

DOI: 10.13376/j.cbls/20210119

文章编号: 1004-0374(2021)09-1082-07

## 牛磺酸调节巨噬细胞功能的研究进展

欧 瞳<sup>1</sup>, 郭鑫哲<sup>1</sup>, 陈 文<sup>1,2</sup>, 郭俊霞<sup>1,2\*</sup>

(1 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191;

2 北京联合大学生物化学工程学院食品科学系, 北京 100023)

**摘 要:** 牛磺酸 (Taurine) 是机体内分布广泛且具有众多生理功能的含硫氨基酸, 近年来牛磺酸对慢性炎症性疾病具有潜在的防治功能已得到广泛认可。巨噬细胞是参与慢性炎症的重要免疫细胞, 其牛磺酸含量细胞内比细胞外高出约 100 倍。大量研究集中在补充牛磺酸可明显改善“无菌性炎症”疾病引起的巨噬细胞聚集和炎症反应。该文就牛磺酸体内水平及其变化、摄入安全性以及对巨噬细胞免疫功能的调节等方面的研究进行了综述, 以期对牛磺酸免疫营养分子机制的深入研究和功能食品领域的开发提供参考。

**关键词:** 牛磺酸; 巨噬细胞; 免疫; 炎症

**中图分类号:** Q517; R392.3 **文献标志码:** A

## Research progress of taurine regulating macrophage functions

OU Tong<sup>1</sup>, GUO Xin-Zhe<sup>1</sup>, CHEN Wen<sup>1,2</sup>, GUO Jun-Xia<sup>1,2\*</sup>

(1 Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing Union University, Beijing 100191, China; 2 Department of Food Science, Beijing Union University, Beijing 100023, China)

**Abstract:** Taurine is the most abundant sulfur-containing amino acid in mammalian tissues and plays an essential role in many biological processes. Taurine has been widely evaluated as a potential therapeutic agent in chronic inflammatory disorders. Macrophages are important immune effector cells in inflammation response, in which the intracellular taurine level is about 100 times higher than the extracellular one. Recent research focused on that taurine supplementation significantly improved the inflammatory response of macrophages in "sterile inflammatory" diseases. In this review, studies on the taurine level and its changes *in vivo*, safety evaluation of taurine, and the regulation of taurine on macrophage functions are reviewed to provide references for further research on the molecular mechanism of taurine immune nutrition and the development of functional foods.

**Key words:** taurine; macrophages; immunity; inflammation

牛磺酸, 化学名称为  $\beta$ -氨基乙磺酸, 化学结构式为  $H_2N-CH_2-CH_2-SO_3H$ , 是一种哺乳动物体内广泛分布的含硫氨基酸, 具有调节渗透压、稳定细胞膜、调节细胞内钙水平等重要生物学功能<sup>[1]</sup>。必需氨基酸的酸性基团为羧基, 在相应 pH 下与碱性分子结合而失去离子状态。而牛磺酸的酸性基团不是羧基而是磺基, 在生理 pH 范围内始终呈两性离子态, 因此机体内牛磺酸一般以游离形式存在<sup>[2]</sup>。这一两性离子性质使牛磺酸呈高水溶性和低脂溶性, 不通透于细胞膜, 相较于细胞外, 细胞内含有高浓度牛磺酸, 如在视网膜细胞中, 这一浓度差高

达 400:1<sup>[3]</sup>。迄今为止, 尚未发现与牛磺酸匹配的酰胺-tRNA 合成酶, 因此牛磺酸并不能用于细胞内蛋白质合成。但脑<sup>[4]</sup>和心脏<sup>[5]</sup>内发现有少数含牛磺酸的多肽; 2020 年, 有研究首次发现微管蛋白内含

收稿日期: 2021-03-29; 修回日期: 2021-06-06

基金项目: 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室开放课题(SWHX202102); 北京联合大学研究生科研创新资助项目(YZ2020K001); 国家重点研发计划(2018YFC1311400)

\*通信作者: E-mail: junxia@buu.edu.cn; Tel: 010-52072039

有牛磺酸<sup>[6]</sup>, 这是目前唯一被发现含有牛磺酸的大分子蛋白质。研究发现, 牛磺酸可对线粒体 tRNA-Leu 的反密码子第一个碱基进行转录后修饰<sup>[7]</sup>, 因此这些合成态牛磺酸的存在均被认为是蛋白质翻译后在线粒体修饰的结果。

当机体患有某些疾病时会表现为体内的牛磺酸水平降低。常见的神经退行性疾病如帕金森症和阿尔茨海默症患者, 其脑脊液牛磺酸含量较健康老年人分别降低了 21%、25%<sup>[8-9]</sup>; 肥胖志愿者血浆牛磺酸水平比健康人群下降了 41%<sup>[10]</sup>。因此, 补充牛磺酸可能是预防和治疗这些疾病的重要手段。近年来的研究发现, 牛磺酸具有延缓肥胖、降低血脂、改善糖尿病、抗肿瘤<sup>[11-13]</sup>等药理活性, 而牛磺酸提高机体免疫力和其抗炎功能是有利于防治这些慢性病的共同机制之一。

本文就体内牛磺酸水平及其变化、补充牛磺酸的安全剂量以及牛磺酸增强以巨噬细胞为主的免疫功能的研究进展进行了综述, 以期牛磺酸开发为免疫调节活性物质提供理论基础。

## 1 体内牛磺酸水平及其变化

健康成人主要经三个环节维持牛磺酸含量稳态, 一是内源性合成, 二是经食物摄入, 三是经肾脏排出或者与胆汁酸结合后经粪便排出。机体内源性合成主要在肝脏中进行, 以半胱氨酸和蛋氨酸为底物经两步催化反应合成牛磺酸, 肝脏牛磺酸合成水平会随着食物牛磺酸和半胱氨酸摄入量而改变<sup>[14-15]</sup>。牛磺酸内源性合成催化反应的限速酶是半胱氨酸亚磺酸脱羧酶 (cysteinesulfinate decarboxylase, CSAD), 人类 CSAD 活性比大鼠低约三个数量级, 因此人类合成牛磺酸的能力远低于大鼠<sup>[14, 16]</sup>。牛磺酸在机体可兴奋组织中具有较高水平的分布, 如在人骨骼肌中浓度为 15~20 mmol/L, 心脏为 28~40 mmol/L, 视网膜和胎盘均为 20~35 mmol/L<sup>[14]</sup>, 脑内为 1~2 mmol/L<sup>[17]</sup>, 而在白细胞和巨噬细胞内高达 20~50 mmol/L<sup>[18-19]</sup>。细胞外液牛磺酸的含量仅为  $\mu\text{mol/L}$  水平, 如血浆中牛磺酸浓度为 40~100  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[20]</sup>。

富含牛磺酸的食物主要为动物性食材, 如肉、海产品和乳品<sup>[21]</sup>。大鼠摄入富含牛磺酸膳食后肾脏排出牛磺酸显著增加<sup>[22]</sup>。人单次口服 4 g 牛磺酸后 1.0~2.5 h 内血浆牛磺酸的最高水平达到 470~900  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[23]</sup>; 血浆牛磺酸的半衰期为 0.7~1.4 h, 摄入牛磺酸 7 h 后逐渐恢复到正常水平<sup>[23-24]</sup>。因此, 牛磺酸不会因大量摄入而在体内过度积累。

牛磺酸的合成能力随着年龄增长而变化。人类胎儿的肝脏组织中缺少合成半胱氨酸所需的胱硫醚酶, 从而缺乏牛磺酸合成所需底物半胱氨酸<sup>[25]</sup>, 故需经胎盘从母体获取牛磺酸<sup>[26]</sup>。新生儿的 CSAD 表达较低, 其牛磺酸的合成水平不足, 需从母乳及其他外源性营养物质补充<sup>[27]</sup>。出生 15 天至 7 周龄的婴幼儿血牛磺酸水平显著高于 20~45 岁的成年人<sup>[28]</sup>。20 岁后, 随年龄增长血牛磺酸水平开始下降<sup>[28]</sup>, 不同年龄人群的研究显示, 21~38 岁的人群的血牛磺酸含量显著低于 1~15 岁婴幼儿及青少年<sup>[29]</sup>, 19~68 岁人群较 18 岁以下人群显著降低了 23%<sup>[30]</sup>, 61~81 岁的健康老年人群比 27~57 岁的人群下降高达 49%<sup>[31]</sup>。动物实验也有相似结果, 与 6 月龄相比, 24 月龄雄性 Fischer 344 大鼠的血浆牛磺酸降低了 28%<sup>[32]</sup>。28 月龄大鼠肝脏中参与牛磺酸合成两种酶, CSAD 和半胱氨酸双加氧酶 (cysteine dioxygenase, CDO), 活性明显低于 10 月龄大鼠<sup>[33]</sup>。老年大鼠肝、脾、肾、小脑和血清中牛磺酸含量显著下降, 而补充牛磺酸可增加各组织中牛磺酸含量<sup>[34]</sup>。因此, 成年后随着年龄增长牛磺酸含量的降低可能与牛磺酸合成酶活性下降有关, 而补充牛磺酸可弥补其合成能力下降所导致的含量降低。

## 2 牛磺酸的安全性

在长达 18 个月的研究中发现, Wistar 大鼠摄入含 0.5%、5% 牛磺酸 (250、2 500 mg/kgBw) 的饮食未引起行为学、血液学或组织学方面明显变化<sup>[35]</sup>。孕小鼠或孕大鼠每天经口给予 300~4 000 mg/kg/Bw 的牛磺酸未引发致畸毒性<sup>[36-37]</sup>。一系列的体外实验, 包括在枯草杆菌 Rec 试验<sup>[38]</sup>、染色体畸变及姐妹染色单体交换试验<sup>[39]</sup>以及鼠伤寒沙门氏菌回复突变实验<sup>[40]</sup>中加入牛磺酸均未发现致突变或遗传毒性。0.25~32 mmol/L 的牛磺酸分别在果蝇模型及 HL-60 细胞模型中进行毒性、遗传毒性、预期寿命及细胞毒性等实验, 均未发现牛磺酸表现出毒性或遗传毒性等作用<sup>[41]</sup>。欧洲食品科学委员会 (Scientific Committee on Food, SCF) 得出结论, 根据现有的毒理学研究, 牛磺酸没有表现出任何潜在的遗传毒性或致癌作用<sup>[37]</sup>。

而在一项针对因肾功能衰竭进行慢性血液透析的患者进行的研究中, 部分患者服用 100 mg/kg/Bw 牛磺酸后产生眩晕或头晕的症状<sup>[42]</sup>, 这些症状被归因于患者无法排泄过量的牛磺酸, 导致牛磺酸在血浆和肌肉中过度积累。此外, 在 2014 年第一次报道了人体对牛磺酸过敏的情况, 一名已知对亚硫酸

盐和磺胺过敏患者对超过 250~300 mg 的牛磺酸产生过敏反应<sup>[43]</sup>。

因此,虽然牛磺酸的安全性得到了充分的证实,但仍需要对牛磺酸的有效剂量进行系统研究和风险评估。

### 3 牛磺酸对巨噬细胞的免疫调节作用

#### 3.1 牛磺酸对巨噬细胞正常形态的维持作用

牛磺酸是单核巨噬细胞中含量最丰富的游离氨基酸,约占细胞中游离氨基酸的 50%,浓度比细胞外高出上百倍<sup>[19-20]</sup>。巨噬细胞自身无法合成牛磺酸,需经细胞膜上牛磺酸转运体 (taurine transporter, TAUT) 逆浓度从细胞外摄取牛磺酸<sup>[44]</sup>。巨噬细胞激活后体积明显增加,此时伴随有细胞内渗透压下降。小鼠巨噬细胞 ANA-1 和 RAW264.7 的实验显示,培养环境高渗时细胞对牛磺酸的摄取增加,而低渗条件则促使牛磺酸释放到细胞外<sup>[45-46]</sup>。大鼠肝巨噬细胞 (Kupffer 细胞) 实验显示,培养环境渗透压升高时细胞 TAUT 的 mRNA 水平升高,相反则细胞 TAUT mRNA 水平降低<sup>[44]</sup>。这些结果提示,巨噬细胞可感应细胞内外渗透压变化而上调或下调细胞膜 TAUT,从而调节细胞内牛磺酸含量,利用牛磺酸的渗透剂功能维持细胞在不同功能状态时的正常形态和功能。研究还发现,MEK/ERK 及 P38MAPK 信号通路参与了 ANA-1 细胞渗透环境改变细胞内牛磺酸含量的过程<sup>[45]</sup>,但没有参与 RAW264.7 细胞的这一过程<sup>[46]</sup>。

#### 3.2 牛磺酸抑制组织募集炎症巨噬细胞

在各类慢性代谢性疾病、慢性中毒、肿瘤等疾病状态下,大量有害代谢产物、组织损伤产物的蓄积可募集炎性细胞浸润引起“无菌性炎症”。炎性细胞几乎包括巨噬细胞在内的所有类型的免疫细胞,其中巨噬细胞的数量比重是最大的。浸入组织内的巨噬细胞是一把“双刃剑”,一方面激活后的

巨噬细胞主要吞噬清除坏死和凋亡的组织细胞,以维持组织的稳态和正常功能;另一方面过度激活的巨噬细胞则会反过来引起周围组织和细胞的损伤。

近年来的大量的研究结果显示,给予牛磺酸可以抑制无菌性炎症时巨噬细胞在组织的募集。如表 1 所示,无论是无机砷暴露导致非酒精性肝炎<sup>[47]</sup>还是矽尘所致肺炎<sup>[48]</sup>,给予牛磺酸都可以显著减少肝脏和肺泡灌洗液中巨噬细胞数量。博来霉素可诱导肺纤维化<sup>[49]</sup>和顺铂可引起肾间质纤维化<sup>[50]</sup>,牛磺酸明显抑制了组织纤维化,同时肺组织和肾间质处巨噬细胞聚集显著减少。巨噬细胞也是肥胖组织炎性细胞和动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的主要构成细胞之一<sup>[51]</sup>,高脂饮食诱导的肥胖小鼠<sup>[52]</sup>、遗传性高血脂家兔<sup>[53]</sup>、动脉粥样硬化鹌鹑<sup>[54]</sup>的研究发现,给予牛磺酸后脂肪组织或主动脉内膜处的巨噬细胞明显减少,这可能是牛磺酸能显著改善肥胖和动脉粥样硬化症状的原因之一。

在如表 1 所示的不同研究中,牛磺酸的给予方式不同,包括灌胃、掺入饲料和饮水三种途径。考虑到不同物种代谢率的差异,比较同是采用饮水方式的两组大鼠的研究,5% 牛磺酸 31 天使得肺组织中巨噬细胞明显减少<sup>[49]</sup>,而 1% 牛磺酸则需要 6 周才能表现出肾组织巨噬细胞减少的作用<sup>[50]</sup>。同是采用掺入饲料方式的两组研究,大鼠给予 2.5% 的牛磺酸 2 周<sup>[48]</sup>而小鼠则摄入 5% 的牛磺酸 14 周<sup>[52]</sup>均可显著减少巨噬细胞募集。因此,牛磺酸抑制慢性炎症巨噬细胞聚集的有效剂量和起效时间需要充分考虑多方面因素,包括疾病、动物种属、给予方式等。

在无菌性炎症中,巨噬细胞的募集是一个动态过程。以肥胖为例,脂肪细胞过度储存甘油三酯,导致脂肪细胞功能紊乱甚至死亡,并可分泌大量异常的如单核细胞趋化蛋白-1 $\alpha$  (monocyte chemoattractant protein-1 $\alpha$ , MCP-1 $\alpha$ ) 和巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage

表1 牛磺酸对组织内炎性巨噬细胞浸润的影响

动物	炎性疾病	牛磺酸			对巨噬细胞募集的影响	文献号
		途径	剂量	时长		
C57BL/6J 小鼠	无机砷诱导非酒精性肝炎	灌胃	250 mg/kg-bw	12周	肝脏Kupffer细胞减少	[47]
Wistar大鼠	染矽尘肺炎	饲料	2.5% (w/w)	2周	支气管肺泡灌洗液中巨噬细胞减少	[48]
Wistar大鼠	博来霉素诱导肺纤维化	饮水	5% (w/v)	31天	肺组织巨噬细胞减少	[49]
F344/DuCrj 大鼠	顺铂诱导肾间质纤维化	饮水	1% (w/v)	6周	肾皮髓交界处巨噬细胞减少	[50]
C57BL/6J 小鼠	高脂饮食诱导肥胖	饲料	5% (w/w)	14周	附睾脂肪巨噬细胞减少	[52]
家兔	渡边遗传性高血脂症	饮水	0.3% (w/v)	24周	主动脉弓内膜巨噬细胞减少	[53]
鹌鹑	动脉粥样硬化	饮水	1% (w/v)	60天	主动脉内膜巨噬细胞减少	[54]

inflammatory protein, MIP) 等趋化因子, 招募局部和循环中的巨噬细胞<sup>[55]</sup>。牛磺酸可抑制创伤性脑损伤大鼠皮质区 MCP-1 水平<sup>[56]</sup>。在日本血吸虫感染的一项研究中同样发现, 牛磺酸可降低肝组织中 MCP-1 $\alpha$  和 MIP-1 $\alpha$  的 mRNA 表达<sup>[57]</sup>。给予急性结肠炎 C57BL/6 小鼠 2% 牛磺酸饮水 5 天后可抑制结肠 MIP-2 mRNA 的水平升高<sup>[58]</sup>。因此, 牛磺酸减少趋化因子 MCP-1 和 MIP-1 $\alpha$ /MIP-2 生成可能是其抑制组织内巨噬细胞募集的原因之一。

### 3.3 牛磺酸调节巨噬细胞吞噬杀伤活性

环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 是临床常用抗肿瘤药, 但免疫抑制反应较大, 近年的研究发现牛磺酸是其有效的增效减毒分子。牛磺酸联用 CTX 对 Lewis 肺癌<sup>[59]</sup> 和 S180 荷瘤<sup>[60]</sup> 小鼠的抑瘤率高于单用 CTX, 进一步发现其巨噬细胞吞噬功能明显高于单用 CTX, 并且达到这一促进作用所需静脉注射牛磺酸的有效剂量为 40~160 mg/kg, 远小于灌胃所需有效剂量 160~640 mg/kg<sup>[60]</sup>。小鼠腹腔巨噬细胞离体实验也证实, 牛磺酸直接作用 24 h 可显著提高其对葡萄球菌的吞噬率和吞噬指数<sup>[61]</sup>。但巨噬细胞被过度激活又会损伤机体组织细胞。肝热缺血再灌注损伤 (warm ischemia-reperfusion injury, WIRI) 是肝脏手术、肝移植、严重感染等常见病理损伤过程, 会导致不可逆的细胞损伤。目前供体肝脏的缺乏使得脂肪肝也是重要的移植肝源之一, 但脂肪肝对 IRI 的耐受性不及正常肝脏<sup>[62]</sup>。脂肪肝小鼠进行肝 IRI 的实验研究发现, 肝脏损伤程度与 Kupffer 细胞吞噬活性过度增加相关; 而给予牛磺酸预适应后再行 IRI 则发现 Kupffer 细胞吞噬活性显著降低<sup>[63]</sup>。

NO 作为巨噬细胞杀伤病原菌或肿瘤细胞重要的效应分子, 是牛磺酸调节巨噬细胞杀伤活性的分子基础。研究发现牛磺酸可促进负载葡萄球菌的腹腔巨噬细胞合成 NO, 从而增强其杀伤活性<sup>[61]</sup>。但脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等致炎因子可刺激巨噬细胞分泌大量的 NO, 从而引发机体内的炎症反应, 导致组织细胞损伤<sup>[64]</sup>。实验证实, 体外给予肺泡巨噬细胞牛磺酸 (10 nmol/L、50 nmol/L) 24 h 和灌胃 Wistar 大鼠牛磺酸 (0.15 mmol/kg) 7 d, 均能显著降低由 LPS 导致的肺泡巨噬细胞 NO 的大量释放<sup>[65]</sup>。硝普钠是 NO 供体, 作用于巨噬细胞可致其凋亡, 而牛磺酸可抑制硝普钠引起的巨噬细胞凋亡<sup>[66]</sup>。可见, 牛磺酸一方面可增加巨噬细胞吞噬和杀伤活性, 另一方面可抑制巨噬细胞过度激活而导致的组织损伤。

### 3.4 牛磺酸调节炎症巨噬细胞极性转化

正常情况下, 巨噬细胞以静息状态广泛分布于全身组织和器官。在感染和非感染致炎因素作用下, 巨噬细胞分化为经典巨噬细胞即 I 型巨噬细胞 (M1), 释放大量的炎症因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (IL-6)、IL-1 $\beta$  等, 清除入侵的异物并激活适应性免疫<sup>[67]</sup>。同时, 这些炎症因子又促进巨噬细胞向非经典巨噬细胞即 II 型巨噬细胞 (M2) 极化, 分泌多种抗炎因子, 包括 IL-10 和 IL-4 等, 缓解炎症并避免过度损伤, 进而促进损伤愈合<sup>[68]</sup>。

巨噬细胞的极化分型与所处的微环境和疾病状态有关。如瘦人和消瘦小鼠脂肪组织内巨噬细胞主要表现为 M2 型, 而较肥胖的人和肥胖小鼠脂肪细胞功能失调, 促进巨噬细胞表型由 M2 型向 M1 型转变<sup>[69-70]</sup>。近年的研究发现, 牛磺酸能调节巨噬细胞向 M2 型活化, 抑制 M1 型极化, 降低 M1/M2 比值。肥胖小鼠饲喂 2%、5% (w/w) 牛磺酸 14 周, 脂肪内 M2 型巨噬细胞 (CD206<sup>+</sup>、Ym1<sup>+</sup>) 比例显著增加。牛磺酸作用于骨髓来源的巨噬细胞 (bone marrow derive macrophage, BMDM) 可使其向 M2 样表型分化 (CD206<sup>+</sup>、YM1<sup>+</sup>、MGL1<sup>+</sup> 和 Arg1<sup>+</sup>), 并且 BMDM 所分泌的 IL-10 的水平也显著升高<sup>[52]</sup>。最新研究发现, 牛磺酸通过抑制依赖 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 的蛋白磷酸酶 2A 催化亚基 (PP2Ac) 甲基化, 阻断 PTEN 诱导假定激酶 1 (PINK1) 介导的线粒体自噬, 从而阻碍了能量代谢途径向 M1 所需糖酵解转化, 并且 M1 样标志物 COX-2、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CXCL-10 的表达明显降低, 而 M2 样标志物 CD206 和 IL-10 的表达升高<sup>[71]</sup>。孟玲等<sup>[72]</sup> 以 THP-1 细胞诱导为 M0 型巨噬细胞, 40 mmol/L、80 mmol/L 牛磺酸可显著抑制由 LPS 和 IFN- $\gamma$  诱导的 M1 型极化, TNF- $\alpha$ 、IL-6 等的 mRNA 水平明显降低。大量的离体实验结果显示, 牛磺酸可显著抑制巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ <sup>[73-74]</sup>, 也可下调博来霉素诱导的肺泡巨噬细胞 ROS 升高<sup>[75]</sup>, 这些结果均显示牛磺酸抑制 M1 型极化。因此, 牛磺酸能直接抑制巨噬细胞 M1 型极化, 促进向 M2 型极化, 降低 M1/M2 比值。

### 3.5 牛磺酸抑制巨噬细胞NF- $\kappa$ B信号转导通路

核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 是调节巨噬细胞诱导的炎症和免疫反应的重要转录因子<sup>[76]</sup>。在正常情况下, NF- $\kappa$ B 以非活性状态与抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合; 当细胞受到 LPS 或促炎细胞因子的刺激时, I $\kappa$ B 降解并释放 NF- $\kappa$ B, 后者进入细胞核, 激活趋化因子、炎症

因子和黏附分子等典型的 M1 型功能分子转录, 促使炎症发生<sup>[77]</sup>。

酒精性脂肪肝 (alcoholic fatty liver, ALD) 大鼠血 LPS 水平显著升高而引起炎症反应, 研究发现 2% 牛磺酸饮水可抑制 ALD 大鼠血 LPS 水平增加, 降低肝脏 Kupffer 活化, NF- $\kappa$ B 及其下游炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平下降<sup>[78]</sup>。牛磺酸可抑制肺巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 的活性, 且 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白表达显著升高并呈现剂量依赖性<sup>[65]</sup>。肝移植中肝脏在缺血期间同样面临 LPS 升高引起 Kupffer 聚集, 给予牛磺酸可显著降低 NF- $\kappa$ B 的活性且其上游调节因子白细胞介素-1 受体相关激酶-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK-4) 表达水平下降, 从而抑制 Kupffer 细胞的活化, 减少了 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[79]</sup>。在重症急性胰腺炎大鼠研究中发现, 牛磺酸可使得 Kupffer 细胞 NF- $\kappa$ B 转录水平下降, 而 NF- $\kappa$ B 上游调节因子 P38MAPK 活化被抑制, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的分泌减少, 改善了肝脏功能损伤<sup>[80]</sup>。巨噬细胞抑制因子 (macrophage inhibition factor, MIF) 可激活转录因子 NF- $\kappa$ B<sup>[81]</sup>。在动脉粥样硬化家兔的研究中发现, 牛磺酸可以显著抑制斑块组织中 MIF 的高表达<sup>[82]</sup>。

牛磺酸通过增加 NF- $\kappa$ B 抑制因子 I $\kappa$ B $\alpha$ 、抑制 NF- $\kappa$ B 上游转录调节因子 IRAK-4 和 P38MAPK、抑制 MIF 等多个环节对不同疾病状态激发的 NF- $\kappa$ B 信号通路具有明显抑制作用。

#### 4 展望

牛磺酸是机体分布广泛且具有重要功能的氨基酸, 牛磺酸不足与衰老和很多慢性病相关, 包括免疫功能异常。牛磺酸是维持正常免疫功能的重要分子, 巨噬细胞是重要的免疫细胞之一, 牛磺酸在巨噬细胞内含量高, 对维持细胞正常功能发挥重要作用。在多种“无菌性炎症”疾病状态下, 组织内巨噬细胞聚集增加, M1/M2 比值增加, 牛磺酸可抑制巨噬细胞募集并降低 M1/M2 比值, 并且对巨噬细胞吞噬杀伤活性表现出双向调节作用。尽管牛磺酸对巨噬细胞的免疫调节作用很确定, 但尚未见作用机制的系统报道。因此, 进一步深入探究牛磺酸对巨噬细胞作用的分子机制和靶点, 将为今后开发牛磺酸营养和功能食品市场奠定理论基础。

#### [参 考 文 献]

[1] Chen C, Xia S, He J, et al. Roles of taurine in cognitive function of physiology, pathologies and toxication. *Life*

- Sci, 2019, 231: 116584
- [2] Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev*, 1992, 72: 101-63
- [3] Pasantes-Morales H, Moran J, Fellman JH. Hypotaurine uptake by the retina. *J Neurosci Res*, 1986, 15: 101-9
- [4] Marnela KM, Timonen M, Lahdesmaki P. Mass spectrometric analyses of brain synaptic peptides containing taurine. *J Neurochem*, 1984, 43: 1650-3
- [5] Ito T, Okazaki K, Nakajima D, et al. Mass spectrometry-based metabolomics to identify taurine-modified metabolites in heart. *Amino Acids*, 2018, 50: 117-24
- [6] Olson MT, Yergey AL, Mukherjee K, et al. Taurine is covalently incorporated into  $\alpha$ -tubulin. *J Proteome Res*, 2020, 19: 3184-90
- [7] Lambert IH, Kristensen M, Holm JB, et al. Physiological role of taurine--from organism to organelle. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213: 191-212
- [8] Engelborghs S, Marescau B, De Deyn PP. Amino acids and biogenic amines in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Neurochem Res*, 2003, 28: 1145-50
- [9] Alom J, Mahy JN, Brandi N, et al. Cerebrospinal fluid taurine in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1991, 30: 735
- [10] Rosa FT, Freitas EC, Deminice R, et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*, 2014, 53: 823-30
- [11] Haidari F, Asadi M, Mohammadi J, et al. Evaluation of the effect of oral taurine supplementation on fasting levels of fibroblast growth factors,  $\beta$ -Klotho co-receptor, some biochemical indices and body composition in obese women on a weight-loss diet: a study protocol for a double-blind, randomized controlled trial. *Trials*, 2019, 20: 315-41
- [12] Maleki V, Alizadeh M, Esmaeili F, et al. The effects of taurine supplementation on glycemic control and serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Amino Acids*, 2020, 52: 905-14
- [13] Wang G, Ma N, He F, et al. Taurine attenuates carcinogenicity in ulcerative colitis-colorectal cancer mouse model. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7935917
- [14] Sturman JA. Taurine in development. *Physiol Rev*, 1993, 73: 119-47
- [15] Stipanuk MH, Londono M, Lee JI, et al. Enzymes and metabolites of cysteine metabolism in nonhepatic tissues of rats show little response to changes in dietary protein or sulfur amino acid levels. *J Nutr*, 2002, 132: 3369-78
- [16] Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*, 2020, 52: 329-60
- [17] Pasantes-Morales H. Taurine homeostasis and volume control. *Adv Neurobiol*, 2017, 16: 33-53
- [18] Green TR, Fellman JH, Eicher AL, et al. Antioxidant role and subcellular location of hypotaurine and taurine in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1073: 91-7
- [19] Fukuda K, Hirai Y, Yoshida H, et al. Free amino acid

- content of lymphocytes and granulocytes compared. *Clin Chem*, 1982, 28: 1758-61
- [20] Learn DB, Fried VA, Thomas EL. Taurine and hypotaurine content of human leukocytes. *J Leukoc Biol*, 1990, 48: 174-82
- [21] Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*, 2020, 52: 329-60
- [22] Friedman AL, Albright PW, Gusowski N, et al. Renal adaptation to alteration in dietary amino acid intake. *Am J Physiol*, 1983, 245: 159-66
- [23] Trautwein EA, Hayes KC. Plasma and whole blood taurine concentrations respond differently to taurine supplementation (humans) and depletion (cats). *Z Ernährungswiss*, 1995, 34: 137-42
- [24] Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S, Krishna CV, et al. Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers. *J Amino Acids*, 2010, 2010: 346237
- [25] Gaull G, Sturman JA, Raiha NC. Development of mammalian sulfur metabolism: absence of cystathionase in human fetal tissues. *Pediatr Res*, 1972, 6: 538-47
- [26] Holm MB, Kristiansen O, Holme AM, et al. Placental release of taurine to both the maternal and fetal circulations in human term pregnancies. *Amino acids*, 2018, 50: 1205-14
- [27] Shils ME, Olson JA, Shike M, et al. *Modern nutrition in health and disease* [M]. 8th ed. Philadelphia (PA): Lea & Febiger, 1999
- [28] Fukuda K, Nishi Y, Usui T. Free amino acid concentrations in plasma, erythrocytes, granulocytes, and lymphocytes in umbilical cord blood, children, and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1984, 3: 432-9
- [29] Hammarqvist F, Angsten G, Meurling S, et al. Age-related changes of muscle and plasma amino acids in healthy children. *Amino Acids*, 2010, 39: 359-66
- [30] Chuan CK, Lin SP, Lee SJ, et al. Plasma free amino acids in Taiwan Chinese: the effect of age. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 4: 378-82
- [31] Caine JJ, Geraciotti TD. Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83: 895-904
- [32] Wallace DR, Dawson RJ. Decreased plasma taurine in aged rats. *Gerontology*, 2004, 36: 19-27
- [33] Eppler B, Dawson RJ. Cysteine sulfinate decarboxylase and cysteine dioxygenase activities do not correlate with strain-specific changes in hepatic and cerebellar taurine content in aged rats. *Mech Ageing Dev*, 1999, 110: 57-72
- [34] Dawson RJ, Liu S, Eppler B, et al. Effects of dietary taurine supplementation or deprivation in aged male Fischer 344 rats. *Mech Ageing Dev*, 1999, 107: 73-91
- [35] GRAS Exemption Claim for Taurine for Use in Enhanced Water Beverages. GRAS Notice (GRN) No. 586. Office of Food Additive Safety (HFS-200) Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN). 2015
- [36] Takahashi H, Kaneda S, Fukuda K, et al. Studies on the teratology and three generation reproduction of taurine in mice. *Pharmacometrics*, 1972, 6: 535-40
- [37] European Commission, Health & Consumer Protection Directorate General, Scientific Committee on Food (SCF). Opinion of the Scientific Committee on Food (SCF) on Additional Information on "Energy" Drinks[Z]. Brussels, Belgium. 2003
- [38] Yamada K, Lim BO, Nonaka M, et al. Measurements of mutagenic and antimutagenic activities of bile acids by Rec-assay. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1993, 57: 599-602
- [39] Cozzi R, Ricordy R, Bartolini F, et al. Taurine and ellagic acid: two differently-acting natural antioxidants. *Environ Mol Mutagen*, 1995, 26: 248-54
- [40] Laidlaw SA, Dietrich MF, Lamtenzan MP, et al. Antimutagenic effects of taurine in a bacterial assay system. *Cancer Res*, 1989, 49: 6600-4
- [41] Mateo-Fernandez M, Valenzuela-Gomez F, Font R, et al. *In vivo* and *in vitro* assays evaluating the biological activity of taurine, glucose and energetic beverages. *Molecules*, 2021, 26: 2198-203
- [42] Suliman ME, Barany P, Filho JC, et al. Accumulation of taurine in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 528-9
- [43] Stohs SJ, Miller MJ. A case study involving allergic reactions to sulfur-containing compounds including, sulfite, taurine, acesulfame potassium and sulfonamides. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63: 240-3
- [44] Warskulat U, Zhang F, Häussinger D. Taurine is an osmolyte in rat liver macrophages (Kupffer cells). *J Hepatol*, 1997, 26: 1340-7
- [45] Romio L, Zegarra M, Varesio L, et al. Regulation of taurine transport in murine macrophages. *Amino Acids*, 2001, 21: 151-60
- [46] Warskulat U, Schliess F, Haussinger D. Compatible organic osmolytes and osmotic modulation of inducible nitric oxide synthetase in RAW 264.7 mouse macrophages. *Biol Chem*, 1998, 379: 867-74
- [47] 邱天明. 三氧化二砷导致小鼠非酒精性脂肪性肝炎及牛磺酸保护作用的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2018
- [48] 徐峥嵘, 杜海科, 王世鑫, 等. 牛磺酸对染矽尘大鼠肺组织炎症性细胞影响. *中国职业医学*, 2013, 40: 15-8
- [49] Agackiran Y, Gul H, Gunay E, et al. The efficiency of proanthocyanidin in an experimental pulmonary fibrosis model: comparison with taurine. *Inflammation*, 2012, 35: 1402-10
- [50] Sato S, Yamate J, Saito T, et al. Protective effect of taurine against renal interstitial fibrosis of rats induced by cisplatin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2002, 365: 277-83
- [51] Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 1919-32
- [52] Lin S, Hirai S, Yamaguchi Y, et al. Taurine improves obesity-induced inflammatory responses and modulates the unbalanced phenotype of adipose tissue macrophages. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57: 2155-65
- [53] Murakami S, Kondo Y, Sakurai T, et al. Taurine suppresses development of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *Atherosclerosis*, 2002,

- 163: 79-87
- [54] Murakami S, Sakurai T, Tomoike H, et al. Prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in the hyperlipidemia- and atherosclerosis-prone Japanese (LAP) quail by taurine supplementation. *Amino Acids*, 2010, 38: 271-8
- [55] Zeyda M, Farmer D, Todoric J, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31: 1420-8
- [56] Su Y, Fan W, Ma Z, et al. Taurine improves functional and histological outcomes and reduces inflammation in traumatic brain injury. *Neuroscience*, 2014, 266: 56-65
- [57] Yu YR, Ni XQ, Huang J, et al. Taurine drinking ameliorates hepatic granuloma and fibrosis in mice infected with *Schistosoma japonicum*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2016, 6: 35-43
- [58] Shimizu M, Zhao Z, Ishimoto Y, et al. Dietary taurine attenuates dextran sulfate sodium (DSS)-induced experimental colitis in mice. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 643: 265-71
- [59] Wang L, Zhao N, Zhang F, et al. Effect of taurine on leucocyte function. *Eur J Pharmacol*, 2009, 616: 275-80
- [60] 赵娜, 王蕾, 牟红元, 等. 牛磺酸对环磷酰胺增效减毒作用的研究. *癌症*, 2009, 28: 244-8
- [61] 王亚敏, 徐小康, 戎瑞雪, 等. 牛磺酸对小鼠腹腔巨噬细胞功能调节作用的体外研究. *医学研究与教育*, 2018, 35: 1-6
- [62] Jimenez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, et al. Inflammasome-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury. *Cells*, 2019, 8: 1131
- [63] Bruns H, Watanpour I, Gebhard MM, et al. Glycine and taurine equally prevent fatty livers from Kupffer cell-dependent injury: an *in vivo* microscopy study. *Microcirculation*, 2011, 18: 205-13
- [64] Pasaoglu OT, Turkozkan N, Ark M, et al. The effect of taurine on the relationship between NO, ADMA and homocysteine in endotoxin-mediated inflammation in HUVEC cultures. *Inflammation*, 2014, 37: 1439-43
- [65] Ward J, Lallemand F, de Witte P, et al. Anti-inflammatory actions of a taurine analogue, ethane  $\beta$ -sultam, in phagocytic cells, *in vivo* and *in vitro*. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81: 743-51
- [66] Young KS, Taesun P, Won KH. Inhibition of apoptosis by taurine in macrophages treated with sodium nitroprusside. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 643: 481-9
- [67] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*, 2018, 154: 186-95
- [68] Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1801
- [69] Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc*, 2011, 70: 408-17
- [70] Li Q, Verma IM. NF- $\kappa$ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 725-34
- [71] Meng L, Lu C, Wu B, et al. Taurine antagonizes macrophages M1 polarization by mitophagy-glycolysis switch blockage via dragging SAM-PP2Ac transmethylation. *Front Immunol*, 2021, 12: 648913
- [72] 孟玲, 蓝春花, 蓝利, 等. 体外牛磺酸抑制糖酵解调控M1型巨噬细胞极化. *营养学报*, 2020, 42: 40-4
- [73] Mochizuki T, Satsu H, Nakano T, et al. Regulation of the human taurine transporter by TNF- $\alpha$  and an anti-inflammatory function of taurine in human intestinal Caco-2 cells. *Biofactors*, 2004, 21: 141-4
- [74] Seabra V, Stachlewitz RF, Thurman RG. Taurine blunts LPS-induced increases in intracellular calcium and TNF- $\alpha$  production by Kupffer cells. *J Leukoc Biol*, 1998, 64: 615-21
- [75] Bhat M, Rojanasakul Y, Weber SL, et al. Fluoromicroscopic studies of bleomycin-induced intracellular oxidation in alveolar macrophages and its inhibition by taurine. *Environ Health Perspect*, 1994, 102: 91-6
- [76] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- $\kappa$ B and the transcriptional control of inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335: 41-84
- [77] Dorrington MG, Fraser I. NF- $\kappa$ B signaling in macrophages: dynamics, crosstalk, and signal integration. *Front Immunol*, 2019, 10: 705
- [78] Wu G, Yang Q, Yu Y, et al. Taurine inhibits Kupffer cells activation induced by lipopolysaccharide in alcoholic liver damaged rats. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 975: 789-800
- [79] Sun K, Chen Y, Liang S, et al. Effect of taurine on IRAK4 and NF- $\kappa$ B in Kupffer cells from rat liver grafts after ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg*, 2012, 204: 389-95
- [80] Wei S, Huang Q, Li J, et al. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis. *Inflammation*, 2012, 35: 690-701
- [81] Amin MA, Haas CS, Zhu K, et al. Migration inhibitory factor up-regulates vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 via Src, PI3 kinase, and NF $\kappa$ B. *Blood*, 2006, 107: 2252-61
- [82] 孙宝岩, 祝焕林, 翟桂兰. 牛磺酸对动脉粥样硬化模型兔的抗炎作用研究. *中国药房*, 2012, 23: 1582-4