

# 肉碱：不仅仅是一种载体

许红霞 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所 营养科, 重庆 400042)

肉碱又称左旋肉碱 (L-carnitine, 肉碱), 或音译卡尼丁, 是一种具有生物活性的低分子量氨基酸, 为人体所有组织正常功能所必需。肉碱 (本文的肉碱均指L-肉碱) 在人体中主要存在于骨骼肌, 在体内主要参与长链脂肪酸 (Long chain fatty acids, LCTs) 的β氧化, 它作为一种载体将LCTs转运进入线粒体, 从而使LCTs得以进一步氧化供能。

人体内的肉碱一部分来源于食物, 在人体肝脏及肾脏也可内源性合成<sup>[1-2]</sup>。正常情况下人体不会缺乏肉碱, 但在疾病状态下, 肉碱可能因为消耗增加、合成减少或排出增多, 表现为缺乏状态<sup>[3]</sup>。多种疾病伴有肉碱的缺乏, 如晚期肾病、充血性心力衰竭、艾滋病、肿瘤等。研究发现, 肉碱缺乏可能与这些疾病状态下的肌肉减少密切相关, 尤其是肉碱与肿瘤恶液质的关系近来备受关注, 下文就肉碱在肿瘤中的代谢及在肿瘤恶液质中可能的作用做一简述。

## 1 肉碱在机体的代谢

**1.1 肉碱在机体代谢中的作用** 肉碱的化学名称为L-β-羟基-γ三甲氨基丁酸, 主要参与体内脂肪酸的β-氧化。在脂肪氧化分解产生大量ATP供能的过程中, β-氧化是脂肪酸分解的核心过程, 该过程发生在线粒体内。在O<sub>2</sub>供应充足时, 脂肪酸通过脂肪酸活化、转移至线粒体、β-氧化生成乙酰CoA以及乙酰CoA进入柠檬酸循环彻底氧化这样4个阶段, 释放大量的ATP (图1)。其中, 脂肪酸活化为脂酰CoA后, 必须进入线粒体才能进一步氧化, 而长链脂酰CoA必须在肉碱的帮助下才能透过线粒体内膜。具体过程是: 线粒体外膜的肉碱脂酰转移酶 I (carnitine palmitoyl transferase I, CPT I) 催化长链脂酰CoA与肉碱合成脂酰肉碱, 后者在线粒体内膜的肉碱-脂酰肉碱转位酶 (carnitine-acyl-carnitine translocase, CT) 的作用下, 透过内膜进入线粒体内, 脂酰肉碱在线粒体

内被CPT II 分解为脂酰CoA和肉碱, 后者由CT转运出线粒体。由此看出, 肉碱是脂酰CoA从线粒体外转运到线粒体内的载体。因而, 肉碱在LCTs氧化, 并最终产生ATP的过程中是重要的一环。当人体内肉碱缺乏时, LCTs氧化缺陷, 细胞能量产生不足, 以及一些中间代谢紊乱而引起一系列临床表现。

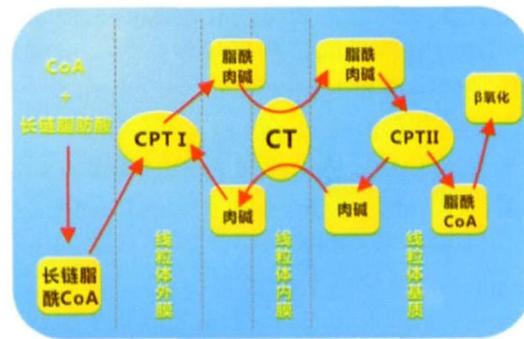


图1 长链脂肪酸进入线粒体的机制

**1.2 肉碱的体内分布及生物合成** 人体中肉碱的92%~97%存在于骨骼肌中, 其余5%存在于血液及细胞外液。血浆中肉碱浓度为25~50 μmol/L, 而骨骼肌中浓度约为4000 μmol/L, 骨骼肌从血浆中逆浓度梯度摄取肉碱。尽管血浆肉碱水平不能完全反映组织中的肉碱水平, 但是血浆肉碱<20 μmol/L或低于正常的10%~20%水平均被认为是肉碱缺乏。正常人可通过饮食摄入和体内肝肾合成<sup>[2]</sup>获得肉碱, 然后通过肾脏排泄, 维持体内肉碱平衡。其中每天通过食物摄入肉碱量为100~1000 μmol, 体内肝肾合成量为100~200 μmol。肉碱每天由肾脏排泄100~400 μmol, 这样达到体内肉碱代谢平衡<sup>[1]</sup>。摄入外源性的肉碱, 尽管可以抑制γ-butyrobetaine dioxygenase的活性, 但是并不影响肉碱的内源性合成, 因为该酶并不是肉碱合成的限速酶。

肉碱在体内由必需氨基酸L-赖氨酸和L-甲硫氨酸衍生而成。该过程需要Fe<sup>2+</sup>、维生素C、维生素B<sub>6</sub>、以及协同底物酮戊二酸、NAD<sup>+</sup>和O<sub>2</sub>。在摄食减少情况下, 一方面来自食物的肉碱减少, 同时伴随的上述辅助营养素的减少也不利于肉碱的体内合成。因而, 进食减少的患者很容易发生肉碱缺乏<sup>[3]</sup>。全身肉碱总循环的更新期为66天, 肌肉

基金项目: 重庆市科委重点攻关项目 (CSTC2011AB5038)  
重庆市医学重点学科建设经费资助项目  
通讯作者: 许红霞, 电子邮箱: clarar.red9@gmail.com

中肉碱代谢的更新时间为191小时,因而,推测要增加肌肉中含量最好肉碱干预1周以上。

1.3 肉碱与乙酰肉碱在代谢中的关系 肉碱上有一个羟基,可与有机酸或脂肪酸结合,形成不同的短链、中链和长链的酯,即乙酰肉碱。乙酰肉碱和游离肉碱(free carnitine, FC)是人体血液中肉碱的主要存在形式。乙酰肉碱和游离肉碱的总和称为总肉碱(total carnitine, TC)。检测血浆中肉碱水平时,通常需要检测FC和TC。酰基在肉碱和辅酶A之间的转化是脂肪酸进入线粒体代谢的中心环节,CPT I催化酰基从乙酰辅酶A转移到肉碱(成为乙酰肉碱),CPT II催化酰基从乙酰肉碱又回到辅酶A(形成乙酰辅酶A)。因而,肉碱实际是将酰基从胞外转移到胞内,这个过程中,LCTs是与酰基结合在一起的,肉碱转移酰基的过程实际是将LCTs从线粒体外转运到了线粒体内,肉碱是一个载体。乙酰肉碱与游离肉碱的比例 $\geq 0.4$ ,表明乙酰肉碱的高负载导致了游离肉碱的缺乏<sup>[4]</sup>。肉碱同时是细胞及线粒体外乙酰肉碱的重要来源。肉碱可调节CoA池,主要是通过调节丙酮酸脱氢酶复合物。肉碱的缺乏不仅影响LCTs的代谢,还影响葡萄糖的利用及胰岛素敏感性<sup>[5]</sup>。

1.4 肉碱的排泄及重吸收 肉碱及其短链酰基酯衍生物主要通过有机阳离子转运体OCTN2转运,该转运过程依赖于钠离子内流,且钠离子与肉碱协同转运。OCTN2基因编码缺陷会出现肉碱缺乏,表现为肌无力等。肾脏刷状缘黏膜上的OCTN2主要负责肉碱及其短链乙酰肉碱的重吸收。肾脏对肉碱的重吸收是调节人体肉碱总稳态的主要机制。肾脏可以重吸收68%~90%的肉碱,肾衰竭或透析患者的肾脏重吸收功能障碍,引起肉碱的缺乏,可能是透析患者肌肉减少的重要原因。由于肾脏对肉碱的重吸收能力很强,因而即使严格素食者的血浆肉碱也不至于很低<sup>[6]</sup>。

1.5 肉碱的食物来源及吸收 肉碱可以从食物中获得,红色肉类及奶制品是肉碱的主要来源。一般人每天能从膳食中摄入50mg肉碱,素食者摄入更少。素食的成人及儿童血浆肉碱水平通常比混合膳食的对应人群低10%和25%<sup>[11]</sup>。膳食肉碱的吸收率通常在55%~90%,而膳食补充剂中的肉碱(0.5~4 g/d)的吸收率低一些,约为15%~25%。目前暂时没有肉碱的膳食参考摄入量(dietary reference intakes, DRI)标准。

近年来的研究表明,在一系列病理性的骨骼肌消耗(muscle wasting)中,都有肉碱代谢障碍。我们尤其关注肿瘤恶液质状态下肉碱的功能。

## 2 肉碱与恶液质

2.1 肉碱在恶液质患者中的代谢 恶液质时机体多种营养素代谢异常,其中包括肉碱在体内的分布及代谢异常,以机体肉碱缺乏为主要表现。在多种慢性疾病,包括慢性肾功能衰竭(chronic kidney disease, CKD)、AIDS、肿瘤恶液质等患者中,食物摄入减少引起的肉碱摄入减少,以及其他营养素包括维生素C、维生素B<sub>6</sub>、Fe<sup>2+</sup>摄入的减少而引起的体内肉碱合成减少,是血浆肉碱水平下降的一个重要原因。肉碱内源性合成机制受损引起肉碱水平的进一步下降,而体内肉碱下降可能与肿瘤患者的恶液质进展有关<sup>[3]</sup>。

Malaguarnera等<sup>[7]</sup>发现,胃肠道肿瘤恶液质患者的血清肉碱水平明显下降。他们分别在恶性消化道肿瘤、恶性非消化道肿瘤、非恶性肿瘤、以及健康者中比较血清游离肉碱、长链乙酰肉碱、短链乙酰肉碱和总肉碱水平,发现消化道恶性肿瘤患者各指标水平最低,其次为恶性非消化道肿瘤和其他非恶性肿瘤,健康者的游离肉碱及总肉碱均最高。与健康者相比,消化道恶性肿瘤患者的游离肉碱水平低于15.5  $\mu\text{mol/L}$ ,短链酰基肉碱水平低于5.2  $\mu\text{mol/L}$ ,长链酰基肉碱水平低于1.0  $\mu\text{mol/L}$ ,而总肉碱水平低于21.8  $\mu\text{mol/L}$ 。

Vinci等<sup>[3]</sup>比较了肿瘤恶液质患者、非恶性肿瘤患者以及健康者的血肉碱水平,发现与健康者相比,恶液质患者的游离肉碱下降8.20  $\mu\text{mol/L}$ ,短链酰基肉碱下降2.60  $\mu\text{mol/L}$ ,长链酰基肉碱下降0.40  $\mu\text{mol/L}$ ,总肉碱下降11.20  $\mu\text{mol/L}$ 。认为血浆肉碱水平下降与恶液质患者的肉碱合成代谢受损有关。

肿瘤患者尤其是恶液质患者体内肉碱水平下降还可能是肿瘤治疗的不良反应。研究发现,部分化疗药物如顺铂,作用小鼠48h后,小鼠尿中肉碱排泄增加,其机制可能通过下调肾脏的肉碱转运体OCTN2,减少肾脏对肉碱的重吸收,促进肉碱在尿中的排泄,从而降低机体肉碱水平。而对缺乏顺铂转运蛋白Oct1和Oct2的基因敲除小鼠,顺铂干预不增加尿中肉碱的排泄<sup>[8]</sup>。

肿瘤恶液质时,骨骼肌的肉碱水平下降意味着LCTs在线粒体的 $\beta$ -氧化不能有效进行。Szeffel等<sup>[9]</sup>在55例肿瘤恶液质患者中发现,所有患者的尿液中肉碱的排泄均高于正常值。在不同BMI患者中,BMI $\leq 19\text{kg/m}^2$ 的患者血浆游离肉碱、总肉碱和骨骼肌游离肉碱、总肉碱水平均低于BMI $>19\text{kg/m}^2$ 者。分别给予患者LCTs,或者中/长链脂肪酸(medium chain fatty acid, MCTs/LCTs)后,发现MCTs/LCTs干预使血浆游离肉碱(plasma free

carnitine, FC)及总肉碱(total carnitine, TC)降低,而LCTs干预患者的血浆FC及TC水平下降不如MCTs/LCTs者,同时两组患者尿中肉碱排泄没有明显改变,表明在恶液质患者中,对LCTs的代谢能力不如MCTs/LCTs。MCTs/LCTs相比LCTs,使肉碱从骨骼肌释放到血浆及尿排泄减少。提示在恶液质患者的脂肪酸供应中,要考虑到MCTs的供应。

**2.2 肉碱在恶液质肌肉衰减中的作用及可能机制** (图2) 由于肉碱在恶液质患者中骨骼肌、血浆中含量的下降,推测肉碱补充有助于改善恶液质症状,尤其是恶液质患者的肌肉减少。多种病理状况均存在骨骼肌消耗,包括慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)、CKD、慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)、AIDS等。在肿瘤恶液质患者的肌肉组织的消耗也展现了同样的代谢过程。由于骨骼肌体积及其完整性对于机体整体代谢及健康尤为重要,因而,进行性的肌肉组织下降会引起系列反应,包括影响机体对治疗的耐受、疾病预后,甚至与高死亡率相关。目前认为,肉碱可能在肿瘤中成为一个适宜的抑制肌肉衰减的药物。

病理状态下的骨骼肌消耗有多种机制参与,包括:①刺激蛋白降解;②损害蛋白合成;③诱导肌细胞凋亡;④诱导炎症反应;⑤诱导氧化应激;⑥损伤线粒体功能。而肉碱可能从上述多个方面预防骨骼肌消耗,从而有助于治疗恶液质。目前关于肉碱削弱肌肉衰减的动物及临床实验多集中于HIV、血液透析(Hemodialysis, Hd)患者等,而对于肉碱干预恶液质患者肌肉减少的动物实验及临床试验并不多。

**2.2.1 肉碱抑制肿瘤患者的蛋白降解** 病理性的肌肉减少主要表现为机体蛋白质代谢紊乱,体现为蛋



图2 肉碱改善病理性肌肉减少的可能机制

白质分解代谢增加,合成代谢受损。研究表明,肿瘤恶液质的肌肉衰减主要是肌肉蛋白质的降解,而蛋白质的泛素化降解是机体蛋白质降解的主要方式(其他方式包括自噬等)。具体是蛋白

质被泛素化酶进行泛素化以后,进一步被蛋白酶体(proteasome)降解<sup>[10]</sup>。因而,泛素化酶的作用以及蛋白酶体的作用尤为重要。

Atrogin-1、MuRF1是参与恶液质患者肌肉蛋白降解的主要泛素化酶。Busquets等<sup>[4]</sup>发现,肉碱干预可以抑制荷瘤大鼠的蛋白质降解。1g/(kg·d)的肉碱干预荷瘤大鼠6天,可增加大鼠摄食,下调泛素化酶atrogin-1、MuRF1的mRNA水平以及泛素化酶的其他组分,并下调蛋白酶体活性,抑制离体腓肠肌细胞的蛋白分解,增加肌肉总量,并提高肌肉物理表现。人群研究显示,蛋白酶体的抑制剂硼替佐米(bortezomib)可能有效治疗肿瘤引起的体质量下降<sup>[11]</sup>。

**2.2.2 肉碱促进肿瘤患者的蛋白质合成** 病理性肌肉减少时,机体蛋白质合成亦受到影响。研究发现,与蛋白质合成代谢相关的激素,如胰岛素生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)、睾酮等的相对缺乏,以及组织对蛋白合成激素的敏感性下降(如胰岛素抵抗),也可能是病理状况下肌肉减少的原因之一<sup>[12]</sup>。恶液质时,多种因素影响机体骨骼肌蛋白质的合成。如肿瘤患者分泌的肿瘤相关因子-蛋白水解诱导因子(proteolysis-inducing factor, PIF)降低蛋白合成,它通过磷酸化蛋白翻译的起始因子-真核起始因子2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ ),而降低蛋白合成。同样,在CHF患者和CKD患者中,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)升高,可能降低这两种疾病患者的蛋白合成<sup>[13]</sup>,并刺激蛋白分解<sup>[14]</sup>。

肉碱干预影响肌肉减少的临床证据不多。仅有的几项研究多是关于HD患者的,均在上世纪80年代及90年代开展。其中Giovenali等<sup>[15]</sup>的前瞻性研究将26例患者分为3组,肉碱口服组,加入透析液组,或透析后静脉注射组(剂量均为2g/d),干预24周后,发现肉碱干预使骨骼肌I型和IIa型肌纤维直径增加<sup>[15]</sup>。最近的研究在地中海贫血患者的随机对照试验中发现,肉碱50mg/(kg·d)干预6个月,使患者血清IGF-1和生长因子(growth factor, GH)水平增加,有助于患者肌肉蛋白质的合成<sup>[16]</sup>。

**2.2.3 肉碱在恶液质氧化应激及炎症反应中的作用** 肿瘤恶液质时释放的细胞因子如IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 、PIF等可抑制下丘脑的脂肪酸氧化,从而抑制食物的摄入。细胞因子同时在骨骼肌细胞刺激了氧化基因的表达,从而促进了恶液质时氧化应激的发生。动物实验发现,富含抗氧化因子的食物或肉碱干预可促进荷瘤大鼠的食物摄入,改善其厌食症状,增加机体瘦体重,并同时伴随肿

瘤相关细胞因子水平的下降<sup>[13-14]</sup>。

研究发现,肉碱具有糖皮质激素类似的免疫抑制作用,可能抑制HIV患者的TNF $\alpha$ 的作用<sup>[4]</sup>。它具有糖皮质激素的抗炎功能,但没有糖皮质激素的副作用。丙酰肉碱200mg/(kg·d)干预,可增加甲基胆蒽诱导的肉瘤大鼠食物摄入,增加瘦体质,可能与其下调血液炎性介质水平有关,包括IL-1b、IL-6、TNF $\alpha$ ,提示肉碱可能通过削弱肿瘤相关炎症反应而改善恶液质<sup>[14]</sup>。也有研究认为,抗氧化机制在肉碱拮抗肿瘤恶液质中作用不明显,Gramingnano等<sup>[17]</sup>对12例进展期肿瘤患者,每天给予肉碱6g连续4周,发现肉碱可改善患者食欲、疲倦,并增加瘦体质;肉碱干预后活性氧ROS水平下降和谷胱甘肽过氧化物酶活性增强,但没有统计学意义。同时IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\alpha$ 在干预后没有显著差别。

**2.2.4 肉碱改善线粒体功能** 肉碱及短链乙酰肉碱能阻断线粒体内的活性氧,从而保护线粒体。随年龄增加,线粒体功能下降。动物实验显示,给老年大鼠补充L-乙酰肉碱,可以使老龄化相关的线粒体功能恢复到接近幼龄大鼠水平<sup>[18]</sup>。Patel等在脊髓创伤动物模型中研究了乙酰胆碱对线粒体损伤的改善作用,结果发现给予300mg/(kg·d)干预1周,明显改善了急性损伤引起的线粒体功能损伤<sup>[19-20]</sup>。肉碱改善线粒体功能可能与肉碱稳定线粒体膜有关,其机制可能在于维持了能量代谢相关酶、以及氧化磷酸化的线粒体关键酶的活性,这些酶包括PDHC,线粒体复合物I,线粒体复合物II等<sup>[19]</sup>。肉碱对于线粒体功能损伤的保护也有抗氧化和抗炎的机制参与<sup>[21-23]</sup>。Hota等<sup>[23]</sup>认为,缺氧状况下乙酰肉碱通过ERK1/2-Nrf2调节的线粒体生物合成途径介导其神经保护效应。丙酰胆碱通过提高肝脏呼吸链活性,可调节高脂膳食诱导肥胖小鼠的肝脏脂代谢,从而有助于改善其代谢紊乱及心血管改变<sup>[24]</sup>。

关于肉碱改善线粒体功能的临床试验很少,检索到的3项随机对照临床试验分别针对HIV、终末期肾病患者和透析患者。在61例HIV-1感染伴有皮下脂肪萎缩(lipoatrophy)的患者中,21例患者给予乙酰肉碱,20例给予安慰剂,20例不给予补充剂,各48周,比较3组<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>呼出量反映的线粒体功能以及CD4<sup>+</sup>细胞的线粒体DNA含量,结果显示乙酰肉碱干预改善患者线粒体功能<sup>[25]</sup>。但其他几项临床试验没有显示出肉碱干预对患者线粒体功能的改善。如Vaux等<sup>[26]</sup>开展的随机对照临床试验中,在26例终末期肾病患者透析后给予肉碱20mg/kg机体干重或安慰剂每周3次,共干预16周。尽管肉碱

干预使血浆肉碱水平增加,但通过MRI和近红外光谱检测患者肌肉能量代谢和功能的结果,并没有显示出肉碱干预的有效性。

**2.2.5 其他可能机制** 肉碱在恶液质脂代谢中的作用之一:恶液质伴随蛋白质、脂肪以及碳水化合物的代谢异常。研究显示,肉碱可以诱导恶液质脂代谢异常的恢复,如肉碱可以恢复恶液质的肉碱棕榈酰转移酶活性的下降<sup>[27]</sup>,改善恶液质患者的三酰甘油异常。

有研究表明,病理性的肌肉减少中有骨骼肌细胞凋亡(myonuclear apoptosis)的机制参与,其中ROS或炎性前反应诱导的骨骼肌细胞凋亡可能是病理状况下骨骼肌减少的机制之一。Busquets等<sup>[28]</sup>发现消化道肿瘤恶液质患者有骨骼肌细胞的凋亡。肉碱干预口服50mg/(kg·d)、28天可抑制野百合碱诱导大鼠心衰模型的骨骼肌细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

肉碱还可能改善恶液质患者的疲倦症状。Cruciani等<sup>[30]</sup>研究发现,肉碱替代可改善肿瘤患者的疲倦、睡眠和抑郁症状,但病例数只有27例。Gramingnano等<sup>[17]</sup>发现肉碱可改善患者食欲、疲倦,并增加瘦体质。

综上所述,尽管肉碱可能在多个机制,包括促进蛋白质合成、抑制蛋白质降解、抗氧化剂抗炎效应、保护线粒体功能等多方面改善病理性的肌肉减少,包括恶液质状态下的肌肉减少,但是临床试验研究并不充分<sup>[31]</sup>。要探明肉碱干预是否可以预防肿瘤恶液质患者的肌肉减少,以及改善其疲倦等临床症状,有待于进一步开展较大样本严格随机对照的临床试验。

#### 参考文献

1. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 30-41.
2. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J*, 2002, 361(Pt 3): 417-429.
3. Vinci E, Rampello E, Zanoli L, et al. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *Eur J Intern Med*, 2005, 16(6): 419-423.
4. Busquets S, Serpe R, Toledo M, et al. L-Carnitine: an adequate supplement for a multi-targeted anti-wasting therapy in cancer. *Clin Nutr*, 2012, 31(6):889-895.
5. Ringseis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr*, 2012, 51(1):1-18.
6. Rebouche CJ, Lombard KA, Chenard CA. Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58(5): 660-665.
7. Malaguarnera M, Risino C, Gargante MP, et al. Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer

- cachexia. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(28): 4541–4545.
8. Lancaster CS, Hu C, Franke RM, et al. Cisplatin-induced downregulation of OCTN2 affects carnitine wasting. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(19): 4789–4799.
  9. Szefer J, Kruszewski WJ, Ciesielski M, et al. L-carnitine and cancer cachexia. I. L-carnitine distribution and metabolic disorders in cancer cachexia. *Oncol Rep*, 2012, 28(1): 319–323.
  10. Lai VK, Nunez L, Clarke BA, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*, 2001, 294(5547):1704–1708.
  11. Jatoi A, Alberts SR, Foster N, et al. North Central Cancer Treatment Group. Is bortezomib, a proteasome inhibitor, effective in treating cancer-associated weight loss? Preliminary results from the North Central Cancer Treatment Group. *Support Care Cancer*, 2005, 13(6): 381–386.
  12. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition*, 2008, 24(4): 305–313.
  13. Molfino A, De Luca S, Muscaritoli M, et al. Timing of antioxidant supplementation is critical in improving anorexia in an experimental model of cancer[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64(5): 570–574.
  14. Laviano A, Molfino A, Seelaender M, et al. Carnitine administration reduces cytokine levels, improves food intake and ameliorates body composition in tumor bearing rats. *Cancer Invest*, 2011, 29(10): 696–700.
  15. Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, et al. Selective trophic effect of L-carnitine in type I and IIa skeletal muscle fibers. *Kidney Int*, 1994, 46(6):1616–1619.
  16. Beshlawy AE, Abd El Dayem SM, Mougy FE, et al. Screening of growth hormone deficiency in short thalassaemic patients and effect of L-carnitine treatment. *Arch Med Sci*, 2010, 6(1): 90–95.
  17. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition*, 2006, 22(2): 136–145.
  18. Tamilselvan J, Jayaraman G, Sivarajan K, et al. Age-dependent upregulation of p53 and cytochrome c release and susceptibility to apoptosis in skeletal muscle fiber of aged rats: role of carnitine and lipoic acid. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(12):1656–1669.
  19. Patel SP, Sullivan PG, Lyttle TS, et al. Acetyl-L-carnitine ameliorates mitochondrial dysfunction following contusion spinal cord injury. *J Neurochem*, 2010, 114(1): 291–301.
  20. Patel SP, Sullivan PG, Lyttle TS, et al. Acetyl-L-carnitine treatment following spinal cord injury improves mitochondrial function correlated with remarkable tissue sparing and functional recovery. *Neuroscience*, 2012, 210: 296–307.
  21. Arafa HM, Hemeida RA, Hassan MI, et al. Acetyl-L-carnitine ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 105(1): 30–36.
  22. Tufekci O, Gunes D, Ozogul C, et al. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Chemotherapy*, 2009, 55(6): 451–459.
  23. Hota KB, Hota SK, Chaurasia OP, et al. Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis. *Hippocampus*, 2012, 22(4): 723–736.
  24. Mingorance C, Duluc L, Chalopin M, et al. Propionyl-L-carnitine corrects metabolic and cardiovascular alterations in diet-induced obese mice and improves liver respiratory chain activity. *PLoS ONE*, 2012, 7(3): e34268.
  25. Milazzo L, Menzaghi B, Caramma I, et al. Effect of antioxidants on mitochondrial function in HIV-1-related lipodystrophy: a pilot study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010, 26(11): 1207–1214.
  26. Vaux EC, Taylor DJ, Altmann P, et al. Effect of carnitine supplementation on muscle metabolism by the use of magnetic resonance spectroscopy and near-infrared spectroscopy in end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract*, 2004, 97(2): c41–48.
  27. Silvério R, Laviano A, Rossi Fanelli F, et al. L-Carnitine induces recovery of liver lipid metabolism in cancer cachexia. *Amino Acids*, 2012, 42(5):1783–1792.
  28. Busquets S, Deans C, Figueras M, et al. Apoptosis is present in skeletal muscle of cachectic gastro-intestinal cancer patients. *Clin Nutr*, 2007, 26(5):614–618.
  29. Vescovo G, Ravara B, Gobbo V, et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(3): C802–810.
  30. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. *J Pain Symptom Manage*, 2006, 32(6): 551–559.
  31. Ringeis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effect of L-carnitine supplementation under pathologic conditions: evidence from experimental and clinical studies. *Eur J Nutr*, 2013, 52(5):1421–1442.

收稿日期:2014年4月11日  
本文编辑:鲁运新

· 微信 ·

## 欢迎参与《常见恶性肿瘤营养状况与临床结局相关性研究》

由中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会发起的全国多中心、大规模肿瘤患者营养状况调查项目——《常见恶性肿瘤营养状况与临床结局相关性研究》正在顺利进行，欢迎各位积极参与，详情请浏览中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会官方网站www.csonsc.com。

上海营康计算机科技有限公司为该项目提供平台支持与服务，具体事宜请与上海营康计算机科技有限公司项目支持小组陈海燕老师联系，支持电话：021-66029697；email：csonsc@wincome.org；平台网址：http://zlpt.wincome.org。