

L-肉碱在危重新生儿中的应用

李颖 综述, 崔其亮* 审校 (广州医学院第三附属医院儿科, 广州 广东 510150)

中图分类号: R722.94 文献标识码: B

摘要: 危重新生儿可因多种因素造成 L-肉碱缺乏, 随着 L-肉碱在临床中应用价值的不断体现, 其必将在危重新生儿的诊治中发挥一定作用, 本文就 L-肉碱在儿科中的既往应用和研究成果进行综述。

关键词: 危重儿; 新生儿; L-肉碱

肉碱(carnitine)又名肉毒碱, 结构为 β -羟基- γ -三甲胺基丁酸, 分子量为 162 道尔顿。自然界中的肉碱有左旋、右旋两种形式, 只有左旋肉碱具有生理活性。肉碱是人体一种小分子、水溶性的条件必须氨基酸, 除了在脂肪酸 β -氧化中发挥重要作用外, 还具有抗氧化、维持细胞膜稳定性等多种功能^[1]。

1992 年, 美国食品与药品管理局认证肉碱可用于严重儿科遗传代谢性疾病的治疗, 在英国肉碱也作为处方药使用^[2]。我国左旋肉碱(L-肉碱)被用于治疗心力衰竭、透析后贫血、肾功能衰竭等疾病, 临床证实对改善心、肾、肝等脏器功能具有良好的疗效^[3]。但是国内外用肉碱佐治危重新生儿的报道及研究还不多。本文将就肉碱在儿科, 尤其是危重新生儿中的应用的相关研究报道做一回顾。

1 肉碱对于新生儿生理、病理的特殊意义

1.1 顺利完成能量转变 新生儿出生后其能量代谢的原料从胎儿期的葡萄糖和氨基酸转化为脂肪。而脂肪酸 β -氧化的速度很大程度上取决于可利用的 L-肉碱的量。充足的 L-肉碱可加速脂肪氧化燃烧, 为组织细胞提供足够的能量, 相反的除了会使长链脂肪酸进入线粒体障碍导致能量供给不足外, 没有被转运的蓄积在线粒体外细胞质内的长链脂肪酸可对机体产生潜在性危害。因此, L-肉碱是新生儿完成能量转换的必要保证。

1.2 减轻缺血-再灌注损伤 危重新生儿多有围生期窒息史, 易发生体内多器官缺血缺氧性损伤及缺血-再灌注性损伤, 在缺氧、缺血时, 器官内脂酰 CoA 堆积, 线粒体内长链脂酰肉碱也堆积, 游离肉碱因大量消耗而减少, 缺血-再灌注可致氧自由基堆积, 以上可使膜结构改变, 细胞膜和亚细胞膜通透性升高, 膜相崩解而导致细胞死亡。肉碱可维持细胞膜的稳定性, 具有抗氧化的功能, 可保护受缺血缺氧损伤的

脏器^[1]。

1.3 保证脑组织供能, 促进正氮平衡 脑组织的正常发育对新生儿来说极其重要, 而脑组织最重要的供能物质酮体正是脂肪酸氧化后的产物, 肝脏是产生酮体需要高浓度肉碱和低浓度的丙二酸单酰辅酶 A 联合刺激, 肉碱缺乏时生酮作用受阻可能引起严重的代谢紊乱, 影响脑组织供能。有研究发现, 接受完全胃肠外营养的小型猪在补充 L-肉碱后骨骼肌中支链氨基酸浓度升高, 脑组织中胆胺、磷酸丝氨酸、牛磺酸及 γ -氨基丁酸浓度均高于对照组。由此可见, 肉碱除了保证大脑供能外, 还可能有利于蛋白质合成, 并维持婴儿脑神经递质水平。

2 危重新生儿补充外源性肉碱的必要性

2.1 早产儿出生时肉碱含量不足 危重新生儿中很大一部分是早产儿, 由于胎儿体内的肉碱主要来源于母体, 所以妊娠周数不足可导致胎儿体内肉碱水平低下。JP Shenal 等^[4]对临床上新生儿的组织中肉碱水平进行测定后观察得出: 随着胎龄的增加, 胎儿肉碱储备不断增加; 早产儿体内肉碱水平低于足月儿, 且胎龄越低, 差距越明显。

2.2 新生儿肉碱合成不足 1) 肝肾功能缺陷。人体肉碱的合成主要在肝脏及肾脏中进行, 通过血液运到肌肉, 主要经肾脏排泄。内源性肉碱的合成需要多种营养素参与^[1]。即使静脉营养液中已添加了可用于合成肉碱所需的上述原料, 但是新生儿肝脏合成肉碱能力低下, 肾对肉碱的重吸收也较差。这就决定了新生儿无法通过自身合成满足机体肉碱的需要。2) 体内肉碱合成原料不足: 危重新生儿常有缺铁甚至缺铁性贫血, 铁是内源性肉碱合成的重要辅助因子, F Tanzer 等^[5]研究表明, 患有缺铁性贫血的小儿体内肉碱水平较正常患儿明显降低, 而甘油三酯含量明显增高, 这种异常血脂状态对心血管会造成潜在损害。

2.3 全肠外营养缺乏外源性肉碱来源 人体所需肉碱 75%来自食物, 25%为体内合成。危重新生儿常需长期接受全静脉营养(total parenteral nutri-

作者简介: 李颖(1985-), 女, 新疆人, 医师, 在读研究生, 研究方向为危重新生儿。

注: * 通信作者。

tion, TPN), 而国内静脉营养配方中未常规添加 L-肉碱。因此, 长时间 TPN 患者容易造成肉碱不足, 从而影响脂肪酸的 β -氧化并导致 ATP 供应不足、酮体积聚、肝脂肪沉积等一系列临床症状。冯一等^[6]研究表明, 长期肠外营养的新生儿血浆肉碱水平明显下降, 肝功能指标中的 ALT、AKP 水平显著增高, 血甘油三酯水平明显上升。适当补充左卡尼汀可治疗长期接受 TPN 患者所表现出来的一些肉碱缺乏症, 如肌肉无力、心力衰竭等。

2.4 肉碱流失增多 1) 肾功能损伤: 危重新生儿可因多种原因使肾脏功能受损, 此时因为肾小管重吸收肉碱功能下降, 可造成患儿体内肉碱缺乏, 另外, 透析清除作用亦可致肉碱大量流失^[6]。2) 药物作用影响肉碱含量: 丙戊酸为一种支链脂肪酸, 需与肉碱结合生成丙戊酰肉碱才能排出体外, 并间接抑制肉碱合成和转运, 长期服用可导致肉碱消耗, 严重时可诱发 Reye 综合征, 出现意识障碍、惊厥、低血糖、高血氨、肝功能异常等症^[7]。 β_2 内酰胺酶类抗生素、安息香酸钠亦需与肉碱结合从尿中排泄, 长期大量服用亦可导致肉碱缺乏^[8]。

3 新生儿补充肉碱的可行性

3.1 肉碱被常规添加入婴儿食品 世界上已有 22 个国家和地区规定在婴儿奶粉中加入 L-肉碱。1993 年美国食品药品监督管理局(FDA) 专家委员会认为 L-肉碱是“公认安全的物质”。

3.2 国内外对于肉碱治疗危重儿常见病多发病的研究 1) 新生儿缺血缺氧性脑病: 新生儿缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是危重新生儿常见疾病之一。危重新生儿多有围生期缺氧, 会引起脑血流减少或暂停, ATP 供应不足, 脑组织代谢紊乱, 出现脑缺血、出血, 脑细胞钙超载、水肿、坏死等脑损伤改变, 临床上表现为惊厥、肌张力异常、意识障碍、原始反射减弱、呼吸衰竭等症状, 脑组织能量代谢障碍是 HIE 发病的重要机制之一, MS Wainwright 等^[9] 用新生小鼠模拟新生儿研究 HIE, 结果发现新生小鼠的线粒体功能异常, 且脑组织内肉碱水平降低, 予肉碱补充后, 脑组织肉碱水平上升, 代谢明显好转, 乙酰 CoA/CoA 降低, 提示肉碱可以有效改善缺血缺氧的脑组织的能量供应, 纠正线粒体功能紊乱, 从而起到保护脑组织的作用。2) 心力衰竭: 人类心肌细胞所需能量在正常情况下 60%~80% 来源于脂肪代谢, 危重新生儿易出现休克及心力衰竭, 此时心肌缺血, ATP 生成不足, 心肌转向依靠糖酵解供能, 使长链脂肪酰辅酶 A 堆积, 心肌代谢紊乱加重, 泵供能进一步衰竭。殷仁富等^[10] 的研究表明, 心力衰竭时血浆游离肉碱浓度随

心力衰竭程度的加重而降低, 提示心力衰竭患者存在能量代谢的紊乱, 可能与体内肉碱缺乏有关, 补充外源性 L-肉碱后患者心功能明显改善, 血浆游离肉碱浓度亦随之升高。此外, 国内外有多项临床及动物实验表明, L-肉碱对缺血心肌有保护作用, 并能够改善心肌缺血/再灌注损伤, 可能机制为肉碱通过促进游离脂肪酸(FFA) 的产生, 防止了长链脂酰 CoA 堆积对线粒体的损伤及堆积造成的心律失常; 减轻氧化诱导的膜磷脂损害; 减少缺血引起的细胞凋亡和继发的左室重构。通过增加组织内卡尼汀浓度, 可使高能磷酸盐储备增多, 减少缺血损伤和促进心脏缺血后恢复^[11]。3) 低血糖: 低血糖是儿科疾病的常见症状, 在危重新生儿中尤为多见。低出生体重早产儿可于生后 24 h 内发生低血糖, 糖尿病母亲或妊娠期糖尿病母亲所生患儿的低血糖多于生后数小时后出现, 肾上腺皮质功能低下、营养不良等多种因素都会引发低血糖, 患儿表现为震颤、抖动、发绀、惊厥、窒息、软弱、无反应、呼吸急促等。有研究表明肉碱在促进脂肪酸氧化的过程中, 可减少糖原分解, 促进葡萄糖利用, 增加糖原储备。故应用肉碱佐治低血糖患儿有良好前景。4) 贫血: 贫血是早产儿生后最常见症状之一, 目前临床上多用人类红细胞生成素加铁剂治疗贫血。Y Kitamura 等^[12] 给肾性贫血的小鼠补充肉碱后, 发现小鼠骨髓组织中 CFU-E 明显增多, 贫血有效改善。结果提示肉碱可以促进骨髓红系祖细胞的生成。有研究表明肉碱可以延长红细胞寿命, 维持红细胞膜稳定性, 推测其可能机制为 L-肉碱通过增强脂肪酸的运输和氧化, 清除了细胞内堆积的长链脂酰肉碱, 增强了钠-钾-ATP 酶活性并降低丙二醛含量, 从而减轻红细胞膜的脂质过氧化反应, 延长红细胞寿命, 提高血红蛋白水平和红细胞压积。此外肉碱通过促进骨髓红系祖细胞的生成, 提高了机体对人类红细胞生成素的反应性, 减少人类红细胞生成素的用量及输血量^[13-14]。5) 肺动脉高压: 危重新生儿可因多种疾病造成肺动脉高压, 除造成呼吸困难、低氧血症、多器官缺血缺氧性损伤外, 还可加重心脏负担、发生心力衰竭、体肺循环淤血甚至死亡, 传统治疗方法效果不佳。S Sharma 等^[15] 研究肺动脉高压羊体内代谢变化时发现, 肺动脉高压羊的体内游离肉碱水平低, 酰基肉碱水平高, 脂酰 CoA 转移酶 I 和 II 表达减少且存在线粒体功能紊乱, 提示线粒体代谢功能异常在肺动脉高压进展中起着重要作用, 并可进一步加重肺循环淤血, 补充肉碱可以改善线粒体能量代谢异常, 至于其能否改善肺动脉高压还有待进一步研究。

4 结论

肉碱对小儿来说是一种条件必需氨基酸, 对机

体能量代谢的顺利进行有不可取代的作用。危重新生儿易发生继发性肉碱缺乏,其多种疾病的发生、发展亦与肉碱水平异常、线粒体功能紊乱有关。外源性给予 L-肉碱补充能有效纠正患儿的代谢紊乱及改善临床相关症状。今后肉碱在危重新生儿临床救治中将有更大的应用空间。

[参 考 文 献]

- [1] Vaz FM, Wanders. Carnitine biosynthesis in mammals[J]. *Biochem R J A*, 2002, 361(2/3): 417-429.
- [2] Winter SC. Treatment of carnitine deficiency[J]. *Inherit Metab Dis*, 2003, 26(3): 171-180.
- [3] 梁彦辉, 王玉莲. 肉碱的临床研究和应用[J]. *医学综述*, 2004, 10(7): 25-27.
- [4] Shenal JP, Borum PR, Mohan P, et al. Carnitine status at birth of newborn infants of varying gestation[J]. *Pediatr Res*, 1978, 17(7): 579-582.
- [5] Tanzer F, Hizel S, Cetinkaya O, et al. Serum free carnitine and total triglyceride levels in children with iron deficiency anemia[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2001, 71(1): 66-69.
- [6] 冯一, 唐宁, 吴江, 等. 长期肠外营养新生儿血浆肉碱水平分析[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(10): 872-874.
- [7] Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(5): 630-638.
- [8] Roe CR, Ding J H. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders[A]. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, David

Valle, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*[M]. 8th ed. New York: Mc Graw2Hill Inc, 2003: 2297-2326.

- [9] Wainwright MS, Kohli R, Whittington PF, et al. Carnitine Treatment Inhibits Increase In Cerebral Carnitine Esters and Glutamate Detected by Mass Spectrometry After Hypoxia-Ischemia in Newborn Rats[J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 524-530.
- [10] 殷仁富, 王咏梅, 张家友, 等. 慢性充血性心力衰竭患者血浆游离肉碱浓度的测定及临床意义[J]. *中国综合临床*, 2002, 18(5): 410-411.
- [11] Bartels GL, Remme WJ, Scholte HR. Acute myocardial ischaemia induces cardiac carnitine release in man[J]. *European Heart Journal*, 1997, 18(1): 84-90.
- [12] Kitamura Y, Satoh K, Satoh T, et al. Effect of L-carnitine on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(5): 981-984.
- [13] Klezmayr J, Mayer G, Legenstein E, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients[J]. *Kidney Int*, 1999, 69(2): 93-106.
- [14] 廖华伟, 刘晓惠, 任敏, 等. L-肉碱治疗肾性贫血的临床分析[J]. *中国现代医生*, 2008, 7, 46(19): 3-6.
- [15] Sharma S, Sud N, Wiseman DA, et al. Altered carnitine homeostasis is associated with decreased mitochondrial function and altered nitric oxide signaling in lambs with pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(1): L46-L56.

收稿日期: 2009-08-26

(上接第 134 页) GM-1 为目前临床脑损伤治疗的常用药物之一,其可以保护脑组织内 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,起到稳定细胞膜的作用,从而维持细胞内外离子平衡。另外,GM-1 可对抗兴奋性氨基酸的神经毒性,减少自由基对神经细胞的损害。有文献报导 GM-1 具有促进神经重构的作用,即通过促进各种形态、生化、神经生理及行为参数的改善,可以加速神经修复,最大程度地恢复原有神经功能。本实验发现应用 GM-1 后 6 h 组与 HIBD 6 h 组对比, Nogo-A 的表达差异无统计学意义,而 24 h GM-1 组与 HIBD 组相比, Nogo-A 表达明显减少,两组对比有统计学意义,提示 GM-1 发挥膜稳定及对抗自由基作用可能在神经损伤以后,其作用晚于 NEP1-40。

[参 考 文 献]

- [1] Woo IF CJ, Bloech LS. It takes more than two to Nogo[J]. *Science*, 2002, 297 (5584): 1132-1134.
- [2] Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal anti 2 body IN-1[J]. *Nature*, 2000, 403(4): 434-439.
- [3] Wang F, Liang Z, Hou Q, et al. Nogo-A is involved in sec-

ondary axonal degeneration of thalamus in hypertensive rats with focal cortical infarction[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 417 (3): 255-260.

- [4] Craveiro LM, Hakkoum D, Weinmann O, et al. Neutralization of the membrane protein Nogo-A enhances growth and reactive sprouting in established organotypic hippocampal slice cultures[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 28(9): 1808-1824.
- [5] Yu P, Huang L, Zou J, et al. Immunization with recombinant Nogo-66 receptor (NgR) promotes axonal regeneration and recovery of function after spinal cord injury in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 535-542.
- [6] Teng FY, Tang BL. Why do Nogo/Nogo-66 receptor gene knockouts result in inferior regeneration compared to treatment with neutralizing agents[J]. *Neurochem*, 2005, 9(5): 865-874.
- [7] 张涛, 袁文, 刘百峰, 等. SiRNA 干扰大鼠神经元 Nogo 受体 mRNA 表达的时程研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2005, 15 (6): 588-591.
- [8] Kim JE, Liu BP, Park JH, et al. Nogo-66 receptor prevents raphespinal and rubrospinal axon regeneration and limits functional recovery from spinal cord injury[J]. *Neuron*, 2004, 44(3): 439-451.
- [9] Grand PT, Li S, Strittmatter SM, et al. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration[J]. *Nature*, 2002, 417(6): 547-551.

收稿日期: 2009-08-06