

# 左旋卡尼汀与肝病

施健 刘苏 谢渭芬

**【关键词】** 肝疾病; 治疗学

**L-carnitine in the treatment of liver diseases** SHI Jian, LIU Su, XIE Wei-fen.

**【Key words】** Liver diseases; Therapeutics

**【First author's address】** Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: XIE Wei-fen, E-mail: xieweifeng@medmail.com.cn

卡尼汀 (carnitine), 又称肉碱、肉毒碱, 化学名  $\beta$ -羟基- $\gamma$ -三氨基丁酸, 是人体细胞内的一种基本成分。卡尼汀为水溶性季铵类化合物, 相对分子质量  $16.2 \times 10^4$ , 是长链脂肪酸进入线粒体进行  $\beta$  氧化所必需的一种物质。卡尼汀有左旋卡尼汀 (l-carnitine, LC) 和右旋卡尼汀 (d-carnitine, DC) 两种异构体, 只有 LC 有生物学活性, 哺乳动物体内只存在 LC。近年来随着对 LC 研究的深入, LC 已逐渐应用于临床, 本文就 LC 与肝病的关系作一综述。

1. LC 的合成与代谢: 人体 25% LC 为自身合成, 主要合成部位是肝脏和肾脏。LC 在肝脏合成需经多步酶促反应, 同时还需维生素 C、维生素 B6、磷酸吡哆酸、2-氧戊二酸、亚铁等辅助。其余 75% LC 来自食物, 肉类及乳制品 LC 含量丰富。LC 主要在小肠以钠依赖方式主动转运吸收, 部分被胃肠道微生物代谢。LC 入血后以主动转运、被动扩散等方式被组织细胞吸收, 后经卡尼汀棕榈酰基转移酶催化生成酰化 LC, 以游离型 LC 和酰化 LC 形式贮存于组织。人体 LC 总量约 100 mmol, 心肌和骨骼肌占 98%, 其余 1.5% 在肝脏和肾脏, 0.5% 在细胞外液。

LC 主要在肾脏代谢, 正常情况下 LC 经肾小球滤过后, 85% 以上经肾小管重吸收进入血液循环, 其余从尿液排出。肾功能正常时, 肾小管优先重吸收游离型 LC, 以保持酰化 LC/游离 LC 比值稳定。如果因肾脏功能衰竭接受血液透析, 大量 LC 可经透析膜丢失, 而病变肾脏合成 LC 减少, 进一步加重 LC 缺乏。

不同来源 LC 生物利用度不同, 口服 LC 制剂生物利用度仅为 5%~18%, 从膳食摄入的 LC 生物利用度达 75% 以上, LC 静脉制剂生物利用度更高<sup>[1]</sup>。

2. LC 的生物学作用: (1) LC 将长链脂肪酸从胞浆转运入线粒体内膜, 经 Krebs 循环进行  $\beta$  氧化, 产生三磷酸腺苷供能。

脂肪酸经内质网及线粒体外膜上脂酰辅酶 A (CoA) 合成酶催化生成脂酰 CoA, 脂酰 CoA 与 LC 经线粒体外膜上的卡尼汀脂酰转移酶 I 催化合成脂酰 LC, 脂酰 LC 可在线粒体内膜 LC-脂酰 LC 转位酶作用下通过内膜进入线粒体基质, 并在线粒体内膜内侧的卡尼汀脂酰转移酶 II 作用下生成脂酰 CoA, 并释出 LC。脂酰 CoA 可在线粒体基质内酶系作用下进行  $\beta$  氧化。(2) 保持线粒体内乙酰 CoA/CoA 比值稳定。经多种途径产生的短链酰基积聚于线粒体内, 具有破坏生物膜稳定等毒性作用。高浓度乙酰 CoA 抑制丙酮酸脱氢酶等酶的活性, 可导致细胞代谢紊乱。LC 以酰化 LC 的形式将短链酰基运送至膜外, 从而维持线粒体内乙酰 CoA/CoA 比值稳定。(3) 将乙酰基和中链酰基运出过氧化物酶体, 并运至其它需要乙酰 CoA 的生物合成部位, 促进蛋白质降解及缬氨酸、赖氨酸和异亮氨酸的  $\alpha$  酮酸氧化。(4) 通过防止铁螯和物形成捕捉自由基, 当初级抗氧化屏障不能完全清除自由基时, LC 可作为长链酰基的载体参与膜的修复, 起到次级抗氧化防御屏障作用。(5) LC 与丙二酸单酰 CoA 联合刺激肝脏生酮过程的启动。LC 缺乏时, 肝脏生酮过程受阻, 可导致代谢紊乱。LC 还能加速乙酰乙酸氧化, 促进酮体的清除和利用。(6) 负反馈调节赖氨酸、蛋氨酸等氨基酸的代谢。线粒体内亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸代谢产生的支链酰基是短链酰基, LC 以酰化 LC 的方式将短链酰基运至膜外, 有利于这些氨基酸的代谢。(7) 促进氨代谢。LC 能刺激脂肪酸氧化, 增加线粒体三磷酸腺苷水平, 促进肝脏合成尿素。LC 通过增加氨与尿素结合促进氨从尿中排出, 降低血氨及颅内氨水平。

3. LC 对肝功能损害的保护作用: 内毒素血症可致肝功能损害, LC 可缓解内毒素血症和保护肝功能。内毒素可通过特异受体介导及非特异膜结合方式作用于库普弗细胞膜, 激活胞内信号系统, 产生肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 等细胞因子, 参与肝功能损害过程。LC 能缓解败血症大鼠的休克状态, 这可能与 LC 降低败血症大鼠血浆 TNF  $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等因子的水平有关<sup>[2]</sup>。Romero-Flacon 等<sup>[3]</sup>报道 1 例丙戊酸钠所致的急性肝功能损害, LC 治疗后肝功能逐渐恢复正常。Demirdag 等<sup>[4]</sup>报道 LC 能显著减轻四氯化碳诱导大鼠的急性肝损害, 降低肝脏丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶水平, 明显减轻肝脏脂肪变性、炎症和坏死程度, 提示 LC 对早期急性肝损害有明显保护作用。

4. LC 与酒精性脂肪性肝病: 乙醇可增加内毒素受体 CD14 和 TNF  $\alpha$  在肝脏库普弗细胞中的表达, 诱导肝脏发生脂肪变性、炎症和坏死。过氧化物酶体增殖物活化  $\alpha$  受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR  $\alpha$ ) 是

作者单位: 200003 上海, 第二军医大学长征医院消化内科  
施健 男, 24 岁, 硕士, 发表论文 7 篇, SCI 收录 1 篇。

通讯作者: 谢渭芬 E-mail: xieweifeng@medmail.com.cn

肝脏脂质代谢重要的调节因子,大量摄入乙醇可抑制 PPAR  $\alpha$  的功能,引起脂质代谢紊乱,诱发酒精性脂肪性肝病<sup>[5]</sup>。有研究发现 LC 能改善由高压氧和慢性乙醇中毒大鼠的肝脏甘油三酯 (TG) 浸润,当和辅酶 Q10 联合应用时疗效更为显著。Bykov 等<sup>[6]</sup>报道给予 LC 的乙醇高糖低脂膳食 Wistar 大鼠肝脏脂肪变性程度评分较对照组低 44%,炎症程度评分低 41%,总病理分级评分低 43%,血浆丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、TNF  $\alpha$  和肝脏 TG、硫巴比妥酸反应产物水平显著低于对照组,细胞色素 P450 2E1 活性与对照组相比差异无统计学意义,但上述指标与单纯高糖低脂膳食的空白对照相比差异均有统计学意义。提示 LC 能显著改善乙醇诱导的肝脏脂肪浸润,但多数指标不能恢复至正常水平。互联网上报道国外 LC 已用于酒精性脂肪性肝病的治疗,但迄今还未见文献报道。

5. LC 与非酒精性脂肪性肝病:多数非酒精性脂肪性肝病伴高脂血症,血脂增高程度与脂肪肝严重程度有一定关联。有研究证实 LC 能减轻高脂膳食兔肝脏脂肪变性程度,降低血浆总胆固醇、TG、极低密度脂蛋白-TG、总蛋白水平。LC 能显著降低动脉粥样硬化大鼠血浆总胆固醇、TG 水平,并提高血浆抗氧化能力。LC 还能显著降低 2 型糖尿病伴高胆固醇血症患者的脂蛋白水平,改善脂质代谢<sup>[7]</sup>。

Perez-Carreras 等<sup>[8]</sup>研究发现非酒精性脂肪性肝炎患者长链乙酰 LC/游离 LC 比值上升,短链乙酰 LC/游离 LC 比值下降,肝细胞线粒体呼吸链复合物活性下降,提示肝细胞线粒体功能受损,且这些复合物的活性与血浆 TNF  $\alpha$  水平、体重指数密切相关。供移植的活体肝在保存时处于冷冻缺血状态,约 30% 会发生脂肪变性致肝功能损伤。Tolba 等<sup>[9]</sup>在 60 ml 活体肝保存液中加入 5 mmol LC,肝细胞渗漏 ALT [(127  $\pm$  22) U/L 与 (423  $\pm$  61) U/L] 和谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GLDH) [(42  $\pm$  7) U/L 与 (542  $\pm$  134) U/L] 明显低于对照组,提示 LC 能减轻再灌注时肝细胞水平和线粒体水平的损害,同时电子显微镜显示肝细胞线粒体形态更接近正常。

约 15% 的全胃肠外营养患者会发生脂肪肝或脂肪性肝炎。有报道 4 例全胃肠外营养伴脂肪肝或脂肪性肝炎患者,静脉滴注 LC 1 g/d,1 个月后血浆游离脂肪酸和 TG 水平、肝脏游离脂肪酸和 TG 水平及肝脏脂肪变性程度均无明显变化。另有报道三甲基乙酸钠诱导的肝脏脂肪变性和酮血症大鼠膳食中补充 LC 后,肝脏脂质沉积和酮血症有所改善,但差异无统计学意义。Nakajima 等<sup>[10]</sup>认为 LC 可能是肝脏脂肪酸  $\beta$  氧化的一个条件限制因素,只有在 LC 缺乏时补充 LC 才可能减轻肝脏的脂质沉积。

6. LC 与病毒性肝炎:慢性病毒性肝炎患者血浆天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、ALT、LC 和 TG 水平显著高于正常人,而血浆总胆固醇、低密度和高密度脂蛋白水平显著低于正常人<sup>[11]</sup>。作者认为患者血浆 LC 水平升高可能与肝细胞受损后细胞内 LC 漏入血液循环有关,这可能影响胆固醇代谢过程中半乙酰基的转运,并改变脂蛋白的组成。

Neri 等<sup>[12]</sup>报道 25 例慢性丙型肝炎患者肌肉注射干扰素  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) 3  $\times$  10<sup>6</sup> U/d,同时口服 LC 2 g/d,对照组 25 例单用 IFN  $\alpha$ 。1、3 个月后治疗组生理疲劳明显改善,而对照组疲劳程度直到 6 个月后才有所改善。杨金龙等<sup>[13]</sup>报道复方卡尼汀

对改善慢性病毒性肝炎患者乏力、纳差、降低血浆 ALT 水平总有效率分别为 93%、100%、92%,均明显高于对照组 (75%、84%、70%);6 个月后 LC 组 ALT 复常率为 83%,明显高于对照组 (54%)。许蓓等<sup>[14]</sup>报道复方卡尼汀对改善慢性病毒性肝炎患者乏力、纳差等临床症状效率为 70%,明显高于对照组 (30%),血浆 ALT 及总胆固醇水平较对照组明显降低。

7. LC 与肝硬化:Selimoglu 等<sup>[15]</sup>研究发现儿童肝硬化患者血浆平均 LC 水平明显低于正常人,肝豆状核变性引起的肝硬化更为显著。实验研究发现继发性胆汁性肝硬化大鼠 LC 合成明显少于正常大鼠,这可能是肝硬化时血浆 LC 水平降低的原因。但也有相反报道,曾有研究发现肝硬化患者血浆总 LC、游离 LC、短链和长链乙酰 LC 水平均明显高于正常人,酒精性肝硬化患者更为显著。血浆 LC 水平与肝脏 LC 水平不直接相关,血浆 LC 水平低于肝脏 LC 水平,慢性肝病患者血浆 LC 水平与白蛋白、TG、 $\gamma$  谷氨酰胺转氨酶水平相关。肝硬化患者补充 LC 可提高血浆白蛋白水平和肝脏 LC 水平,通过增加对肝细胞供能,促进肝细胞再生。Pugliese 等<sup>[16]</sup>研究发现 LC 能显著降低肝硬化患者的心率、心脏指数、肺动脉压和肝静脉压梯度,并发现每次心搏量与 Pugh 评分高度相关,提示患者血液循环高动力状态和门静脉高压得到缓解。

8. LC 与肝性脑病:Da Vanzo 等<sup>[17]</sup>报道 1 例患慢性丙型肝炎的长期血液透析患者血氨水平高达 189 mmol/L,神志不清。经补充维生素、乳果糖和进行血液透析后,患者未见好转反而陷入昏迷。检测发现患者血浆 LC 水平显著下降,给予静脉注射 LC 2 g,3 h 后患者精神状态恢复正常。研究发现给高血氨症大鼠补充乙酰 LC 后,肝细胞线粒体膜表面蛋白和线粒体内蛋白数量明显增加,提示乙酰 LC 对肝细胞线粒体膜蛋白和膜内蛋白有调节作用<sup>[18]</sup>。许多实验研究已经证实,补充 LC 能有效降低血氨水平和颅内氨水平。Therrien 等<sup>[19]</sup>给门静脉分流大鼠静脉注射 LC 16 mmol/kg,1 h 后静脉注射醋酸铵 8.5 mmol/kg,存活率达 100%,而对照组仅为 5%,LC 组昏迷前期和昏迷期脑脊液氨水平有所下降,对照组则明显上升。Malaguarnera 等<sup>[20]</sup>报道 60 例肝硬化伴肝性脑病患者口服 LC 4 g/d,30 d 后血氨水平较安慰剂对照组降低,临床症状亦明显好转,60 d 后差异更加明显。

综上所述,LC 能有效治疗病毒性肝炎、肝硬化、肝性脑病,改善肝功能,但治疗脂肪肝还处于探索阶段。随着研究的不断深入,LC 对肝病的治疗作用将得到进一步揭示。目前临床研究还未发现 LC 有明显不良反应,偶有轻度胃肠道不适和氨基转移酶升高,停药即可恢复。LC 的适应证、疗程、剂量等还需进一步临床验证。

## 参 考 文 献

- 1 Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. Clin Pharmacokinet, 2003, 42: 941-967.
- 2 Winter BK, Fiskum G, Gallo LL. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. Br J Cancer, 1995, 72: 1173-1179.
- 3 Romero-Falcon A, de la Santa-Belda E, Garcia-Contreras R, et al. A case of valproate-associated hepatotoxicity treated with L-carnitine.

- Eur J Intern Med, 2003, 14: 338-340.
- 4 Demirdag K, Bahcecioglu IH, Ozercan IH, et al. Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19: 333-338.
  - 5 Fischer M, You M, Matsumoto M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonist treatment reverses PPARalpha dysfunction and abnormalities in hepatic lipid metabolism in ethanol-fed mice. *J Biol Chem*, 2003, 278: 27997-28004.
  - 6 Bykov I, Jarvelainen H, Lindros K. L-carnitine alleviates alcohol-induced liver damage in rats: role of tumour necrosis factor-alpha. *Alcohol Alcohol*, 2003, 38: 400-406.
  - 7 Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 2003, 25: 1429-1439.
  - 8 Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2003, 38: 999-1007.
  - 9 Tolba RH, Putz U, Decker D, et al. L-carnitine ameliorates abnormal vulnerability of steatotic rat livers to cold ischemic preservation. *Transplantation*, 2003, 76: 1681-1686.
  - 10 Nakajima T, Horiuchi M, Yamanaka H, et al. The effect of carnitine on ketogenesis in perfused livers from juvenile visceral steatosis mice with systemic carnitine deficiency. *Pediatr Res*, 1997, 42: 108-113.
  - 11 Eskandari GH, Kandemir O, Polat G, et al. Serum L-carnitine levels and lipoprotein compositions in chronic viral hepatitis patients. *Clin Biochem*, 2001, 34: 431-433.
  - 12 Neri S, Pistone G, Saraceno B, et al. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology*, 2003, 47: 94-97.
  - 13 Yang JL, Xia ZY, You LY, et al. Compound carnitine in treating chronic viral hepatitis. *Zhongguo Xinyao Yu Linchuang Zazhi*, 2001, 20: 125-126.  
杨金龙, 夏子禹, 游龙英, 等. 复方卡尼汀治疗慢性病毒性肝炎. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20: 125-126.
  - 14 Xu B, Deng L, Cai YM, et al. Effect of compound carnitine injection in treating viral hepatitis. *Zhongguo Xinyao Yu Linchuang Zazhi*, 1999, 18: 296-298.  
许蓓, 邓琳, 蔡伊梅, 等. 复方卡尼汀注射液治疗病毒性肝炎. *中国新药与临床杂志*, 1999, 18: 296-298.
  - 15 Selimoglu MA, Aydogdu S, Yagci RV, et al. Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatr Int*, 2001, 43: 391-395.
  - 16 Pugliese D, Sabba C, Ettorre G, et al. Acute systemic and splanchnic haemodynamic effects of L-carnitine in patients with cirrhosis. *Drugs Exp Clin Res*, 1992, 18: 147-153.
  - 17 Da Vanzo WJ, Ullian ME. L-carnitine administration reverses acute mental status changes in a chronic hemodialysis patient with hepatitis C infection. *Clin Nephrol*, 2002, 57: 402-405.
  - 18 Benzerrouk R, Qureshi IA. Hepatic mitochondrial proteins in congenitally hyperammonemic spf mice: effect of acetyl-L-carnitine. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65: 495-500.
  - 19 Therrien G, Rose C, Butterworth J, et al. Protective effect of L-carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portacaval shunted rat. *Hepatology*, 1997, 25: 551-556.
  - 20 Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M, et al. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. *Dig Dis*, 2003, 21: 271-275.

(收稿日期: 2004-04-22)

(本文编辑: 朱红梅)

## 2005 年全国肝病学术会议暨研修班

由中华医学会继续教育部、中华医学会电子音像出版社培训部主办的“2005 年全国肝病学术会议暨研修班”将于 2005 年 9 月 2 日至 7 日在北戴河举办, 参加会议的代表将获中华医学会 I 类继续教育学分 10 分。

1. 主要授课专家: 成军、魏来、贾继东、任红、傅希贤、田庚善、徐小元、张玲霞、郭利民、郎振为、胡大荣等。
2. 授课内容: 慢性丙型肝炎与代谢综合征、乙型肝炎全国诊疗指南解读、自身免疫性肝病、肝肺综合征、丙型肝炎全国诊疗指南解读、病毒性肝炎的治疗进展、肝炎肝硬化并发上消化道出血的处理原则、乙型肝炎的抗病毒治疗、人工肝与终末期肝病的治疗、酒精性肝病及非酒精性肝病病理形态特点、干细胞在肝病中的治疗新进展等、脂肪肝等。

3. 会议筹备处: 北京东四西大街 42 号中华医学会老楼 2 单元 501 室。邮编: 100710。电话: (010) 65127552-5251; (010) 81903448; 13651275853; 电话/传真: (010) 65127552-5242; 联系人: 曹继霞。E-mail: jixiacao@yahoo.com.cn.

欢迎广大肝病科医师及相关人员积极参加, 也希望相关厂家赞助支持。