

- 12 Arima S, Kohagura K, Abe M, et al. Mechanisms that control glomerular hemodynamics[J]. Clin Exp Nephrol, 2001, 5(3): 55-61.
- 13 王海燕, 李晓玫, 赵明辉, 等. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 803-804.
- 14 Zdrojewicz Z. Activity of angiotensin-converting enzyme in women with Hyperthyroidism accompanying Graves-Basedow disease[J]. Pol Tyg Lek, 1992, 47(44-45): 1004-1005.
- 15 顾向明, 王胜岚, 黄阶胜. 甲亢患者血清血管紧张素转换酶和一氧化氮检测的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2005, 20(1): 39-40.
- 16 Williams TL, Elliott J, Syme HM. Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension[J]. J Vet Intern Med, 2013, 27(3): 522-529.
- 17 邵蓉蓉, 黄朝兴, 许菲菲, 等. 自身免疫性甲状腺疾病相关肾脏病变11例临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(2): 78.
- 18 罗雁红, 雷培云, 熊 丰, 等. 4种微量蛋白在儿童自身免疫性甲状腺疾病早期肾损害诊断中的意义[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(11): 1109-1111.
- 19 叶 华, 高 莹, 郭晓慧, 等. 丙基硫氧嘧啶诱发的抗中性粒细胞胞质抗体阳性甲状腺功能亢进患者的临床研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(47): 3323-3327.
- 20 Noh JY, Yasuda S, Sato S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(8): 2806-2811.
- 21 陈樱花, 胡伟新, 贺红光, 等. 丙基硫氧嘧啶相关血管炎肾损害的临床病理特征及转归[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(3): 219-224.
- 22 Calañas-Contiente A, Espinosa M, Manzano- García G, et al. Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy[J]. Thyroid, 2005, 15(3): 286-288.
- 23 徐琴英, 闵 月, 王小鹏, 等. 抗甲状腺药物致儿童急性肾小球肾炎[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(19): 1338-1340.
- 24 Hachicha M, Kammoun T, Ben Romdhane W, et al. Vasculitis with renal involvement and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in a child receiving benzylthiouracil[J]. Nephrol Ther, 2007, 3(4): 147-151.
- 25 Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(3): 605-608.
- 26 赵爱国, 李 颖, 夏 天, 等. Grave病相关肾病5例临床分析[J]. 中国基层医药, 2009, 16(5): 845-847.

[收稿日期 2015-07-01][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

左旋肉碱的生理功能及其在血液系统疾病治疗中的应用进展

许 力(综述), 谭 毅(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2011431)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院血液科

作者简介: 许 力(1973-), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 泛素蛋白酶体与血液肿瘤. E-mail: xuli943119@163.com

[摘要] 左旋肉碱通过将长链脂肪酸从细胞线粒体膜外转移到膜内, 并在线粒体基质内将长链脂肪酸 β 氧化产生能量, 主要应用于心脏病、血液透析及接受化疗肿瘤病人的辅助治疗。左旋肉碱目前也应用于血液肿瘤病人的治疗, 但仅限于试验研究阶段。该文对左旋肉碱的生理功能及其在血液疾病治疗中的应用进展作一综述。

[关键词] 左旋肉碱; 生理功能; 血液疾病

[中图分类号] R 552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)01-0086-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.01.29

The physiological function and advances in the clinical application of L-carnitine in hematological diseases

XU Li, TAN Yi. Department of Hematology, the People's Hospital of Guangxi Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] L-carnitine is critical for the transportation of long-chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane for subsequent β oxidation and energy production. L-carnitine has been used as adjuvant therapy in hemodialysis, cardiovascular diseases and cancer patients receiving chemotherapy. L-carnitine also has been used in hematologic malignancies, but these applications are only limited to the experimental study. In this paper, we review the physiological function and the application of L-carnitine in the therapeutic advances of hematological diseases.

[Key words] L-carnitine; Physiological function; Hematological diseases

左旋肉碱(L-carnitine)在脂肪酸的 β -氧化中具有重要的作用,目前主要应用于减肥及抗疲劳及防治蒽环类药物对心肌的损害,长期大剂量应用左旋肉碱具有抑制细胞增殖的作用。一些遗传性血液病如地中海贫血患儿体能较差,而血液肿瘤细胞大多呈过度增殖,化疗往往引起心肌功能的损害,而左旋肉碱在血液系统疾病中的应用具有重要的临床意义,因此,我们对左旋肉碱的生理功能及其在血液疾病治疗中的应用作一综述。

1 左旋肉碱的生理功能

肉碱是长链脂肪酸在线粒体氧化中必需的物质,肉碱缺乏,将使脂类聚集于胞浆、乙酰辅酶 A 聚集于线粒体,从而对细胞产生毒性作用,游离脂肪酸不能进入三羧酸循环,造成能量缺乏。肉碱缺乏时可使正常红细胞膜脆性增加,导致红细胞的寿命缩短。左旋肉碱又称为左旋肉毒碱、维生素 BT、左卡尼汀等。化学名称为左旋-3-羟基-4-三甲胺基丁酸内盐。左旋肉碱除了在肝脏和肾脏合成外,另外可以从动物性食物中摄取。机体缺乏肉碱和年龄、疾病密切相关。左旋肉碱是一种特殊氨基酸,是构成细胞的基本成分^[1,2],左旋肉碱在体内肉碱酰基转移酶 I 和 II 两种同功酶的作用下,以乙酰基左旋肉碱为载体的形式将长链脂肪酸从细胞线粒体膜外转移到膜内,并将线粒体内的短链酰基运送到膜外,长链脂肪酸在线粒体基质内进行 β 氧化产生能量^[3]。左旋肉碱除了能促进脂肪酸的 β -氧化为细胞供能,还和酮体及过量酰基的消除、糖酵解、糖异生、脂肪生成、支链氨基酸代谢以及维持膜的稳定等有关,在抗疲劳及减肥中应用较广泛。其抗疲劳主要是通过抑制葡萄糖分解,提高肌糖原浓度,有效防止运动后血中乳酸堆积。大剂量左旋肉碱长期应用有可能抑制细胞增殖的作用,而肿瘤细胞大多呈过度增殖,左旋肉碱是否具有抗肿瘤作用是一个值得研究的课题。

2 左旋肉碱在非血液系统疾病治疗中的应用

目前,左旋肉碱已经广泛地应用在肾脏病血液透析后、冠心病、男性不育等方面。肾脏病患者在血液透析过程中往往会导致左旋肉碱通过透析膜丢失,肾脏病便会导致左旋肉碱的合成能力降低,使患

者的左旋肉碱水平低下,积极补充左旋肉碱具有重要的意义,通过补充左旋肉碱可提高血浆内左旋肉碱浓度,减少因左旋肉碱缺乏引起的能量代谢障碍^[4]。另外,左旋肉碱通过改善心肌的能量代谢,在临床上应用于冠心病、心绞痛及病毒性心肌炎的治疗^[5,6]。精浆内左旋肉碱的浓度与精子密度、活动率、正常形态、精子百分率等精液参数密切相关,左旋肉碱可用于治疗少弱精子症。在实体肿瘤方面,左旋肉碱可减轻化疗导致的毒副作用,改善患者的疲劳周期和营养状况,减少过氧化损伤,并可改善化疗患者的疲劳状态^[7]。我们新近的研究发现^[8,9],左旋肉碱作为一种 HDAC 抑制剂可协同硼替佐米发挥抗肝癌 HepG2 细胞作用,并可增加硼替佐米的蛋白酶体功能抑制作用,提示左旋肉碱在抗肿瘤方面将具有重要的应用价值。

3 左旋肉碱在血液系统疾病治疗中的应用

3.1 左旋肉碱用于防治蒽环类药物对心肌的损害
血液系统的恶性肿瘤如淋巴瘤、白血病的化疗方案往往含有蒽环类药物,当血液系统肿瘤患者接受蒽环类药物化疗时,患者心肌的氧化磷酸化功能往往下调,心肌细胞肉碱合成能力受损^[9]。另外,蒽环类药物还抑制线粒体内外膜的肉碱酰基转移酶 I 及 II 的活性影响脂肪酸的氧化反应,最终影响心肌细胞的能量代谢。血液肿瘤患者在化疗时明显伴有左旋肉碱的缺乏,通过提高左旋肉碱的水平可减少蒽环类药物的毒副作用^[10]。国外有研究^[11]发现,使用阿霉素化疗的非霍金淋巴瘤患者,发现高剂量组(300 mg/m^2)的肉碱浓度低于低剂量组(180 mg/m^2),提示左旋肉碱的浓度与蒽环类药物的累积量呈负相关,蒽环类药物累积量越高,左旋肉碱浓度越低,出现慢性心脏损害的可能性就越大^[12],左旋肉碱可明显减轻淋巴瘤患者应用蒽环类药物的毒副作用^[13]。通过补充左旋肉碱,蒽环类药物治疗的淋巴瘤患者血浆肉碱浓度增高,足够量的游离肉碱使蓄积的乙酰辅酶 A 能进入线粒体内,使心肌细胞内能量代谢得以恢复,研究显示补充肉碱还可以有效改善蒽环类药物诱发的心肌病^[14]。Waldner 等^[13]的研究同样发现肿瘤患者在化疗前通过补充左旋肉碱可阻止

阿霉素诱导的心脏毒性作用,并刺激白细胞的氧化代谢。

3.2 左旋肉碱用于抗血液肿瘤 左旋肉碱在白血病方面的研究较少,Vassiliadis 等^[15]观察左旋肉碱能否促进急性髓细胞白血病 HL-60 细胞的增值分化,结果发现左旋肉碱能增加 HL-60 细胞表面 HLA-DR 和 CD14 的表达,并促使一部分白血病细胞分化,诱导分化的细胞不具有典型的白血病细胞形态。Thomadaki^[16]的研究发现含有左旋肉碱的复合物呈浓度依赖性地发挥抗白血病效应。但 Niang^[17]的研究却发现左旋肉碱可明显的拮抗米托蒽醌的抗白血病效应。Qi^[18]研究发现左卡尼丁可通过抑制 caspase-3 发挥抗 Raji 淋巴瘤细胞作用。Rogalidou 等^[19]通过监测儿童急性白血病的不同治疗时期的肉碱水平,发现诱导期及巩固治疗期,血浆游离及总体肉碱水平均低下,而在恢复期及治疗完全缓解后数年,血浆肉碱水平均恢复正常,提示研究左旋肉碱在儿童白血病中的作用以及在化疗过程中如何补充左旋肉碱具有重要的临床意义。许力等^[20]通过对多发性骨髓瘤患者左旋肉碱水平的研究发现,无论初诊或复发多发性骨髓瘤患者的血浆左旋肉碱水平均低于正常人,化疗前复发患者组血浆左旋肉碱水平低于初治的患者,化疗后多发性骨髓瘤患者的血浆左旋肉碱水平均低于治疗前,含有蒽环类的方案可明显降低多发性骨髓瘤患者血浆左旋肉碱的水平,提示在化疗过程补充左旋肉碱具有重要的临床意义。

3.3 左旋肉碱用于治疗地中海贫血 地中海贫血是一种遗传性疾病,人群发生率高达 10% 以上,以广东、广西、福建为主。此病目前尚无有效的治疗方法,大部分重型患者依靠输血维持生命,多于青少年期死亡,由于地贫患者体能往往较差,增加患者的体能就有重要的意义。左旋肉碱通过脂肪酸的 β 氧化供给细胞能量,研究左旋肉碱在地中海贫血中的作用具有重要的临床意义。Merchant 等^[21]研究需要定期监测输血的地中海贫血患者的左旋肉碱水平,患者的平均年龄为 40 岁,中位年龄为 (17.5 ± 5.0) 岁,并和同年龄的人群作为对照,结果发现地中海贫血患者的平均左旋肉碱水平为 $(23.71 \pm 7.3) \mu\text{mol/L}$,低于对照组的 $(29.26 \pm 2.37) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$),提示地中海贫血患者左旋肉碱水平较低。而 El-Beshlawy 等^[22]给地中海贫血患者补充左旋肉碱,结果发现,虽然左旋肉碱不能增加患者的血红蛋白水平,但患者的氧耗量、心输出量、脉搏均较前明显增加,输

血时间明显延长,提示左旋肉碱在增加地贫患者的运动耐力及体能方面具有重要的作用。通过研究左旋肉碱在年龄 < 18 岁的地中海贫血患者身高的生长中的作用发现,在补充左旋肉碱 18 个月后患者身高的增长速度较未应用左旋肉碱显著增加,应用左旋肉碱以前,身高的增长速度为 3.3 cm/年 ,经过 6 个月治疗后增加到 4.8 cm/年 ,治疗前的长高速度与正常相比少 2.8 cm ,而经治疗后相差 0.8 cm ,仍然具有显著差异。研究者同时发现左旋肉碱治疗地中海贫血患者前后坐高、下肢的长度、三角肌及肩胛下皮肤的厚度等在评估前后均有明显的差异。

4 结语

综上所述,左旋肉碱在促进脂肪酸的 β -氧化、糖酵解、糖异生、脂肪生成、支链氨基酸代谢以及维持膜的稳定中起重要作用,目前主要应用于抗疲劳、减肥、肾脏病血液透析后、冠心病、男性不育及改善实体肿瘤化疗患者的疲劳状态等方面。左旋肉碱在血液病的治疗方面,大部分的研究主要集中在血液肿瘤患者在应用蒽环类药物化疗后心肌保护方面,部分应用于地中海贫血儿童的促生长发育,抗血液肿瘤治疗领域目前主要在实验阶段。通过对左旋肉碱的作用机制的研究,必将为临床应用左旋肉碱提供理论依据。

参考文献

- Wang SM, Han C, Lee SJ, et al. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression[J]. J Psychiatr Res, 2014,53;30-37.
- Shang XJ, Wang LL, Mo DS, et al. Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systemic review[J]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2015,21(1):65-73.
- Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy[J]. Korean Circ J, 2013,43(12):785-792.
- Chen Y, Abbate M, Tang L, et al. L-Carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2014,99(2):408-422.
- Shang R, Sun Z, Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014,14:88.
- Johri AM, Heyland DK, Héti MF, et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014,24(8):808-814.
- Hooke MC, McCarthy K, Taylor O, et al. Fatigue and carnitine levels over multiple cycles of chemotherapy in children and adolescents[J]. Eur J Oncol Nurs, 2015,19(1):7-12.
- Huang H, Liu N, Yang C, et al. HDAC inhibitor L-carnitine and proteasome inhibitor bortezomib synergistically exert anti-tumor activity in

- vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2012,7(12):e52576.
- 9 Huang H, Liu N, Guo H, et al. L-carnitine is an endogenous HDAC inhibitor selectively inhibiting cancer cell growth in vivo and in vitro [J]. *PLoS One*, 2012,7(11):e49062.
- 10 Yaris N, Ceviz N, Coskun T, et al. Serum carnitine levels during the doxorubicin therapy. Its role in cardiotoxicity[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2002,21(2):165-170.
- 11 Bryant J, Picot J, Baxter L, et al. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2007,43(13):1959-1966.
- 12 周 翮, 吴敏媛. 左旋肉碱监测及防治蒽环类抗生素心脏毒性作用[J]. *临床儿科杂志*, 2009,27(1):79-83.
- 13 Waldner R, Laschan C, Lohninger A, et al. Effects of doxorubicin-containing chemotherapy and a combination with L-carnitine on oxidative metabolism in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006,132(2):121-128.
- 14 Delaney CE, Hopkins SP, Addison CL. Supplementation with I-carnitine does not reduce the efficacy of epirubicin treatment in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2007,252(2):195-207.
- 15 Vassiliadis S, Evangelidou A, Basta E, et al. The role of L-carnitine on a restricted number of myeloid leukemia progenitor cells: generation of atypical cell types [J]. *Haematologia (Budap)*, 2002,32(4):341-353.
- 16 Thomadaki H, Karaliota A, Litos C, et al. Enhanced concentration-dependent cytotoxic effect of the dinuclear copper(II) complex of L-carnitine [Cu₂(L-carnitine)₂Cl₂(H₂O)₂]Cl₂, compared to L-carnitine or copper chloride dihydrate, in human leukemic cell lines [J]. *J Med Chem*, 2008,51(13):3713-3719.
- 17 Niang M, Mělka M. Effect of acetyl-L-carnitine on leukemia L1210 resistant to mitoxantrone [J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2000,43(4):125-128.
- 18 Qi SN, Zhang ZF, Wang ZY, et al. L-carnitine inhibits apoptotic DNA fragmentation induced by a new spin-labeled derivative of podophyllotoxin via caspase-3 in Raji cells [J]. *Oncol Rep*, 2006,15(1):119-122.
- 19 Rogalidou M, Evangelidou A, Stiakaki E, et al. Serum carnitine levels in childhood leukemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010,32(2):e61-e69.
- 20 许 力, 马 娜, 李永敢, 等. 多发性骨髓瘤患者血浆左旋肉碱含量变化及临床意义 [J]. *中国临床新医学*, 2015,8(5):410-412.
- 21 Merchant R, Jain A, Udani A, et al. L-carnitine in beta thalassemia [J]. *Indian Pediatr*, 2010,47(2):165-167.
- 22 El-Beshlawy A, El Accaoui R, Abd El-Sattar M, et al. Effect of L-carnitine on the physical fitness of thalassemic patients [J]. *Ann Hematol*, 2007,86(1):31-34.
- [收稿日期 2015-06-08][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

新进展综述

广西急性中毒调查研究现状和展望

蒋东方, 张振明, 陈雪冬, 龙永美(综述), 何德智(审校)

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(编号:重 200932, 重 2012040, 重 2012041, 重 2012045)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区职业病防治研究院职业健康促进研究室

作者简介: 蒋东方(1955-), 男, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 急性中毒防控救援。E-mail: jiangdongf@163.com

通讯作者: 张振明(1956-), 男, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 急性中毒防控救援。E-mail: zhzhming228@163.com

[摘要] 该文概述了急性中毒调查研究的国内外研究现状, 探讨了广西急性中毒调查的新思路与新理念, 总结了研究过程、方法与取得的成果, 提出了调查研究中存在的问题和今后的设想。

[关键词] 急性中毒; 调查研究理念; 研究过程

[中图分类号] R 827.17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)01-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.01.30

The research progress of acute poisoning in Guangxi JIANG Dong-fang, ZHANG Zhen-ming, CHEN Xue-dong, et al. Laboratory of Occupational-health Promotion, Guangxi Institute of Occupational Diseases, Nanning 530021, China

[Abstract] This paper summarizes the research progress of acute-poisoning at home and abroad, discusses some new ideas of dealing with acute poisoning in Guangxi, sums up the research process, method and results, and