

# 左-卡尼汀对缺血心肌的保护作用

姚丽红 综述 陆红 审校

(辽宁医学院附属第一医院心内科, 辽宁 锦州 121001)

## L-carnitine and Ischemic Myocardial Protection

YAO Lihong LU Hong

(Department of Cardiology The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College Jinzhou 121001 China)

文章编号: 1004-3934(2010)05-0763-04

中图分类号: R541.8

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2010.05.038

**摘要:** 左-卡尼汀又名肉碱, 是脂肪酸进行 $\beta$ -氧化必不可少的载体。正常情况下, 心肌能量总需量的60%~90%由游离脂肪酸进行 $\beta$ -氧化所提供。心肌细胞缺血缺氧时, 氧化磷酸化功能下降, 内源性左-卡尼汀合成障碍, 引起心肌的一系列代谢改变。近年来研究认为左-卡尼汀通过不同的机制对缺血心肌具有保护作用。

**关键词:** 左-卡尼汀; 心肌代谢; 心肌缺血; 保护

**Abstract:** L-carnitine, also known as novain, carries fatty acids from the cytosol to the mitochondria during lipid breakdown. Under normal circumstances, 60%~90% of total amount of cardiac energy that need to be measured provided by leave fatty acids carrying on  $\beta$ -oxidize. When myocardial cell lacked blood anoxia, oxidize phosphoric acid function is descending and inside source L-carnitine synthesis has obstacles. It causes a series of metabolism change of myocardium. Recent studies suggest that L-carnitine has a protective effect during myocardial ischemia.

**Key words:** L-carnitine; myocardial metabolism; myocardial ischemia; protection

多种心脏疾病或机体其他疾病均可引起心肌缺血, 缺血心肌的治疗一直是人们关注的热点问题。传统的治疗, 通常从改善血流动力学途径考虑, 如用硝酸酯、钙拮抗剂改善心脏供血, 或用 $\beta$ 受体阻滞剂减少心肌细胞耗氧量。这种从血流动力学途径治疗的方法虽然有效, 但并不尽善尽美。因为心脏不仅是一个“泵”, 它还是一个代谢器官。于是有人另辟蹊径, 从优化心脏代谢途径入手, 治疗缺血性心脏病, 也取得了良效。左-卡尼汀就是能够优化缺血心肌代谢的代表药物。近年来研究发现, 左-卡尼汀能够改善缺血心肌的能量代谢, 有效改善心功能, 抑制细胞凋亡, 缓解氧化应激, 在各种类型的缺血性心肌病的治疗方面有着广阔的应用前景。

### 1 左-卡尼汀与心肌代谢

#### 1.1 左-卡尼汀概述

左-卡尼汀又名肉碱, 其化学结构式为  $L\beta$ -羟- $\gamma$ -三甲氨基丁酸。卡尼汀是在1905年由俄国的两名科学家 Gulewitsch 和 Krimberg 从牛肉渍中发现的, 是哺乳动物体内能自身合成且具有多种生理活性的物质。主要在肝脏、肾脏和脑组织中合成, 经血液循环到其他组织, 由肾脏排泄。人体每天合成卡尼汀 98% 存在于

心脏和骨骼肌, 但在心脏和骨骼肌却不能合成, 0.6% 存在于细胞外液中。卡尼汀有三种异构体: L-卡尼汀、D-卡尼汀和 DL-卡尼汀。其中 L-卡尼汀有代谢活性, 其主要功能是促进脂类代谢, 运载长链脂酰辅酶 A 通过线粒体内膜进入线粒体基质进行 $\beta$ -氧化, 是脂肪酸进行 $\beta$ -氧化必不可少的载体; 运载小链脂肪酸出线粒体, 让线粒体内部运作更有效。心肌组织与血浆中的左-卡尼汀进行着快速的交换, 在人体合成原料不足, 合成功能受损或丢失过多时, 会出现对外源性卡尼汀的依赖。当体内卡尼汀相对缺乏时, 吸收量在某种程度上增加, 但心肌吸收卡尼汀缓慢, 并需要转运蛋白的参与, 详细机制还不清楚, 心肌细胞卡尼汀含量会下降, 可致心肌细胞能量代谢障碍。

#### 1.2 正常心肌的代谢

正常情况下, 心肌能量代谢最重要的方式是有氧代谢。心肌的各种耗能过程均利用三磷酸腺苷 (ATP) 供能, 能量总需量的 60%~90% 由游离脂肪酸 (FFA) 进行 $\beta$ -氧化所提供。此外还有葡萄糖和乳酸, 经过有氧氧化产生丙酮酸进入线粒体而参与三羧酸循环, 彻底分解成二氧化碳和水, 并产生 ATP。脂肪酸进行氧化前必须活化, 活化是在胞液中进行的, 而催化脂肪酸

氧化的酶系存在于线粒体的基质内,因此活化的酯酰辅酶 A 必须进入线粒体才能代谢。实验证明,长链酯酰辅酶 A 不能直接透过线粒体内膜。它进入线粒体的过程需要肉碱的参与。与骨骼肌相比,心肌的糖原储备低,耗氧多,耐受缺氧的能力却很低。由于平时心肌已自动脉血中摄取了大部分的氧,当活动增强时提高心肌本身摄取氧量的潜力则较小,而是主要依靠增加冠状动脉血流来增加氧供或者改善心肌能量代谢,后者是利用较少的氧产生更多的 ATP。

### 1.3 缺血心肌的代谢

当心肌细胞缺血缺氧后,其氧化磷酸化功能下降,脂酰-CoA 堆积,线粒体内的长链脂酰卡尼汀也堆积,游离卡尼汀因大量消耗而降低。而足够量的游离卡尼汀可使堆积的脂酰-CoA 进入线粒体内,减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制,使氧化磷酸化得以顺利进行。此时,内源性左卡尼汀合成障碍,心肌细胞必需摄取足够的外源性左卡尼汀才能维持细胞内的脂肪酸氧化代谢的需要<sup>[1]</sup>,但要注意研究证实左卡尼汀的作用,不能完全归结为增加脂肪酸的氧化,部分是因为其在线粒体活动<sup>[2]</sup>。同时心肌缺血伴随着心肌能量代谢的多种改变<sup>[3]</sup>。肉碱酯酰转移酶 I 是脂酸  $\beta$  氧化的限速酶,可被丙二酰辅酶 A 抑制,在心肌缺血时丙二酰辅酶 A 抑制作用明显减弱,故脂肪酸氧化仍为主要能量来源。脂肪酸氧化的增加抑制了丙酮酸脱氢酶的活性,从而抑制了葡萄糖的有氧氧化,无氧酵解加速。心肌能量代谢产生大为减少,心肌细胞内不但 ATP 和磷酸肌酸含量减少,而且其酸性 FFA 和乳酸含量也明显升高<sup>[4]</sup>。细胞内  $\text{H}^+$  降低,离子内环境稳定性下降,钙离子超载,影响心肌功能。此外摄取及利用高水平的脂肪酸会给心肌带来不利的影响,而且,心肌缺血时长链脂肪酸  $\beta$  氧化过程的中间代谢产物会降低心室颤动阈值,并导致心肌舒张功能降低。此时,补充足够的卡尼汀将会抵消部分不利影响。另一方面,对消耗单位摩尔的氧所产生 ATP 的量而言,葡萄糖比脂肪酸高出约 12%,脂肪酸氧化需要比葡萄糖消耗更多的氧气,故心肌缺血时,心肌代谢的调整机制倾向于将能量代谢的底物转为葡萄糖,以提高氧的利用效率。缺血心肌代谢的改变很好地诠释了 2004 年 van Bilsen 等<sup>[5]</sup>提出的心肌代谢重构的概念,氧化供能底物种类的改变及各种底物供能的比例对生理状态下成熟心肌的功能无影响,但对缺血心肌的功能有一定影响。

### 2 左卡尼汀对缺血心肌的保护作用

有研究表明,心肌局部缺血时心肌细胞内左卡尼汀含量减少 40% 以上。Loste 等研究了卡尼汀对离体 Langendorff 鼠心脏的丙二醛的研究发现,在对卡尼汀

处理后的心脏与未做处理的心脏进行比较,含卡尼汀灌注液灌注后心脏的卡尼汀浓度比对照组高,证明外源性卡尼汀可渗透到组织中去。及时补充外源性左卡尼汀对缺血性心脏病有一定疗效。

#### 2.1 左卡尼汀对心肌梗死、心绞痛等的保护作用

Barille 等首次报道了在短暂可逆性心肌缺血和心绞痛病人中,存在心肌卡尼汀的丢失。现已有大量研究证实,卡尼汀及其衍生物保护缺血心脏和其他临床缺血性心肌病。由于其是体内的一种内源性小分子物质,不良反应较少,所以该药已在临床上得到了应用。近期, Tarantini 等<sup>[6]</sup>对 4 000 例急性前壁心肌梗死患者进行的一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的试验结果表明,左卡尼汀可明显改善心肌梗死后患者的心功能,改善心室重构,降低心肌梗死患者急性期的病死率,缩小梗死面积。但在随访的 6 个月,死亡或 6 个月时心力衰竭的发生在左卡尼汀组和安慰剂组无明显区别,故认为不影响死亡和 6 个月时心力衰竭的发生。左卡尼汀对急性心肌梗死患者有益可能就是因为对心肌能量代谢的改善所致。左卡尼汀还可提高心绞痛患者的最大运动耐力,减少 ST 段的压低值,改善患者的总体临床状态。此外,已有证据表明,心力衰竭与能量底物代谢的改变有关,特别是从优先脂肪酸到更多的碳水化合物能量代谢的转变能够改善收缩功能和减缓泵衰竭的进程<sup>[7]</sup>。左卡尼汀就是通过此作用改善充血性心力衰竭患者的临床症状和心功能,增强心力衰竭心肌的收缩力,改善临床症状。左卡尼汀的上述作用肯定,但对于缺血心脏的作用还存在争议。如果左卡尼汀仅能促进脂肪酸氧化,则由于脂肪酸氧化较葡萄糖氧化而言属高氧耗供能,会加重心肌缺氧<sup>[8]</sup>,故亦有文献证实对缺血心肌无作用甚至有毒性作用。左卡尼汀的心脏保护机制可能不是增强了脂肪酸的氧化程度,而是通过其他机制,有待进一步研究。

#### 2.2 左卡尼汀在冠状动脉介入治疗和外科手术中的应用

随着冠状动脉介入治疗 (PCI) 等先进技术的应用,缺血心肌面临着再灌注损伤保护的问题。由于在心肌缺血时,心肌中氧和营养物质缺乏,心肌左卡尼汀浓度也因消耗而下降,引起心肌的一系列代谢变化,如脂肪酸的氧化、糖的有氧氧化发生障碍,进而出现心肌膜离子的转运障碍、膜损伤、结构破坏,严重者导致心肌细胞坏死。恢复心肌的血液供应后,不但不逆转或减轻损伤,反而加重损伤。李亚萍等<sup>[9]</sup>通过对急诊直接 PCI 术前开始短期应用大剂量左卡尼汀至术后 3 d 患者的观察和随访发现,对急性心肌梗死直接 PCI

治疗患者的心肌具有抑制再灌注损伤、缩小梗死面积、改善心室重构等多重保护作用。研究证明,总左卡尼汀和游离左卡尼汀水平,在心肺转流术开始就立即下降,2 h后继续下降<sup>[10]</sup>。Paul<sup>[11]</sup>对1例需进行二尖瓣换瓣手术和冠状动脉旁路移植术的患者术前予左卡尼汀治疗,术中停搏液中加入左卡尼汀(对照组术前、术中均未用左卡尼汀),结果表明治疗组患者心肌乳头肌中的ATP、磷酸肌酸、糖原的水平都较高,体外循环停止5 min后,治疗组的心肌超微结构(核、肌浆网、线粒体、细胞水肿情况)保存较好。该研究从生物化学和心肌超微结构两个方面都证实了左卡尼汀改善了心肌的代谢,但体外循环结束后两组患者的心功能参数无统计学意义,认为对于术前心功能代偿较好的手术患者,左卡尼汀对术后心功能的恢复所起作用也许并不大,但对于术前血流动力学不稳的患者功能的恢复则具有积极的作用。说明外源性左卡尼汀加入停搏液中能显著提高心肌保护作用。但在动物实验中,于停搏液加入左卡尼汀,却得到两种完全相反的观点。Katicioglu<sup>[12]</sup>等将左卡尼汀加入停搏液中,对经冠状窦对前降支结扎120 min的混血犬心脏进行逆行灌注,实验结果表明用药组能显著减少自由基的产生,可减轻缺血再灌注损伤。而谢江等<sup>[12]</sup>用高浓度左卡尼汀,在心脏停搏前预处理大鼠心肌,不但心功能未恢复,复灌后心室颤动发生率反而增加,这与1980年的Hearse结果相似,但1998年Tatlican<sup>[13]</sup>用含5 mmol/L、10 mmol/L左卡尼汀的灌注液灌注常温下缺血的雄性豚鼠,发现这两种浓度的左卡尼汀对心脏都有保护作用,并呈剂量依赖的方式。结果不同可能是与实验设计的不同及心肌缺血时所处的温度、缺血时间的长短、所用药物的浓度等多种因素有关,还有待更深入的研究。

### 2.3 最新研究进展

现在,左卡尼汀缺乏对机体的影响已引起人们的广泛关注,有报道<sup>[13]</sup>,心脏手术前禁食,会引起卡尼汀缺乏,引起恶性心律失常,使手术风险加大。强调了适量适时补充卡尼汀的重要性。再灌注损伤的保护一直是人们研究的热点问题,杨跃进等<sup>[14]</sup>于研究通络方剂时指出,内皮功能和结构受损可能是无再流发生的重要机制,但目前国内外尚无有效的保护血管内皮的良药。积极寻找此类药物,将会使缺血再灌注损伤得到更好的保护。近期,Kraemer<sup>[15]</sup>通过运动试验的研究指出:补充左旋肉碱并未明显增强新陈代谢的证据支持,可通过增加胰岛素样生长因子结合球蛋白3(GFBP3)的浓度,减少嘌呤类物质和氧自由基的形成,减轻血管内膜的中断以减轻缺氧对机体的影响,使

具有完整的毛细血管床和循环成了可能。运动训练导致低氧等物理刺激可引起心肌缺血,许多教练员、运动员都在寻求能够改善肌肉代谢(包括心肌)增强运动训练抵抗力的药物。研究证实:左卡尼汀具有减少代谢性应激,减少肌肉损伤,提高激素受体的含量,增强运动抵抗力<sup>[16]</sup>和调解代谢,减少嘌呤的组织损伤作用<sup>[15]</sup>,从而可以特定的角色出现在运动领域和临床人群的运动康复。虽然确切的机制尚不清楚,但卡尼汀是身体正常存在的一种物质,可作为今天一个重要的功能性食品化合物。临床研究证实,补充口服左卡尼汀具有良好的影响心血管危险因素的作用<sup>[17]</sup>。曾经Tatlican<sup>[13]</sup>研究卡尼汀对心脏的保护作用,强调预处理才有效,但最近也有许多实验证实用在缺血后的再灌注中对缺血心脏也有保护作用。且临床对于急性心肌梗死病人应用此药物也是用于缺血后,具有减少心肌梗死面积,降低急性心肌梗死病死率的作用,说明后处理并非无效。

### 2.4 缺血心肌保护作用的可能机理

卡尼汀对缺血心肌具有保护作用,其可能的机制如下:(1)促进糖氧化,调节糖、脂肪酸氧化的平衡。减少缺血期长链酯酰肉碱的堆积,以减轻缺血心肌代谢产物的毒性作用,从而能有效的预防能源的损失<sup>[18]</sup>。(2)具有稳定细胞膜结构,调节机体体液免疫,减少炎性细胞因子渗出或释放。(3)血管内皮细胞的功能是反映心肌状况的一项重要指标,内皮细胞的完整性是维持正常血流量的基础,而内皮细胞功能完整性的维持必须有足够的能量供应,脂肪酸氧化是血管内皮细胞唯一的能量来源。故保护血管内皮细胞,保障心脏的血液供应可能是其保护心肌比较重要的方面。(4)左卡尼汀作为一种有效的氧自由基清除剂,在缓解氧化应激、减少脂质过氧化中具有明显的心肌保护作用<sup>[19]</sup>。可对细胞膜的完整性及膜磷脂起到保护作用<sup>[20]</sup>,可显著增加缺血性心肌病患者红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低再灌注期心肌组织丙二醛(MDA)的含量,具有抗氧化作用。(5)研究表明:除了优化心肌能量代谢外,在抑制心肌细胞凋亡方面可能是保护缺血再灌注心肌的重要机制。近来研究较多的是通过减少细胞凋亡和抑制凋亡相关蛋白表达而保护缺血心肌的研究,但尚处于探索之中。有报道称是通过调节Bcl2和Fas介导的细胞凋亡起作用。也有报道称是通过调节Bcl2和Caspase-3而实现的。(6)最近还有报道左卡尼汀能引起热休克蛋白70(HSP70)产生增多,HSP70对缺血心肌具有保护作用。由此可见,卡尼汀对缺血心肌的保护作用机制有待完善。

### 3 展望

现在人们已意识到卡尼汀的作用不可忽视,故积极适量的补充卡尼汀,将对身体非常有益。国外学者在“有必要营养补充治疗心血管疾病”中阐述了卡尼汀对缺血心肌具有多重保护作用。代谢疗法很可能是一珍贵的心脏病防治方法。左卡尼汀作为一种能够优化缺血心肌代谢的代表药物,在各种类型的缺血性心肌病的治疗方面有着广阔的应用前景,有待基础和临床更深入的研究。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Nemoio S Yasuhara K Nakamura K et al Plasma carnitine concentrations in patients undergoing open heart surgery [ J ]. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004 10(1): 19-22
- [ 2 ] Najafian M Garjani A Maleki N et al Antirhythmic and arrhythmogenic effects of L-carnitine in ischemia and reperfusion [ J ]. Bull Exp Biol Med 2008 146 (2): 210-213
- [ 3 ] Sambandam N Lopaschuk GD AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart [ J ]. Prog Lipid Res 2003 42(3): 238-256
- [ 4 ] Mason KE Sofian DA Sawaed LJ Inhibition of very long chain acyl-CoA dehydrogenase during cardiac ischemia [ J ]. Arch Biochem Biophys 2005 437(2): 138-143
- [ 5 ] van Bilsen M Sneets PJ Gilde AJ et al Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burnout syndrome [ J ]. Cardiovasc Res 2004 61(2): 218-226
- [ 6 ] Tarantini G Scrutinio D Bruzzi P et al Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction [ J ]. Cardiology 2006 106(4): 215-223
- [ 7 ] Lopaschuk GD Optimizing cardiac fatty acid and glucose metabolism as an ap-

- proach to treating heart failure [ J ]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2006 10 (3): 228-230
- [ 8 ] Gary D Lopaschuk WA Stanley CC et al 心力衰竭的代谢治疗: 代谢干预的基本原理 [ J ]. Heart Metab 2006 25(12): 5-8
- [ 9 ] 李亚萍, 郭丽君, 张福春, 等. 左旋卡尼汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者的心肌保护作用 [ J ]. 中国介入心脏病学杂志, 2006 14(4): 195-197
- [ 10 ] Nemoio S Yasuhara K Nakamura K et al Plasma carnitine concentrations in patients undergoing open heart surgery [ J ]. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2004 10(1): 19-22
- [ 11 ] Paul DF Pepine CJ The role of carnitine in myocardial dysfunction [ J ]. Am J Kidney Dis 2003 41(4): 35-43
- [ 12 ] 谢江, 曾秋棠, 王乐, 等. 左旋卡尼汀对大鼠缺血心肌能量代谢的保护作用 [ J ]. 第三军医大学学报, 2005 27(12): 1262-1265
- [ 13 ] Wolf C Peska EL Carnitine deficiency implications for OR nurses [ J ]. OR Nurses 2009 3(4): 14-15
- [ 14 ] 杨跃进, 张健, 吴永健, 等. 通心络、卡维地洛、缬沙坦对兔急性心肌梗死晚期再灌注微血管内皮功能及完整性保护作用的对比 [ J ]. 中国病理生理杂志, 2006 22(7): 1366-1369
- [ 15 ] Kraemer WJ Volek JS Dunn-Lewis C L-carnitine supplementation influence upon physiological function [ J ]. Curr Sports Med Rep 2008 7(4): 218-223
- [ 16 ] Spiering BA Kraemer WJ Hatfield DL et al Effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on muscle oxygenation responses to resistance exercise [ J ]. J Strength Cond Res 2008 22(4): 1130-1135
- [ 17 ] Kender BS Supplemental conditionally essential nutrients in cardiovascular disease therapy [ J ]. J Cardiovasc Nurs 2006 21(1): 9-16
- [ 18 ] Xie J Zeng Q Wang L The protective effect of L-carnitine on ischemia reperfusion heart [ J ]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci 2006 26(2): 188-191
- [ 19 ] Akin M Kuvukbayevoglu Q Glibahar Q et al Comparison of the effects of sodium nitroprusside and L-carnitine in experimental ischemia reperfusion injury in rat [ J ]. Transplant Proc 2007 39(10): 2997-3001
- [ 20 ] Gouri S Bagdasarian OT Polat G Protective effect of L-carnitine on renal ischemia reperfusion injury in the rat [ J ]. Cell Biochem Function 2005 23 (3): 151-155

收稿日期: 2009-12-07 修回日期: 2010-03-25

## 川崎病的治疗现状

张庆综述 李晓静审核

(成都市儿童医院, 四川 成都 610017)

### Current Situation of Kawasaki Disease Treatment

ZHANG Qing LI Xiaojing

(Chengdu Children's Hospital, Chengdu 610017, China)

文章编号: 1004-3934(2010)05-0766-04

中图分类号: R543

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2010.05.039

**摘要:** 川崎病是目前儿童后天性心脏病的主要原因之一,病因不明,因此使治疗面临巨大的挑战,现就目前川崎病治疗方面的情况做一综述。

**关键词:** 川崎病; 治疗

**Abstract:** Kawasaki disease is a major reason for heart disease in children. Yet its etiology is unknown. Therefore treating Kawasaki disease is difficult. This article summarizes the current situation of treatments for Kawasaki disease.

**Key words:** Kawasaki disease; treatment

川崎病是一种儿童常见的急性自限性免疫性血管炎综合征,在发达国家已经取代风湿热成为儿童获得

性心脏病的首要原因,其病因目前仍不明确,川崎病主要病理改变为全身性非特异性血管炎,多侵犯冠状动