

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.22.045

# 胍丁胺器官保护作用的研究进展\*

李冲综述,陈涛<sup>△</sup>审校

(遵义医学院附属医院重症医学科,贵州遵义 563003)

[关键词] 胍丁胺;器官保护;诱导型一氧化氮合酶;N-甲基-D-天冬氨酸

[中图分类号] R453.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)22-3143-03

胍丁胺作为一种内源性阳离子聚胺,可作用于哺乳动物体内神经递质系统,同时参与一氧化氮的合成及天冬氨酸、聚胺的代谢,在机体病理生理活动和细胞修复机制中扮演着重要角色。在其广泛的生物活性作用中,胍丁胺的器官保护作用已在越来越多的动物模型实验中得到证实,因此胍丁胺被视为很有前途的临床常见器质性疾病的治疗剂之一。

## 1 胍丁胺

胍丁胺是 L-精氨酸(L-arginine)被精氨酸脱羧酶(arginine decarboxylase, ADC)脱羧后生成的一种内源性阳离子聚胺<sup>[1]</sup>,其被发现广泛存在于细菌、植物、无脊柱动物和哺乳动物体内。胍丁胺在哺乳动物体内几乎所有的器官中呈器官特异性分布,大鼠模型实验发现胍丁胺在其胃内浓度最高,其次是主动脉、大小肠和脾脏等器官,胍丁胺也可分布于血管平滑肌和内皮细胞中,同时其在血浆的浓度与儿茶酚胺相似<sup>[2]</sup>。

胍丁胺作为一种内源性神经调质和聚胺浓度的调节器作用于体内各种不同的酶参与的聚胺途径,维持体内聚胺平衡。它也能作为内源性调节物质抑制体内所有一氧化氮合酶(NOS)的亚型并参与调节一氧化氮的生成,尤其是胍丁胺不可逆性抑制内皮细胞的 NOS 和抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性及合成<sup>[3]</sup>,对一氧化氮诱导形成的缺血性脑损伤有神经保护作用。因此,胍丁胺可作用于哺乳动物体内多个分子靶点,包括神经递质系统、一氧化氮合成和聚胺代谢,在其病理生理活动和细胞修复机制中扮演着重要角色<sup>[4]</sup>。同时胍丁胺也可作为 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断剂通过影响钙的内环境稳定调节心脏、大脑、血管系统的各种功能<sup>[5]</sup>。研究人员已通过大量的实验数据证明胍丁胺参与一系列常见疾病的治疗,包括糖尿病、创伤、神经退行性疾病、阿片类药物成瘾、情绪障碍等<sup>[6]</sup>。

## 2 胍丁胺的器官保护作用

研究表明胍丁胺具有广泛的器官保护作用,包括神经系统、肺脏、肝脏、胃肠道和视网膜等重要器官等,这种器官保护作用已在越来越多的动物模型实验中得到证实。

在生理情况下,脑组织中胍丁胺合成物的含量很少,然而在大脑发育时期或脑缺血损伤后,其合成会大大增加,此外胍丁胺可作为二磷酸腺苷核糖受体干扰第二信使途径,抑制二磷酸腺苷核糖基化蛋白生成,由于这些特点,胍丁胺被认为具有创伤后神经保护作用。同时已有越来越多的临床研究表明外源性胍丁胺对帕金森症、阿尔茨海默症及创伤性脑损伤相关性的癫痫等疾病有治疗作用<sup>[7]</sup>。Kim 等<sup>[8]</sup>在大鼠模型实验中发

现胍丁胺可以减轻糖尿病大鼠的缺血性脑损伤,实验中发现胍丁胺治疗后可改善糖尿病大鼠脑缺血的再灌注 24、72 h 后的神经行为活动和运动功能,包括明显降低炎症细胞因子、高迁移率族蛋白 B 及 TLR2、TLR4 的表达,其进一步研究发现胍丁胺对缺血性脑保护作用与缺血后神经元的炎症级联反应调节相关。同时 Ahn 等<sup>[9]</sup>在短暂时脑缺血小鼠模型实验中,通过 MR 动态增强成像的检测方法发现胍丁胺可维持小鼠体内血脑屏障稳态,因此推断这种特性与其缺血性脑保护作用相关。在大脑缺血性炎症中,受损脑组织可分泌多种细胞因子和趋化蛋白,其中白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 是最常见的促炎细胞因子。Song 等<sup>[10]</sup>在动物实验中发现,胍丁胺在脂多糖(LPS)诱导的轻度炎症反应中可通过依赖 P53 蛋白方式调节 P21 蛋白的表达来抑制 IL-1 $\beta$ 诱导的 TLX 转录因子的表达,从而诱导神经前体细胞(NPCs)向神经干细胞的分化,其中 NPCs 的分化在炎症反应中对神经细胞和脑组织具有重要保护作用。胍丁胺治疗组模型的生存率提高也与 PI3K 信号传导途径相关。研究还发现胍丁胺作为一种具有神经细胞保护作用的聚胺,可以调节细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的活性,同时诱导和脑室下区源性神经干细胞的分化。Park 等<sup>[11]</sup>也提出胍丁胺可提高脊髓损伤(SCI)中神经胶质细胞的存活率,同时促进髓鞘再生,减少胶质瘢痕的形成,这些作用与胍丁胺治疗下的神经元中骨形态发生蛋白-2/4/7(BMP-2/4/7)的差异性表达及少突胶质细胞、星形胶质细胞相关。Ahn 等<sup>[12]</sup>发现,胍丁胺也可减轻 LPS 所致的小神经胶质细胞损害。因此胍丁胺已被视为很有前途的神经炎症疾病的治疗药剂。

胍丁胺的这种神经保护机制仍在进一步研究中。Sezer 等<sup>[13]</sup>在周围神经损伤大鼠模型实验中发现,包括沃勒变性、轴突再生/增长的周围神经再生过程是由巨噬细胞及雪旺细胞参与的创伤后退化轴突及髓鞘的自我毁灭模式的细胞分子过程,炎症介质分子包括细胞因子、转录因子、补体系统、花生四烯酸代谢物均参与上述的调节。而作为 iNOS 抑制剂和选择性 NMDAR 拮抗剂的胍丁胺被证实可减少轴突的变形、水肿,这种效应归于它的天冬氨酸、一氧化氮的生成阻断效应,从而阻碍其过氧化反应发生,进而减少细胞凋亡,维持细胞正常生理功能。同时有学者<sup>[14-15]</sup>在动物实验中,通过实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)组与胍丁胺治疗组的预后对比提出假设,胍丁胺可透过血脑屏障对自身免疫性脑脊髓炎的脑组织起保护作用,因此可被视为多发性硬化症的潜在治疗策略。Kim 等<sup>[16]</sup>也提出胍丁胺对创伤性脑损伤引起的细胞坏死、血脑屏

\* 基金项目:创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放基金项目(SKLF201507)。 作者简介:李冲(1989-),硕士,主要从事脓毒症研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: cyszy@126.com。

障破坏和脑水肿具有神经保护作用,这种保护机制包括抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs),水通道蛋白(AQP)1、4 和 9 的磷酸化表达,同时促进核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)核移位。

胍丁胺在神经系统之外也存在着较广泛的器官保护作用。Li 等<sup>[17]</sup>在酵母多糖诱导急性肺损伤小鼠模型组和胍丁胺治疗组的对比实验中,通过肺组织的病理评分、湿/干质量比、髓过氧化物酶活性等指标检测证实了胍丁胺对急性肺损伤的治疗缓解作用,实验结果表明经胍丁胺治疗后可显著降低中性粒细胞浸润及肺泡毛细血管内皮通透性的损伤,同时肺和支气管肺泡灌洗液内肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量及活性降低,并伴随着肺组织 iNOS 的表达降低,此外胍丁胺可通过抑制 I $\kappa$ B 的磷酸化和降解并阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活过程,共同发挥对急性肺损伤的保护作用。目前研究认为一氧化氮的生成参与介导二氧化硅诱发性肺纤维化的形成,作为一种活性自由基,一氧化碳不仅可导致肺实质组织损伤,也可结合超氧化物形成高活性有毒物质过氧亚硝酸盐而引起广泛的肺组织细胞毒性。El-Agamy 等<sup>[18]</sup>在动物模型实验中,通过湿/干质量比、蛋白质含量和支气管肺泡灌洗液中炎性细胞数量等指标测定证实了胍丁胺可减轻二氧化硅诱发性肺纤维化的炎症反应,实验发现胍丁胺具有抗纤维化作用主要是因为它减少了肺脏中羟脯氨酸的总量,此外胍丁胺还可显著增加超氧化物歧化酶含量、显著降低谷胱甘肽活性及肺脏中丙二醛的含量,同时减少二氧化硅诱导产生过剩的亚硝酸盐/硝酸盐及 TNF- $\alpha$ 。上述实验结果均提示胍丁胺可能是一个潜在的治疗急性慢性肺损伤的安全有效方法。

El-Agamy 等<sup>[19]</sup>在对爆发性肝衰竭的研究中发现,作为 iNOS 抑制剂的胍丁胺在 D-半乳糖胺和 LPS 联合诱导的肝衰竭小鼠模型中可以显著减轻肝脏的病理生理变化,减少肝脏的坏死和炎症,实验结果表明胍丁胺抑制了血清转氨酶和碱性磷酸酶(ALP)的生成,同时显著降低氧化应激反应和增强抗氧化酶的活性,更重要的是胍丁胺减少一氧化氮和促炎细胞因子,即 TNF- $\alpha$  的生成。有学者<sup>[20-21]</sup>在对创伤小鼠模型实验中,也发现胍丁胺可明显改善创伤诱导的免疫抑制、减轻创伤小鼠的过度炎症反应及保护重要器官(肝脏)的功能,实验证实经胍丁胺治疗后能明显抑制创伤诱导的血清和肝组织炎症因子,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  含量的升高,同时明显减少创伤后血清的血清天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)及乳酸脱氢酶(LDH)的活性丧失,并显著增强创伤后刀豆蛋白 A(Co-nA)刺激脾细胞增殖及分泌干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和 IL-2 的能力。

据报道,胍丁胺也可对不同器官包括大脑、胃黏膜、视网膜的缺血再灌注损伤均具有保护作用。Al Masri 等<sup>[2]</sup>在大鼠实验中,通过 EB 染色、检测血管生成素-1(Ang-1)、血管生成素-2(Ang-2)蛋白表达和血管内皮生长因子(VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)胃内浓度的方法验证了胍丁胺可通过降低胃黏膜血管通透性和炎性渗出对缺血再灌注性胃损伤具有保护作用,这种作用机制可能由蛋白激酶/磷脂酰肌醇 3 激酶(Akt/PI3K)信号通路介导,研究发现 Akt/PI3K 抑制剂可中断胍丁胺保护作用的事实即可提供间接证据。有研究<sup>[22]</sup>认为,在葡萄糖所致损伤的视网膜米勒细胞中,胍丁胺可以通过降低 LDH 的活性,减少 TNF- $\alpha$  的表达,调节凋亡相关性 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达,抑制细胞外信号调节激酶(ERK)、氨基末端激酶(JNK)、p38 蛋白的磷酸化的作用机制提高该细胞的存活

率。上述的抗炎、抗凋亡机制及对 MAPK 信号传导的失活效应即对视网膜米勒细胞起保护作用,同时研究还发现上述保护作用也可能与胍丁胺对 NMDA 的抑制活性相关。

### 3 展 望

胍丁胺作为一种内源性阳离子聚胺,其广泛的生物活性作用已越来越受到国内外学者的重视,尤其是其在哺乳动物重要器官保护方面的作用。但这种器官保护作用机制仍有许多问题尚未清楚,因此进一步阐明这种作用机制也将会为其在临床器质性疾病的早期治疗中开辟新的途径。

### 参考文献

- [1] Popolo A, Adesso S, Pinto A, et al. L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(10): 2271-2286.
- [2] Al Masri AA, El Eter E. Agmatine induces gastric protection against ischemic injury by reducing vascular permeability in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(18): 2188-2196.
- [3] El-Awady MS, Suddek GM. Agmatine ameliorates atherosclerosis progression and endothelial dysfunction in high cholesterol-fed rabbits[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(6): 835-843.
- [4] Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation[J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(17/18): 880-893.
- [5] Neis VB, Moretti M, Manosso LM, et al. Agmatine enhances antidepressant potency of MK-801 and conventional antidepressants in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 130(1): 9-14.
- [6] Kotagale NR, Chopde CT, Umekar MJ, et al. Chronic agmatine treatment prevents behavioral manifestations of nicotine withdrawal in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754(2): 190-198.
- [7] Moretti M, Matheus FC, De Oliveira PA, et al. Role of agmatine in neurodegenerative diseases and epilepsy[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2014(6): 341-359.
- [8] Kim JM, Lee JE, Cheon SY, et al. The Anti-inflammatory Effects of Agmatine on Transient Focal Cerebral Ischemia in Diabetic Rats[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(3): 203-213.
- [9] Ahn SS, Kim SH, Lee JE, et al. Effects of agmatine on blood-brain barrier stabilization assessed by permeability MRI in a rat model of transient cerebral ischemia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(2): 283-288.
- [10] Song J, Kumar BK, Kang S, et al. The effect of agmatine on expression of IL-1 $\beta$  and TLX which promotes neuronal differentiation in Lipopolysaccharide-Treated neural progenitors[J]. *Exp Neurobiol*, 2013, 22(4): 268-276.
- [11] Park YM, Lee WT, Bokara KK, et al. The multifaceted effects of agmatine on functional recovery after spinal cord injury through Modulations of BMP-2/4/7 expressions in neurons and glial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8

- (1):e53911.
- [12] Ahn SK, Hong S, Park YM, et al. Protective effects of agmatine on lipopolysaccharide-injured microglia and inducible nitric oxide synthase activity[J]. *Life Sci*, 2012, 91(25/26):1345-1350.
- [13] Sezer A, Guclu B, Kazanci B, et al. Neuroprotective effects of agmatine in experimental peripheral nerve injury in rats; a prospective randomized and placebo-controlled trial[J]. *Turk Neurosurg*, 2014, 24(2):196-201.
- [14] Ninkovic M, Stevanovic I, Stojanovic I, et al. The use of agmatine provides the new insight in an experimental model of multiple sclerosis[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(8):1719-1727.
- [15] Stevanovic I, Ninkovic M, Stojanovic I, et al. Beneficial effect of agmatine in the acute phase of experimental autoimmune encephalomyelitis in iNOS<sup>-/-</sup> knockout mice[J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(2):309-318.
- [16] Kim JY, Lee YW, Kim JH, et al. Agmatine attenuates brain edema and apoptotic cell death after traumatic brain injury[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(7):943-952.
- [17] Li X, Liu Z, Jin H, et al. Agmatine protects against zymosan-induced acute lung injury in mice by inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory response[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2014:583736.
- [18] El-Agamy DS, Sharawy MH, Ammar EM. Agmatine attenuates silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(6):650-660.
- [19] El-Agamy DS, Makled MN, Gamil NM. Protective effects of agmatine against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice[J]. *Inflammopharmacology*, 2014, 22(3):187-194.
- [20] 李炫飞, 范霞, 郑志华, 等. 胍丁胺对脂多糖诱导急性肝损伤的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(12):720-724.
- [21] Liu Z, Hou F, Jin H, et al. Effects of agmatine on excessive inflammatory reaction and proliferation of splenic cells in mice with trauma[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2015, 27(2):110-114.
- [22] Han N, Yu L, Song Z, et al. Agmatine protects Müller cells from high-concentration glucose-induced cell damage via N-methyl-D-aspartic acid receptor inhibition[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1098-1106.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.22.046

(收稿日期:2016-02-22 修回日期:2016-03-29)

## 儿童脑积水外科治疗进展\*

汪迪飞 综述, 翟 瑄<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经外科 400014)

[关键词] 脑积水; 神经内窥镜检查; 第三脑室; 脑室-腹腔分流术; 神经内镜第三脑室底造瘘术; 儿童

[中图分类号] R726.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)22-3145-03

脑积水是小儿神经外科常见疾病之一,在临床表现上有其自身特点。儿童脑积水的治疗主要依靠外科手术,临床应用最多的是脑室-腹腔分流术和神经内镜第三脑室底造瘘术。脑室-腹腔分流术是最常用的术式,但术后并发症较多。神经内镜第三脑室底造瘘术对非交通性脑积水有良好疗效,也是分流术失败患儿的另一选择。本文就儿童脑积水手术治疗方法及其并发症处理的最新研究进展作一综述。

### 1 儿童脑积水特点

儿童脑积水的病因以先天性为主,约占先天性神经系统发育畸形的 1/3。也可继发于脑室内出血、脑肿瘤、Dandy-Walker 畸形、Chiari 畸形、中枢系统感染、脑外伤等疾病。有资料显示,儿童脑积水发病率约为 1/1 000<sup>[1]</sup>。临床表现上,由于患儿颅骨骨缝及前囟未闭合而导致高颅压症状不明显,2 岁以内的患儿以头围异常增大、前囟饱满、头皮静脉怒张等体征为主要表现<sup>[2]</sup>。

### 2 儿童脑积水的外科治疗

2.1 脑室-腹腔分流术 历史上,脑积水的治疗始于对脑脊液

整体流动模型深入的探索。20 世纪早期已开始尝试人为设置旁路,以绕开脑脊液通路阻塞的部位,方法为开放性的颅骨切开术或是通过简陋神经内镜减少脑脊液的产生,取得了一些成效,但病死率很高<sup>[3]</sup>。随着硅胶管和早期活瓣装置的出现,治疗的方法开始趋向用脑脊液分流的机械瓣膜导管。如今,脑脊液分流术已成为了脑积水的标准治疗方法,适用于各种类型脑积水的临床治疗。最常见的脑脊液分流转移类型是从脑室至腹腔,即脑室-腹腔分流术(ventriculo-peritoneal shunt, VPS);亦有向其他远端部位的分流选择,如引流至右心房和胸腔。分流术一般要使用自头部至腹部皮下走行的带有活瓣的硅胶导管,压力差或流量-调节活瓣装置经常与抗虹吸或重力装置联合使用,用于防止姿势相关性虹吸作用引起的脑脊液引流过度。自 1952 年 Nulsen 和 Spitz 报道了应用弹簧和不锈钢球阀制造的分流装置进行脑室颈静脉分流术后,脑积水的治疗发生了革命性的变化。其中可调压分流管的应用是脑积水治疗上一个提高,尤其是对于儿童单纯性脑积水的治疗效果提升明显。可调压式分流管有自身的优势,其压力选择范围较大且能

\* 基金项目:重庆市自然科学基金重点项目(cstc2015jcyjB0226);重庆市卫计委课题(2009-2-264)。 作者简介:汪迪飞(1993-),硕士,主要从事神经外科工作。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: zhaixuan@163.com。