

• 文献综述 •

L-精氨酸对动脉粥样硬化性冠心病的防治作用

刘易林 丁翠芬 胡隆梅^① 杨和平^②

(衡阳医学院第二附属医院心血管内科, 衡阳 421001)

摘要 L-精氨酸是合成一氧化氮的底物,能舒张血管,保护内皮依赖性血管舒张功能,并恢复高血糖、高血脂、高血压病人的血管舒张功能。正常血管不缺L-精氨酸底物,但在上述病理情况下可使底物L-精氨酸缺乏。尤其是L-精氨酸能改善冠状动脉血管内皮细胞依赖性舒张和恢复内皮功能,说明L-精氨酸对冠心病的防治有重要潜在价值。

关键词 L-精氨酸; 高脂血症; 高血压; 糖尿病; 冠心病

高血糖、高胆固醇和高血压均为动脉硬化和冠心病发生的重要危险因素。冠心病病人冠状动脉重要功能改变是血管内皮依赖性舒张功能异常。L-精氨酸(一氧化氮的前体)能舒张血管、保护内皮细胞依赖性血管舒张、改善冠状动脉循环。在高胆固醇血症、高血压和糖尿病等疾病防治研究中显示了良好的前景。由于高胆固醇血症、高血压和糖尿病常常合并动脉病变—动脉硬化,因而L-精氨酸可能在一定条件下可以防治动脉硬化性冠心病。

1 L-精氨酸抗高胆固醇血症和动脉粥样硬化的作用

冠心病患者的冠状动脉常常发生异常收缩、痉挛,这与内皮功能障碍有关,即与内皮依赖性舒张不良有关。猪、兔、狗、猴等动脉粥样硬化模型也都表现有内皮依赖性舒张不良,而血管的收缩反应增强。正常冠状动脉内滴注乙酰胆碱,发生血管舒张,这一反应是一氧化氮(nitric oxide, NO)介导的,若乙酰胆碱滴入动脉粥样硬化的冠状动脉内,反而引起收缩,这种异常的反应是由于NO释放减少或/和失活增加之故^[1,2]。而NO的产生依赖于前体—L-精氨酸^[3],而且两者存在着剂量依赖关系。在动物或人类L-精氨酸均显示了良好的抗动脉硬化作用。

1990年Gold等^[4]首先用猪肺动脉研究了L-精氨

酸与血管平滑肌细胞舒张及cGMP形成的关系。将动脉环置于氧化krebs碳酸氢盐溶液中,37℃孵育24小时后,发现对乙酰胆碱的刺激作用完全耐受或无刺激反应。基础状态下猪肺动脉L-精氨酸含量约为 $300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,氧化krebs碳酸氢盐溶液孵育24h以前,乙酰胆碱能促使其cGMP的形成;24h后动脉环cGMP的基础水平下降3~4倍,则乙酰胆碱不能促使cGMP的形成,说明动脉环中cGMP水平随L-精氨酸减少而减少。

1991年Drexler^[5]研究了L-精氨酸对高胆固醇血症诱导冠状动脉内皮功能的影响。对8例高胆固醇血症病人(平均血清胆固醇为 $7.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和对照组进行梯度冠状动脉内灌注乙酰胆碱($0.036, 0.36, 3.6 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$),然后行冠状动脉内灌注L-精氨酸($160 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$),结果发现对照组灌注乙酰胆碱使左前降支分布心外膜动脉区段呈剂量依赖性收缩,冠状动脉面积平均减少15%。应用乙酰胆碱前平均腔面积为 4.60 mm^2 ,而在用乙酰胆碱($0.36 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$)后腔面积为 3.79 mm^2 。在冠状动脉灌注 0.36 和 $3.6 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 乙酰胆碱后,冠状动脉血流量呈剂量依赖性增加,从基础水平的 48.2 增加到 $157 \text{ kHz} \cdot \text{mm}^2$ 。L-精氨酸灌注对冠状动脉直径和血流量没有明显改变,不影响乙酰胆碱引起的心外膜冠状动脉面积和冠状动脉血流量。三硝酸甘油(一种非内皮依赖性血管扩张剂)能使心外膜冠状动脉面积明显增加,罂粟碱能明显增加冠状动脉血流量。

对高胆固醇病人行乙酰胆碱灌注冠状动脉时,冠状动脉呈剂量依赖性收缩,平均心外膜冠状动脉横断面积从基础水平的 4.38 mm^2 下降到乙酰胆碱灌注剂量为 $0.36 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 的 3.86 mm^2 。L-精氨酸能明显增加乙酰胆碱(0.36 和 $3.6 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$)灌注时的冠状动脉血流量。实验说明高胆固醇血症可损伤冠状动脉微血管内皮依赖性舒张,短期服用L-精氨酸能改善内皮依赖性舒张,进而说明L-精氨酸可用于治疗高胆固醇血症病人所诱导的内皮功能异常。

1992年Cooke等^[6]观察了长期补充L-精氨酸对

①广州军区南岳制药厂, 衡阳 421002

②衡阳医学院分子生物学研究中心, 衡阳 421001

家兔内皮依赖性舒张功能的改变。结果发现高胆固醇+L-精氨酸与正常对照组或高胆固醇组相比血浆L-精氨酸水平增加2倍,但对胆固醇水平没有明显影响。方差分析显示:高胆固醇对乙酰胆碱最大舒张反应明显地低于高胆固醇+L-精氨酸组;组织学发现前者脂质沉积面积约占40%,而后者小于10%;且后者主动脉内膜厚度从近至远端依次减少45%、64%和86%。说明L-精氨酸能明显对抗高胆固醇血症诱导的动脉粥样硬化损伤作用。

同年Creager等^[7]研究了L-精氨酸对成人高胆固醇血症内皮依赖性舒张的影响。对11例正常血清LDL胆固醇($2.76 \pm 0.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和14例高胆固醇患者($4.65 \pm 0.36 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)测定了前臂阻力血管的反应性,发现后者对内皮依赖性扩张剂(乙酰甲胆碱)反应降低,而对非内皮依赖性扩张剂(硝普钠)的反应性没有明显改变。给高胆固醇血症患者静脉内输入L-精氨酸能增加乙酰甲胆碱所诱导的前臂血流量,但不改变正常人的血流量。L-精氨酸并不改变硝普钠对各组的影响,D-精氨酸也是如此。因此,高胆固醇血症患者有内皮依赖性血管舒张功能不良,而这种异常在使用L-精氨酸后得以改善。

1993年McNamara等^[8]观察L-精氨酸对家兔球囊导管损伤所引起的内膜增生的影响。在球囊导管损伤胸主动脉前2天给予L-精氨酸,持续两周,结果发现喂养L-精氨酸动物与未喂养该药的动物相比,前者内膜增生减少39%。给予一氧化氮合成酶的抑制剂- N^G -硝基-L-精氨酸甲基酯可抑制L-精氨酸的效果。表明L-精氨酸可以减轻内膜增生,其机制可能是通过L-精氨酸转变为NO实现的。

1994年Tarry和Makhoul^[9]进一步探索了L-精氨酸对球囊导管血管成形术后内皮依赖性血管舒张和内膜增生的影响。选择26只新西兰兔分别喂养2.25% L-精氨酸或正常饲料,然后进行单侧髂动脉血管成形术,并继续喂养L-精氨酸或正常饲料。血管成形术4周后,损伤+L-精氨酸与单独损伤组相比,前者的内皮依赖性舒张反应明显优于后者,而且L-精氨酸能明显地降低内膜损伤面积。说明补充NO前体L-精氨酸能增加损伤处NO的产生和减少内膜增厚。

同年Hamon等^[10]探索了长期喂养L-精氨酸对家兔髂动脉球囊损伤后新生内膜厚度和新生内膜依赖性乙酰胆碱诱导的血管舒张作用。实验观察到损伤+L-精氨酸组较损伤+胆固醇组血浆精氨酸明显增加;前者较后者髂动脉内膜厚度明显降低(0.28 ± 0.02 vs 0.43 ± 0.08);前者较后者新生内膜依赖性乙酰胆碱诱导

的血管舒张明显增加($-24.1\% \pm 5.5\%$ vs $-8.5 \pm 2.2\%$)。实验说明L-精氨酸能减少球囊导管损伤后新生内膜的厚度,并能改善新生内膜依赖性乙酰胆碱诱导的舒张。

1995年杨和平等^[11,12]进一步观察了L-精氨酸抗家兔动脉粥样硬化内皮损伤作用。在观察到L-精氨酸能抑制内皮剥脱和高胆固醇所引起髂动脉内膜增厚和改善血管内皮依赖性舒张的同时,还在形态上和功能上深入探索了L-精氨酸抗动脉粥样硬化的机制。正常家兔主动脉内皮表面光滑、银染线描出内皮细胞的轮廓,银线细小、均匀且连续,有些微状弯曲。内皮细胞呈长梭形或椭圆形,相连接着沿血流方向排列。喂养胆固醇4周时,可见银染线增宽,呈双银染线现象,还出现银染线不连续,细胞交接部位孔洞增大,喂养胆固醇+L-精氨酸组内皮银染相连接着沿血流方向排列,银线较细小。常规扫描电镜下观察到正常动物整个内膜基本平整,细胞形态结构正常。高胆固醇喂养4周时,内膜出现脂肪条纹,单核细胞附着于内皮细胞,或伸出伪足通过内皮细胞的间隙游入游出,也可见内膜的泡沫细胞通过间隙向血管腔内移动;并可见内皮细胞肿胀融合,火山口样凹陷,泡状隆起和“虫蛀状”结构;8周时出现明显的斑块,大量泡沫细胞侵入内皮间隙。高胆固醇加L-精氨酸喂养4周时,内膜面基本平整,内皮细胞损伤较轻,偶见内皮细胞凹陷;8周时,虽然有脂肪条纹的发现,但较同期高胆固醇组的损伤轻,未见明显的斑块。我们室用L-精氨酸长期喂养家兔,将实验分为三组:组Ⅰ,正常饲料;组Ⅱ,2%高胆固醇;组Ⅲ,2%胆固醇+2%L-精氨酸。分别取出斑块和斑块旁中膜组织作NOS的测定,结果发现:组Ⅱ和组ⅢNOS表达水平明显高于组Ⅰ。说明高胆固醇喂养家兔后,动脉壁沉着的脂质可能氧化,而氧化的LDL-胆固醇能促进NOS的表达,从而导致NOS蛋白含量增加。但十分有趣的是血管壁NO的水平并没有升高。接着我们室从L-精氨酸水平作了深入研究。结果显示:正常血管壁、斑块旁中膜和斑块组织L-精氨酸水平依次为:正常血管>斑块旁中膜组织>斑块组织,且正常血管>组Ⅲ斑块旁中膜组织>组Ⅱ斑块旁中膜组织>组Ⅲ斑块组织>组Ⅰ斑块组织。血管壁NOS蛋白水平从高至低依次为组Ⅰ>组Ⅲ>组Ⅱ,血管壁NO水平从高至低依次为组Ⅰ>组Ⅲ>组Ⅱ。血管条对乙酰胆碱诱导舒张反应依次为组Ⅰ>组Ⅲ>组Ⅱ。说明高胆固醇组,可能是因底物的缺乏而导致NO产生减少,从而内皮依赖性舒张性降低。正常血管不缺乏L-精氨酸,因而对乙酰胆碱的诱导反应敏感。综上所述L-精氨酸具有抗动脉粥样硬

化作用,其机制是通过补充 NO 的前体,使 NO 产生增多,从而改善内皮依赖性舒张,以此拮抗多种环节和多种因素所诱导的动脉粥样硬化的发生和发展。

2 L-精氨酸抗高血压的作用

高血压病人常有血管病变,80 年代后期的实验表明:外源性 L-精氨酸仅在某些实验中有限地增加内皮细胞释放 NO,但是当将内皮细胞用不含 L-精氨酸的培养液培养 24 小时,然后加 L-精氨酸可以促进缓激肽和 A23187 诱导的 NO 的释放,而 D-精氨酸则不行,这提示 NO 的形成依赖于 L-精氨酸。后来有实验表明静脉注射 L-NMMA (N^6 -单甲基-L-精氨酸)可使血压升高,这种升高与灌流的主动脉条释放的 NO 降低有关,L-精氨酸可逆转这种作用;L-NMMA 可以抑制乙酰胆碱引起的血压下降,L-精氨酸可消除这种作用;这些说明源于 L-精氨酸的 NO 在调节血压和介导对内皮依赖性扩张剂反应方面起着重要作用。

1993 年 Panza 等^[15]观察到原发性高血压(primary hypertension, PH)病人和健康对照者注射 L-NMMA 后,对照组肱动脉血流量降低 36%,PH 组仅降低 11%。给这两组人注射乙酰胆碱后,对照组动脉血流量增加 $16.4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$,PH 组仅增加 $8.2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$,若给乙酰胆碱的同时给予 L-NMMA,对照组动脉血流降至 $7.01 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$,PH 组血流量无明显改变。此外,这两组人在给予乙酰胆碱的同时给予 L-精氨酸,对照组血流量可再增加到 $21.4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$,PH 组无明显效果,表明原发性高血压病人存在 NO 生成缺陷。但这并不能就此说明 L-精氨酸对 PH 组无明显效果,因为作者没有测定冠状动脉血流量。1995 年 Quyyumi 等^[16]对高血压病人进行了深入研究,经导管将 L-NMMA 或 L-精氨酸直接导入左冠状动脉,发现 L-NMMA 可使冠状动脉阻力增加 22%,心外膜冠状动脉直径减少 12.6%,并能抑制乙酰胆碱所诱导的心外膜血管扩张,上述的作用可被 L-精氨酸逆转。

3 L-精氨酸对糖尿病的作用

糖尿病患者并发大血管病的发生率非常高,是糖尿病致死的主要原因,糖尿病人动脉粥样硬化的发生率比同龄非糖尿病人高 2~6 倍,即加速发展动脉粥样硬化。糖尿病动脉粥样硬化病灶分布较为广泛,可见于冠状动脉、主动脉和颈动脉等。非糖尿病动脉粥样硬化灶的分布较为局限,多见于冠状动脉。有研究显示糖尿病病变血管丧失了对乙酰胆碱的舒张效应,提示内皮细胞 NO 合成和释放异常。糖尿病患者血糖增高,有一部分葡萄糖转变为山梨醇,这一过程需要醛糖还原酶,血管内皮细胞中该酶含量很高,在催化葡萄糖转变为

山梨醇时需要消耗 NADPH,后者是 NOS 的辅酶,为 NO 合成所必需,NADPH 减少会影响 NO 合成,若用 Sobinil 或 Zopolrestat 抑制醛糖还原酶,可使糖尿病血管的舒张功能恢复^[17]。但新近的研究表明糖尿病血管舒张不良可能与 L-精氨酸不足有关,Pieper^[18]用链脲佐菌素复制大鼠糖尿病模型后发现:糖尿病大鼠血浆中 L-精氨酸明显降低,用 L-精氨酸预处理能明显增强糖尿病大鼠主动脉环对乙酰胆碱的舒张作用。

4 L-精氨酸对心肌缺血—再灌的作用

血管内皮损伤导致 NO 产生降低在动脉粥样硬化、高血压和糖尿病的发病机制中起重要作用,而动脉粥样硬化、高血压和糖尿病均为冠心病促危因素,同时冠心病晚期又可诱发急性心肌梗塞。将乙酰胆碱输入冠心病患者的冠状动脉,病人冠状动脉失去对乙酰胆碱的舒张效应,同时对五羟色胺的舒血管作用也大大降低;而对去甲肾上腺素等儿茶酚胺的缩血管物质反应更加敏感,表明冠状动脉粥样硬化性心脏病有 NO 生成缺陷,使得一些舒血管物质不能发挥效应,加上对缩血管物质反应增高,血管的舒张—收缩平衡失调,一旦缩血管物质增高时,冠状动脉就剧烈收缩,血流量急剧下降,导致心绞痛和急性心肌梗塞^[19]。

Weyrich 等^[20]用麻醉成年雄性猫,扎紧冠状动脉左前降支,心肌缺血 1.5 h,再灌 4.5 h。再灌前 10 min,静脉内注入半必需氨基酸(L-精氨酸)或其同分异构体 D-精氨酸($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)连续灌流 60 min(即在再灌结束前 10 min 停止灌流 L-精氨酸或 D-精氨酸)。再灌 D-精氨酸组心肌损伤严重,内皮功能紊乱,心肌坏死,缺血心肌组织中过氧化物酶活性高,冠状动脉环乙酰胆碱和 A-23187 诱导的内皮依赖性舒张丧失。相反灌流 L-精氨酸心肌坏死面积减少($41\% \pm 5\%$ vs $16\% \pm 2\%$, $P < 0.01$),缺血区过氧化物酶活性降低(0.8 ± 0.10 vs 0.3 ± 0.08 单位, $P < 0.05$),并且 L-精氨酸能明显地增强乙酰胆碱($P < 0.01$)和 A-23187($P < 0.01$)诱导的内皮依赖性舒张。结果表明 L-精氨酸能够减少猫缺血再灌注心肌坏死,其心肌梗塞面积的减少与缺血心肌组织内皮功能保护以及粒细胞减少有关。Patel 等^[21]在兔心肌梗塞的模型上观察到:用 L-精氨酸预处理虽然能减少梗塞/危险区(infarct/risk area)的比例,但没有显著意义。因此 L-精氨酸对心肌梗塞的作用尚需进一步探索。

参考文献

- 1 Henderson AH. *Br Heart J*, 1991, 65: 116.
- 2 Tanner FC, et al. *Seminars Thromb Hemost*, 1993, 19:1

-
- 67.
- 3 Palmer RMJ, et al. *BBRC*, 1988, **153**(3): 1 251.
- 4 Gold ME, et al. *Am J Physiol*, 1990, **259**: H1 813.
- 5 Drexler H, et al. *Lancet*, 1991, **338**: 1 546.
- 6 Cooke JP, et al. *J Clin Invest*, 1992, **90**: 1 168.
- 7 Creager MA, et al. *J Clin Invest*, 1992, **90**: 1 248.
- 8 McNamara DB, et al. *BBRC*, 1993, 193: 291.
- 9 Tarry WC, Makhoul RG. *Artheroscler Thromb*, 1994, **14**: 938.
- 10 Hamon M, et al. *Circulation*, 1994, **90**: 1 357.
- 11 杨和平, et al. 中国动脉硬化杂志, 1995, **3**(1): 40.
- 12 杨爱莲, et al. 中国动脉硬化杂志, 1995, **3**(1): 36.
- 13 Kitamura K, et al. *Br J Pharmacol*, 1993, **109**: 415~
- 423 .
- 14 Hirata KR, et al. *Circulation*, 1995, **76**: 958.
- 15 Panza JA, et al. *Circulation*, 1993, **87**: 1 468.
- 16 Quyyumi AA, et al. *J Clin Invest*, 1995, **95**: 1 747.
- 17 Cohen RA. *Circulation*, 1993, **87**(Supp V): 67.
- 18 Pieper GM, Peltier BA. *J Cardiovascular Pharmacol*, 1995, **25**: 397.
- 19 Luscher TF, et al. *Circulation*, 1993, **87**(Suppl V): 36.
- 20 Weyrich AS, et al. *Circulation*, 1992, **86**: 279.
- 21 Patel VC, et al. *BBRC*, 1993, **194** (1): 234.
- (本文 1995-06-29 收到, 1995-09-01 修回)