

精氨酸生理生化作用：它在人類健康與疾病之角色

林廷燦

國仁醫院 內科部
高雄聯合門診中心
高雄醫科大學暨美和護理技術學院

摘 要

精氨酸是人體必需胺基酸之一種。自從一氧化氮觀念風行后，多年來一直是基礎暨臨床研究之焦點。吾人深知精氨酸不管在人體或動物實驗深具生物、生化以及新陳代謝過程扮演相當重要之角色，包括聚胺、肌酸酐、尿素氮以及一氧化氮之形成、精氨以及嘧啶合成。它除了參與細胞與組織蛋白質形成外，精氨酸更能影響荷爾蒙之釋放以及核 酸之形成。這些很重要的生物效應促使精氨酸本身、前身以及相關代謝產物形成各種不同代謝路徑之相互作用，以及器官之間之“溝通橋樑”。事實上，精氨酸參與不同但同時發生之路徑，包括代謝物之排泄、肌肉代謝、血管調控以及免疫系統功能以及神經傳導，包括相關之 RNA 合成，還有荷爾蒙調控之內在機制。

本篇論文著眼於精氨酸食物來源暨需求之介紹、轉運的路徑及過程以及身體各器官之如何形成及代謝，其機轉以及分子生物醫學眼光細絲剝繭的解析。精氨酸各種代謝路徑及產物；這些生命過程中不可或缺的物質，包括一氧化氮在內之基礎暨臨床研究，終將解開人類健康與疾病之間之生理、生化、病理奧秘。

關鍵詞：左旋精氨酸 (L-arginine)

蛋白質合成 (Protein-synthesis)

荷爾蒙釋放 (Hormonal release)

核 酸形成 (Nucleotides synthesis)

胺基酸治療 (Amino acid therapy)

表一：人體胺基酸需要量一覽表

| | 胺基酸 (毫克/公斤/每天) | 氮素 (毫克/公斤/每天) |
|---|-------------------|------------------|
| 必需胺基酸 (Essential AA, EAA) | | |
| L-組織胺酸 (L-his) | 12 | — |
| L-異白胺酸 (L-iso) | 10 | 1.07 |
| L-纈胺酸 (L-val) | 10 | 1.20 |
| L-白胺酸 (L-leu) | 14 | 1.49 |
| L-離胺基酸 (L-lys) | 12 | 1.84 |
| L-苯丙胺酸 (L-phe) | 8 | 0.68 |
| L-色胺基酸 (L-try) | 3.5 | 0.48 |
| L-甲硫胺酸 (L-met) | 13 | 1.22 |
| L-酥胺酸 (L-thr) | 7 | 0.82 |
| 非必需胺基酸 (條件上是必需的) (NE and conditionally E) | | |
| L-半胱氨酸 (L-cys) | 13 | 1.52 |
| L-酪氨酸 (L-tyo) | 5 | 0.39 |
| L-胺基丙酸 (L-ala) | 143 | 22.48 |
| L-精氨酸 (L-arg) | 117 | 31.08 |
| L-天門冬酸 (L-asp) | 129 | 13.57 |
| 甘胺酸 (gly) | 52 | 9.65 |
| L-麩胺酸 (L-glu) | 256 | 24.40 |
| L-脯胺酸 (L-pro) | 65 | 7.95 |
| L-絲胺酸 (L-ser) | 131 | 17.39 |

本表摘自 FAD/WHO/UNU. Energy and protein requirements.
WHO Tech Rep Ser 1985; 724.

表二：人類每天蛋白質與精氨酸之來源/含量

| 食物來源 | 蛋白質 (克/每天) | L-精氨酸 (克/每天) |
|--------|---------------|-----------------|
| 紅肉 | 30.3 | 2.051 |
| 家禽/魚類 | 12.1 | 0.680 |
| 乳酪品，蛋類 | 28.7 | 1.400 |
| 穀類.其他 | 28.9 | 1.561 |
| 總體量 | 100.0 | 5.397 |

本表來自：Visek WJ. Arginine needs, physiological state
and unusual diets, a reevaluation. J Nutr 1986; 116: 36-46.

表三：L-精氨酸對於荷爾蒙分泌之影響

| 組織 | 荷爾蒙 |
|------|--------------------------|
| 胰臟 | 胰島素(insulin) |
| | 昇糖素(glucagons) |
| | 胰臟多胜月太(PP) |
| | 生長激素釋放抑制因子(somatostatin) |
| 腦下垂體 | 生長激素(GH) |
| | 泌乳激素(prolactin) |
| 腎上腺 | 兒茶酚氨(catecholamines) |

表四：精氨酸灌注對於健康婦女生長激素之影響

| 時間 | 0分 | 30分 | 60分 | 90分 | 120分 | 150分 |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 生長 | 3.06 | 10.6 | 22.4 | 18.0 | 13.1 | 6.1 |
| 激素 | (0.68) | (1.95) | (2.26) | (2.50) | (2.55) | (1.40) |

(GH,ng/mL)

*注意：17位自願婦女，精氨酸灌注0至30分鐘

本文摘自：Merimee TJ, Rabinowitz D, Riggs L et al. Plasma growth hormone after arginine infusion. NEJM 1967; 276: 434-9.

前言

自從“一氧化氮”觀念於1998年獲得諾貝爾醫學獎桂冠之後，精氨酸——一氧化氮路徑之神秘面紗就此掀開。也開啓了胺基酸治療之新紀元。因此了解胺基酸之來龍去脈，將有助於生命奧秘之解答。二十一世紀分子生物醫學突飛猛進加上基因遺傳學之奧妙逐步解祕，終將開啓了人類另一扇窗。因此吾人更需了解胺基酸之作用生理，以期解開人類生存健康疾病之奧妙。

因此本文旨在探討：精胺酸生理生化作用暨基礎生物學。這包括：精胺酸在健康疾病所扮演之不同角色。

本文分成下列段落。並將逐一介紹：

- 一、胺基酸簡介
- 二、精胺酸需求暨食物來源
- 三、精胺酸於腸胃道運送
- 四、精胺酸如何運送入肝細胞
- 五、精胺酸合成與代謝
- 六、精胺酸與聚胺合成
- 七、精胺酸與肌酸酐形成
- 八、精胺酸與嘧啶形成
- 九、精胺酸與一氧化氮形成

十、精胺酸與荷爾蒙分泌

十一、精胺酸副作用/作用

十二、精胺酸在健康人□疾病之角色(綜論)

希望國人對於胺基酸在人體內生理生化作用有所全盤了解。尤其是了解人類精胺酸之新陳代謝及來龍去脈能有所助益。

一、胺基酸簡介

胺基酸基本結構是含一胺基 (NH₂) 以及一羧基 (COOH) 以及一氧原子連結 2 個碳原子。附屬部分 (R)，稱之為副鍵，通常它表現出每一胺基酸獨特之功能及屬性。此項結構對於所屬胺基酸一體通用，僅有甘胺酸為同質異構。世上有超過 300 種胺基酸存在，但僅有 20 種存在於動物性蛋白質(甘胺酸除外)皆是左旋結構。傳統上胺基酸存於動物蛋白質並分為必須胺基酸及非必須胺基酸兩類 (見表一)。必須胺基酸無法內因性合成因此在食物中攝取是必須的。另類非必須胺基酸意指可在人體內合成，此兩大群胺基酸對於尿素平衡以及正常組織生長及新陳代謝維持是必須的。飲食攝取以及身體本身合成胺基酸以利維持整體胺基酸含量。多餘量之胺基酸從尿量排除。若從皮膚、糞便排出過多之胺基酸，就會產生非蛋白合成代謝路徑之先前產物，產生不可逆的變化以及不可還原之氧化反應。食物胺基酸之不平衡供應會導致組織修復減緩的結果。然而過多攝取或特殊胺基酸存在會導致組織及器官毒性。吾人已知在特殊情況下 (譬如：敗血症、創傷、成長)，內因性可以合成之胺基酸，統稱為非必須性。後者對於人體尿素需求是不充足的。也因此，除非這些胺基酸存在於食物中，不正常的組織蛋白質代謝終究會發生。而這些胺基酸通常基本上會被稱為「必須的」。也因此大部分胺基酸大體分為必須及非必須兩類。事實上，係有三種胺基酸 (L-胺基丙酸、L-天門冬酸及 L-麩胺酸) 三者皆可經由胺基轉移作用反應來產生，此三種乃真正是非必須的 1。精氨酸是一種條件性必須胺基酸。它首先由德國舒茲及史坦茲在 1866 年以結晶型式首度被分離出來 2,3，10 年後精胺酸證實存在於動物組織中 4，左旋精胺酸，對於年青哺乳類動物尿素平衡以及大幅度生長是絕對必須的 5。但對於年青健康小孩及成人 (<40) 並非是絕對必須的 6,7。然而在特定嬰兒疾病中 (尤其在尿素循環系統西每缺乏) 大部分是缺乏 L-精胺酸，皆會導致生長及發育遲緩 8,9。對於這些嬰兒 (尤其是鳥胺酸胺基甲醯轉移西每) 缺乏導致發育不良、行動遲緩的嬰兒及小孩使用精胺酸治療會改善發育情形 9。在特殊壓力情況下 (譬如：巨大創傷以及敗血症)，血漿中精胺酸濃度是偏低的 (因為此種胺基酸被用來防止其他代謝路徑。而此種胺基酸內因性合成仍少；對於身體之需求量是不足夠 10)。總之，胺基酸之新陳代謝尤其是精氨酸一氧化氮路徑對於人體健康與疾病之間扮演相當關鍵性角色。因此醫屆同仁有必要來一窺胺基酸新陳代謝之全貌，並且了解分子生物醫學之最新進展。

二、精胺酸需求量暨食物來源

人類精胺酸需求量多寡可用不同方式來測定。這些包括尿素氮平衡研究，血漿胺基酸之測量以及同位素追蹤測定，所有技術皆有其優缺點 11-13，不在本文討論

範圍。令人驚訝的是，人類維持正常生理運作功能需要多少胺基酸含量仍屬未定。1985 年世界衛生組織出版人類胺基酸需求表。預估人類需精胺酸含量為每天每公斤 117 毫克（相當於每天每公斤 31.08 毫克之氮素）（見表一）。吾人預估食物胺基酸含量所需考量需 2 至 3 項因子一齊考慮。一般制式西方飲食大約有 5.4 克精胺酸之含量（表二）。因此預估量與實際每天食物攝取量仍有明顯之差距存在。因此使用每天至少之需要量仍不適當；它取決於食物中之本質。精胺酸最主要的來源仍是紅肉，其他來源包括家禽、乳酪製品、魚類以及五穀類製品 14。

三、精胺酸於腸胃道運送

精胺酸是從小腸吸收經由鈉離子-依賴性運送機轉。此種機轉通常也運輸離胺酸、鳥胺酸、半胱胺酸之運送 15,16。精胺酸從小腸吸收後之命運已被研究，但未定論。迪裴理等人發現口服胺基酸溶液後僅有 9%精胺酸是從內臟地區釋出 17。凱斯蒂羅追蹤精胺酸吸收後何處去 18,19？結果認為口服精胺酸大約有 30 至 44%從內臟循環移走。更精確的說，有 38%是由內臟循環，其餘 62%是經由末梢靜脈循環運送。

大量精胺酸給予自願者及病患（每天口服 30 克）。尤其是它具有合成代謝功能以及免疫刺激功能。然而對於其代謝及最終命運，仍未知曉。研究人員每隔 5 小時使用 6 克，觀察服用 30 克精胺酸之反應發現。大約服用 6 克精胺酸其血中濃度會上升；為基礎值的 2 至 3 倍，可持續 4 小時。最後一劑量服用精胺酸，其藥效可達 12 小時濃度（維持 2~3 倍）。而且血漿中鳥胺酸亦顯現同樣的型態。但對於血漿中左旋檸檬酸濃度並無此項變化，目前研究焦點在於精胺酸為一氧化氮之前身，需要一氧化氮合成酶來催化。一氧化氮是否在內臟地區合成？使用同位素追蹤推查發現大約每天從尿液排除 16%之氮化物，其來源是由內臟地區精胺酸轉由一氧化氮所導致 20。

四、精胺酸在肝細胞之運送

轉運胺基酸進入細胞膜以及進入細胞漿質存有不同的運送機轉。大多數研究皆利用肝細胞作為觀察對象。使用體外肝細胞增生養殖或是肝漿質液膜小泡來作實驗。對於中性、陽性、陰性胺基酸運送各有不同的運送系統。雖然目前各種機轉運送並非一概明瞭，但它一定牽涉到單獨細胞膜一連結運送蛋白質，此種機轉有潛能去控制並規範組織胺基酸的利用並且調整各器官胺基酸的出入量。

精胺酸是由陽離子系統，Y⁺所運送。它是鈉離子非依賴型以及 PH 值不敏感 21。此系統活性通常非常低 21-23。肝細胞內精胺酸濃度大約僅有 5uM，相對的血漿中濃度為 50 至 100uM²⁴。

因此，這顯示精胺酸進入肝細胞是速率限制步驟，尤其是精胺酸肝內代謝。也因此肝細胞精胺酸低活性運送系統，可使精胺酸優先進入其他組織或細胞，避免肝臟代謝 25。特別一提的是：惡性肝癌細胞，其 Y⁺運送系統活性較為活躍，此種現象之臨床意義仍不明瞭。

究竟是何種因子規範胺基酸進入細胞膜目前較不為人知。目前醫界已經證實中性

胺基酸是經由系統 A 運送。它的活性，一但胺基酸缺乏就會增加。以及胰島素、升糖素皆可誘發且增加系統 A 活性，而惡性細胞轉移時，亦可使系統 A 活性增強 26-28。

怕西堤指陳，使用老鼠肝漿細胞囊泡作實驗。他發現腫瘤壞死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) 可刺激精胺酸運送系統。使用 TNF 注射老鼠刺激精胺酸運送作用可達 2 小時；在 24 小時內恢復到先前狀態。最近單獨使用豬的肺功能內皮細胞來評估精胺酸運送系統。最主要的仍為 Y+運送者，另外鈉依賴型攜帶者 (B0+) 已全然知曉並被定位 29。最初研究精胺酸轉送系統發現內毒素 (endotoxin) 可增加鈉依賴型及非依賴型精胺酸運送。此種機轉需要核醣核酸 (RNA) 及蛋白質合成。這意味著轉送蛋白質本身或其他規範性之蛋白質之合成增加 30。

進階研究已指陳：透過細胞膜精胺酸吸收之刺激是藉由內毒素來引導。事實上它 (內毒素) 是藉由 IL1 (白血球間質 1) 和 TNF 來定位 31。

五、精氨酸合成與代謝

1. 肝臟精氨酸之代謝

氮素是從胺基酸核 酸以及尿素代謝物質崩解產物。除此之外，在腸道中之尿素是由細菌尿素酉每分解，每天產生 4 克氮素 31,33。維持氮素解毒作用最主要之代謝路徑為尿素循環，它主要從肝臟清除。尿素循環在精氨酸之代謝也扮演著相當重要的角色，如圖一所示。因此在末梢循環的氮量維持著低水平 (約在 0.02 至 0.03mM) 而門脈循環較高為 0.26mM，最高是肝組織本身高達 0.71mM。

在尿素循環第一步是氮素與二氧化碳反應形成胺甲醯磷酸，特別是肝細胞粒腺體內合成 (圖一)。此反應需要粒腺體酉每尤其是胺甲醯磷酸合成酉每 (I) 34。而胺甲醯磷酸與左旋鳥胺酸形成瓜胺酸。一旦瓜胺酸形成，後者從粒腺體進入細胞漿質，並藉由與天門冬胺酸結合形成精氨丁二酸鹽。而精氨丁二酸鹽經過水解產生左旋精氨酸。它經由溶解酉每亦可產生丁烯二酸鹽。尿素循環之最後一步是左旋精氨酸經由精氨酸酉每轉化為尿素及 L-鳥胺酸。肝臟體內精氨酸酉每活性相當高經由尿素循環以可使氮素很快的去毒性 35。很重要的是吾人必須認知精氨酸酉每分佈於不同組織當中。而尿素循環中其他酉每並非如此。藉此機轉所產生的尿素經過循環到達腎臟並且排出。但是鳥胺酸會轉送回去經過粒腺體膜啟動再循環，如圖一所示。

2. 腎臟精氨酸之合成

動物實驗已經證實腎臟在左旋精氨酸之合成扮演相當重要的角色。在肝臟中所製造之精氨酸其功能為主要的媒介 (中間物質) 以及在尿素循環中為氮素供應者角色。因此肝臟需要大量的精氨酸酉每 36。若是肝臟製造過量的瓜胺酸，則後者會被運送到腎臟作為左旋精氨酸合成之前身 37。然而左旋瓜胺酸一為著腎臟精氨酸合成是腸內細胞。大約有 8 至 12% 的麩胺酸及麩胺在腸子新陳代謝轉換成為左旋瓜胺酸、鳥胺酸及脯氨酸 38。後三者會再進入循環。而瓜胺酸會被腎臟吸收 35

(圖二)。然而腎臟缺乏或含有少量之鳥胺酸胺基甲醯轉移酉每(其他組織很少,肝臟例外)。因此它不能有效的將鳥胺酸轉化為瓜胺酸 39。腎臟的生化環境特別是精氨酸活性低,是有利於精氨酸之合成 40,41。尤有進者,精氨酸合成酉每是位於腎臟之皮質。而 85%之精氨酸是位於腎臟酉每質 41。腎臟合成精氨酸之主要限制因子是瓜胺酸之利用率 42。

富勒氏早在 1973 年在美國生理學雜誌發表老鼠動物實驗專文指陳腎臟在精氨酸合成之重要性 37。使用瓜胺酸(放射線活性標記)靜脈注射於動物(不管有無功能之腎臟),接下來評估進入組織蛋白之含量。結果發現只有功能好的腎臟能將精氨酸溶入組織之蛋白質內。除了肝、腎兩器官是主要精氨酸合成所在地,在其他器官組織裡面,包括血管的內皮以及腦部左旋精氨酸皆可在上述兩地方合成。合成之主要元素為三種胺基酸:L-精氨酸、甘胺酸及 L-甲硫胺酸。在此路徑合成當中,精氨酸為醯胺(amide)供給者。使甘胺酸得以醯胺基化形成胍基乙酸鹽(Guanidinoacetate)以及 L-鳥胺酸 49。下步反應包括胍基乙酸鹽甲基化產生甲基之供應者,S-腺性甲硫胺酸。最後步驟導致肌酸與 S-腺性同胱氨酸形成 49。動物實驗中飲食添加 L-精氨酸或甘胺酸皆顯示可導致生長及肌酸形成增加。尤有進者,精氨酸與甘胺酸合併使用效果將有加強作用。在健康人服用相當大量的精氨酸及甘胺酸後,則肌酸及肌酸酐於血漿□尿液中大量增加。這些先驅研究明顯指陳:口服精氨酸或甘胺酸可使血漿中肌酸及肌酸酐明顯增加,但尿液並無明顯增加。推測是經由骨骼肌肉吸收所導致。但此種機制仍尚待進一步研究證實。總之,精氨酸在腎臟肌酸□肌酸酐代謝中扮演主要角色,自不待言。

六、精胺酸與聚胺(polyamine)合成

精胺酸是聚胺(包括精素與精胺質)生化合成之前身。聚胺是低分子量物質,幾乎可發現於所有細胞。聚胺如何形成早在 1981 年威廉堯許等學者已歸納出聚胺形成之來龍去脈 43,本文僅擇要說明。

在哺乳動物細胞內,聚胺合成之前身之一乃是左旋鳥胺酸。後者是來自於血漿或是精胺酸酉每分解精胺酸之細胞內崩解產物。它可轉化成腐肉鹼胺。後者是鳥胺酸去羧酉每之作用。精胺酸崩解乃是聚胺形成之初步,而細胞內精胺酸之濃度控制者多胺之形成 44。

在聚胺合成過程中,精胺酸前身所扮演之角色或許可解釋精胺酸分解酉每在許多組織中分布很廣。

一旦構成之後,腐肉鹼胺在一系列反應中會轉換成精胺質,這過程需要胺基丙晴之加入一此化學結構團是來自於甲硫胺酸。它是介由中間物質 S-腺 甲硫胺酸之催化以及精胺質合成酉每之作用合成。(詳見圖三),此種反應作用包含精胺質暨精素合成酉每是公認為不可逆之反應。

但是精素轉換回去成精胺質及腐肉鹼胺仍可發生(圖三),但必須經由特殊的酉每如:精胺質-N-轉換酉每以及聚胺氧化酉每之個別作用 46。

聚胺之功能特別是提高細胞之增生,以及組織之成長以及分化,扮演相當重要之角色 45。聚胺在細胞內之濃度隨著每一細胞循環而有所變化,誘發聚胺形成是

每一細胞繁殖增生之首要之務一（第一步）。事實上聚胺之形成較之 RNA 或蛋白質合成還要來得早 47。實驗證明，一旦使用聚胺合成之抑制劑諸如 DFMO (α -雙氟甲基鳥胺酸) 將可減緩聚胺之形成，導致細胞增殖之減緩以及特定組織生長皆受抑制 46。

七、精胺酸與肌酸酐合成

肌胺酸磷酸是能量轉換路徑之原始受質，尤其是能量需求增加之收縮肌肉 48。它最主要的功能是維持細胞內有足夠量之 ATP。身體預估有 95% 之肌酸存於骨骼肌 48。其中 1/3 為自由型態，其餘 2/3 為肌胺酸磷酸。當骨骼肌能量需求高的時候，則能量釋放 (ATP+ADP/AMP) 傾向會下降，肌胺酸磷酸自然分解轉換成肌酸及同時從 ADP 產生 ATP 來維持能量釋放 48。在肌肉恢復時候則肌酸在磷酸化以利肌胺酸磷酸儲存於骨骼肌 48。

而肌酸從尿液排出以酸酐 (脫水酸) 型式排出 48。每天肌酸需求量約每公斤 28 毫克。部分肌酸量是來自於食物 48。其餘的從肝、腎、胰臟內因性生成。其來源有：精胺酸、甘胺酸以及甲硫胺酸。

在整個合成路徑上，精胺酸作為一醯胺供應者，將甘胺酸胺基轉移形成胍基乙酸鹽以及鳥胺酸 49。下一步驟乃是甲基與胍基乙酸鹽結合利用甲基供應形成 S-腺性甲硫胺酸。後者形成肌酸酐以及 S-甲基同胱氨酸 49。

動物食物中供給精氨酸以及甘胺酸可造成組織生長以及肌酸酐合成。尤有進者，若兩者同時給予其效果更為加成。對於健康人若給予甘胺酸及精氨酸，則可證實血漿中肌酸酐及肌酸會大量增加，但尿中排除量 (肌酸酐 \square 肌酸) 並不增加。顯示出增加的肌胺酸形成乃是由肌肉吸收。更多的研究仍是必須的，以利證實此種效應及機轉。

八、精氨酸與嘧啶合成

胺基酸磷酸是由肝臟兩種西每合成，一是胺甲基磷酸合成西每 (CPSI) (第一型) 存在於粒腺體以及肝細胞細胞漿質之胺甲基磷酸合成西每 (CPSII) (第二型)。由第一型 CPSI 產生之胺甲基磷酸乃是用來尿素合成 50，由第二型 CPSII 乃是與嘧啶合成有關，使用麩胺為尿素氮的來源 51。然而，某些研究指陳 80% 以上之胺甲基磷酸最終形成嘧啶，大部分是從粒腺體所衍生 52。

胺甲基磷酸合成發生後緊接著是一系列反應直至乳清酸形成 (圖四)。再接下來為脫羧基作用 (Decarboxylation)，接著加入核 酸磷酸以及磷酸原子。最後導致核西每酸 (嘧啶核) 形成，後者用於 DNA 以及 RNA 之形成 (去氧核糖核酸之形成) 53。

九、精氨酸與一氧化氮合成

精氨酸經由一氧化氮合成西每作用產生瓜胺酸及一氧化氮 (圖五)。此種西每系統至少有兩種不同之家族。此結構型式是鈣及調鈣蛋白依賴型。此原始型態存於神經元、內皮細胞、血小板、巨噬細胞、間質細胞以及心內膜及心肌細胞。它主要存於細胞膜緊接著微粒形成 55-57。但仍有少部分胞質液之一氧化氮合成西每—後者較少鈣質及調鈣蛋白依賴 58。這些西每系統會產生持續性低流量一氧

化氮釋放。另外一氧化氮合成西每乃是誘導型。它既不被表現，也非鈣質及調鈣蛋白依賴型 57-61。後者存於其他組織，包括血管平滑肌、腫瘤細胞、肝細胞、巨噬細胞、庫氏細胞、中性白血球、心肌細胞及纖維母細胞 57-61。此種合成西每

(NOS) 僅對於細胞素有反應而產生 (諸如干擾素 γ 以及內毒素) 而且會使一氧化氮產生量急遽增加 20 倍之多 62。

精胺酸與嘧啶形成之關聯已被動物 (老鼠) 實驗所證實 54。若飲食中缺乏精胺酸，則乳清酸產量大增甚至造成乳清酸尿產生。並且嘧啶生物合成相關之西每活性增加並且導致嘧啶核 酸合成增加。最令人引起興趣的事食物缺乏精胺酸時，將導致 DNA 及 RNA 合成速率大幅減少 54。這些控制路徑之因子大體是複雜的、需要進一步來澄清的。然而目前證據指陳肝內精胺酸以及氨的濃度決定胺甲基磷酸究竟是轉換成尿素或是嘧啶合成。

十、精氨酸與荷爾蒙分泌

佛洛依德最先研究指陳人類大量攝取蛋白質食物以後會導致血漿中胰島素分泌增加 63。此項效應乃是攝取胺基酸之故 63。接下來之研究對象是健康自願者並且探討何種胺基酸具此種效應 63。接受測試者皆空腹八小時，然後接受個別之胺基酸灌注 (劑量從 2.5 至 30 克) 不等 63。或是 2 種至 10 種混合氨基酸灌注，實驗結果發現：各種必須胺基酸之混合注劑以及單獨精氨酸 (30 克) 注射最能引起胰島素分泌 63。注射期間，血糖質會上昇且高於正常值，但緊接著會下降低於正常值 63。杜培首先評估精氨酸補充對於胰島素釋放之關係 64。此項研究主要是比較靜脈注射 15 克與十二指腸釋放精氨酸 (15 克) 對於循環中胰島素含量之影響 64。結果發現：腸胃道吸收路徑比注射路徑更能刺激胰島素分泌且較持久 64。意謂著：口服胺基酸更能促進腸胃道分泌荷爾蒙。為何注射胰島素則血糖質稍偏高？原因無它，仍是昇糖素分泌升高之故 65。其他研究也顯示精氨酸可促進胰島素西每之荷爾蒙分泌 66。舉例來說，生長激素釋放抑制因子 (SS) 以及胰臟多胜月太對於精氨酸灌注皆會產生分泌效果 66。

精氨酸具相當強的刺激腦下垂體分泌荷爾蒙 67

。美梨米教授首先發現靜脈注射 30 克的精氨酸於正常人會誘發血漿生長激素荷爾蒙之增加 67。而此種反應在腦下垂體機能低下者付之闕如 67，而且在肥胖者中明顯減低 67。他們結論是：生長荷爾蒙之增加乃是精氨酸直接刺激於腦下垂體之故，認為這項試驗對於下視丘—腦下垂體之病變可做直接之診斷 (表四) 68。

單獨使用精氨酸或是合併使用離胺基酸來刺激生長激素釋放已早有定論。日人石鳥氏等學者使用相當小的劑量 (1.2 克) 精氨酸，以及使用精氨酸 + 離胺酸合併 (各 1.2 克) 69。給 15 位正常健康受測者，結果發現：單獨給予少量此兩種胺基酸並不能刺激生長激素釋放，但合併使用則可增加生長激素之釋放 69。一般而言，少量服用精氨酸並無直接刺激生長激素荷爾蒙 69。口服較大劑量 (4 克至 10 克) 在矮小之成人及小孩皆會增加生長激素之釋放 70-72。

精氨酸亦可使泌乳激素分泌增加 73。對於腎上腺素亦有相同作用 73。靜脈灌注精氨酸可導致循環中兒茶酚氨之含量增加 74-75。

精氨酸對於這些荷爾蒙之機轉仍有待澄清。在腦下垂體分泌之荷爾蒙之釋放機制包括多巴胺性 (dopaminergic)，新腎上腺性 (noradrenergic) 以及血清素激活性 (serotonergic) 之三種路徑 76。

最新研究指陳：一氧化氮合成酉每存在於胰臟、腎上腺以及腦下垂體 77。因此，科學家認為一氧化氮媒介主要的荷爾蒙釋出反應，尤其使用精氨酸誘發荷爾蒙之機轉，乃是介由一氧化氮 76-77。因此諸多實驗證據指陳：對於胰島素、生長激素、泌乳激素以及兒茶酚氨之分泌，一氧化氮的確扮演相當重要的角色 77,78。

十一、精氨酸副作用□作用

L-精氨酸是相對地無毒性。動物實驗已顯示空腹老鼠致死劑量 (LD50%) 一半為每公斤 3.8 克 79。事實上人類使用大劑量來測量腦下垂體功能其來有自。一般而言，使用每公斤 0.5 公克至 30 公克，靜脈注射 20 分至 30 分鐘皆無明顯之副作用 67,68，尤其是應用於生長激素之測定，最早由美梨米等人發表於著名之 Lancet (刺絡針) 雜誌暨新英格蘭雜誌 80,81。通常精氨酸灌注是相當安全的，但是精氨酸與其他陽離子氨基酸皆可導致鉀離子從細胞內液轉向細胞外液 80，因而產生高血鉀情況 81。它亦可刺激鉀離子排出 81。對於高血壓使用精氨酸灌注，反而會使鈉離子排出增加，尤其是鹽分敏感病人。一般而言，正常人鉀離子排除相當快速，通常不會造成生理上之困擾。然而在特定病人諸如肝疾或腎功能不全，由於無法代謝精氨酸或是排鉀能力減弱。因此文獻上曾經出現高血鉀之報告 82。靜脈灌注精氨酸 (每分鐘□每公斤 8 毫克) 目前用來降低血壓，尤其是高血壓病人以及主動脈重健手術時使用，成效良好 83。這些降壓效應，一般認為是經由精氨酸轉換為一氧化氮所致，特別是內皮細胞，造成血管擴張效果 83。另外副作用值得一提的是過敏性反應 (上呼吸道阻塞、紅斑疹、手腳水腫) 84。尤其在大量灌注時，這些症狀仍須靠組織胺使用，就無大礙 84。這些現象最早由提瓦利等人提出 84。這些現象之機轉，究竟是胺基酸本身所引起或是精胺酸聚合物。或是灌注中含“不純物質”所導致仍未定論 84。但最新文獻使用精胺酸注射灌注，皆無上述副作用報告。由於藥物之純化□提煉過程日益精進，大體而言，大量靜脈注射精氨酸相當安全。特別是肝、腎功能衰竭病人使用應特別小心。

總之使用大量精氨酸對於健康人及癌症病人作為營養療法 (連續 3 天，每天高達 30 克) 皆可安全地使用 85,86。一般病人耐受性良好，最大之副作用為腹瀉 (可用止瀉劑控制)，輕度腹瀉及腸胃不適，文獻上皆有報告，但比例仍少 85,86。平心而論：精氨酸 (食療或補充) 皆有益於身體內皮功能之改善，副作用輕微。大量使用可明顯降低血壓。

十二、精氨酸在健康□疾病所扮演之角色

在 1886 年最早由德國科學家舒茲首先發現精氨酸 2,3。直至 1930 年代它在人類正常生理功能所扮演之角色才逐漸為世人所知 87。直至 1980 年代，優斯特及柴

瓦斯基等人發現內皮細胞功能在血管放鬆扮演特定角色 88。這種劃時代的先見導致了另一波內皮功能之研究 89。最後才有一氧化氮之發現。因此精氨酸——一氧化氮路徑以及一氧化氮合成西每之間之研究 89，開啓了血管新生理論暨動脈硬化——內皮功能之間之新紀元 90。人類精氨酸之吸收及合成以及在各器官間之新陳代謝轉換關係業以一目了然（詳見圖六）91,92。一般而言，血漿中精氨酸維持恆定，它可從腎絲球過濾而從腎小管近端完全再吸收 93。精氨酸之來源是來自於外因性食物或補充。內因性為肝腎合成以及從肌肉釋放 91。最主要是從空腸吸收，經由 Y 系統運送（鈉離子——獨立型攜帶者）91。若為黏膜吸收大部分由腸內細胞代謝及分解。一般估計，大約有 30—44%之精氨酸進入循環 94。事實上精氨酸在人體內之代謝量是變化多端的，吾人可從圖六看出端倪。另外精氨酸經 NOS 作用產生一氧化氮路徑所產生之影響實不可估計 89,90,92，可從圖七了解它為何在人體之生化生理世界扮演最關鍵之角色 89,90,92。一氧化氮半衰期僅有數秒之久，其生物活性可延長 1 至 2 分鐘 95，而它與 S-氮化物及血漿白蛋白混合體可使生物活性高達 30 至 40 倍 95；另外一氧化氮血漿濃度上升 3 至 4 倍 95。而對於低白蛋白疾病狀態下（包括腎病症候群、肝硬化、腎衰竭），將產生巨大之影響 91。事實上，一氧化氮在血管功能之調節扮演最主要之角色。不僅如此，對於免疫系統以及神經傳導、血小板凝集及附著皆有關鍵臨門一腳定江山之功能，詳見圖七 96-99。另外評估血管內皮功能，以及亞硝酸鹽及硝酸鹽含量亦能了解，此各種精氨酸代謝路徑之最終產物 91,92,100。對於健康或疾病之影響，或許有些助益 100。

結論

精氨酸具多重功能已無庸置疑。它的生理生化之功能以及它對於血管、內分泌系統、免疫功能以及神經系統之功能，皆造成巨大的影響。換言之，精氨酸——一氧化氮之路徑以及對於個別器官系統的代謝皆是有待各科臨床及基礎醫學探討之課題。二十一世紀，由於分子生物醫學之突飛猛進以及基因遺傳學之興起。吾人必須正式預防醫學之突破性治療包括胺基酸治療以及基因療法。而胺基酸之代謝及人體蛋白質、核苷酸、基因形成息息相關。因此本人不揣簡陋將精氨酸合成代謝之來龍去脈做個精簡介紹。當作認識一氧化氮角色以及胺基酸療法之入門。

參考資料

- 1.Garlick PJ, McNurlan MA, Fuller MF. Amino acid requirements in health and disease. In : Heatley RV, Green JH, Losowsky MS, eds. Consensus in clinical Nutrition. Cambridge University press 1994: 38-55.
- 2.Schulze E, Steiger E. Über einen neuen stickstoffhaltigen Bestandteil der Keimlinge von *Lupinus luteus*. Ber Dtsch Chem Ges 1886; 19: 1177-80.
- 3.Schulze E, Steiger E. Über das Arginin. Z Physiol Chem (Strassb) 1886; 11: 43-65.
- 4.Hedin SG. Eine Methode das Lysin zu isolieren, nebst einigen Bemerkungen über das Lysatinin. Z Physiol Chem (Strassb) 1895; 21: 4297-05.
- 5.Barbul A. Arginine, biochemistry, physiology and therapeutic implications. JPEN

- 1986; 10: 227-38.
6. Nakagawa J, Takahashi T, Suzuki T, et al. Amino acid requirements of children: minimal needs of tryptophan, arginine, histidine based on nitrogen balance method. *J Nutr* 1963; 80: 305-10.
 7. Rose WC. The amino acid requirements of adult man. *Nutr Abstr Rev* 1957; 27: 631-47.
 8. Kline JJ, Hugg G, Schubert WK, Berry H. Arginine deficiency syndrome. *Am J Dis Child* 1881; 135: 437-42.
 9. Strautnicks S, Rutland P, Malcolm S. Arginine to glutamine mutation in a girl with ornithine carbamyltransferase deficiency. *J Med Genet* 1991; 28: 871-4.
 10. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis and immunity. *JPEN* 1990; 14: 226-9S.
 11. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Technical Report Series No 724. Geneva, WHO. 1985.
 12. Young VR, Meguid M, Meredith C, Matthews D, Bier DM. Recent developments in knowledge of human amino acid requirements. In; Waterlow JC, Stephen JML, eds. *Nitrogen Metabolism in Man*. Applied Science Publishers London 1982: 133-53.
 13. Young VR, Bier DM. Amino acid requirements in the adult human: how well do we know them? *J Nutr* 1987; 117: 1484-1487.
 14. Videk WJ. Arginine needs, physiological state and unusual diets, a reevaluation. *J Nutr* 1986; 116: 36-46.
 15. Milne AD, Asatoor AM, Edwards KDG et al. The intestinal absorption defect in cystinuria. *Gut* 1961; 2: 323-7.
 16. Their SO, Segal S, Fox M et al. Cystinuria: defective intestinal transport of dibasic amino acids and cysteine. *J Clin Invest* 1965; 46: 442-8.
 17. Deferrari G, Garribotto G, Robaudo C, Sala M, Tizanello A. Splanchnic exchange of amino acids after amino acid ingestion in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 72-83.
 18. Castillo L, Chapman TE, Yu Y-M, Ajami A, Burke JF, Young VR. Dietary arginine uptake by the splanchnic region in adult humans. *Am J Physiol* 1993; 265: E532-9.
 19. Castillo L, Chapman TE, Sanchez M, Yu Y-M, Burke JF, Ajami A, Vogt J, Young VR. Plasma arginine and citrulline kinetics in adults given adequate and arginine-free diets. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 7749-53.
 20. Castillo L, DeRojas TC, Chapman TE et al. Splanchnic metabolism of dietary arginine in relation to nitric oxide synthesis in normal adult man. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 193-7.
 21. Collarani EJ, Oxender DL. Mechanisms of transport of amino acids across

- membranes. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 75-90.
22. White MF, Christensen HN. Cationic amino acid transport into cultured animal cells. II. Transport system barely perceptible in ordinary hepatocytes, but active in hepatoma cell lines. *J Biol Chem* 1982; 257: 4450-7.
23. White MF. The transport of cationic amino acids across the plasma membrane of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 1985; 822: 355-74.
24. Inoue Y, Bode BP, Beck DJ, Li AIP, Bland KI, Souba WW. Arginine transport in human liver. Characterization and effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Ann Surg* 1993; 218: 350-63.
25. Pacitti AJ, Copeland EM, Souba WW. Stimulation of hepatocyte System Y⁺-mediated L-arginine transport by an inflammatory agent. *Surgery* 1992; 112: 403-11.
26. Borghetti A, Piedmonte G, Tramacere M et al. Cell density and amino acid transport in 3T3, SV3T3 and SV3T3 revertant cells. *J Cell Physiol* 1980; 105: 39-49.
27. Guidotti G, Borghetti AF, Gazzola GC. The regulation of amino acid transport in animal cells. *Biochim Biophys Acta* 1987; 515: 329-66.
28. Gazzola GC, Dall'Asta V, Guidotti GG. Adaptive regulation of amino acid transport in cultured human fibroblasts. Sites and mechanism of action. *J Biol Chem* 1981; 256: 3191-8.
29. Greene B, Pacitti AJ, Souba WW. Characterisation of L-arginine transport by pulmonary endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: L351-6.
30. Lind DS, Copeland EM III, Souba WW. Endotoxin stimulates arginine transport in pulmonary artery endothelial cells. *Surgery* 1993; 114: 199-205.
31. Cendan JC, Souba WW, Copeland EM III, Lind DS. Cytokines regulate endotoxin stimulation of endothelial cell arginine transport. *Surgery* 1995; 117: 213-9.
32. Visek WJ. Ammonia metabolism, urea cycle capacity and their biochemical assessment. *Nutr Rev* 1979; 37: 273-82.
33. Walser M, Bodenlos LJ. Urea metabolism in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 1617-29.
34. Milner JA. Metabolic aberrations associated with arginine deficiency. *J Nutr* 1985; 115: 516-23.
35. Windmueller HG, Spaeth AE. Source and fate of circulating citrulline. *Am J Physiol* 1981; 241: E473-80.
36. Schimke RT. The importance of both synthesis and degradation in the control of arginase levels in rat liver. *J Biol Chem* 1964; 239: 3808-17.
37. Featherston WR, Rogers QR, Freedland RA. Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. *Am J Physiol* 1973; 224: 127-9.
38. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate

- from the lumen as compared to glutamine from the blood. *Arch Biochem Biophys* 1975; 171: 662-72.
39. Jones ME. Catalysts of the urea cycle. *Trans NY Acad Sci* 1983; 41: 77-82.
40. Rogers QR, Freedland RA, Symmons RA. In vivo synthesis and utilization of arginine in the rat. *Am J Physiol* 1972; 223: 236-40.
41. Szepesi B, Avery EH, Freedland RA. Role of kidney in gluconeogenesis and amino acid excretion. *Am J Physiol* 1970; 219: 1627-31.
42. Dhanakoti SN, Brosnan JT, Herzberg GR, Brosnan ME. Renal arginine synthesis: studies in vitro and vivo. *Am J Physiol* 1990; 259: E437-42.
43. Williams-Ashman HG, Pegg AE. Aminopropyl group transfers in polyamine biosynthesis. In: Morris DR, Marton LJ eds. *Polyamines in Biology and Medicine*. Dekker, New York 1981: 43-72.
44. Morgan DML. Polyamines, arginine and nitric oxide. *Biochem Soc Trans* 1994; 22: 879-83.
45. Pegg AE, McCann PP. Polyamines, metabolism and function. *Am J Physiol* 1982; 243: C212-21.
46. Pegg AE, Matsui I, Seely JE, Pritchard ML, Poso H. Formation of putrescine in rat liver. *Med Biol* 1981; 59: 327-33.
47. Morgan DML, Wallace HM. Polyamines in clinical and basic science: introductory remarks. *Biochem Soc Trans* 1994; 22: 845-6.
48. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci* 1992; 83: 367-74.
49. Balsom PD, Soderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med* 1994; 16: 268-80.
50. Ratner S. Enzymes of arginine and urea synthesis. *Adv Enzym* 1973; 39: 1-90.
51. Jones ME. Regulation of pyrimidine and arginine biosynthesis in mammals. *Adv Enzymol* 1971; 9: 19-49.
52. Tremblay GC, Crandall DE, Knott CE, Alfant M. Orotic acid biosynthesis in rat liver; studies on the source of carbamoyl-phosphate. *Arch Biochem Biophys* 1979; 178: 264-277.
53. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the Medical Sciences*. John Wiley and Sons Ltd, Norwich 1983: 655-668.
54. Hassan AS, Milner JA. Alterations in nucleic acid and nucleotides in arginine deficient rats. *Metabolism* 1981; 30: 739-44.
55. Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RMJ. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1989; 172: 413-416.
56. Moncada S, Radomski MW, Palmer RMJ. Endothelium-derived relaxing factor:

- Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2495-501.
57. Palmer RMJ. The discovery of nitric oxide in the vessel wall. A unifying concept in the pathogenesis of sepsis. *Arch Surg* 1993; 128: 396-401.
58. Hecker M, Walsh DT, Vane JR. On the substrate specificity of nitric oxide synthase. *FEBS Lett* 1991; 294: 221-4.
59. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides in response to interferon- γ in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1 or endotoxin. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 772-6.
60. O'Connor KJ, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase and the related cell damage in adenocarcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1097: 227-231.
61. Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR et al. Stimulation of nitric oxide synthesis in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med* 1989; 169: 1467-72.
62. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen G, Reibnegger G, Wachter H. On the multiple forms of nitric oxide synthase and their occurrence on human cells. *Rev Immunol* 1991; 142: 555-61.
63. Floyd JC Jr, Fajans SS, Conn JW, Knopf RF, Rull J. Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest* 1966; 15: 1487-1502.
64. Dupre J, Curtis JD, Waddell RW, Beck JC. Alimentary factors in the endocrine response to administration of arginine in man. *Lancet* 1968; 2: 28-9.
65. Palmer JP, Walter RM, Ensink JW. Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagons secretion. I. In normal man. *Diabetes* 1975; 24: 735-40.
66. Weir CG, Samois E, Loo Y, Patel YC, Gabby KH. Somatostatin and pancreatic polypeptide secretion: effects of glucagons, insulin and arginine. *Diabetes* 1979; 28: 35-40.
67. Merimee TJ, Lillicrap DA, Rabinowitz D. Effect of arginine on serum-levels of human growth-hormone. *Lancet* 1965; 2: 668-70.
68. Merimee TJ, Rabinowitz D, Riggs L, et al. Plasma growth hormone after arginine infusion. Clinical experiences. *New Engl J Med* 1967; 276: 434-439.
69. Isidori A, Monaco AL, Cappa M. A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids. *Curr Med Res Opinion* 1981; 7: 475-81.
70. Ghigo E, Ceda GP, Valcavi R, et al. Low doses of either intravenously or orally administered arginine are able to enhance growth hormone response to growth hormone releasing hormone in elderly subjects. *J Endoc Invest* 1994; 17: 113-7.
71. Loche S, Carta D, Muntoni AC, Corda R, Pintor C. Oral administration of arginine enhances the growth hormone response to growth hormone releasing hormone in short children. *Acta Paediatrica* 1993; 82: 883-4.

72. Bellone J, Bartalotta E, Cardinale G. Low dose orally administered arginine is able to enhance both basal and growth hormone releasing hormone-induced growth hormone secretion in normal short children. *J Endoc Invest* 1993; 16: 521-5.
73. Rakoff JS, Siler TM, Sinha YN, Yen SSC. Prolactin and growth hormone release in response to sequential stimulation by arginine and synthetic TRF. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 137: 641-4.
74. Imms FJ, London DR, Neame RLB. The secretion of catecholamines from the adrenal gland following arginine infusion in the rat. *J Physiol* 1969; 200: 55-6.
75. Dohi T, Morita K, Tsujimoto A. Effect of sodium azide on catecholamine release from isolated adrenal gland and on guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1983; 94: 331-5.
76. Martin MB. Neural regulation of growth hormone secretion. *N Engl J Med* 1973; 288: 1384-93.
77. Barbul A, Hudson M. In: Zaloga GP, ed. *Nutrition in Clinical Care*. Mosby Year Book Inc, St Louis 1994: 107-21.
78. Schmidt HW, Warner TD, Ishii K, Sheng H, Murad F. Insulin secretion from pancreatic B cells caused by L-arginine derived nitrogen oxides. *Science* 1992; 255: 721-3.
79. Gullino P, Winitz M, Birnbaum SM, et al. The toxicity of individual essential amino acids and their diastereomers in rats and the effects on blood sugar levels. *Arch Biochem Biophys* 1958; 76: 430-8.
80. Levinsky NG, Tyson I, Miller RB, Relman AS. The relation between amino acids and potassium in isolated rat muscle. *J Clin Invest* 1962; 41: 480-7.
81. Dickerman HW, Walker WG. Effect of cationic amino acid infusion on potassium metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1964; 206: 403-8.
82. Bushinsky DA, Genneri FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Int Med* 1978; 89: 632-4.
83. Petros AJ, Hewlett AM, Bogle RG, Pearson JD. L-arginine-induced hypotension. *Lancet* 1991; 337: 1044-5.
84. Tiwary CM, Rosenbloom AL, Julius RL. Anaphylactic reaction to arginine infusion. *New Engl J Med* 1973; 288: 218.
85. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Park KGM and Eremin O. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation. *Eur J Surg Oncol*, 1994; 20: 467-72.
86. Brittenden J, Heys SD, Millar I, et al. Dietary supplementation with L-arginine in patients with breast cancer (>4cm) receiving multimodality treatment: Report of a feasibility study. *Br J Cancer*, 1994; 69: 918-21.
87. Krebs HA, Henselcit H. Untersuchungen uber die Harnstoffbildung in Tierk

- Korper. Hoppe-Seyler's Z Physiol. Chem. 1932; 210: 33-66.
- 88.Furchgott RF, Zawadzki JO. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature Lond* 1980; 288: 373-6.
- 89.Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-12.
- 90.Cook JP. Therapeutic interventions in endothelial dysfunction: endothelium as a target organ. *Clin Cardiol* 1997; 20(suppl II): II-45-II-51.
- 91.Reyes AA, Karl IE, Klabr S. Role of arginine in health and in renal disease. *Am J Physiol* 1994; 267 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 36): F331-46.
- 92.Rodeberg DA, Chaet MS, Bass RC, Arkovitz MS, Garcia VF. Nitric oxide: an overview. *Am J Surg* 1995; 170: 292-303.
- 93.Silbernagl S. The renal handling of amino acids and oligopeptides. *Physiol Rev* 1988; 68: 911-1007.
- 94.Castillo L, Chapman TE, Sinchez M, et al. Plasma arginine and citrulline kinetics in adults given adequate and arginine-free diets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7749-53.
- 95.Stamler JS, Jaraki O, Osborne J, et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7674-7.
- 96.Albina JE, Caldwell MD, Henry WL, Mills CD. Regulation of macrophage functions by L-arginine. *J Exp Med* 1979; 169: 1021-9.
- 97.Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowensteia C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome p-450 reductase. *Nature Lond.* 1991; 351: 714-8.
- 98.Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a phy-siologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-37.
- 99.Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature Lond.* 1988; 333: 664-6.
- 100.Celermajer DS. Endothelial dysfunction: dose it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 323-5.

**The Physiological and Biochemical Aspects of
L-Arginine : Its Role in Health and Disease Status**

Mike Lin

Department of Internal Medicine, Kuo-Jen General Hospital Ping-Tong City
and GECC-Kaohsiung; Kaohsiung Medical University and May-Hou Nursing College

