

## 牛磺酸、维生素对高同型半胱氨酸血症 兔动脉粥样硬化的干预研究

郝洪, 王卫娜

(河南省南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473058)

**[摘要]** 目的:探讨牛磺酸、维生素对高同型半胱氨酸血症(HHcy)兔动脉粥样硬化的干预作用。方法:采用高 L-蛋氨酸饮食方法建立兔 HHcy 血症模型,补充牛磺酸、叶酸、Vit B<sub>6</sub>、Vit B<sub>12</sub>,8 周,以正常家兔为对照,分别于实验 0,4,8 周检测各组血清同型半胱氨酸(Hcy)、丙二醛(MDA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、一氧化氮(NO)、血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活力,并通过血管超声观察腹主动脉血管病理变化。结果:模型组 4 周、8 周时血清 Hcy,MDA,TG,TC,ET,TXB<sub>2</sub> 含量显著高于同期空白组( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ ),而 NO 含量、SOD 活力则明显降低( $P < 0.01$ );牛磺酸和维生素组 Hcy 显著低于模型组( $P < 0.01$ ),维生素组 8 周时与对照组无差异;MDA,TG,TC,ET,TXB<sub>2</sub> 含量两干预组均显著低于模型组( $P < 0.01$ ),而 NO,SOD 比模型组显著增高( $P < 0.01$ )。血管超声观察,模型组腹主动脉内膜明显增厚、血管平滑肌细胞增生,弹力纤维断裂、排列紊乱、有斑块形成;牛磺酸和维生素组血管内膜较光滑、结构排列整齐无斑块,与空白组比较无显著差异。结论:牛磺酸具有拮抗 Hcy 诱导的损伤效应,维生素加速 Hcy 代谢,抑制高 Hcy 导致的血管损害,二者均有延缓或阻止 AS 形成的作用。

**[关键词]** 牛磺酸;维生素;蛋氨酸;高同型半胱氨酸血症;动脉粥样硬化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0227-03

## Interventions of Taurine and Vitamin in Atherosclerosis Induced by Hyperhomocysteine in Rabbits

HAO Hong, WANG Wei-na

(Nanyang High Medical Academy, Nanyang 473058, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the interventions of taurine and vitamin in atherosclerosis (AS) induced by hyperhomocysteine(HHcy) in rabbits. **Method:** The model groups with HHcy were respectively fed with taurine, folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub>-a high L-methionine diet. Compared with the control group(NC), the serum of the model groups were tested respectively in the 4<sup>th</sup> week and 8<sup>th</sup> week to determine the content of Hcy, MDA,TC,TG,NO,TXB<sub>2</sub> and the activity of SOD and the changes in abdominal artery disease by vascular ultrasound and histological observation. **Result:** The contents of Hcy,MDA,ET and TXB<sub>2</sub> in the serum of the rabbits having received methionine increased a lot( $P < 0.01$ , $P < 0.05$ ) in the 4 week and 8 week than that of the control group, but the content of NO and the activity of SOD were much lower( $P < 0.01$ ), compared with the NC group in the same period. Hcy in the rabbits having received taurine were much higher, but Hcy in the rabbits having received vitamin displayed no change in the 8 week. And the contents of MDA,ET and TXB<sub>2</sub> in both model groups were much lower ( $P < 0.01$ ) than the group with methionine, but the contents of NO and the activity of SOD were much higher( $P < 0.01$ ). In the group with methionine Hcy could obviously induce abdominal arterial lesions with intimal thickening, smooth muscle cell hyperplasia, elastic fiber fracture, sort disorder and fatty plaque. Compared with the NC group, the rabbits received taurine and those received vitamin displayed no arterial lesions, no fatty plaque with neat structure.

**[收稿日期]** 2010-12-17

**[第一作者]** 郝洪,高级实验师,Tel:13683926857

**Conclusion:** Taurine can resist the destruction induced by Hcy. Vitamin can promote Hcy metabolism, inhibit vascular damage induced by Hcy and delay or prevent AS.

[ **Key words** ] taurine; vitamin; L-methionine; hyper homocysteine; atherosclerosis

高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 是诱发动脉粥样硬化 (AS) 性疾病的独立危险因素<sup>[1]</sup>, 日益受到人们的重视。本文采用高蛋白饮食建立兔 HHcy 动物模型, 比较分析牛磺酸、维生素 (叶酸, Vit B<sub>12</sub>, Vit B<sub>6</sub>) 对 HHcy 引起 AS 的干预效果, 为 HHcy 的防治, 延缓或阻止 AS 的形成, 降低心、脑血管病的发生风险开辟新途径。

### 1 材料

**1.1 动物** 健康雄性家兔 40 只, 月龄 3~5 个月, 体重 1.5~2.0 kg (南阳医学高等专科学校动物中心), 鼠号 20010218。

**1.2 试剂** L-蛋氨酸 (张家港市华昌药业, 批号 20060416)、牛磺酸 (张家港市华昌药业, 批号 20071011)、维生素 (上海伯奥生物科技公司, 批号 20061112), MDA, SOD, TC 试剂盒由北京九强和南京建成公司提供。

**1.3 器材** TBA-120FR 生化分析仪 (Toshiba), Lg-9 彩色多普勒超声诊断仪 (美国 GE)。

### 2 方法

**2.1 造模、分组与给药** 家兔以标准饲料适应性喂养 1 周后, 随机分为 4 组, 每组 10 只。动物饲料按 100 g·d<sup>-1</sup> 只计算, 分笼饲养, 自由饮水。对照组 (NC)、蛋氨酸组 (即标准饲料 + 2% 蛋氨酸制成)、

牛磺酸组 (蛋氨酸饲料 + 牛磺酸 0.3 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> ig)、维生素组 (蛋氨酸饲料 + 叶酸 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, Vit B<sub>12</sub> 0.25 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, Vit B<sub>6</sub> 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> ig), 对照组和蛋氨酸组予等量生理盐水 ig。动物隔周称重, 调整给药量, 连续喂饲 8 周。

**2.2 生化指标检测** 分别于 0, 4, 8 周末时, 自兔耳缘静脉采血 2 mL, 用循环酶法检测血浆 Hcy 含量, MDA, SOD 比色法测定, TG, TC 酶法测定, NO 硝酸还原酶法测定, TXB<sub>2</sub> 酶免法测定。

**2.3 血管超声检查** 分别于 4, 8 周末进行血管超声检查, 测量腹主动脉内-中膜厚度 (IMT)、舒张末期径 (Dd)、收缩末期径 (Ds) 和腹主动脉血流峰值 (Vp)。同时观察血管内膜光滑程度、有无粥样斑块形成。

**2.4 统计学处理** 各组数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 并用 SPSS 13.0 统计学软件进行处理, 组间差异用 *t* 检验判定, *P* < 0.05 有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 血浆 Hcy 含量变化** 牛磺酸和维生素组在 4, 8 周时 Hcy 含量均低于模型组 (*P* < 0.01); 牛磺酸组两时点 Hcy 含量均显著高于维生素组 (*P* < 0.01), 但与维生素组更低于同期牛磺酸组 (*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 各组家兔血浆 Hcy 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	0 周	4 周	8 周
空白	-	18.15 ± 1.71 (10)	18.12 ± 1.33 (10) <sup>1)</sup>	19.09 ± 1.20 (10) <sup>1)</sup>
模型	-	19.34 ± 1.65 (10)	62.92 ± 2.26 (9)	65.23 ± 1.12 (8)
牛磺酸	300	18.47 ± 1.02 (10)	57.03 ± 2.19 (10) <sup>1)</sup>	58.27 ± 2.25 (9) <sup>1)</sup>
维生素	1.5 + 0.25 + 20	19.23 ± 2.47 (10)	32.53 ± 1.28 (10) <sup>1,2)</sup>	22.35 ± 2.30 (10) <sup>1,2)</sup>

注: 与同期模型组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.01; 与牛磺酸组比较<sup>2)</sup> *P* < 0.01; ( ) 内为动物数; 维生素剂量顺序: 叶酸 + Vit B<sub>12</sub> + Vit B<sub>6</sub> (表 2~3 同)。

**3.2 血清 NO, ET, TXB<sub>2</sub> 含量变化** 实验 8 周时, 牛磺酸和维生素组 NO 含量显著高于模型组 (*P* <

0.01), 而 ET, TXB<sub>2</sub> 明显低于模型组 (*P* < 0.01)。两治疗组间无显著差异, 见表 2。

表 2 实验 8 周各组家兔 NO, ET, TXB<sub>2</sub> 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	<i>n</i>	NO/μmol·L <sup>-1</sup>	ET/ng·L <sup>-1</sup>	TXB <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup>
NC	-	10	99.33 ± 19.41 <sup>1)</sup>	172.25 ± 30.32 <sup>2)</sup>	134.50 ± 29.17 <sup>2)</sup>
模型	-	8	57.96 ± 13.80	309.91 ± 31.83	345.33 ± 35.27
牛磺酸	300	9	150.29 ± 20.26 <sup>1)</sup>	180.65 ± 28.52 <sup>2)</sup>	162.37 ± 32.90 <sup>2)</sup>
维生素	1.5 + 0.25 + 20	10	159.37 ± 30.26 <sup>2)</sup>	178.92 ± 26.90 <sup>2)</sup>	145.68 ± 24.36 <sup>2)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01。

表3 各组家兔血清TG,TC,MDA含量,SOD活性比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	时间/周	n	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	MDA/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>
空白	-	4	10	1.05 ± 0.13 <sup>1)</sup>	1.56 ± 0.11 <sup>1)</sup>	21.83 ± 7.32 <sup>2)</sup>	368.32 ± 25.14
		8	10	1.06 ± 0.09 <sup>1)</sup>	1.57 ± 0.12 <sup>1)</sup>	22.32 ± 6.02 <sup>2)</sup>	370.28 ± 23.46
模型	-	4	9	1.21 ± 0.03	1.74 ± 0.08	40.06 ± 9.03	311.58 ± 24.38
		8	8	1.41 ± 0.09	1.93 ± 0.14	45.27 ± 8.16	285.35 ± 26.30
牛磺酸	300	4	10	1.13 ± 0.10	1.58 ± 0.16 <sup>1)</sup>	28.27 ± 5.11 <sup>1)</sup>	406.69 ± 22.06 <sup>1)</sup>
		8	9	1.12 ± 0.11	1.71 ± 0.15 <sup>1)</sup>	24.36 ± 6.72 <sup>2)</sup>	423.28 ± 24.21 <sup>1)</sup>
维生素	1.5 + 0.25 + 20	4	10	1.08 ± 0.12 <sup>1)</sup>	1.59 ± 0.10 <sup>1)</sup>	25.24 ± 5.58 <sup>1)</sup>	416.16 ± 18.97 <sup>1)</sup>
		8	10	1.09 ± 0.12 <sup>1)</sup>	1.65 ± 0.18 <sup>1)</sup>	22.48 ± 7.44 <sup>1)</sup>	420.48 ± 21.56 <sup>1)</sup>

注:与模型组同时点比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**3.3 血清TC,TG,MDA,SOD变化** 牛磺酸和维生素组与模型组同期比较,TG,TC,MDA含量显著下降,SOD活性升高,两治疗组间比较差异不显著,见表3。

**3.4 腹主动脉超声检查** 实验4周时,空白组血管内膜线细、光滑、连续性好;模型组血管内膜欠光滑,边缘不整齐,有中等偏低回声团块(即软斑形成);牛磺酸和维生素干预组无明显改变。8周末,模型组血管腹主动脉内-中膜厚度(IMT)明显增厚( $P < 0.01$ ),有偏强回声团,斑块边界不清,腹主动脉血流峰值(Vp)显著增快( $P < 0.01$ )。牛磺酸和维生素干预组与模型比较IMT显著减小,显著减慢( $P < 0.05$ )。两治疗组间比较差异无显著性。

#### 4 讨论

AS是现代医学中最大的医学难题之一,由此而引起的致死率在中国乃至全世界都在直线上升。本实验Vit干预组血清Hey,MDA,ET,TXB<sub>2</sub>含量显著低于模型组,NO含量、SOD活力明显升高;血管超声显示内膜较光滑,内膜及中膜平滑肌细胞未见增生,与正常组比较无显著差异。提示叶酸,Vit B<sub>6</sub>,Vit B<sub>12</sub>可以有效地降低Hey水平,从而减轻血管内皮的损伤、血管平滑肌的增殖,阻止或延缓了AS的发生。

牛磺酸是一种含磺酸基的自由氨基酸,近年研究发现<sup>[6]</sup>,牛磺酸具有维持渗透压、稳定细胞膜、调节细胞钙稳定、清除自由基、抑制脂质过氧化等生物学效应。本研究结果显示,牛磺酸不仅抑制Hey诱导的呼吸链电子漏出及氧自由基生成<sup>[7]</sup>和脂质过氧化,降低MDA含量,增加SOD活力,拮抗Hey引起的氧化应激损伤;还可上调NO含量,降低ET,TXB<sub>2</sub>

水平,从而舒张血管,保护内皮细胞。牛磺酸作为Hey的生物拮抗剂,可不通过降低血浆Hey水平而直接拮抗Hey引起的血管病变和氧化应激损伤,从而发挥抗AS形成的作用。

综上所述,高蛋白饮食可诱发家兔HHcy,Hey升高可导致AS的发生。外源性补充叶酸,Vit B<sub>6</sub>,Vit B<sub>12</sub>加速Hey代谢,降低血浆Hey水平,减轻血管内皮的损伤;牛磺酸通过抑制Hey诱导的氧化应激,发挥抗AS形成的作用。更重要的是牛磺酸由蛋氨酸代谢产生,是Hey的生物拮抗剂,利用这一内源性拮抗Hey血管损伤保护剂,可能是防治HHcy所致心、脑血管疾病的新策略。

#### [参考文献]

- [1] 穆红,陈欣.亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变与心脑血管梗死发生的关系[J].国外临床医学生物化学与检验学分册,2005,26(3):145.
- [2] 刘娜,张书平,曹治宸,等.高同型半胱氨酸血症对老年人血管疾病的影响[J].临床荟萃,2003,18(19):1139.
- [3] 耿彬,常林,杜军保,等.防止高同型半胱氨酸血症的新策略[J].北京大学学报,2005,37(2):215.
- [4] 刘晓军.高同型半胱氨酸血症致动脉粥样硬化机制研究进展[J].肠外与肠内营养,2007,14(2):120.
- [5] 孟磊,高炜,赵春玉,等.高同型半胱氨酸血症引起家兔动脉硬化[J].北京大学学报,2001,33(6):536.
- [6] 石彦荣,唐朝枢.牛磺酸的跨膜细胞转运[J].国外医学·生理、病理科学与临床分册,2001,61:453.
- [7] 常林,赵晶,徐建兴,等.牛磺酸抗同型半胱氨酸诱导的线粒体呼吸链自由基生成和同型半胱氨酸抑制线粒体牛磺酸转运体[J].中国病理生理杂志,2004,20:1126.

[责任编辑 何伟]