

左旋精氨酸在心臟血管醫學領域中 之臨床應用及藥理學：今昔觀

林廷燦

屏東國仁／國新醫院 內科部
高雄聯合門診中心
屏東慈惠護專／高雄義守大學

摘 要

精氨酸是一氧化氮的前身，是身體內因性之傳遞分子，在人體心血管系統扮演著不同及多樣化內皮主導的生理效應。一氧化氮是相當活躍的氣體分子，也是人體重要的傳遞信息分子。它的功能如血管擴張，神經傳導，發炎，以及規範基因之表現。在動物實驗中，動脈硬化及高膽固醇血症，急性及慢性投予精氨酸治療，皆可改善血管內皮功能，而人類亦然。對於精氨酸之反應度取決於心血管疾病之特殊情況，血管的片段，以及動脈血管的型態。尤有進者，血管發炎與內皮功能失全以及胰島素抗性習習相關，最好的證據是來自新陳代謝症候群。我們認為良好的均衡飲食以及微營養補充策略，將可降低血管發炎的反應。這可能是其中一項重要的機轉，解釋它為何能降低心臟病之原因。目前它已被證實可改善心血管疾病之臨床症狀。包括，心衰竭、冠心病、末梢循環疾病、X 症候群、高脂血症、高血糖、雷諾氏症候群以及心臟移植之病人。因此，精氨酸能反轉內皮功能失全意謂著此種氨基酸的確有抗人類動脈硬化的功能。而此種作用牽涉到一氧化氮合成酶受質的供給面。最近研究，特別是血管疾病時，內因性一氧化氮合成酶抑制劑(不對稱性雙甲基精氨酸)會顯著上升，如在腎末期疾病等。尤有進者，在高血壓族群，不管是全身性或肺高壓，使用精氨酸並不能帶來內皮功能失全改善之明顯效應。平心而論，人類對於精氨酸耐受性很好，副作用少，頂多為輕微的胃腸不適症狀。而且劑量大時，副作用才會顯現。提高劑量時，內分泌效應及非特異性反應皆可導致精氨酸誘發之血管擴張。若干長期的研究證實，長期精氨酸療法可改善心血管疾病之臨床症狀。因此，精氨酸做為輔助療法，對於心血管疾病之預防及治療，包括糖尿病、細血管疾病，因此我們將內皮系統視為治療的器官，終將有良好的臨床效應。

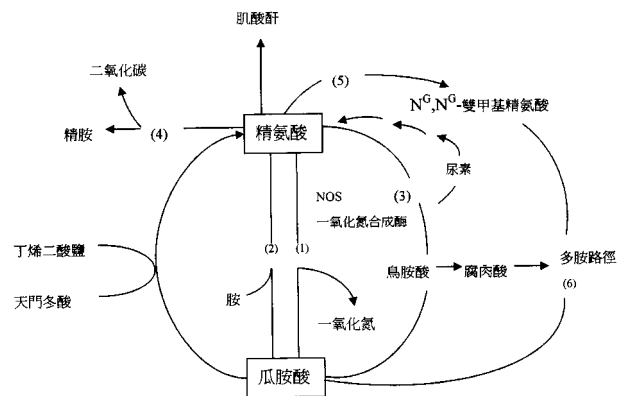
關鍵詞：內皮 (Endothelium)
精氨酸 (L-arginine)
一氧化氮 (NO)
一氧化氮合成酶 (NO_s)
不對稱性雙甲基精氨酸 (ADMA)

前言

胺基酸（微營養）預防及治療，是現今醫學走入奈米時代的一大進步。其中研究最多、最透徹的當屬精氨酸莫屬。尤其是分子生物醫學的進步一日千里，精氨酸-一氧化氮路徑的揭密，血管內皮受傷的機轉，以及自由基理論，人類生理、生化的奧妙，已無所遁逃於天地¹⁻³。從1886年德國學者舒茲分離出精氨酸以來⁴，經過百年時光，於1980年代，佛屈格首先發現可釋放血管放鬆因子，後者證實為一氧化氮⁵。直至二十一世紀，精氨酸的生理、藥理作用以及臨床應用，早已研究透徹^{6,7}。

精氨酸人體生理及生化角色：歷史回顧（圖一）

早在1886年，德國化學家舒茲首度從白扇豆種子分離出來精氨酸⁴。而它存於哺乳類蛋白質，首先1895年，學者哈丁發現⁸。目前精氨酸在人體生理生化之重要發現（如圖一）是在二十世紀末期才大致完備^{6,7}。它的合成及分解成鳥胺酸及尿素循環，是由精氨酸酶催化，是哺乳類從體內清除人體非必需的氮化物質之獨特路徑⁶。1932年克雷首先證實，在尿素循環中，精氨酸是必須之成分⁹。這是人體（包括哺乳類）清除「氮」之唯一路徑。此系列之副產品鳥胺酸⁹，乃是多胺的前身，是細胞增殖及分化所必需^{3,6}。1939年佛斯特發現精氨酸是合成肌酸所必需¹⁰。尤其是肌酸磷酸鹽形式乃是肌肉收縮之必要能源¹⁰。它的代謝產物肌酸酐是由腎絲球排出，而此種也是衡量腎絲球過濾率的一種指標¹⁰。在1980年代，才由學者佛屈格、英格爾、帕莫、施密特等人證實一氧化氮的前身是精氨酸^{3,6,11-13}。而一氧化氮就是血管內皮增生因子^{3,6,11-13}。在1991年代，一氧化氮合成酶證實可從巨噬細胞、內皮細胞、及神經細胞分離及培養¹⁴⁻¹⁶。此時在哺乳類細胞亦可發現精氨酸脫羧基酶存於哺乳類細胞¹⁷。精氨酸藉此酶轉換成精胺。後者已被證實與甲2型腎上腺接受器結合，以及咪唑（Imidazole）接受器結合^{6,17}。此兩種接受器可誘發類似Clonidine降血壓效應^{6,17}。同時，精氨酸也是屬於弱性的一氧化氮合成酶抑制劑；如果局部組織精氨酸濃度過高時，它可權充



圖一：精氨酸新陳代謝圖

相關的酵素代謝路徑如號碼所示：

- (1) 它經由一氧化氮合成酶形成一氧化氮。
- (2) 它經由精氨酸去胺酶形成瓜胺酸。
- (3) 它經由精氨酸酶形成尿素及鳥胺酸。
(尿素循環形成)(最大宗)
- (4) 經由精氨酸去羧化酶形成精胺。
- (5) 經由蛋白質N-甲基轉換酶甲基化形成雙甲基精氨酸。
- (6) 雙甲基精氨酸經由雙甲基胺基水解酶代謝形成瓜胺酸。

內因性調節器來控制一氧化氮之產生¹⁸。在早期研究，精氨酸是健康人類非必需胺基酸，但對於年青，正在成長之動物是必需氨基酸⁶。血漿半精氨酸濃度的恒定是食物精氨酸的攝取量，蛋白質的轉換率，精氨酸的形成與代謝。這可解釋為什麼在特定疾病底下，左旋精氨酸是食物補充的必需品^{3,6}。肝臟當然有能力合成精氨酸，但是它在尿素循環中一再被利用⁶。因此在精氨酸流出量（Arginine Flux）中它貢獻極微⁶。對於肝臟系統的精氨酸代謝及全身循環系統精氨酸代謝是互不隸屬關係。循環系統的精氨酸是經由食物消化，腸道主動運送吸收，Y⁺運輸者活躍。此管道是血管、神經、肌肉、免疫細胞利用精氨酸的主要來源。細胞若含有一氧化氮合成酶，它可再利用左旋瓜胺酸，此為精氨酸-瓜胺酸循環系統如圖一所示¹⁹。

而此瓜胺酸可聚集於一氧化氮產生之細胞介質裡面^{6,19}。意謂者，精氨酸-瓜胺酸循環，較尿素循環較無效率^{6,19}。在巨噬細胞內誘導型一氧化氮合成酶是伴隨著精氨酸-丁二醯胺合成酶-這是精氨酸生化合成速率受限之酶。

它意謂著：一氧化氮合成酶受質可利用率是受到完全操控^{6,7,19}。換言之，在特殊情況下，

一氧化氮的產生是速率受限的^{7,19}。

人類對於精氨酸的攝取及需求，西方學者維謝克曾做了一番詳細的評估：若以西方（美國）食物為代表，大約有5.4克精氨酸可從食物攝取吸收²⁰。食物中蛋白質每克約供給54毫克的精氨酸²⁰。因此瓦斯爾學者估計如果一位70公斤的成年人，每天攝取50克的蛋白質，其身體每天每公斤約消耗34.8毫克的左旋精氨酸^{6,21}。

一般而言：一位70公斤之成年人每天約需消耗2.4克的精氨酸於日常的新陳代謝當中²¹。此兩種研究的估算不同乃是其評估西方食物蛋白質攝取量不同所導致。根據西方學者權威性估計，精氨酸攝取量大約在每人每天4-5克左右^{6,21}。

精氨酸在人類心血管系統之作用機轉及效應

精氨酸在活體內之血管效應。首先第一假設是經由精氨酸受質的供給，對於一氧化氮合成酶之作用，產生一氧化氮。此種路徑與假設畢竟是有“爭議性”⁶。因為血漿中精氨酸濃度（60-100 μm ）與單一純化內皮細胞一氧化氮合成酶所需半飽和濃度僅需2.9 μm 有極大的差距⁶。因此以生化酶的觀點而論，追加給予的精氨酸，根本對於一氧化氮合成酶無任何效應^{6,7}。因為此酶在生理階段時受質已飽和，並不依賴細胞外供應^{6,7}。然而精氨酸在體內對於內皮依賴型、血管擴張仍有良好效應，此種現象稱之為精氨酸反差現象⁶。首先此種反差現象的解釋，可由細胞漿質間的分開隔間證實。以整體細胞均勻性而言，臨近內皮一氧化氮合成酶的精氨酸濃度，有可能較預期為低。最新證據顯示內皮細胞合成酶，在細胞漿質膜與 γ^+ 運輸者之間形成蝶狀聚落^{6,22}。因此在微調環境中，細胞外所供給之精氨酸，可由一氧化氮合成酶優先利用^{6,22}。這可解釋先前研究細胞外，L-形¹⁵N-2-胍基精氨酸，進入¹⁵N-硝酸鹽可以由培養的內皮細胞快速轉換的原因^{6,13}。

精氨酸之反差效應之另一解釋，乃是在特殊疾病時出現。內因性一氧化氮合成酶抑制劑，如ADMA^{3,6}，一旦出現ADMA-此為內因性分子，可產生一氧化氮合成酶抑制效果^{3,6}。此分子存於人

類血漿及尿液中，它由華倫斯學者發表於Lancet雜誌中首先被證實²³。任何血管疾病，一旦ADMA明顯上升，將導致一氧化氮合成酶活性減少^{3,6}。但是一旦授予超量的受質，則可克服一氧化氮合成酶之抑制現象。因而改善血管內皮功能^{3,6}。此項機轉並未完全解釋健康正常人其ADMA濃度偏低，但精氨酸仍可改善血管擴張現象⁶。

內分泌機轉或許可解釋在健康人及病人服用精氨酸會導致血管擴張。在1960年代，靜脈注射精氨酸可以促進生長激素，以及胰島素分泌，升糖素以及泌乳激素的分泌。然而生長激素及胰島素誘發血管擴張的機轉仍未明朗^{3,6}。高格里諾於1997年證實了靜脈注射30克精氨酸可導致血管擴張及胰島素分泌²⁴。若與血管升壓素（十勝肽）同時灌注，則胰島素分泌將被阻斷^{24,25}，而且無血管擴張發生²⁵。然而同時灌注胰島素時，血管擴張可同時恢復²⁴。

因此，精氨酸靜脈注射30克可快速誘發胰島素的釋放、以及延遲生長激素之釋放^{6,24,25}。若與升壓素同時灌注，則兩者激素皆受到阻斷，但升壓素並不抑制早期釋放之NO其作用點仍在於晚期所釋放之NO^{6,25}。因此我們的結論是：高劑量下之精氨酸，可刺激生長激素釋放並延長NO依賴型之血管擴張效應。

因此包括許多之研究支持此項假說：那就是生長激素藉由類胰島素成長因子，去活化一氧化氮合成酶，因而誘發了人體前臂NO依賴型血管擴張。目前研究證實了，經由人工合成之生長激素，一旦使用於生長激素缺乏之病人可刺激NO依賴型血管擴張之產生^{6,25}。對於擴張性心肌病變之病人亦然^{6,25}。同理，離胺酸與精氨酸合併長期使用，可刺激生長激素之釋放，但單獨使用精氨酸並無此明顯效果^{6,25}。精氨酸的血管擴張效應「精氨」代謝物，亦牽扯其中¹⁷。精氨在中樞是屬於阿爾發接受器以及咪唑接受器的連接關鍵物，它會誘發Clonidine類似效應⁶，可藉由末梢交感神經張力減弱來降低血壓，誘發血管擴張¹⁷。目前仍無證據來證實此項的推論。瑪格利特於1995年為文發表，高劑量注射精氨酸，不管是左旋或右旋，對於健康人將導致全身性血流動力學效應，甚至在高血壓病人以及第一型糖尿

表一：精氨酸濃度與血流動力學之關係

濃度(微莫耳/升)	對象	血流動力學效應
(1) ≥ 100	所有ADMA 上升之病人	選擇性改善內皮功能
(2) ≥ 1000	心血管疾病 健康正常人	直接血管擴張 內分泌效應： 胰島素分泌↑ 及生長激素分泌↑
(3) ≥ 10000	心血管疾病 健康正常人	非特異性血管擴張 (全身性-低血壓 L型及D型精氨酸 ●血漿溶質效應 ●酸中毒 ●內分泌效應

本表摘自 Ref. 6 (2001, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.)

病人皆會呈現²⁶。(見表一)

尤有進者精氨酸的抗氧化效應，將對一氧化氮生物可利用率產生助益⁶。經由精氨酸的補充，過氧化物自由基之釋放將可明顯減少，特別是膽固醇餵食之兔子²⁶。另外從尿液排出的8-同質-前列腺F2 α 亦會明顯減少-此為脂質過氧化的指標²⁷。左旋精氨酸於內皮細胞可減少過氧化物的釋放，但是右旋精氨酸則否⁶。這意謂著它與一氧化氮合成酶(NOS)活性習習相關⁶。事實上NOS催化活性在特殊病理生理方面會產生失聯現象，本來是要釋放一氧化氮，但反而產生過氧化物，而此種效應，可經由精氨酸給予而反轉^{6, 28, 29}。在體內，精氨酸治療可減低一氧化氮合成酶所衍生的過氧化物累積。特別是在骨骼肌缺血/再灌注受損時³⁰。事實上，在人類血管疾病使用精氨酸治療時，前列腺素F2 α 排除亦會減少⁶。這意謂著脂質過氧化之指標降低⁶。這也是它用來對抗動脈硬化及對抗高脂血症之原因。

精氨酸-一氧化氮路徑：臨床藥理學

從精氨酸所產生一氧化氮，後者在血管生理學以及病理生理學所扮演的關鍵角色，是無庸置疑的。當然它扮演：神經傳導、血管擴張、發炎、以及規範基因表現亦是眾人皆知^{3, 6}。一氧化氮亦扮演著副腺體信號分子，主宰：血管擴張，抑制血小板活化，抑制單核球、白血球沾連，抑

制血管平滑肌增生，控制血管氧化性壓力以及規範，還原-氧化交替酶基因之表現^{3, 6, 31}。在人類血管疾病之特殊生理狀態時，內皮所衍生的NO生理功能將受損。導致內皮系統所控制的血管張力及血流量之調節規律性亦受到波及^{3, 6, 31, 32}。此種情況可見於高脂血症、糖尿病、高血壓病人身上。機轉是多發原因的。包括：NO釋放量減少，NO不活化的增加，血管收縮媒介物諸如內皮素增加、以及血管凝素(TXA2)增加^{31, 32}。

事實上，一氧化氮合成酶可被左旋精氨酸之同功異質體所抑制，諸如：N^G-甲基左旋精氨酸，就可抑制NOS之活性，但攝取過量的精氨酸，就可抑制N^G-甲基左旋精氨酸^{3, 6}。特別是在低密度膽固醇高的狀態³³。因此，攝取高量的精氨酸可恢復NOS之活性，特別是在高脂血症病人^{6, 33}。總而言之，左旋精氨酸之可利用率，確實規範內皮細胞NOS之活性，長期給予精氨酸可以增強血管的反應度，最主要是經由NO之釋放。但短期或急性大量給予，可增強內皮依賴型血管擴張效應，特別是高脂血症狀態⁶。此外，慢性長期給予精氨酸，則可使內皮白血球黏附性減少，血小板凝集被抑制，小血管平滑肌增生可減少^{34, 35}。也因此對於冠心病病人術後，包括氣球擴張術後，可減少再狹窄之發生率，以及減輕繞道手術後內皮增厚之問題^{6, 34, 35}。

動物實驗中餵食精氨酸，在心血管方面究竟有何好處呢？目前證實的有：頸部動脈硬化癥可減少，腹腔、胸腔、主動脈之內皮中層厚度可減輕，冠狀動脈內皮增厚可減少，又可增進側枝循環的灌注。另外，主動脈硬化癥之斑痕之總體積亦會減少⁶。目前大多數學者認為：精氨酸抑制血管平滑肌增生以及血管病變處之細胞凋亡誘導。才是細小血管病變減少之主因^{34, 36}。這也是糖尿病人合併粗細血管病變時，包括高脂血症時，可使用它為輔助療法之主因。

精氨酸之臨床藥物動力學

伍德及唐可歐等人研究口服及注射精氨酸，對於人體藥物動力學之變化已昭然若揭^{37, 38}，一般研究通常用最高劑量30克或用5克、6克、10克、12克皆有。若以靜脈注射為論，則血漿精

氨酸濃度可於20至30分鐘後到達尖峰。不同的劑量，會有不同的濃度呈現。給予6克，則精氨酸血漿濃度可從0.8微莫爾上升至4.8微莫爾⁶。給予14克，則精氨酸尖峰濃度可達6.2至6.5微莫爾。若是30克給予，其濃度高達8.0微莫爾。若是口服6克精氨酸，在90分鐘後，尖峰濃度可達0.31微莫爾⁶。若是口服10克在60分鐘後其尖峰濃度可達0.29微莫爾。這些數據顯示出給予高劑量的精氨酸，其尖峰濃度並非等比級數增加⁶。但是腎臟閾值一旦超過，則尿液排出量會順勢增加⁶。通常口服精氨酸將可迅速吸收，藉由小腸Y⁺運送系統，因此，它被腸細胞廣泛的代謝⁶。口服生物可用率，因人體腸胃道吸收而有所變異，最低為21±4%及最佳為68±9%，各家報告不同^{38,39}。另外使用同位素方法調查之生物可利用率為31-38%⁴⁰。因此，這些巨大的

變異乃是人體進入體內前之代謝或其腸子排出因人吸收而異而產生。事實上肝臟對於精氨酸第一相代謝貢獻不大，這是因為肝細胞的Y⁺運輸系統活性很低之故⁶。因此，肝臟之精氨酸代謝，與全身性精氨酸代謝是有所區隔⁶。

口服6克精氨酸之半衰期為1.5-2小時³⁷。若是高量的精氨酸靜脈注射，其半衰期反而縮短。因為高濃度的精氨酸反而促使它從尿液排出^{6,37}。左旋精氨酸可從腎絲球過濾，過濾液之精氨酸由近端腎小管及亨利氏環之上昇處重吸收⁶。它是藉由腎細胞的Y⁺運輸系統達成，而非飽和濃度滲透機轉來完成。

精氨酸在心血管疾病之臨床應用- 實證醫學觀點 (表二)

1991年傑斯樂首度在刺絡針雜誌證實了在高

表二：目前臨床研究證實精氨酸之心血管效應：疾病篇之適應症

疾病分類	劑量	效果	參考文獻
心衰竭	3.6克-12.6克/每天口服	增強運動耐量	Ref. 61
	20克/靜脈注射	增強心臟表現 (血液動力學)	Ref. 60 (1995, JACC)
冠心病	3克/每天口服(長期服用)	心絞痛症狀指數減少	Ref. 58 (1998, Cir)
	2克/每天口服(長期服用)	增強運動耐量	Ref. 57 (1997, AJC)
			Ref. 59 (2000, Cir)
			Ref. 56
末梢循環疾病	8克/每天注射	改善走路距離	Ref. 56
	30克/靜脈注射	增強營養肌肉之血流量	(1998, JACC) Ref. 55 (1997, Clin. Sci.)
雷諾氏症候群	8.5毫克/每分鐘動脈注射	改善血管痙攣發作	Ref. 62 (1999, Lancet)
X症候群 (心絞痛但冠狀攝影正常)	6克-12克/每天口服	改善內皮-依賴型 冠狀血管擴張	Ref. 46 (1996, Cir)
心臟移植病人	30克/靜脈注射	改善冠狀血管內皮-依賴型功能	Ref. 47 (1994, Cir)
高血脂症(高膽固醇血症)	15-30克/靜脈注射	改善冠狀動脈 微小循環內皮功能失全	Ref. 41 (1991, Lancet)
	6-12克/每天口服	改善內皮依賴型 血管擴張	Ref. 42 (1992, Clin. Invest.)
氣球擴張術後冠心病	3克-6克/每天口服	內皮依賴型與血管擴張 減少內皮增生	Ref. 34 (1994, Art Thromb)

膽固醇血症病人，冠狀動脈注射精氨酸，可使冠狀動脈微循環，包括對於乙醯膽鹼之內皮功能恢復正常⁴¹。其後，奎格等人靜脈注射精氨酸亦證實了同樣觀點⁴²。事實上，內皮功能失全是先於冠狀動脈狹窄⁴³。最新2000年由夏辛格以及舒威迪等學者在循環學發表了：內皮功能失全是預測冠心病發作及未來重大心血管事件之指標^{44, 45}。因此藉由精氨酸反轉內皮功能推論出，此種胺基酸治療對抗人類動脈硬化的確有良好效應^{3, 6}。

事實上，內皮功能失全程度，取決於多項因子，包括：動脈硬化癥之形狀、狹窄程度、多發或是單處或是沒有、心血管疾病以及危險因子、還有局限性精氨酸濃度等因素不一而足^{3, 6}。

日人 Egashira 等學者，首度證實了心絞痛病人（但冠狀血管完全正常）於冠狀動脈注射精氨酸可祛除症狀⁴⁶。另外，對於乙醯膽鹼注射之冠狀動脈擴張反應亦會明顯進步⁴⁶。傑斯樂等人證實在心臟移植病人使用精氨酸注射亦可獲得內皮功能改善⁴⁷。托索里斯等人更發現到注射精氨酸，對於血管狹窄處之擴張效果，遠比正常血管來的更加明顯⁴⁸。對於冠心症病人，或是冠狀動脈硬化病人及高脂血病人，精氨酸給予（不管從動脈、靜脈、口服），皆有改善內皮功能失全效果⁶。但是大部分之高血壓病人，（無冠心症）或是肺高壓病人則無此良好效應^{6, 24, 49-52}。主要的解釋是：單純的高血壓病患血中NO濃度並未明顯下降，反倒略為上昇，主要是O₂產生增加導致內皮細胞整體功能不佳。（因為O₂會降低NO之生理使用率）故單以使用精氨酸增加NO之生成並無顯著效果。故在單純高血壓病人並不建議補充精氨酸^{6, 24}。另外日籍學者 Sato 等人對於加速型或是惡性高血壓使用精氨酸皆無顯著效果⁵⁰。

在一系列的臨床研究裡面，靜脈注射30克的精氨酸，將可大幅增加成年健康人股動脈的血流量達44%³⁷，並且它亦證實了可降低周邊血管阻力³⁷。注射完，血漿精氨酸濃度可達 6.0 ± 0.4 微莫爾³⁷。若是低劑量6克靜脈注射，很難達到血管擴張的急性效果出現⁶。口服6克精氨酸，血漿濃度可達 310 ± 152 毫微莫爾，而使用靜脈注射同等劑量之精氨酸，可達較高的 822 ± 59 毫微莫爾⁶。若是對於末梢循環阻塞之病人，病人患

側下肢、急性期注射30克，可提升血流量達43%⁵³。此項研究精氨酸的濃度可達 3.8 ± 0.4 微莫爾⁵³。此種精氨酸血管擴張效應經由血管超音波測量，乃是血流速度增強所致，而動脈直徑並無明顯影響⁵³。這項觀察證明了精氨酸在末梢循環的擴張作用^{6, 53}。目前推論精氨酸會增加肌肉微血管之血流量尤其是患側阻塞性血管之營養肌肉血管之血流量，有效開啓動靜脈的微分流血，導致跛行症狀改善^{6, 54}。根據夏隆的一項研究報告：注射30克將有效提升血流量達43%。但是注射8克精氨酸，並無此明顯的血流增加效果⁵⁵。事實上精氨酸灌注後末期，血流量仍然提昇達1至2小時之久。因此中長期來講，精氨酸的確可改善末梢循環疾病病人^{6, 53-55}。事實上，每星期三次注射8克精氨酸連續三週可明顯改善跛行症狀及走路距離⁵⁶。走路距離可增強 $230 \pm 63\%$ ，而無痛走路距離可增至 $155 \pm 48\%$ ，相對於對照組則沒有明顯變化。6週的治療完後，跛行症狀及走路距離將可明顯改善⁵⁶。

一、精氨酸對於血管疾病之效應為何？

穩定性心絞痛之運動耐量而言，每天口服6克精氨酸經過3天短暫服用，就有明顯效果（相對於對照組）⁵⁷。若長期服用（六個月）9克（每天三餐，一次3克）將可改善心絞痛之症狀指數以及冠狀流量對於乙醯膽鹼之反應會明顯增強⁵⁸。但布拉姆對於冠心病人使用口服9克一個月後，其肱動脈血管皮內功能並無顯著改善，其中原因是冠心病人早已用內科療法得到良好控制（包括降脂劑、硝化甘油、阿斯匹靈、ACEI等），其內皮功能已恢復正常，再追加精氨酸治療短期，僅有一個月，根本無精氨酸療法輔助改善的空間⁵⁹。

二、對於心衰竭病人之影響為何？⁶⁰

靜脈注射20克之精氨酸將可治療中等程度心衰竭病人之末梢血管阻力，增強心輸出量，但心跳速率並無明顯影響⁶⁰。而雷特等人對於心衰竭病人，口服精氨酸3.6至12.6克，經過六週後證實了氨基酸療法可改善前臂血流量，增強走動距離，改善動脈的彈性及生活品質⁶¹。因此服用精氨酸對於心衰竭病人有明顯療效是無庸置疑的^{3, 6}。

對於硬皮症以及雷諾氏症候群病人，血管痙

攣的發作次數可由給予精氨酸治療獲得明顯的改善⁶²。意謂著一氧化氮的缺乏仍是血管痙攣的病因之一^{3, 6, 62}。因此在心血管的領域方面，以筆著探討國內外使用經驗而言，它在疾病篇之八大適應症，已完全獲得肯定及證實(見表二)^{3, 6, 63, 64}。

三、對於高血糖(糖尿病)病人之影響為何？

目前僅有義大利裘格里歐教授首度證實了精氨酸能反轉高血糖所誘發的血管內皮功能失全⁶⁵。而糖尿病所增加的氧化性壓力，血管發炎分子，與動脈硬化及其併發症更是習習相關⁶⁶⁻⁶⁸。但精氨酸對於糖尿病人(粗、細)血管病變之輔助療效，仍有待臨床研究的進一步證實。

最後特別值得一提的是ADMA乃是動脈硬化的指標之一^{3, 6}。它的濃度上昇，可見於末梢動脈阻塞性疾病、高膽固醇血症、慢性心衰竭、末期腎臟病、高同胱氨酸血症，以及高血壓⁶。ADMA(不對稱雙單甲基精氨酸)濃度上昇時，病人之內皮功能無疑的被減弱。其濃度介於3-15微毫莫爾/每升時，將明顯抑制血管一氧化氮的釋放⁶⁹。因此對於心血管以及各種原因之死亡率，特別在末期腎衰竭病人，ADMA是病人癒後之良好指標，殆無疑義。

精氨酸的副作用及臨床應注意事項

大體而言，左旋精氨酸的耐受性良好^{3, 6}。不管動脈靜脈注射或口服。如果劑量不大於30克，其副作用大致很少^{3, 6}。如果是大劑量(20克至30克)靜脈注射，偶而在血管部位有血管炎局部紅腫現象，此乃溶液之高滲透壓所致⁷⁰。若稀釋成10%之精氨酸生理食鹽溶液，則上述情況不會發生，但是實務臨床操作很少發生。後者會造成人體液體過量⁶。靜脈注射外漏會產生局部組織壞死，紅腫等現象⁶。由於精氨酸之血管擴張效應，它會造成低血壓，嚴重性之低血壓則很罕見^{3, 6, 71}。對於精氨酸(注射)之過敏反應是有，但很少見⁷²。抗過敏藥以及腎上腺素、類固醇對此類氨基酸過敏反應效果良好⁷²。注射精氨酸時，血鉀會稍高，對於電解質不平衡或嚴重腎/肝功能不全者要小心使用^{3, 6}。

靜脈注射精氨酸時，其溶液PH值介於5至6.5之間。假若快速注入人體時(10分鐘內注射完)，

一但PH值下降太快，會誘發心律不整及酸中毒。因此大量注射時，最好在一小時至三小時為宜⁶。所以對於嚴重腎衰竭病人不建議使用高劑量的靜脈注射⁶。文獻上曾有1例肝硬化病人合併肝腎症候群又合併高血鉀病人注射精氨酸後，最後死亡之案例⁶。對於糖尿病人合併腎衰竭者，靜脈注射大量之精氨酸亦屬不宜，易產生高血鉀及低磷酸鹽血症⁷³。去掉注射精氨酸時可刺激胰島素分泌，它取代了細胞內鉀離子，而且鉀離子從血漿中移除會加快⁷³。因此，糖尿病人有腎功能不全合併末梢循環不全或跛行，建議低劑量口服3至6克開始為宜^{3, 6}。一般來說，靜脈注射有時皮膚會釋放組織胺，產生潮紅現象以及皮癢等副作用⁶。

左旋精氨酸泰半會代謝成鳥胺酸以及尿素循環。因此使用精氨酸在中等度腎功能不全如肌酸酐>3mg/dl以上，臨床上要注意尿素氮是否急遽增加之問題，因而，此類病人不適宜大量注射或口服精氨酸⁶。文獻上報告有一21個月女嬰接受8倍最大劑量之注射用來刺激生長激素分泌，但最後產生心跳停止及罹犯髓鞘溶解症⁷⁴。因此凡是接受高劑量的靜脈注射精氨酸之病人應監測心律不整以及電解質是否平衡(鈉、鉀、氯)問題^{3, 6}。

此外口服精氨酸大體溫和，僅有少數病人(3%)會產生嘔心、嘔吐、胃腸不適、脹氣、腹痛等現象⁶。平心而論，口服低劑量(3克至6克)精氨酸，只有極少數人會產生腸胃不適副作用；大劑量如12克至30克之間，其腸胃副作用較大。中劑量6克至12克，大部分病人耐受性絕佳。唯一的抱怨是口感不佳，味覺苦澀，可經由奈米包裝添加草莓、橘粉、或葡萄口味而獲得改善。

目前國內外有單方及複方5克的精氨酸，其中複方5克的包裝(如康樂健，健之泉，愛清優-U，Argin-U-Powder，Vascu-NO，Vasenergy，等)，內含葉酸、維他命C、E、紅麴、OPC、大豆異黃酮、番茄素等。其吸收效果皆不錯，亦無明顯的腸胃不適現象。

總結

精氨酸的治療及臨床醫學應用，開啓了胺基酸治療的新紀元，也由於精氨酸的生理代謝機轉

及一氧化氮的學說及理論。它的輔助療法以及心血管醫學之臨床應用，才能真相大白於世。

參考文獻

1. 林廷燦。心臟血管疾病預防之最新觀念。J Intern Med Taiwan 2001; 12: 62-78.
2. 林廷燦。精氨酸生理生化作用：它在人類健康與疾病之角色。J Intern Med Taiwan 2001; 12: 217-220.
3. 林廷燦。精氨酸-一氧化氮路徑：從基礎到臨床。J Intern Med Taiwan 2002; 13: 751-781.
4. Schulze E, Steiger E. Über das Arginin. Z. Physiol Chem 1886; 11: 43-65.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.
6. Böger RH, Bode-Böger SM. The clinical pharmacology of L-arginine. Annu. Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41: 79-99.
7. Wu G, Morris SM Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem J 1998; 336: 1-17.
8. Krebs HA, Henseleit H. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Z. Physiol Chem 1932; 210: 33-66.
9. Pegg AE. Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. Biochem. J. 1986; 234: 249-62.
10. Foster GL, Schoenheimer R, Rittenberg D. Studies in protein metabolism. V. The utilization of ammonia for amino acid and creatinine formation in animals. J Biol Chem 1939; 127: 319-27.
11. Iyengan R, Stuehr DJ, Marletta MA. Macrophage synthesis of nitrite, nitrate, and N-nitrosamines: precursors and role of the respiratory burst. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 6369-73.
12. Palmer RMJ, Ashtor DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333: 604-66.
13. Schmidt HHHW, Nau H, Wittfoht W, et al. Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. Eur J Pharmacol 1989; 154: 213-6.
14. Brecht 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.
15. Pollock JS, Förstermann U, Mitchell JA, et al. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 10480-4.
16. Mayer B, John M, Heinzl B, et al. Brain nitric oxide synthase is a bipterin and flavin-containing multifunctional oxidoreductase. FEBS Lett 1991; 288: 187-91.
17. Li G, Regunathan S, Barrow J, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. Science 1994; 263: 966-9.
18. Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. Biochem J 1996; 316: 247-9.
19. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR. The Metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 8612-6.
20. Visek WJ. Arginine needs, physiological state and usual diets: a reevaluation. J Nutr 1986; 116: 36-40.
21. Walser M. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. In The Metabolic Basis of Inherited Disease, ed. JB Wyngaarden, DS Fredrickson, JL Goldstein, MS Brown. New York: Mc Graw-Hill 1983; PP: 402-38.
22. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transfer and endothelial nitric-oxide synthase may explain the "arginine paradox." J Biol Chem 1997; 272: 31213-6.
23. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992; 339: 572-75.
24. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, et al. The vascular effects of L-arginine in humans. J Clin Invest 1997; 99: 433-8.
25. Bode-Böger SM, Böger RM, Löffler M, Tsikas D, Brabant G, Frölich TC. L-arginine stimulates NO-dependent vasodilatation in humans- effect of somatostatin pretreatment. J Clin Invest 1999; 103: 43-50.
26. Böger RH, Bode-Böger SM, Muggé A, et al. Supplementation of hypercholesterolemic rabbits with L-arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. Atherosclerosis 1995; 117: 273-84.
27. Böger RH, Bode-Böger SM, Dhirthongngam L, et al. L-arginine and α -tocopherol reduce vascular oxidative stress in hypercholesterolemia via different mechanisms. Atherosclerosis 1998; 141: 31-43.
28. Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 1998; 97: 108-12.
29. Vasquez-Vivar J, Kalyanaram B, Maratsek P, Hogg N, Siler Masters BS, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9220-25.
30. Hunk I, Nanohashvili J, Neumayer C, et al. L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. Circulation 1997; 96: 667-75.
31. Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC. The L-arginine nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. Atherosclerosis 1996; 127: 1-11.
32. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. J Vasc Res 1996; 33: 181-94.
33. Rees DD, Pulmer RMJ, Schulz R, Hodson NF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. Br J Pharmacol 1990; 101: 746-52.

34. Tarry WC, Makhoul RG. L-arginine improves endothelium-dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 938-43.
35. Hamon M, Vallet B, Bauters C, et al. Long-term oral administration of L-arginine reduces intimal thickening and enhances neointelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. *Circulation* 1994; 90: 1357-62.
36. Wang BY, Ho HK, Lin PS, et al. Regression of atherosclerosis: role for nitric oxide and apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 1236-41.
37. Böde-Böger SM, Böger RH, Creutzig A, et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Clin Sci* 1994; 87: 305-10.
38. Tangphao O, Grossmann M, Chalon S, Hoffman BB, Blaschka TF. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 261-6.
39. Blanchier F, Darcy-vrillon B, Sener A, Duè PH, Malaisse WJ. Arginine metabolism in rat enterocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 1092: 304-10.
40. Castillo L, Chapman TE, Yu YM, Ajami A, Burke JF, Young VR. Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1993; 265: E532-9.
41. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesteronemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-50.
42. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53.
43. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
44. Schaachinger V, Brilten Mb, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasomotor dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
45. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
46. Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, Mohri M, Takeshita A. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1996; 94: 130-4.
47. Drexler H, Fischell TA, Pinto FJ, et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994; 89: 1615-23.
48. Tousoulis D, Daries GJ, Tentolouris C, Crake T, Katsimaglis G, 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.
49. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
50. Sato K, Kimoshita M, Kojima M, Miyagawa K, Takase H. Failure of L-arginine to induce hypotension in patients with a history of accelerated malignant hypertension. *J Human Hypertension* 2000; 14: 485-8.
51. Böger RH, Bode-Böger SM, Heinzel D, Höper M, Mügge A, Frölich JC. Differential systemic and pulmonary hemodynamic effect of L-arginine in patients with coronary heart disease and primary pulmonary hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 323-8.
52. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
53. Bode-Böger SM, Böger RH, Galland A, Junker W, Tsi Kas D, Frölich JC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the effect of intravenous and oral L-arginine on nitric oxide formation and peripheral hemodynamics in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 489-97.
54. Bode-Böger SM, Böger RH, Alfke H, et al. L-arginine induces NO-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia- a randomized controlled study. *Circulation* 1996; 96: 85-90.
55. Schellong SM, Böger RH, Burchert W, et al. Dose-related effect of intravenous L-arginine on muscular blood flows of the calf in patients with peripheral vascular disease. A ¹⁵D-water PET study. *Clin Sci* 1997; 93: 159-65.
56. Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich TC. Restoring vascular NO 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.
57. Ceremuzynsk L, Chamiec T, Herbaczynska-Cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 331-3.
58. Lerman A, Barnett JC, Higano ST, McKinely LJ, Holmes DR. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary artery endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123-8.
59. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, et al. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation* 2000; 101: 2160-4.
60. Koifman B, Wollman Y, Bogomolny N, Chernichowsky T, Finkelstein A, et al. Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1251-6.
61. Rector TS, Bank AL, Mullen KA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2135-41.

62. Freedman RR, Girgis R, Mayes MD. Acute effect of nitric oxide on Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Lancet* 1999; 354: 739.
63. 林廷燦。精氨酸補充療法(Arginine supplementation)。台灣醫界 2001;44: 17-9.
64. Cook JP, Achan V. Diffuse coronary artery disease and endothelial dysfunction: form follows function. *ACC Current J Rev* 2000; 9: 19-25.
65. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783-90.
66. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetic Care* 1996; 19: 257-67.
67. Brown lee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic vascular complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
68. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-72.
69. Böger RH, Sydow K, Bodak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine-dependent methyltransferases. *Cir Res* 2000; 87: 99-105.
70. Baker GL, Franklin JD. Management of arginine monohydrochloride extravasation in the forearm. *South Med J* 1991; 84: 381-4.
71. Nakaki T, Keiichi H, Hiromichi S, Takao S, Ryuichi K. L-arginine induced hypotension. *Lancet* 1990; 336: 696.
72. Tiwary CM, Rosenbloom AL, Julius RL. Anaphylactic reaction to arginine infusion. *N Engl J Med* 1973; 288: 218.
73. Massara F, Martelli S, Cagliero E, Camanni F, Molinatti GM. The hypophosphatemic and hyperkalemic effect of arginine in man. *J Endocrinol Invest* 1980; 3 : 177-80.
74. Gerard JM, Luisiri A. A fatal overdose of arginine hydrochloride. *Clin Toxicol* 1997; 35: 621-5.

Reappraisal of L-Arginine in the Field of Cardiovascular Medicine for Clinical Applications and Pharmacology : An Update

Mike Lin

Department of Medicine, GJGH and GSH-Pingtung City and KUCC-Kaohsiung, Tzu-Fei Nursing School-Pintong County and I-Sou University

L-arginine is the precursor for the endogenous synthesis of NO. NO generated from L-arginine is a highly reactive gas and an important messenger molecule that is involved in functions as diverse as neurotransmission, vasodilation, inflammation, and regulation of gene expression. Acute and chronic administration of L-arginine has been shown to improve endothelial function in animal models of hypercholesterolemia and atherosclerosis. L-arginine also improves endothelium-dependent vasodilatation in humans with hypercholesterolemia and atherosclerosis. The responsiveness to L-arginine depends on the specific cardiovascular disease studied, the vessel segment, and morphology of the artery. Moreover, it has become increasingly clear that vascular inflammation strictly correlates with endothelial dysfunction and insulin resistance, with the best evidence coming from patients with the metabolic syndrome. We put forward the new hypothesis that balanced dietary and micronutritional strategies associated with a lower generation of a proinflammatory milieu, which may be one important mechanism linking healthy diets and micronutritional supply to reduce coronary heart disease (CHD). Several long-term studies have been performed that show that chronic oral administration of L-arginine or intermittent infusion therapy can improve clinical symptoms of cardiovascular disease in man such as: congestive heart failure, coronary artery disease, peripheral arterial disease, Syndrome X, hyperlipidemia, hyperglycemia, Raynaud syndrome, as well as cardiac transplant patients. Therefore, reversal of endothelial dysfunction by L-arginine suggest that this amino acid exerts anti-atherosclerotic effects in humans. The latter action also involves NOS substrate supply. Recent clinical trials suggest that ADMA is a prognostic marker of cardiovascular and all-cause mortality in patients with end-stage renal disease. Elevated concentrations of ADMA have been found in patients with peripheral occlusive disease, hyperlipidemia, chronic heart failure, hypertension, and hyperhomocysteinemia. Moreover, the majority of studies with L-arginine in systemic hypertension or primary pulmonary hypertension revealed a lack of effect of this amino acid on endothelial function partly due to reduction of NO physiological utility in vascular endothelial cells. General speaking, L-arginine is well tolerated. Side effects are rare and mostly mild and dose dependent. Endocrine effects and unspecific reactions may contribute to L-arginine-induced vasodilation after higher doses. Several long-term clinical trials and observations have been demonstrated to improve clinical end points of cardiovascular disease in human beings. Thus, L-arginine as adjunctive therapy will do good on human vascular endothelium as target organ for the preventive and therapeutic strategy in certain types of cardiovascular disease. (J Intern Med Taiwan 2007; 18: 225- 235)