

• 综述 •

左旋精氨酸在肠黏膜损伤修复中的作用机制

任永锋(综述) 吴承堂(审校)

【关键词】 左旋精氨酸; 肠黏膜; 损伤, 肠

研究表明,严重创伤、感染、休克等外科重症可损害肠黏膜屏障功能,而肠黏膜损伤后继发的肠道细菌、内毒素移位又成为全身炎症反应综合征(SIRS)甚至多器官功能障碍综合征(MODS)发生的基础^[1,2],因此如何保护肠黏膜屏障功能和促进肠黏膜损伤后修复,成为临床上急需解决的一个问题。现就近年来有关左旋精氨酸(L-Arg)在促进肠黏膜损伤修复中的作用机制综述如下。

1 L-Arg 的结构及理化特征

L-Arg 的化学结构是 L-2-氨基-5-胍基戊酸,是一种碱性氨基酸,生理条件下带正电,分子式为 $C_6H_{14}N_4O_2$,相对分子质量为 174.20。人体内天然精氨酸均为 L-Arg,它在体内能自身合成,但体内合成能力有限,需要部分从食物中补充。在应激状态下,体内合成的精氨酸也不能满足生理代谢需要,因此有人提出应该称其为条件性必需氨基酸。精氨酸在体内主要参与鸟氨酸循环,在精氨酸酶 I 的作用下脱胍基生成尿素和鸟氨酸,尿素进入血液循环,鸟氨酸在肝细胞中重新生成精氨酸。L-Arg 是内源性一氧化氮(NO)的前体,在一氧化氮合酶(NOS)作用下,L-Arg 转化为左旋胍氨酸的过程中生成 NO。精氨酸在体内还参与了肌酸及嘧啶的合成。

2 L-Arg 在肠黏膜损伤修复中的作用

2.1 改善肠黏膜组织微循环:研究发现,

血液中的乙酰胆碱、缓激肽,以及血小板释放的 5-羟色胺等血管活性物质均是通过 L-Arg-NO 途径发挥扩血管作用的^[3]。它们与内皮细胞上相应的

受体结合后,激活膜内的 Gi 蛋白,从而激活 NOS,作用于 L-Arg,生成 NO;然后 NO 渗入血管平滑肌细胞(SMC),激活其鸟苷酸环化酶,升高细胞内的环鸟苷酸(cGMP)浓度,最终影响 SMC 膜上的 Ca^{2+} - Na^{+} 通道的活性,使胞内 Ca^{2+} 升高,引起血管舒张^[4]。NO 还调节内皮素(ET)的生理作用,ET 除作用于 SMC 膜上的 ETA 受体而引起血管收缩外,同时还作用于内皮细胞上的 ETB 受体,刺激 NOS,增加 NO 产量,从而负反馈地抑制其作用^[5]。

目前发现 NOS 有两种类型,一种为结构型 NOS(cNOS),广泛存在于血管内皮细胞、血小板、中性粒细胞(PMN)、巨噬细胞、神经细胞、心内膜及心肌细胞,生理条件下持续产生的低水平 NO,对维持血管静息张力中起重要作用。另一种为诱生型 NOS(iNOS),存在于血管平滑肌、肿瘤细胞、肝细胞、巨噬细胞、PMN、心肌细胞及纤维母细胞,在细胞因子如 γ -干扰素($IFN-\gamma$)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)或内毒素作用下,其活性明显提高,并明显增加 NO 的生成。L-Arg 改善组织微循环、促进损伤愈合的作用已被缺血/再灌注损伤动物模型实验研究所证实^[6-8]。Sukhotnik 等^[9]进一步证明,L-Arg 对肠黏膜组织缺血/再灌注损伤的保护作用表现为,L-Arg 组大鼠模型的小肠重量、小肠黏膜重量及黏膜细胞增殖指数均较对照组明显改善。

2.2 促进肠黏膜上皮细胞增殖:精氨酸是多胺合成的起始物,进入体内的精氨酸,在精氨酸酶 I 的作用下脱胍基生成尿素和鸟氨酸。鸟氨酸是多胺的前体,鸟氨酸在鸟氨酸脱羧酶(ODC)作用下生成腐胺,腐胺在精胺合成酶和精胺合成酶的催化下顺序生成精胺和亚精胺。多胺是胃肠黏膜生长、发育、成熟、适应,进而恢复创伤必需的物质,在胃肠道黏膜的损伤修复中,多胺起到关键作用;且细胞多胺的调控是众多信号传递路径的焦点。

其机制包括增加胃肠黏膜细胞膜 K^{+} 通道的表达,进一步通过复杂网络促进纤维增殖及细胞迁徙定植,促进细胞增殖,加速蛋白质合成^[10]。在肠黏膜损伤修复过程中,添加的 L-Arg 可能通过增加底物的方式增加多胺的生成,从而起到促进肠黏膜损伤修复的作用。

精氨酸促进肠黏膜上皮细胞增殖也可能通过增加表皮细胞生长因子的表达而实现。Camli 等^[11]发现,在接受小肠切除术的大鼠模型中,食物中添加精氨酸处理组大鼠的唾液、尿液等分泌物中表皮细胞因子水平较对照组升高;在组织学方面,实验组小肠黏膜细胞高度及小肠重量均显著高于对照组。

2.3 拮抗肠黏膜过氧化损伤:L-Arg 对肠黏膜的保护作用还可能通过 NO 具有的抗氧化能力实现,Engelman 等^[12]认为,NO 可与氧自由基(ROS)结合、阻滞羟自由基的形成及终止脂膜上的自由基链式反应。NO 在酸性条件下分解为二氧化氮(NO_2)和 OH^{-} ,NO 及其反应中间产物硝酰基(NO $\cdot$)是极强的氧化剂,可导致脂质过氧化和巯基氧化,从而产生细胞毒性作用。这可能与 NO 在不同浓度下发挥的不同生理作用有关,一般认为,较低浓度的 NO 能起到保护组织器官的作用。另外,L-Arg 通过 NO 途径还可抑制 PMN、血小板与血管内皮的黏附,其中的机制可能在于 NO 通过扩张血管,抗氧化作用,使内皮细胞免受 ROS 的损伤,从而保护血管内皮的完整性来实现。维持内皮细胞的完整性,进而减少 PMN 的黏附及减少再灌注晚期 PMN 对肠黏膜的浸润;同时,由于 ROS 的灭活,削弱了 ROS 对肠黏膜组织的损伤,从而起到保护肠黏膜的作用。Lanteri 等^[13]认为,L-Arg 可增加组织中血红素加氧酶(HO-1)的表达,间接通过 HO-1 降低前氧化血红素,释放胆绿素以及胆绿素随后转化为胆红素和产生一氧化碳,通过胆绿素和胆红素这两种物质发挥其抗氧化特性。王万铁等^[14]

基金项目:广东省科技计划资助项目(20021031,2002C31004)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院普外科

通讯作者:吴承堂,副教授,硕士研究生导师(Email:wct66@163.com)

作者简介:任永锋(1976-),男(汉族),四川宜宾人,硕士研究生,医师(Email:sonon920@163.com)。

发现, L-Arg 在兔肝缺血/再灌注中有拮抗脂质过氧化反应的作用。

2.4 维护肠黏膜屏障功能:①促进肠黏膜增殖细胞的迁徙和黏附: Rhoads 等^[15]的实验发现, 精氨酸对肠黏膜的保护作用可能还通过 L-Arg-NO 途径对焦点黏附激酶(FAK)的活化实现。在肠黏膜损伤修复过程中, 肠黏膜增殖细胞的迁徙和黏附对保持肠黏膜的完整性起到重要作用, L-Arg 通过 FAK 途径可促进肠黏膜增殖细胞的迁徙和黏附, 并呈剂量-效应关系。在正常肠黏膜细胞中, 这种效应明显, 而在用腺病毒介导转染的 FAK 基因缺陷大鼠肠黏膜细胞中, L-Arg 则不能显示出增进对肠黏膜细胞的迁徙和黏附, 同时 NOS 抑制剂可抑制 L-Arg 的这种作用, 说明 NO 信号是 FAK 活化的关键, 促进黏膜细胞对基底膜的黏附。②促进脑垂体释放生长激素, 其作用机制目前尚不清楚, 可能同样和 L-Arg-NO 途径增加局部 NO 浓度有关。生长激素作用广泛, 能促进蛋白质合成, 现已经发现肠黏膜细胞中存在生长激素受体^[16], 这可能是生长激素对促进肠黏膜生长、加速受损肠黏膜修复的内在原因。实验也发现, 生长激素显著减轻内毒素介导的清蛋白 mRNA 表达抑制、促进肠黏膜对谷氨酰胺的利用、维持黏膜正常结构和功能、减少门静脉内毒素的吸收, 增加小鼠肠黏膜的厚度和绒毛高度, 增殖细胞核抗原(PCNA)指数均增加^[17,18]。

2.5 免疫调节功能:研究表明, 精氨酸可增加胸腺重量及胸腺淋巴细胞数, 它可促进细胞毒性 T 细胞活化, 同时也可促进自然杀伤细胞活化和表达 IL-2 受体。食物中添加精氨酸可促进老龄实验鼠胸腺功能的恢复和胸腺重量的增加。精氨酸对胸腺的保护作用机制尚不清楚, 可能的原因是, 在低浓度精氨酸时, 精氨酸主要代谢途径可能是通过鸟氨酸生成多胺, 从而有利于细胞增殖。也有研究认为, 精氨酸对免疫的调节作用可能是通过 L-Arg-NO 途径实现^[19]。精氨酸通过增强吞噬细胞活性而起作用, Adawi 等^[20]认为, 吞噬细胞活性增加也是通过 L-Arg-NO 途径生成的内源性 NO 有关, 实验中发现, L-Arg 减少细菌移位作用可被外源性 L-硝基精氨酸阻止, L-硝基精氨酸能与其竞争性结合, NOS 能减少内源性 NO 的产生。也

有一些观点认为, 精氨酸能提高胸腺激素水平, 增加外周 T 细胞亚群, 其作用机制是通过氨基酸促进垂体释放生长激素来调节胸腺内分泌活动这一通路实现的。L-Arg 对免疫的调节作用也可通过对 Toll 样受体表达的影响来实现, 张磊等^[21]发现, L-Arg 能降低急性胰腺炎大鼠 Toll 样受体表达水平, 防止促炎症细胞因子过量释放。通过这些实验表明, 精氨酸可在不同水平调节机体免疫系统, 增强吞噬细胞功能, 防止炎症反应过激, 减少细菌移位, 从而在肠黏膜损伤中起到保护作用。

3 展望

精氨酸促进肠黏膜损伤修复, 其机制中 L-Arg-NO 途径最为引人关注, 它不但是内源性 NO 产生的惟一途径, 而且也可能是产生其他利于损伤修复生理变化的生化基础。精氨酸在机体应激状态下发挥保护作用的机制尚未完全阐明, 许多方面需要实验的进一步证实。对于肠黏膜损伤这一临床上既重要而又常见的病理变化而言, 通过 L-Arg 治疗来促进肠黏膜损伤修复将有广阔的临床应用前景。

参考文献:

- 1 丁连安, 黎介寿, 李幼生, 等. 创伤及内毒素对大鼠肠屏障功能的损害[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21: 697-699.
- 2 余佩武, 蔡志民, 曾冬竹, 等. 腹腔感染实验大鼠肠黏膜屏障功能的变化及机理[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 14: 56-58.
- 3 李海聪, 史载祥. 心血管一氧化氮异常及中西医结合治疗进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8: 57-59.
- 4 Dinerman J L, Lowenstein C J, Snyder S H. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation: potential relevance to cardiovascular disease[J]. Circ Res, 1993, 73: 217-222.
- 5 Luscher T F, Wenzel R R, Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin[J]. Eur Heart J, 1995, 16 (Suppl C): 51-58.
- 6 陈静, 庄洪兴, 韩娟, 等. 左旋精氨酸对岛状皮瓣缺血再灌注后微循环的影响[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25: 871-873.
- 7 王凡, 陈长才, 毛伯镛, 等. L-精氨酸对猫颅脑缺血再灌注早期脑微循环的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2004, 35: 402-405.
- 8 李军辉, 郭恩覃. 左旋精氨酸对再灌注期大鼠提睾肌微循环的作用[J]. 中华整形

外科杂志, 2001, 17: 363-365.

- 9 Sukhotnik I, Helou H, Mogilner J, et al. Oral arginine improves intestinal recovery following ischemia-reperfusion injury in rat[J]. Pediatr Surg Int, 2005, 21: 191-196.
- 10 Wang J Y. Cellular signaling in rapid intestinal epithelial restitution: implication of polyamines and K⁺ channels[J]. Sheng Li Xue Bao, 2003, 55: 365-372.
- 11 Camli A, Barlas M, Yagmurlu A. Does L-arginine induce intestinal adaptation by epithelial growth factor[J]? ANZ J Surg, 2005, 75: 73-75.
- 12 Engelman D T, Watanabe M, Engelman R M, et al. Constitutive nitric oxide release is impaired after ischemia and reperfusion[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 110 (4 Pt1): 1047-1053.
- 13 Lanteri R, Acquaviva R, Di Giacomo C, et al. Heme oxygenase 1 expression in postischemic reperfusion liver damage: effect of L-arginine[J]. Microsurgery, 2006, 26: 25-32.
- 14 王万铁, 王卫, 徐正桥, 等. 肝缺血/再灌注损伤中脂质过氧化反应及左旋精氨酸的干预作用[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 91-93.
- 15 Rhoads J M, Chen W, Gookin J, et al. Arginine stimulates intestinal cell migration through a focal adhesion kinase dependent mechanism[J]. Gut, 2004, 53: 514-522.
- 16 Byrne T A, Morrissey T B, Gatzert C, et al. Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabilitation[J]. Ann Surg, 1993, 218: 400-416.
- 17 梁道明, 石刚, 陈嘉勇, 等. 生长激素对肝大部切除术后鼠肠黏膜的保护作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2005, 17: 33-35.
- 18 朱建明, 汪良, 管洪庚, 等. 生长激素对阻塞性黄疸大鼠肠黏膜的保护作用及机制[J]. 苏州大学学报(医学版), 2004, 24: 637-639, 667.
- 19 Moinard C, Caldefie F, Walrand S, et al. Involvement of glutamine, arginine, and polyamines in the action of ornithine alpha ketoglutarate on macrophage functions in stressed rats[J]. J Leukoc Biol, 2000, 67: 834-840.
- 20 Adawi D, Molin G, Jeppsson B. Inhibition of nitric oxide modulates the effect of oral arginine supplementation in acute liver injury[J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32: 835-840.
- 21 张磊, 吴河水, 陈燕, 等. 一氧化氮对急性出血坏死性胰腺炎肝中 Toll 样受体 2/4 mRNA 表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 161-164.

(收稿日期: 2006-03-26)

(本文编辑: 李银平)