· 综述 ·

肉碱缺乏症与儿童疾病

钱宁, 侯新琳 综述, 杨艳玲 审校

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[中图分类号] R72 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2004)04-0349-04

自然界中的肉碱(又名肉毒碱、卡尼汀、维生素BT)有左旋、右旋两种形式,只有左旋肉碱(L-carnitine,以下简称肉碱)具有生理活性,其化学结构为L-3-羟基-4-三甲基氨基丁酸,是一种水溶性四胺化合物。自1908年发现以来,肉碱的代谢途径、生理作用逐步明确,作为特殊的维生素在与疾病的相关关系方面愈来愈受重视^[1~3]。

1 肉碱的合成与生理作用

机体所需的肉碱75%来自食物,25%为体内合成。天然食品中以羊肉、牛肉等红肉中肉碱含量较高,人乳、牛乳中含有少量,蔬菜、水果中极低^[2~4]。外源性肉碱经肠道吸收后通过门静脉进入肝脏,被肝细胞摄取并转化为酯酰肉碱。内源性肉碱的合成机理复杂,需要赖氨酸、蛋氨酸、烟酸、维生素B₆、维生素C、铁6种营养素参与^[1~3]。婴幼儿合成能力为成人的10%~30%,因此较成年人更容易出现肉碱缺乏症^[1~3]。

人体内肉碱以游离肉碱和酯酰肉碱两种形式存在,约98%存在于心肌、骨骼肌等肌肉组织中,2%存在于肝脏、大脑、肾脏及细胞外液(如血浆、尿液)。由于细胞膜的能运转作用,细胞内约为细胞外浓度的50倍。肉碱的合成主要在肝脏及肾脏中进行,通过血液运到肌肉,主要经肾脏排泄,仅有小部分经胆汁排出体外^[3]。

迄今研究发现肉碱具有多种重要生理作用:①作为长链脂肪酸的唯一载体将胞浆中的长链脂肪酸转运至线粒体内进行 β 氧化,提供能量;②调节线粒体内辅酶A和酯酰辅酶A的比例,由脂肪酸 β 氧化和其他线粒体代谢过程产生的酯酰辅酶A通过肉碱酯酰转移酶进行酯酰交换,调节脂肪酸代谢,消除

酯酰辅酶A蓄积引起的不良反应;③协助肌细胞对葡萄糖的吸收、利用。在体内糖类过多、胰高血糖素与胰岛素比值降低时使线粒体内过剩的乙酰基团转移至胞浆中,降低线粒体内乙酰辅酶A与游离辅酶A的比例,增加丙酮酸的氧化,强化葡萄糖氧化途径;④抗氧化作用,避免自由基的损害,促进细胞膜磷脂的更新和修复,起到稳定线粒体膜和保护细胞的作用;⑤增加尿素合成,协助排氮、排氨^[2~4]。

2 肉碱的代谢(肉碱循环)

由肉碱参与的长链脂肪酸转运系统称为肉碱循环。左旋肉碱在细胞膜肉碱转运蛋白的作用下进入细胞内,长链脂肪酸在长链脂肪酸转运蛋白的作用下进入细胞质,在线粒体外膜酯酰辅酶A合成酶作用下生成长链酯酰辅酶A,经肉碱棕榈酰转移酶I催化下与肉碱结合,生成酯酰肉碱。酯酰肉碱在线粒体内膜的肉碱酯酰肉碱转位酶的作用下进入线粒体基质,在位于线粒体内膜内侧面的肉碱棕榈酰转移酶II的催化作用下,转变为酯酰CoA,进行 β 氧化,而释出的肉碱则在肉碱酯酰肉碱转位酶作用下转运出线粒体内膜外,重新被利用。过剩的酯酰辅酶A也在肉碱棕榈酰转移酶II的作用下再转化为酯酰肉碱,经肉碱酯酰肉碱转位酶的帮助排出到细胞外。通过这些可逆反应,完成肉碱循环^[1,2]。

3 肉碱缺乏症的病因

导致肉碱缺乏症的原因包括原发性与继发性两大类。

3.1 原发性肉碱缺乏症

肉碱转运蛋白、肉碱棕榈酰转移酶I、肉碱棕榈

[收稿日期] 2003-12-11; [修回日期] 2004-03-26

[作者简介] 钱宁(1968-),男,在读硕士研究生,主治医师。主攻方向:小儿神经专业。

酰转移酶 II、肉碱酯酰肉碱转位酶缺乏等均可导致肉碱合成或转运障碍,各类酶缺乏均为常染色体隐性遗传,由于病因和受累器官的不同,临床表现不同,引起脂肪累积性肌肉病、肝性脑病或心肌病^[1,2,5]。

3.1.1 肌肉型肉碱缺乏症 由于骨骼肌肉碱转运缺陷,导致长链脂肪酸代谢障碍。患者常于青少年时期发病,临床表现以疲劳、近端肌肉进行性无力为主,部分患者血清 CK 增高,少数患者合并肌红蛋白尿症、低酮性低血糖,肌肉病理分析可见脂肪沉积、横纹肌溶解症,患者血清肉碱正常,肉碱补充治疗后虽然肌肉组织肉碱浓度无明显增高,但临床疗效显著^[2,3,5]。

3.1.2 全身性肉碱缺乏症 患儿多自婴幼儿期发病,临床表现常见肌无力、肌张力低下、喂养困难、智力运动落后,血清 CK 增高,部分患儿合并肝功能损害、代谢性酸中毒、二羧基酸尿症、高氨血症,甚至以 Reye 综合征样形式发病。极少数患儿早期仅表现为非酮症性低血糖,无肌病或脑病表现。患者血清、组织肉碱浓度下降,肝脏、心肌、骨骼肌常有明显脂肪沉积^[1,3,5]。迄今所发现的病例多为脂肪酸 β 氧化障碍所致^[2,5,6]。

3.1.3 家族性心肌病 患者常表现为扩张性心肌病、心内膜弹力纤维增生症,血清、肌肉、肝脏肉碱浓度下降,肉碱补充治疗有显著疗效^[5~7]。

3.2 继发性肉碱缺乏症

继发性肉碱缺乏症较原发性远为多见。由于病因和合并症的不同,个体差异很大^[1,3,4]。见表 1。

长链、中链、短链酯酰辅酶 A 脱氢酶缺乏及多种酯酰辅酶 A 脱氢酶缺乏导致脂肪酸 β 氧化障碍,肉碱消耗增加^[1,2,6]。甲基丙二酸尿症、丙酸尿症、异戊酸尿症、戊二酸尿症等有机酸代谢病患者体内蓄积的大量有机酸需转化为酯酰肉碱从尿液排泄,多合并严重肉碱缺乏^[4,8,9]。肝脏在氨的代谢过程中需消耗大量肉碱,鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症、瓜氨酸血症等尿素循环障碍患者常见肉碱缺乏^[3,9]。

成纤维细胞代谢分析发现线粒体病患者肉碱转运能力仅为正常人的一半,可能是由于线粒体能量代谢功能下降所致^[9]。并且,线粒体呼吸链酶缺陷导致酯酰辅酶 A 蓄积,长期肉碱消耗导致细胞内肉碱含量下降,ATP 合成障碍又可导致消化道及肾小管上皮细胞肉碱回吸收障碍,因此,线粒体病患者血浆肉碱常明显下降^[3,9]。

表 1 继发性肉碱缺乏症的原因

1	脂肪酸 β 氧化障碍
	极长链酯酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症
	长链酯酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症
	中链酯酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症
	短链酯酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症
	戊二酸尿症 II 型
2	有机酸代谢异常
	甲基丙二酸血症
	丙酸尿症
	戊二酸尿症 I 型
	3-羟基-3-甲基戊二酸尿症
	多种羧化酶缺乏症
	酮硫酶缺乏症
3	高氨血症
	尿素循环障碍
4	线粒体病
5	其他
	摄取不足、合成低下
	a 低肉碱饮食(长期素食、低蛋白饮食)
	b 完全静脉营养
	c 胃肠疾患
	d 慢性肝病
	e 慢性肾病
	f 甲状腺功能低下
	g 肌肉病
	酯酰肉碱生成过剩,消耗增加
	a 丙戊酸
	b β-内酰胺酶类抗生素
	c 四环素、氯霉素
	d 安息香酸
	e 瑞氏综合征
	丢失增加
	a 透析
	b 粘液性水肿
	c Lowe 综合征
	d Fanconi 综合征
	剧烈运动、肥胖、酒精中毒
	慢性消耗性疾病,如:肿瘤、艾滋病

慢性肝病患者肉碱合成能力下降,慢性肾病、肾小管疾病时由于肾小管回吸收功能下降,易合并肉碱缺乏^[10]。透析导致血液和组织肉碱丢失增加,进一步加重肾病患者的肉碱缺乏^[3,9]。

医源性因素也是造成继发性肉碱缺乏的常见原因。如:丙戊酸为一种支链脂肪酸,需与肉碱结合生成丙戊酰肉碱才能排出体外,并间接抑制肉碱合成和转运,长期服用导致肉碱消耗,严重时可诱发Reye综合征,应注意监测血液肉碱浓度^[11~13]。 β -内酰胺酶类抗生素、安息香酸钠亦需与肉碱结合从尿中排泄,长期大量服用亦可导致肉碱缺乏^[2,3,9]。

早产儿、脑性瘫痪、顽固性癫痫、长期静脉营养或鼻饲喂养的患者肉碱摄取不足,苯丙酮尿症等氨基酸代谢病、尿素循环障碍、有机酸尿症等患者需限制肉类食品,控制天然低蛋白摄入,应额外补充肉碱等维生素^[3,8,9]。

4 临床表现

4.1 骨骼肌损害

患者常表现为进行性疲劳、肌无力、肌张力低下,严重时瘫痪,病理分析可见明显脂肪沉积^[1,14,15]。

4.2 心肌损害

可导致扩张性心肌病、心肌收缩无力、心律失常、心功能衰竭等进行性心肌损害,建议各种类型的心肌病患者均应检测血液肉碱水平^[2,7,16]。

4.3 肝肿大

由于脂肪沉积,患者常有轻重不同的脂肪肝和肝功能异常,空腹、低血糖时尤为显著^[1,2,5]。

4.4 急性脑病(Reye综合征样脑病)

表现为意识障碍、惊厥、低血糖、高血氨、肝功能异常等,类似Reye综合征^[2,9,17]。

4.5 猝死

长时间饥饿、疲劳、发热等可导致原发性肉碱缺乏症、脂肪酸 β 氧化障碍患儿猝死,部分患儿发病前无特殊病史,临床诊断困难,对于可疑患儿应留取血样、尿样及组织,进行肉碱及酯酰肉碱谱分析^[2,6,17]。

4.6 神经精神行为异常、营养发育障碍

肉碱缺乏导致食欲不振、便秘、呕吐,患儿常合并营养不良、矮小、学习困难、烦躁、惊厥等神经行为异常,部分患儿免疫力下降,反复感染^[2,9,18]。

4.7 低酮症性低血糖、代谢性酸中毒

在发热、疲劳、饥饿等应激状态下,肉碱缺乏症患者可出现低酮症性低血糖及代谢性酸中毒,许多

患者因此被引起注意^[1,4,9]。

5 诊断

5.1 肉碱测定

采用同位素标记或酶学反应法可测定血清或血浆、尿、组织游离肉碱和酯酰肉碱浓度,文献报告正常值见表2^[9,19,20]。

表2 健康人体液肉碱浓度

	血清或血浆 ($\mu\text{mol/L}$)	尿 ($\mu\text{mol/g}$ 肌酐, $\bar{x} \pm s$)
游离肉碱	34.6~5.6	114.4 $\pm$ 62.0
酯酰肉碱	9.6~23.8	219.4 $\pm$ 100.4
总肉碱	48.7~74.9	333.8 $\pm$ 144.9

继发性肉碱缺乏症常首先出现酯酰肉碱浓度增高,酯酰肉碱/游离肉碱比增高,随着游离肉碱消耗增加,游离肉碱及总肉碱浓度下降。原发性肉碱缺乏症患者尿肉碱浓度下降,但有机酸尿症、脂肪酸代谢病等患者,尿中酯酰肉碱浓度增高。血液、尿液肉碱浓度通常与组织中肉碱浓度呈正相关^[3,4,9]。但少数情况下,如 β -内酰胺酶类抗生素导致血液肉碱浓度明显降低时,其组织内肉碱浓度下降不明显^[9]。

采用高效液相、气相色谱质谱联用和串联质谱分析技术可进一步明确酯酰肉碱谱,有助于有机酸尿症、脂肪酸 β 氧化障碍的病因诊断与鉴别诊断^[2,8,9]。一些国家和地区运用串联质谱分析进行干燥滤纸血片酯酰肉碱谱和氨基酸测定,提高了新生儿筛查和临床高危筛查效率^[2,6,9]。

5.2 尿有机酸分析

脂肪酸 β 氧化障碍患者常可见非酮症性二羧基酸尿症^[1,2,6],而肉碱转运障碍所致原发性肉碱缺乏症少见二羧基酸尿症^[2,9],有机酸尿症、药物、营养等原因所致继发性肉碱缺乏症患者可见酮症性二羧基酸尿症^[3,9]。

5.3 辅助检查

一般化验可见低血糖、肝功能损害、高血氨、心肌酶增高等异常。原发性肉碱缺乏症和脂肪酸 β 氧化障碍患者以低酮症性低血糖为主要特点^[2,5,6],但是,部分患者急性发作时血液酮体无明显下降^[1,2,4]。

6 治疗

6.1 控制原发病

根据病因进行相应治疗,如脂肪酸 β 氧化障碍应补充葡萄糖,限制脂肪摄入,预防饥饿,保证热量^[1,2,6],有机酸尿症、尿素循环障碍患者应限制天然蛋白质摄入,给予低蛋白食物及适当药物^[3,8]。

6.2 补充肉碱

对于游离肉碱低于20 $\mu\text{mol/L}$ 的患者均应给予肉碱补充治疗,根据病因选择不同的剂量,多数患者肉碱补充后疗效显著。急性期肉碱剂量为每日100~200 mg/kg,经静脉、肌肉或口服给药,同时应补充足量的葡萄糖,必要时给予小剂量胰岛素,预防低血糖症,保证液体及热量供给,纠正酸中毒。缓解期维持剂量为每日30~50 mg/kg^[1,2,9]。原发性肉碱缺乏症患者即使肉碱浓度无明显提高,临床症状也可迅速改善。线粒体病、有机酸尿症、慢性肾病、严重营养不良、长期低蛋白饮食患者多需长期补充^[4,8,9],对于长链、中链酯酰辅酶A脱氢酶缺乏症是否需要长期补充的问题,目前尚有争议^[1,2,4]。长期治疗中尚应注意患者的生活管理,预防饥饿、避免疲劳、合理饮食可有效地提高疗效,预防急性发作^[1,2,6]。

【参 考 文 献】

[1] Chen YT. Defects in metabolism of carbobydrates [A]. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000, 405—420.

[2] Roe CR, Ding JH. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders [A]. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, David Valle, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease [M]. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 2003, 2297—2326.

[3] 大浦敏博. 全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法. 小兒科, 1999, 40: 10427—11048.

[4] 高柳正树. カルニチン代謝異常症 [J]. 小兒内科, 2003, 35 (增刊): 377—388.

[5] Wang Y, Korman SH, Ye J, Gargus JJ, Gutman A, Taroni F, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency [J]. Genet Med, 2001, 3(6): 387—392.

[6] 山口清次, 玉置由子, 木村正彦. ミトコンドリア β 酸化異常症の病態と臨床的特征 [J]. 小兒科, 2001, 42(1): 70—82.

[7] Helton E, Darragh R, Francis P, Fricker FJ, Jue K, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy [J]. Pediatrics, 2000, 105(6): 1260—1270.

[8] 杨艳玲, 山口清次, 田上泰子, 张月华, 姜玉武, 包新华, 等. 有

机酸尿症71例临床分析 [J]. 北京大学学报(医学版), 2002, 34(3): 214—218.

[9] 井上文夫, 衣笠昭彦. カルニチン欠損症およびカルニチン代謝異常症 [A]. 松本勇, 坂元正一主編. 臨床化学診断学 [M]. 東京: SOFT SCIENCE PUBLICATIONS, 1995, 313—322.

[10] Eskandari GH, Kandemir O, Polat G, Tamer L, Ersöz G, Atik U. Serum L-carnitine levels and lipoprotein compositions in chronic viral hepatitis patients [J]. Clin Biochem, 2001, 34(5): 431—433.

[11] Tein I, Xie ZW. Reversal of valproic acid-associated impairment of carnitine uptake in cultured human skin fibroblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 204(2): 735—738.

[12] Sakemi K, Takada G. Effect of carnitine on valproic acid concentrations in serum, brain and liver [J]. Pediatric Neurol, 1998, 18(4): 331—333.

[13] Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy [J]. Ann Pharmacother, 2000, 34(5): 630—638.

[14] 赵亚明, 王得新, 吴丽娟, 袁云, 赵伟秦, 陈□, 等. 脂肪累积性肌肉病与左旋肉碱测定的意义 [J]. 神经生化通讯, 2001, 14(2): 9—12.

[15] Masuda A, Nakayama T, Yamanaka T, Hatsutanmapu K, Tel C. Cognitive behavioral therapy and fasting therapy for a patient with chronic fatigue syndrome [J]. Intern Med, 2001, 40(11): 1158—1161.

[16] R Lango RT, Smolenski M, Narkiewicz J, Suchorzewska W, Lysiak-szydłowska. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(1): 21—29.

[17] Hou JW. Primary systemic carnitine deficiency presenting as recurrent Reye-like syndrome and dilated cardiomyopathy [J]. Chang Gung Med J, 2002, 25(12): 832—837.

[18] Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy [J]. J Child Neurol, 2002, 17 Suppl 3: 3S57—3S82.

[19] Minkler PE, Brass EP, Hiatt WR, Ingalls ST, Heppel CL. Quantification of carnitine, acetylcarnitine and total carnitine in tissues by high-performance liquid chromatography: The effect of exercise on carnitine homeostasis in man [J]. Anal Biochem, 1995, 231(2): 315—322.

[20] Takahashi M, Ueda S, Misali H, Sugiyama N, Matsumoto K, Matsuo N, et al. Carnitine determination by an enzymatic cycling method with carnitine dehydrogenase [J]. Clin Chem, 1994, 40(5): 817—821.

(本文编辑: 吉耕中)