

[文章编号] 1007-7669(2012)06-0336-05

左卡尼汀纠治化疗所致儿童肝功能损害

袁晓军^a, 吴晔明^b, 张勤^a, 盛琦^a, 韩连书^c, 顾龙君^a

(上海交通大学医学院附属新华医院 a. 儿童血液/肿瘤科, b. 小儿外科, c. 儿童内分泌科, 上海 200092)

[关键词] 左卡尼汀; 药物疗法; 肝功能试验

[摘要] 目的 探讨化疗导致的肝功能损害与体内左卡尼汀水平之间的相关性, 观察左卡尼汀纠治化疗所致儿童肝功能损害的临床疗效。方法 60例既往肝功能损害恶性肿瘤患儿采用随机数字法随机分为对照组和治疗组(各30例), 对照组静脉给予甘草酸二铵注射液 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 加入5%葡萄糖注射液 100 mL 中滴注, 治疗组轻度肝损者仅给予左卡尼汀口服液 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (10 d), 中、重度肝损者同时静脉给予甘草酸二铵注射液, 两组均为每日给药1次。采用串联质谱法测定血浆酯酰肉碱谱和血液游离氨基酸水平。并在治疗 d 6 和 d 11, 复查血浆左卡尼汀浓度和肝功能。结果 治疗组轻度肝功能损害患儿口服左卡尼汀与对照的疗效相似, 而治疗组中度和重度肝损患儿联合应用左卡尼汀与甘草酸二铵治疗后肝功能恢复明显快于对照组 ($P = 0.0204$)。治疗组的血浆游离肉碱和丙酰肉碱浓度明显高于对照组 [$(44.20 \pm 18.59) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. $(30.22 \pm 10.34) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P = 0.047$, $(2.73 \pm 1.67) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs. $(1.88 \pm 0.59) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P = 0.001$], 治疗组的乙酰肉碱水平高于对照组, 但差异无统计学意义 ($P = 0.061$)。氨基酸谱测定分析显示: 肿瘤患儿的精氨酸水平明显低于正常儿童, 尤其是化疗后出现肝功能损害时下降更显著 ($P = 0.0431$), 予以干预保肝治疗后, 随着肝功能恢复精氨酸水平明显升高 ($P = 0.0017$)。化疗后肝功能损害的患儿, 丙氨酸转氨酶水平与血浆游离肉碱水平之间存在明显的负相关性 ($r_1 = -0.7248$), 乙酰肉碱浓度亦随着肝功能损害的加重逐渐下降 ($r_2 = -0.6517$)。结论 本研究提示恶性肿瘤患儿化疗后肝功能损害与血浆酯酰肉碱低水平密切相关。给予左卡尼汀治疗可减轻化疗患儿的肝功能损害、加速肝功能的恢复。

[中图分类号] R979.9 [文献标志码] A

Effects of levocarnitine on chemotherapy-induced hepatic injury

YUAN Xiao-Jun^a, WU Ye-ming^b, ZHANG Qin^a, SHENG Qi^a, HAN Lian-shu^c, GU Long-jun^a

(a. Department of Pediatric Hematology/Oncology, b. Department of Pediatric Surgery, c. Department of Pediatric Endocrinology, Xinhua Hospital Affiliated Shanghai Jiaotong University School of Medicine, SHANGHAI 200092, China)

[KEY WORDS] levocarnitine; drug therapy; liver function test

[ABSTRACT] AIM To investigate the correlation between chemotherapy-induced hepatic injury and the level of levocarnitine, and observe the clinical effect of levocarnitine in the treatment of hepatic injury.

[收稿日期] 2012-04-11 [接受日期] 2012-05-17

[作者简介] 袁晓军 (1968—), 女, 河南南乐人, 副主任医师, 医学博士, 主要从事儿童血液/肿瘤疾病的基础及临床研究, E-mail: xhjyuan@hotmail.com

[责任作者] 袁晓军

METHODS Tandem mass spectrometry method was developed for the determination of acylcarnitine and free amino acid in plasma in 60 children with malignancy, which were randomly divided into control group and treatment group (30 in each). Patients in control group were intra-venously administered with diammonium glycyrrhizinate $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, and patients in trial group were treated with levocarnitine $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ orally and diammonium glycyrrhizinate $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ intravenously for 10 days. Plasma concentration of levocarnitine was determined and hepatic function was assessed. **RESULTS** Patients with mild hepatic injury in trial group and control group had similar therapeutic effectiveness. In patients with moderate and severe hepatic injury, combination of levocarnitine and diammonium glycyrrhizinate was more effective than the single use of diammonium glycyrrhizinate ($P = 0.0204$). Free carnitine and propionyl carnitine concentration in plasma of trial group were higher than those of control group [(44.20 ± 18.59) vs. $(30.22 \pm 10.34) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P = 0.047$, (2.73 ± 1.67) vs. $(1.88 \pm 0.59) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P = 0.001$]. There was no significant difference in acetylcarnitine concentration between the two groups ($P = 0.061$). Spectral analysis of amino acid showed that arginine level of children with malignancy was significantly lower than that of normal children, especially after chemotherapy. There was significant negative correlation ($r_1 = -0.7248$) between glutamic-pyruvic transaminase and acylcarnitine in children with hepatic injury after chemotherapy, and acetylcarnitine concentration decreased gradually with the increase of hepatic injury ($r_2 = -0.6517$). **CONCLUSION** Chemotherapy-induced hepatic injury is correlated with low plasma level of levocarnitine in children with malignancy. Levocarnitine could reduce chemotherapy-induced hepatic injury and promote the recovery of hepatic function.

左卡尼汀 (*L*-carnitine, LC) 又称左旋肉碱, 主要功能是参与人体内脂肪酸的氧化供能。肝脏既是人体合成内源性左卡尼汀的主要部位, 也是大多数药物代谢的主要场所。目前恶性肿瘤已成为危害儿童健康的严重疾病, 与成人不同的是, 大部分儿童肿瘤的预后相对较好, 但由于发病时患儿体内肿瘤负荷很高, 对化疗的耐受性相对较差, 肝功能损害的发生率亦较高, 严重者可导致化疗中断, 阻碍了恶性肿瘤儿童长期无病生存率的进一步提高。研究表明^[1]左卡尼汀是一种线粒体保护剂, 具有良好的抗氧化作用, 可有效清除自由基。外源性左卡尼汀已被用于治疗慢性肾病^[2]、心脑血管疾病^[3]、神经系统疾病^[4]、内分泌疾病^[5]以及急性肝损害和慢性肝病等^[6,7], 但迄今国内外尚无对左卡尼汀纠正化疗所致肝功能损害的研究报道。本研究拟对接受化疗的肿瘤儿童在化疗前后分别检测其体内左卡尼汀水平, 对肝功能损害同时伴有左卡尼汀血浓度降低者进行左卡尼汀干预治疗, 以观察左卡尼汀纠正化疗所致肝功能损害的临床疗效, 为该药的进一步开发应用提供依据。

资料和方法

临床资料 60例既往出现肝功能损害患儿为2008

年10月—2009年10月期间在上海交通大学医学院附属新华医院儿童血液/肿瘤科诊断并接受化疗的恶性肿瘤儿童, 包括急性白血病27例(急性淋巴细胞白血病23例、急性髓细胞白血病4例), 各类实体肿瘤33例(神经母细胞瘤11例、肾母细胞瘤10例、肝母细胞瘤和横纹肌肉瘤各5例、卵黄囊瘤2例), 男性39例, 女性21例, 中位年龄6岁。急性白血病儿童均按照MICM(骨髓形态学、免疫分型、染色体、融合基因)予以诊断分型, 分别纳入ALL-2005方案和AML-XH-99方案予以化疗; 各类实体肿瘤则经肿块活检或手术切除病理证实后, 分别纳入不同的标准化治疗方案予以化疗。化疗前所有肿瘤患儿肝功能均在正常范围, 根据疾病的不同诊断及分期分别予以相应的化疗方案, 化疗结束后5d左右同步复查肝功能、酯酰肉碱谱和血液游离氨基酸水平。根据丙氨酸转氨酶(ALT)升高水平将肝功能损害分为轻度、中度和重度3级, ALT升高在正常检测范围3倍以内者为轻度, 3~5倍之间者为中度, 大于5倍或同时伴有血清胆红素升高者为重度。

本研究同期对于在我院门诊做健康体检的1068例正常儿童(男性615例, 女性453例, 中位年龄5.3岁)进行了酯酰肉碱谱和血液游离氨基酸水平检测, 以确定健康儿童相应的正常值范围。

试验方法 样本采集及分组: 所有患儿在化疗前及化疗一个疗程后, 在检测肝功能的同时分别将2滴余血滴入专用干滤纸片, 存放于 -20°C 待测, 使用左旋门冬酰胺酶治疗的患儿同步测定血氨水平; 对既往出现肝功能损害者60例采用随机数字法随机分为治疗组和对照组(各为30例), 2组病例的一般资料差异无统计学意义。治疗组轻度肝损者仅给予左卡尼汀口服液(商品名: 东维力, 东北制药总厂生产, $1\text{g}:10\text{mL}$) $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (10 d), 每日最大量不超过3 g, 中、重度肝损者同时静脉给予甘草酸二铵注射液(商品名: 甘利欣, 江苏正大天晴药业股份有限公司生产, $50\text{mg}:10\text{mL}$) $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 加入5%葡萄糖注射液100 mL中静脉滴注。对照组单用甘草酸二铵注射液, 剂量同上。2组均为每日给药1次。在治疗d6及完成干预治疗(d11)后复查肝功能并同时复测酯酰肉碱谱和血液游离氨基酸水平。

血浆左卡尼汀测定

1 试剂、仪器与同位素内标 甲醇、正丁醇、乙酰氯、乙腈、高纯氮气纯度均为高效液相色谱级, 盐酸正丁醇($3\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)由正丁醇和乙酰氯按9:1(V/V)配制。串联质谱仪(MS/MS, API2000, 美国生物应用系统公司)。同位素内标及浓度: 酰基肉碱内标共8种, 均购自美国 Cambridge Isotope Labs, 用甲醇将内标稀释为工作液, 4°C 保存, 1 mo内用完。

2 样品处理及检测 将3 mm干血滤纸片置于96孔聚丙烯板中, 每孔加入含内标甲醇100 μL , 室温放置20 min, 萃取血片中的酯酰肉碱, 然后将萃取液离心至另一个96孔聚丙烯板, 55°C 加热吹干, 再加入 $3\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸正丁醇60 μL , Teflon膜覆盖, 置 65°C 恒温箱内15 min, 随后 55°C 加热吹干, 再加入80%乙腈100 μL , 铝膜覆盖, 即可上样检测。每个患儿的酯酰肉碱谱和血液游离氨基酸水平样本均设置复孔测定2次取平均值。

资料分析 定量分析是由计算机软件(ChemView b5, 美国生物应用系统公司)根据各种丁酯化酰基肉碱及其同位素内标的离子峰强度, 由已知浓度的内标, 自动计算出所测样品中酰基肉碱的浓度。

统计学分析 采用SPSS11.0统计软件进行数据处理, 每组数据均以均数 \pm 标准差和百分率表示, 方差齐性检验、 t 检验及 χ^2 检验分析组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

化疗前后的肝功能变化 化疗后治疗组肝功能损害发生率为67% (20/30), 对照组为60% (18/30), 2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。在左卡尼汀治疗d6及完成干预治疗后(d11)复查肝功能变化, 结果显示: 治疗组轻度肝功能损害组患儿口服左卡尼汀与对照组静脉注射甘草酸二铵无显著差异($P > 0.05$); 而中度和重度肝损患儿, 在左卡尼汀治疗d6联合用药的肝功能恢复明显快于对照组(P 均为0.020 4), 治疗d11, 联合治疗组与对照组比较无统计学差异($P = 0.054$), 见表1。因病例数较少, 未做联合用药组及对照组各组内的比较。

表1 不同干预措施后肿瘤患儿肝损害发生率的比较 %

组别	轻度肝损			中度肝损			重度肝损		
	d0	d6	d11	d0	d6	d11	d0	d6	d11
对照	23.3	13.3	0	20	16.7	0	16.7	16.7	10.0
治疗	20 ^a	13.3 ^a	0 ^a	20 ^a	6.7 ^b	0 ^a	26.7 ^b	6.7 ^b	3.3 ^a

注: d0: 未干预治疗, d6: 干预治疗第6天, d11: 干预治疗结束后第1天。经 χ^2 检验: ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$

血浆肉碱测定结果 我们测定的1 068例正常儿童的血浆游离肉碱、乙酰肉碱和丙酰肉碱分别为 26.08 ± 8.63 (10 ~ 60)、 13.36 ± 4.88 (6 ~ 30)、 1.98 ± 0.97 (0.5 ~ 4.0) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肿瘤患儿在化疗前、化疗后肝损时以及给予干预治疗后的血浆酯酰肉碱谱, 发现虽然化疗后肝损时的血浆游离肉碱水平较化疗前下降, 但血浆游离肉碱、乙酰肉碱和丙酰肉碱水平在治疗组、对照组和正常儿童之间两两比较的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。在干预治疗d6, 随着肝功能的好转, 治疗组的血浆游离肉碱明显高于对照组($P = 0.047$)和正常儿童($P < 0.001$), 治疗组的乙酰肉碱水平亦高于对照组($P = 0.061$)和正常儿童($P < 0.001$), 血浆丙酰肉碱的两两比较显示: 治疗组明显高于对照组($P = 0.001$)和正常儿童($P < 0.001$)、而对对照组和正常儿童之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

肝功能损害与血浆游离肉碱水平之间的相关性 化疗后肝功能损害的患儿, 随着丙氨酸转氨酶的升高($75 \sim 1\,432\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), 其血浆游离肉碱水平逐渐降低($41.14 \sim 6.24\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 两者之间存在明显的负相关性($r_1 = -0.724\,8$) (见图1), 乙酰肉碱浓度亦随着肝功能损害的加重逐渐下降($r_2 = -0.651\,7$), 而

表2 不同干预状态下肿瘤患儿的血浆肉碱水平比较

组别	n	时间	$\bar{x} \pm s, \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		
			游离肉碱	乙酰肉碱	丙酰肉碱
对照	30	化疗前	28.35 ± 11.96 ^a	11.24 ± 5.82 ^a	1.19 ± 0.27 ^a
	18	化疗后肝损	23.02 ± 5.98 ^b	9.37 ± 4.79 ^b	1.02 ± 0.58 ^b
	18	干预治疗后	32.22 ± 10.34 ^c	14.93 ± 5.03 ^c	1.88 ± 0.59 ^c
治疗	30	化疗前	29.06 ± 6.41 ^{ad}	7.06 ± 2.11 ^{ad}	1.02 ± 0.55 ^{ad}
	20	化疗后肝损	22.63 ± 8.66 ^{ad}	8.42 ± 4.29 ^{ad}	1.08 ± 0.63 ^{ad}
	20	干预治疗后	44.20 ± 18.59 ^{ef}	18.25 ± 8.71 ^{ef}	2.73 ± 1.67 ^{ef}
正常儿童	1 068		26.08 ± 8.63	13.36 ± 4.88	1.98 ± 0.97

经 *t* 检验及方差分析, 治疗组与对照组比较, ^a*P* > 0.05, ^c*P* < 0.01; 治疗组与正常儿童比较, ^a*P* > 0.05, ^c*P* < 0.01; 对照组与正常儿童比较, ^a*P* > 0.05

丙酰肉碱的血浆水平与肝功能损害之间不存在明显的相关性。

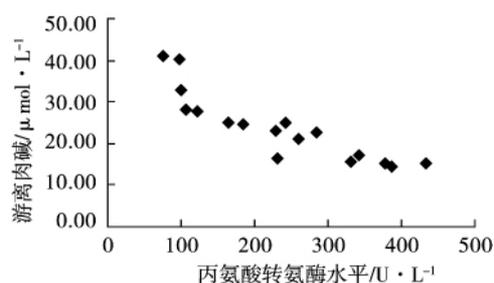


图1 肝功能损害与血浆游离肉碱水平之间的相关性

氨基酸谱测定分析 正常儿童的血浆精氨酸水平为 11.10 ± 3.57 ($1.5 \sim 25$) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、瓜氨酸 14.61 ± 5.04 ($7 \sim 35$) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、鸟氨酸 29.78 ± 11.51 ($15 \sim 80$) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而肿瘤患儿的精氨酸水平明显低于正常儿童, 尤其是化疗后出现肝功能损害时下降更明显。予以干预保肝治疗后, 精氨酸水平有所恢复 (见表3)。联合用药患儿化疗前与化疗后肝功能正常时精氨酸水平无明显改变, 但化疗后出现肝损时精氨酸水平明显低于化疗前 ($P = 0.0431$), 给予左卡尼汀治疗后, 随着肝功能的好转精氨酸水平升至 $(8.06 \pm 4.30) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 明显高于化疗后肝损时 ($P = 0.0017$)。对照组患儿化疗后精氨酸水平低于化疗前, 但差异无统计学意义 ($P = 0.3261$), 予以甘草酸二铵治疗后精氨酸恢复接近化疗前水平, 但与肝损时比较无统计学差异 ($P = 0.3546$)。比较治疗组、对照组患儿与正常儿童之间的瓜氨酸和鸟氨酸水平, 发现各组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

血氨水平与肉碱及氨基酸水平变化 对于进行左旋门冬酰胺酶化疗的23例急性淋巴细胞白血病患者, 在测定其肝功能、酯酰肉碱和氨基酸谱的同

表3 不同状态下肿瘤患儿的血浆氨基酸水平比较

组别	n	时间	$\bar{x} \pm s, \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$		
			精氨酸	瓜氨酸	鸟氨酸
对照	30	化疗前	6.88 ± 3.84	11.32 ± 3.50	28.64 ± 12.65
	18	化疗后肝损	5.30 ± 2.43 ^d	12.21 ± 4.95 ^d	24.74 ± 9.05 ^d
	18	干预治疗后	6.42 ± 2.13 ^{bc}	11.24 ± 3.77 ^{bc}	28.98 ± 15.28 ^{bc}
治疗	30	化疗前	5.47 ± 2.36 ^a	10.15 ± 2.66 ^a	27.59 ± 11.70 ^a
	20	化疗后肝损	3.02 ± 1.43 ^f	10.84 ± 6.11 ^{ad}	22.12 ± 9.32 ^{ad}
	20	干预治疗后	8.06 ± 4.30 ^{ab}	10.54 ± 2.78 ^{abc}	26.58 ± 12.17 ^{abc}

经 *t* 检验: 与对照组同时间比较, ^a*P* > 0.05, ^c*P* < 0.01, 与化疗前比较, ^a*P* > 0.05, ^c*P* < 0.01, 与化疗后肝损比较, ^d*P* > 0.05, ^f*P* < 0.01

时, 亦同步检测了血氨水平的变化。本研究发现9例白血病儿童发生肝功能损害时伴有血氨水平升高 ($110 \sim 379 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 其游离肉碱 (15.89 ± 3.38) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、乙酰肉碱 (5.14 ± 1.46) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、丙酰肉碱 (0.59 ± 0.31) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、精氨酸 (2.79 ± 2.30) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、瓜氨酸 (8.21 ± 1.53) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和鸟氨酸 (20.69 ± 1.50) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平不同程度下降, 予以补充左卡尼汀后, 血氨水平均恢复至正常范围, 同时游离肉碱水平 (27.98 ± 6.36) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 明显高于肝损时 ($P = 0.04$), 但乙酰肉碱、丙酰肉碱、精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸的升高水平与肝损时无统计学差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

卡尼汀又称肉碱或肉毒碱, 是由两位俄国科学家于1905年在肌肉提取物中首次发现。分为左旋和右旋两种形式, 通常只有左旋物具有生物活性。具有多种重要的生理作用, 其主要功能是促进脂类代谢。

人体所需的左卡尼汀75%靠外源性摄入, 而25%在体内由肝脏和肾脏合成。入血后的左卡尼汀以游离和酰基化形式存在于血浆或组织中。左卡尼汀是儿童期生长发育的条件必需营养素, 但婴幼儿合成左卡尼汀的能力仅为成人10%~30%, 加之生长发育迅速, 对左卡尼汀的生理需要量高, 因此儿童较成年人更容易出现左卡尼汀缺乏症。LAURENCE等^[8]报道健康人的游离肉碱、乙酰肉碱和丙酰肉碱平均血浆浓度分别为50、6和1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 本研究中正常健康儿童的游离肉碱、乙酰肉碱和丙酰肉碱平均血浆浓度均比国外报道结果低, 分析可能与中国人的饮食习惯有关。

肝脏是体内卡尼汀合成最主要的部位, 肝脏功能的损害将直接影响体内卡尼汀的合成和转运、

进而导致肝脏能量代谢的紊乱和肝脏功能的异常。肿瘤儿童化疗后普遍存在食欲下降, 或伴有恶心呕吐、腹泻等症状, 严重干扰了左卡尼汀的摄入和吸收。同时, 化疗后肝功能损害则使得内源性合成左卡尼汀大大减少, 进而加重了肝损程度。肝细胞内含有多种酶, 当各种因素引起肝细胞变性、坏死时, 可导致血清中的 ALT 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 浓度增加。已有多项研究表明: ALT、AST 升高水平与肝细胞损伤程度成粗略平行关系, 而 ALT 和 AST 的高低与肝内线粒体破坏的程度也有着密切的关系。本研究中随着 ALT 的升高 ($75 \sim 1\,432 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$), 其血浆游离肉碱水平 ($41.14 \sim 6.24 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 逐渐降低, 两者之间存在明显的负相关性, 而乙酰肉碱浓度亦随着肝功能损害的加重逐渐下降, 由此证实了当化疗药物所导致的肝损发生时, 肝酶 ALT 测值的高低与血浆肉碱的浓度呈明显的负相关性。

本研究还显示中度和重度肝损患儿联合应用左卡尼汀与甘草酸二铵的肝功能恢复明显快于单用甘草酸二铵组, 提示化疗后肝损时干预补充左卡尼汀对于肝功能的恢复具有积极的临床意义。药物引起的肝功能异常通常在用药与肝损害发生之间具有明显的时间间隔, 本研究发现化疗后 1 wk 肝损害的发生率最高, 提示化疗后应及时复查肝功能, 并给予积极的应对措施, 建议对于既往化疗中出现严重肝功能损害的患儿在化疗同时给予保肝治疗, 以避免反复多次肝损害而导致的肝纤维化。

正常血清氨水平应小于 $35 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 多余的氨在肝脏中通过尿素循环达到解毒目的。由于此代谢过程需消耗大量肉碱, 如肝功能损害则可影响尿素循环过程, 导致血氨升高。本研究中联合治疗组有 4 例患儿血氨 $> 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 临床上伴有思睡、精神萎靡或亢奋, 补充左卡尼汀后, 随着肝功能的恢复其精神神经症状得到明显改善。提示左卡尼汀除对脂质代谢的调节作用外, 还能增加氨与尿素的结合, 促进氨由尿中排泄, 解除氨的毒性。

药物诱导的肝毒性是临床工作中常常面临的一个棘手问题。目前对于肝毒性的临床前期试验研究体系还不完善, 儿童期药物诱导的肝毒性并

未引起足够的重视, 同样的药物和剂量在儿童和成人之间可引起完全不同的毒性反应^[9]。近年来, 科学家们已证实中心脂肪沉积在药物性肝损中占了很重要的地位, 特别是当出现线粒体功能不全、氧化应激、CYP2E1 表达增加或某些药物影响脂肪酸代谢和贮运时均可诱发肝损。本研究中的患儿在化疗药物应用的过程中, 很可能抑制了脂肪酸线粒体氧化反应、干扰了肝内蛋白质的合成, 使肝脏分泌三酰甘油受损、肝脏脂质输出受损继而造成肝脏功能的损害。因此有必要针对化疗药物诱导的肝损害机制进行临床与基础两方面的深入研究。

[参考文献]

- [1] OYANAGI E, YANO H, KATO Y, *et al.* L-carnitine suppresses oleic acid-induced membrane permeability transition of mitochondria[J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(7): 778-786.
- [2] YE J, LI J, YU Y, *et al.* L-carnitine attenuates oxidant injury in HK-2 cells via ROS-mitochondria pathway[J]. *Regul Pept*, 2010, 161(1-3): 58-66.
- [3] NAJAFI M, JAVIDNIA A, GHORBANI-HAGHJO A, *et al.* Pharmacological preconditioning with L-carnitine: relevance to myocardial hemodynamic function and glycogen and lactate content[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2010, 23(3): 250-255.
- [4] PATEL SP, SULLIVAN PG, LYTTLE TS, *et al.* Acetyl-L-carnitine ameliorates mitochondrial dysfunction following contusion spinal cord injury[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(1): 291-301.
- [5] BENVENGA S, LAPA D, CANAVO S, *et al.* Successive thyroid storms treated with L-carnitine and low doses of methimazole[J]. *Am J Med*, 2003, 115(5): 417-418.
- [6] LHEUREUX PE, HANTSON P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009, 47(2): 101-111.
- [7] YAPAR K, KART A, KARAPEHLIVAN M, *et al.* Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2007, 59(2): 121-128.
- [8] LAURENCE V, MICHAEL D, JURG S, *et al.* Effect of L-carnitine on the kinetics of carnitine, acylcarnitines and butyrobetaine in long-term haemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(2): 450-458.
- [9] BISSELL DM, GORES GJ, LASKIN DL, *et al.* Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems[J]. *Hematology*, 2001, 33(4): 1009-1013.