

# 卡尼丁的药理学及临床应用

吴升华 (南京医科大学第一附属医院, 南京 210029)

卡尼丁(Carnitine,简称CN)也称为肉毒碱,商品名称康胃素、维生素BT,是一种具备多种生理作用的化合物。美国FDA在1988年批准CN作为药品使用,并载入美国药典XXI版。本文就CN的作用及临床应用作一综述。

## 1 CN的生理、生化作用及药代动力学

1.1 生理、生化作用:<sup>[1]</sup>CN分子结构为L-3-羟基-4-氮-三甲基铵丁酸,分子量162道尔顿。血液和组织中CN包括游离CN、短链酰化CN及长链酰化CN。CN的主要功能是在线粒体膜上的肉毒碱脂肪酰转移酶I、II及易位酶的作用下,将长链脂肪酸转运入线粒体内,使其 $\beta$ 氧化。其他功能有:刺激肝内酮体生成;调节蛋白质降解及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的 $\alpha$ 酮酸氧化;刺激糖原异生;酰化解毒作用;调节结合辅酶A/游离辅酶A比率;维持正常代谢等。

1.2 药代动力学:<sup>[1]</sup>口服CN 500 mg后,平均血药峰浓度为48.5  $\mu\text{mol/L}$ ,达峰时间为5 h。单次口服CN 2g,血浆游离及总CN峰浓度分别为58及69  $\mu\text{mol/L}$ ,达峰时间为3.5 h。单次静注2g或6g的CN,消除半衰期分别为6.5和3.9 h,血浆CN清除率分别为5.4和6.1 L/h,呈剂量依赖消除,两种剂量的表现分布容积和药时曲线下面积无明显差异,24 h尿药排泄分别为70%和82%。单次口服2g或6g的CN,生物利用度分别为16%和5%,24 h尿药排泄分别为8%和4%,说明2g剂量时粘膜吸收已趋饱和,经粪便清除数CN少于2%,消除半衰期为2~15 h。

## 2 CN的临床应用

2.1 原发性CN缺乏症<sup>[2]</sup>:为常染色体隐性遗传,分为肌病型及全身型,前者表现为进行性肌无力及萎缩,肌肉CN降低而血浆CN正常;全身型除有肌病症状外,有类似瑞氏综合征的表现,如脑病、肝功能不全、高血氨、低血糖、心肌病,组织及血

浆CN低下。美国报道11名该病患者,应用CN治疗后9例肌无力症状及血浆CN得到明显改善,肌肉CN含量增多。

2.2 未成熟新生儿<sup>[3]</sup>:未成熟新生儿的棕色脂肪的CN减少使其热量生成减少,易患新生儿硬肿症。应用除去CN的乳制品喂养新生家兔,其棕色脂肪、血浆CN降低,复制出新生儿CN缺乏的动物模型,补充CN使CN水平恢复正常,消除CN缺乏所致的病理表现。提示CN有助于新生儿硬肿症的治疗及未成熟新生儿的发育。在早产儿生前给予孕母服用CN,有预防早产儿呼吸窘迫综合征的作用,其效果优于倍他米松。

2.3 继发性CN缺乏症<sup>[3]</sup>:见于外源性有机酸血症如丙戊酸治疗、营养障碍如全胃肠道外营养、营养不良、饥饿、糖尿病酮症酸中毒、ACTH及皮质激素应用、运动、高分解状态(甲亢、肿瘤、感染、烧伤、手术)等均可使尿中CN排出增多或CN合成减少,产生继发性CN缺乏症。Winter报告51例小儿继发性CN缺乏症,表现为血浆CN降低,肌无力,反复感染、脑病等,用CN 50~350 mg/kg/d治疗4 mo,病情显著好转。

2.4 心肌病<sup>[4]</sup>:原发性或继发性CN缺乏症均可导致心肌病,以扩张型心肌病为多见,在CN治疗数周至数月内出现疗效,心室肥厚及扩大消失,心电图恢复正常。此外,在心肌病中由于心肌胞膜CN转运缺陷,可伴有心肌CN缺乏。Tripp测定25例心肌病的血浆CN,1例低下,用CN治疗明显好转。Vikre用CN 100 mg/kg $\cdot$ d<sup>-1</sup>治疗1例心肌病2 mo,1 a后心肌病消失。

2.5 缺血性心脏病<sup>[5,6]</sup>:心肌缺血时转向依靠糖酵解供能,使长链脂肪酰辅酶A堆积,造成心肌代谢恶化及功能障碍,补充CN可使脂肪酰辅酶A转化为酰化CN,从尿中排出而解毒。CN可使缺血心肌细胞动作电位时间及有效不应期延长,预防折返

性心律失常。CN可抑制结扎动物冠状动脉所致的心律失常,减少梗塞区。对冠心病患者静注CN,使病人对快速电起搏的耐受改善,心肌乳酸生成减少。对44例慢性心绞痛病人应用CN,使踏车运动耐力及出现心绞痛的阈值负荷升高,ST段下降程度减轻。CN减少缺血性心脏病病人的期外收缩,对急性心肌梗塞病人应用CN,使血清MB-CPK值下降,心肌坏死面积缩小。在40例主动脉冠状动脉分流术病人,应用CN使心肌乳酸减少,ATP升高,改善长链脂肪酸代谢。根据36家医院心脏科协作的双盲研究,CN可预防心肌梗塞后的心室扩张再塑(remodelling),改善左心功能。

2.6 心力衰竭<sup>[7]</sup>:CN有扩张冠状动脉及体、肺血管的作用,对心脏有正性肌力作用。CN可纠正动物心脏缺血再灌注所致的心衰及药物性心衰时的血流动力学异常。在慢性心衰病人心肌CN减少,长链脂肪酰辅酶A增多。应用CN治疗21例冠心病或高血压性心脏病所致的慢性心衰,使心功能改善,减少洋地黄用量。在50例左心衰竭病人,应用CN治疗6mo,使左心室射血分数增加,心功能改善。

2.7 遗传性及先天性疾病<sup>[8,9]</sup>:在先天性异戊酸血症、丙酸血症及脂肪酰辅酶A脱氢酶缺乏症,尿中CN排泄增多,有肌无力、酸中毒等表现,Stanley应用CN治疗这些病人3mo,使血浆CN回升,临床表现改善。类似的情况也见于丙酮酸脱氢酶缺乏症、戊二酸尿症、3-羟基异丁酸尿症、甲基丙二酸尿症、乙基丙二酸尿症、鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症、NADH脱氢酶缺乏症及糖原累积病Ⅶ、X型等。CN可抑制脆性X综合征病人淋巴细胞Xq27.3脆性部位的基因表达。CN可使Rett综合征患儿的精神心理反应好转,改善先天愚型病人的记忆及注意力。

2.8 尿毒症<sup>[10,11]</sup>:在血液透析的尿毒症病人,由于CN可通过透析膜丢失,病人的赖氨酸摄入减少,肝肾合成CN减少及肠道吸收CN下降,使病人肌肉、血浆CN降低。在380名血透病人,补充CN后血浆CN升高,使透析前血清尿素氮、肌酐及磷下降,甘油三酯降低而高密度脂蛋白升高,改善贫血、低血压、乏力、血流动力学、心律失常及心绞痛,减少透析综合征,延长生存时间。由于CN缺乏可使透析病人对促红细胞生成素(EPO)产生抵抗,补充CN可减少EPO用量而有利于纠正贫血。

2.9 脑部疾病<sup>[12]</sup>:CN对培养的动物脑细胞有保护作用,抑制高氨血症所致的脑代谢异常,抑制 $\beta$ 淀粉蛋白对脑组织的损伤。在缺血再灌注脑损伤中,CN减少脑的蛋白质氧化,恢复脑的磷酸代谢及减少乳酸,改善脑能量代谢。CN可防止衰老时脑组织n-甲基-D-天冬氨酸受体的减少,防止线粒体细胞色素氧化酶及腺苷酸转位酶的减少,增加腺苷酸环化酶的活性。因此,CN有保护脑组织、抗脑组织衰老的作用。已用于治疗早老性痴呆、瑞氏综合征,有较好疗效。

2.10 糖尿病<sup>[13]</sup>:糖尿病时有CN代谢异常,心肌线粒体CN及短链酰化CN减少,长链酰化CN增多,补充CN可纠正这些异常并改善心功能,对糖尿病神经、视网膜病变均有治疗作用。

2.11 血管疾病<sup>[14]</sup>:CN有直接扩血管作用,可增加红细胞流速,改善血液粘度,增加组织纤溶酶原激活物,减少血小板活化因子的合成。用CN治疗外周血管炎的跛行病人,可增加病人的行走距离。用CN治疗动脉粥样硬化的动物9个月,可减少血甘油三酯、极低密度及中间密度脂蛋白,使动脉硬化斑块减少。

2.12 AIDS<sup>[15]</sup>:有全身CN缺乏,补充CN可增加外周血单核细胞对植物血凝素的增殖反应,减少血甘油三酯、 $\beta_2$ 微球蛋白及肿瘤坏死因子,改善免疫及代谢状况。CN可防止AIDS治疗药物叠氮胸苷所致的肌肉毒性及线粒体肌病。

2.13 肿瘤<sup>[16]</sup>:在动物肉瘤模型,CN可使白介素1、6及肿瘤坏死因子减少,改善恶病质。在白介素2介导的肿瘤免疫治疗中,CN可减少白介素2所致的心脏毒性。

2.14 白喉<sup>[17]</sup>:在73例白喉患儿,用CN治疗4d,可减少其心衰发生率及心肌炎致死率。Ramos将625名白喉患儿分为二组,CN使心肌炎发生率及致死率明显减少,认为所有白喉病人都需应用CN治疗。

2.15 精子疾病<sup>[18]</sup>:在100名特发性精子活力缺乏症病人,用CN3g/d治疗4mo,可增加精子运动能力及运动数目。

2.16 与药物相互作用<sup>[19,20]</sup>:长期应用匹氨青霉素或匹美西林,可产生肌无力,血浆及肌肉CN下降,补充CN可使其症状消失。CN可预防丙戊酸所致的肝脏毒性。CN可防止Cefditoren pivoxil

### 参 考 文 献

- 1 Harper P, Elwin CE, Cederblad G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988, 35:555
- 2 Shapira Y, Glick B, Harel S, et al. Infantile idiopathic myopathic carnitine deficiency treatment with L-carnitine. *Pediatr Neurol*, 1993, 9(1):35
- 3 Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJR, et al. Plasma carnitine deficiency. *Am J Dis Child*, 1987, 141:660
- 4 Stanley CA, Delocuw S, Coates PM, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol*, 1991, 30(5): 709
- 5 Rizzon P, Iliceto S. Prevention of post-infarction remodelling with L-carnitine: multicenter study by CEDIM. *Cardiologia*, 1994, 39(12):31
- 6 Palazzuoli V, Mondillo S, Faglia S, et al. The evaluation of the antiarrhythmic activity of L-carnitine and propafenone in ischemic cardiopathy. *Clin Ter*, 1993, 142 (2):155
- 7 Caponnetto S, Canale C, Masperone MA, et al. Efficacy of L-propionylcarnitine treatment in patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*, 1994, 15(9):1267
- 8 Stanley CA, Berry GT, Bennett MJ, et al. Renal handling of carnitine in secondary carnitine deficiency disorders. *Pediatr Res*, 1993, 34(1):89
- 9 Pomponi MG, Neri G. Butyrate and acetyl-carnitine inhibit the cytogenetic expression of the fragile X in vitro. *Am J Med Genet*, 1994, 51(4):447
- 10 Brass EP. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clin Ther*, 1995, 17(2):176
- 11 Dario L W. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kid Dis*, 1995, 26(5): 757
- 12 Soares JC, Gershon S. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1994, 244(5):261
- 13 Cotter MA, Cameron NE, Keegan A, et al. Effects of acetyl- and propionyl-L-carnitine on peripheral nerve function and vascular supply in experimental diabetes. *Metabolism*, 1995, 44(9):1209
- 14 Levese A, Schena F, Poltronieri R, et al. Short term effects of intraarterial propionyl-L-carnitine on isolated canine hindlimbs. *Cardioscience*, 1995, 6(1):59
- 15 De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, et al. High dose L-carnitine improves immunologic and metabolic parameters in AIDS patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1993, 15(1):1
- 16 Lissoni P, Galli MA, Tancini G, et al. Prevention by L-carnitine of interleukin 2 related cardiac toxicity during cancer immunotherapy. *Tumori*, 1993, 79(3):202
- 17 Ramos AC, Barrucand L, Elias PR, et al. Carnitine supplementation in diphtheria. *India Pediatr*, 1992, 29(12): 1501
- 18 Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. *Andrologia*, 1994, 26 (3): 155
- 19 Diep QN, Bohmer T, Holme JL, et al. Slow replenishment of carnitine deficiency after cessation of long-term treatment with pivaloyl-containing antibiotics. *Pharm World Sci*, 1993, 15(5): 225
- 20 Hug G, McGraw CA, Bates SR, et al. Reduction of serum CN concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *J Pediatr*, 1991, 119(5): 799

收稿日期: 1996-01-11