

牛磺酸研究进展

李大庆 吴明均 胡晓华 陈 尚 何权敏 张 弦

(遵义医学院附属口腔医院药剂科 贵州 遵义 563000)

摘要:牛磺酸具有抗肿瘤、增强免疫、保护心脏、降压、降血脂、降血糖、减轻脂肪肝、降转氨酶、抗衰老等诸多作用。本文查阅国内外相关文献,并将其分析归纳,综述了牛磺酸性质、药理作用的研究进展,以为含有牛磺酸的守宫及含守宫中成药的抗肿瘤等临床作用机理提供研究线索。

关键词:牛磺酸;药理作用;免疫

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)02-390-03

Advancement of Taurine

LI Da-qing, WU Ming-jun, HU Xiao-hua, CHEN Shang, HE Quan-min, ZHANG Xian

(Affiliated Oral Medical Hospital Pharmacy, Zunyi Medical College, Zunyi, 563000, Guizhou, China)

ABSTRACT: Taurine has anti-tumor and anti-aging, enhances immunity, protects the heart, lowers blood pressure, lipid, blood sugar and aminotransferase, and reduces fatty liver, etc. This article reviews and analyses the nature and role of pharmacology in Taurine, on the basis of searching relevant literature at home and abroad, and provides clues for research of gecko containing taurine and anti-cancer mechanism of Chinese patent medicines containing gecko.

Key words: Taurine; pharmacology; immune

Chinese Library Classification(CLC): R285 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)02-390-03

牛磺酸因最初从牛胆汁中分离而得名,俗称牛胆碱和牛胆素。其属于非蛋白质氨基酸,因为没有遗传密码子,不参与蛋白质的合成,但与胱氨酸、半胱氨酸的代谢密切相关,人体主要依靠摄取食物中的 Tau 来满足机体需要。

近期研究首次发现抗癌现代鲜药金龙胶囊和金水鲜胶囊(双金制剂)的君药守宫中含有一定量的牛磺酸(Taurine, Tau),而牛磺酸具有抗癌、提高免疫及其它广泛的药理作用,这可能是守宫,甚至是双金制剂抗癌的重要物质基础之一。守宫是中医抗肿瘤的重要药物之一,肿瘤是全身性疾病,研究表明,牛磺酸具有抗肿瘤作用,并且其能增强机体免疫清除癌细胞并抗肿瘤细胞血行转移。这为研究守宫及含守宫制剂的药理作用,甚至为研究守宫类抗癌制剂的机理提供线索,现对牛磺酸的性质及药理作一简要综述

1 牛磺酸的性质

Tau 化学名为 2-氨基乙磺酸或 β -氨基乙磺酸,结构式为 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$,分子量为 125.4。常温常压下 Tau 纯品为无色四面针状结晶,无臭,味微酸,可溶于水,微溶于 95%乙醇,不溶于无水乙醇,熔点为 310°C ,其化学性质稳定,在避光、密封干燥条件下可在室温下贮存 3 年。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

Okamoto 发现 Tau 对二乙基亚硝胺和苯巴比妥诱发的肝癌有化学保护作用^[1]。Reddy 等发现其可降低侵染性结肠腺癌

的发生率^[2],明显减少肿瘤细胞数量。徐爱华等认为 Tau 能通过下调 MMP2,上调 ppGal NAclT2,而抑制电离辐射引起的神经胶质瘤 SHG44 细胞的潜在浸润和转移。薛美兰^[3]等认为 Tau 通过增强机体免疫、抗氧化、增强 DNA 损伤修复和抑制肿瘤细胞增殖等多种途径,对大鼠诱发乳癌的发生和生长有较明显的抑制作用。赵娜等发现采用灌胃和静脉注射两种给药途径与 CTX 联合运用于 S180 肉瘤,可增强 CTX 抑制肿瘤的疗效,改善 CTX 抑制骨髓和免疫系统的不良反应。

2.2 对机体免疫系统的作用

Tau 作为动物体内的一种条件氨基酸,可以增强机体的特异性和非特异性免疫。具有促进免疫器官发育,保护淋巴细胞、促进淋巴细胞增殖,保护中性粒细胞和提高抗体效价等作用。免疫细胞中 Tau 含量极高,淋巴细胞中 Tau 的含量约占整个游离氨基酸的 50%,中性粒细胞中含量约占 76%。

2.2.1 对淋巴细胞的作用 Tau 能提高细胞存活率、促进增殖;Gaul 认为该作用是通过保护细胞膜,减少细胞死亡而实现的。Tau 能够增强多克隆抗体反应并具有免疫佐剂活性,仅对脾脏成熟的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞起增殖作用。有学者认为 Tau 改善 T 淋巴细胞增殖是由于细胞中钙离子摄入增多,活性增加,T 淋巴细胞增殖力也随之增强。王彩云等发现 Tau 可调节 Th 细胞与 CTL 平衡,提高外周血中 CD+19 细胞。

2.2.2 对中性粒细胞的作用 中性粒细胞中 Tau 的高含量可能与 Tau 保护细胞有关。Tau 在细胞内、外都可保护细胞免受卤化物氧化剂的杀伤。中性粒细胞中的牛磺酸能与具有氧化作用的次氯酸反应,从而清除次氯酸对细胞的破坏;所形成的氯化牛磺酸还有助于防止细胞自溶。

2.2.3 对抗体和细胞因子的影响 脐静脉血淋巴细胞体外培养

作者简介:李大庆,女,药剂科主任,主管药师,电话:0852-8608995
(收稿日期:2010-10-05 接受日期:2010-10-30)

的实验中,Tau 可使 IgG 和 IgM 形成细胞的数量增加。细胞因子在机体的免疫应答、炎症反应等各个方面都起着重要作用。Ishiza-kaf 的研究表明,Tau 可诱导小鼠巨噬细胞产生具有生物活性的白细胞介素 -1。Tau 还可以通过 IL-1 的正向调节增加 γ - 干扰素 (IFN- γ) 的生成。

2.4 对神经系统的作用

Tau 对神经有抑制、营养和保护作用。Tau 是神经系统中含量最多的游离氨基酸之一,在动物大脑皮层、小脑和嗅球等区域含量相当丰富。Tau 能明显促进神经系统的生长发育和细胞的增殖、分化,在大脑发育过程中具有神经营养因子和神经保护性因子作用。Tau 可通过增强脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活性,提高清除氧自由基能力,且作为一种抑制性神经递质,在脑缺血损伤中有神经保护作用^[45]。Tau 作为一种抗氧化剂在多种脑缺血模型中分泌增加,并参与许多病理生理过程。其在脑缺血缺氧中能拮抗兴奋性氨基酸的神经毒性、调节 Ca^{2+} 稳态、减少一氧化氮(NO)和自由基产生、抗脂质过氧化、降低脑缺血中细胞凋亡的发生及影响缺氧诱导因子的表达,对脑缺血再灌注神经元损伤具有保护作用^[67]。在脊椎麻醉时 Tau 作为抑制性氨基酸类神经递质与兴奋性氨基酸作用相反,在生理上对于疼痛感有持续抑制作用。

2.5 对心血管系统的作用

Tau 具有修复血管内皮、抗脂质过氧化、减轻细胞钙超载、抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制细胞凋亡、抗心肌纤维化等多种细胞保护效应,还能促进高脂血症动物模型的胆固醇代谢和排泌等,对防治动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心力衰竭、心律失常、高血压、高血脂症、心肌炎及其它多种心血管疾病具有积极意义。

2.5.1 Tau 保护心肌缺血 / 再灌注损伤的作用 大量氧自由基在心肌组织缺血 / 再灌注时产生,破坏膜结构,使膜通透性增加,细胞钙内流,钙超载及线粒体损伤。而 Tau 对缺血心肌的保护作用可能是通过抑制钙超载和膜脂质过氧化、抗凋亡而实现的^[8]。

2.5.2 抗高血压和抗心肌纤维化作用 郑敏等^[9]发现经 Tau 治疗后,可显著降低其尾动脉收缩压(SBP)。Tau 降压和改善心肌重塑作用与降低循环及心肌局部肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性,抑制 c-fosmRNA 表达的双重机制有关。

2.5.3 抗高血脂的作用 Tau 可抗脂质过氧化、清除自由基,参与体内脂肪和脂溶性物质的吸收。体内 Tau 缺乏是诱发和加重高脂血症的重要因素之一。给超重或肥胖的成年人每天补充 Tau,7 周后,其体内 TC 水平和动脉粥样硬化指数显著下降,体重也显著减轻^[10]。

2.6 对肝胆的作用

Tau 可通过降脂、保护肝细胞膜、抑制肝细胞凋亡、抗氧化和抗纤维化等环节保护肝脏。Tau 与胆酸结合形成牛磺胆酸,可促进脂肪乳化,增加脂肪酶的活性,并可协助中性脂肪、胆固醇、脂溶性维生素及其他脂溶性物质的消化吸收。杨建新等发现 Tau 治疗非酒精性脂肪性肝具有明显效果。脂质过氧化是肝损伤启动的重要机制,Tau 作为抗氧化剂能够对抗在小鼠肝细胞由氟化钠诱导的细胞毒作用^[11]。Tau 可以有效减轻维生素 A 引

起的大鼠肝中毒和肾中毒症状;和维生素 A 合用,大鼠血清中维生素 A 的水平低于单用维生素 A。表明 Tau 对于减轻大鼠体内维生素 A 的毒性影响有重要作用^[12]。Tau 还具有利胆作用,并可抑制胆结石生成。

2.7 对糖尿病及其并发症的预防和治疗作用

Tau 有类胰岛素样作用,并且可以保护胰岛 β 细胞。Tau 可能具有胰岛素样作用,在高血糖状态下可增加骨骼肌、心肌等靶器官对葡萄糖的摄取,促进细胞内糖代谢和糖原合成,对全身葡萄糖自稳态有较大影响^[13-15]。张能等^[16]认为 Tau 具有直接对抗胰岛 β 细胞损伤、维持其结构完整性与内分泌功能和促进被损伤细胞修复的双重保护作用。糖尿病的一系列临床并发症(包括眼病、肾病、神经病变和心肌病变等),常被归结于内皮或血管机能的障碍。Tau 作为一种抗氧化剂和渗透调节剂,可通过多种途径起到防治细胞和血管机能障碍的作用。

曾凯宏等^[17]发现可以通过增加牛磺酸对糖尿病大鼠视网膜谷氨酰胺合成酶的表达,改善 DM 引起的谷氨酸兴奋毒性,从而保护视网膜。宋旭东^[18]等认为补充 Tau 有助于晶状体蛋白免受氧化损伤,从而更有效地发挥其稳定细胞膜、增强抗氧化作用,抑制早期白内障发生,延缓白内障发展。Thirugnanam 发现 Tau 可有效防止果糖所致皮肤胶原质堆积,表明其可能能够延缓大鼠糖尿病并发症的发生。在四氧嘧啶糖尿病兔模型中,Tau 的运用有益于糖尿病以及糖尿病肾病的治疗^[19]。

此外,Tau 还具有保湿、保护精子、抗衰老等作用^[20,21]。

2.8 安全性

大量的研究表明 Tau 安全性好,LD50 小鼠口服大于 $20\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,Ames 试验表明无致突变作用。据报道有患者服用后发生暂时性、剧烈瘙痒,恶心、头痛、眩晕和步伐紊乱。无代偿性肾上腺皮质功能减退症患者服用可诱发体温下降和高血钾。

3 小结

综上所述,Tau 具有独特的药理功能,而含 Tau 的中药大多很名贵,如牛黄、珍珠、蛇胆、冬虫夏草、全蝎等。常用抗癌动物药守宫中含有一定量的 Tau,这与其祛风定痛、镇惊安神,通经达络,降痰解毒,破瘀散结的传统功用有一定关系。顾健人院士曾指出“肿瘤是全身性疾病,不单局限于某种组织或某个器官”,而 Tau 对人体细胞的糖、脂有广泛调节作用;肿瘤患者处于免疫低水平,不能清除体内异物、恶变的癌细胞,而 Tau 对于免疫有一定作用;肿瘤患者常有疼痛和精神紧张失眠等症状,而 Tau 对神经元有抑制作用,并可减轻疼痛;另外中晚期患者血液常常处于高凝状态,而 Tau 对于血液系统也有十分重要的作用。但临床含守宫的抗癌中成药只有少数,如金龙胶囊、金水鲜胶囊。随着研究的深入,牛磺酸的临床应用将会有很好的前景;并且基于肿瘤、心血管疾病等具有复杂病理表现的老年病、慢性病,Tau 以及含 Tau 的物美价廉的动物类中药值得我们进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Okamoto K, Sugie S, Ohnishi M, et al. Chemopreventive effects of taurine on diethylnitrosamine and phenobarbital induced hepatocarcinogenesis in male F344 rats[J]. Jpn J Cancer Res, 1996,87(1):30-36
- [2] Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, et al. Chemoprevention of colon

- carcinogenesis by organosulfur compounds [J]. Cancer Res, 1993,53 (15):3493-3498
- [3] 薛美兰,张华荣,姜长青,张秀珍.牛磺酸抑制二甲基苯蒽诱发大鼠乳腺癌及其机制研究[J].营养学报,2008,30(1):57-60
Xue Mei-lan, Zhang Hua-rong, Jiang Chang-qing, Zhang Xiu-zhen. Study on the anticancer action of taurine on 7, 12- dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) induced breast-cancer in rats[J]. Acta Nutrimen-ta Sinica, 2008,30(1):57-60
- [4] Aczmarek L. Molecular biology of verbtate: is c-fos a neurons [J].J Neuroaci Res,1993,34: 377-381
- [5] 王国明,陈俊荣,李积胜.牛磺酸和锌对氟致神经系统损伤的拮抗作用[J].中国工业医学杂志,2007,20(6):399-401
Wang Guo-ming, Chen Jun-rong, Li Ji-sheng. Antagonistic effect of taurine and zinc on nervous system damage caused by fluorine [J]. Chinese J Ind Med, 2007,20(6):399-401
- [6] Novoselova NY, Sapronov N S, Fedotova YO, et al. The effect of t-aurine derivative on lipid pemxidation and interhemispheric asymme of phospholipids from the brain synaptosomes in rats after immobilization stress[J]. Adv Exp Med Biol,2000,483(3):313-319
- [7] 邱服斌,肖荣,杨燕,李秀花,梁江.补充牛磺酸对大鼠脂质代谢及神经递质作用的研究[J].中国预防医学杂志,2003, 4(1):44-46
Qiu Fu-bin, Xiao Rong, Yang Yan, Li Xiu-hua, Liang Jiang. Effects of taurine on lipid Metaboism and Neurotransmitters in Growing Rats [J]. Chin Prev Med, 2003, 4(1):44-46
- [8] Galang N, Sasaki H, Maulik N. Apoptotic cell death during ischemi-a/reperfusion and its attenuation by antioxidant therapy [J]. Toxicology, 2000,148(2~3):111
- [9] 郑敏,吴基良,李立中.牛磺酸对肾性高血压大鼠左室肥厚的保护作用[J].中国药理学通报,2003, 19(5): 536-539
Zheng Min, Wu Ji-liang, Li Li-zhong. Renovascular hypertensive rats protective effect of left ventricular hypertrophy [J]. Chinese Pharma-cological Bulletin, 2003,19 (5): 536- 539
- [10] Lai-Hong Yan, Jun-Feng Hou, Ming-Gang Liu, et al. Imbalance between excitatory and inhibitory amino acids at spinal level is associated with maintenance of persistent pain-related behaviors [J]. Pharmacol Res, 2009,59(5):290-299
- [11] ZhangM, et al. Beneficial effects of taurine on serum lipids in over-weight or obese non-diabetic subjects[J]. Amino Acids, 2004,26 (3):267~271
- [12] Das J, Ghosh J, Manna P, et al. Taurine provides antioxidant defense against NaF-induced cytotoxicity in murine hepatocytes [J]. Patho-physiology, 2008,15(3):181-90
- [13] 张鹏,徐家敏,于广利.牛磺酸的生物活性及应用研究进展[J]. 青岛海洋大学学报,1995:133
Zhang Peng, Xu Jia-min, Yu Guang-li. Taurine and Applications of biological activity [J]. Ocean University of Qingdao, 1995:133
- [14] 葛慧,陶亮,于雯.牛磺酸对糖尿病大鼠血糖和血小板聚集的影响 [J].营养学报,2000,22(4):308-311.
Ge Hui, Tao Liang, Yu Wen. Taurine on blood glucose and platelet aggregation [J]. Journal of Nutrition, 2000,22 (4): 308-311
- [15] 冯长根,刘霞,郭新亚.氨基酸、肽在糖尿病治疗中的应用研究[J].中国现代应用药学杂志,2004,21(2):118-120
Feng Chang-gen, Liu Xia, Guo Xin-ya. Krypton amino acid, peptide therapy in diabetes research [J]. Journal of Modern Applied Pharmacy, 2004,21 (2): 118-120
- [16] 张能,张微.牛磺酸对链脲佐菌素糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的保护作用[J].中国糖尿病杂志,1998,6(1):30-33
Zhang Neng, Zhang Wei. Taurine on streptozotocin diabetic rats rhi-zomorph protective effect of β cells [J]. Chinese Journal of Diabetes, 1998,6 (1): 30-33
- [17] 曾凯宏,许红霞,张亚洁,糜漫天,陈芳.牛磺酸对糖尿病大鼠视网膜谷氨酰胺合成酶表达的影响 [J]. 中国糖尿病杂志,2009,17(4): 302-304
Zeng Kai-hong, Xu Hong-xia, Zhang Ya-jie, Mi Man-tian, Chen Fang. Effect of taurine on glutamine synthetase expression in diabetic rat retina[J]. Chin J Diabetes, 2009,17(4):302-304
- [18] 宋旭东,陈翠真,董冰,施玉英,张伟,颜流水,罗国安.牛磺酸对链脲佐菌素 - 糖尿病性白内障干预机制初探 [J]. 中华眼科杂志,2003,39 (10):605-609
Song Xu-dong, Chen Cui-zhen, Dong Bing, Shi Yu-ying, Zhang Wei, Yan Liu-shui, Luo Guo-an. Study on the intervening mechanism of taurine on streptozotocin-induced diabetic cataracts [J]. Chin J Oph-thalmol, 2003,39(10):605-609
- [19] Katarzyna Winiarska, Konrad Szymanski, Patryk Gorniak, et al. Hy-poglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits[J]. Biochimie, 2009,91(2): 261-270
- [20] 杨建成,冯颖,吕秋凤,胡建民.牛磺酸对老年雄性大鼠抗衰老作用的研究[J].中国老年学杂志,2007,27(11):1020-1022
Yang Jian-cheng, Feng Ying, Lv Qiu-Feng, Hu Jian-min. Study on an-tiaging effect oft aurine on the aged male rats [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2007,27(11):1020-1022
- [21] 陈树君,孙玉敏,孙秀义,李志红,李积胜.慢性氟中毒对雄性大鼠睾丸损伤及牛磺酸锌保护作用的观察 [J]. 环境与健康杂志,2008,25 (1):51-53
Chen Shu-jun, Sun Yu-min, Sun Xiu-yi, Li Zhi-hong, Li Ji-sheng. Testis Damage Induced by Chronic Fluorosis and Antagonism of Tau-rine-zinc[J]. Journal of Environment and Health, 2008,25(1):51-53