

牛磺酸保护视网膜神经节细胞的研究进展

胡宗莉, 陈晓明

作者单位: (610041) 中国四川省成都市, 四川大学华西医院眼科中心
作者简介: 胡宗莉, 四川大学华西临床医学院在读博士研究生, 研究方向: 青光眼。
通讯作者: 陈晓明, 教授, 研究方向: 青光眼. chenxm58@163.com
收稿日期: 2013-10-28 修回日期: 2014-01-26

在内的多种眼科疾病的视神经保护治疗开辟了潜在途径。

关键词: 牛磺酸; 视网膜神经节细胞; 青光眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.03.23

引用: 胡宗莉, 陈晓明. 牛磺酸保护视网膜神经节细胞的研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(3):468-470

Research progress on protecting effect of taurine on retinal ganglion cells

Zong-Li Hu, Xiao-Ming Chen

Ophthalmic Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Ming Chen. Ophthalmic Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. chenxm58@163.com

Received:2013-10-28 Accepted:2014-01-26

Abstract

• Taurine is a common amino acid in almost all kinds of tissues of animals. Several researches have pointed out that taurine is essential for protecting retinal ganglion cells (RGCs). The mechanisms are summarized as follows: 1) Reducing the NMDA-induced RGC excitotoxicity 2) Regulating the function of Müller cells 3) Protecting function of mitochondria 4) Stimulating regeneration of the optic nerve 5) Promoting accommodative regulation 6) Improving the microcirculation of retina. Glaucoma is one kind of ophthalmopathy leading to apoptosis of RGCs. Recently, taurine has been proved to be effective in protecting the RGC in several aspects, both *in vitro* and *vivo* experiments. This indicates a potential treatment of optic nerve in glaucoma or other ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:** taurine; retinal ganglion cells; glaucoma

Citation: Hu ZL, Chen XM. Research progress on protecting effect of taurine on retinal ganglion cells. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(3):468-470

摘要

牛磺酸是动物组织内常见的氨基酸,近年来很多研究提示其对视网膜神经节细胞具有重要保护功能,其作用机制可分为以下6种:(1)降低NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)诱导的兴奋毒性;(2)调节Müller细胞的功能;(3)保护线粒体功能;(4)促进视神经再生;(5)促进适应性调节;(6)改善眼底微循环。在各类眼病中,青光眼则是以视网膜神经节细胞损害为主的疾病。目前体内及体外试验证明牛磺酸可从多方面对抗视网膜神经节细胞损伤,为包括青光眼

0 引言

牛磺酸是一种几乎存在于动物所有组织内的氨基酸^[1],且在肌肉、心脏、中枢神经系统、视网膜含量最高。健全的视网膜对维持正常视功能至关重要。视网膜神经节细胞可分为五类:感光细胞、双极细胞、水平细胞、无长突细胞以及神经节细胞(RGC),其中RGC是视网膜光电信息的传入神经元,其轴索组成视神经。如RGC受损,视网膜所接受的信息不能传导至视中枢,从而导致视功能异常。人类常见致盲眼病——青光眼,则是以RGC凋亡为主的眼病。近年有研究提示^[2,3],牛磺酸可能对RGC有直接保护作用,本文就牛磺酸对RGC保护作用及其治疗青光眼的研究进展,作一综述。

1 牛磺酸代谢及生理

牛磺酸,又名β-氨基乙磺酸,分子式为C₂H₇NO₃S,最早由牛黄中分离出来,故得名。在人体,牛磺酸最主要是靠食物摄取,在小肠黏膜吸收入血,再通过视网膜毛细血管内皮细胞的牛磺酸转运体(Tau-T)摄取至视网膜等组织。研究发现^[4],给先天性黑矇的小鼠规律注射牛磺酸,可保护其视锥细胞。另有研究提示,牛磺酸缺乏会导致视锥细胞及RGC受损^[5],而牛磺酸的缺乏也是药物性视网膜受损的原因之一^[6]。缺氧条件下^[7],牛磺酸对RGC具有明显的保护作用;同样的,牛磺酸对患有色素性视网膜炎大鼠^[8]的RGC也有明显的保护作用。以上研究均提示,视网膜中一定浓度的牛磺酸对维持感光细胞及RGC的正常结构及功能十分重要,而在导致感光细胞、RGC受损的疾病(如青光眼、糖尿病)中,牛磺酸有明显的保护作用。

2 青光眼对视网膜神经节细胞的损害机制

青光眼是一类以视神经萎缩和视野缺损为特征的退行性神经病变,其中RGC凋亡是其病理基础,导致逐渐加重的、不可逆的视野缺损,最终导致全盲。青光眼发病机制可归为两类学说^[9]:机械学说及血管学说,前者强调眼压高引起筛板变形,细胞代谢受损;后者强调视神经乳头微循环障碍,缺血缺氧致神经损害。在各种青光眼模型中,RGC凋亡的分子机制可归纳为以下几种:(1)高眼压状态下,神经营养因子(NTs)从大脑沿轴突逆运输至视网膜被阻止,抑制神经存活导致RGC凋亡^[10,11];(2)高眼压及缺血缺氧环境下^[12],Müller细胞过度表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP),活化的星形胶质细胞可合成一氧化氮(NO),损害RGC;(3)高眼压时,Müller细胞缺血缺氧,其

摄取谷氨酸能力下降,使谷氨酸堆积,通过其兴奋毒性导致 RGC 凋亡;(4)高眼压压迫致局部缺血缺氧,造成 ATP 耗竭及线粒体功能障碍,激活线粒体凋亡通路致 RGC 凋亡。

3 牛磺酸对视网膜神经节细胞保护机制

3.1 降低 NMDA 诱导的兴奋毒性 NMDA 是一种谷氨酸受体,青光眼患者玻璃体内谷氨酸浓度增加^[13],过度激动 NMDA,致使过量的 Ca^{2+} 进入细胞,通过 Ca^{2+} 依赖的凋亡信号通路导致 RGC 的凋亡。近年研究^[13]提示,牛磺酸可以通过增加氯离子通道的通透性,产生超极化,从而减少 Ca^{2+} 内流,Bulley 等^[14]也发现牛磺酸可通过谷氨酸受体以及电压门控通道来降低谷氨酸引起的 Ca^{2+} 内流。Froger 等^[2]通过体外培养视网膜神经节细胞及对青光眼模型的大鼠进行试验,发现牛磺酸通过 TauT 被 RGC 摄取后,可有效降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而减少 NMDA 诱导的兴奋毒性,防止 RGC 凋亡。同时他们指出,如果血流灌注压过低,可直接导致 RGC 摄取的牛磺酸减少,其对 RGC 保护作用下降,因此低血压也是青光眼视功能损害的危险因素。

3.2 调节 Müller 细胞的功能 缺血缺氧环境可引起 Müller 细胞过度表达 GFAP,也可引起谷氨酸堆积,二者均导致 RGC 凋亡。视网膜 Müller 细胞含有谷氨酸转运体 (GLAST)^[15],正常情况下可以清除过度释放的谷氨酸。陈芳等^[16]通过体外培养 Müller 细胞发现,缺氧环境下 Müller 细胞的活性大大降低,而牛磺酸可促进阻滞于 G0/G1 期的细胞进入 S 期和 G2/M 期,增加其活性,并减少 GFAP 的过度表达。在用牛磺酸喂养糖尿病大鼠后^[15],Müller 细胞中 GLAST 升高,视网膜谷氨酸含量显著下降,而且血管内皮生长因子 (VEGF) 表达降低,提示牛磺酸可治疗糖尿病性视网膜病变。另外,Zeng 等^[17]通过体外培养糖尿病大鼠中 Müller 细胞的对照研究发现,牛磺酸可降低细胞内活性氧 (ROS) 及 NO 的释放,减少 Müller 细胞的氧化应激损害,保护 Müller 细胞功能,增加其对谷氨酸的摄取及降解,从而防止过多谷氨酸堆积引起的 RGC 凋亡。由此可见,Müller 细胞对防止 RGC 凋亡至关重要,而牛磺酸则可通过调节 Müller 细胞功能来保护 RGC;另外,牛磺酸抑制 VEGF 的作用或可防止新生血管性眼病如继发性青光眼的发生。

3.3 保护线粒体功能 在青光眼患者,线粒体膜电位的降低以及线粒体细胞膜通透性的增加促进了 RGC 凋亡。Chen 等^[18]通过在低氧环境下培养大鼠 RGC,结果表明,牛磺酸可有效减少低氧环境下 RGC 的凋亡,该研究发现,牛磺酸可通过降低细胞内钙离子浓度、阻止线粒体通透性转换毛孔的开放以降低线粒体通透性,同时可降低细胞 ATP、减少细胞色素 C 转运到细胞质、减少 caspase-3 活化,从而通过阻止线粒体介导的细胞凋亡以达到 RGC 的保护功能。该体外研究提示,牛磺酸可有效保护 RGC 的低氧损害,而且它本身是人体必需的一种营养物质,在临床眼科有着很大的应用前景,但其体内 RGC 保护效能尚需试验加以验证。

3.4 促进视神经再生 Cubillos 等^[19]通过体外培养金鱼受损的视网膜,加入牛磺酸可以通过调节细胞内外钙离子浓度来刺激视网膜神经突生长;在视神经受损的金鱼,牛磺酸可促进视神经再生。由此可见,牛磺酸不仅可以阻止青光眼的视神经损害,还可以促进损伤后的视神经再生,更

加彰显其保护青光眼患者视功能的重要性。

3.5 促进适应性调节 陈芳等^[20]通过喂养高原及平原大鼠的对照研究,发现在视网膜缺氧环境下,牛磺酸能增加缺氧诱导因子-1 α 在 mRNA 与蛋白水平的表达,可促进视网膜缺氧适应性调节,保持氧稳态,维持正常的视觉功能。急性闭角型青光眼发作时,高眼压对视神经可造成急剧的压力性损伤,导致视野缺损甚至失明,而开角型青光眼患者其视神经也长期处于缺氧状态,因此视神经对这种缺氧的适应性调节非常重要,可延缓青光眼患者视功能的损伤。

3.6 改善眼底微循环 近年有国内研究^[21]发现,单一用降压药物 (β 受体阻滞剂——噻吗心安) 治疗青光眼,虽可降低眼压,但其无法改善视功能及视乳头血供;单一用 Ca^{2+} 拮抗剂 (维拉帕米) 可明显改善视乳头血供,在一定程度上预防视野缺损,但其不能阻止视神经损害。而同时给予噻吗心安滴眼和口服牛磺酸者,眼底微循环明显改善。该研究结果提示,牛磺酸可通过调节 Ca^{2+} 水平降低 Ca^{2+} 超载的细胞损伤,其保护机制与 Ca^{2+} 拮抗剂相同;它还可平衡血管活性物质的合成释放,改善眼底微循环,从而减少 POAG 患者因缺血缺氧所致的视神经损伤,改善视功能。

4 牛磺酸对青光眼的治疗作用

Olah 等^[22]在 2007 年的研究结果显示,治疗兔的高眼压青光眼时,用噻吗心安加上牛磺酸等游离氨基酸,其降压效果比单独用噻吗心安更显著。2008 年,夏朝霞等^[21]通过双盲对照试验,发现对于原发性开角型青光眼患者,牛磺酸可保护视网膜结构,也可通过改善眼底微循环,避免因压迫缺血而致的视神经损伤。牛磺酸可能使青光眼治疗获得突破性进展。

5 小结与展望

综上所述,牛磺酸对于 RGC 有着重要的保护作用,且其保护机制多种多样,从上述机制来看,牛磺酸不仅可以减少青光眼患者的 RGC 凋亡,还可减少诸如糖尿病、视网膜动静脉阻塞等局部微循环障碍引起的视网膜损害,可见牛磺酸对视网膜疾病的治疗有着重大意义。另外,文斌等^[23]通过总结近年国内外相关研究发现,牛磺酸对发育中的神经具有营养作用,且在神经细胞受损时是一种有效的神经保护剂;李新娟等^[24]通过随机对照试验发现牛磺酸可以对脑创伤大鼠的脑发挥保护作用;Kumari 等^[25]通过对近年国外相关研究的综述发现,牛磺酸对于中枢系统具有多重作用;神经调节剂、神经营养剂、神经保护剂,它可在神经相关疾病中保护神经元;一篇 2013 年的综述^[26]提出,牛磺酸对于癫痫治疗有一定的作用;Chen 等^[27]通过分析近年研究发现,在脑卒中的情况下,牛磺酸可对缺氧的神经元细胞发挥保护作用。可见牛磺酸不仅对 RGC 具有保护作用,其对于神经系统具有广泛的保护作用。青光眼作为全球第一位的不可逆致盲疾病^[28],延缓其病情进展尤为重要。但目前牛磺酸尚未用于临床治疗青光眼等眼底疾病。已上市的牛磺酸眼科药品有“牛磺酸滴眼液”及“复方牛磺酸滴眼液”等,前者用于牛磺酸代谢失调引起的白内障,以及各种结膜炎的辅助治疗,后者用于缓解视疲劳和慢性结膜炎者,尚无针对眼底疾病的牛磺酸类药物。今后需要开展更深入的、大样本量的临床或实验室研究,以确定牛磺酸在青光眼等眼底疾病治疗中的实际应用价值。

参考文献

- 1 Froger N, Jammoul F, Gaucher D, et al. Taurine is a crucial factor to preserve retinal ganglion cell survival. *Adv Exp Med Biol* 2013;775(8):69-83
- 2 Froger N, Cadetti L, Lorach H, et al. Taurine provides neuroprotection against retinal ganglion cell degeneration. *PLoS One* 2012;7(10):e42017
- 3 Jammoul F, Degardin J, Pain D, et al. Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats. *Mol Cell Neurosci* 2010;43(4):414-421
- 4 Zhang T, Baehr W, Fu Yb, et al. Chemical chaperone TUDCA preserves cone photoreceptors in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3349-3356
- 5 Gaucher D, Arnault E, Husson Z, et al. Taurine deficiency damages retinal neurones; cone photoreceptors and retinal ganglion cells. *Amino Acids* 2012;43(5):1979-1993
- 6 Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol* 2009;65(1):98-107
- 7 陈卡, 刘凤瑾, 糜漫天, 等. 牛磺酸对缺氧培养下视网膜神经节细胞株 RGC-5 的保护效应. *现代生物医学进展* 2009;9(5):832-834
- 8 Garcia-Ayuso D, Salinas-Navarro M, Agudo M, et al. Retinal ganglion cell numbers and delayed retinal ganglion cell death in the P23H rat retina. *Exp Eye Res* 2010;91(6):800-810
- 9 范军华, 蒋华. 原发性青光眼视神经损害的发生机制. *国际眼科杂志* 2006;6(2):428-430
- 10 Cosker KE, Courchesne SL, Segal RA. Action in the axon: generation and transport of signaling endosomes. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18(3):270-275
- 11 Harder JM, Libby RT. BBC3 (PUMA) regulates developmental Apoptosis but not axonal injury induced death in the retina. *Mol Neurodegener* 2011;6(1):50
- 12 Zahir T, Klassen H, Young MJ. Effects of ciliary neurotrophic factor on differentiation of late retinal progenitor cells. *Stem Cells* 2005;23(3):424-432
- 13 Schultheiss M, Ruschenburg H, Warga M, et al. Neuroprotective effects of a taurine-containing irrigation solution for vitrectomy. *Retina* 2012;32(7):1343-1349
- 14 Bulley S, Shen W. Reciprocal regulation between taurine and glutamate response via Ca^{2+} -dependent pathways in retinal third-order neurons. *J Biomed Sci* 2010;17(Suppl 1):S5
- 15 Zeng K, Xu H, Mantian M, et al. Dietary taurine supplementation prevents glial alterations in retina of diabetic rats. *Neurochem Res* 2009;34(2):244-254
- 16 陈芳, 糜漫天, 陈卡, 等. 牛磺酸对低氧诱导的大鼠视网膜 Müller 细胞骨架蛋白的影响. *眼科研究* 2009;6(27):457-461
- 17 Zeng K, Xu H, Chen K, et al. Effects of taurine on glutamate uptake and degradation in Muller cells under diabetic conditions via antioxidant mechanism. *Mol Cell Neurosci* 2010;45(2):192-199
- 18 Chen K, Zhang QY, Wang J, et al. Taurine protects transformed rat retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction. *Brain Res* 2009;1279(7):131-138
- 19 Cubillos S, Lima L. Taurine trophic modulation of goldfish retinal outgrowth and its interaction with the optic tectum. *Amino Acids* 2006;31(3):325-331
- 20 陈芳, 糜漫天, 许红霞, 等. 牛磺酸对缺氧大鼠视网膜缺氧诱导因子-1A 表达的影响. *第三军医大学学报* 2006;4(28):662-664
- 21 夏朝霞, 蓝青青, 肖剑晖, 等. 牛磺酸在原发性开角型青光眼治疗中的应用. *广东医学* 2008;29(11):1847-1850
- 22 Olah Z, Veselovsky J. Rabbit's intraocular pressure after instillation of timolol and aminoacid lysine, arginine, glycine or taurine mixture. *Bratislavske Lekarske Listy* 2007;108(7):283-286
- 23 文斌, 张新定. 牛磺酸神经保护作用研究进展. *中国现代医药杂志* 2011;13(3):126-128
- 24 李新娟, 李爽, 李新强, 等. 牛磺酸对脑创伤大鼠脑超微结构及 P2X7 受体表达的影响. *中国应用生理学杂志* 2012;28(4):301-308
- 25 Kumari N, Prentice H, Wu JY. Taurine and its neuroprotective role. *Adv Exp Med Biol* 2013;775(1):19-27
- 26 Simo S, Saransaari P. Taurine and epilepsy. *Epilepsy Res* 2013;104(3):187-194
- 27 Chen PC, Pan C, Gharibani PM, et al. Taurine exerts robust protection against hypoxia and oxygen/glucose deprivation in human neuroblastoma cell culture. *Adv Exp Med Biol* 2013;775(1):167-175
- 28 郭媛媛, 马晓华, 毕宏生. 线粒体在原发性青光眼视神经损害中的作用机制. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2013;15(2):126-129