

- 20 Seriwatanachai D , Krishnamra N , van Leeuwen JPTM. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization [J]. *Journal of Cellular Biochemistry* 2009 ,107( 4) : 677 - 685
- 21 余燕萍,王朔. 非典型抗精神病药对男性精神分裂症患者泌乳素水平的影响[J]. *中国伤残医学* 2013 21( 2) : 32 - 34
- 22 Saito E ,Correll C U ,Gallelli K *et al.* A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004 ,14( 3) : 350 - 358
- 23 Migliardi G ,Spina E ,D'Arrigo C ,Gagliano A *et al.* Short - and long - term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* , 2009 33( 8) : 1496 - 1501
- 24 Roke Y ,van Harten P N ,Boot A M ,*et al.* Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects [J]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2009 ,19( 4) : 403 - 414
- 25 Chadi A Calarge , Vicki L Ellingrod , Janet A Schlechte *et al.* Variants of the dopamine D<sub>2</sub> receptor and risperidone - induced hyperprolactinemia in children and adolescents [J]. *Pharmacogenet Genomics* ,2009 ,19( 5) : 373 - 382
- 26 Swadi H S ,Craig B J ,Pirwani N Z *et al.* A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15 - to 18 - year - old adolescents [J]. *International Clinical Psychopharmacology* 2010 25: 1 - 6
- 27 马筠,李轶琛,李毅,等. 阿立哌唑替换利培酮治疗对精神分裂症患者血清催乳素水平的影响[J]. *神经损伤与功能重建* 2013 ,8 ( 2) : 127 - 130
- 28 赵雅琴. 阿立哌唑降低利培酮所致女性精神分裂症患者体重增加及催乳素水平升高的对照研究[J]. *四川精神卫生* ,2013 26( 2) : 122 - 123
- 29 高淑贞,欧阳筠琳. 不同剂量阿立哌唑对利培酮所致女性精神分裂症患者高催乳素血症的疗效[J]. *四川精神卫生* ,2013 26( 3) : 223 - 225

## 左卡尼汀的药理及临床应用研究进展\*

朱宏明<sup>1</sup>,刘青<sup>2</sup>,房志仲<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学第二医院 天津 300211; 2. 天津医科大学药学院 天津市临床药物关键技术重点实验室 天津 300070)

中图分类号: R977. 2

文献标识码: A

文章编号: 1006-5687(2014) 04-0058-06

左卡尼汀(L - carnitine ,LC) ,又称肉碱或肉毒碱和维生素B<sub>12</sub> ,因肉碱可以通过自身体内合成满足生理代谢的需要 ,因此 ,其只是一种维生素的类似物质 ,临床上称其为卡尼汀。肉碱的化学结构类似于胆碱 ,与氨基酸相近 ,但又不同于氨基酸 ,不用于蛋白质的合成。卡尼汀有L型、D型和DL型3种光学旋光体中 ,只有左旋的卡尼汀具有生理活性 ,而右旋 - 肉碱和外消旋化 - 肉碱则会竞争性地抑制肉碱乙酰转移酶(CAT)和肉碱脂肪酰转移酶(PTC)的活性 ,阻碍细胞的脂肪代谢过程 ,因此国内外只允许左旋肉碱在食品、功能性保健食品及药品中使用<sup>[1,2]</sup>。

LC有盐酸盐、酒石酸盐和柠檬酸镁盐形式 ,其酒石酸盐是一种白色结晶性粉末 ,具有令人愉快的酸性气味 ,易溶于水 ,不易溶于有机溶剂;作为LC的稳定形式 ,其不易吸潮 ,在潮湿的条件下稳定 ,适用于固体制剂 ,尤其适用于片剂、胶囊剂。20世纪80年代 ,LC在国外早已上市 ,并被收入《美国药典》;我国从1996年开始用于软饮料、乳制品、儿童饼干和保健品中<sup>[3]</sup>。

### 1 人体中LC的来源

LC在人体内以游离形式和酰基取代两种结构存

在 ,在正常成人体内总量为20~25g ,其在肌肉组织内占95.5% ,肝脏中3% ,心肌内1% ,肾脏和血浆中含量很少<sup>[2]</sup>。人体肉碱主要由摄入动物性食物及内源性生物合成产生 ,肝脏、肾脏是其合成器官<sup>[4]</sup>。在正常状态下 ,人体可以自身合成生理代谢过程中必需的LC ,健康成人在肝和肾脏内中赖氨酸和甲硫氨酸为底物 ,在维生素C、尼克酸、维生素B<sub>6</sub>和铁等的协同作用下合成人体必需的LC。哺乳幼儿其自身合成LC的能力尚未健全 ,以母乳中获得为主。当人体LC不足时 ,可能导致细胞代谢过程发生失调 ,临床症状为肌肉软弱无力及肌纤维间堆积大量脂肪等 ,当出现上述症状时 ,可首选LC进行必要的治疗<sup>[5]</sup>。人体要保持最佳健康的状态 ,必须从每天的食物中保证有丰富的LC来源。LC在以动物性食品的含量较丰富 ,在每100g食品中牛肉含LC 67.40mg ,猪肉含30.0mg ,羊肉中含209.26mg ,西红柿中含2.93mg ,但乳制品、蔬菜、谷物和水果含量极低甚至不含LC。因为大多数植物缺乏合成LC的前体底物如赖氨酸和甲硫氨酸<sup>[6]</sup>。

### 2 LC的代谢

LC在血浆中不与血浆蛋白结合 ,以游离形式存

\* 收稿日期: 2014-04-15

在经肾脏消除。当肾小管重吸收机制不健全时,则会造成 LC 缺乏或不足,继发性引起游离脂肪酸在细胞内蓄积,产生毒性反应。因为 LC 以原型经肾脏消除,所以临床上 LC 可以作为肾脏疾患的治疗药物。另外,在胃肠道中未被吸收的 LC 可以被细菌分解成为三甲胺和  $\gamma$ -丁基甜菜碱,当 LC 以口服制剂使用时,可增加肠内益生菌的代谢过程,使肠道功能保持健康状态<sup>[7]</sup>。

### 3 LC 的药理作用

LC 可以作为载体,以脂酰结构的形式将人们过量摄取的脂肪酸从线粒体膜外转运到线粒体膜内进行氧化代谢反应,提高脂肪酸氧化反应速度;同时将乙酰化 CoA 从线粒体内转运到线粒体膜外,使乙酰 CoA 用于脂肪酸和胆固醇的合成,起到调节线粒体内 Ac-CoA/CoA 的比例的作用,有利于人体的正常能量代谢过程;将体内生成的过量的酰基排入体内,使因酰基蓄积而产生的毒性代谢产物被排出体外;同时还能加速乙酰乙酸的氧化,在酮体的代谢中起到积极的作用。LC 参与异亮氨酸和亮氨酸等代谢产物的转运体系中,有益于氨基酸的正常代谢;LC 对精子成熟的作用也越来越受到研究人员的重视。LC 可促进脂肪酸的氧化,为精子运动提供有效的能量。研究表明,LC 可参与精子的成熟过程,在正常精液中,精子中的 LC 含量和精子密度、精子活力及存活率存在着浓度依赖性;LC 对脂溶性维生素如维生素 E、A 和 D 及钙、磷的吸收有协同作用。LC 还具有较好的抗疲劳作用,防止运动后血液中乳酸浓度的升高,以降低高浓度乳酸引起的疲劳效应,还能增强人体的免疫力<sup>[8]</sup>。

### 4 LC 临床应用

**4.1 对心血管疾病的治疗作用** 人的心肌细胞代谢时所需的能量 60%~80% 来自于脂肪,补充必需的 LC 可加速心肌细胞内脂肪酸的氧化代谢过程,为心脏提供充足的能量,同时可有效地保护心肌细胞的正常功能。LC 还具有改善血流动力学、扩张冠脉、提高直接正性肌力等作用,可改善心脏功能,降低过氧化自由基含量,减少心绞痛发作,增强缺血再灌注心肌中糖的有氧氧化过程,促进再灌注心肌恢复从脂肪酸氧化获取能量,减轻再灌注损伤,降低急性心肌梗死患者病死率<sup>[9]</sup>。

**4.1.1 心绞痛** 心绞痛是冠状动脉供血不足,心肌急剧的、暂时缺血与缺氧所引起的以发作性胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征。血管中脂肪不断沉积,就会形成斑块。斑块若发生在冠状动脉,就会导致其缩窄,减少了对心肌的供血,形成冠心病。另外一些斑块比较柔软,容易碎裂形成血液凝块<sup>[10,11]</sup>。苏庆丰等<sup>[12]</sup>将 96 例冠心病心绞痛患者随机分为两组,对照

组仅进行常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上静脉滴注 LC 2 g/d,14 d 为 1 个疗程,结果显示:治疗组总有效率为 92%,与对照组的 76.1% 有显著性差异( $P < 0.05$ )。左卡尼汀注射液能够对人体脂肪酸代谢产生辅助作用,提高心肌细胞脂肪酸的  $\beta$  氧化速度,增强心肌细胞 ATP 水平,使心肌细胞得到有效的能量供应。LC 是治疗能量代谢失衡的药物,同时减少患者游离脂肪酸及其他有害物质在心肌细胞内的堆积,减轻心肌组织损伤<sup>[13]</sup>。

**4.1.2 心肌梗死** 心肌梗死是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,是临床常见的多发重症疾病,其发病由于缺血而造成心肌出现一些不可逆的改变,导致心肌细胞内的 LC 大量丢失,心脏细胞的能量供应受到影响,导致出现各种类型的急性心力衰竭、心律失常,甚至影响黄金治疗期(6 h 内)溶栓或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)<sup>[14,15]</sup>。毛霖颖等<sup>[16]</sup>将 76 例心肌梗死并发心源性休克的患者随机分为两组,两组常规治疗相同,治疗组同时静滴 LC 3 g/d,14 d 为 1 个疗程,结果显示,治疗组疗效与对照组有显著性差异( $P < 0.05$ ),表明 LC 对缺血-再灌注心肌细胞发挥保护作用,可以保护心肌细胞膜,阻止心肌坏死面积进一步扩散,使急性心肌梗死患者的临床症状减轻,可显著降低病死率,改善预后症状。

**4.1.3 心力衰竭** 心力衰竭是由于心脏的收缩功能和舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍症候群,此种障碍症候群集中表现为肺淤血、腔静脉淤血。心肌细胞能量代谢失衡是慢性充血性心衰的病理机制之一,减少过度的心肌能量消耗和改善心肌能量代谢可改善心衰预后。LC 可有效改善心肌代谢,促进心功能恢复,临床使用 LC 纠正心力衰竭受到很好的评价<sup>[17]</sup>。黎琳等<sup>[18]</sup>随机选择 92 例慢性心衰患者,随机分为治疗组 50 例和对照组 42 例,两组均在给予 ACEI、利尿剂和洋地黄等常规治疗的基础上,治疗组予 LC 3.0 g 加入氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注,1 次/d,15 d 后改为口服 LC 1.0 g 3 次/d,疗程共 3 个月。结果显示,治疗组与对照组比较,治疗组的超声心动图显示,左室射血分数显著提高,临床心功能得到明显改善。

**4.1.4 急性病毒性心肌炎** 是指因病毒感染引起的心肌局限性或弥漫性的急性或慢性炎症病变,属于感染性心肌疾病。多种病毒可引起心肌炎,其中以引起肠道和上呼吸道感染的病毒最多见。心肌发生炎症时可导致心肌能量代谢紊乱,改善心肌细胞能量代谢失衡是临床治疗心肌炎的必要的途径之一<sup>[19]</sup>。梁庆佳

等<sup>[20]</sup>选择病毒性心肌炎急性期患者114例,分为两组各57例,对照组给予常规治疗,观察组在对照组的基础上加用LC注射液治疗,比较两组的临床疗效。结果显示,观察组和对照组总有效率分别为94.74%和77.19% ( $P < 0.05$ );观察组胸闷、胸痛、心悸的消失率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组治疗后肌酸磷酸激酶(CPK)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ),观察组治疗后CPK和LDH明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

**4.1.5 蒽环类化疗药物所致心脏毒性** 蒽环类抗肿瘤化疗药物对心脏有较强的毒性反应,甚至可导致心肌病的发生,目前还没有有效的治疗药物。蒽环类抗肿瘤药的早期病变特点为心肌细胞水肿、空泡形成等,属于可修复性病理变化,LC能多靶点进行干预<sup>[21]</sup>。

范毅敏等<sup>[22]</sup>将60例表现有蒽环类抗肿瘤药导致的心脏毒性表现的白血病或非霍奇金淋巴瘤患儿随机分为两组,对照组予常规治疗(泛癸利酮和大剂量的 $V_C$ 、 $V_K$ )治疗,治疗组给予LC 50 mg/kg·d<sup>-1</sup>治疗,两组疗程均为14 d。结果显示,两组治疗后的心肌酶水平与治疗前比较有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ ),治疗组心肌酶水平与对照组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ );治疗组异常的心电图及肌钙蛋白I改善情况明显好于对照组。

**4.1.6 治疗急性有机磷中毒心肌损害** 有机磷中毒可引起心脏损害,甚至可以导致心源性猝死,其原因可能是对心脏直接损害引起中毒性心肌炎,加之缺氧、电解质紊乱、酸中毒等可以间接加重心脏损害,同时有机磷中毒时患者的交感神经和副交感神经功能紊乱,引起心律失常。徐向阳等<sup>[23]</sup>将中、重度有机磷中毒患者118例随机分为两组,对照组62例,治疗组56例,两组均采用常规治疗,治疗组加用LC注射液。结果显示,治疗组心肌损害的发生率明显少于对照组,心肌损害恢复时间明显比对照组短。

**4.1.7 治疗酒精性心肌肥厚** 酗酒可直接导致心肌的毒性效应和酒精所致的硫胺素缺乏,并可直接损害心肌细胞,并可使线粒体代谢异常。陈继军<sup>[24]</sup>对6例酒精性心肌病患者,以室间隔厚度等参数为评价指标,与8例同期未用LC治疗的酒精性心脏病患者比较时发现,LC注射液对逆转酒精性心脏病的心肌肥厚有一定的治疗效果。

**4.2 对中枢神经系统退行性疾病的治疗作用** 中枢神经系统退行性疾病主要包括帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)等,该类疾病的病因和发病机制尚不清楚,在众

多相关假说中,兴奋毒性、细胞凋亡和氧化应激等假说受到广泛重视。与肌体其他组织相比,脑组织更易遭受过氧化自由基的损伤。LC可透过血脑屏障并在脑神经细胞内富集,对防治中枢神经系统退行性病变起到较好的作用<sup>[25]</sup>。

**4.2.1 阿尔茨海默症** 研究认为,LC在神经系统中的重要调节作用可能是一种介导乙酰胆碱合成中乙酰基的跨膜转运过程,同时影响信号传导路径和基因表达。作为一种抗氧化剂,LC对AD有良好的临床治疗作用。Ando等<sup>[26]</sup>研究结果显示,LC可以提高衰老动物的认知能力,降低因为脑缺血和再灌注导致的脑神经伤害。Dhitavat S等<sup>[27]</sup>应用免疫组化进行分析发现:当给予患者补充LC时,可显著减轻 $\beta$ -淀粉样蛋白造成的毒性反应,使ATP水平提升。随着患者年龄增长,线粒体逐渐减少,仅补充LC即可使其完全恢复至正常水平,LC可以达到抑制线粒体损伤及ATP缺失的作用。

**4.2.2 帕金森病** PD病因及发病机制尚未明确,可能与社会、药物、患者等因素有关。PD病理改变为中脑黑质致密部、蓝斑神经色素脱失,黑质色素变淡及出现路易小体,黑质神经元减少 $\geq 50\%$ 时产生PD临床表现。PD神经生化改变为中脑黑质致密部、蓝斑神经色素脱失致上述部位及其神经末梢处多巴胺(DA)减少(DA减少 $\geq 70\%$ 时产生PD临床表现),而黑质纹状体系统中与DA功能拮抗的乙酰胆碱(ACh)作用相对亢进,DA与ACh平衡失调。即PD患者的黑质中发现“两多两少”现象。同时 $Fe^{2+}$ 增多,过氧化自由基增多,而起到抗氧化作用的谷胱甘肽明显减少,导致线粒体呼吸链的复合物I功能严重不足。这表明黑质多巴胺能神经元变性是由自由基损伤导致。动物实验表明,由于LC能够活化脂肪酸并为其进入线粒体供应能量,LC能够保护黑质抵抗过氧化自由基的干扰,增强DA的转运,促进生长因子的产生<sup>[28]</sup>。

**4.2.3 急性脑梗死** 脑梗死(CI)是中老年人群的主要死亡原因之一,发病率较高。蔡鸿等<sup>[29]</sup>的研究结果表明,LC有益于氧化磷酸化反应的顺利进行,加速ATP的产生恢复脑功能,改善大脑组织缺血缺氧,保护脑细胞膜,防止细胞膜破裂致脑细胞死亡。

**4.3 对肾脏疾病的治疗作用** LC在慢性肾功能衰竭患者体内的代谢过程中可纠正血液透析患者对促红细胞生成素(EPO)的抵抗性,提高 $Na^+/K^+$ -ATP酶的活性,增加红细胞膜稳定性<sup>[30]</sup>。

**4.3.1 肾性贫血** 肾性贫血是由于肾脏功能损害而引发的。体内缺乏LC是红细胞生命周期缩短的主要原因之一,LC可以维护细胞膜的稳定性<sup>[31]</sup>。黄劲松

等<sup>[32]</sup>采用 LC 治疗肾性贫血,治疗 12 周后发现治疗组血红蛋白(Hb)及红细胞比容(Hct)的升高明显高于对照组;治疗组于治疗后第 4、8、12 周 EPO 用量分别减少 10%、32% 和 50%,而对照组剂量于治疗后第 8、12 周开始减少分别为 5% 和 15.3%,有统计学方面显著性差异。

**4.3.2 血液透析低血压** 血液透析低血压影响临床透析治疗的有效性,同时也是增加透析患者死亡的独立因素<sup>[33]</sup>。付文静等<sup>[34]</sup>选取 19 例稳定血液透析患者,进入研究前已接受维持性血液透析 25 个月以上,同时常规使用促红细胞生成素治疗。于每次血液透析后静脉注射 LC 1.0 g,疗程 24 周,维持使用原透析处方,采用自身治疗前后对比,观察患者透前血压、透中最低血压的变化和透析相关低血压的发生情况,以及血肌酐、尿素氮、白蛋白、电解质、血红蛋白及脱水量和透后体重的变化。结果显示,19 例患者治疗前后血肌酐、尿素氮、白蛋白、电解质和血红蛋白差异无显著性,血压在治疗 12 周后明显改善( $P < 0.05$ )并达到稳态,透析相关低血压发生率明显降低( $P < 0.01$ ),继续治疗 12 周后低血压发生率未再发生显著性变化;脱水量在 12 周后有增加,透后体重在 12 周后有下降,但均无显著性差异( $P > 0.05$ )<sup>[34]</sup>。

**4.3.3 肾结石** 肾结石的形成过程是某些因素造成尿中晶体物质浓度升高或溶解度降低,呈过饱和状态,析出草酸钙结晶并在局部生长、聚集,最终形成结石。过氧化自由基可通过损伤肾小管上皮细胞,增加尿酸盐的异相成核。实验研究结果表明,草酸可直接造成肾小管上皮细胞的损伤,在结石形成过程中成为结石晶体<sup>[35]</sup>。孙永旭等<sup>[36]</sup>采用同种异体肾移植术的患者用 HPLC-IF 技术测定术前及术后 10 d 和 30 d 血浆样本中 LC 的含量。结果显示,肾移植后患者血浆 LC 含量及肌酐(Cr)清除率均高于术前,且 LC 与 Cr 呈负相关性。LC 可以降低血中 Cr 的水平和过氧化自由基的产生,改善肾功能,达到抑制草酸钙晶体在肾脏的形成过程。

**4.3.4 慢性肾脏疾病** 肾病患者有血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白含量以及血小板聚集性明显增加的现象,而这些现象是导致肾细胞缺血或坏死的重要原因。氧化应激反应可造成产生过氧化脂质(Ox- LDL),而 Ox- LDL 又可使过氧化自由基增加,诱导球旁细胞释放肾素,引起血压升高。可以推测,脂质代谢紊乱在慢性肾脏疾病的发生发展过程中具有重要意义<sup>[37]</sup>。继发性脂质代谢紊乱的高危人群一般伴有糖尿病肾病、肾病综合征、肾移植和终末期肾病等接受透析治疗的患者。高脂血症是导致肾脏缺血性损伤的诱因,同时

又促进了炎症反应,使氧化应激反应加剧<sup>[38]</sup>。慢性肾脏疾病的发展过程,可以通过补充抗氧化剂来增强细胞抗氧化能力,阻断过氧化脂质过量生成。LC 不但具有比一般抗氧化剂更显著的抗慢性肾脏疾病作用,因而还具有显著改善脂代谢紊乱的作用。

**4.4 对肝脏疾病的治疗作用** 目前研究发现,肝损伤的发病机制主要与过氧化自由基损害、微循环障碍、游离脂肪酸含量升高、日常营养失调、细胞因子作用、缺氧及遗传因素等有关。肝细胞膜脂质过氧化反应是许多影响因子介导的肝细胞损伤的主要作用靶点,如胆汁淤积、酒精性肝细胞损伤和四氯化碳等。应用抗氧化剂保护肝细胞膜,有效清除过氧化自由基,成为临床对抗肝细胞损伤的有效措施<sup>[39]</sup>。

**4.4.1 慢性病毒性肝炎** 该类患者血浆中 LC 水平显著高于正常人,可能与肝细胞受损后细胞内 LC 进入血液有关。Neri 等<sup>[40]</sup>对 25 例慢性丙型肝炎患者肌肉注射干扰素- $\alpha$ (INF- $\alpha$ )  $3 \times 10^6$  U/d,同时口服 2 g/d LC,对照组 25 例则单用 INF- $\alpha$  治疗。结果治疗组降低血浆 ALT 水平总有效率显著高于对照组;6 个月后 LC 组 ALT 复常率为 83%,明显高于对照组(54%)( $P < 0.05$ )。

**4.4.2 肝硬化** 该类患者血浆中 LC 水平明显低于正常人。给予该类患者补充 LC 可提高血浆和肝脏 LC 水平,促进恢复肝细胞功能,使肝细胞再生过程提高。傅熙玲等<sup>[41]</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。施健等<sup>[42]</sup>对 60 例肝硬化伴肝性脑病患者予临床常规治疗的同时,加服 4 g/d LC,30 d 后临床症状较对照组有明显改善,60 d 后差异更为显著,具有统计学意义。

**4.5 对糖尿病的治疗作用** 糖尿病是以胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗导致的一类以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及其毒素、自由基毒素、精神因素等各种致病因子作用于肌体导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征,进而引起脂肪和蛋白质代谢紊乱。LC 可以通过抑制 OFR 的产生而起到降低血糖浓度,延缓糖尿病并发症的作用<sup>[43]</sup>。研究者通过对糖尿病大鼠模型的离体心肌缺血再灌注实验时发现,心肌缺血时可导致糖尿病大鼠模型的心肌细胞中的 LC 含量减少。当主动摄取外源性 LC 时,心脏功能可得到明显的改善。提示 LC 对糖尿病大鼠模型的心脏有明显的保护和治疗作用。另一研究发现,补充外源性 LC 可以平衡缺血状态下心肌内源性 LC 供量不足,纠正脂肪酸代谢异常,提高糖尿病大鼠模型的心肌细胞对葡萄糖的利用,

为临床应用提供理论依据<sup>[44]</sup>。

**4.6 对男科疾病的治疗作用** 精液中一定水平的氧自由基是精子获得能量和发生顶体反应所必需的,但氧自由基生成量增加,超过精子所需的生理浓度,则会导致精子受损,会影响人类受精。氧自由基对人精子生理、病理方面影响的试验研究中发现,精液中的自由基与精子活力的降低、精子DNA的损伤、精卵融合和受精能力的下降等有关,即精液内过多的氧自由基导致的氧化应激反应是男性不育的病因之一<sup>[45]</sup>。LC作为一种有效的抗氧化物质,可以抑制自由基产生,清除自由基,保护精子细胞免遭氧化破坏<sup>[46]</sup>。

**4.6.1 精索静脉曲张** 该症是导致男性不育的病因之一。在该类疾病患者的生殖道和精液中,氧自由基含量升高,致使精子细胞膜脂质氧化程度加快,导致精子形态和运动方式改变,甚至会造成精子细胞死亡<sup>[47]</sup>。采用非甾体类消炎药栓剂直肠给药,同时配合口服LC,治疗精索静脉曲张伴不育症患者。治疗结果发现,在治疗3和6个月时,除V级患者治疗无效外,其他不同级别的患者正常形态精子百分率、精子活力、密度均有显著提高。约40%患者经治疗后,配偶自然妊娠。可以推测,在低级别精索静脉曲张治疗中,LC可恢复因氧自由基对正常生殖功能造成的影响。

**4.6.2 生殖道炎症** 基于LC在抗氧化治疗方面的作用,梁琦<sup>[48]</sup>将74例梗阻性无精子症患者随机分成两组,LC组38例,在进行卵泡浆内单精子显微注射技术(ICSI)治疗前3个月予口服LC。对照组36例,在进行ICSI治疗前3个月予维生素E。本研究结果提示,梗阻性无精子症患者应用LC治疗后,附睾穿刺精子的质量明显提高,进行ICSI治疗后获得的优质胚胎数及优质胚胎率明显高于对照组,且LC能显著降低梗阻性无精子症患者附睾穿刺液中TNF- $\alpha$ 水平。

**4.6.3 男性勃起功能障碍(ED)** Cavallini等<sup>[49]</sup>分别采用睾酮和LC治疗生殖系统功能衰退的老年性男性ED患者,在治疗3和6个月时发现,两种药物均对老年男性的生殖系统功能具有一定提升作用。LC不仅可明显改善老年男性(60~70岁)的NPT功能和国际勃起功能评分问卷(IIEF-5)评分,且疗效明显优于睾酮,并对前列腺组织无任何影响。LC对糖尿病ED及前列腺根治切除术后造成的ED,也可起到良好作用<sup>[50,51]</sup>。

## 5 展望

综上所述,LC通过促进脂肪酸的氧化分解,产生能量可以改善肌体器官组织的代谢,具有改善心肌缺血、改善心功能、保护肝脏等作用,在临床上应用广泛。由于其作用明确,安全稳定性好、保健功效明显,同时

是食物的组成成分,不良反应轻微,值得进一步推广应用。在欧美发达国家,已经将LC添加到运动食品、减肥食品、婴幼儿奶粉及保健食品,种类繁多。积极开展LC应用研究,加强市场引导,积极开拓国内市场,相信在食品行业中也有巨大的市场前景。

### 参考文献

- 1 Robert Ringseis, Janine Keller, Klaus Eder. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro Studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency[J]. *European Journal of Nutrition* 2012, 51(1):1
- 2 杨静. 左旋肉碱的生理功能及在功能性食品中的应用[J]. *农业工程* 2012, 2(1):54
- 3 陈晓云. 对左旋肉碱的生理机制及应用研究[J]. *科技信息杂志*, 2012, 29(8):417
- 4 刘孟娟, 周陈西. 左卡尼汀的临床应用进展[J]. *中国药师* 2011, 14(1):127-129
- 5 张涛. 左卡尼汀的临床应用及不良反应[J]. *山西医药杂志* 2011, 40(11):1100
- 6 Crill C M, Helms R A. The use of carnitine in pediatric nutrition[J]. *Nutr Clin Pract*. 2007, 22(3):204
- 7 姜琳琳, 张慧苹. 左旋肉碱的应用[J]. *赤峰医学院学报*, 2008, 24(1):11
- 8 Mojtaba E, Somayeh B, Payman A et al. Carnitine, metabolism, supplementation and exercise performance[J]. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences* 2011, 1(4):376
- 9 赵习玲, 孟立军, 王文英. 左卡尼汀的临床应用进展[J]. *实用心脑血管病杂志* 2008, 16(10):75
- 10 方庆欣, 张金亮, 房永森. 左卡尼汀对稳定型心绞痛患者疗效的对照研究[J]. *临床荟萃* 2007, 22(17):1266
- 11 莫凡睿. 左卡尼汀对冠心病不稳定型心绞痛的临床效果对照研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报* 2011, 32(1):20
- 12 苏庆丰, 张林虎, 张虹. 左卡尼汀治疗心绞痛的临床疗效[J]. *中国现代医药杂志* 2008, 10(11):107
- 13 Said S, Moselhy, Salah H, Demerdash. Serum free L-carnitine in association with myoglobin as a diagnostic marker of acute myocardial infarction[J]. *Clinical Biochemistry* 2009, 42(1-2):78
- 14 佟铁壁, 齐斌. 左卡尼汀对于心肌梗死后心力衰竭的疗效研究[J]. *中国社区医师(医学专业)* 2010, 12(31):34
- 15 牛凯. 左卡尼汀治疗急性心肌梗死后并发心律失常疗效观察[J]. *山西医药杂志* 2007, 36(12):1140
- 16 毛颖颖, 郑雪冰, 杨乐, 等. 左卡尼汀对急性心肌梗死源性休克患者心功能及心肌酶的调节作用[J]. *中国实验诊断学* 2009, 13(9):1254
- 17 刘补尚, 李丽娜, 孟祥雁, 等. 左卡尼汀对心力衰竭患者全血脑钠肽及6min步行试验的影响[J]. *中国实用医药* 2012, 7(2):183
- 18 黎琳. 左卡尼汀治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J]. *中国现代医药杂志* 2011, 13(7):56
- 19 黄艳芳. 左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎45例疗效观察[J]. *中国医药导报* 2008, 5(3):68
- 20 梁庆佳, 王俊容. 左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎疗效观察[J]. *中国当代医药* 2012, 19(4):64
- 21 Bryant J, Picot J, Levitt G et al. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review[J].

- Health Technol Assess 2007 ,11( 27) :1
- 22 范毅敏 陈纯 甄宇峰 等. 左卡尼汀治疗蒽环类抗肿瘤药物所致心脏毒性的临床观察——附30例报告例[J]. 新医学 2007 ,38( 4) : 229
- 23 徐向阳 魏世超 张建川. 贝康亭治疗62例急性有机磷中毒心肌损害临床观察[J]. 福建医学杂志 2002 ,24( 4) :156
- 24 陈继军. 左卡尼汀注射液对酒精性心脏病心肌肥厚的治疗效果[J]. 海峡药学 2005 ,17( 5) :327
- 25 屈明玥. 番茄红素拮抗氧化应激诱导的神经元损伤及分子机制研究[D]重庆:第三军医大学 2012:1-95
- 26 Ando S ,Tadenuma T ,Tanaka Y *et al.* Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats[J]. Journal of Neuroscience Research 2001 ,66:266
- 27 Dhitavat S ,Ortiz D ,Shea TB ,*et al.* Acetyl - L - carnitine protects against amyloid - beta neurotoxicity: roles of oxidative buffering and ATP levels [J]. Neurochem Res 2002 27( 6) :501
- 28 Reichmann H. Initiation of Parkinson's disease treatment [J]. Neurol , 2008 ,255 ( 5) :57
- 29 蔡鸿 易韦 李玫 等. 左 - 卡尼汀对急性脑梗死患者血浆基质金属蛋白酶的影响[J]. 现代预防医学 2010 ,37( 12) :2353
- 30 A C M F Ramos ,L Barrucand ,P R P Elias *et al.* Carnitine supplementation in diphtheria[J]. Indian Pediatrics ,1992 29( 12) : 1501
- 31 陆明 游茂翔. 左卡尼汀联合重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血[J]. 中国当代医药 2011 ,18( 3) :15
- 32 黄劲松 毛丹. 左卡尼汀治疗肾性贫血30例疗效观察[J]. 吉林医学 2010 ,31( 27) :4721
- 33 陈玉锦 陈西北. 左卡尼汀防治维持性血液透析低血压的疗效观察[J]. 当代医学 2010 ,16( 6) :134-135
- 34 付文静 邓英辉 张沛 等. 左卡尼汀对维持血液透析患者低血压的治疗作用[J]. 北京医学 2011 ,33( 2) :131
- 35 郭克存 侯庆露 张家树 等. 肾小管细胞膜的损伤与草酸钙肾结石形成机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志 2012 ,6( 9) :2464
- 36 孙永旭 陆丛笑 万峰春 等. 肾移植后血浆左卡尼汀群含量与肌酐清除率的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复 2008 ,12( 5) : 881
- 37 胡鹏. 肾脏疾病进程中的脂代谢紊乱[J]. 临床儿科杂志 2007 ,25( 9) :794
- 38 Zachwieja J ,Bobkowski W ,Dobrowolska A *et al.* Decreased antioxidant activity in hypercholesterolemic children with nephrotic syndrome [J]. Med Sci Monit 2003 ,9( 6) :235
- 39 邵祥强 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展[J]. 世界华人消化杂志 2011 ,19( 3) :268
- 40 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 [J]. Neuropsychobiology 2003 ,47:94
- 41 傅熙玲. 左卡尼汀与肝病的相关性[J]. 中国医药科学 2011 ,1( 6) : 30
- 42 施健 刘芬 谢渭芬. 左卡尼汀的临床应用[J]. 中国临床药学杂志 , 2005 ,14( 2) : 128
- 43 Kajimoto T ,Kaneto H. Role of oxidative stress in pancreatic beta - cell dysfunction[J]. Annyacad Sci 2004 ,10( 11) :168
- 44 黄静雯 张治宇 倪琴 等. 雷卡对老年糖尿病合并冠心病患者血浆肉碱浓度及游离脂肪酸的影响[J]. 同济大学学报( 医学版) 2007 , 28( 2) :75
- 45 Agarwal A ,Said TM. Oxidative stress ,DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach[J]. BJU Int 2005 ,95( 4) :503
- 46 Dokmeci D. Oxidative stress male infertility and the role of carnitine [J]. Folia Med( Plovdiv) 2005 ,47( 1) :26
- 47 Agarwal A ,Prabakaran S ,Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress ,varicocele and infertility: a meta - analysis [J]. Reprod Biomed Online 2006 ,12( 5) :630
- 48 梁琦. 左卡尼汀对梗阻性无精子症患者 TNF -  $\alpha$ 、ROS 及 ICSI 妊娠结局的影响[D]. 山东:山东大学医学院 2012:1-41
- 49 Cavallini G ,Ferraretti AP ,Gianaroli L *et al.* Cinnocicam and L - carnitine/ acetyl - L - carnitine treatment for idiopathic and varicocele - associated oligoasthenospermia [J]. J Androl 2004 25( 5) :761
- 50 Gentile V ,Vicini P ,Prigiotti G *et al.* Preliminary observations on the use of propionyl - L - carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes [J]. Curr Med Res Opin 2004 ,20( 9) :1377
- 51 Cavallini G ,Modenini F ,Vitali G *et al.* Acetyl - L - carnitine plus propionyl - L - carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve - sparing radical retropubic prostatectomy [J]. Urology 2005 ,66( 5) :1080