

左卡尼汀与肝病的相关性

傅熙玲

东南大学附属第二医院, 江苏南京 210000

[摘要] 左卡尼汀是脂肪代谢必需的辅助因子。多种肝病患者体内卡尼汀代谢异常, 研究表明补充外源性卡尼汀可以为肝细胞修复和再生提供所需要的能量, 减轻肝脏脂肪变性, 左卡尼汀对急、慢性肝损伤均有保护作用。

[关键词] 左卡尼汀; 肝疾病

[中图分类号] R972

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616 (2011) 16-30-02

The correlation between L-carnitine and liver diseases

FU Xiling

The Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210000, China

[Abstract] L-carnitine is a necessary accessory factor of fat metabolism. Patients of liver diseases have carnitine metabolism abnormalities. Studies show that supplement of carnitine could provide the energy of liver restoration and regeneration and minimize hepatic steatosis. Carnitine has a remarkably protective effect on acute and chronic liver injury.

[Key words] L-carnitine; Liver diseases

左卡尼汀(L-carnitine, LC)又名左旋肉碱, 化学名 β -羟基 γ -三甲氨基丁酸, 是广泛存在于机体组织中的特殊氨基酸, 可促进长链脂肪酸的氧化。LC在哺乳动物体内可以合成, 在动物性食物中含量高, 因此饮食正常的健康人不会发生卡尼汀缺乏症。也没有文献报道轻度膳食不平衡会导致卡尼汀缺乏症。但在许多疾病情况下, 人体内体液和组织中的卡尼汀水平会发生变化, 这表明卡尼汀的内源性合成受到损害, 使内源性卡尼汀不足以满足机体的总需求。

1 LC的生理作用与代谢

1.1 LC生理作用

①经过三羧酸循环进行 β 氧化, 产生三磷酸腺苷, 以提供人体重要脏器的所需能量; ②保持细胞线粒体内乙酰 CoA (乙酰脂酰辅酶 A)/脂酰辅酶 A (CoA) 比值的稳定; ③促进蛋白质降解及缬氨酸、赖氨酸和异亮氨酸的 α 酮酸氨化; ④通过防止铁螯化化合物的形成捕捉自由基, 起次级抗氧化防御屏障作用; ⑤LC缺乏时, 肝脏生酮体的过程会受到阻碍; ⑥通过负反馈调节细胞线粒体内赖氨酸、蛋氨酸、氨基酸的代谢; ⑦刺激脂肪酸氧化, 促进肝脏合成尿素; ⑧促进氨代谢, 增加氨与尿素结合后从尿中排出, 降低血氨及颅内氨水平。

1.2 LC的合成及代谢

LC在肝脏和肾脏进行生物合成, 正常情况下人体每日卡尼汀的需要量为 400 mg, 其中 50% 是由肝肾从赖氨酸和蛋氨酸合成, 其余则从食物中摄取; 主要在肾脏代谢正常情况下 LC经肾小球滤过后 85% 上肾小管重吸收进入血液循环, 其余从尿液排出。

1.3 LC的毒性

卡尼汀是无毒物质, 其 LD50 值与氨基酸 LD50 值相近。副作用较少, 偶见腹痛、腹泻、呕吐等, 部分可出现腥臭和尿味^[1]。

2 LC与肝病

慢性肝病可致 LC 缺乏: 由于肝脏是机体合成卡尼汀的主要部位, 因而当肝脏结构和功能的损伤可能会减少机体内源性卡尼汀的合成, 造成继发性卡尼汀缺乏。Rudman 等^[2]调查发现肝硬化患者卡尼汀缺乏十分严重, 血液中的卡尼汀水平只有健康人和其他住院患者的 25%, 尿卡尼汀水平更低, 只有 15%。尸检发现, 肝硬化患者肝脏卡尼汀水平也只有其他住院患者的 1/4 ~ 1/3, 因为通过膳食这些健康人和住院患者提供的肉碱是等量的, 提示肝硬化患者卡尼汀缺乏可能与内源性合成不足有关。Selimoglu 等^[3]检测了 31 个慢性乙型肝炎的儿童的血清及肝脏卡尼汀水平, 与健康对照组相比显著降低。蔺小红等^[4]检测急、慢性病毒性肝炎血清游离肉碱水平与健康人比较, 结果表明, 急、慢性肝炎血清游离肉碱水平明显低于正常对照组, 提示肝病患者可发生肉碱代谢异常, 肝脏疾病是导致继发性肉碱缺乏的原因之一。

2.1 LC与肝硬化

慢性肝病患者, 肝脏中卡尼汀合成障碍, 阻碍了脂肪酸氧化, 使脂肪酸及其他有害物质堆积, 形成脂肪变性, 导致细胞死亡, 加重肝功能损害。Rudman 等^[2]发现肝硬化导致的卡尼汀缺乏的患者, 20% ~ 60% 伴有脂肪肝。因此补充左旋肉碱能有效地改善肝脏脂肪代谢, 为肝脏和生命活动提供能量, 调脂护肝。并且在促进利用脂肪供能、减少脂肪沉积的同时, 转移碳原子用于氨基酸合成, 进而合成蛋白质^[5]。罗时敏等^[6]观察 LC 在肝硬化大鼠全胃肠外营养(TNP)时的作用, 结果证明其可以改善肝硬化 TNP 时进一步肝损害和脂代谢紊乱。

2.2 LC与非酒精性脂肪肝

用 MET-88 (一种 LC 合成抑制剂) 喂养雌性 SD 大鼠, 可减少肝脏卡尼汀含量, 并为剂量依赖关系, 可增加大鼠肝脏的脂肪含量, 进而表明卡尼汀缺乏可引起肝脏脂类代谢异常^[7]。

因此补充 LC 可以促进肝脏的脂质代谢,冯宇等^[8]报道补充外源性肉碱能够显著提高高脂饲料喂养的半饥饿大鼠血中游离肉碱浓度,加速动物体内脂肪代谢。刘苏等^[9]对非酒精性脂肪肝患者 LC 治疗,结果证实 LC 能明显改善临床症状(92.24% 症状消失),降低增高的血清谷氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰胺转移酶(GGT)和胆固醇、甘油三酯。

2.3 LC与酒精性肝病

Bykov 动物实验证明:酒精能够引起明显的肝脏脂肪变性,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)升高,而予饮食中补充 LC 可以显著地改善上述参数,LC 能够减轻有 Kupfer 细胞释放的 TNF- α ,从而减轻炎症反应。研究表明 LC 在大、中剂量范围内对小鼠乙醇所致急性肝损伤具有明显的保护作用^[10]。Lapinski 等^[11]用 LC 等治疗酒精性肝硬化,发现 LC 均可以明显改善患者的临床症状,并且有改善脂质代谢及降低血氨作用。

2.4 LC与病毒性肝炎

研究表明补充 LC 能促进干扰素联合利巴韦林治疗的慢性丙肝患者的脂肪酸代谢,改善血脂,从而减轻肝脏脂肪变性程度^[12]。张锁才等^[13]报道复方肉毒碱治疗慢性乙肝的肝功能复常率显著提高,疗程相应缩短,治疗后肝脏纤维化血清指标显著降低。这些可能与该药的有效成分改善了肝脏脂肪代谢,促进了肝细胞 DNA、RNA 和蛋白质合成及肝细胞再生并及时修复受损的肝细胞有关。这些综合结果有效地减轻了肝脏纤维化。

2.5 LC对其他多种因素所致肝损伤均有保护作用

Atila 等^[14]建立了大鼠肝脏缺血再灌注损伤、30% 肝切除的动物模型,实验表明,外源性补充卡尼汀可以显著地降低血清 ALT、AST 及 GGT 水平,提示卡尼汀能阻止肝组织中的氧自由基的损伤和炎症反应。另外,某些药物引起的肝脏损害可能与其所致的卡尼汀缺乏有关,给予外源性卡尼汀补充可预防或改善其肝脏损害。Zeidan 等^[15]观察 LC (CAR) 对阿霉素(ADR)所致的肝脏毒性作用的保护作用,结果表明 ADR 可引起肝脏亚细胞结构的改变,胞质液泡形成及脂肪滴堆积,而 CAR-ADR 组则无明显变化,提示 LC 可能为 ADR 肝脏毒性的保护剂。在四氯化碳所致急性和慢性肝损伤的动物模型实验中,服用 LC 组动物血清 ALT、AST 及肝系数均明显降低,呈现剂量依赖性,动物肝组织内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、抗超氧阴离子能力的活性及总抗氧化能力水平均升高,提示 LC 显著稳定肝细胞膜结构和功能的作用主要是通过其抗氧化作用实现的^[16-20]。

综上所述,LC 是脂肪代谢必需的辅助因子,能够促进脂肪酸氧化,又能使脂肪转化为能量,从而为肝细胞修复和再生提供所需要的能量,改善肝脏的脂质代谢、减少脂肪的沉积,可促使慢性肝病康复,从而提高肝病患者的生活质量^[21-22]。对肝病患者,要提供足够的热量,又不加重肝脏的负担,只有适当补充 LC 可能会消除高脂肪膳食的副作用,协同促进肝病的康复。

【参考文献】

[1] 任晓明. 贝康停 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12 (5): 388-389.

- [2] Rudman D, Sewell CW, Ansley JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patient [J]. J Clin Invest, 1977, 60: 716-723.
- [3] Selimoglu MA, Yagci RV. Plasma and liver carnitine levels of children with chronic hepatitis B [J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 38 (2): 130-133.
- [4] 蔺小红, 焦莉莉, 徐国宾, 等. 肝病患者血清肉碱水平的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14 (5): 367-369.
- [5] Owen KQ, Jit H, Maxwell CV, et al. Dietary L-carnitine suppresses mitochondrial branched-chain keto acid dehydrogenase activity and enhances protein accretion and carcass characteristics of swine [J]. J Anim Sci, 2001, 79 (12): 3104-3112.
- [6] 罗时敏, 周凯, 张天顺. 肉毒碱在肝硬化大鼠全胃肠外营养的应用 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17 (6): 481-482.
- [7] Hayashi Y, Muranaka Y, Kirimoto T, et al. Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23 (6): 770-773.
- [8] 冯宇, 郭长江, 韦京豫, 等. 肉碱对高脂饲料喂养的半饥饿大鼠脂肪代谢的改善作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16 (12): 1313-1316.
- [9] 刘苏, 曾欣, 沈健伟, 等. 左旋卡尼汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床评价 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, (5): 414-416.
- [10] 邵士川, 王春波, 孙慧清, 等. 左卡尼汀对乙醇诱导的小鼠急性实验性肝损伤的保护作用 [J]. 泰山医学院学报, 2008, 29 (6): 425-427.
- [11] Lapinski TW, Grzeszczuk A. The impact of carnitine on serum ammonia concentration and lipid metabolism in patients with alcoholic liver cirrhosis [J]. Pol Merkuriusz Lek, 2003, 15 (85): 38-41.
- [12] Marcello R, Marco V. L-Carnitine Treatment Reduces Steatosis in Patients with chronic Hepatitis C treated with α -Interferon and Ribavirin [J]. Dig Dis Sci, 2008, 53: 1114-1121.
- [13] 张锁才, 刘业云, 秦有来, 等. 复方肉毒碱治疗慢性乙型肝炎疗效初探 [J]. 肝脏, 1999, 4 (1): 39-40.
- [14] Atila K, Coker A, Sagol O, et al. Protective effects of carnitine in an experimental ischemia-reperfusion injury [J]. Clin Nutr, 2002, 21 (4): 309-313.
- [15] Zeidan Q, Strauss M, Porras N, et al. Differential long-term subcellular responses in heart and liver to adriamycin stress. Exogenous L-carnitine cardiac and hepatic protection [J]. J Submicrosc Cytol Pathol, 2002, 34 (3): 315-321.
- [16] 邵士川, 梁孝印, 刘叶玲, 等. 左卡尼汀对四氯化碳致动物肝损伤的保护作用 [J]. 现代预防医学, 2009, 36 (22): 4320-4326.
- [17] 陈静, 尹定丛. 左卡尼汀的临床应用进展 [J]. 中国医药导报, 2010, 7 (22): 9-10.
- [18] 贾梦山. 酒精性肝病 70 例临床诊治分析 [J]. 中国医药导报, 2009, 6 (25): 42.
- [19] 刘震, 沈洪亮, 张建表. 水飞蓟素与左卡尼汀对非酒精性脂肪性肝病的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2009, 16 (7): 19-20.
- [20] 李放. 左卡尼汀对血液透析患者贫血治疗的临床观察 [J]. 中国现代医生, 2009, 47 (4): 90-91.
- [21] 尹海平. 左卡尼汀治疗老年冠心病心衰的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2010, 48 (14): 73.
- [22] 李文辉. 血脂正常的脂肪肝病人的临床特征(附 137 例分析) [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5 (11): 1734-1735.

(收稿日期: 2011-05-23)