



食物對人體產生一氧化氮的調節作用

文／許輔（園藝學系助理教授）

體內一氧化氮的產生與功能

一氧化氮（nitric oxide, NO）最早被認為是內燃機產生的環境污染氣體，直至 1980 年代末被證明是動物體內重要的調控因子之後，迄今 NO 仍是生物醫學研究上的顯學之一。人體中 NO 是由一氧化氮合成酶（nitric oxide synthase, NOS）產生，作用的機制是 NOS 將游離之精胺酸 arginine 催化、氧化產生 NO 及 citrulline（圖一）。人體一氧化氮合成酶的基因在 1993、1994 年被選殖確認，1998 年美國三位學者 Dr. Furchgott, Dr. Ignarro 與 Dr. Murad 便因 NO 的相關研究得到諾貝爾醫學獎。

人體中的 NOS 具有三類異構酶，主要分別表現在神經、內皮、巨噬三種細胞中。神經細胞中的 neuronal NOS (nNOS) 產生的 NO 可增強 long term potentiation，對記憶及學習具有促進作用。內皮與上皮細胞中的 endothelial NOS (eNOS) 則分泌 NO 促使周遭組織擴張，eNOS 的正常表現對小動脈之血壓調節、氣管收縮、腸胃平滑肌鬆弛都很重要。另一類可被誘導大量表現的 inducible NOS (iNOS) 則存在多種細胞中，免疫系統中的巨噬細胞可被活化而引發大量 iNOS 的表現，進而產生高量 NO，是巨噬細胞狙殺微生物及癌細胞的主要武器，因此 iNOS 的表現與免疫系統對人體的保護與防衛功能密切關連。

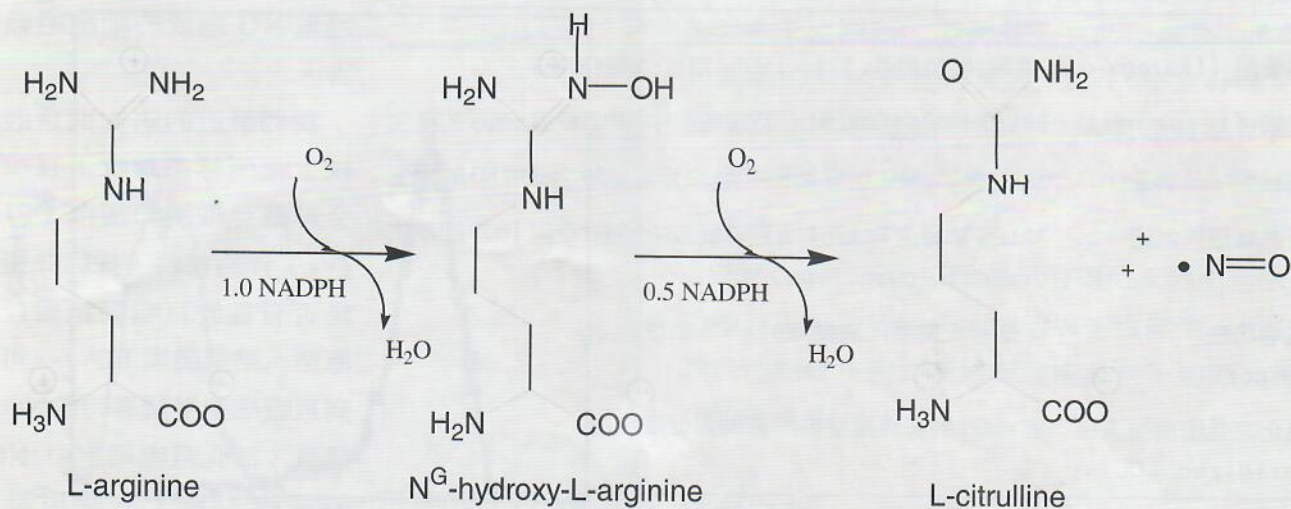
食物調節體內 NO 產生的機轉

體內正常產生 NO 與對神經系統、心血管系統、免疫系統的正常運作非常重要，因此對體內 NO 產生異常的病患而言，施用具調節 NO 生合成功能的

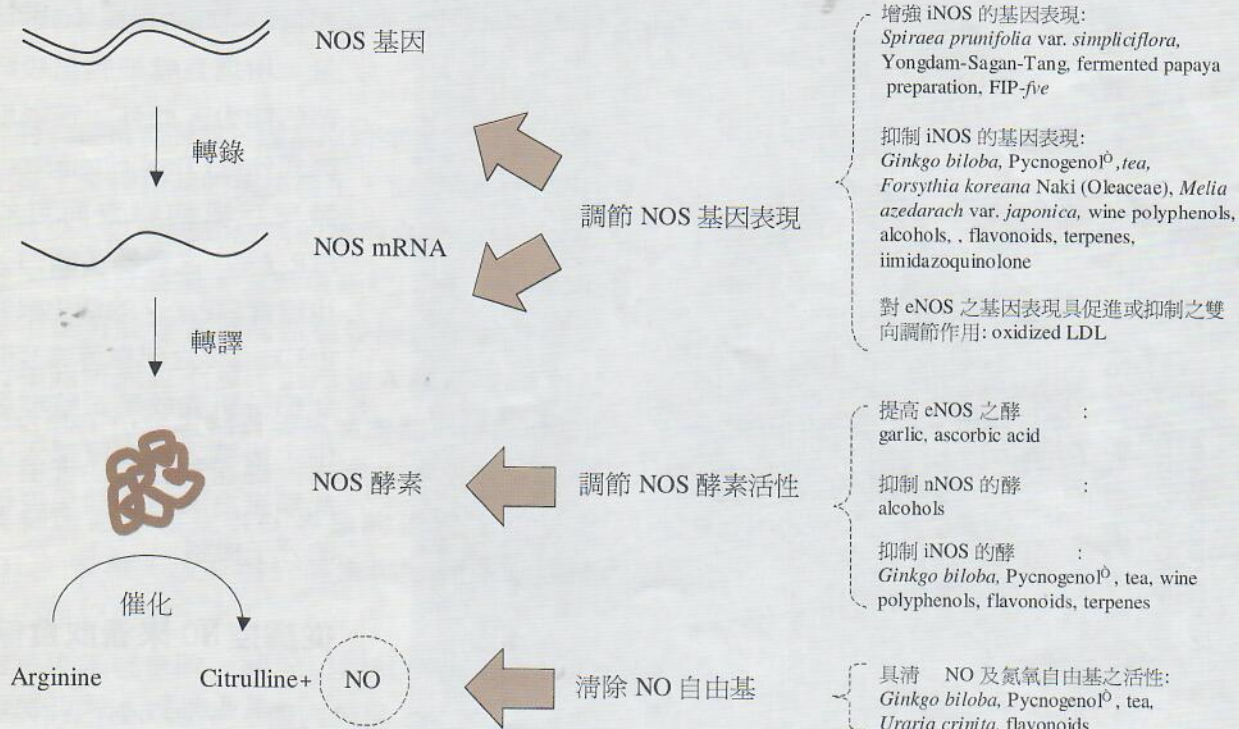
藥物，將有助於各種相關疾病的治療。食物或藥品調節體內 NO 的產生可透過三種機制，第一種機制是調控 NOS 酵素的表現量，進而影響 NO 的生成量；第二種機制是利用 NOS 的抑制劑降低 NOS 的酵素活性，亦可減少 NO 的產生量；第三種機制是以食品作為 NO 的清除劑（scavenger），減低過量 NO 所造成的傷害（圖二）。近年來，許多針對食品調節體內 NO 產生能力的研究發現植物萃取物、食用微生物、類黃酮物質或部分食品相關成分，分別可藉由上述機制達到調節體內 NO 生成量的目的，在寓膳於食的觀念下，適當地攝食正確的 NO 調節食品應能輔助該類藥物的療效。

各種食品中，植物、蔬果與藥草的萃取物、食用乳酸菌、發酵食品、肉類萃取物等對體內 NO 的產生都具不同之調控效果（圖二），這些食品大多對 NO 自由基具清除能力，或是對巨噬細胞受誘導後產生 NO 的反應具促進或抑制的效果，少部份可抑制 iNOS 的活性，或是對 eNOS 及 nNOS 的活性具調控效果。此外，類黃酮及其他酚類化合物、萜類、含氮雜環天然物、抗壞血酸、酒精則是食品調控 NO 產生的可能活性物質（表一）。

我們曾以三種主要的大豆異黃酮（isoflavone）作為材料，探討其對巨噬細胞受大腸桿菌內毒素誘導後，NO 產生量的影響，結果發現三種異黃酮分別可抑制 50 ~ 70% 之 NO 產生量（圖三）。進一步探討其調控機制，發現異黃酮可由清除 NO 自由基、些微地抑制 iNOS 的活性、且可顯著地抑制 iNOS mRNA 及蛋白的表現等前述三種機制，抑制巨噬細胞的 NO 產生量。這些結果顯示大豆異黃



圖一 一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)
催化 arginine 分解產生一氧化氮(NO)之反應

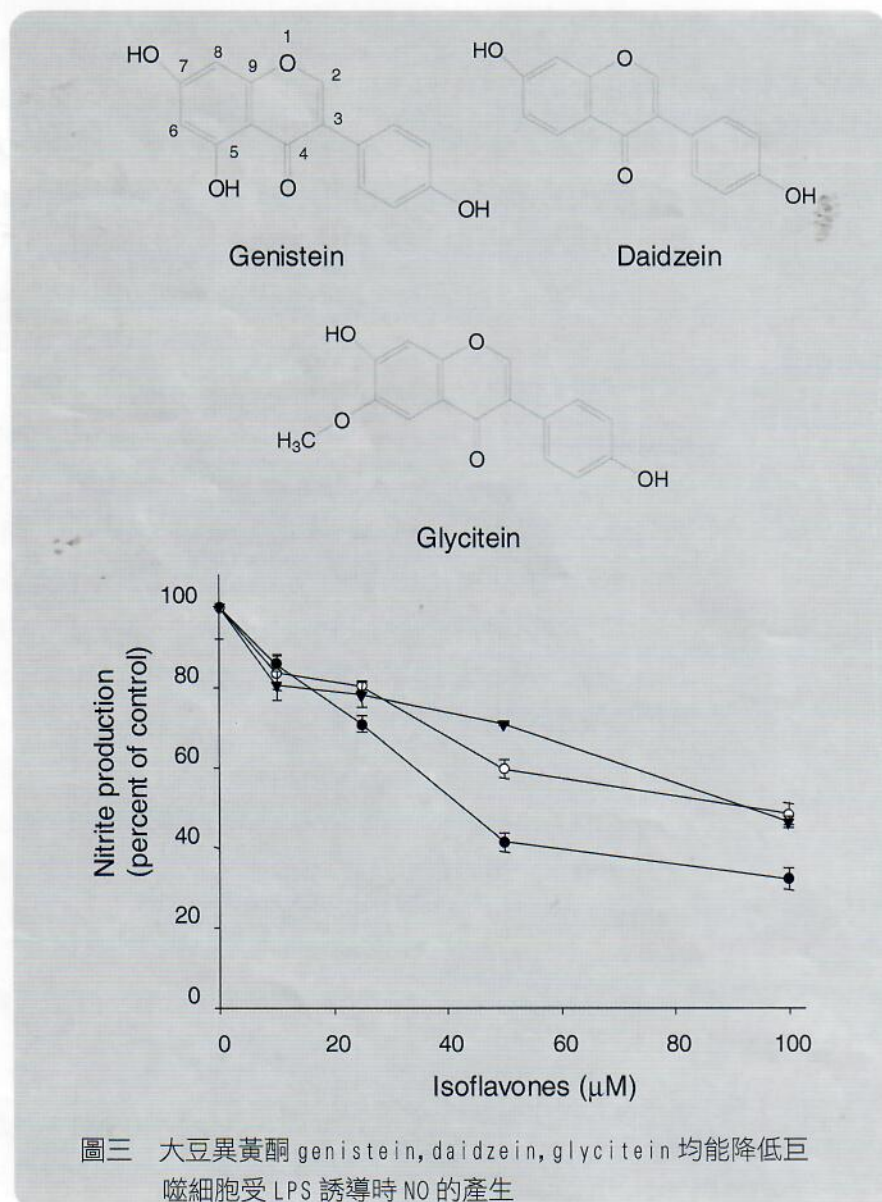


圖二 不同食品調節人體一氧化氮的機制可概分為調節 NOS
基因表現、調節 NOS 酵素活性、清除 NO 自由基等三種



表一 目前已知具調節一氧化氮產生量的食品組成份

物質	調控機制
類黃酮 (flavonoids)	清除 NO 自由基, 抑制 iNOS 活性, 抑制 iNOS
萜類 (terpenes)	於 LPS 誘導之 RAW264.7 巨噬細胞中抑制 NO 與 iNOS 的產生
香豆素 (coumarins)	於 LPS 或 IFN- γ 誘導之 RAW264.7 巨噬細胞中抑制 NO 的產生
含氮雜環天然物	於 LPS 誘導之 RAW264.7 巨噬細胞中抑制 NO 與 iNOS 的產生 (imidazo, quinoline)
抗壞血酸 (ascorbic acid)	促進豬主動脈內皮細胞的 eNOS 活性
氧化之低密度脂蛋白 (oxidized LDL)	對 eNOS 的表現具雙向的抑制與促進作用

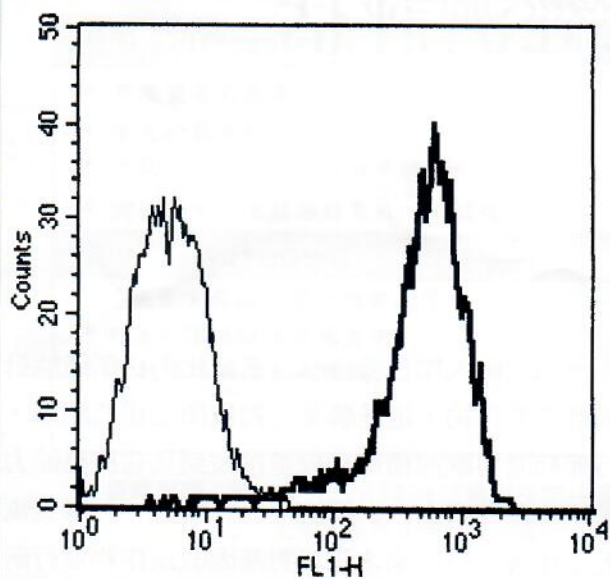


酮可能有益於長期發炎時，過量 NO 造成的細胞組織傷害。

我們最近的研究則是取本校生化所林榮耀院士發現的金針菇免疫調節蛋白 (FIP-*fve*) 作為材料，探討此蛋白是否有益於巨噬細胞殺病原菌。結果發現 FIP-*fve* 可提高巨噬細胞受誘導時的 NO 產生量，活化巨噬細胞中 iNOS 的基因表現，同時也發現 FIP-*fve* 的處理能顯著降低巨噬細胞株受沙門氏菌感染時，沙門氏菌的存活量，當加入 NOS 抑制劑則此促進作用消失，顯示金針菇免疫調節蛋白可藉由提高 NO 的產生量，增進巨噬細胞殺病原菌的能力。此外，透過細胞流式分析 (flow cytometry) 則發現巨噬細胞表面可能具 FIP-*fve* 之受器 (圖四)，也證實 FIP-*fve* 的活化機制與 PI3-kinase 之訊息傳導有關。此部份研究成果正整理發表中，後續之研究擬深入了解此類蛋白調控不同免疫細胞的分子機制。

從調控 NO 來看飲食保健

一氧化氮對人體可說是兩刃刀，不足或過量產生都可能有礙健康，所以治療的策略是當 NO 產生失調時，可透過攝取藥物或食品協助 NO 的產生量往正常的方向恢復平



圖四 金針菇免疫調節蛋白 (FIP-fvc) 對 RAW264.7 巨噬細胞之細胞流式分析。圖中可發現螢光標定之 FIP-fvc 與巨噬細胞具顯著親和性 (粗線)，而對照組則無 (細線)。

衡。對神經系統而言，通常 NO 的產生量下降會導致記憶、情緒相關的疾病發生，但食品的相關研究相當少，目前已知酒精的攝取會降低 nNOS 的活性，應儘量避免。對循環系統而言，NO 的產生量不足可能會導致高血壓等疾病，此方面食品的相關研究也不多，但已知大蒜萃取物、大蒜所含的部份含硫物質與抗壞血酸可提高 eNOS 的活性而促進血管舒張，而銀杏萃取物可降低內皮細胞過量產生 NO 導致的低密度脂蛋白 (LDL) 堆積，故有益於高血壓、冠狀動脈硬化等心血管疾病。

對免疫系統來說，狀況可說較為複雜。長期發炎疾病困擾的患者，體內局部之 NO 產量可能過高而導致正常細胞組織傷害，因此應攝取有助於降低 iNOS 表現、可清除 NO 自由基之食品，大多數含類黃酮、菇類、酚類化合物物質的植物萃取物都有此效果，可降低巨噬細胞的 NO 產生量。但另一方面，NO 是巨噬細胞對抗

外來病原菌、清除體內不正常細胞 (例如癌細胞) 的重要武器，因此攝取有助提高 iNOS 表現的食品將有助於提昇免疫力，例如金針菇免疫調節蛋白、菌菇類、部份中草藥等食品都具有提高巨噬細胞 NO 產量的功能，應有益於活化免疫系統。

總結來說，有許多食品具有調節人體產生 NO 的功效，可協助相關疾病的治療恢復健康，但必須謹慎地判斷疾病的種類與健康需求，選擇具正確功能的食品。[美]

參考文獻

1. Bruhwiler J, Chleide E, Liegeois JF and Carreer F. 1997. Nitric oxide: a new messenger in the brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 17: 373-384.
2. Fleming I and Busse R. 1999. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc. Res.* 43:532-541.
3. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I and Kleinert H. 1994. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension.* 23: 1121-1131.
4. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. 1997. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol.* 15:323-450.
5. Sheu F and Yen GC. 2001. Modulation of Nitric Oxide Production by Foodstuffs. *Food Sci. Agric. Chem.* 3: 42-58.
6. Sheu F, Lai HH and Yen GC. 2001. Suppression effect of soy isoflavones on nitric oxide production in RAW 264.7 Macrophages. *J. Agric. Food Chem.* 49: 1767-1772.