏收缩。而在高于生理浓度的 Ca^{2+} 环境时 (3.6 mmol/L),则抑制了 Ca^{2+} 内流,并显著抑制了 Ca^{2+} 与心肌膜的结合,抑制高 Ca^{2+} 引发的心肌收缩的增加 (Huxtable 1992)。牛磺酸对心脏 Ca^{2+} 异常的显著调节能力可以阻止再灌注时细胞外大量 Ca^{2+} 内流所致的 Ca^{2+} 内环境失衡。有研究表明,牛磺酸在调节 Ca^{2+} 内环境稳定方面涉及多个途径 (Huxtable 1992)。但生理浓度的牛磺酸仅调

节细胞内 Ca^{2+} 的循环,对细胞外 Ca^{2+} 的内流调节则需要药理剂量的牛磺酸,其浓度远高于血浆水平。

牛磺酸高浓度地出现于机体心肌细胞或许是机体一种适应,以作为内源性成分负责应激条件下心律的正常化。

除牛磺酸外,另外的一些氨基酸也阻止心脏缺氧/再灌注损伤。

作为有力的氧自由基清除剂,蛋氨酸在降低缺氧/再灌注后氧自由基引起的心肌损伤方面也是有效的。在心肺旁路和缺血性心跳停止的离体灌注心脏,蛋氨酸的应用可以提高缺血后的功能恢复和降低肌酸激酶的泄露 (Chambers 1989)。由于蛋氨酸不能自由透过细胞膜,它的自由基清除作用只能在细胞表面及毛细血管内皮进行。

有报告指出,蛋氨酸可以阻止次氯酸 (HClO) 和 H_2O_2 引起的肌微纤维 ATPase 活性改变 (Suzuki 1991)。这与肌微纤维 SH 基的氧化减少相关,提示蛋氨酸也能保护心肌细胞的收缩机制免受氧自由基的有害影响。

蛋氨酸的缺乏与脂质代谢失调和心肌损伤相关。以含 ^3H -甲基-蛋氨酸的灌注液灌注离体的大鼠心脏加强了大鼠的心脏收缩,同时心肌 N-甲基化磷脂的甲基化作用增加。该作用被肌质网 Ca^{2+} 释放的阻断剂所抑制 (Panagia 1988)。有作者指出,肌质网和肌纤膜的 Ca^{2+} -ATPase 激活依赖于腺苷蛋氨酸对膜磷脂的甲基化,藉此,他们提出,蛋氨酸提高的膜 N-甲基化参与了细胞内 Ca^{2+} 平衡的调节及心脏的收缩作用。需注意的是心脏 β -肾上腺素受体数量的增加与磷脂 N-甲基化的增加相关 (Limas 1980)。

虽然被认为是不同类型细胞的氧自由基清除剂,但半胱

氨酸的应用不完全是有益的。在过度金属 (Fe, Co) 催化的反应中, 半胱氨酸能够与氧反应产生 H_2O_2 。因而, 半胱氨酸既可以是有利的, 也可以是有利的。应用半胱氨酸作为 SH 基供体以提高缺血后离体大鼠心脏功能和代谢的恢复是不成功的。可是, 在以氧化磷酸化解偶联剂灌注的大鼠心脏, 半胱氨酸能够逆转线粒体膜的结构改变, 恢复动脉血流。半胱氨酸的这一作用在于阻止解偶联剂与 -SH 和氨基在线粒体内膜的相互作用, 降低了高能磷酸化合物的耗竭。

组氨酸保护离体灌注的心脏免受缺氧/再灌注引起的心律失常, 收缩功能紊乱, 线粒体、心肌微纤维和肌纤膜的超结构损伤。组氨酸的作用是剂量依赖的。在降低超微结构损伤、抑制心律失常方面, 其作用比 SOD—过氧化氢酶—甘露醇的作用更显著 (Kukreja 1993)。组氨酸也阻止氧自由基引起的内皮衍生的舒张因子失活 (Todoki 1992), 因而, 它也改善缺氧/再灌注时冠状血管的内皮细胞功能。

组氨酸被用作缺氧/再灌注的保护剂这一想法是基于一些实验研究。这些研究表明, 组氨酸存在时, 氧自由基损伤的离体心脏肌质网 Ca^{2+} -ATPase 活性及肌纤膜 Na^+/K^+ -ATPase 活性降低减少, 脂质过氧化抑制, 延缓了心律失常的发生 (Kukreja 1991)。组氨酸是众所周知的单氧清除剂, 早在 1984 年 Zs-Nagy 和 Floyd 就观察到了组氨酸对氧自由基形成的显著抑制作用。虽然, 组氨酸在氧自由基损伤的病理模型是有益的抗氧化剂, 但要证明其特异的作用机制是困难的。

在 Bretshneider 氏心脏灌注液中高浓度的组氨酸 (150~200 mmol/L) 应用能够提供良好的细胞内 pH 缓冲能力, 以促进无氧条件下能量的产生 (Bretshneider 1980)。组氨酸缓