

S-腺苷甲硫氨酸与运动(综述)

张琳¹, 武胜奇¹, 熊正英²

(1. 南阳师范学院 体育系, 河南 南阳 473061; 2. 陕西师范大学 体育学院暨运动生物学研究所, 陕西 西安 710062)

摘 要:综述了一种重要的内源性物质 S-腺苷甲硫氨酸的生物学作用, 从理论上探讨其对运动机能的影响, 并对其在运动中的应用前景进行了展望。

关键词: S-腺苷甲硫氨酸; 生物学作用; 体育运动

中图分类号: G804.7; G804.32 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2004)03-0045-03

S-Adenosyl-L-Methionine and sports(A review)

ZHANG Lin¹, WU Sheng-qi¹, XIONG Zheng-ying²

(1. Department of Physical Education, Nanyang Teachers' College, Nanyang 473061, China;

2. Institute of Physical Education and Institute of Exercise Biology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: The biological effects of the important endogenous molecule S-Adenosyl-L-methionine(SAM) were reviewed. The function of SAM on sports as well as its foreground and prospect were also analyzed theoretically.

Key words: S-Adenosyl-L-methionine; biological effect; sports

S-腺苷甲硫氨酸(S-Adenosyl-L-methionine, SAM)是甲硫氨酸(methionine, Met)的一种有机4价硫形式的磺酰化合物,作为中间代谢物,广泛存在于各种生物体内,参与诸多生化反应。SAM具有转甲基、转硫、转氨丙基等作用,是半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽、辅酶A、肌酸等重要物质的前体。自1953年为Cantoni所发现以来,国际上对它进行了广泛的研究。1976年,研究者发现SAM具有抗抑郁作用,能改善退行性关节炎的症状,恢复多种慢性肝病所致肝功能异常。SAM还具有抗炎、缓解疼痛和帮助组织再生的功能。近年来临床研究表明SAM能治疗胆汁淤积、纤维性肌痛、偏头痛、阿尔茨海默氏病、癫痫、多发性硬化、帕金森氏病、亚急性脊髓变性以及HIV引起的神经性并发症^[1]。由于SAM的显著疗效和较少副作用,1980年,SAM在欧洲作为处方药物使用,1999年,美国FDA正式批准SAM上市,迅速成为畅销的营养保健品,年销售额超过10亿美元。本文就SAM的主要生物学作用作一综述,并从理论上探讨SAM与运动的关系。

1 SAM在细胞中的合成与代谢

在人体内,SAM主要由肝脏细胞合成。肝脏也是SAM发挥生物作用的主要场所。SAM不稳定,易在肝脏发生首过代谢^[2]。SAM由底物L-甲硫氨酸(Met)和ATP经SAM合成酶,即ATP:L-Met S-腺苷酰转移酶[EC 2.5.1.6],消耗ATP使甲硫氨酸腺苷化而合成,ATP经过这个反应以非随机的方式裂解,只有(一)型S-腺苷甲硫氨酸才具有生物活性。

1.1 转甲基作用

目前已发现至少有35种不同的甲基转移酶反应需要SAM作为甲基供体^[3]。而甲基化作用在物质代谢中的重要性,已早为人们所知,已知许多含N物质在生物合成时,需要从SAM获取甲基。例如肌酸、松果素、肾上腺素、甲氧肾上腺素、鹅肌肽、肉碱、胆碱、甲基组胺、甲萘酰胺等。而甲基化作用不仅限于这些物质的合成,在核酸和蛋白质的修饰加工方面也极为重要^[4],如对RNA来说,在rRNA、tRNA或mRNA中,核糖的羟基和碱基的氨基在甲基化时都需要SAM参与。

1.2 转氨丙基作用

SAM参与生物胺的合成。其中多胺与RNA合成的调节作用有关。SAM两次脱羧后生成5'-甲基硫腺苷,再通过转移氨丙基参与精胺和精脒的生物合成。精胺和精脒是哺乳动物细胞中不可缺少的组分。

1.3 转硫基作用^[5]

研究表明,某些代谢缺陷疾患与SAM的转硫作用有关。肝脏是SAM发挥生物作用的主要场所。肝细胞功能障碍必然影响SAM生物合成和代谢作用,导致机体其他部位的生理障碍,引起代谢失调。

2 SAM的生物学作用

2.1 对细胞膜的保护作用

Galan等^[6]用环孢素(CYA)引起的大鼠胆汁淤积模型研究SAM治疗胆汁淤积的药理作用。使用了CYA后,肝细胞

膜流动性、膜磷脂含量、磷脂酰胆碱/磷脂酸乙醇胺、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性降低。而将 CYA 和 SAM 合并给药时, SAM 能消除上述指标。张洪海等^[7]在 SAM 对感染大鼠全肠外营养胆汁淤积的预防实验中也证实了 SAM 能提高细胞膜流动性, 提高细胞膜功能的作用。其机制是: 外源补充 SAM 可使内源性 SAM 水平升高, 能促进细胞膜磷脂酰乙醇胺甲基化生成磷脂酰胆碱(卵磷脂), 使细胞膜流动性增加, 从而提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性, 促进细胞内的主动转运能力。

2.2 SAM 对中枢神经系统的作用

对中枢神经系统的研究表明, SAM 具有 β 受体阻断剂样作用。Cohen 等^[8]给大鼠使用 SAM 一周后, 脑细胞膜上 β 受体数量增加, α 受体与去甲肾上腺素亲和力降低。与青年鼠相比, 老龄鼠脑细胞膜与 β 受体激动剂结合的位点数量减少, 长期给服 SAM 能增加结合位点。多巴胺受体激动剂与膜的结合不受外源性 SAM 影响, 但多巴胺敏感性腺苷环化酶活性(在老龄鼠脑内降低)恢复正常。这可能与膜甲基化作用有关: 膜流动性增加, 使得 β 受体 - 腺苷环化酶偶联更加有效。Muccioli 等^[9]发现, 老龄鼠纹状体、海马中 M 受体比青年鼠要少得多, 当使用 SAM 30 d 后, M 受体数量恢复正常; 另外, 长期给服 SAM 还可使老年兔脑内泌乳素结合位点数量恢复正常。有大量事实表明, 叶酸、维生素 B_{12} 不足将使中枢神经系统内 SAM 含量降低, 诱发神经性及精神性疾病。研究者发现, 色氨酸羟化酶是儿茶酚胺合成中的限速酶。在体外试验^[10]中, 色氨酸羟化酶能被 SAM 激活。Otero - Losada 等^[11]给大鼠腹腔注射 SAM 后, 大鼠脑内去甲肾上腺素、多巴胺水平升高。已知脑内多巴胺水平下降与抑郁发病有关, 因此认为补给 SAM 能够促进去甲肾上腺素、5 - 羟色胺、多巴胺的生成, 从而达到治疗抑郁症的目的。Fonlup 等^[12]在体外试验中发现, SAM 能温度依赖性地抑制去甲肾上腺素在神经系统的专一性吸收, 这可能也与 SAM 抗抑郁作用机制有关。

2.3 抗氧化作用

由于 SAM 是半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽等体内重要抗氧化剂的前体。提示 SAM 在体内能起到抗氧化作用。在运动、药物刺激或病理条件下, 线粒体产生过量的活性氧族(包括超氧化物阴离子、组织过氧化物自由基等)。活性氧族一方面氧化胞内含巯基的酶和蛋白, 导致其次级结构的改变, 使其丧失催化功能及生物活性^[6]; 另一方面促进肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 介导的细胞毒作用并促进细胞程序性死亡成分的激活, 从而导致细胞凋亡^[13]。力竭或病理条件下, 人体内的非酶系抗氧化物(主要是 GSH)大量耗竭, 通过补给外源性 SAM, 细胞内谷胱甘肽(GS)、还原型谷胱甘肽(GSH)/氧化型谷胱甘肽(GSSG)上升, 解除细胞内氧化物应激状态, 达到抗氧化目的。

3 SAM 对运动机能的影响

国内外有关 SAM 与运动之间的相互影响的研究未见报道, 但从 SAM 的生物学作用提示 SAM 可能对运动机体具有积极意义。

3.1 运动机体内 SAM 含量的变化

运动过程中, 体内自由基过量产生, 引起半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽等自由基消除剂大量消耗, 同时运动也需要消耗大量 ATP。疲劳状态下由于机体产生 ATP 能力下降, 对 SAM 的合成能力也降低。给予外源性 SAM, 可以减少对机体已显缺乏的 ATP 的消耗, 而恢复正常的生理功能, 并能够刺激 SAM 合成酶 I、II 的活性, 提高机体自身生产 SAM 的能力^[14], 表明补充 SAM 可能被运动机体吸收, 并在运动机体内发挥重要作用。

3.2 SAM 及其代谢产物对运动机能的影响

SAM 通过转硫途径生成半胱氨酸, 半胱氨酸本身及其生物合成代谢产物牛磺酸和谷胱甘肽对运动能力有着极其重要的作用。半胱氨酸具有抗氧化作用, 还能减少丙二醛(MDA)的形成^[15]。尽管牛磺酸本身不能被氧化, 但许多研究证实, 牛磺酸能保护生物系统使其免受氧的攻击^[16]。

侯香玉等^[17]研究发现, 补充牛磺酸能降低大强度训练后 24 h 大鼠心肌和血浆中 MDA 的含量和训练后 72 h(恢复期)大鼠血浆 MDA 含量。张宜龙^[18]报道运动训练后大鼠血浆、红细胞和心肌细胞线粒体 MDA 含量显著升高, 给予牛磺酸明显抑制其升高, 并促进运动后恢复; 人体和动物实验也说明牛磺酸抑制急性运动造成的 RBC·MDA 含量增加, 并促进运动机体 RBC·GSH - Px 活性增加^[19,20], 张钧等^[21]研究证实, 牛磺酸可减少力竭运动后心肌线粒体脂质过氧化反应, 维持 SOD 的活性, 保持 GSH 含量和游离 Ca^{2+} 浓度, 从而具有保护心肌线粒体功能和防止心肌损伤的作用, 进而提高运动能力。

谷胱甘肽是人体自身重要的免疫增强剂、抗氧化剂和解毒剂, 阻止自由基代谢增强。GSH 可以保护巯基酶的活性, 更重要的是, 它能在 GSH - Px 的催化下使过氧化氢(H_2O_2)和脂质过氧化物(LOOH)变成低毒性物质, 故而它对保护生物膜及生物大分子免受自由基损伤起着极其重要的作用。研究表明, 在极量和亚极量负荷运动时, 受试者血中 GSH 含量均非常显著地低于运动前水平, 说明 GSH 因参与清除机体产生的大量自由基而使其自身含量降低^[22]。而急性力竭性运动可引起心肌、肝脏和骨骼肌总 GSH 降低, GSSG 升高, GSH/GSSG 比值下降^[23]。目前认为, 运动或运动训练对机体抗氧化机制的影响中, GSH 系统的反应最为敏感。

SAM 通过转甲基作用可以合成肌酸、辅酶 A、肾上腺素等代谢物。肌酸是由精氨酸、甘氨酸和 SAM 提供甲基在肝脏、肾脏和胰脏内源性合成。肌酸的主要作用是使骨骼肌、心肌、平滑肌、眼、脑、神经系统都通过它来增加能量^[24]。肌肉内充足的肌酸可以保证运动中消耗的 ATP 和磷酸肌酸的再合成, 从而维持反复最大用力冲刺训练中肌肉的 ATP 浓度, 这就可以最大限度地减少局部乳酸的生成, 从而使人体能在更高的强度下运动更长的时间。

4 SAM 与运动研究展望

由于 SAM 在人体内作用的广泛性和多样性, 使得许多不同研究方向尤其是医学界的学者们投入到对 SAM 的研究中来, 试图从各个角度来揭示 SAM 的奥秘。目前运动医学

界的研究已经将运动中的机能调节、运动后的恢复和运动创伤的治疗等方面相结合,以期更深入地弄清运动与人体的关系,寻找到更新的促进人体运动能力的手段。国内外运动医学界对SAM的研究还几乎是空白,还有更多的问题有待发现和发展。所以,对SAM的研究大有可为。

因此,笔者认为下列问题值得探讨和研究:

(1)SAM能不能成为运动营养补剂有待实验验证。通过补充SAM能否提高运动能力和促进疲劳消除尚无定论。

(2)SAM与疲劳的机制是什么关系?SAM在促进运动及运动后的恢复过程中到底起了哪几个方面的作用,以及哪方面作用最重要?

(3)SAM在转硫过程中生成半胱氨酸,然后生成牛磺酸和谷胱甘肽等抗氧化剂,这种作用在运动中到底能多大程度地发挥也未见报道。

(4)SAM的代谢受到多重调控,一旦平衡被打破(如SAM合成受阻,SAM过度代谢等),就会引起SAM及各种代谢物的变化,运动对SAM有什么影响,以及不同运动亚型对SAM的代谢有何不同作用?运动对SAM代谢影响又是通过哪些机制来达到的?

(5)SAM抗炎止痛的作用机制目前尚不清楚。寻找有效的抗炎止痛剂,提高免疫功能,治疗运动创伤是运动医学界亟待解决的问题。

(6)近年来研究发现,血浆高半胱氨酸血症与心血管疾病密切相关,是动脉粥样硬化和血栓形成等心血管疾病的危险因素。补充SAM高半胱氨酸水平是否升高,许多学者进行研究,结果却相差甚远,目前尚无有说服力的实验结果,故这一课题仍在期待有突破性的研究成果。

参考文献:

- [1] Chavez M. SAMe: S-Adenosylmethionine[J]. Am J Health Sys Pharm, 2000, 57: 119-125.
- [2] 杨静,王旻,韦平和. S-腺苷甲硫氨酸的临床及药理研究进展[J]. 药学进展, 2001, 25(3): 164-167.
- [3] Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds E H. The clinical potential of ademetionine(S-adenosylmethionine) in neurological disorders[J]. Drugs, 1994, 48: 137-146.
- [4] 景沛. 腺苷甲硫氨酸[J]. 生命的化学, 1995, 15(2): 49-50.
- [5] 项显红,莫晓燕,詹谷宇. S-腺苷甲硫氨酸的制备与药理作用[J]. 西北药学杂志, 1999, 14(1): 38-39.
- [6] Galan A I, Munoz M E, Jimenez R. S-adenosylmethionine protects against Cyclosporin A-induced alterations in rat liver plasm membrane fluidity and functions[J]. J Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, 290(9): 774-780.
- [7] 张洪海,李宁,刘放南,等. 腺苷甲硫氨酸对感染大鼠

全肠外营养胆汁淤积的预防[J]. 肠外与肠内营养, 2001, 8(2): 86-89.

- [8] Cohen B, Stramentoli G, Sosa A L, et al. Effect of the antidepressant S-adenosylmethionine on α_1 and renoreceptors in rat brain[J]. Eur J Pharmacol, 1989, 170: 25-29.
- [9] Muccioli G, Scordamaglia A, Bertacco S, et al. Effect on S-adenosyl-L-methionine on brain muscarinic receptors of rats[J]. Eur J Pharmacol, 1992, 227-299.
- [10] 刘平,顾牛范,翁史,等. S-腺苷蛋氨酸治疗抑郁症[J]. 中国心理卫生杂志, 1998, 12(2): 94-96.
- [11] Otero-Losada M E, Rubio M C. Acute effects of S-adenosylmethionine on catecholaminergic central function[J]. Eur J Pharmacol, 1990, 163: 353-360.
- [12] Fonlupt P, Poy C, Pacheco H. Phospholipid methylation and norepinephrine exchanges in a synaptosomal preparation from the rat brain[J]. J Neurochem, 1982, 38: 1615-1621.
- [13] 江洪涛. 线粒体反应性氧类与细胞凋亡[J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册), 2000, 21(3): 154-157.
- [14] Huxtable R J. Physiological actions of taurine[J]. Physiol Rev, 1992, 72(1): 101-163.
- [15] Schurr A and B. M Rigor. The mechanism of neuronal resistance and adaptation to hypoxia[J]. FEBS Lett, 1987, 224: 4-8.
- [16] 彭远开,金威容. 半胱氨酸、苯丙氨酸对慢性大鼠肺循环和脑血流的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 1996, 12(2): 153-155.
- [17] 侯香玉,李维根,高云秋. 牛磺酸对运动机体自由基代谢的影响[J]. 体育科学, 1994, 14(2): 81-83.
- [18] 张宜龙. 牛磺酸对长期大强度运动训练后大鼠自由基代谢,膜流动性及Ca转运的影响[J]. 中国运动医学杂志, 1999, 18(3): 284-251.
- [19] 刘雪芬,莫志贤. 牛磺酸对大鼠红细胞的保护作用[J]. 中国应用生理学杂志, 1995, 11(2): 190-191.
- [20] 张宜龙,陈吉棣. 牛磺酸对人体自由基代谢水平和运动能力的影响[J]. 中国运动医学杂志, 1999, 18(1): 73-75.
- [21] 张钧,郭勇力. 牛磺酸对运动力竭大鼠心肌线粒体的保护作用[J]. 中国运动医学杂志, 1998, 17(3): 206-208.
- [22] 傅静波,刘洪珍. 少年在亚极量、极量负荷运动下血中MDA、GSH、SOD和CAT的变化[J]. 中国体育科技, 2000, 36(8): 34-35, 38.
- [23] Sen C K. Oxidants and antioxidants in exercise[J]. J Appl Physiol, 1995, 79(3): 675-686.
- [24] 杨则宜. 肌酸的补充与运动能力[J]. 体育科学, 2000, 20(1): 76-78, 93.

[编辑:郑植友]