

# 内源性胍丁胺在动脉粥样硬化炎症中的潜在作用

喻杨 综述, 覃军 审校

(第三军医大学附属新桥医院全军心血管病中心, 重庆市 400037)

[关键词] 病理学与病理生理学; 胍丁胺的抗炎作用; 综述; 胍丁胺; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化的发病机制复杂, 炎症学说逐渐得到认同并成为主流, 因此开发机体内在的抗炎机制对防止动脉粥样硬化具有重要意义。胍丁胺是新近发现的内源性物质, 能发挥抗炎、抑制脂质过氧化、改善血流动力学、降低血糖等心血管保护作用, 显示潜在的抗动脉粥样硬化炎症、防治动脉粥样硬化的作用。本文拟对内源性胍丁胺在动脉粥样硬化炎症中的作用作一简要综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的炎症假说已成为当前的主流学说, 在脂代谢紊乱、脂质过氧化、血流动力学改变及高血糖等触发机制的作用下, 炎症反应贯穿于动脉粥样硬化的起始、病变进展及斑块破裂的全过程。临床实践及动物研究发现, 常用心血管病治疗药物如阿司匹林、他汀类、血管紧张素转化酶抑制剂等减少心脑血管事件源于其抗炎作用, 但目前尚无直接针对动脉粥样硬化抗炎治疗的有效策略。因此, 探明炎症通路的各个环节, 开发血管细胞内在的抗炎机制, 对动脉粥样硬化的防治具有重要意义。近年来内源性物质胍丁胺( agmatine, AGM) 逐渐引起重视, 以往认为胍丁胺只存在于植物和低等动物体内, 新近研究发现胍丁胺同样存在于人体, 除具有明显的肾、脑保护作用外, 还能抗炎、抑制脂质过氧化、改善血流动力学、降低血糖等, 本文就胍丁胺可能在动脉粥样硬化炎症反应中的作用做一简要综述。

## 1 胍丁胺的代谢分布及受体机制

胍丁胺是左旋精氨酸( arginine, Arg) 在精氨酸脱羧酶( arginine decarboxylase, ADC) 作用下的产物, 一直以来人们认为胍丁胺只存在于植物及低等动物体内。自1994年Li等从牛脑中分离到纯内源性可乐定替代物质, 并用质谱法确定为胍丁胺后, 改变了人体内不存在胍丁胺的观点。近年来对胍丁胺的研究主要集中在中枢神经系统, 胍丁胺具有增强阿片类药物镇痛效果, 减缓赖药发生, 减少缺血再灌注损伤, 保护神经元及中枢降压等作用<sup>[1]</sup>。胍丁胺的心血管作用逐渐引起关注。

胍丁胺特异性分布于哺乳动物体内几乎所有器官和组织, 用高效液相色谱分析法检测到人血浆中胍丁胺的生理循环浓度约为50 μg/L<sup>[2]</sup>。左旋精氨酸在精氨酸脱羧酶的作用下脱羧基生成胍丁胺, 胍丁胺又在鲑精胺酶, 即胍丁胺酶的作用下生成腐胺( 精脞、精胺的前体) 和尿素。2004年Zhu

等<sup>[3]</sup>首次报道人ADC基因与鸟氨酸脱羧酶基因有48%的同源性, 定位于1号染色体, 全长39 kb, 含11个外显子, 5'端有一个360 bp的非翻译区, 编码区共2.6 kb, 开放阅读框编码460个氨基酸残基, 其转录产物高表达于脑组织, 其次是心、肾、胃肠、骨骼肌及外周血白细胞。人鲑精胺酶属于精氨酸酶超家族, 含352个氨基酸残基, 相对分子质量为37 688 kDa。与大肠Ecoli杆菌有56%的同源性。在肝、肾高度表达<sup>[4]</sup>。除经鲑精胺酶催化生成多胺外, 胍丁胺还可循二胺氧化酶、单胺氧化酶途径代谢。在鲑精胺酶高度表达的鼠肝细胞, 经鲑精胺酶催化的胍丁胺只占经二胺氧化酶、单胺氧化酶代谢的胍丁胺的20%, 但是因为鲑精胺酶在多胺合成中的重要作用, 胍丁胺的鲑精胺酶代谢途径受到更多关注。

研究已证实, 胍丁胺是人体咪唑啉受体( imidazoline receptor, IR) 的内源性配体, 根据<sup>[3H]</sup>可乐定及<sup>[3H]</sup>咪唑克生放射性配基结合实验, 将IR分为两种亚型: 与<sup>[3H]</sup>对氨基可乐定有高亲和力的命名为IR<sub>1</sub>, 与<sup>[3H]</sup>咪唑克生有高亲和力的命名为IR<sub>2</sub>。近年又报道了一类非IR<sub>1</sub>和非IR<sub>2</sub>的受体, 将其命名为IR<sub>3</sub>。在心血管系统分布的主要是IR<sub>2</sub>, 目前在血管内皮细胞、平滑肌细胞及心肌细胞均证实有IR<sub>2</sub>, 而IR<sub>1</sub>在心血管系统分布较少, 主要见于血小板。除IR外, 胍丁胺还是α<sub>2</sub>肾上腺素能受体( adrenoceptor, AR) 的内源性配体, 并能通过5-羟色胺、烟碱乙酰胆碱等配体门控正离子通道, 或者直接作用于信号通路而发挥生物学作用。

## 2 胍丁胺与炎症触发因素

### 2.1 胍丁胺对血流动力学的作用

高血压是动脉粥样硬化的传统危险因素之一, 在炎症学说中, 高血压则是动脉粥样硬化这一特殊炎症的触发因素。大量研究表明, 胍丁胺有降低血压, 改善血流动力学的作用<sup>[5]</sup>。在整体动物模型中, 胍丁胺能抑制麻醉大鼠的心肌收缩, 舒张外周血管, 使心率、平均动脉压、左室内压及其一阶导数、心指数、总外周阻力指数等指标明显下降。在离体器官灌注模型中, 胍丁胺能舒张肾上腺素等缩血管物质预处理的血管环, 并能改善缺血再灌注后的冠状动脉血流情况。

[收稿日期] 2005-12-05 [修回日期] 2006-07-06

[作者简介] 喻杨, 硕士研究生, E-mail 为 9951165@163.com。覃军, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及防治, E-mail 为 qinjuncj@tom.com。

Musgrave 等<sup>[6]</sup>提出胍丁胺是直接作用于外周血管壁舒张血管降压,在离体血管环槽浴实验中,胍丁胺呈剂量依赖性地舒张 0.1  $\mu\text{mol/L}$  苯肾上腺素(新福林)预收缩的血管环,去除内皮或给予内皮型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂 L-NIO 后,胍丁胺的舒血管作用显著被抑制,因此认为胍丁胺直接激活血管壁内皮细胞 NOS 而舒张血管。Morrissey 等<sup>[7]</sup>报道胍丁胺使牛肺动脉内皮细胞释放的一氧化氮(nitric oxide, NO)量增加 3 倍,重复给予胍丁胺后该作用减弱,且该作用能被咪唑克生抑制,提示胍丁胺通过内皮细胞表面的 IR 上调细胞内钙离子浓度,从而促进 NO 的释放。然而大鼠离体肺动脉血管环实验却发现,去除内皮对胍丁胺引起的舒张反应没有显著影响,胍丁胺的舒血管作用是非内皮依赖性的<sup>[8]</sup>。然而,也有报道称胍丁胺对离体血管环没有作用,认为胍丁胺是通过特定的中枢机制调节血压的<sup>[9]</sup>。在鼠颈动脉窦灌注实验中还发现,胍丁胺还能通过  $\alpha_2$  肾上腺素能受体、IR 减弱颈动脉窦压力感受器的钙内流,从而抑制压力感受器的活性<sup>[10]</sup>。预处理多胺(精胺、精胺、胍丁胺)可减弱离体鼠主动脉对血管紧张素  $\text{C}$  的缩血管反应,且该作用与血管紧张素受体介导的内陷无关,而与电压门控通道有关<sup>[11]</sup>。另外脑室内注射胍丁胺后交感神经活力及动脉血压增加,整体给药时胍丁胺又能阻断交感神经节。在牛肾上腺嗜铬细胞模型中,胍丁胺还能非 IR 依赖地抑制儿茶酚胺的释放。可见,胍丁胺调节血压的作用机制是十分复杂的,目前尚不十分明确,有待进一步的研究整合。

## 2.2 胍丁胺与脂质过氧化

脂代谢异常及氧化应激是动脉粥样硬化炎症的又一触发因素,许多细胞内的信号传导通路对脂质过氧化都很敏感,与炎症调控密切相关的核因子  $\text{KB}$  和过氧化体增殖物激活型受体也都是脂质过氧化敏感的信号通路。脂质过氧化状态下,氧自由基的增加还减少了 NO 的生物可用度,造成内皮介导的血管扩张和血管反应性不正常,促进远期动脉粥样硬化的发生。

目前尚缺乏胍丁胺对血脂代谢作用的研究,但有研究表明胍丁胺有抑制脂质过氧化的作用。整体动物实验中,单次或连续三天每天两次给 Bally/C 小鼠注射胍丁胺 80 mg/kg 后,测定机体脂质过氧化水平即丙二醛产量,发现胍丁胺组较对照组明显降低,提示胍丁胺可调节自由基诱发的膜损伤。Lee 等<sup>[12]</sup>对肾小球系膜细胞的研究也发现,胍丁胺显著抑制高血糖诱导的过氧化物的生成及氧化应激敏感的核因子  $\text{KB}$ 、活性蛋白 AP-1 的活性。

上述胍丁胺抑制脂质过氧化的作用机制尚不清楚,可能与细胞内的多胺水平有关,现有研究表明胍丁胺是机体仅有的可以诱导抗酶、进而双重调节细胞内多胺摄取和抑制多胺合成的一类特殊的多胺分子,而多胺又有抑制铁离子诱发的脂质过氧化及增强膜磷脂抗过氧化的能力。然而,胍丁胺对多胺的调节是否就影响机体的脂质过氧化水平,而作用于动脉粥样硬化炎症反应尚需进一步研究来证实。因此深入研究胍丁胺与脂质代谢、脂质过氧化的问题,对阐明胍丁胺在动脉粥样硬化炎症中的作用具有重要意义。

## 2.3 胍丁胺与高血糖及胰岛素抵抗

高血糖及胰岛素抵抗是动脉粥样硬化炎症的又一重要触发因素。研究曾报道,胰岛素是种抗炎激素,能抑制多种促炎转录因子,如核因子  $\text{KB}$ 、AP-1 及早期生长反应基因(egr-1),从而抑制受它们调节的诸基因及其介导的炎症反应,具有广泛的抗炎效应<sup>[13]</sup>。Stentz 等<sup>[14]</sup>用胰岛素治疗严重高血糖兼炎症介质明显增高的患者,炎症介质浓度迅速明显降低,也证实了胰岛素的抗炎作用。因胰岛素抗性或者胰岛素释放不足,将激活炎症级联反应,同时引起血糖升高,导致血管内皮功能障碍,如血管反应性降低、血栓素的释放和聚集增强、活性氧自由基生成及细胞凋亡增加等,促进动脉粥样硬化的发生发展。

Zyazgan 等<sup>[15]</sup>报道用链唑霉素(streptozocin, STZ)制成糖尿病小鼠模型后腹腔内注射胍丁胺,发现胰岛素释放显著增加,血糖水平明显降低,高糖所致的内皮功能障碍也得到改善,胍丁胺的这一作用机制是通过结合于胰腺上的  $\text{IR}_1$ ,抑制胰岛  $\beta$  细胞膜上 KATP 通道的  $\text{K}^+$  外流,从而引起膜的去极化而实现的。但也有研究提出,胍丁胺刺激胰岛素分泌、降低血糖的作用是由  $\text{IR}_3$  而非  $\text{IR}_1$  介导的,与  $\text{IR}_2$  更无关系。另外还有人观察到,胍丁胺促胰岛素释放的作用不如 IR 激动剂依法克生强,且不能模仿依法克生增加精氨酸诱导的胰岛素释放和胰腺血管收缩的作用,据此认为胍丁胺不是胰岛  $\beta$  细胞的内源性 IR 配体,其降糖作用与 IR 无关。

Jou 等<sup>[16]</sup>在 STZ 糖尿病小鼠模型中发现,脑中央侧腹部注射胍丁胺也能浓度依赖性地引起血糖水平降低,该作用是由中枢  $\text{IR}_2$  介导的,且与胰岛素的释放无关。研究还发现曲马多能结合于阿片受体,在胰岛素缺乏的情况下降低 STZ 致糖尿病小鼠的血糖水平。另外,胍丁胺在激活  $\text{IR}_2$  后导致外周交感神经功能亢进,诱导去甲肾上腺素释放,后者通过  $\alpha_2$  肾上腺素能受体诱导内啡肽合成并产生降糖作用<sup>[17]</sup>。上述研究提示,胍丁胺对胰岛素及血糖的作用十分复杂,其作用机制与多种受体和信号通路相关,可能是神经和内分泌系统相互作用的结果。

## 3 胍丁胺与炎症介质一氧化氮及抗炎作用

Ross 等认为在动脉粥样硬化过程中领先于动脉平滑肌细胞增殖的是一种特殊类型的慢性炎症反应,是在脂蛋白异常、高血压、高糖等炎症触发因素的刺激下,一系列细胞和炎症分子间的反应。NO 被认为是重要的抗炎分子之一<sup>[18]</sup>。在炎症反应的早期,体内的精氨酸在诱导型 NOS(iNOS)的作用下产生大量的 NO,NO 再与自由基反应生成大量活性氧化氮,从而形成化学应力,维持内环境稳定。同时通过核因子  $\text{KB}$  信号转导途径抑制炎症细胞的趋化、粘附、分化及炎症分子的分泌,阻断炎症级联反应。但过多的 NO 也会导致过强的氧化应激状态,引起机体一系列病理过程,所以在肯定 NO 抗炎作用的同时,应该认识到 NO 作用的两面性和复杂性。

目前就胍丁胺对 NO 的作用尚无一致报道。有实验发现胍丁胺能增强血管内皮细胞的钙内流,激活结构型 NOS,生成大量 NO,加入 NOS 抑制剂后胍丁胺促进 NO 生成的作

用减弱,于是认为胍丁胺是 NO 合成酶 NOS 的底物。相反, Feng 等<sup>[19]</sup>的实验发现给予胍丁胺能显著抑制 NO 的生成, Damon 等也提出胍丁胺是 NOS 同工酶的弱竞争性抑制剂,抑制而非促进 NO 的生成。新近, Satriano 等又提出了新的观点,认为胍丁胺既不是 NOS 的抑制剂,也不是 NOS 的底物,胍丁胺在内源性胺氧化酶的作用下代谢生成醛,胍丁胺醛才是 NOS 的真正抑制剂。

尽管胍丁胺对炎症介质 NO 的作用报道不一,但是大量研究证实胍丁胺具有确实的抗炎作用。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的大鼠内毒素休克实验中,胍丁胺可以防止与炎症相关的血压下降、肾功能减退、显著提高动物的存活率,提示胍丁胺有强大的抗炎作用<sup>[20]</sup>。在巨噬细胞 (RAW264.7) 模型中,脂多糖一方面呈浓度依赖性地刺激鲚精胺酶,减少 ADC,影响胍丁胺的代谢,另一方面又呈剂量依赖性地激活 iNOS,诱导炎症介质 NO 的大量生成,20 h 该作用达最大。白细胞介素 4 能抑制脂多糖引起的鲚精胺酶的上调。白细胞介素 10、转化生长因子  $\beta$  则同时下调 ADC 和鲚精胺酶。提示胍丁胺可能是精氨酸在巨噬细胞的另一代谢途径,在炎症反应中起调节作用。Regunathan 等的研究也发现,胍丁胺与另一咪唑啉配体咪唑啉克生共同作用于 CK、脂多糖刺激下的星型细胞和巨噬细胞 (RAW264.7),胍丁胺能同时抑制两种细胞中 iNOS 的激活,对巨噬细胞的半抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 10  $\mu$ mol/L,其作用较咪唑啉克生强,用免疫印迹及免疫细胞化学证实,胍丁胺的作用机制与咪唑啉受体无关,而是直接作用于信号转导酶降低酶的蛋白水平而实现的。

#### 4 结语

动脉粥样硬化的炎症学说已成为当前的主流,随着该学说的深入研究和进展,探讨血管细胞内在的抗炎机制,寻求机体内环境的平衡具有重要的意义。自 1994 年发现存在于人体以来,内源性胍丁胺的研究逐渐得到重视,并发现其在人体神经中枢、内分泌、心血管、胃、肾、肝等各脏器系统均有重要作用。纵观胍丁胺的国内外研究现状,我们注意到胍丁胺具有强大的抗炎作用,且能作用于动脉粥样硬化的炎症触发因素即高糖、高压、脂质过氧化等,因此将胍丁胺的上述研究做一综述,并设想内源性胍丁胺的抗炎作用可能是动脉粥样硬化的潜在自限因素,这一设想可能为动脉粥样硬化的防治提供新的思路。另外,精氨酸—一氧化氮系统在动脉粥样硬化领域的研究已久,虽二甲基精氨酸的发现从一定程度推动该系统的研究,但仍无较大进展,而胍丁胺作为 Arg-ADC-胍丁胺代谢途径上的产物,可能影响 Arg-iNOS-NO 而作用于炎症反应<sup>[21]</sup>,这也为我们的假设提供了支持。故研究胍丁胺的抗动脉粥样硬化炎症的作用具有重要意义。

#### [参考文献]

[1] Berkels Reinhard, Taubert Dirk, Grundemann Dirk, Schmig Edgar. Agmatine signaling: odds and threads[J]. *Cardiovascular Drug Reviews*, 2004, 22 (1):

7-16

- [2] Zhao SL, Feng YZH, LeBlanc MH, Piletz JE, Liu YM. Quantitation of agmatine by liquid chromatography with laser-induced fluorescence detection[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2002, 470: 155-161
- [3] Zhu MY, Abiye Iyo, Piletz JE, Soundar Regunathan. Expression of human arginine decarboxylase, the biosynthetic enzyme for agmatine[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004, 1670 (2): 156-164
- [4] Ramaswamy KI, Ho kk, Rosemarie WT, Wayne WG, Stephen DC. Cloning and characterization of human agmatinase[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 75: 209-218
- [5] Greenberg S, George J, Wollman Y, Shapira I, Laniado S, Keren G. The effect of agmatine administration on ischemic-reperfused isolated rat heart[J]. *J of Cardiovasc Pharmac and Therap*, 2001, 6 (1): 37-45
- [6] Musgrave Ian F, Van Der Zyp Andrea, Grigg Mathew, Barrow Colin J. Endogenous imidazoline receptor ligands relax rat aorta by an endothelium dependent mechanism[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 1009: 222-227
- [7] Morrissey JJ, Klahr S. Agmatine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells[J]. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 1997, 109 (1): 51-57
- [8] 项德坤, 高钰琪, 黄庆愿, 刘福玉. 胍丁胺对大鼠离体肺动脉张力的调节及受体机制的初步研究[J]. *第三军医大学学报*, 2004, 26 (11): 963-966
- [9] Raasch Walter, Schfer Ulrich, Qadri Fatimunnisa, Dominiak Peter. Agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites, does not antagonize the clonidine-mediated blood pressure reaction[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2002, 135 (3): 663-672
- [10] Qin XM, Fan ZZ, He RR. Agmatine inhibits the afferent activity of carotid baroreceptor in rats[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2001, 53 (2): 137-141
- [11] Costuleanu Natalia, Foia Liliana, Sufineanu Simona Mihaela, Indrei LL, Costuleanu M, Petrescu Gh. Polyamines antagonizing angiotensin II contractile effects in isolated rat aorta[J]. *Revista Medicor-Chirurgical a Societatii De Medici Si Naturalisti Din Iasi*, 2003, 107 (2): 361-366
- [12] Lee Geun Taek, Ha Hunjoo, Lee Hyun Chul, Cho Young Dong. Agmatine reduces hydrogen peroxide in mesangial cells under high glucose conditions[J]. *J of Biochem and Molec Biol*, 2003, 36 (3): 251-257
- [13] Ajay Chaudhuri, David Janicke, Wilson MF, Devjit Tripathy, Rajesh Garg, Arindam Bandyopadhyay, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109: 849-854
- [14] Stentz FB, Umpierrez GE, Ruben Cuervo, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises[J]. *Diabetes*, 2004, 53: 2079-2086
- [15] Zyazgan S, Bicakci B, Ozaydin A, Denizbasi A, Unluerb EE, Akkan AG. The effect of agmatine on the vascular reactivity in streptozotocin diabetic rats[J]. *Pharmac Res*, 2003, 48: 133-138
- [16] Jou SB, Liu IM, Cheng JT. Activation of imidazoline receptor by agmatine to lower plasma glucose in streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2004, 358: 111-114
- [17] Hwang SL, Liu IM, Tzeng TF, Cheng JT. Activation of imidazoline receptors in adrenal gland to lower plasma glucose in streptozotocin induced diabetic rats[J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (4): 767-775
- [18] Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall[J]. *Circ Res*, 2001, 88 (9): 877-887
- [19] Feng Y, Piletz JE, LeBlanc MH. Agmatine suppresses nitric oxide production and attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52 (4): 606-611
- [20] Satriano J, Schwartz D, Ishizuka S, Lortie MJ, Thomson SC, Gabbai F, et al. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis[J]. *J of Cellular Physiology*, 2001, 188 (3): 313-320
- [21] Satriano Joseph. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines[J]. *Amino Acids*, 2004, 26 (4): 321-329

(此文编辑 文玉珊)