

牛磺酸和锌对氟致神经系统损伤的拮抗作用

王国明¹, 陈俊荣¹, 李积胜²

(1 沧州医学高等专科学校, 河北 沧州 061004; 2 武警医学院, 天津 300162)

摘要: 研究表明, 长期高氟摄入对神经系统可产生一定的危害, 而牛磺酸和锌分别作为条件必需氨基酸和必需的微量元素, 在脑内的含量丰富, 作用广泛。许多研究证明牛磺酸和锌对神经系统具有营养和保护作用, 而这些作用与氟中毒引起的神经系统改变相拮抗。现对牛磺酸参与维持细胞的稳定性、抗氧化、学习记忆等多方面的作用以及锌对氟中毒导致神经系统脂质过氧化和 DNA损伤的拮抗作用做一综述。

关键词: 牛磺酸; 锌; 氟; 神经系统

中图分类号: O613.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2007)06-0399-03

Antagonistic effect of taurine and zinc on nervous system damage caused by fluorine

WANG Guom ing, CHEN Jun rong, LI Ji sheng

(1 Cangzhou High Medical School, Cangzhou 061004; 2 Armed Police Force's Medical College, Tianjin 300162)

Abstract: It is well known that long-term and high fluorine concentration exposure can produce some damage of nervous system. Taurine and zinc, as one of the essential amino acids and trace element respectively, are abundantly contained in brain and show extensive effect. Studies showed that taurine and zinc have nutritional and protective effect on nervous system and could resist the damage of nervous system caused by fluorine poisoning. This paper will make a brief review on the good effect of taurine on maintenance of cell stability, anti-oxidation, promotion of study and memory, and the antagonistic effect of zinc on lipid peroxidation and DNA damage of nervous system by fluorine poisoning.

Key words: Taurine; Zinc; Fluorine; Nervous system

研究表明, 长期高氟摄入对神经系统可产生一定的危害^[1]。进一步研究发现, 氟中毒对大鼠脑发育有显著影响^[2], 慢性氟中毒能显著地损伤小鼠的记忆力^[3], 并能引起其学习记忆相关脑区突触亚微结构的病理性改变^[4]。Vain等人研究还发现氟及氟化合物可引起脑的应激反应和抑制脑组织的抗氧化作用, 导致脑组织的过氧化性损伤^[5]。氟还通过抑制多种酶的活性^[6-8]和引起 G蛋白的激活作用等^[9]导致脑组织能量代谢、离子通道、神经递质以及第二信使系统的失调和紊乱。氟及其化合物还可明显抑制脑组织中核苷酸、蛋白质和氨基酸的合成或代谢^[10]。随着研究的深入, 慢性氟中毒对神经系统损伤机制虽未被阐明但已渐被认识, 人们正在探索一些行之有效的方法预防和治疗氟中毒对神经系统的损伤, 而且已经研究证实锌具有抗脂质过氧化作用^[11], 并已探讨了例如“硼锌”联用、“硒锌”联用对氟中毒致神经系统损伤的拮抗作用。研究发现牛磺酸具有参与维持细胞的稳定性、抗氧化、调节机体生长发育等多方面的作用^[12], 这恰与氟中毒引起的神经系统改变相拮抗, 但有关此方面研究的文献报道较少, 现将牛磺酸对神经系统的作用以及锌对氟致神经毒性的拮抗作用的研究现状总结如下, 希望能为防治氟的神经毒性作用提供新的思路和方法。

1 牛磺酸在人体的分布与作用

1.1 牛磺酸在体内的分布

牛磺酸 (taurine) 是一种含硫的 β 氨基酸, 由甲硫氨酸和半胱氨酸合成, 是自然界中惟一以游离状态存在的氨基酸。牛磺酸广泛分布于动物组织内, 绝大部分分布在细胞内, 特别是在神经系统内含量更高。在中枢神经系统中牛磺酸含量仅次于谷氨酸, 是哺乳动物神经系统一种重要的游离氨基酸, 具有广泛的生物学活性。

1.2 牛磺酸对神经系统的作用

1.2.1 营养作用 大量研究表明, 牛磺酸在动物的大脑皮层、小脑及嗅球等区域含量相当丰富^[13]。中枢神经系统中的各类细胞均含有牛磺酸, 其中神经胶质细胞和突触系统中牛磺酸的含量最为丰富, 大多数哺乳动物妊娠后期胎儿脑组织中牛磺酸的含量明显增加, 生后逐渐下降, 至断奶时接近成人水平, 提示牛磺酸与脑的发育有着密切的关系。Jone等报道牛磺酸的添加能促进早产儿脑干听觉系统的成熟, 这与 Tyson对低体重早产儿的牛磺酸分组双盲试验研究报道一致。进一步研究发现, 牛磺酸可促进脑细胞 DAN RNA的合成, 增加膜的磷脂酰乙醇胺含量和脑细胞对蛋白质的利用率, 从而促进脑细胞尤其是海马细胞结构和功能的发育^[14], 说明牛磺酸可通过提高蛋白质的利用率来促进生长。此外, 牛磺酸对人大脑神经细胞的增殖、分化、成熟和存活过程具有明显的促进作用, 而且呈一定的剂量-反应关系, 牛磺酸缺乏将导致大脑神经细胞的绝对数量减少, 分化过程受到不利影响, 进而影响整个大脑的发育水平^[15]。缺乏牛磺酸的仔鼠脑重量、脑细胞容积均达不到正常水平^[16]。

1.2.2 保护作用 Novoselova等^[17]用牛磺酸衍生物所作的实

收稿日期: 2007-05-08 修回日期: 2007-07-30

作者简介: 王国明 (1981-), 男, 助教, 研究方向: 药理。

验表明,牛磺酸对神经的保护作用是通过防止脂质过氧化状态实现的。牛磺酸的前体(如半胱氨酸、亚牛磺酸)具有抗氧化作用。研究表明,中性粒细胞中的牛磺酸能与呼吸爆发生成的次氯酸形成稳定的氯胺,减少自由基的生成,并防止细胞自溶。无血清培养液培养的淋巴母细胞,加入牛磺酸可避免加入 ViC引起的细胞溶解。金黄地鼠预先饮用含牛磺酸的水,则可避免吸入二氧化氮气体引起的毛细支气管上皮细胞变平、纤毛脱落及腺体细胞分泌颗粒减少等损伤,这些资料都有力地证明了牛磺酸有抗氧化作用。邱服斌等^[18]实验发现,随着牛磺酸摄入量的增加,大鼠脑组织中 NO₂⁻、ACHE水平增高,5-HIAA水平降低,提示牛磺酸可通过对 NO₂⁻合成的影响而发挥其对神经系统的保护作用。

1.2.3 牛磺酸与学习记忆的关系 有研究表明,脑β-内啡肽(AVP)及精氨酸加压素(β-EP)等可参与记忆调节系统,影响学习记忆的获得、巩固和再现等不同阶段。沈芳兰等研究结果显示,补充牛磺酸大鼠海马与大脑皮层的β-EP和AVP含量均增高。由此推测牛磺酸可通过上述作用参与学习记忆能力的调节^[19]。牛磺酸还可诱导大鼠脑神经细胞c-fos基因快速表达,合成Fos蛋白,而Fos蛋白是真核细胞的调控因子,c-fos基因表达的Fos蛋白的功能,对神经生理功能的维持、细胞的存活是必需的。同时c-fos基因表达和Fos蛋白的生物合成对于易化学习记忆过程至关重要,缺乏牛磺酸的仔鼠其学习记忆能力降低^[16]。提示牛磺酸可通过提高蛋白质的利用率来促进智力发育。Sarnisaar对小脑皮层膜受体NMDA(N-甲基-D天门冬氨酸受体)上PCB(Phencyclidine binding site)与TCP(N-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]-3H-piperidine)结合形成的复合体离子通道进行研究,发现牛磺酸与β-丙氨酸能刺激TCP与PCB的结合,牛磺酸与β-丙氨酸这些抑制性神经递质对发育中的动物大脑皮质膜NMDA受体上结合位点进行修饰,这在调节兴奋性氨基酸的功能方面发挥着重要作用。此外,牛磺酸还可通过影响ACHE的合成等多种渠道来影响学习记忆功能。

2 锌在人体的分布与作用

2.1 锌在体内的分布

锌是脑内除钙镁外含量最丰富的阳离子,在脑的分布不均一,小脑、海马、视网膜和松果体中浓度最高,是机体必需的微量元素,其作用广泛。

2.2 锌对人体的作用

2.2.1 抗脂质过氧化作用 脂质过氧化作用被普遍认为是氟中毒的重要机制之一^[20],脑是脂质过氧化最易发生的部位,因而是氟中毒时最易受损的器官。锌可使肠道及体内结合态氟增加而游离态氟减少,从而减少氟的吸收^[21]。同时锌作为金属酶的组成成分,能与细胞膜上类脂质中的磷酸根和蛋白质中的巯基结合,保护细胞膜的完整性,从而阻止脂质过氧化及巯基氧化^[11]。超氧化物歧化酶(SOD)是机体重要的抗氧化酶,研究发现氟可引起动物血清Zn含量明显下降^[22],导致机体缺锌,锌缺乏时SOD活性降低,抗氧化作用减弱,自由基生成增加,而锌对SOD的结构起稳定作用,从而减少由

于脂质过氧化而造成的自由基的损害。但正常人摄入锌则可抑制SOD活性,降低抗氧化功能,机体只有锌适宜时,SOD才会以最大活性发挥生物学效应,使机体内环境趋于稳定。

2.2.2 对氟致脑细胞DNA损伤的拮抗作用 陈军等^[23]研究发现氟染毒可使大鼠大脑皮层神经细胞DNA受到明显损伤,而锌对DNA的损伤有保护作用。目前已经发现的4种核酸内切酶中DNAase₂₁、NuC₂₁及NuC₂₁₈均可受到锌的抑制,当细胞内钙离子浓度升高时,锌对细胞内DNAase的抑制作用减弱。作为DNA聚合酶和RNA聚合酶的必需成分,锌能够稳定其结构,在一定范围内有利于修复损伤^[24]。此外,细胞内有多种酶的活性依赖锌的存在,锌可稳定某些酶的结构,调节其活性。其次,锌在体内可诱导金属硫蛋白(MT)表达增加,而MT是机体内重要的抗氧化剂,能够保护DNA免受自由基的攻击。锌以上两方面的作用对于氟致细胞内酶结构或活性异常改变而引起DNA损伤具有积极意义。

综上所述,无论是从拮抗氟中毒对神经系统所致的脂质过氧化还是DNA损伤角度,对接触氟的机体补充一定剂量锌是必要的。而同时牛磺酸对维持细胞的稳定性、抗氧化、调节机体生长发育、学习记忆等多方面的作用也恰与氟中毒引起的神经系统改变相拮抗。基于上述原因,在研究防治氟对神经系统毒性损伤时,可以考虑联合应用牛磺酸和锌来达到治疗目的。

参考文献:

- [1] 谭郁彬. 氟对机体代谢及各系统的影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 1994, 9(4): 230.
- [2] Mullerix P, Pamele KD, Ann S, et al. Neurotoxicity of sodium fluoride in rat [J]. Neurotoxicology and teratology, 1995, 17(2): 169.
- [3] 章子贵. 慢性氟中毒对小鼠学习记忆行为和运动耐力的影响 [J]. 中国公共卫生, 1999, 15(3): 186.
- [4] 章子贵. 氟中毒对小鼠学习记忆相关脑区突触结构的影响 [J]. 卫生研究, 1999, 28(4): 210.
- [5] Vanim L, Reddy K P. Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice [J]. Fluoride, 2000, 33(1): 17-26.
- [6] Guan Z Z, Wang Y N, Xiao K Q, et al. Influence of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain [J]. Neurotoxicol Teratol, 1998, 20(5): 537-542.
- [7] Chinnoy N J, Walimbe A S, Vyas H A, et al. Transient and reversible fluoride toxicity in some soft tissue of female mice [J]. Fluoride, 1994, 27(4): 205-214.
- [8] Chinnoy N J, Narayana M V, Datta V, et al. Amelioration of fluoride toxicity in some accessory reproduction glands and spermatozoa of rat [J]. Fluoride, 1995, 28(2): 75-86.
- [9] Spittle B. Fluoride and Intelligence [J]. Fluoride, 2002, 33(2): 49-52.
- [10] Shashi A, Singh J P, Thapar S P. Effect of long term administration of fluoride on levels of protein, free amino acids and RNA in rabbit brain [J]. Fluoride, 1978, 11(3): 125-129.
- [11] 付可为, 刘晓雁, 汤端琦, 等. 氟对鸡胚软骨细胞毒性作用及锌拮抗作用的研究 [J]. 中国地方病学杂志, 1994, 9(6): 324-325.

(下转第 403 页)

触史者 91例), 有效率 45.16%, 并见有效者骨髓中红系比例 > 0.26 无效者骨髓中淋巴细胞比例 > 0.46 陈甦生等^[7] 使用糖皮质激素治疗 12例苯中毒再障, 认为对苯中毒无论是其直接毒性还是免疫作用, 应用糖皮质激素治疗均有益处, 特别是对重度苯中毒有出血倾向的患者尤为有益。治疗剂量为强地松 60 mg qd 轻、中度苯中毒疗程 20 d 重度苯中毒疗程 30 d 随后逐渐减量, 开始减量至停用不少于 30 d

1.4 大剂量免疫球蛋白 (HD-IVG)

近些年来应用 HD-IVG 静脉滴注治疗免疫性疾病, 如免疫性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮伴严重血小板减少等获得成功, 推测其治疗机制可能是 IVG 可封闭抑制性 T 淋巴细胞, 恢复 CD₄/CD₈ 比值, 与 IFN- γ 等一类淋巴因子结合, 以减轻对造血干细胞的免疫抑制作用。临床研究见单用 IVG 治疗 SAA 疗效不及 AIG/AIG 和 CSA 因此不宜作为首选治疗药物, 主要用于 SAA 伴严重感染, 或同时有肝、肾功能损害而暂无条件应用免疫抑制剂者。IVG 还特别适合于 SAA 伴严重血小板减少, 可迅速提高血小板水平, 使患者度过危险期。常用剂量为每天 0.4 g/kg \times 5 d 或 1.0 g/kg \times 2 d 为维持疗效, 常需间断反复应用。不良反应较少, 主要有过敏反应、溶血反应、病毒感染、肾脏损害及无菌性脑膜炎等, 其中某些不良反应随着工艺改革是可以预防的。李丽敏等^[16] 报道使用丙种球蛋白、G-CSF、EPQ、地塞米松、雄激素联合治疗苯中毒 4 例, 其中 2 例为 SAA 丙种球蛋白采用小剂量疗法, 0.25 g/d 连用 5 d 取得满意疗效。

2 存在的问题

随着再障治疗的进展, 引入免疫抑制剂治疗苯中毒再障已取得一些疗效和经验, 同时也促进了苯中毒再障发病机制的深入研究。但再生障碍性贫血是具有特异质的, 至今仍是治疗难度大、疗程长的一类疾病。在治疗上苯中毒再障是否完全等同于原发性再障还有待探讨。免疫抑制剂在苯中毒再障中治疗的确切疗效尚缺乏一些多中心的、统一设计的前瞻性研究资料, 特别是对苯中毒再障的分型治疗、联用免疫抑制剂的指征以及疗效预测指标等都有待进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] 孙琬玲, 张茂宏. 慢性苯中毒再生障碍性贫血 16 例临床分析 [J]. 临床内科杂志, 2006 23 (1): 41-43.
- [2] 王沁馨, 刘国卿. 再生障碍性贫血的发病机制与临床治疗的研究进展 [J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2000 21 (1): 30-32.
- [3] 郝凤桐. 环孢霉素 A 与十一酸睾酮联合治疗慢性重度苯中毒 11 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003 21 (6): 474-475.
- [4] 沈丹, 尹衍玲. 苯致再生障碍性贫血的救治体会 [J]. 中国工业医学杂志, 2000 13 (2): 99-100.
- [5] 景传红. 苯中毒性再生障碍性贫血 48 例临床观察 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2002 15 (1): 61-62.
- [6] 杨云芳. 苯中毒致再生障碍性贫血 46 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003 21 (3): 238.
- [7] 陈甦生. 苯中毒致再生障碍性贫血 13 例分析 [J]. 中国职业医学, 2002 29 (6): 34-35.
- [8] 叶玲丽, 胡理明. 慢性苯中毒与非慢性苯中毒再生障碍性贫血骨髓象比较分析 [J]. 实用医学杂志, 2002 18 (5): 478.
- [9] 汤孝优. 有苯接触史的急性再生障碍性贫血 39 例临床分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2005 25 (4): 366-367.
- [10] 潘敬新. 42 例苯中毒致严重再生障碍性贫血患者的临床特征 [J]. 中华血液学杂志, 1995 16 (8): 411-413.
- [11] 张凯竟. 35 例慢性重度苯中毒致再生障碍性贫血的临床特点 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2002 20 (3): 218-219.
- [12] 陈赛, 张凯竟. 苯中毒性再生障碍性贫血患者免疫细胞及免疫相关因子的检测 [J]. 现代实用医学, 2006 18 (1): 18-20.
- [13] 孙琬玲. 再生障碍性贫血免疫抑制治疗疗效预测 [J]. 临床内科杂志, 2004 21 (6): 383-385.
- [14] 阮春慧. 大剂量甲基泼尼龙治疗苯中毒急性再生障碍性贫血 18 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000 18 (6): 370-371.
- [15] 肖青. 再生障碍性贫血 276 例临床分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2005 15 (23): 3602-3604.
- [16] 李丽敏, 张建梅. 丙种球蛋白、G-CSF、EPQ、地塞米松、雄激素联合治疗苯中毒 4 例报告 [J]. 伤残医学杂志, 2003 11 (2): 46-47.

(上接第 400 页)

- [12] Redmond H P, Stapleton P P, Neary P, et al. Immunonutrition: the role of taurine [J]. *Nutrition* 1998 14: 599.
- [13] Ha S. Antisera against taurine: Quantitative characterization of the antibody specificity and its application to immunohistochemical study in the rat brain [J]. *J Neurosci Res* 1988 18: 626-631.
- [14] Crawford M A. The role of essential fatty acids in neural development in implications for perinatal nutrition [J]. *Am J Clin Nutr* 1993 57: 703S.
- [15] 韩晓滨. 牛磺酸对人脑神经细胞增殖、分化影响的研究 [J]. *生理科学进展*, 1992 23: 339-342.
- [16] Azmaiek L. Molecular biology of taurine in cerebellar neurons [J]. *J Neurosci Res* 1993 34: 377-381.
- [17] Novoselova N Y, Sapronov N S, Fedotova Y O, et al. The effect of taurine derivative on lipid peroxidation and intrahemispheric asymmetry of phospholipids from the brain synaptosomes in rats after immobili-

zation stress [J]. *Adv Exp Med Biol* 2000 483: 313-319.

- [18] 邱服斌. 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.
- [19] 沈芳兰, 陈蕾, 张秀珍, 等. 牛磺酸对大鼠脑内 β -内啡肽及精氨酸加压素含量的影响 [J]. *营养学报*, 1995 17 (1): 69-71.
- [20] 官志中, 杨沛施. 氟中毒大鼠血清和红细胞中脂质过氧化物水平及抗氧化物含量变化 [J]. *中国地方病学杂志*, 1990 9 (1): 426.
- [21] 白雪涛, 包克光. 锌锰钼对大鼠小肠吸收的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 1996 15 (4): 205-207.
- [22] 陈军, 陈学敏. 氟致大鼠脑细胞 DNA 损伤及硒锌对氟的拮抗作用研究 [J]. *中国公共卫生*, 2002 18 (7): 774-775.
- [23] 岑小波, 王瑞淑. 锌在细胞凋亡中的调控作用及其分子机制 [J]. *国外医学卫生学分册*, 1999 26 (1): 22-25.
- [24] Valee B L, Auld D S. Zinc coordination function and structure of zinc enzymes and other proteins [J]. *Biochemistry* 1990 29: 5647-5659.