

A Review on the Effect of Taurine on Growth and Development

Mengyun Xiong^{1,2}, Zhiyong Dai^{2,3}, Yong Li^{1,2}

¹Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing

²Maternal & Infant Nutrition Research Center, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing

³Ausnutria Dairy (China) Company Ltd., Changsha

Email: liyong@bjmu.edu.cn

Received: Dec. 11th, 2013; revised: Jan. 6th, 2014; accepted: Jan. 18th, 2014

Copyright © 2014 Mengyun Xiong et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Mengyun Xiong et al. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: The relationship between taurine and growth and development of infants has aroused general attention for years. The existing research results showed some controversy that taurine had definite effects on physical growth, neural differentiation and neurodevelopment in experimental studies of animals and cells, while in studies aimed at physical growth, neurodevelopment and fat absorption in infants, only a few positive results were observed. In view of the distinction and connection between nonhuman experiments and human experiments, it requires researchers to improve methods to further explore whether taurine promotes growth and development.

Keywords: Taurine; Infants; Fat Absorption; Neurodevelopment

牛磺酸对生长发育的影响研究综述

熊梦昀^{1,2}, 戴智勇^{2,3}, 李勇^{1,2}

¹北京大学医学部公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京

²北京大学医学部公共卫生学院母婴营养研究中心, 北京

³澳优乳业(中国)有限公司, 长沙

Email: liyong@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2013年12月11日; 修回日期: 2014年1月6日; 录用日期: 2014年1月18日

摘要: 牛磺酸与婴幼儿生长发育的关系受到广泛关注的同时, 现有研究成果也呈现出不少争议。动物、细胞实验研究表明, 牛磺酸可促进机体体重增长、神经智能发育与神经细胞分化; 而针对婴幼儿体格生长、脂肪吸收、神经发育等方面的对照实验研究却以阴性结果居多。牛磺酸是否促进生长发育, 这需要剖析动物细胞实验与人群实验的区别与联系并改进研究方法以展开进一步探索。

关键词: 牛磺酸; 婴幼儿; 脂肪吸收; 神经发育

1. 引言

牛磺酸, 又名 2-氨基乙磺酸, 分子式 $C_2H_7NO_3S$, 是一种含硫的非蛋白游离氨基酸。除膳食来源, 机体内的半胱氨酸可在半胱氨酸加双氧酶(cysteine dioxy-

genase)、半胱亚磺酸脱羧酶(cysteine sulfinic decarboxylase, CSD)的连续作用下转化为牛磺酸。人类和其他灵长类动物体内 CSD 活性较低, 因此牛磺酸是一种条件必需氨基酸。而对于不能自体内合成的猫科动

物,牛磺酸则是一种必需氨基酸^[1],需要依赖食物供给。近40年前Hayes^[2]等学者就在研究中观察到,幼猫喂以缺乏牛磺酸的饲料后,视网膜退化变性,并因长期得不到补充而最终失明。

大多数物种体内生成牛磺酸的部位在肝脏,并以原型随尿液排出。牛磺酸广泛分布于动物组织和器官中,主要以脑、视网膜、心肌、肝脏、骨骼肌、肾脏为主。牛磺酸浓度在新生初期达到峰值,新生儿大脑中的牛磺酸浓度要高出成人倍数,这提示了牛磺酸在神经发育中具有一定的作用^[1]。

孕期母体通过胎盘向胎儿释放牛磺酸,哺乳期则通过乳汁分泌。人乳与牛乳中牛磺酸的浓度相差30倍甚至更多^[3],那么接受人工喂养与接受母乳喂养的婴幼儿在牛磺酸摄入水平差异如此巨大的前提下,生长发育是否显现区别?即,牛磺酸是否影响婴幼儿的生长发育?对早产儿或低出生体重儿的作用如何?近年来国内外学者对该问题进行了广泛实验研究,包括动物实验、细胞实验以及更具有参考价值的以婴幼儿为研究对象的对照实验。本文将主要从以下几个方面综述牛磺酸对生长发育的影响。

2. 动物、细胞实验

2.1. 体格生长

张秀珍^[4]等人在1994年的研究中,将受孕大鼠随机分为3组,分别用基础饲料、低蛋白饲料(无动物性蛋白)及补充1%牛磺酸的低蛋白饲料饲养直至产下的仔鼠断乳,而仔鼠继续饲以与母体相同的饲料,至鼠龄60天断头取脑、肝、肾等脏器称重。结果显示,补充了牛磺酸的仔鼠体重重于低蛋白饲料组($P < 0.05$),甚至在鼠龄16天以前还高过基础饲料组($P < 0.05$)。但低蛋白组仔鼠的脑重占体重比例反而高于另外两组,作者认为这符合营养不良时脑/体重比值增高的规律。类似地,刘晓军^[5]等人在1996年对实验分组进行了改进,其中正常蛋白组分为对照组、补充0.2%牛磺酸组与补充1%牛磺酸组,低蛋白组亦然,即可同时观察不同剂量牛磺酸补充对不同膳食蛋白摄入大鼠的生长状况的影响。正常蛋白组内,1%补充组相比对照组、0.2%补充组,其体重增长和饲料蛋白功效比值均较高($P < 0.05$),而低蛋白组未显现相应差异。此外,无论在蛋白质充足还是不足的情况下,高剂量

补充组皆具有显著较高的蛋白质表观消化率(AD)、真消化率(TD)、生物学价值(BV)及蛋白质净利用率(NPU)($P < 0.05$)。可见,牛磺酸可通过提高大鼠的蛋白质利用率来促进生长发育。从牛磺酸的体内合成途径可以理解为,补充牛磺酸节省了膳食中的含硫氨基酸,如半胱氨酸、甲硫氨酸等,使得它们更多地参与蛋白质合成,并使膳食蛋白易被吸收利用。

杜卫^[6]等人在2000年进行的研究中又将实验分组简化为基础饲料组、基础牛磺酸补充组、低蛋白组与低蛋白牛磺酸补充组。基础组是否补充牛磺酸对大鼠体重无明显影响,这与刘晓军^[7]的研究结果不一致。补充了牛磺酸的低蛋白组大鼠体重虽然比单纯低蛋白组明显较高($P < 0.01$),但当仔鼠进入生长旺盛期后(鼠龄22天),也落后于基础组。这说明仅靠牛磺酸的补充并不能满足仔鼠生长期的蛋白质需求,但在一定程度上可改善低蛋白导致的营养不良。

与上述国内研究较不同的是,2012年Zielinska^[7]等人选取受精鸡胚为实验对象,于孵蛋第3天向鸡蛋气室中注射牛磺酸补充液,并于第20天进行生长评估(孵化期21天)。结果显示,注射了牛磺酸的鸡胚与未进行任何处理的对照组相比,显著差异体现在细胞总数增多,肌细胞核总数增加,肌纤维直径增大,增殖细胞核抗原(PCNA)阳性细胞比例上升($P < 0.05$),其中PCNA是评估细胞增殖状态的指标。因此该研究得出结论,牛磺酸可促进鸡胚肌肉发育。

2.2. 神经发育

除体格生长外,牛磺酸对神经发育的影响也备受关注。韩晓滨^[8]等人于1992年对人胚大脑神经细胞进行了无血清原代分离培养。对比实验组和对照组的增殖周期,牛磺酸的添加对大脑细胞具有明显的促增殖作用。神经细胞中标志着突起发生的微管蛋白的合成及细胞间突触形成也受到牛磺酸的影响。此外,根据监测高定位于神经元的烯醇化酶14-3-2蛋白(NSE),还发现牛磺酸明显促进神经细胞的分化成熟。与此实验相距20年的另一项研究里,Shivaraj^[9]等人联合体内体外方法,同样发现牛磺酸可影响与海马神经元中突触发育相关的蛋白含量(突触蛋白1表达水平提高),证明了它在大脑神经干细胞增殖过程中的增强作用。海马是发育较早的大脑皮质,是学习记忆的重要核团,

海马中的蛋白质与学习记忆功能密切相关。为观察牛磺酸对大鼠胚胎期海马发育的影响,宋春梅^[10]等人于2003年饲以受孕大鼠不同牛磺酸含量的饲料,新生仔鼠断头取脑剥取海马,电镜下发现,相比于对照组,补充了0.6%牛磺酸的实验组仔鼠海马神经元核仁明显,细胞器丰富,线粒体嵴清晰可见。生化分析结果也显示,实验组仔鼠海马中蛋白质、DNA、RNA的含量都显著高于对照组($P < 0.01$),进一步证明牛磺酸在神经发育中的作用,更确切地说,缺乏牛磺酸可能导致神经发育异常,影响学习能力。

从神经行为上看神经智能发育,刘晓军^[5]的研究中,低剂量牛磺酸组大鼠辨别训练习得时间短于其他组($P < 0.05$),这与前文提到的该研究中高剂量组起到体重增长作用的效果不同。杜卫^[8]的类似发现是,在基础饲料组中,牛磺酸组大鼠的正确反映达标时间明显短于对照组,也证实添加牛磺酸对提高大鼠辨别学习能力的效果($P < 0.05$)。

在神经递质水平,宋春梅^[10]在实验组仔鼠的海马中检出乙酰胆碱酯酶(AChE)活性较高($P < 0.01$),这与肖荣^[11]等人在2001年发现的一定浓度的牛磺酸可增加幼鼠和雏鸡脑中AChE合成的结果相一致。但肖荣^[11]也发现,对于不同种属的个体,牛磺酸发挥作用的浓度也不一样。在幼鼠,中高剂量牛磺酸补充显著提高AChE水平;在雏鸡,显效的是低剂量组,中高剂量组反而起到抑制作用。这说明牛磺酸对神经递质水平是双向调节的。此外,该研究还确定了牛磺酸对幼鼠和雏鸡脑中5-羟色胺(5-HT)和5-吲哚乙酸(5-HIAA)的合成抑制,可能是通过某种机制调节色氨酸水平来发挥作用。

2.3. 其它

幼年灵长类动物合成牛磺酸能力弱,其组织牛磺酸水平直接受到膳食牛磺酸含量影响,这在Sturman^[12]等人的研究中得到印证。接受补充了牛磺酸的婴幼儿大豆蛋白配方奶粉喂养的幼猴,其组织与体液中的牛磺酸水平显著高于对照组,其中最高浓度值位于视网膜。同时,缺乏牛磺酸的对照组幼猴出现了视觉灵敏度下降,且电镜下可见视网膜存在混乱组织物。这与Hayes^[2]在1975年发现缺乏牛磺酸的幼猫出现视网膜退化变性并最终失明的现象一致,进一步说明,当此

类牛磺酸体内合成少的动物膳食来源也减少时,可导致视网膜病变从而影响视觉发育。

3. 人群实验

人群实验在牛磺酸影响婴幼儿体格生长和神经发育方面的研究结果与动物、细胞实验存在较大不同。此外,人群实验还着重观察了血浆、尿液牛磺酸水平的变化及牛磺酸对脂肪吸收的影响。

3.1. 血、尿牛磺酸水平变化

根据牛磺酸在人体内不参与蛋白质合成、以原型从肾脏排出的性质,当摄入足量牛磺酸时,尿液中的牛磺酸含量也会相应提高。基于这个假设,早在1978年,就有Rassin^[13]等学者研究了奶粉中添加牛磺酸对婴幼儿血液、尿液牛磺酸水平的影响。以足月儿为对象进行了为期十二周的实验,生化指标显示,常规奶粉组血浆、尿液中的牛磺酸水平明显低于牛磺酸补充组及人乳喂养组,而后两者并未显示出统计学差异,即,进食补充了牛磺酸的奶粉的婴幼儿,血浆、尿液牛磺酸浓度可达到母乳喂养水平。在后续Bijleveld^[14]、Galeano^[15]、Michalk^[16]等对早产儿、低出生体重儿的研究中,尿液牛磺酸水平呈现出相似的变化趋势。但在Bijleveld^[14]和Michalk^[16]的实验里,血浆牛磺酸浓度在对照组和实验组并没有显著差异。同时,Bijleveld^[14]还对牛磺酸净吸收率(摄入减去尿中排泄量, $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重)进行了测定,并于实验后期发现实验组婴幼儿的该值显著高于对照组。

3.2. 脂肪吸收

婴幼儿饮食配方中,脂肪提供约50%的能量^[14]。但由于受胰腺脂肪酶浓度和结合胆汁酸代谢影响,新生儿尤其是早产儿脂肪吸收较低。因此许多学者对牛磺酸是否促进婴幼儿脂肪吸收展开了实验研究。

Jarvenpaa^[17]等人于1983年发现,虽然实验组的牛磺酸补充到了与母乳相近的含量,但实验组婴幼儿并没有比对照组婴幼儿具有较高的脂肪吸收系数,只有同一实验的人乳喂养组的脂肪吸收系数显著高于牛磺酸组和对照组。类似地,在Okamoto^[18]和Bijleveld^[14]的研究里,补充牛磺酸并不促进婴幼儿脂肪吸收。与他们的结果不同的是,Galeano^[15]发现牛磺酸组和人

乳喂养的低出生体重儿,脂肪吸收系数都高出对照组($P < 0.05$),而其中牛磺酸组甚至还高于人乳喂养的婴儿($P < 0.05$)。并且,这种差异在饱和脂肪酸的吸收上体现得更为显著。

3.3. 体格生长

上文提到的动物和细胞实验证实了牛磺酸对动物体重、肌肉生长的促进作用^[4-7]。人群研究中常以体重、身高、头围作为生长发育指标,其中头围亦可作为婴幼儿脑发育的指标之一。遗憾的是,在诸多以婴幼儿为实验对象的研究里,都没有观测到身高、体重和头围增长在牛磺酸组和对照组之间的差异^[13-16,18,19]。其中 Rassin^[13]还发现,实验第一、二周,牛磺酸组的早期发育速率最慢,人乳组次之,但皆在正常范围,很难判断这样微小的变化是否具备临床意义。Galeano^[15]尽管在脂肪吸收上得到了阳性结果,但亦没有证明牛磺酸可促进婴幼儿生长。Michalk^[16]的实验进行了16周,是这几个实验中为期最长的,但依然没有观察到生长指标的显著变化。这与动物、细胞实验结果不一致,可能的原因将在下文进一步讨论。

3.4. 神经发育

Michalk^[16]从实验第二周开始监测婴幼儿脑超声波、脑电图和神经行为(感觉与运动功能、婴幼儿反射)等指标,并未在牛磺酸组与对照组之间观察到显著的神经发育差异。Tyson^[19]等人的随机双盲对照实验中,运用量表评估两组婴幼儿神经行为发育,同时观察视网膜电流图及听觉脑干诱发电位反应(auditory brainstem-evoked response, ABR)变化。ABR测试结果采用重复测量资料方差分析法分析后发现,牛磺酸组比实验组反应时间较短($P < 0.05$)。ABR是一种精确可靠的神经发育评估方法,可体现早产儿脑发育成熟的特点。因此 Tyson^[19]认为,牛磺酸补充有助于早产儿听觉神经系统的发育。

采用队列研究与随机对照研究相结合的方法,Wharton^[20]等人在1982~1985年间共将157名早产的低出生体重儿随机分入足月儿配方奶粉组、早产儿配方奶粉组及志愿者人乳喂养对照组。其中足月儿配方奶粉仅含微量牛磺酸,早产儿配方含牛磺酸5.1 $\mu\text{mol}/100\text{ml}$,母乳4.8 $\mu\text{mol}/100\text{ml}$ 。收集婴幼儿实验

期内的最低血浆牛磺酸水平后,将数值根据四分位数划分为四组。所有实验对象在18月龄(修正为孕龄)接受贝利婴幼儿发育量表(Bayley Scales of Infant Development)评估,在7岁龄接受韦氏智力测评量表(Wechsler Intelligence Scale for Children-revised, WISC-R)评估。结果发现最低血浆牛磺酸浓度与贝利智力发育指数和WISC-R得分显著相关($r = 0.28, P < 0.001; r = 0.22, P = 0.006$)。但贝利心理运动发育指数、WISC-R子测验未体现相似的关系,用最高或平均血浆牛磺酸浓度来分析也未得出阳性结果。尽管如此,牛磺酸的摄入仍可以解释母乳及添加了牛磺酸的早产儿配方奶粉对婴幼儿神经智力发育的促进作用。

4. 讨论

本文综述了近几十年来国内外有关牛磺酸与婴幼儿生长发育关系的研究成果。最早可追溯到Hayes^[2]在1975年的研究,而后以八九十年代的论文居多,尤其是在人群实验研究领域,国外已有众多学者对奶粉中是否需要补充添加牛磺酸进行了广泛讨论,而国内几乎没有相关文章。

根据上文,牛磺酸与婴幼儿生长发育的关系主要包括脂肪吸收、体格生长与神经智力发育等几方面。实验表明,牛磺酸可促进动物体重增长^[4-6]。作用的表现与饲料中的蛋白含量和牛磺酸补充量有关系,但在各研究中关系并不一致^[5,6]。与这些阳性结果显著不同的是,人群实验在婴幼儿体格生长方面未观察到身高、体重或头围增长速率的变化^[13-16,18,19],即便在验证了牛磺酸具有促进婴幼儿脂肪吸收作用的研究中^[15],也是一样。牛磺酸对神经细胞的发育、分化和成熟也起到一定促进作用^[8-10],在实验动物身上直接表现为神经行为准确性和智力的提高^[5,6]。对神经递质尤其是AChE合成的双向调节和活性提高作用也是牛磺酸影响神经发育过程的表现之一^[10,11]。在现有较少的人群研究里,学者确认了牛磺酸促进早产儿听觉神经系统发育的作用^[19]。通过观察18月龄(孕龄)与7岁时的发育情况,也有研究发现婴幼儿血浆牛磺酸浓度对神经智能发育的长期效应^[20]。

动物细胞实验相对于人群实验,条件可控性较好,且能够观察动物脏器甚至细胞等一系列超微结构的改变。但对于婴幼儿,我们多数借助物理成像手段和

血、尿生化分析等观察监测。再者,细胞数量的增长、超微结构的、相关蛋白的合成增加、神经递质活性提高、血浆尿液牛磺酸水平的提高等指标究竟能在多大程度上解释牛磺酸对婴幼儿生长发育关系的影响同样有待进一步解释。上述指标的实际意义反映在何处,短期内和长期的收获分别是什么,这些都是需要进一步探讨的问题。母乳喂养一直受到推崇,那么将配方奶粉中的牛磺酸添加到与母乳相应水平如何有益于婴幼儿的生长发育,这是之后可深入研究的主要课题。

参考文献 (References)

- [1] Sturman, J.A. (1993) Taurine in development. *Physiological Reviews*, **73**, 119-148.
- [2] Hayes, K.C. and Carey, R.E. (1975) Retinal degeneration associated with taurine deficiency in the cat. *Science*, **188**, 949-951.
- [3] Klein, C.J. (2002) Nutrient requirements for preterm infant formulas. *Journal of Nutrition*, **132**, 1395S-1577S.
- [4] 张秀珍, 沈芳兰, 王建华, 等 (1994) 牛磺酸在新生大鼠生长发育中的作用. *青岛医学院学报*, **3**, 202-204.
- [5] 刘晓军, 李珏声, 沈芳兰 (1996) 牛磺酸对大鼠蛋白质利用率、生长发育和辨别学习能力的影响. *营养学报*, **2**, 149-154.
- [6] 杜卫, 徐宏伟, 姜文洁, 等 (2000) 牛磺酸对大鼠生长和智力发育的影响. *青岛大学医学院学报*, **3**, 169-171.
- [7] Zielinska, M., Sawosz, E. and Grodzik, M. (2012) Effect of taurine and gold nanoparticles on the morphological and molecular characteristics of muscle development during chicken embryogenesis. *Archives of Animal Nutrition*, **66**, 1-13.
- [8] 韩晓滨 (1992) 牛磺酸对人脑神经细胞增殖、分化影响的研究. *生理科学进展*, **4**, 339-342.
- [9] Shivaraj, M.C., Marcy, G., Low, G., et al. (2012) Taurine induces proliferation of neural stem cells and synapse development in the developing mouse brain. *PLoS One*, **7**, Article ID: e42935.
- [10] 宋春梅, 窦肇华, 李永进 (2003) 牛磺酸对大鼠胚胎期海马发育的影响. *第二军医大学学报*, **8**, 893-895.
- [11] 肖荣, 李秀华, 邱服斌, 等 (2001) 牛磺酸的不同摄入水平对生长期鼠和鸡脑发育与神经递质作用的研究. *中国公共卫生*, **9**, 819-820.
- [12] Sturman, J.A., Messing, J.M., Rossi, S.S., et al. (1988) Tissue taurine content and conjugated bile acid composition of rhesus monkey infants fed a human infant soy-protein formula with or without taurine supplementation for 3 months. *Neurochemical Research*, **13**, 311-316.
- [13] Rassin, D.K., Sturman, J.A. and Guall, G.E. (1978) Taurine and other free amino acids in milk of man and other mammals. *Early Human Development*, **2**, 1-13.
- [14] Bijleveld, C.M., Vonk, R.J., Okken, A., et al. (1987) Fat absorption in preterm infants fed a taurine-enriched formula. *European Journal of Pediatrics*, **146**, 128-130.
- [15] Galeano, N.F., Darling, P., Lepage, G., et al. (1987) Taurine supplementation of a premature formula improves fat absorption in preterm infants. *Pediatric Research*, **22**, 67-71.
- [16] Michalk, D.V., Ringeisen, R., Tittor, F., et al. (1988) Development of the nervous and cardiovascular systems in low-birth-weight infants fed a taurine-supplemented formula. *European Journal of Pediatrics*, **147**, 296-299.
- [17] Jarvenpaa, A.L. (1983) Feeding the low-birth-weight infant: IV. Fat absorption as a function of diet and duodenal bile acids. *Pediatrics*, **72**, 684-689.
- [18] Okamoto, E., Rassin, D.K., Zucker, C.L., et al. (1984) Role of taurine in feeding the low-birth-weight infant. *Journal of Pediatrics*, **104**, 936-940.
- [19] Tyson, J.E., Lasky, R., Flood, D., et al. (1989) Randomized trial of taurine supplementation for infants less than or equal to 1300-gram birth weight: Effect on auditory brainstem-evoked responses. *Pediatrics*, **83**, 406-415.
- [20] Wharton, B.A., Morley, R., Isaacs, E.B., Cole, T.J. and Lucas, A. (2004) Low plasma taurine and later neurodevelopment. *Archives of Disease in Childhood*, **89**, F473-F474.