

精氨酸——一氧化氮路徑：從基礎到臨床應用

林廷燦

屏東市國仁醫院 內科部
高雄健保聯合門診中心
屏東美和技術學院暨高雄醫科大學

摘 要

精氨酸——一氧化氮路徑之發現對於生命科學之影響巨大深遠，此點無庸置疑。1987年發現一氧化氮是從左旋精氨酸形成更是石破天驚，不管是脊椎動物或是人類，一氧化氮之“蹤影”無所不在。事實上，一氧化氮可持續在血管內皮，腦部合成，而且它在人類疾病之進展上也扮演相當主要之角色，包括感染發炎皆會改變一氧化氮之合成。更由於一氧化氮合成酶分佈於全身主要器官系統，因此一氧化氮自然扮演多重生理功能之角色。

正常人類內皮細胞可持續分泌一氧化氮以維持血管恆定舒張。它可降低切應力，減低血管阻力，改善局部血流。一旦內皮依賴型血管擴張受損，可見於傳統的心血管危險因子(甚至在無動脈硬化時業可見到)。目前血管超音波之進步，可使吾人評估內皮功能益發容易。事實上，內皮功能失全與高膽固醇血症、高齡、抽煙、高血壓、糖尿病以及高同胱氨酸血症習習相關。

吾人已知內皮功能失全可發生於早期甚至兒童皆可見到，甚至一頓高脂飲食皆可誘發內皮功能失全。嚴重的內皮功能失全甚至可預估心血管事件之發生，連無明顯狹窄之冠心病皆可發生。因此內皮功能測試應是心血管評估中一項深具顯著預估價值，此點臨床應用應不能忽略。另外非對稱性雙甲基精氨酸濃度也可誘發內皮功能失全，許多科學證據指陳一氧化氮合成酶之異常也可導致動脈硬化之發生。因此吾人歸納內皮受傷機轉如下表：(I) 一氧化氮合成酶結構及表現異常(II)是一氧化氮合成酶功能異常；(III)是一氧化氮過量破壞或退化。(IV) 是一氧化氮敏感度降低。

總之本篇旨在介紹精氨酸——一氧化氮路徑之來龍去脈以及發展緣由，以及科學根據，那就是改變路徑會影響眾多之生理功能，包括內皮功能失全、動脈硬化、免疫功能以及宿主防禦機轉。

希冀本篇回溯性論文能幫我們完全了解：精氨酸-一氧化氮此路徑在預防醫學、內科醫學以及分子生物學方面全方位基礎臨床應用。

關鍵詞：一氧化氮 (Nitric oxide)

一氧化氮合成酶 (Nitric oxide synthase)

內皮功能失全 (Endothelial dysfunction)

非對稱性雙甲基精氨酸 (Asymmetrical dimethylarginine)

精氨酸—一氧化氮路徑 (L-arginine-NO pathway)

前言

1998年諾貝爾醫學獎桂冠花落誰家？桂冠得主是：發現一氧化氮（NO）之美國三位科學家：賀須果（Furchgott），依格那羅（Ignarro）以及穆那德（Murad）¹。吾人已知精氨酸—一氧化氮系統對於近代生命科學具有深遠的影響^{1,2}。包括人類的血管、免疫、神經功能以及動脈硬化、內皮功能以及基因遺傳之次第解密，不次宣告了：生物物種革命的第二次來臨³⁻⁵，有人喻為達爾文進化論之翻新。精氨酸—一氧化氮理論之發現及風行，意謂著分子生物醫學已然揭開了第三次工業革命的序幕³⁻⁵。換言之：知識經濟以及生物科技、基因改造之時代業已來臨³⁻⁵，更簡潔的說：人類終將處在未病先知的時代，預防勝於治療，也不再是遙不可及的夢想⁶。歷史的腳步，恰以滾滾長江東逝水、浪淘盡、千古風流人物。基礎與臨床醫學研究是不可偏廢的，事實上，一氧化氮（NO）形成是由精氨酸而來，是早在1987年發現⁷。對於脊椎動物（人類等）、非脊椎動物、以及植物的物種而言，一氧化氮扮演著生理、生化以及病理各方面之重要媒介角色，其樞紐自不殆言³⁻⁵。吾人已知它在血管內皮功能，包括高血壓、動脈硬化之進展以及腦部／各種身體退化疾病之進展⁶。包括人類的免疫功能（感染／發炎）等皆與一氧化氮之釋放及合成路徑之改變習習相關⁸。換言之：精氨酸—一氧化氮路徑，在人類生命過程中的確扮演最重要的關鍵地位¹⁻⁸，此路徑與全身血管內皮功能之關係，以及此路徑之來龍去脈、歷史（基礎／臨床）地位，包括一氧化氮之合成西每暨功能以及在各個器官系統之臨床作用及功能做一簡明扼要之闡述¹⁻⁸。我們也特別著墨於其生理、生化之變化，方能窺其全貌³⁻⁵。筆者從事心血管醫學以及預防醫學多年，因此不揣淺陋，將回顧文獻以及個人實際臨床使用經驗，將此一路徑重點擇要，做一完整的呈現，藉此拋磚引玉，就教於海內外方家。首先我們要介紹的是（一）精氨酸與一氧化氮系統之發展史及回顧，包括：一氧化氮合成西每之發現及簡介。（二）一氧化氮在各系統之生理功能，接下來是（三）內皮功能異常機轉暨內皮功能及臨床血流評估。（四）此系統與內皮功能失全暨動脈硬化之關係。尤有進者，我們將回顧（五）一氧化氮在宿主防禦之角色以及（六）精氨酸及衍生物—如何調節一氧化氮產生，以及此路徑功能性，還有藥物動力學介紹。（七）精氨酸對於健康人身體之影響。最後我們介紹（八）精氨酸在內科領域重要之臨床應用。

一、精氨酸—一氧化氮系統發展史及回顧(L-arginine-NO system: development and history review)。

平心而論，此系統發展史有三大重要主軸：（一）內皮衍生放鬆因子（endothelium-derived relaxing factor (EDRF)）；（二）內因性硝酸鹽形成（endogenous nitrate synthesis）；以及（三）一氧化氮合成及合成西每（NO synthesis and NOS enzymes）之發現及解構^{1-5,7-9}。先前科學家認為各系統是獨立運作，最後歸於一源⁸。並且認知一氧化氮不僅在人體血管內皮功能、中樞神經、末梢神經傳導物質及免疫系統之研究觀察，包括哺乳類自身合成硝酸鹽等研

究 8。赫然發現人類生理生化之奧秘是由精胺酸—一氧化氮路徑所啓動 1,3-5,7，這些發現揭開了人類生命的原始奧秘，包括卵子及精子之結合需要一氧化氮，也由於分子生物醫學蓬勃發展以及基因遺傳改造工程之日新月異，人類長生不老之夢或許在將來某一天會實現 1-8。追本溯源，吾人有必要瞭解此生理生化路徑之來龍去脈，因此我們首要介紹的是三大主軸—此一路徑之發現源頭。

(一) 血管內皮衍生放鬆因子 (EDRF)

追本溯源，早在 1980 年代血管藥理學有一奇特的現象：那就是神經傳導物質乙醯膽鹼

(acetylcholine, Ach) 在動物體內灌注會誘發血管擴張導致血壓下降 9。同理它注入前臂肱動脈時，它會使血流量明顯增加，然而將此段血管移走到體外做實驗，則注射乙醯膽鹼根本無作用或是反而誘發血管收縮 9。著名的血管藥理學家賀須果對此觀察現象相當有興趣 9，他特別注意到實驗室內有位研究同仁每次所準備的兔子主動脈血管環時對會對乙醯膽鹼起作用 9，而其他人員所準備的反而不會 9。在整個實驗步驟當中他觀察到此位研究員並不擦拭血管的內皮層，特別是在準備器官坐浴時 9。因此賀須果提出“完整的內皮單層細胞”對於“乙醯膽鹼擴張反應”至為重要之假說 9，此為內皮系統之濫觴 3,9。為了証實此點，他及同事準備了兔子之主動脈環，一組是管腔內很平滑，另組是人工（木頭）刮過組，結果發現：未經人工處理的血管對於低濃度的乙醯膽鹼可以完全地放鬆 9，另外刮過組完全沒有放鬆或舒張之功能 9。

同理，若經過膠元酉每處理（通常會選擇性移走內皮細胞）亦可同時阻斷乙醯膽鹼依賴型舒張 9，若經立即顯微鏡放大處理檢查血管，則可証實刮除組之內皮層已完全移走。賀須果及同仁証實了血管的內皮層可釋放出可溶性因子 9，而刮除組血管中平滑肌缺乏內皮層則無此效應 9。一旦血管有夾帶正常之內皮層則會對乙醯膽注射會有放鬆反應 9，此項因子，稱之為內皮衍生放鬆因子

(EDRF)，也就是目前流行的 NO（一氧化氮）之化名 3,8,9。

此項 NO 之發現，以及“內皮完整”理論之濫觴，是賀氏及同仁榮膺 1998 年諾貝爾獎桂冠之主因 1,3,7,8。賀氏的論文早已提及此項因子（NO-EDRF）很難被介定，因為它是不穩定的物質，而且其半衰期僅有幾秒；因此它無法從體外器官坐浴中萃取出來 3,8。另外，馬丁及賀氏等人發現對於 EDRF 最有效的抑制劑是血紅素 10，其後研究人員陸續發現過氧化物分解酉每（SOD-superoxide dismutase）會加強並且延長 EDRF 之效應 11，其他物質包括徐緩蛋白、物質 P，以及鈣離子等因子可促使內皮細胞釋放 EDRF 11。

此外，同時獲得桂冠的著名血管生理學家依格那羅也因次級使者 cGMP（環狀鳥嘌呤單磷酸之發現）因而血管生理擴張之機轉得以解秘 12，以及人類硝酸鹽代謝之解秘而與賀氏及同仁榮獲醫學獎桂冠終身榮銜 8,12。

依格那羅首先發現血管暴露於新的擴張物質時，次級信使者環狀鳥嘌呤單磷酸（cGMP）皆會明顯上升 8,12，對於硫化硝酸鹽血管擴張物質諸如三甘油硝酸鹽以及 Nipride 時，細胞內 cGMP 皆明顯增加，後者皆對於血管放鬆效應有直接影響 8,12。

1986 年賀氏証實無機性亞硝酸一旦酸化，所產生的血管擴張效果與 EDRF 之本

質相似雷同 8,12。吾人已知亞硝酸鹽增加，cGMP 濃度增加會使血管擴張而一氧化氮物質必然釋放 12，特別是亞硝酸鹽被酸化時，那時候就有人認為 EDRF 是一氧化氮 12。其後不久，莫卡達使用一氧化氮作用於血管平滑肌剝離片段 13；結果發現：一氧化氮作用機轉與 EDRF 雷同，於是 EDRF 就是一氧化氮於焉確立 13。於是莫卡達等人展出生化崩解系統，後者可決定前列腺環素之結構 13，它同時可應用 Sephadex 烏嘴，藉由內皮細胞之培養產生大量的 EDRF13，於培養皿中的內皮細胞，使用徐緩蛋白刺激後，亦可分泌同量的一氧化氮促使血管擴張 13，這些實驗証實了血管的內皮細胞的確分泌一氧化氮，而後者就是 EDRF13。目前科學界已公認一氧化氮就是 EDRF，而它與攜帶分子很稀鬆的結合，正常情況下血管在應切力時（shearing force）就會釋放 NO。

認定 EDRF 就是一氧化氮提供了血紅素，以及過氧化物分解（SOD）效應之合理解釋 8,13。吾人已知一氧化氮可以和去氧血紅素緊密結合在一起形成氮硫血紅素，它可與氧合血紅素形成變性血紅素及硝酸鹽 8,13。事實上，過氧化物是生化上很重要的自由基 8,11,13，它會很快與一氧化氮迅速結合，產生過氧硝酸鹽 8, 11。雖然大多數學者認為此種分子活性很強，事實上它是較少活性，但它易與其他少數物質結合 8，這些分子傾向以轉移金屬如鐵和銅及自由基結合 8, 11，它的生理化學作用與分子氧類似，皆可溶於水樣及液體介質當中 8, 11。

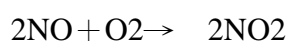
（二）內因性硝酸鹽形成

1970 年代科學家對於哺乳類無機硝酸鹽之新陳代謝相當有興趣 8，此離子在胃、小腸迅速地被吸收，然後集中於唾液 8，一旦吞食就會被酸化，在胃酸之環境產生硝化物（酸性）。它與食物中之次級胺產生 N-氮硫胺類 8，後者具潛在致癌性 8。

動物與人類硝酸鹽代謝發現 14：並非所有的硝酸鹽皆來自食物，某些是內因性形成 14。有人認為它的合成來自腸道細菌，但是無腸道細菌之動物也能形成 14，因此，它被認為是哺乳類細胞形成過程之一環 15。

人類氮素平衡長期觀察研究認為硝酸鹽人類可以自身合成，特別注意的是一旦腸胃道感染時，它會明顯增加 8,14，以細菌黏多醣注射於老鼠做實驗，硝酸鹽亦宣告明顯增加 15。亦有學者為文指陳硝酸鹽亦可出自免疫系統 14,15，哈比斯做一個相當有名之實驗：他使用黏多醣注射於單獨分離之腹膜腔，則可見腔內巨噬細胞似可合成亞硝酸鹽及硝酸鹽，此經典論文証實了亞硝酸鹽及硝酸鹽是來自精氨酸 16。精氨酸之結構式及相關物質詳見圖一 8。在卦尼定（Guanidine）氮原子上之氮離子，一旦被甲基所取代則產生左旋 NG-單甲基精氨酸 8,16,17

（LNMMA）8,16,17 此物質會特別防止硝酸鹽及亞硝酸鹽形成（圖一）。尤有進者，LNMMA 不僅會干擾老鼠巨噬細胞對抗腫瘤細胞之毒殺作用，同樣地它亦會干擾巨噬細胞於麻瘋細菌之毒殺效應 8,16,17。免疫細胞合成硝酸鹽及亞硝酸鹽之過程如下：



宿主本身防禦細胞與哺乳類細胞一樣，若受到適量之刺激時就可以比內皮細胞製造更多的一氧化氮，兩者的來源皆源自精氨酸 16,17。精氨酸藉著合成西每作

用，可以轉化成瓜胺酸暨一氧化氮 18，而一氧化氮所需氧氣恰是分子氧而非水。

(三) 神經元一氧化氮合成

早在 1980 年代吉爾斯比在生理學雜誌為文指陳：牛類牽引陰莖之肌肉神經傳導物質因子是非腎上腺性，及非膽鹼激素，是自主性 20。吉氏所認確影響神經肌肉傳導因子，就是日後之一氧化氮 20。吉氏在 80 年代撰文此種物質之性質是不穩定性成分，而且會被血紅素所鈍化 20，它若與酸處理，又可再被活化，最終 EDRF 証實就是一氧化氮之化身 21 (表一)，其化學變化如下：8,20,21



吾人已知在鳥尿素環西每活化對於中樞神經系統內信號複製相當重要 22。使用精氨酸時可使腦部 cGMP 含量增加，精氨酸合成一氧化氮已在大腦細胞証實 22，合成西每與內皮細胞結構類似 8,23，繼發的研究業已證明：中樞及末梢神經使用一氧化氮當做神經傳導媒介 8,20-23。(表一)

(四) 一氧化氮合成及合成西每

一氧化氮合成主要在三個地方：內皮細胞、神經元細胞以及免疫細胞 8,24。此三種合成西每早已被分析及定位 24。第一個一氧化氮合成西每是從老鼠小腦分離出來 25，後來發現神經元之一氧化氮合成西每與細胞還原西每 (P450 reductase) 序列非常相近 25。其他兩種西每與神經元之一氧化氮合成西每大部份雷同 25，此三種合成西每皆可嵌入血色素基質而與鈣離子及 calmodulin 結合，這步驟需要 tetra hydrobiopterin 四環水生物靈素當做輔因子 8,24,25。

1. 內皮系統一氧化氮合成西每 (圖二)

內皮系統合成西每會持續地表現 3,7,8，它經由細胞鈣離子及輔因子 calmodulin 增加而活化 7,8。對於內皮系統一氧化氮形成最主要的生理刺激是細胞膜應切力 2,3,5-8，而動脈血流脈衝性質可持續刺激內皮產生一氧化氮 2,3,5-8。內皮合成西每在一氧化氮形成後會變成錐體 (myristylated) 26，起先，人們認為它是位於內皮細胞壁 26，事實上它是對血流應切力之回應 8,26。然而最近之研究認為此西每會退化成高爾基體 26，但其功能性仍未明瞭 26。此合成西每亦存於血小板中，可被相同因子活化，刺激血小板之凝集 27，相反的，一氧化氮可抑制血小板凝集，是藉由減低活化所需鈣離子上昇而達成 27。此西每乃是以負性生物迴饋調節，因而限制生化反應之進行 26,27。(圖二)

2. 神經元一氧化氮合成西每

神經元合成西每通常是鈣離子依賴型。人體腦部最主要之生理活化機轉主要是經由 NMDA 接受器 28，而正常的連結是麩氨酸鹽。去極化後電位差—依賴型之鈣離子通道打開時，末梢神經內會發生內在細胞鈣離子上昇現象 28。在神經末端，上述因子會活化一氧化氮合成西每容許一氧化氮被製造，然後擴散至相關細胞 28。

3. 巨噬細胞一氧化氮合成西每

血管內皮及神經元之同型之一氧化氮合成西每 8,24。它會持續在健康細胞中表現 8,24，而巨噬細胞一氧化氮合成西每僅有在脂質黏多醣或在細胞激素之誘導下方可表現 29。這些因子包括：腫瘤壞死因子 (TNF)，白血球間質素 (IL-1 β) 以

及干擾素 (IFN-1 α) 下方可作用 29。同型物在許多哺乳類細胞下均可製造 29，齧齒類細胞僅僅暴露於脂質粘多醣就可誘發一氧化氮合成西每之表現 8,29。但人類細胞則需要“雞尾酒”多種細胞激素刺激才能產生最大的誘導，製造一氧化氮合成西每 29,30。上述因子綜合之“雞尾酒”策略如在體外與肝細胞及間質細胞皆可運作很好，產生一氧化氮 29,30，但若要在體外誘發相當數量一氧化氮產生，誠屬困難 29,30。

另外，前發炎細胞激素，僅需幾小時就能夠引導一氧化氮合成西每之表現 31，目前整個機轉尚未完全明瞭 31。

類固醇可有效地抑制，但無法根除此種誘導 31

，此項反應可基本解釋糖化可體松 (類固醇) 荷爾蒙對抗發炎之機轉 31。巨噬細胞一氧化氮合成西每與 P450 酵素最大的不同點在於 8,30,31：巨噬細胞之一氧化氮合成西每是可溶性而不是與細黏膜相連結，此種溶解性對於純化蛋白質過程相當重要 8,30,31。換言之，製造結晶以及結構認知，皆是了解合成西每之不二法門，包括 P450 西每及三種西每之結構式都是了解一氧化氮功能以及來龍去脈之必備利器 8,24。

(五) 一氧化氮合成 (圖二)

雖然三種一氧化氮合成西每結構式各有典型的特徵 8,24,25，但此三種本身卻有巨大相似之處 8,24,25，他們皆需要相同的輔因子以及對精氨酸 (1-3 μ M) 作用相似的化學常數作用 (km)，事實上使用抑制劑來區分內皮細胞，巨噬細胞以及神經元之一氧化氮合成西每相當困難 8。內皮與神經元一氧化氮合成西每同型 8，其活動性是由細胞內鈣離子在生理範圍內來規範 32,33。

切應力 (shear stress) 乃是內皮細胞鈣離子增加最主要之機轉 32,33，而對於機械力敏感，後者牽涉到開啓非特異性離子通道 32,33。(圖二) 在神經元內鈣離子主要由接受器來規範以及由電位伏特敏感之離子通道所主控 28。關於巨噬細胞同型物功能上是完全獨立的 28，在缺乏鈣離子環境，它會與 Calmodulin 緊密結合 34,35。它確由新的一氧化氮合成西每蛋白質形成所控制 34,35—這意謂著體內或體外之規範位置就是長期暴露於切應力之“定點”—也是內皮細胞一氧化氮合成西每誘導產生之處 34,35 (圖二)。同理，動情素也會導致內皮一氧化氮合成西每形成，這會導致懷孕期間血管擴張之原因 8,24。關於內因性精氨酸以及相關抑制劑包括精氨酸—一氧化氮路徑中各種角色，將於稍後之章節中一探究竟。

(六) 如何測量一氧化氮 (圖二)

一氧化氮可迅速地與過氧化物及血紅素結合產生硝酸鹽及亞硝酸鹽 8，一氧化氮與氧氣結合是否會產生同等數量的硝酸鹽及亞硝酸鹽，目前尚無定論 12。但目前已知亞硝酸鹽乃是最主要的產物 12,36 (圖二)，亞硝酸鹽與氧合血紅素形成硝酸鹽，因此在體內所有的一氧化氮皆被預期以無機硝酸鹽為最終產物 8,36。問題在於若用血漿或尿素中之硝酸鹽為一氧化氮合成之測量會有誤判存在 8：因為正常飲食中含有大量的硝酸鹽，後者可由腸胃道迅速吸收 2,8。硝酸鹽以綠色植物為主 2，理論上測量一氧化氮之代謝產物最好是設計很可口之食物僅含微量之硝酸鹽，這樣就可以衡量內因性硝酸鹽合成之多寡 8,36。目前比較可行用於評估

一氧化氮合成速率之方法是使用標記 (N15) 之 L-精氨酸 36，使用 N15 同位素來取代胍

(鳥尿素) 之氧原子。

這些同位素標記之 L-精氨酸經由口服或靜脈注射，它可望在人類產生 15N 硝酸鹽 31,36。也因此它就可以完全地被定量 31,36，若從 15N 精氨酸來的 15N 硝酸鹽類形成，特別是用前者來治療已接受白血球間質素灌注之病人，則可預見一氧化氮形成顯著加強，特別是對於類風濕性關節發炎時，亞硝酸鹽濃度會明顯上昇 37。亞硝酸鹽之測量主要問題在於它在體內半衰期超短 37，因此測量相當困難 37，它的呈現濃度明顯地取決於它與紅血球之接觸時間。在體外是血紅素不存在之環境，因此亞硝酸鹽是測量一氧化氮代謝之很好的一項指標 37。另外精氨酸一氧化氮系統亦可由瓜胺酸測量而得知 8，需要特別注意的是在肝臟及內皮細胞兩處之尿素循環中可將瓜胺酸轉換成精氨酸 8。1995 年法侖斯首先在刺絡針雜誌發表使用比咯紫質為基底之微電位法，可以測量血管中一氧化氮之含量 38。

二、一氧化氮之生理多重角色及功能 (Multiple Biological Roles of NO-physiological functions)

一氧化氮合成於人體中廣泛分佈導致了一氧化氮在生理方面扮演多重角色 3-5,8 (圖三)。它具“千面”功能皆由刺激及抑制體內或體外一氧化氮合成酉每 (NOS) 而逐漸地被發現 3-5,8，吾人將以末梢循環系統。心肌功能。腎臟功能。內分泌。胃腸道系統以及骨骼神經肌肉系統來闡述一氧化氮之多功能角色 1-8,24,28,36。(圖三)

(一) 末梢循環

包括大血管及阻力血管、靜脈血管以及大靜脈在內，吾人已証實這些分離出血管導致內皮依賴型之血管擴張就是一氧化氮 39，包括人類在內之不同種之動物一氧化氮形成皆可由一氧化氮合成酉每抑制劑所阻斷 8,39。同理在人體內皮依賴型增強劑亦可引起血管擴張 8,39，而人類血管擴張亦可由一氧化氮合成酉每抑制劑所阻斷 8,39。

尤有進者，一氧化氮合成酉每抑制劑可使許多不同種動物已分離的內皮依賴型血管產生收縮。這意謂著 39 一氧化氮之釋放乃是規範血管張力最基本物質 39。另外，身體注入 NMMA (一氧化氮合成酉每抑制劑) 時，不管在動物實驗或是人體實驗皆會引起人類血壓上昇 39,40，這顯示出持續性一氧化氮合成乃是維持血管擴張之必備條件 39,40，這些現象在健康人運作特別重要 39,40。法侖斯發現 NMMA 乃是獨特性血管擴張抑制劑而非中樞神經系統抑制劑 39，對於健康人前臂注射 NMMA 會使前臂血流量減少 50% 39。同理在老鼠注射 NMMA 會使血管床明顯收縮 40。在基礎休息狀態時，靜脈中內皮細胞對於釋放一氧化氮不敏感。這些現象反應出“切應力 (特別在動脈分叉處)” 乃是誘發血管內皮釋放一氧化氮之最主要因子 39,40。

事實上陰莖勃起時神經元一氧化氮合成酉每經過非腎上腺性及非膽鹼性神經 (Non-adrenergic and non-cholinergic) 刺激後會誘發血管擴張 8,41，此乃精氨酸被稱為“天然威而剛”之理由之一 41。從中樞神經系統神經元釋放之一氧化氮藉由交感神經之輸出因而改變了末梢血管張力之調節 8,40,41，因此一氧化氮在

神經傳導以及血管張力之調節皆扮演關鍵角色 8,40,41，也因此人類的性功能及傳宗接代與精氨酸－氧化氮路徑習習相關 8,40,41。

事實上，特別在菌血症（敗血症）時，巨噬細胞同型所誘發之血管低反應力造成血管擴張引發血壓下降之一連串之反應來看 42：人類之血管調節功能非 NO 莫屬 42。內皮所衍生的一氧化氮部分會滲入血管腔進而影響在循環體系內之細胞 6,43,44，諸如：一氧化氮會抑制血小板 6,43、白血球對於內皮細胞之黏著 6,44，另外一氧化氮抑制血小板之凝集 6,44，而一氧化氮合成西每抑制劑反而會在體內增強血小板凝集 45,46，甚至它會促進血小板附著於受傷之血管內皮細胞 45,46。也由於血小板／白血球以及內皮細胞交相作用，這在動脈硬化之病理過程中扮演關鍵角色 6,45,46，因此內皮系統之完整與一氧化氮之釋放在動脈硬化之臨床病程中扮演臨門一腳之“關鍵”。

（二）心肌功能

一氧化氮合成西每存在於心肌及心內膜層 8,47，體外所供給的一氧化氮可縮短心肌收縮的時間 47。在人體內若以脂質黏多醣（lipopolysaccharide）以及細胞毒殺激素（cytokines）處理心肌細胞時，將會誘發巨噬細胞同原質（Isoform），導致心肌細胞喪失收縮能力 48,49，這些反應可由一氧化氮合成西每抑制劑包括 NMMA 之使用而反轉 50。在人類的心房及心室早已測知一氧化氮合成西每之活性 8,24,51，但是一氧化氮究竟在心房／心室扮演何種角色，仍有待釐清 8,24,51。一旦敗血症發生且巨噬細胞同原質產生時會使心肌收縮力大幅減少 48-51，這些發現證明人類重度感染時，會導致或誘發心衰竭（包括心肌收縮力明顯減弱）8,48-51，但整個機轉與心肌精氨酸－一氧化氮路徑之關係仍有待進一步探討 8,48-51。

（三）腎臟功能

精氨酸－一氧化氮系統，對於人類腎臟血管床以及腎小管功能之控制扮演相當關鍵性之生理角色，早為世人所知 8,52，後者終將影響到人類心血管功能 8,52-55。使用一氧化氮合成西每抑制劑會導致腎血管阻力增加 40,52，不管在體內或體外，單獨分離出來之腎臟，一旦使用一氧化氮合成西每抑制劑，將會抑制內皮依賴型之擴張 53,54。總結這些發現：一氧化氮不管在腎血管床或其他器官系統之血管床應具有廣泛雷同之效應 8,52-54。目前文獻上人類使用一氧化氮合成西每刺激劑或抑制劑並未直接進行實驗 8，絕大部份研究皆使用服用或注射精氨酸來進行 55-59，事實上後者可產生增加腎血流（RBF）以及腎絲球體過濾率（GFR）之效果 55-59。健康人以及罹患腎病病人皆有此明顯效應 55-59，此種機轉乃是一氧化氮合成增加所導致 8,56,57。

另外，巴赫曼實驗證實腎小管亦可局部進行一氧化氮之合成 57，此舉會導致鈉離子排泄增加，後者對於血壓之恆定及維持具決定性作用 57。一氧化氮合成西每分佈仍局限於腎臟內“非血管”之組織內，其中包括收集管（Collecting ducts）以及緻密斑以及腎小管（亨利氏環）細胞 54,57,58。

吾人試圖找尋一氧化氮在局部器官所扮演之功能性角色，但因一氧化氮有全身系統性以及腎循環之作用而複雜化 8,57，不容易釐清整個機轉 8,57。事實上，內皮依賴型之血管擴張劑將會增加腎臟鈉離子之排除 8,57，這不僅是經由一氧化氮對

腎小管之直接作用，部分是肇因於腎血流增加（因一氧化氮誘發）而達成 57,58。

藉由加重劑量之 NMMA 將可抑制一氧化氮之合成 54,58-60，但在動物體內此舉反而促進鈉離子之排除，然而若使用次大劑量 NMMA（一氧化氮合成西每抑制劑）時，鈉離子反而貯留，因而間接導致高血壓 59,60。因此一氧化氮合成西每抑制劑之使用拿捏 59,60 特別是針對一氧化氮合成之影響仍是有待進一步採證之課題 56-60。同理，NMMA 亦可阻斷灌注壓增加所引起的鈉排除之利尿作用 58,59，同時 NMMA 於腎血流量及腎絲球過濾率並無直接影響 54,58-60，這些實驗結果及觀察証實了：局部腎組織之一氧化氮會有直接的排鈉利尿作用 8,54-60。

（四）荷爾蒙分泌

一氧化氮是規範人體荷爾蒙之釋放 3-5,8，後者對心臟血管系統會有直接或間接之效應 3-5,8。一氧化氮調節腎素之釋放乃是局部利鈉離子排除之主要機轉 8，但是目前實驗結果尚未有一致之共識 8。一氧化氮會抑制或刺激腎素分泌皆有 8，事實上在腎臟皮質切片，一氧化氮會減少腎素分泌 61；而 NMMA 反而會增加腎素分泌 62，但是在單獨的近腎絲體之細胞，則一氧化氮反而刺激腎素分泌 63；使用一氧化氮合成西每抑制劑反而減少腎素分泌 64。全身性一氧化氮合成西每抑制劑在人體內之抑制作用，報告人言人殊，增加或減少腎素分泌皆有 8。未來如能辨別此種奧妙及機轉，將是克服所有腎病，以及針劑腎疾各種胺基酸治療（分子生物療法）之重大突破 8。

一氧化氮對於胰島素之分泌也有影響 8，吾人使用免疫組織化學方法一氧化氮合成西每也在組織中胰島細胞被証實存在 8。使用人類—精氨酸可促使葡萄糖誘發胰島素之分泌；但 NMMA 反而抑制胰島素之分泌 65，然而包括正負荷離子之胺基酸（包括 D-精氨酸）也可促使胰島素分泌 65，但一氧化氮之供給者反而抑制胰島素分泌 66。在人類，大量使用精氨酸灌注將可使血漿胰島素、生長激素荷爾蒙以及升糖素明顯上升 8,65，這些效應是否降低一氧化氮運作仍屬未知 66。

（五）腸胃道系統

腸胃系統之神經系統支配是充滿著“氮化”之末梢神經 8,67，他們不僅存在於食道、胃、大小腸以及奧迪括約肌 67，飯後胃體擴張反射乃是氮化末梢神經所控制 67。

（六）肌肉骨骼系統

（1）骨骼

目前証據已顯示正常蝕骨細胞含有體質性之一氧化氮合成西每，後者對於細胞激素之反應會導致一氧化氮合成西每形成 8,68。

蝕骨細胞內鈣離子之改變對於體質西每活性之變化具有決定性之影響 8，所產生的一氧化氮將會影響細胞的活性。吾人已知在低濃下一氧化氮會加強骨質之重吸收 68，但在高濃度下它反而抑制蝕骨細胞之活性 69。停經後骨質之重吸收加速與性腺類固醇有關，因為後者影響一氧化氮合成西每 8,68,69。此外，骨質重吸收會與類風濕性關節炎等發炎情況有關 8；這些造骨／蝕骨細胞活性與正常生理退化性關節炎以及發炎性關節炎之關係 8，包括一氧化氮活性之影響，皆是有待進一步研究之課題 8。

(2) 肌肉

使用免疫組織定性方法已証實骨骼肌纖維內含內皮細胞以及神經元細胞一氧化氮合成酉每 8，更何況骨骼肌收縮的功能是藉由一氧化氮主導，藉著環性 GMP 之上昇與正常粒腺體功能所產生的超氧離子反應而運作 70,71。事實上硝酸鹽作為一氧化氮之供給者，對於骨骼肌肉功能會有主要之作用 8,70,71，對於末梢血管疾病病人服用精氨酸會改善跛行以及增加走路距離 8。其主要之機轉除了改善血流量之因素外 6，骨骼肌肉之一氧化氮運作也是扮演主要因素 8,70,71。

三、內皮功能異常之主要機轉暨臨床血流評估

(Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Clinical Evaluations)

血管內皮舒張功能異常是多因性的 72，任何病人一旦血管內皮功能異常最起碼有一項是心臟血管疾病危險因子：抽煙、高血壓、糖尿病、高脂血症等，常取決於動脈硬化疾病之階段以及家族史基因背景 72,74，目前機轉已被闡明，詳見 (圖四)。吾人歸納成四點，(A) 異常的一氧化氮合成酉每之結構及表現 (B) 合成酉每功能異常 (C) 不正常的一氧化氮破壞及崩解 (D) 對於一氧化氮的敏感度減低 72-78 (圖四)。一旦病人有動脈硬化或其他危險因子，血管壁會產生過氧離子，而一氧化氮可迅速被過氧離子分解。相反的，抗氧化物會延長一氧化氮之半衰期，增強一氧化氮合成酉每之表現以及恢復血管內皮功能 79,80。在血管壁中增加氧化性壓力之氧化酉每，包括 DNA (PH) 氧化酉每、黃嘌呤氧化酉每、髓性增生氧化酉每 15、一脂性氧化酉每 72。若減少精氨酸 (一氧化氮前身) 以及四羥水性生物素 (tetrahydrobiopterin (4-H))：一種 NOS 必需之輔因子) 利用率，則一氧化氮合成酉每會供給電子與氧氣形成過氧離子 72,81-83 (見圖四)。

在動脈硬化的晚期，對於內因性及外因性一氧化氮敏感性減少，乃肇因於一氧化氮及可溶性鳥氨酸循環酉每經氧化後活性失去 72。而內皮中一氧化氮合成酉每 (NOS) 表現明顯減低，乃是信息 RNA 以及轉錄作用減少之故 72,84,85。關於 NOS 基因之多樣性亦與此酉每活性減少有關，這些表現與血管疾病習習相關 86 (圖五)。

目前許多證據顯示：關於 NOS 內因性抑制劑，也與冠心病及末梢循環疾病之內皮功能失全習習相關 72,87。包括內因性 NOS 抑制劑，如 NMMA (N-單甲基精氨酸) 以及 ADMA (不對稱性雙甲基精氨酸)，以後者為主 72,87。皆是可以解釋為何外來之 L-精氨酸治療可以改善血漿及內皮層抑制劑升高所誘發之內皮失全 72,87。換言之，服用 L-精氨酸，不僅改善內皮功能，可以降低 NOS 抑制劑含量 88,89。事實上 ADMA 愈高與心血管疾病危險因子習習相關 72,87，健康人有高膽固醇血症，其內皮功能失全與 ADMA 濃度成正比關係，而且其一氧化氮之產量明顯減少 72，而內皮功能與 ADMA 成明顯反比關係 72,90。此項關係遠比低密度膽固醇 (LDL) 還來得密切 3,23，而且內皮功能可因接受精氨酸治療得到改善 88-90。事實上，對於鹽分敏感之高血壓病人，血漿中 ADMA 上昇時，相對地血壓絕對上昇 91。而口服／注射精氨酸，則可明顯降低血壓 92，對於末梢循環疾病之病人其 ADMA 明顯上昇，灌注精氨酸不僅可以使內因性一氧化氮濃度增加，而且增加四肢血液流量 93。一旦動脈受傷，內皮再生時其功能減弱

而 ADMA 也明顯升高 94,95。因此 ADMA 是 NOS 內因性競爭性抑制劑，對於內皮功能失全確實扮演很重要之角色 78。為何 ADMA 以及 L-NMMA 會上昇呢？答案有三個：（1）有毒蛋白質增加（甲基化蛋白質，如同胱氨酸）；（2）腎功能不全（甲基化精氨酸排出減少）；（3）DDAH 活性減弱（見圖四）。雙甲基氨基水解（DDAH）可分解 ADMA 以及 L-NMMA 至檸檬酸 72，抑制 DDAH 可使血管收縮 96，反之，給予精氨酸就可解除魔咒 72。吾人觀察到：氧化之 LDL 可降低 DDAH 之活性，而此種變化又與 ADMA 上升習習相關 72,73,96。這些包括高同胱氨酸血症以及高血糖以及脂質代謝之異常，皆與精氨酸—一氧化氮路徑習習相關 72,73,96。而臨床上最簡單地檢查方式就是檢查四肢血管內皮功能；以及比較前後之血管超音波圖譜暨血流量及內皮功能 97,98。多重性的危險因子諸如：高血壓、糖尿病、家族史、高脂血症、高同胱氨酸血症等等皆可降低 DDAH 活性，提昇 ADMA 濃度，影響一氧化氮之合成 72,73,96，因而造成了內皮功能失全（甚或血管痙攣之情況）72,73,96-98。尤有進者，吾人觀察到：動脈硬化惡化時，其內皮功能失全之情況會加重 72,73,96-98，而血漿中 ADMA 濃度上升與動脈狹窄及硬化程度習習相關 72。這些情況不僅在末期腎衰竭是如此 78，對於末梢循疾病也是如此，而 ADMA 程度高低也與血管內中層（IMT）厚度習習相關 78,96。總之，精氨酸—一氧化氮路徑受損乃是導致內皮功能失全及動脈硬化之元兇 72,73,96-99。從分子生物醫學之觀點證實了此項理論，臨床及動物實驗之後續觀察研究，更佐證了此項真實性 72-74（如圖五）。評估血管內皮功能，可由非侵襲性血管超音波來達成 97,98。做法是：病人平躺休息 5 分鐘後，檢查病人（右／左邊）肱動脈管徑／大小／血流量，然後選擇適當之加壓帶加壓於肱動脈上方 250 mmHg（或 200 mmHg）五分鐘後，再重新檢查該條血管管徑／大小／血流量，就可得知該血管之內皮功能 97,98（如圖 a, b, c, d）。另外，下肢臍動脈亦可直接測量，此時在血管正常或異常處亦可直接定量血流量（可觀察血流波形之變化）。

此外血管超音波可使病灶無所遁形，另外它可用來追蹤治療動脈硬化及血流情形，我們的經驗是：病人經戒煙、生活起居改善（包括運動）、均衡飲食（高纖低脂低鹽）以及精氨酸加上抗氧化物治療包括抗高血壓藥療法（ACEI）三至六個月後，血流情形有顯著改善 6，因此血管的保健及治療方式是多元的 72,99。傳統的內科療法加上心導管氣球擴張術／支架以及繞道手術以外新觀念之內科療法—尤其是針對 NOS 基本機轉之祛除及防護，將是人類預防高血壓以及動脈硬化進展之一大福音 2-6,72-74,96-99。

四、精氨酸—一氧化氮路徑／精氨酸合成西每抑制劑—（ADMA）

不對稱雙甲基精氨酸／內皮功能失全／與動脈粥狀硬化之關係（圖四，五）

（L-Arginine-NO pathway／ADMA／Endothelial Dysfunction／Atherosclerosis）

血管內皮功能失全通常先於臨床上發生動脈硬化，而且內皮功能持續失全會加速動脈硬化之進行 72,74,100-102。吾人已知：動脈硬化之危險因子諸如高血壓、高膽固醇血症、糖尿病以及抽煙皆會誘發內皮功能失常，一旦同時存在會有加成不良效應 72,74,103。對於這些危險因子之預防，將可改善內皮功能失全，恢復血管功能並且減低致死率 100-102。由於分子生物醫學之突飛猛進，內皮功能，以

及危險因子，以及動脈硬化之間關係已完全解密 102。事實上，血管內皮細胞在維持血管張力及恆定，扮演最關鍵角色 72。藉著釋放血管活性物質：一氧化氮 (NO) (最重要)，徐緩蛋白以及前列腺環素等 72,100-102。一氧化氮不僅是內因性血管擴張劑，它可抑制血小板凝集、白血球集結以及平滑肌細胞增生 102。心臟病危險因子當中，一氧化氮活性減弱已被證實 102，而一氧化氮生物活性之降低部份乃肇因於循環中內因性一氧化氮合成酉每抑制劑 (ADMA) 增加作用之故 90。直接動脈注射 ADMA，可使前臂血管收縮，乃是藉著一氧化氮合成受抑制 90。在動物／人體實驗中，高血壓、高膽固醇血症、末梢循環疾病、冠心病後氣球擴張術後血管，其 ADMA 含量皆明顯偏高，意謂著 ADMA 在血管疾病中扮演著“動脈硬化”先期“指標”因子 72,74,88-90。吾人已知精氨酸的補充，會加速內皮衍生之一氧化氮合成，恢復正常內皮功能，以及抑制血小板凝集，及細胞分子黏著，並且減緩動脈硬化之形成，特別是高脂血症或高膽固醇血症之動物或人類 72,74,88-90。此種機構乃是 L-精氨酸藉著競爭性抑制 ADMA，相對地使一氧化氮合成更順暢所致。目前證據顯示：精氨酸—一氧化氮路徑在動脈硬化形成之間，扮演最關鍵角色，而 ADMA 乃是導致內皮功能失全主要原因之一 72,74,88-90。換言之，ADMA 乃是動脈硬化病變之“發動機”角色 72-74，而此項“角色”可被精氨酸補充來克服 88-90。另外 ADMA 也與頸動脈內中膜層肥厚明顯正性關係 ($p=0.03$) 74，多變異分析也顯示 ADMA 與年齡 ($p<0.0001$)，平均血壓 ($p<0.0001$) 以及葡萄糖耐性指數 (糖尿病) 習習相關 ($p=0.0006$) 74。因此循環系統中內因性一氧化氮合成酉每抑制劑 (ADMA) 上昇，乃是人類動脈硬化之早期指標，其重要性自不待言 74。人類動脈硬化所誘發冠狀血管內皮功能失全，皆可由精氨酸補充而反轉 72,74。事實上，人類內皮細胞內富含精氨酸，受質缺乏並不能完全解釋血管內皮功能失常 72,74。兔子腸骨動脈接受氣球擴張創傷後所誘發生內皮細胞仍顯示出內皮功能失全並伴有細胞內 ADMA 偏高現象 94，精氨酸補充可克服此種現象，並且恢復內皮功能 74,94。法蘭斯及同仁證實了在正常人類，只要打高於正常值之 ADMA 動脈注射，可使動脈發生收縮 87。另一項實驗只要 ADMA 中等度增加 ($\sim 2 \mu \text{ mol/L}$) 於人類會有生理效果出現 (內皮功能失常)，另外高膽固醇血症時 ADMA 也明顯增加 72,74,87。不管是人類或動物實驗，長期服用精氨酸皆可增強一氧化氮合成，特別在高脂血症時 72,74,100。相反地，長期使用 ADMA 時會增加內皮對於單核球之黏著以及加速粥狀病灶 87。一氧化氮對抗動脈粥狀硬化不僅藉由壓抑細胞黏著分子及血管黏著分子之表現，對於化學趨化物：如單核球趨化蛋白 (MCP) —後者趨使單核球黏於內皮細胞，也有相同壓抑作用 103-106。一氧化氮合成路徑之異常會導致人類動脈硬化之形成，已有定論 72,74,103-106，而血漿中 ADMA 之增加與臨床上末梢血管循環血管狹窄程度習習相關 72，也與尿液中氮化物量有關 72，甚至 ADMA 也與危險因子習習相關 (完全不具臨床疾病) 72。因此 ADMA 乃是人類動脈硬化之先期指標 72,100，另外精氨酸可反轉高齡所誘發之內皮功能失常 72,102,106。總之，血管細胞所產生之 ADMA 可調節內皮衍生一氧化氮之量 72,74,76，一旦血漿中或血管中 ADMA 上昇均可誘發血管收縮 72,74,76，並且活化動脈硬化癥形成之關鍵過程 72,74,76 (圖四，

五)。

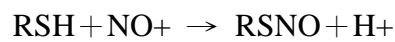
五、一氧化氮在宿主防禦角色 (圖六)

(一) 基本防禦機轉

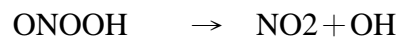
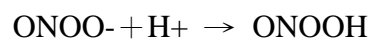
細胞暴露於細胞激素或是細菌黏多醣時，會迅速誘導一氧化氮合成西每形成 8，這是宿主防禦病原體入侵最主要及非特異性之機轉 8,15-17。哺乳類細胞能夠殺死特定之病原體，諸如細菌、黴菌、原生物、寄生蟲皆是藉著特定及非特異性之免疫機轉來達成 8,15-17。而腫瘤細胞之成長反而是藉由可誘導性之一氧化氮合成西每來產生一氧化氮運作 8,17,107。

如同上述之觀察研究，一氧化氮本身相對的是屬於較不活性之分子 8，然而它可與一些自由基結合，諸如分子氧和過氧化物結合形成更具活性之物質 8。

一氧化氮與氧氣反應形成氮化物雙氧自由基 8,14,15，後者為亞硝酸化屬類 8,14,15。藉由兩組合成 N_2O_4 ，再形成一氧化氮正離子 (NO^+) 以及一氧化氮臭離子 (NO_3^-) 8,14,15。特別是硫醇基；易受一氧化氮正離子攻擊因而形成亞硝酸硫鹽 8,14,15,108。



一氧化氮對於細菌 DNA 之攻擊亦是經由上述而達成 8,14,15,108，此外一氧化氮與過氧離子之反應也是很快 8。它會產生過氧亞硝酸離子 8，在適當之 PH 值與氮離子結合形成過氧亞硝酸，然而它再分解成雙氧氮化物以及羥基 (OH)，其過程如下 8,14,15,108：



而羥基自由基本身是相當強之氧化物，它會攻擊醯基鏈之雙鍵，因此會損壞脂質薄膜 8。而一氧化氮本身對於含鐵成份之蛋白質具有很高的親合力可與西每內含鐵硫合聚物嵌合，產生不活化作用 8。

為何一氧化氮及其氧化產物對於細菌以及致病原會有選擇性毒性至今機轉仍未完全明瞭 8,15-17。〔敵我辨識系統〕之操控仍是科學家想突破之謎題 8,15-17。對於大多數細胞而言，此機轉之獨特性意謂者“選擇性”仍然存在 8,14-17。藉由硝酸鹽合成增加之測定，吾人已明瞭在敗血症以及腸胃發炎時，一氧化氮合成明顯增加 109,110，這證明了人類細胞可藉由一氧化氮合成西每誘導來對抗感染 8,14,15,108-110。

除了一氧化氮合成可從精氨酸合成一氧化氮外 8，另外一氧化氮合成，亦可在口腔及胃進行 8,112，亦可由內因性以及食物（主要從綠色蔬菜）中無機硝酸鹽逐步還原而達成 111,112。藉由主動運輸系統機轉，硝酸鹽在唾液中濃度最高 8,111,112。此外舌頭表層之硝酸鹽—還原細菌之活化，將硝酸鹽還原成亞硝酸 8,111,112。一旦後者吞食入胃後酸化就會產生一氧化氮，混合著亞硝酸鹽及胃酸對於腸胃道中之病原體明顯具有殺菌效應 8,111,112。因此硝酸鹽之腸道唾液系統循環，乃至於胃酸之預防腸胃道病原體之入侵扮演同等重要之角色。

(二) 一氧化氮與巨噬細胞 (圖六)

先前的研究証實了巨噬細胞之毒殺效應是取決於“呼吸爆發” (Respiratory

Burst) 8,16,17—產生過氧化物，過氧化氫以及其他細胞毒殺媒介因子 8,16,17，然而目前證據顯示巨噬細胞系列（包括缺乏呼吸爆發型）仍然有抗寄生蟲、細菌以及對抗腫瘤細胞之活性 113-115，這意謂著細胞毒殺機轉有別種路徑存在 113-115。巨噬細胞獵殺功能需要精氨酸幫忙，它可經由細胞激素刺激或由細胞產生之亞硝酸鹽暨硝酸鹽刺激而產生 115，這意謂著一氧化氮操控著巨噬細胞有效機轉 115。進一步的研究已經指陳一氧化氮在免疫功能之重要性 116-118。馬里塔教授業已証實精氨酸經由巨噬細胞所轉換成一氧化氮乃是中介物 119，最終產物仍是硝酸鹽以及亞硝酸鹽 119。

眾所周知，巨噬細胞內含可誘導之一氧化氮合成酉每 8，它並非鈣離子依賴型 8；它需要 NADPH 以及四環水經生物環素（tetrahydrobiopterin）才能作用 120。

經由干擾素、脂質黏多醣、白血球間質素

（IL-1）以及腫瘤壞死因子（ α ）之刺激：巨噬細胞可產生一氧化氮 121,122。事實上個別的細胞激素刺激僅產生少量的一氧化氮 8,121，若是綜合多方因子刺激，將會有加成效應 122，譬如干擾素（ r ）以及腫瘤壞死因子共同刺激則會產生巨量的一氧化氮 122。

反之，其他類的細胞激素藉由干擾素刺激巨噬細胞會抑制一氧化氮之形成 123。一般而言，巨噬細胞去活化因子，轉型成長因子（ $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ ）皆會阻斷干擾素誘導中間氮化物釋出之能量 121-123。

雖然一氧化氮所誘導之細胞毒殺效應之機轉仍未完全明瞭 8,123，但是活性分子以及細胞複合物之產生（諸如過氧亞硝酸鹽、一氧化氮、自由基以及亞硝酸鹽）皆對於細胞膜之破壞、粒腺體功能失常、細胞漿內酉每抑制以及不可逆性之細胞代謝及結構崩解造成重大影響 124,125。

（三）一氧化氮與淋巴球

1. 淋巴球增生反應

葉佛教授等人檢視精氨酸與一氧化氮在人類淋巴球在體外增生效應所扮演之角色發現 12-6：經過植物性血液凝集素刺激後會導致最大量淋巴球增殖僅需少量的精氨酸 126。若在體外培養少掉精氨酸時，則淋巴球產生將會減少 40% 126，若使用一氧化氮合成酉每抑制劑 NMMA 以及 NMA 則會導致淋巴球增殖減少 8，若是加上外因性一氧化氮（諸如 Nipride 等一氧化氮供給者）則對絲狀分裂之增生反應會恢復 12-6。雖然許多科學家因一氧化氮之超短半衰期無法証實它的良好效應，但吾人已知它對於鳥糞酸環狀酉每之刺激將會提昇單核球細胞 DNA 之形成 8。然而並非所有研究皆顯示出一氧化氮對於淋巴球增生具促進效應 8,127，對於老鼠 T-淋巴球增殖一氧化氮反而會有抑制作用 8,127。目前物種不同可能會有不同反應但無庸置疑的，一氧化氮的定量以及含量多寡將是扮演刺激或抑制淋巴球增生之決定性角色 8,126,127。吾人已知 T 幫助性淋巴球所產生之細胞激素將扮“差別性”刺激或抑制之關鍵角色 127-129，例如干擾素（IFN r ）可刺激單核球一氧化氮合成酉每形成；而白血球間質素（IL-4）將會抑制單核球一氧化氮合成酉每形成 127-129。

2. 自然細胞毒殺作用

自然細胞毒殺作用藉由自然殺手細胞（Natural killer, NK）以及淋巴激素活化之殺

手細胞 (lympokine-activated killer (LAK)) 已証實是扮演人類抵禦不同的微生物以及腫瘤細胞侵襲之重要角色 8,126-129。不管在體內或體外之研究已了解 NK 以及 LAK 之細胞毒殺效應中一氧化氮皆是要角 8,126-129。在體外，自然殺手細胞之最大活性作用仍需少量之精氨酸供給方能發揮 8,16,17。一旦使用一氧化氮合成西每抑制劑，則自然殺手細胞活性馬上減弱 8,16,17。尤有進者，淋巴激素活化之自然殺手細胞比自然殺手細胞更敏感，更易受一氧化氮合成西每抑制劑之影響 8,16,17。

(四) 一氧化氮與自體免疫發炎反應

經由活化之巨噬細胞所產生之巨量一氧化氮反而能夠傷害正常細胞及組織 8，舉例來說，寇克發現活化之巨噬細胞所產生之一氧化氮會摧毀正常之胰島細胞 130，尤有進者，它若在釋放一氧化氮之供養皿內培養，胰島細胞會死亡 131。在動物體內之研究也顯示鏈球菌黴素所誘發之糖尿病之病理過程中，一氧化氮亦牽連其中 132。許多證據已顯示在許多自體免疫疾患當中，一氧化氮也扮演著催化角色 132，特別是巨噬細胞侵潤特別厲害之組織 132，在此處巨噬細胞被活化產生大量的持續釋放一氧化氮造成組織繼發生損害 133,134。目前證據是認為免疫複合體的治療造成組織及細胞之傷害，而它可能藉由一氧化氮來中介 8,132-134，另外，非免疫類細胞有能力釋放大量之一氧化氮去催化 132。

平心而論，一氧化氮可改變血管內皮層對於白血球附著內皮之反應，這是血管發炎的重要一步 6,44。目前所知不管是急性腸胃炎或是慢性關節發炎時血漿中亞硝酸鹽以及尿液中硝酸鹽濃度皆會上昇 133,134。

在老鼠大腸表面塗抹 2,5,6 一三苯磺酸誘發大腸炎，此種大腸炎與人類的大腸結腸炎類似 135，此時若用精氨酸反而導致加重大腸發炎以及全身不適 136。此項結果認為一氧化氮在發炎病理過程中扮演某種角色 135,136。進一步研究証實精氨酸若與一氧化氮合成西每抑制劑 (NNA) 合用時，則此項發炎反應可避免 137。

除此之外，具大腸直腸炎之病人本身黏膜一氧化氮合成西每活性增加 137，其他包括免疫複合體所主導之關節炎以及老鼠紅斑性狼瘡實驗模型之腎臟傷害，其中間之介質可能是一氧化氮 138。這其中的關鍵，包括一氧化氮控制之樞紐，以及發炎性疾與人體自體免疫疾病之形成，皆是下一波分子生物醫學研究之熱門話題 139。換言之，如何使用精氨酸或不同類之各種胺基酸療法，以及如何搭配一氧化氮合成西每抑制劑，來針對形成病因及機轉作直接攻擊 8，而使困擾醫界多年之類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡以及血管炎緩解及絕跡，都將是令人意想不到的結果，吾人將拭目以待。

(五) 一氧化氮與器官移植

對於器官移植之排斥，一氧化氮是很重要的作用分子，藍格爾發現使用動物老鼠移植中証實一氧化氮之角色 140：以敏感老鼠體內海綿基質之浸潤細胞估算一氧化氮之產量 140，結果發現異體移植所產生之量遠比同種移植來的多 140。此外老鼠動物實驗包括直式肝移植、心臟異體移植以及自體小腸移植時，一旦發生器官排斥時，硝酸鹽及亞硝酸鹽濃度會明顯增加 141。一旦器官排斥臨床現象更加明顯，則上述兩者濃度更趨上昇 141。

投予免疫壓抑療法時，則硝酸鹽及亞硝酸鹽濃度會明顯下降 141，這意謂著一氧化氮在器官排斥過程中扮演某種角色 8,141。

(六) 一氧化氮與過敏反應

一氧化氮在氣喘的病程當中之角色，亦被評估過 8。在氣喘發作時，嗜伊紅白血球、巨噬細胞以及巨大細胞皆會浸潤至氣道之黏膜層 8，這意謂著從上皮細胞、巨噬細胞以及巨大細胞衍生出來之一氧化氮對於過敏性或非過敏性之氣喘之發炎反應有放大及加重效應 8,142。對於氣喘病人從氣道呼出之一氧化氮濃度會明顯增加 8,143，然而在不同的研究，其濃度變異相當明顯 8。另外，延遲性過敏反應天竺豬之實驗也証實了使用精氨酸會加強皮膚對於表層製劑之反應 8。

六、精氨酸及衍生物—如何調節一氧化氮：

生化考量、路徑功能效應（包括人體／動物實驗）、藥物動力學介紹

(一) 生化考量

正常血漿中精氨酸濃度估計大約為 100 mM，在內皮細胞約在 100 至 800 mM 之間 144。在單獨分離出的血管分置於無精氨酸溶液的培養內，血管內皮細胞中含量高精氨酸濃度仍可維持 145。理由是：許多細胞有能力可從瓜氨酸產生精氨酸 143,145，特別是在免疫細胞 145，一旦人體一氧化氮形成增加則此路徑會被向上提昇及催化 8,143-145。在血管床內高濃度的精氨酸會使一氧化氮合成西每極度飽和 146，以生化觀點而言，在生理狀況下，精氨酸—一氧化氮路徑會受受質限制，幾近乎是不可能之事 145,146。

因此精氨酸進入細胞之速率將是規範一氧化氮路徑最主要之機轉 146，在疾病狀態時，此系統亦宣告“失常” 146。ADMA 之效應，則需要 10 倍量之精氨酸 149。事實上，只要有夠量的 ADMA 就可與一氧化氮合成西每結合 149，後者可解釋在特殊情況上需要精氨酸來克服魔咒 149。

(二) 精氨酸—一氧化氮路徑功能性效應

1. 動物實驗

精氨酸濃度若是介於 10 至 1000 μ 之間，外界所給予之精氨酸對於從健康動物分離出之單獨血管之張力並無明顯效應存在 150,151，此濃度對於內皮依賴型放鬆之抑制劑並無加強作用 150，但是高濃度 1 至 100 mM 之間時左旋型精氨酸可促使內皮獨立型式之放鬆（非立體式）151；而且右旋型精氨酸亦具此類效應 151。吾人已知，右旋型精氨酸並非一氧化氮合成西每之受質，相對的，在特殊疾病情況下，左旋型精氨酸可藉由一氧化氮合成的刺激 8,146；以及左旋精氨酸可加強高膽固醇血症之動物（包括人類）乙醯膽鹼誘發血管舒張 8,146，這些效應皆是立體特異型 8,146。然而左旋精氨酸濃度介於 1 至 100mM 之間時，單獨從動物分離出之血管若以細菌上脂質黏多醣處理過後，血管則會放鬆 152,153，但是右旋精氨酸無此效應 152,153。

以健康動物體內做實驗，左旋精氨酸濃度介於每公斤 30~300 mg 之間，對於血壓無明顯效應存在 8。但是若對於高膽固醇血症之動物，施以左旋精氨酸快速灌注，則會改善內皮依賴型血管擴張效應 154。長期使用精氨酸補充會預防過度的動脈硬化產生 6,8,155，對於健康或敗血症之羊類動物施行左旋精氨酸大量灌注（200 mg/kg）會產生低血壓 8。事實上，在健康的兔子左旋精氨酸灌注會誘發及增強

腎臟血流 8，在一些特殊的動物腎疾（如感染敗血症）使用左旋精氨酸反而會惡化腎功能 156,158。這些效應亦是藉由一氧化氮來媒介 156-158，特別是在泌尿道敗血症 156-158，但是右旋精氨酸之效應如何，仍未被証實 8。

2.人體實驗

在健康人類之研究：左旋精氨酸對於血管張力及血壓之效應並非持續及恆定性 8，大部份健康受測者若局部前臂灌注左旋精氨酸可加強對乙醯膽鹼之血管舒張反應，但並非所有健康人血管皆是如此 159,160。一旦高濃度左旋精氨酸灌注，則非立體特異性之血管效應則明顯可見 160,161。同理，全身灌注左旋精氨酸可使血壓明顯下降；但鮑大音等學者之實驗並無顯著下降 162-164，而這些實驗結果之差異性或許與使用之劑量不同而有所分別 165，但是整體之機轉尚未完全解密 8,165。

然而對於高脂血症之病人以及慢性心衰竭病人局部灌注左旋精氨酸會加強乙醯膽鹼誘發血管擴張 144,156，但對於本態性高血壓病人則無此效應 151。在特定之高血壓病人灌注左旋精氨酸可產生降壓效應 8,161，另外胰島素依賴型之糖尿病 167 暨敗血症病人皆有明顯血壓下降效果 157,167。

精氨酸進入細胞主要是依賴 Y⁺系統運送—此系統主要運送陽離子之氨基酸包括鳥氨酸及白氨酸 147，此系統是維持細胞內精氨酸濃度高於血漿值 8,147。有鑑於細胞內／外高濃度之精氨酸 8,147，吾人尚未明瞭 Y⁺運送系統對於內皮一氧化氮形成究竟如何來達成 8,147。

外因性一氧化氮合成西每抑制劑可使一氧化氮之合成變成精氨酸依賴型 8,17，而 NMMA 於人類及動物可從內因性形成 8,147。相類似的 ADMA

（不對稱雙甲基 L-精氨酸）以及 SDMA（對稱雙甲基 L-精氨酸）皆是內因性，而且皆以較高濃度呈現 8,87,147，相對的，NMMA 是以較低濃度呈現 8,147。不對稱雙甲基 L-精氨酸可抑制單獨一氧化氮合成西每 8,147,148，它會減緩巨噬細胞之毒殺效應 8,147,148，而且會在體外誘發已分離的血管收縮 148。它可用於提昇血壓 148，對於健康人類自願受測試者，不對稱雙甲基精氨酸於肱動脈灌注時會減少前臂血流量 8,148；它的作用與 NMMA 相當 8，若要克服從體外供給之左旋精氨酸對於心血管效應是有個體差異性 8。左旋精氨酸對於血管張力通常無明顯效應，但在高膽固醇血症以及敗血症其效果就很明顯 144,156。在健康人身上右旋精氨酸會使環狀 GMP 增加 167，同理在高血壓病人身上服用左旋精氨酸、環狀 GMP 亦宣告增加 165。這顯示出服用相當數量之左旋精氨酸會代謝成一氧化氮 8,165,167，這些臨床應用我們會列舉文獻說明。

3.藥物動力學

使用口服或靜脈注射精氨酸可使末梢循環擴張，並且改善血管內皮擴張功能 72,168，但是單次注射口服／或注射在正常健康人體藥物動力學之作用如何，仍屬未知。德國漢諾成藥理學院伯德等人做了一項有名的實驗來探討整個過程，發現：精氨酸之血管效應，包括血壓／血管阻力與血漿濃度習習相關 168，而內因性一氧化氮濃度與精氨酸血漿濃度半衰期相當，而且平衡半衰期為 6 ± 2 min（3.7-8.4min）168。對於利用精氨酸來治療心臟血管疾病有莫大的助益 168，另外口服以及注射精氨酸可以改善正常人之血管擴張暨內皮功能 72,168。正常人注射

30 克時可呈現明顯之血流動力學效果 168，另外口服效果在一小時後到達尖峰，健康人服用呈雙相反應 169。

精氨酸灌注在正常人對於腎臟之反應仍取決於人體鹽分之攝取 170。1998 年巴里等人在國際腎臟雜誌所發表之專文指陳：精氨酸注射可增強氮化物暨 CGMP 之含量，以及提昇血漿中胰島素之含量 170。在低鹽狀態，可增加鈉離子在腎小管之重吸收作用；但在高鹽狀態反而促進排除 170。換言之，精氨酸藉著一氧化氮及 CGMP 作用來調節鈉離子之重吸收作用，人體藉由精氨酸—一氧化氮路徑來調節鹽分之代謝，可見一斑 170,171。

七、精氨酸對於健康人身體之影響

(一) 精氨酸功能—短期 (一個月) 對於健康停經婦女新陳代謝暨內分泌影響
美國國家衛生研究院布拉姆博士等人，在公元 2000 年於美國著名的實驗暨臨床醫學雜誌暨心臟學院雜誌 172,173：發表了精氨酸治療於 10 位正常停經婦女使用雙盲、安慰劑控制，交叉試驗證實了：短期 (一個) 使用 9 克精氨酸，的確可改善生長激素濃度，輕度增加血流流量，但對內皮功能改善統上仍無顯著效果 (因 10 位婦女其血液脂肪完全正常，亦無高血壓、高血脂、家族史等病史)。另外精氨酸治療前後，對於因素林以及兒茶酚氨以及重要脂質代謝 (包括：總體膽固醇、三酸甘油脂、高低密度膽固醇、apoE 等) 皆無顯著影響 173。意謂：完全健康的婦女，短期使用精氨酸亦大礙，但好處並不多。特別值得一提的是：脂蛋白 (a) 濃度增加 ($p=0.05$)，後者與生長激素濃度增加習習相關 ($r=0.85$, $p=0.03$) 172。此兩篇著名研究證實了精氨酸治療安全性無庸置疑，亦無明顯新陳代謝之副作用 172,173。對於完全健康之婦女服用精氨酸，血管內皮功能暨發炎方面會有所改善，並不立即而明顯 8,173。以抗老而言，大量精氨酸補充的確可增加人體生長激素之自然釋放，不管從食療中或直接補充精氨酸，長期而言，它是持正面影響居多的 1-8,72。

(二) 精氨酸功能—對於血流暨血管內皮生理之影響

精氨酸作為一氧化氮合成西每之受質，於此路徑產生一氧化氮，會與雌激素一樣，人類產生相同之保護作用 1-8,72,164。目前它應為人知之生理作用如下：(1) 內因性血管擴張劑鬆弛血管平滑肌細胞；(2) 生長抑制劑 (作用於平滑肌、內皮、單核球細胞) —抑制增生反應；(3) 血小板凝集抑制劑；(4) 內皮細胞和白血球相互作用抑制劑 (抑制發炎反應) 1-8,72,164。此四大功能乃是對抗人類暨動脈粥狀瘤形成之利器，亦是當血壓控制，增進循環，改善全身內皮功能之第一步 1-8,72,164。

(三) 精氨酸對於心跳／自主神經之影響

日本人對於精氨酸 (注射及口服) 臨床暨基礎醫學之研究特別值得一提，使用時間上為主之分析心跳之變異性 176；包括兒茶酚氨、內皮素、腎素活性、血管加壓素、人類心房排納性、留鈉素、精氨酸及鳥氨酸等 176。有兩組健康成年人，一組接受精氨酸，另組接血管擴張劑 (Isosorbide dinitrate) 注射 176。實驗結果發現頻率為主之時間分析，高頻能力—副交感神經活性在注射精氨酸後明顯上昇，但對照組沒有 176。尤有進者，血管活性素物質在兩組間皆有明顯差異 176，注射精氨酸不僅有血管內皮擴張作用，也有某類體液因子 (包括精氨酸—一氧

化氮路徑) 當作神經傳導媒介, 因而改變了副交感神經系統活性 5,8,176,177, 這些增強反應乃是一般性血管擴張劑所缺乏的 5,8,176,177。

八、精氨酸對於內科疾病之治療與影響

L-Arginine: Clinical impacts on medical disorders.

(一) 精氨酸治療—本態性高血壓／與藥物之相互作用

內皮功能失全於本態性高血壓病早為世人所知 36,159, 對於無明顯動脈硬化, 但原發性高血壓病人, 了解精氨酸與高血壓藥物治療之互動關係仍屬未知 8,159。日本長崎大學 Higashi 教授於 1998 年高血壓雜誌發表了 178: 使用精氨酸治療注射

(500 mg/kg, 63 分鐘以上) 於兩組輕至中度高血壓病人 (經過 12 週治療), 一組 (14 位) 接受血管加壓素轉換酉每抑制劑 (ACEI, imidapril) 治療, 另一組接受鈣離子阻斷劑治療 (CEB Aminodipin, Norvasc)。證實了一氧化氮路徑所導致之腎臟血流之變化, 堪稱經典之作 178。兩組皆可明顯降低全身血壓, 但惟有精氨酸合併 ACEI 療法, 可明顯降低腎血管阻力, 增加腎血漿流量 178。腎臟排出氮化物含量於 ACEI 組明顯增加, 但 CEB 組則不變 178, 證實了腎臟內皮—依賴型血管放鬆功能受損, 在輕至中度本態性高血壓病人很常見 171,178。也惟有精氨酸組可加強 ACEI 藥物之作用: 改善腎臟血流量, 降低腎血管阻力 171,178。換言之, 精氨酸—一氧化氮路徑的確在腎臟與高血壓之間, 扮演很重要之關鍵角色 6-8,170,171,178。

(二) 飲食 (精氨酸) —高血壓／腎功能／新陳代謝之關係

飲食中補充精氨酸可改善高血壓、高膽固醇血症暨冠心病疾病所誘發之內皮功能失常 2,5,6,8,72,76,77, 尤其是鹽分敏感性之高血壓, 不管是動物、人體試驗精氨酸治療效果更佳 171,177,178。義大利賽尼等人在 2000 年美國著名高血壓雜誌發表了: 6 位平均年齡 39±4 歲, 身體質塊指數: 26±1kg/m² 完全健康男性所做單盲、控制、交叉試驗。鹽分定量每天攝取 180umol, 總共 1 星期, 證實了: 中等程度攝取精氨酸包括食物補充, 可明顯降低健康人之血壓, 改善腎功能, 對於鈉鹽敏感之高血壓, 尤有助益 179。直接補充精氨酸亦對空腹血糖降低能有所幫忙 179, 另外一氧化氮的濃度隨補充精氨酸之增加而增加, 此為精氨酸特異現象, 稱之為 “L-Argparadox” 180。

(三) 精氨酸—高血壓

高血壓伴有內皮功能失全早為世人所知 3-6,8,18,40—“不管原發性 (本態性)” 或繼發性, 但加速型惡性高血壓病人 (accelerated-malignant hypertension) 運動時或藥物停用時, 血壓反彈很高, 早已定論 8,55,56,60。嚴重度之內皮功能失全乃是此現象之主要機轉 8,55-60,72, 注射精氨酸治療, 是否能做此項惡性或良性高壓之區分仍有待探討 181。日本 Sato 等人在 2000 年八月份人類高血壓雜誌為文指陳 181: 靜脈注射精氨酸治療, 可使一般高血壓患者明顯降低血壓, 但是加速型惡性高血壓患者無法明顯降低 181, 其結果為: 平均血壓之下降與 GMP 濃度上昇習習相關 (r=0.83, p<0.001) 181。換言之: 精氨酸可明顯降低血壓, 但惡性高血壓仍需藥物控制 181。另外精氨酸對於鹽分敏感之高血壓患者可明顯減少內皮細胞與單核球之相互作用 170,181,182, 此外高血壓病人一氧化氮減少,

補充精氨酸也可產生良好效果 179-182。

(四) 精氨酸—心衰竭

精氨酸治療心衰竭之療效，適度運動會增其療效，早有定論 6,8,72-74。目前看法是內皮所釋放之放鬆因子暨血管擴張以及通道血管擴張性於嚴重性或鬱血性心衰竭病人嚴重受損，臨床上屢見不鮮 6,8,72-74。精氨酸補充或注射可明顯改善精氨酸—一氧化氮路徑，進而改善血管內皮功能，或藉由生長激素增加而達成其療效 6,8,72-74。巴西伯錫等人在 2000 年三月份臨床心臟學雜誌發表論文指陳 183：注射精氨酸（ $30.4 \pm 1.9\text{g}$ ）對於心臟收縮能力並無明顯影響 183；但它可改善全身血管阻力、增加心輸出量、並且降低心跳；可改善內皮功能失全，但不影響左心室收縮能力 183。其結論是嚴重度心臟衰竭病人使用精氨酸注射，的確可降低心跳，改善血流動力學，增進循環 183。

(五) 精氨酸—心衰竭下肢血管流量及運動耐量

口服精氨酸改善跛行病人運動耐受度，早已眾所皆知 3,8。但對於急性注射精氨酸是否可改善心衰竭下肢血管（小腿）內皮功能及運動耐受度，仍屬未知 184。在 1999 年日本 Kanaya 教授等人發表於心臟學雜誌指陳 184：注射精氨酸於慢性心衰竭病人可改善下肢血管內皮功能，顯著改善血液流量，但運動耐受度增加並不明顯 184（可能是劑量有關）。本篇研究總計有 19 位心衰竭病人，靜脈注射 10% 精氨酸（ 5 ml/kg ，30 分鐘 vs 對照組：生理食鹽水），並使用腳踏車試驗（bicycle ergometer）發現它能明顯改善下肢血管內皮功能（充血反應增加）。運動時間稍有增加，但仍無統計學上意義 184。

(六) 精氨酸加上規律、適度運動—對於心臟衰竭之療效

心衰竭內皮功能失全補充精氨酸可以改善內皮功能 6,8,72-74,184。運動可增進循環，改善內皮功能也為世人所知，但對於心衰竭病人如何適量運動作復健以及每天至少服用幾克胺基酸方有效果 184,185，如果適度加上胺基酸治療其改善效果皆是有待探討之課題 184,185。萊比錫大學漢布萊特等人在著名之美國心臟學院雜誌發表了精氨酸及規律運動治療能明顯改善內皮功能 185，其研究過程如下：40 位嚴重心衰竭病人（左心室射出分數為 $19 \pm 9\%$ ）亂數分成四組 185，一組接受精氨酸（每天 8 克）另一組接受規律（手握啞鈴 Handgrip 訓練）運動，另一組接受兩者；另一組當作對照組，經過四星期後，結果如下：精氨酸，運動組，其內皮依賴型擴張明顯增加，兩者有加成效果 185。作者認為：心衰竭病人規律適度運動與精氨酸合併治療將有加成效果，尤其是對血管內皮功能 185。

(七) 精氨酸—心衰竭時腎功能

精氨酸改善慢性心衰竭（第 II 度—III 度）病人之腎功能最早由日本 Watanabe 教授等人提出，發表於 2000 年高血壓雜誌 186。本研究是雙盲交叉試驗，共計 17 位病人，年齡 56 ± 12 歲，接受精氨酸（每天 15gm）暨安慰劑試驗，每階段共 5 天 186。每位病人皆檢查 24 小時 Ccr 以及尿液中 cGMP 排出量，並使用 saline loading test（食鹽水試驗）得知腎血流量、腎絲球廓清率以及尿液鈉排出率（Una）186。結論是：口服精氨酸治療，對於慢性心衰竭病人可改善腎絲球廓清率加速鈉排出，並且降低血漿內皮素含量，對於腎功能改善大有助益 186。

(八) 精氨酸—一氧化氮路徑—心衰竭之關係

心臟衰竭病人其內皮依賴型以及一氧化氮控制之血管擴張功能減弱早為世人所知 6,8,72-74,184,185 但內皮功能失調究竟為合成路徑受損或是一氧化氮受破壞增加仍未定論 187。紐約哥倫比亞大學醫學院卡茲等研究人員，在 1999 年發表於循環學雜誌指陳 187：心衰竭病人注射精氨酸（40umol/kg）試驗有 16 位（實驗組），另組對照（年齡相仿）有 9 位，兩組病人同時接受運動試驗，了解精氨酸—一氧化氮代謝路徑之變化 187。本文證實了：心衰竭病人（不管是舒張性或收縮性），人體精氨酸—一氧化氮代謝路徑中，“合成活性”明顯受損 187；運動時仍明顯偏低 187，因此造成心衰竭內皮依賴型血管擴張功能明顯減弱，造成四肢、身體疲累及末梢循環症狀之主因 187。相對的，服用精氨酸或食療富含精氨酸之食物對於心衰竭患者，改善一氧化氮路徑，頗有助益 183-187。目前精氨酸治療對於內皮功能受損已大有助益，在所有心血管疾病（包括內外科手術及心衰竭）已被廣泛地證實 188。

（九）精氨酸—冠心病

注射精氨酸可以改善狹心症（冠心病）人之內皮功能早為世人所知 68,72,189-191，但急性期改善內皮功能是否能改善心肌缺血現象，仍是有待探討之問題 189。美國馬里蘭州國家衛生研究院使用 D—精氨酸及 L—精氨酸來做雙盲交叉試驗（5 mg/Kg/min）22 分鐘 189，結果如下：靜脈注射精氨酸（L 及 D 型）可導致乙醯膽酸所誘發末梢循環擴張以及明顯內皮依賴型血管擴張（ $p<0.001$ ）是藉著胰島素—依賴一氧化氮之釋放或非西每類一氧化氮產生所致 189。但對於極限運動加壓所誘發之心肌缺血現象並無顯著改變 189，一方面可能是劑量關係，將來對於急性冠心症候群，靜脈注射精氨酸或口服精氨酸以及加上注射或口服 ACEI 以及血栓溶解劑等治療法，皆是下一波心血管分子醫學研究重點 8,72,189-191。因此急性冠心症候群（包括急性心肌梗塞，不穩定性心絞痛），如何搭配新的療法及觀念，防止心血管受損再造以及心臟擴大現象。以及探討人類腎素—加壓素系統以及精氨酸—一氧化氮路徑，包括全身血管內皮功能之關係，將是下世紀吾人責無旁貸之課題 8,189,191。

雅典大學醫學院希伯拉底醫院心臟科也針對精氨酸對於心絞痛病人冠狀血管內皮功能（一組明顯阻塞組，另組為正常組）做過評估 192：使用 P 物質，硝化甘鹽（NTG），以及 LNMMA 和 L—精氨酸做比較。結果發現：LNMMA 可使冠狀血管收縮（ $p<0.01$ ）192，而 P 物質以及硝化甘鹽（NTG）均可使正常暨狹窄冠狀血管片段（Segment）明顯擴張（ $p<0.01$ ）。可是精氨酸注射可使 LNMMA 效果反轉，包括狹窄病變之血管直接擴張比正常部分更加明顯（ $p<0.05$ ）192，意味著：冠狀血管動脈硬化狹窄處內皮系統精氨酸—一氧化氮功能減弱，直接注射精氨酸可改善心絞痛病人之內皮功能暨擴張血管 190-192。

（十）精氨酸—末梢循環疾病

精氨酸在動脈硬化病人身上可以改善內皮依賴型血管擴張功能以及一氧化氮合成 2,6,8,72，但末梢循環疾病尤其罹患末梢循環疾病伴有跛行病者療效為何仍有待進一步證實 193。德國漢諾威大學伯爵等人證實了：每天早晚服用 8gm 精氨酸病人經過 3 星期治療，即可恢復一氧化氮之合成，以及改善內皮依賴型擴張並且

明顯改善跛行症狀 193。總計 39 位分成 3 組接受雙盲控制試驗，一組接受早晚精氨酸口服 8gm 治療，另一組接受早晚 40 毫克前列腺素（PGF1），另一組為安慰劑組。精氨酸／ADMA 比值與行走距離遠近息息相關（ $r=0.36$, $p=0.03$ ）193。另外精氨酸治療組也比前列腺及對照組，症狀指數明顯減少 193，而且內因性一氧化氮合成明顯增加，包含內皮功能以及無痛／絕對走路距離皆會改善顯著 193。吾人認為末梢循環疾病，精氨酸治療的確為跛行病人另啓一扇窗 6,8,72,193。

（十一）精氨酸－肺高壓／氣喘

缺氧誘發肺高壓，內皮素及一氧化氮乃是最主要的媒介物質 194,195。動物實驗中老鼠暴露於 10% O₂ 環境中，內皮素將會提昇至 2 倍，而一氧化氮代謝物（Nitrate 硝酸鹽）將明顯減少 194,195。動物實驗已證明此種之低氧環境，直接補充精氨酸將可降低血漿中內皮素含量，增加硝酸鹽，減低右心室肥厚 194,195。目前人類實驗初步結果，藉著提昇血漿中一氧化氮濃度，右心室肥厚暨右心衰竭，常見於缺氧所誘發之肺高壓，將可能有效地被防止 196。另外某類氣喘病人對於精氨酸治療或許會有療效，但此點仍未定論 8,142,196。

（十二）精氨酸／腎臟（ACEI）

精氨酸（L-arginine）與腎素－加壓素轉換西每抑制劑／血管加壓素 II 抑制劑（A II B）作用－對於血壓／腎臟作用。

一氧化氮可對 ACEI 加強效用 197，對於 A II B 加強效用仍然很明顯。捷克庫姆斯等人在 2000 年高血壓雜誌發表論文指陳：一氧化氮非依賴型之血管擴張機轉乃是腎臟血流量增加暨腎臟血管阻力降低之主因 197。使用精氨酸（200mg/kg）+ Ramipril（5mg/day）組；另組使用精氨酸（200mg/kg）+ Losartan（5mg/day）組，另組是對照組（不加藥物）。9 位健康男性（平均 33±2 歲，BMI: 25.5±0.5 kg/m²），經過三星期之試驗 197，其結論如下：正常人體服用精氨酸加上腎素加壓素轉換西每抑制劑或血管加壓素抑制劑，皆可以改善暨降低平均血壓，改善血管阻力，增加腎臟血流暨過濾流量 197。

（十三）精氨酸－腎臟疾患

精氨酸－一氧化氮路徑對於腎性高血壓，腎性疾患，發炎，腎絲球疾患以及動脈硬化皆扮演重要之角色 171,198。動物實驗中，使用精氨酸對於正常（吳高商、高血脂）之老鼠會改善腎臟血液流量，以及改善腎絲球廓清率 171,198。若使用精氨酸拮抗劑如 L-NAME（N-硝酸-L-精氨酸、乙醯脂酸）將可增加血壓，減低微過濾量 198,199。人體試驗也有相同發現 198,199，動物實驗發現，罹患阻塞性尿路疾病，精氨酸治療仍可改善阻塞後腎血流量以增進腎絲球廓清率 171,198,199。同時，精氨酸亦可減輕腎實質吞噬細胞之浸潤，減緩間質體積之增加，減低膠元之沉積，降低 α -平滑肌動蛋白之表現，尤其在已阻塞性（患側之腎臟）171,198,199。換言之，動物實驗精氨酸可減緩腎臟實質病變之發展 171,198。對於次全切除腎病患，精氨酸治療亦可減輕不正常腎絲球體之數目，並且降低蛋白尿之含量 171,198,199，人體試驗亦有相同之發現 171,198。此外腎絲球體疾病如 IgA 腎病患、RPGN 等，精氨酸療效仍無定論 199，但目前證據顯示任何腎絲球體疾病（病理／功能）使用精氨酸治療病程，皆呈現有益的進步

171,198,199。因此，以腎臟學之觀點而言，精氨酸之治療以及精氨酸—一氧化氮路徑應用於減緩高血壓性腎病變，腎臟本身之疾患（腎間質／絲球體之病變）以及包括發炎、內皮功能及動脈硬化等相關疾病，皆有一定程度之助益
171,198-200。

結論

精氨酸—一氧化氮路徑掀啓了人類生理的奧密，它能獲得諾貝爾醫學桂冠，自是實至名歸。追本溯源，其發展史及來龍去脈有必要交待清楚，因此本人將其發展史歸納成三大主軸，引經據典，以生理／生化常識敘述其來源／發現。

繼之重點介紹一氧化氮多重生理功能，包括在末梢循環：心肌功能、腎臟功能、荷爾蒙分泌、腸胃道系統以及骨骼肌肉系統之多方功能。

另外內皮功能異常之主要機轉以及評估方法之介紹；更闡明此路徑與內皮功能失常以及動脈硬化之相關性以及圖文介紹，希冀國人對此有全盤客觀之認識。另外，我們著手於一氧化氮在宿主防禦之角色包括基本機轉、包括巨噬細胞、淋巴球之關係，以及自體免疫機轉之重點闡述。繼之是介紹精氨酸及衍生物如何調節一氧化氮包括藥物動力學介紹。最後本文著墨於精氨酸對於人體健康之影響，以及在內科領域內之重要發現做一總結，期待它能呈現此路徑之完整輪廓。

總而言之，精氨酸—一氧化氮路徑在血管恆定方面扮演最重要之角色。而精氨酸治療業已廣為人知，一氧化氮可使血管結構再造，而與血流各種成分相互作用，它可預防內膜增生及栓塞形成。相反的，一氧化氮合成西每路徑之任何障礙，包括氧化性壓力皆可使內皮功能失常，導致血流量減少以及加重冠心病／腦部缺血／或末梢循環疾病之症狀。整個路徑牽涉到動脈硬化形成之最高機轉以及動脈硬化之進展，粥瘤形成及硬化癥破裂。因此針對危險因子之全面防護，包括血管加壓素轉換西每／降脂劑、精氨酸等防護及治療以及抗氧化劑、葉酸等補充加上生活型態之改變，將可改善全身血液循環。任何階段改善內皮功能皆可使實質的血流量進步並且減輕病人之症狀，減少全身血管併發症之發生。從臨床醫學之角度切入，或許它提供吾人長期全面防護人類之天敵；動脈硬化減緩的入門包括腸胃道、神經系統、骨骼肌肉。保護良好的全身器官內皮功能是健康的起跑點；預防保健就從日常飲食暨生活做起。

參考文獻

- 1.Fried R, Merrell W. The Arginine Solution. 1rd ed. New York: RPC; 1999; 1-9.
- 2.林廷燦。精氨酸補充療法(Arginine supplementation)。台灣醫界 2001; 44: 17-19.
- 3.Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. New Engl J Med 1993; 329: 2002-12.
- 4.Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet 1994; 343: 1199-206.
- 5.Vallance P, Moncada S. Nitric oxide—from mediator to medicines. JRC Phys Lond 1994; 28: 209-19.
- 6.林廷燦。心臟血管疾病預防之最新觀念。內科學誌 2001; 12: 62-78.
- 7.Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the

- biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
8. MacAllister R, Benjamin N. L-arginine and nitric oxide system. In: Eremin O, ed. *L-arginine: biological aspects and clinical application*. 1st ed. Austin, Texas, R G Landes Company; 1997; 79-113.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
10. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 708-16.
11. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454-6.
12. Ignarro LJ, Burke TM, Wood KS, Wolin MS, Kadowitz PJ. Association between cyclic GMP accumulation and acetylcholine-elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 288: 682-90.
13. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
14. Green LC, Ruiz de Luzuriaga K, Wagner DA, et al. Nitrate biosynthesis in man. *Proc Nat Acad Sci USA* 1981; 78: 7764-8.
15. Green LC, Tannenbaum SR, Goldman P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 1981; 212: 56-8.
16. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987; 235: 473-6.
17. Adams LB, Franzblau SG, Vavrin Z, Hibbs JB Jr. L-arginine-dependent macrophage effector functions inhibit metabolic activity of *Mycobacterium leprae*. *J Immunol* 1991; 147: 1642-6.
18. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.
19. Leone AM, Palmer RM, Knowles RG, Francis PL, Ashton DS, Moncada S. Constitutive and inducible nitric oxide synthases incorporate molecular oxygen into both nitric oxide and citrulline. *J Biol Chem* 1991; 266: 23790-5.
20. Gillespie JS, Martin W. A smooth muscle inhibitory material from the bovine retractor penis and rat anococcygeus muscles. *J Physiol* 1980; 309: 55-64.
21. Furchgott RF. Studies on the relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activatable factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide; in *Vasodilation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves and Endothelium*: ed. Vanhoutte PM. New York, Raven; 1988: 401-14.
22. Deguchi T, Yoshioka M. L-arginine identified as an endogenous activator for soluble guanylate cyclase from neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 10147-52.

23. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests the role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336: 385-8.
24. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vas Res* 1994; 31:131-43.
25. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome p-450 reductase. *Nature* 1991; 351: 714-8.
26. Pollock JS, Klinghofer V, Forstermann U, Murad F. Endothelial nitric oxide synthase is myristylated. *FEBS Letter* 1992; 309: 402-4.
27. Radomski PW, Rees DD, Dutra A, Moncada S. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 745-9.
28. Gartgwaute J, Boulton CL. Nitric oxide signalling in the central nervous system. *Physiol Rev* 1995; 57: 683-706.
29. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, et al. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. *Ann Surg* 1990; 212: 462-9.
30. Hibbs JB Jr, Westenfelder C, Taintor R, Vavrin Z, Kablitz C, Baranowsk RL. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. *J Clin Invest* 1992; 89: 867-77.
31. Rees DD, Celtek S, Palmer RMJ, Moncada S. Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone: an insight into endotoxin shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 541-7.
32. Lansman JB, Hallam TJ, Rink TJ. Single stretch activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotrans-ducers? *Nature* 1987; 235: 811-3.
33. Olsen SP, Clapham DE, Davies PF. Hemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 331: 168-170.
34. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1992; 90: 2092-6.
35. Sessa WC, Garwa-Cardenas G, Liu J, et al. The Golgi association of endothelial nitric oxide synthase is necessary for the efficient synthesis of nitric oxide. *Biol Chem* 1995; 270: 17641-4.
36. Leaf CD, Wishnok JS, Jannenbaum SR. L-arginine is a precursor for nitrate biosynthesis in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163: 1032-7.
37. Rath MM, Krantz JC, Nitrites IX. A further study of the mechanism of the action of organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 76: 33-8.
38. Vallance P, Patton S, Bhagat K, et al. Direct measurement of nitric oxide in human beings. *Lancet* 1995; 346: 153-4.

39. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2:997-1000.
40. Calver A, Collier J, Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp physiol* 1993; 78:303-26.
41. Barnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *Journal of Urology* 1997; 157: 90-94.
42. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, et al. NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Cir Res* 1992; 70:607-11.
43. Radomski Mw, Palmer RMJ, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 181-7.
44. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leucocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 86: 651-5.
45. May GR, Crook P, Moore PK, Page CP. The role of nitric oxide as an endogenous regulator of platelet and neutrophil activation within the pulmonary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 759-63.
46. Herbaczynska-Cedro K, Lembowicz K, Pytel B. NG-monomethyl-L-arginine increases platelet deposition on damaged endothelium in vivo. A scanning electron microscopic study. *Thromb Res* 1991; 64: 1-9.
47. Schulz R, Smith JA, Lewis MJ, Moncada S. Nitric oxide synthase in cultured endothelial cells of the pig. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 21-4.
48. Balligand J, Kelly RA, Marsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signalling system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 347-51.
49. Brady AJB, Poole-Wilson PA, Harding SE, Warren JB. Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. *Am J Physiol* 1992; 263: H1963-6.
50. Schulz R, Nava E, Moncada S. Induction and potential biological relevance of a Ca²⁺-independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 575-80.
51. De Belder AJ, Radomski MW, Why HJF, Richardson PJ, Backnall CA, Salas E. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993; 341:84-5.
52. Salazar FJ, Pinilla JM, Lopez F, Romero JC, Quesada T. Renal effects of prolonged synthesis inhibition of endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1992; 20:1113-7.
53. Salom MG, Lahera V, Miranda-Guardiola F, Romero JC. Blockade of pressure natriuresis induced by inhibition of renal synthesis of nitric oxide in dogs. *Am J Physiol* 1992; 262: F718-22.

- 54.Scholz H, Kurtz A. Involvement of endothelium-derived relaxing factor in the pressure control of renin secretion from isolated perfused kidney. *J Clin Invest* 1993; 91: 1088-94.
- 55.Ebel M, Catapano M, Colombo G et al. The humoral, renal and pressor effects of systemic L-arginine infusion in hypertensive patients. *J Hypertens* 1993; 11: S140-1.
- 56.Juncos L, Cornejo JC, Pamies-Andreu E, Romero JC. Renal response to amino acid infusion in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 225-30.
- 57.Bachmann S, Mundel P, Kriz W. Distribution of nitric oxide synthase (NOS) in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:54-68.
- 58.Isohi K, Chang B, Kerwin JF, Wagenaar FL, Huang ZJ, Murad F. Formation of endothelium-derived relaxing factor in porcine kidney epithelial LLC-PK₂ cells: an intra- and intercellular messenger for activation of soluble guanylate cyclase. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 25: 38-43.
- 59.Baylis C, Harton P, Engels K. Endothelial derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 875-81.
- 60.Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 1993; 11:1375-80.
- 61.Vidal MJ, Romero JC, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing factor inhibits renin release. *Eur J Pharmacol* 1988; 149: 401-2.
- 62.Beierwaltes WH. Nitric oxide participates in calcium-mediated regulation of renin release. *Hypertension* 1994; 23: 140-4.
- 63.Schricker K, Ritthaler T, Kramer BK, Kurto A. Effect of endothelium-derived relaxing factor on renin secretion from isolated mouse renal juxtaglomerular cells. *Acta Physiol Scand* 1993; 149: 347-54.
- 64.Dananberg J, Sider RS, Grekin RJ. Sustained hypertension induced by orally administered nitro-L-arginine. *Hypertension* 1993; 21: 359-63.
- 65.Layeock SG, Modica ME, Cavanagh CT. L-arginine stimulates cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate formation in rat islet of Langerhans and RINm 5F insulinoma cells: evidence for L-arginine-nitric oxide synthase. *Endocrinology* 1991; 129: 3043-52.
- 66.Macallister RJ, Calver AL, Collier J, et al. Vascular and hormone responses to arginine: provision of substrate for nitric oxide synthesis or non-specific effect? *Clin Sci* 1995; 89: 183-190.
- 67.Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991; 355: 477-9.
- 68.Ralston SH, Ho LP, Helfrich MH, Grabowski PS, Johnston PW, Benjamin N. Nitric oxide : a cytokine induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1040-9.
- 69.Brandt ML, Hukkanen M, Umeda T, et al. Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 2954-8.
- 70.Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994; 372:

546-8.

71.Kobzik L, Stringer B, Balligand JL, Reid MB, Stamkler K. Endothelium type nitric oxide synthase in skeletal muscle fibers: mitochondrial relationships. *Bioch Bioph Res Comm* 1995; 211: 375-81.

72.Cooke JP, Achan V. Diffuse coronary artery disease and endothelial dysfunction: form follows function. *ACC Current J Rev* 2000; 9: 19-25.

73.Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor zone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.

74.Miyazaki H, Matsulka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-6.

75.Ito A, Tsao P, Adimolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylamino hydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092-5.

76.Tsao P, Mcevoy LM, Drexler H, Batcher EC, Cooke JP. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation* 1994; 89: 2176-82.

77.Boger RH, Bode-Boger SM, Brandes RP, et al. Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. *Circulation* 1997; 96: 1282-90.

78.Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SH, et al. A symmetrical dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.

79.Gokee N, Reaney JF Jr, Frei B, et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 3234-40.

80.Ramasamy S, Drummond GR, Ahn J, et al. Modulation of expression of endothelial nitric oxide synthase by nordihydroquaiaretic acid, a phenolic antioxidant in cultured endothelial cells. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 116-123.

81.Pou S, Pou WS, Brecht DS, Snyder SH, Rosen GM. Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 24173-6.

82.Xia Y, Tsai AL, Berka V, Zweier JL. Superoxide generation from endothelial nitric oxide synthase. A Ca²⁺ / calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. *J Biol Chem* 1998; 273: 25804-8.

83.Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Cir Res* 1995; 77: 510-8.

84.Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Luscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 2494-8.

85. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clarke SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-24.
86. Hingorani AP, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu 298 > Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999; 100:1515-20.
87. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moneada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
88. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-50.
89. Creager MA, Girerd XJ, Gallagher SJ, Coleman S, Pzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53.
90. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-7.
91. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: Modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101: 856-61.
92. Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviella L, Scopacasa F, Strazzullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *Am J Hypertension* 2000; 13: 547-51.
93. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence of impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068-74.
94. Weidinger FF, Mchenachan JM, Cybulsky M, et al. Persistent dysfunction of regenerated endothelium following balloon angioplasty of rabbit iliac artery. *Circulation* 1990; 81: 1667-9.
95. Masuda H, Goto M, Tamaoki S, Azuma H. Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in rabbits with alloxan-induced hyperglycemia. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 211-8.
96. Macallister RJ, Parry H, Kimoto M, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533-40.
97. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-74.

- 98.Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, BeHeridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50-5.
- 99.Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Ann Rev Med* 1997; 48: 489-509.
- 100.Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18: E19-29.
- 101.Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 323-5.
- 102.Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 287-324.
- 103.Decaterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. *J Clin Invest* 1995; 96: 60-8.
- 104.Zeiger AM, Fislthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemo-attractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 980-6.
- 105.Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
- 106.Adams MR, Jessup W, Hailstones D, Celermajer DS. L-arginine reduces human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial expression of cell adhesion molecules. *Circulation* 1997; 95: 662-8.
- 107.Green SJ, Meltzer MS, Hibbs JBJ, Nacy CA. Activated macrophages destroy intracellular leishmania major amastigotes by an L-arginine-dependent killing mechanism. *J Immunol* 1990; 144: 278-83.
- 108.Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 1991; 254: 1001-3.
- 109.Neilly A, Copland M, Haj M, Adey G, Bennett B, Benjamin N. Plasma nitrate in neutropenic and non-neutropenic patients with septicemia. *Br J Haematol* 1995; 89: 199-202.
- 110.Pykhuzen RS, Copland M, Smith CC, Douglas G, Benjamin N. Plasma nitrate concentration and urinary nitrate excretion in patients with gastroenteritis. *J Inf* 1995; 31: 73-5.
- 111.Benjamin N, O'Driscoll F, Dougall H, et al. Stomach NO synthesis. *Nature* 1994; 368: 502.
- 112.Duncan C, Dougall H, Johnston P, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nature Medicine* 1995; 1: 546-51.
- 113.Pearson RD, Wheeler DA, Harrosin LH, Kay HD. The immunobiology of

- leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 907-27.
- 114.Sibley LD, krahenbuhl JL, Weidner E. Lymphokine activation of J774 G8 cells and mouse peritoneal macrophages with *Toxoplasma Gondii*. *Infect Immunol* 1985; 49: 760-4.
- 115.Hibbs JB, Vavrin Z, Taintor RR. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanisms causing selective metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 1987; 138: 550-65.
- 116.Wagner DA, Young VR, Tannenbaum SR, et al. Mammalian nitrate biochemistry: metabolism and endogenous synthesis. In: O'Neill IK, ed. *N-nitroso compounds: proceedings of the VIIth international symposium on n-nitroso compounds*. 1983; Banff, Canada. New York: Oxford University Press; 1984: 15.
- 117.Wagner DA, Young VR, Tannanbaum SR. Mammalian nitrate biosynthesis: incorporation of $^{15}\text{NH}_3$ into nitrate is enhanced by endotoxin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4518-21.
- 118.Iyengar R, Stuehr DJ, Marletta MA. Macrophage synthesis of nitrite, nitrate, and N-nitrosamines: precursors and the role of the respiratory burst. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 6373-96.
- 119.Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochem* 1988; 27: 8706-11.
- 120.Kwon NS, Nathan CF, Steuehr DJ. Reduced biopterin as a cofactor in the generation of nitrogen oxides by murine macrophages. *J Biol chem* 1989; 264: 20498-501.
- 121.Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, Arkovitz MS, Garcia VF. Nitric oxide: an overview. *Am J Surg* 1995; 170: 292-303.
- 122.Nathan CE, Hibbs JB Jr. Role of nitric oxide synthesis in macrophage anti microbial activity. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 65-70.
- 123.Ding A, Nathan CF, Graycar J, Peryack R, Stuehr DJ, Srimal S. Macrophage deactivating factor and transforming growth factors — B1, B2 and B3 inhibit induction of macrophage nitrogen oxide synthesis by IFN γ . *J Immunol* 1990; 145: 940-1.
- 124.Beckman JS, Beckman TW, Chem J, et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-4.
- 125.Bermudes LE. Differential mechanisms of intracellular killing of *Mycobacterium avium* and *Listeria monocytogenes* by activated human and murine macrophages. The role of nitric oxide. *J Exp Immunol* 1993; 91: 277-81.
- 126.Efron DT, Kirk SJ, Regan M, et al. Nitric oxide generation from L-arginine is required for optimal human peripheral blood lymphocyte DNA synthesis. *Surgery* 1991; 110: 327-34.
- 127.Albina JE, Abate JA, Henry WL. Nitric oxide production is required for murine

resident peritoneal macrophages to suppress mitogen-stimulated T cell proliferation. *J Immunol* 1991; 147: 144-8.

128. Mossman TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.

129. Liew FY, Li Y, Severn A, et al. A possible novel pathway of regulation by murine T helper type 2 cells of a T helper type 1 cell activity via modulation of induction of nitric oxide synthase on macrophages. *Eur J Immunol* 1991; 21: 2489-94.

130. Kroncke KO, Kolb-Bachofen V, Berschick B, Buckart V, Kolb H. Activated macrophages kill pancreatic synergic islet cells via arginine-dependent nitric oxide generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 752-8.

131. Burkart V, Kroncke KD, Brenner HH, et al. Nitric oxide is a pathogenetic factor in type 1 diabetes. *Diabetologia* 1991; 34 : A95.

132. Kolb H, Riesel U, Kroncke KD, Kolb-Bachofen V. Suppression of low-dose streptozotocin induced diabetes in mice by administration of a nitric oxide synthase inhibitor. *Life Sci* 1991; 49: 213-7.

133. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenetic factor in autoimmunity. *Immunol Today* 1992; 13: 157-60.

134. Stefanovic-Racic M, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. *Arth Rheum* 1993; 36: 1036-44.

135. Neilly PJD, Anderson NH, Kirk SJ, Gardiner KR, Halliday MI, Rowlands BJ. L-arginine exacerbates the inflammatory response in experimental inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: S60.

136. Morris GP, Bech PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JC. Hapten-induced model of inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803.

137. Boughton-Smith NK, Evans SM, Whittle BJR. Elevated nitric oxide synthase activity in inflamed colon from a rat model of colitis. *Gut* 1992; 33: S 12.

138. Me CFN, Allen JB, et al. Suppression of arthritis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1993; 178: 749-54.

139. Weinberg JB, Granger DL, Pisetsky DS, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune disease: increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL-1 pr / 1 pr mice, and reduction of spontaneous nephritis and arthritis by orally administered NG-mono-methyl-L-arginine. *J Exp Med* 1994; 179: 651-60.

140. Langrehr JM, Hoffman RA, Billiar TR, et al. Nitric oxide synthesis in the in vivo allograft response: a possible regulatory mechanism. *Surgery* 1991; 110: 335-41.

141. Langrehr JM, Murase N, Marhus PM, et al. Nitric oxide production in host-versus-graft and graft-versus-host reactions in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 679-83.

142. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995; 16: 128-30.
143. Hecker M, Mitchell JA, Harris HJ, Katsura M, Thiemeermann C, Vane JR. Endothelial cells metabolize NG-monomethyl-L-arginine to L-citrulline and subsequently to L-arginine. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 1670: 1037-43.
144. Forstermann U, Mugge A, Alheid V, Haverich A, Frolich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1988; 62: 185-90.
145. Schot CA, Gillan GA, Stocklet JC. Dependence of endotoxin-induced vascular hypoactivity on extracellular L-arginine. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 38-43.
146. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53.
147. Mann GE, Sheriff CJ, Perason JD. NG-monomethyl-L-arginine and cationic amino acids inhibit L-arginine transport in perfused microcarrier cultures of aortic endothelial cells. In: Moncada S, Higgs EA, eds. *Nitric oxide from L-arginine; A Bioregulatory System*. Amsterdam: Elsevier 1990; 331-9.
148. Macallister RJ, Whitley GSJ, Parry H. Regulation of nitric oxide generation by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Endothelium* 1995; 3517.
149. Gold ME, Wood KS, Buga GM, Byns RE, Ignarro LJ. L-arginine causes whereas L-arginino-succinic acid inhibits endothelium-dependent vascular smooth muscle relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 536-43.
150. Cooke JP, Andon NA, Girerd XJ, Hirsch AT, Creager MA. Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation* 1991; 83: 11057-62.
151. Fleming I, Gray GA, Stoclet JC. Influence of endothelium on induction of the L-arginine-nitric oxide pathway in rat aorta. *Am J Physiol* 1993; 264: 1200-7.
152. Griffiths MJD, Mesent M, MacAllister RJ, Evans TW. Aminoguanidine selectively inhibits inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 43-8.
153. Aisaka K, Gross SS, Griffith OW, Levi R. NG-methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide synthesis, is a potent pressor agent in the guinea pig: does nitric oxide regulate blood pressure in vivo? *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160: 881-6.
154. Girerd XJ, Hirsch AT, Cooke JP, Dzau VJ, Creager MA. L-arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1990; 67: 1301-8.
155. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hyper-cholesterolaemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90: 1168-72.
156. Kumagai K, Suzuki H, Ichikawa M, et al. Nitric oxide increases renal blood flow

- by interacting with the sympathetic nervous system. *Hypertension* 1994; 24: 220-6.
- 157.Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21: 1287-95.
- 158.Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and renal disease. *Am J Physiol* 1994; 267: 331-46.
- 159.Imaizumi T, Hirooka Y, Masaki H, et al. Effects of L-arginine on forearm vessels and responses to acetylcholine. *Hypertension* 1992; 20: 511-7.
- 160.Panza JA, Casina PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
- 161.Calver A, Collier J, Vallance P. Dilator actions of arginine in human peripheral vasculature. *Clin Sci* 1991; 81: 695-700.
- 162.Hishikawa K, Nakaki T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 639-45.
- 163.kanno K, Hirata Y, Emori T, et al. L-arginine infusion induces hypotension and diuresis / natriuresis with concomitant increased airway excretion of nitrite / nitrate and cyclic GMP in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:619-25.
- 164.Bode-Boger SM, Boger RH, Creutzig A, et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Sci* 1994; 87: 303-10.
- 165.Baudouin SV, Bath PP, Martin JF, du Bois R, Evans Tw. L-arginine infusion has no effect on systemic hemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary hemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 45-9.
- 166.Hirooka Y, Imaizumi T, Tagawa T, et al. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine-induced and ischemic vasodilatation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 658-68.
- 167.Smulders RA, Stehouwer CPA, Olthof CG, et al. Plasma endothelin levels and vascular effects of intravenous L-arginine infusion in subjects with uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 1994; 87: 37-43.
- 168.Bode-Boger SM, Boger RH, Galland A, Tsikas D, Frdich JC. L-arginine induced vasodilation in healthy humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. *Br J of Clin Pharmacol* 1998; 46: 489-97.
- 169.Tangphao O, Grossmann M, Chalor S, Holfman BB, Blasch KTF. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J of Clin Pharmacol* 1999; 47: 261-6.
- 170.Barry YM, Wilcox CS. Salt intake determines the renal response to L-arginine infusion in normal human subjects. *Kidney Int* 1998; 53:15: 1299-304.
- 171.Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and renal disease. *Am J Physiol* 1994; 267: 331- 46.

172. Blum A, Cannon RO, Costello R, Schenke WH, Csako G. Endocrine and lipid effects of oral L-arginine treatment in healthy postmenopausal women. *J of Lab and Clin Med* 2000; 135: 231-7.
173. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, et al. Effects of oral L-arginine on endothelium-dependent vasodilation and markers of inflammation in healthy postmeno-pausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 271-6.
174. Merinnee TJ, Lillicrap DA, Rabinowitz D. Effect of arginine on serum-levels of human growth hormone. *Lancet* 1965; 2: 668-70.
175. Merinnee TJ, Rabinowitz D, Riggs L, et al. Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experiences. *New Engl J Med* 1967; 276: 434-9.
176. Nomura M, Nakaya Y, Nada T, et al. Effects of intravenous administration of L-arginine on autonomic nervous activities. Analysis of heart rate variability. *Jan Heart J* 1998; 39 (3): 331-8.
177. Toyry J, Eerikainen S, Litmanen H, Rinkinen T, Lansimies E. Does plasma L-arginine level play a role in regulation of blood pressure during exercise and autonomic nervous function? *Clin Physiol* 1998; 1816: 539-43.
178. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Matura H, Kambe M, Kajiyuama G. Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypert* 1999; 12: 8-15.
179. Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *Am J Hypertension* 2000; 13: 547-59.
180. Tsikas D, Boger RH, Sandmann J, Bode-Boger SM, Frolich JC. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Letters* 2000; 478: 2-3.
181. Sato K, Kimoshita M, Kojima M, et al. Failure of of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated-malignant hypertension. *J Human Hypertension* 2000; 14 : 485-8.
182. Artigues C, Richard V, Roussel C, Lallemand F, Henry JP, Thuillez C. Increased endothelium-monocyte interactions in salt-sensitive hypertension: effect of L-arginine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 468-73.
183. Bocchi EA, Vilella de Moraes AV, Esteves-Filho A, et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 205-10.
184. Kanaya Y, Nahamura M, Kobayashi N, Hiramori K. Effect of L-arginine on lower limb vasodilator reserve and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Heart* 1999; 81: 512-7.
185. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 706-13.

186. Watanabe G, Tomiyama H, Doba N. Effects of oral administration of L-arginine on renal function in patients with heart failure. *J. Hypertension* 2000; 18: 229-34.
187. Katz SD, Khan T, Zehallos GA, et al. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2113-7.
188. Tenenbaum A, Gisman EZ, Motro M. L-arginine: rediscovery in progress. *Cardiology* 1998; 90: 153-9.
189. Qayyumi AA. Does acute improvement of endothelial dysfunction in coronary artery disease improve myocardial ischemia? A double-blind comparison of parenteral D and L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 904-11.
190. Kobayashi N, Nokamura M, Hiromori K. Effect of infusion of L-arginine on exercise-induced myocardial ischemic ST-segment changes and capacity to exercise of patients with stable angina pectoris. *Coronary Art Dis* 1999; 10: 321-6.
191. Blum A, Porat R, Rosenschein V, et al. Clinical and inflammatory effects of dietary L-arginine in patients with intractable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1488-90.
192. Tousoulis D, Davies GJ, Tentolouris C, et al. Effects of changing the availability of the substrate for nitric oxide synthase by L-arginine administration on coronary vasomotor tone in angina patients with angiographically narrowed and in patients with normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1110-3.
193. Boger RH, Bode-Boger SM, Loffler M, Tsidas P, Brabant G, Frolich JC. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1336-44.
194. Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, Arkpvtz MS, Garcia VF. Nitric oxide: an overview. *Am J Surg* 1995; 170: 292-303.
195. Achan V. How NG-nitro-L-arginine methyl ester may alter airway responsiveness? *Lancet* 2000; 355: 1029-30.
196. Grasmann H, Grating SS, Wiesemann HG, Teschler H, Konietzko N, Ratjen F. Effect of L-arginine infusion on airway NO in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia syndrome. *Eur Res J* 1999; 13: 114-8.
197. Komers R, Komersova K, Kazdova L, Ruzickova J, Pelikanova T. Effect of ACE inhibition and angiotensin AT₁ receptor blockade on renal and blood pressure response to L-arginine in humans. *J Hypertension* 2000; 18: 51-9.
198. Klahr S. Can L-arginine manipulation reduce renal disease? *Seminars in Nephrology* 1999; 19: 304-9.
199. Peters H, Border WA, Noble NA. From rats to man: a perspective on dietary L-arginine supplementation in human renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14: 1640-50.
200. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*

1997; 39: 287-324.

L-Arginine-NO Pathways : From Bench to Bedside

Mike Lin

Department of Medicine,

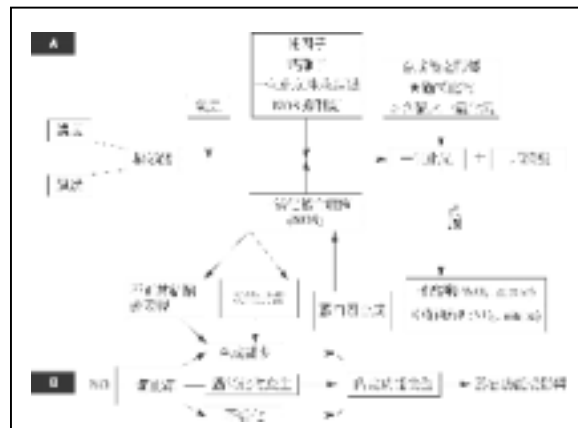
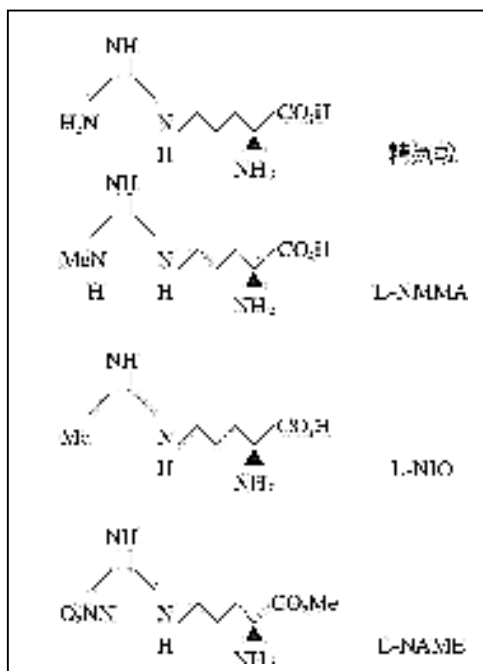
Mei-Hou Institute of Technology Kuo JEN GH, Pintung City, Taiwan

The discovery of the L-arginine-nitric oxide pathway has had many profound impacts on biological science. The enzymatic synthesis of nitric oxide (NO) from L-arginine, which was only discovered in 1987, appears to be very important in nearly every type of vertebrate as well as in human beings. NO is synthesized continually in vascular endothelium and the brain, and many disease processes-particularly those involving infection and inflammation, are associated with altered nitric oxide synthesis. Moreover, the widespread distribution of NO synthase (NOS) enzyme has led to considerable interests in the multiphysiological roles of NO. Normal human endothelial cells continuously produce NO and maintain the vascular system in a basal state of vasodilations. NO reduces shear stress, minimized vascular resistance and optimized regional blood flow. Impaired endothelium-mediated, NO-dependent vasodilatation is associated with traditional cardiovascular risk factors even in the absence of atherosclerosis. The development of noninvasive methods to assess endothelial function has allowed many studies of healthy subjects and also has confirmed independent associations of endothelial dysfunction (ED) with hypercholesterolemia, old age, cigarette smoking, hypertension, diabetes mellitus, and hyperhomocysteinemia. ED occurs early and can be detected even in children or after a single high-fat meal. Further, three major studies also showed that those with severe ED in the absence of obstructive CAD were also at increased risk of any ischemic events. Thus, any ED evaluation remained a significant predictor of any cardiovascular events. As raised ADMA levels appear to cause ED, many scientific observations strengthen the views that derangement of NOS pathway lead to atherogenesis. Thus, we categorized them as follows: (1) NOS structure / expression abnormality; (2) NOS functional impairment; (3) NO excessive destruction or degradation, and (4) NO sensitivity reduction. In summary, this review article is intended as an introduction to this subject describing the rapid development and understanding of the L-arginine-NO system and focusing on many scientific evidences that altered concentration of L-arginine affect NO synthesis and, thereby, affect a wide range of biological functions, including ED, atherogenesis, immune responses and host defenses. We hope this review will help us understand the novel pictures of

L-arginine-NO pathway in the field of preventive medicine, internal medicine, and molecular biology. (J Intern Med Taiwan 2002;13: 51-78)

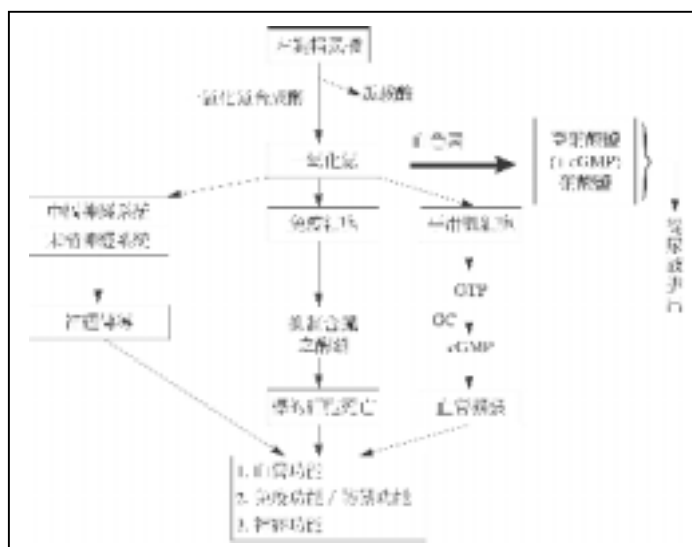
表一：一氧化氮為神經元傳導媒介之證據

- (1)神經元內合成一氧化氮(NO)
- (2)對於非腎上腺性，非膽鹼性神經傳導介質(NANC)刺激→釋放特性如一氧化氮
- (3)使用外源性 NO 可類似產生 NANC 神經刺激反應
- (4)去活化之機轉一致性（一氧化氮很快地或自發地分解）
- (5)使用拮抗劑抑制一氧化氮合成可減緩 NANC 之刺激作用

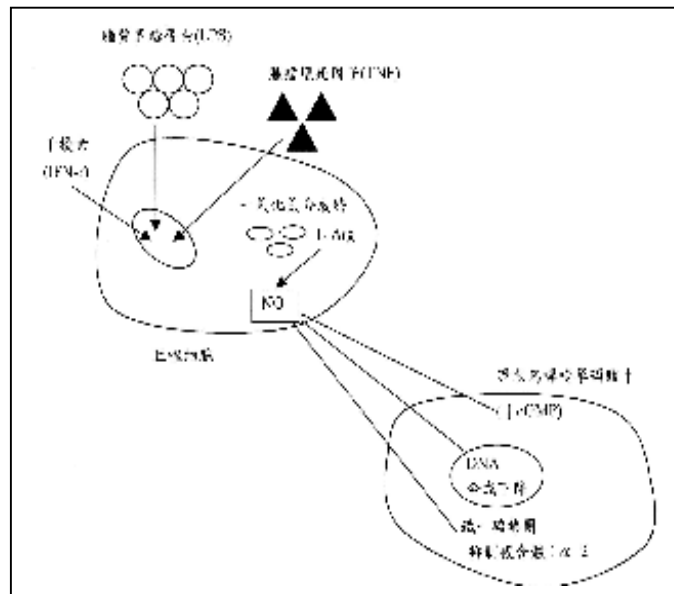
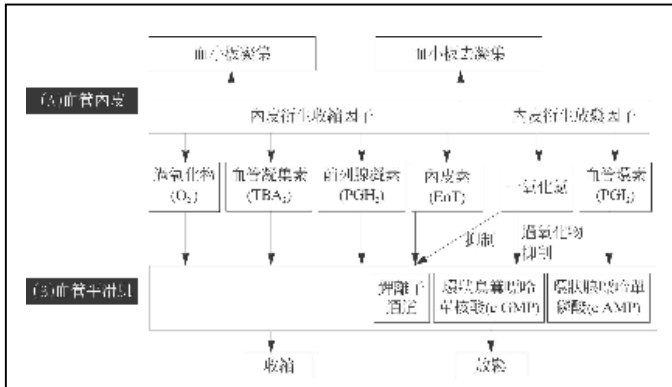
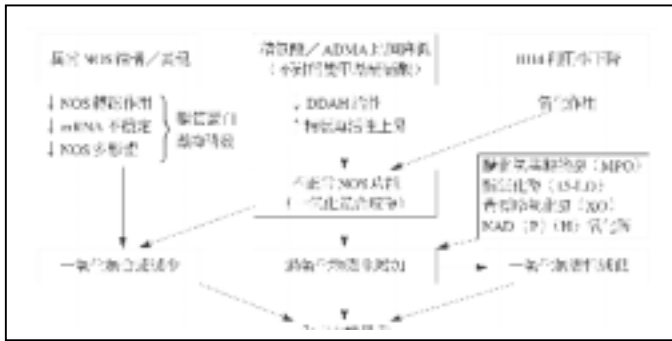


圖一：精氨酸之類似物
(下三者為一氧化氮合成西每抑制劑)

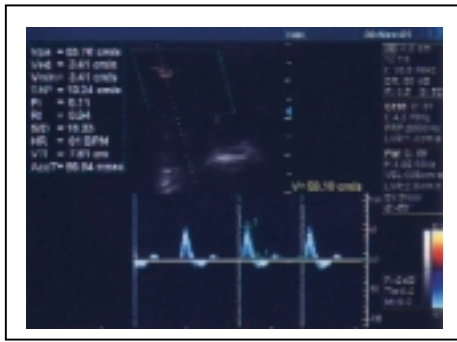
圖二：精氨酸—一氧化氮路徑與全身內皮功能之重要影響因子圖



圖三：精氨酸—一氧化氮生化路徑影響圖



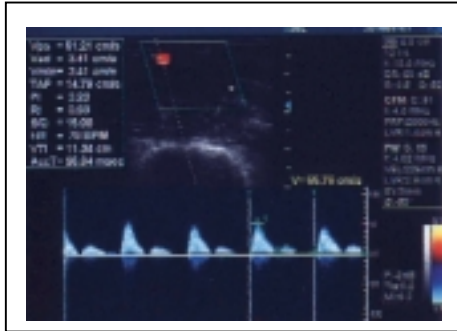
圖六：巨噬細胞毒殺效應之機轉



A



B



C



D

圖七：血管超音波圖

A 至 D 為評估血管內皮功能之基本測量：

A.此為正常年過 50 歲中年人無任何症狀及心臟血管危險因子之肱動脈血管。其尖峰收縮血流量為每秒 55.76 CM，但其脈動指數(PI)為 5.11 仍舊較正常年輕人為低(>5.3)，而其血管阻力指數為 0.94。

B.基礎肱動脈管經為 3.61 mm，而其血流量為每分鐘 30 ml。

C.受壓(250mm Hg)五分鐘過後測量其尖峰收縮血流量稍低為每秒 51.21CM，其脈動指數 PI 為 3.23，而其血管阻力稍低為 0.93。

D.壓力試驗後，其管徑仍擴張為 3.98 mm，而其血流量為每分鐘 50 ml，右肱動脈內皮功能為 1.7，仍在年齡層正常範圍。