甜菜碱的生理功能与药物活性

刘燕燕¹,曾新安¹,朱思明¹,孙卫东²

(1. 华南理工大学轻工与食品学院,广东 广州 510640)(2. 广西大学糖业科学技术研究所,广西 南宁 530004) 摘要;综述了甜菜碱的生理功能和药物活性,包括甜菜碱作甲基供体参与蛋氨酸循环和作为渗透调节调节高渗状态下的细胞反应,以及甜菜碱对心血管类、神经类、肝脏类和高半胱氨酸尿症类等疾病的药物活性。这为甜菜碱用作饲料添加剂和人类疾病治疗的备选药物提供了依据,有助于甜菜碱应用范围的拓展。

关键词: 甜菜碱; 生理功能; 药物活性

中图分类号: TS201.2; 文献标识码: A; 文章篇号:1673-9078(2008)01-0096-05

Physiological Functions and Pharmacological Activities of Betaine

LIU Yan-yan¹, ZENG Xin-an¹, ZHU Si-ming¹, SUN Wei-dong²

(1.College of Light industry and Food science, South China University of Technology, Guanghzou 510640, China) (2.Institute of Sugar Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China)

Abstract: The physiological functions and pharmacological activities of betaine were reviewed in this paper. Betaine could be used as a methyl donor for methionine metabolism and osmosis-regulator for cell response under hypertonic stress. It also showed pharmacological activities towards the diseases of heart, nerve and liver, and hyperhemicysteinuria. The functions and activities of betaine provided a basis for the application of netaine as vessel additives and human drug candidate.

Key words: betaine; physiological function; pharmacological activity

甜菜碱(三甲氨基乙内酯)分子式为(CH₃)₃N CH₂COO-, 其结构式如图 1 所示, 无强吸湿性, 无毒, 物化性质稳定, 耐高温 (200 ℃), 广泛分布于自然界。 甜菜碱在动物体中能够参与甲基循环, 可以作为营养饲料添加剂部分代替甲硫氨酸, 降低饲料的生产成本。同时, 甜菜碱对人体心血管类、神经类、肝脏类和高半胱氨酸尿症等疾病有一定的治疗作用, 可以作为备选药物使用。近几年有关甜菜碱的生理药理研究的报道较多, 为明确相关研究动态, 本文综述了甜菜碱在动物体中的代谢规律和在人体中的药理作用研究进展, 具有新颖性、资料性和导向性。

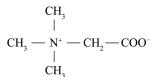


图1 甜菜碱结构式

Fig.1 The structure formula of betaine^[1]

1 甜菜碱生理功能

1.1 甜菜碱作为甲基供体

收稿日期: 2007-9-20

作者简介:刘燕燕(1981-),女,硕士生,主要从事食品化工方面研究

甜菜碱有三个非稳态甲基,是有效的甲基供体。 在动物体内,甜菜碱、胆碱和蛋氨酸三者在体内可相 互转化,其转化关系如图 2 所示。胆碱在发挥供甲基 功能时必须先转化为甜菜碱,甜菜碱可以替代胆碱, 免去胆碱供甲基所必须的氧化过程,直接参与蛋氨酸 循环;甜菜碱也可提高甜菜碱高半胱氨酸 S-甲基转移 酶的活力,为甲基供体的活化形式-S2 腺苷蛋氨酸的 合成提供充足的甲基,降低蛋氨酸的供甲基消耗,节 约蛋氨酸,促进蛋白质合成;同时,甜菜碱也能促进 动物体内卵磷脂的合成、降低肝脏中脂肪生成酶的活 力、促进载脂蛋白的合成^[1]。

甜菜碱常被作为饲料的营养强化剂。当机体内胆碱的必需量不足时,甜菜碱作为甲基供体可以替代胆碱和蛋氨酸,参与动物体中的生理循环,在提高动物体的生长性能方面效果良好,从而节约蛋氨酸和胆碱。况且胆碱和蛋氨酸对动物有一定的毒害作用,胆碱能破坏维生素,蛋氨酸过多时增加动物死亡率^[2]。另一方面,甜菜碱可代替蛋氨酸提供甲基,与赖氨酸提供的碳链合成肉碱,进而肉碱与脂酰辅酶 A 结合,进入线粒体,氧化脂肪酸,减低肝脏脂肪沉积。许梓荣等^[3]发现甜菜碱能使猪肝脏中游离肉碱和长链脂酰肉碱的含量显著增加,增强细胞 β-氧化作用,加强脂肪的

分解,明显降低胆固醇含量,促进肝脏中脂肪的迁移,影响脂肪代谢。鲁海军等人^[4]对急性热应激下的鸡饲料中添加甜菜碱,可不同程度地降低血糖、甘油三酯、尿酸和尿氮的水平,减慢 HCO₃ 浓度的下降,维持血液酸碱平衡。E. Esteve-Garcia 等^[5]通过添加不同量甜菜碱对鸡进行饲养研究表明: 甜菜碱可促进动物生长,

改善胴体品质,提高屠宰后畜体重量及胸部产量,显著提高诱食率,但是当甜菜碱添加量过多时,鸡体内的蛋氨酸含量升高,便增加了鸡的死亡率。因此甜菜碱替代胆碱和蛋氨酸时,必须预先进行合理的添加量搭配,以取得合理的效果和效益。

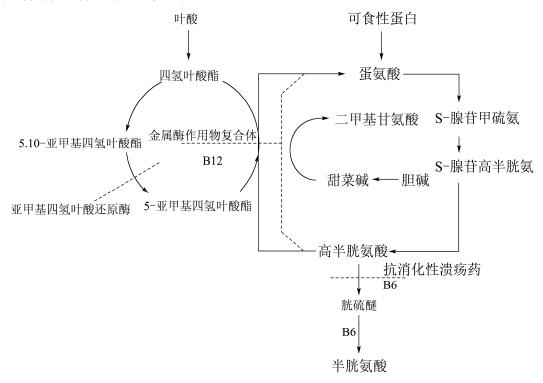


图2 蛋氨酸循环

Fig.2 The methionine cycle [1]

1.2 甜菜碱作为渗透调节剂

甜菜碱可以作为渗透调节剂调节多种细胞对高渗的反应,当外界渗透压发生急变时,机体细胞能自主产生或从外界吸收甜菜碱,以确保正常渗透压,防止细胞中水分流出和盐分进入;甜菜碱也能加强细胞钾泵和钠泵功能,增强鱼、虾等渗透压激变时的耐受力,提高成活率。据报道^[6],甜菜碱可以缓解或消除由于高渗导致的 DNA 复制、蛋白质合成及细胞增殖速率下降,并且抑制高渗介质诱导的 HSP70 基因的表达;甚至可以取代山梨醇,保护体外培养的肾髓质细胞抵抗高渗,当和维生素 C 的同分异构体 D-异抗坏血酸联合作用时,这种抑制作用更为显著。同样甜菜碱和维生素 V_E 一起具有叠加效应,甜菜碱可维持维生素稳定性和调节渗透压的功能,也可以在高温情况下保护多种维生素,进而保护饲料的营养价值。

但是 Jason R. Treberg^[7]以鳐为对象研究了甜菜碱性渗透压调节功能,结果表明: 肝脏和胃是甜菜碱合成的主要位点,甜菜碱摄入不影响肝中甜菜碱酶活力,

高盐度不会导致肌肉中甜菜碱的增加,禁食也不影响 肝中线粒体甜菜碱醛脱氢酶活力和甜菜碱浓度,说明 在哺乳动物中,甜菜碱可能不是作为一种高渗物质在 动物体中聚集,同时指出高盐状态下,其它高渗物质 (如脯氨酸等)可以通过自我调控聚集,保持细胞水 分的提高,以适应周围环境,但是在同样条件下甜菜 碱含量却没有发生改变,鳐肌肉中甜菜碱聚集的主要 因素是饮食中甜菜碱的含量。这些结果表明需要深入 研究说明甜菜碱的合成和其生理学价值,其在动物体 中的渗透调节机制也有待于进一步证明。

2 甜菜碱的药物活性

2.1 甜菜碱对神经类疾病的影响

高半胱氨酸是含硫氨基酸,任何饮食中都不能摄取,是动物体自身内部合成的物质。在人体内,高浓度高半胱氨酸有毒,特别是对动脉血管内皮细胞和神经细胞有毒害作用。高半胱氨酸尿症被认为是血清和血浆中高半胱氨酸浓度高于正常水平时的一种不正常

生化反应症状,患者常伴有过早性动脉粥样硬化、血栓栓塞、晶状体脱位、骨骼异常以及精神发育迟缓等症状。既往临床研究表明:高半胱氨酸尿症患者口服甜菜碱可降低血浆高半胱氨酸浓度,这种治疗方法已在临床应用多年,通常用于吡多辛治疗无效的患者^[1]。同时也发现血液中高水平高半胱氨酸可能和一些精神病和神经混乱病症有关,包括抑郁、沮丧、精神分裂症和铂金森病等。

甜菜碱在人体内参与高半胱氨酸甜菜碱甲基转移酶的合成,催化高半胱氨酸向甲硫氨酸的转变,是甲硫氨酸循环的重要旁路途径,从而有效防止高半胱氨酸的堆积;同时甲硫氨酸循环的正常进行可以维持血液中蛋氨酸浓度,所以甜菜碱也可以代替蛋氨酸治疗人类肝脏或其它部位疾病。甜菜碱可以通过降低体内高半胱氨酸含量而减轻其对谷氨酸脱羧酶活性的抑制,有利于脑内 r-氨基丁酸的合成,使中枢抑制作用加强,从而起到缓解应激的作用。药理研究表明:甜菜碱具有明显的镇静作用。

2.2 甜菜碱对血管类疾病的治疗

正常人包括小孩的尿液中都会含有很少量的甜菜碱,而且甜菜碱摄入量的增加不会影响其排出量,但是在一些病人的尿液中甜菜碱含量很高,比如,大约三分之一的糖尿病病人和其它分泌混乱病人都有不正常的甜菜碱排泄量,这些人群的动脉血管病发病率通常很高。高半胱氨酸是动脉血管疾病的危险因素,甜菜碱的损失导致高半胱氨酸的增加,叶酸和其它维生素虽然能减低高半胱氨酸,但不能降低动脉血管疾病的发病率。组织储存甜菜碱调控细胞容量,为高半胱氨酸循环和其它必要的生物甲基化作用提供甲基,特别在叶酸有限时,补充甜菜碱是最有效的治疗方法。研究指出^[8]:人类自身不能把胆碱转化成甜菜碱,必须通过饮食获取,通常在饮食中添加脯氨酸甜菜碱或甘氨酸甜菜碱来提供甜菜碱。

甜菜碱可以在转甲基紊乱和胱硫醚合成酶缺乏时代替不足的蛋氨酸合成酶,也可以作为分子伴侣,调控错折叠的原核和真核蛋白,甜菜碱的辅助疗法在减少高半胱氨酸的同时,也增加了蛋氨酸的量,当蛋氨酸含量超过1000 µmol/L 时,会出现大脑浮肿等不良现象。因此,必须根据病人血浆蛋氨酸和高半胱氨酸含量来调节甜菜碱的服用量。含有高半胱氨酸的病人最大威胁可能是血管和血栓并发症,尤其是脑血管及其外围末梢^[8]。高浓度的高半胱氨酸还和不正常的怀孕有关^[9],可能诱发一种严重的妇科并发症:胎盘分裂,虽然导致胎盘分裂的病因学不是很清楚,但是高

龄、吸烟、叶酸缺乏及高血压等妇女可能有高患病率,通过甜菜碱调节高半胱氨酸有一定的辅助治疗作用。 也有研究表明甜菜碱在降低高半胱氨酸水平的同时实际上也减少了骨质疏松症的危险^[10]。饮食中较高饱和脂肪和胆固醇,与冠心病死亡有关,当甜菜糖添加到酒中以增加含醇量时,甜菜碱也随之常被添加到酒中。 在法国商业用酒中就发现含有一定量的甜菜碱,可以抑制缺血性冠心病,降低蛋氨酸的含量,从而有利于脂肪的降解,抑制冠心病的发作^[11]。

2.3 甜菜碱用于肝脏类疾病的治疗

2.3.1 治疗脂肪肝类疾病

酒中的乙醇能减低磷脂酰乙醇胺甲基转移酶活 性,减少肝细胞中磷酸卵磷酯含量,进而降低蛋氨酸:s-腺苷-l-高半胱氨酸(SAM:SAH)比例,致使脂肪变性。 甜菜碱通过影响磷脂酰乙醇胺甲基转移酶活性,使得 磷酸卵磷酯生成正常化,恢复 SAM:SAH 比例,增加 酶活性和基因表达, 消弱嗜酒人群体内的脂肪变性, 保护肝功能[12]。徐中南等[13]对酒精性脂肪肝大鼠喂甜 菜碱后,可剂量依赖性地降低血清总胆固醇、三酰甘 油、游离脂肪酸含量,提高脂蛋白-胆固醇含量,降低 肝重系数、肝脂质和丙二醛含量,较大剂量(0.8 g/kg) 时增加肝组织中过氧化物歧化酶含量。组织病理学观 察证明给服甜菜碱后肝细胞的脂肪变性程度明显下 降。这些结果说明甜菜碱能降低血脂,改善肝脏内脂 质和氧自由基含量,对酒精性肝损伤有保护作用。Ji 等[14]对喂饲乙醇的小鼠研究发现,通过半胱氨酸诱导 的内质网应激, 乙醇可调节凋亡和脂肪合成基因的表 达, 而甜菜碱可纠正半胱氨酸血症, 并通过不同途径 防治酒精性肝损伤的发生,降低血半胱氨酸水平、肝 脏脂质以及内质网的应激反应。Abdelmalek 等[15]进行 甜菜碱的 NASH 治疗作用研究结果表明, 甜菜碱给药 20 g/d, 1 年后发现转氨酶水平正常或明显好转,组织 学研究显示脂肪浸润程度、坏死性炎症和纤维化有明 显改善。Miglio等[16]进行的随机双盲安慰剂对照试验 显示: 8 周后发现治疗组的右上腹不适、转氨酶、肝 肿大和 B 超示脂肪变性程度均有明显好转,而对照组 无变化。但是甜菜碱用于脂肪性肝病治疗还需更大规 模的临床试验。

2.3.2 改善胆汁类肝疾病症状

胆汁郁积,即胆汁流体的吸收停滞,是一种常见疾病,在遗传和非遗传肝病中有严重的破坏性表现,最终导致肝硬化和肝坏死。在哺乳动物中,肝在含硫氨基酸的代谢中起主要作用,甜菜碱涉及到丝氨酸向蛋氨酸的合成,在维持哺乳动物肝中蛋氨酸浓度起重

要作用,对动物肝硬化和坏疽有预防作用。

一定量的蛋氨酸对治疗多种类型的肝类疾病是有 益的,包括脂肪变形、肝硬化和胆汁郁积,但蛋氨酸 昂贵且不稳定,不容易经由氨基酸输送到肝细胞,因 此在肝病治疗中甜菜碱可代替蛋氨酸; 甜菜碱也有可 能直接对肝细胞的起有利影响。Kim 等^[17]对老鼠用 α-荼基异硫氰酸盐短期处理后,蛋氨酸和 s-腺苷-l-高半 胱氨酸显著减少,给服甜菜碱48h完全抑制碱性磷酸 酶活性和胆红素含量升高,降低碱性磷酸酶和天冬氨 酸转氨酶活性增加程度,提高蛋氨酸和 s-腺苷-l-高半 胱氨酸水平, 快速增加蛋氨酸循环的转硫反应, 同时 指出甜菜碱在 Kupffer 细胞中作为有机渗透剂,减少 在标准和高渗介质中脂多糖, 前列腺 E, 和环氧合酶的 量,证实甜菜碱能够减少局部缺血再氧化作用损害。 Kim^[18]也指出甜菜碱能抑制瘤坏疽- a 因子的提高和 脂多糖诱导的损伤,同样证实甜菜碱的保肝效果,由 于高半胱氨酸甜菜碱甲基转移酶主要分布在肝细胞 中,可根据不同器官选择不同甜菜碱量。

2.4 甜菜碱对肿瘤类疾病的药物活性

糖酵解是肿瘤细胞能量代谢的主要方式,抑制肿 瘤细胞的糖酵解即抑制了肿瘤细胞的能量代谢,因为 能量缺乏可促使肿瘤细胞凋亡。乳酸脱氢酶和醛缩酶 是糖酵解代谢途径中的关键酶, 对机体的糖代谢过程 起重要作用。张宇金等[19]通过研究甜菜碱对荷瘤机体 糖酵解过程的影响,发现甜菜碱可促进细胞的 DNA 甲基化, 改变肿瘤细胞的甲基化模式, 抑制实验性 S180 小鼠的肿瘤细胞的生长,呈现出一定的量效关 系,同时能降低血清乳酸脱氢酶、醛缩酶活力,抑制 S180 荷瘤小鼠的糖代谢过程。说明甜菜碱可能降低肿 瘤组织的坏死程度,限制瘤细胞经由丙酮酸还原为乳 酸的能力,限制瘤细胞经由糖酵解获得能量的能力, 迫使肿瘤细胞经三羧酸循环有氧氧化获取能量,或因 能量供应不足而使瘤细胞生长受阻、死亡。乳酸脱氢 酶、醛缩酶活性受抑制,糖酵解作用减弱,对于控制 肿瘤发展, 防止恶瘤液质形成, 延长宿主生存期具有 重要意义。

3 结语

甜菜碱作为动物饲料可以提高动物的生长性能, 改善肉质,增进食欲,延长饲料的储存期,具有一定 的药学活性,包括维生素的增效效应,并以价格低廉 显示了其在动物养殖业上的良好经济效益。特别地, 甜菜碱对人类冠心病,肝脏类疾病以及心血管类,神 经类疾病有一定的疗效作用,具有调控人体代谢平衡 和生理平衡的功能,其机理在于甜菜碱参与蛋氨酸和高半胱氨酸反应。但是有关甜菜碱的辅助反应和效应仍需深入研究,比如控制好甜菜碱和叶酸之间的协调作用,或采用更有效的方法(比如一些酶的使用)提高药效,这些研究将为了解甜菜碱在人体内的复杂新陈代谢提供数据支持,为预防疾病和其他研究的深入开展奠定基础。同时,仍有不少问题需要解决,比如甜菜碱在动物体真正的作用机理等。目前甜菜碱的研究已经发展到和甜菜碱有关酶类的基因水平分析^[20],期待随着研究的深入,有关数学模型的建立,甜菜碱能在动物和人体中得到更为合理有效的表达和利用。

参考文献

- [1] Amy Lawson-Yuen., Harvey L. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine [J]. Levy Molecular Genetics and Metabolism, 2006, 88:201-207
- [2] 马惠钦, 韩九皋. 甜菜碱在水产养殖上的研究及应用效果 [J].水利渔业, 2006,26(4): 75-77
- [3] 许梓荣, 冯杰. 甜菜碱对猪的抗脂肪肝效应 [J].动物学报, 2002,48(3): 358-362
- [4] 鲁海军,许丽.蛋氨酸羟基类似物及甜菜碱对肉鸡血清生化 指标的影响[J]. 饲料添加剂, 2006,5:14-17
- [5] E. Esteve-Garciaa, Stefan Mack. The effect of DL-methionine and betaine on growth performance and carcass characteristics in broilers [J]. *Animal Feed Science* and Technology, 2000, 87:85-93
- [6] 张频. 甜菜碱对酒精性肝损伤大鼠高同型半胱氨酸血症和肝脂质过氧化的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006,16(1): 31-34
- [7] Jason R. Treberg , William R. Driedzic. The accumulation and synthesis of betaine in winter skate (Leucoraja ocellata) [J]. Comparative Biochemistry and Physiology, 2007(Part A), 08(110): 9-18
- [8] Lever Michael, Atkinson Wendy, George Peter M., Chambers Stephen T., An abnormal urinary excretion of glycine betaine may persist for years [J].Clinical Biochemistry (2007), doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2007.03.009
- [9] Cande V., Ananth., et al. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyl transferase genes: Risk of placental abruption [J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2007,91:104-110
- [10] S. Yap., E. Naughten.,. Homocystinuria due to cystathionine betasynthasedeficiency in Ireland: 25 years' experience of a

- newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control [J]. Inherit. Metab. Dis.,1998, 21:738-747
- [11] Mei Heng Mar., S. H. Zeisel. Betaine in wine: answer to the French paradox?[J].Medical Hypotheses, 1999,11,53 (5):383-385
- [12] Kusum K, et al. KharbandaBetaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway [J]. Journal of Hepatology, 2007, 46: 314-321
- [13] 徐中南等. 甜菜碱对大鼠酒精性脂肪肝的影响[J]. Chinese Hepatology,2006,11(3): 63-66
- [14] JiC., Kaplowitz N.,. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticum stress and liver injury in alcohol fed mice [J]. Gastroenterology, 2003, 124:1488-1499
- [15] Abdelmalek MF., Angulo P., Jorgensen RA., et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilotstudy [J]. AmJ Gastro enterology, 2001, 96:2711-2717

- [16] Miglio F., Rovati LC., Santoro A., et al. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non alcoholic steatohepatitis. A double blind, randomized, parallel group, placebo controlled prospective clinical study [J]. Arzneimittelforschung, 2000, 50:722-727
- [17] Young C. Kim., Young S. Jung., Sang K. Kim., Effect of betaine supplementation on changes in hepatic metabolism of sulfur-containing amino acids and experimental cholestasis induced by a-naphthylisothiocyanate[J]. Food and Chemical Toxicology, 2005, 43: 663-670
- [18] Kim,S.K.,Kim,Y.C.,. Attenuation of bacterial lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity by betaine or taurine in rats[J]. Food and Chemical Toxicology, 2002, 40:545-549
- [19] 张宇金. 甜菜碱的抗肿瘤作用及对 S180 荷瘤小鼠机体糖 代谢过程的影响[J]. 中草药, 2006, 37(9): 1378-1380
- [20] Cande V.,et al. Ananth Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes: Risk of placental abruption [J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2007, 91: 104-110

美国FDA将食盐纳入添加剂管理

近日,美国 FDA 已接受了美国"公众关注科学中心"(CSPI)民间学术团体提出的"撤销食盐 GRAS(即"公认为是安全的")许可、将其列入食品添加剂名单"的申请书,并邀请了相关专家就此问题进行了讨论。这一消息经新闻媒体披露后,立即在美国食品工业界和医药业界引起广泛关注和普遍不安。

食盐一旦被取消 GRAS 许可,列入食品添加剂管理,那么其用量就将受到严格控制,这首先将影响到无数种生产加工食品、方便食品等的配方修改问题;其次,虽然低盐食品作为健康食品越来越被大众接受,但如果因食盐添加量受控制而使食品口感大大下降,消费者能否短时间接受?此外,一旦食盐被列入添加剂管理,我国出口美国的加工食品就不能随心所欲加盐,因为按美国法律规定,食品添加剂的使用量受到严格限制,那么对我国出口美国食品将是一个巨大的冲击。还有一个问题就是临床用量极大的氯化钠输液(我国医药业界习惯称之为盐水)和葡萄糖/氯化钠输液今后是否也要相应作出调整?

食盐虽是一种非常普通的食品调味料,但却涉及到无数种食品以及医药产业的切身利益。因此,检验检疫部门提醒出口食品企业和医药业界要密切关注美国 FDA 今后对此的最新动态,及时调整生产加工,提出相应措施,避免不必要的损失。

链接:食盐是烹饪中最常用的调味料之一,学名氯化钠(NaCl),白色结晶体,吸湿性强,是人体正常的生理活动不可缺的物质。人类食用盐至少已有数千年历史,故食盐(氯化钠)在世界各国均被视为是一种 GRAS 级调味食品。

按联合国粮农组织规定:成人每天摄入食盐量不可超过 6 g,但实际上,包括中国和美国等国的国民其食盐摄入量均大大超过这一规定量。而今,越来越多的医学研究发现:进食盐量过多易引起心脑血管疾病,还会影响骨骼生长。因此,社会上关于低盐食品的呼声越来越强。

(新闻来源:中国宁波网)