

## 左卡尼汀在 AIDS 治疗中的应用

韩俊艳<sup>1</sup>, 檀德宏<sup>2</sup>, 杨荣骏<sup>1</sup>

(1. 东北制药总厂, 辽宁 沈阳 110026; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

中图分类号: R512.91 文献标识码: A 文章编号: 1672-5662(2004)02-0154-02

左卡尼汀(L-carnitine), 又称左旋肉碱, 是动物体内的一种内源性物质, 在人体可以合成, 在脂肪氧化过程中起重要作用, 其基本功能是运载长链脂肪酸通过线粒体内膜, 进行 $\beta$ -氧化, 从而产生能量。骨骼肌和心肌主要依靠这种途径获得能量。另外它还可以清除血液和组织中的有机酸、氨等有毒废物。左卡尼汀在体内以游离形式或同酰基结合形式存在。左卡尼汀缺乏, 可表现为总的左卡尼汀缺乏, 也可表现为游离左卡尼汀缺乏或其中的某一种酰基结合左卡尼汀缺乏。左卡尼汀缺乏将产生能量供应障碍及脂肪酸代谢的各种中间酸性产物累积中毒, 会出现心肌病变、心律失常、疲劳等症状。商品左卡尼汀既可用于补充体内左卡尼汀不足, 也可有利于肌病、心脏病、肝病等治疗<sup>[1]</sup>。目前研究发现艾滋病(AIDS)患者接受 AZT(叠氮胸苷)治疗同时补充左卡尼汀, 对于减轻 AZT 引起的多方面不良反应具有积极的作用<sup>[2]</sup>。

### 1 AZT 治疗 AIDS 引起的左卡尼汀缺乏和线粒体损伤

**1.1 AZT 治疗引起左卡尼汀缺乏** AIDS 患者经 AZT 治疗可引起左卡尼汀水平低下。正常人体内总的左卡尼汀和自由左卡尼汀水平因年龄性别而异, 总的左卡尼汀水平约为 28.1~79.3mmol/L, 游离左卡尼汀水平约为 19.5~69.5mmol/L。De Dimone C 的研究表明, 在 29 名 AIDS 患者接受 AZT 治疗 2~8 个月, 总的左卡尼汀水平和游离左卡尼汀水平显著低于正常对照组。进一步有 20 个 AIDS 病人参与的双盲安慰剂对照试验, 采用同样的给药剂量和用药期得出的结论是一致的。

**1.2 AZT 治疗与线粒体损伤** AZT 是最经典的抗艾滋病病毒(HIV)药物, 但是该药具有多方面的不良作用, 这与该药对线粒体的毒性密切相关。线粒体是 AZT 毒性作用靶部位, 线粒体脱氧核糖核酸(DNA)对核苷类似物引起的损伤更敏感, 这已在多种人体试验中与培养细胞中及培养线粒体中得到证实。长期给予 AZT, 线粒体的功能与结构均发生变化, 腺苷酸激酶、ADP/三磷酸腺苷(ATP)转换酶、 $\gamma$ -DNA 多聚酶等活性均受不同程度影响, 出现能量供应障碍, 从而出现多种组织器官功能障碍。肌病的发生、外周血免疫细胞凋亡及外周神经病变的发生均与此密切相关<sup>[3]</sup>。

### 2 左卡尼汀能改善 AZT 的不良反应

**2.1 左卡尼汀对 AZT 引起的肌病的改善作用** 肌病是 AZT

(核苷类逆转录酶抑制剂均有类似毒性)治疗常见的不良反应, 主要原因是药物对线粒体毒性的作用, 从而造成肌细胞破坏。研究者检查了 21 例 AZT 引起的肌病症状患者, 发现肌肉里有脂滴堆积并伴有红色粗糙的典型肌病外观。同时发现组织内左卡尼汀缺乏, 且左卡尼汀缺乏得越多, 组织损伤越严重。因为左卡尼汀与转运脂类到线粒体有关, 设想当 AZT 引起的线粒体损伤使局部的脂粒堆积, 致使大量贮存的左卡尼汀被动员利用, 于是左卡尼汀缺失更为严重, 研究者因而提出用左卡尼汀来治疗肌病<sup>[4,5]</sup>。

在临床研究中, 证明了左卡尼汀对 AZT 所致肌损伤的保护作用。有人专门就血浆中左卡尼汀的缺失和对 AZT 有关的肌病的疗效进行了研究, 对 2~68 岁的 48 例 AIDS 患者, 体内游离左卡尼汀水平低或总的左卡尼汀水平低, 在接受 AZT 的同时每天每公斤给予 50~200mg 剂量的左卡尼汀, 结果表明左卡尼汀对 AZT 引起的肌病是有帮助的, 那些体内游离左卡尼汀水平低或总的左卡尼汀水平低患者, 都因补充左卡尼汀而使肌病有所改善。另有一研究者还发现, 也可以用左卡尼汀维生素、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 与蛋氨酸等混合营养剂来治疗肌病<sup>[6,7]</sup>。

在体外的研究结果也支持左卡尼汀具有阻止 AZT 所致肌管损伤作用。试验采用活检人体肌肉组织制备肌管, 在体外进行培养, 研究左卡尼汀对 AZT 所致肌管损伤的保护作用。结果发现, 左卡尼汀对 AZT 引起的肌管数量下降、线粒体形变、脂肪滴堆积、溶酶体堆积均有拮抗作用。证明了左卡尼汀对 AZT 所致肌损伤的保护作用<sup>[8]</sup>。

**2.2 左卡尼汀对外周血细胞具有保护作用** 外周血细胞凋亡与 AZT 治疗造成线粒体损伤相关<sup>[9]</sup>。研究发现, AIDS 病人接受 AZT 治疗的同时使用左卡尼汀, 可以减少对外周血细胞的损伤。特别是左卡尼汀可有效阻止 CD<sub>4</sub> 细胞和 CD<sub>8</sub> 细胞凋亡, 这对 AIDS 病的治疗具有重要意义。

在一项口服左卡尼汀对 AIDS 病人外周血单核细胞缺失作用的研究中, 20 名晚期 AIDS 病人给予 AZT 治疗一定时间后, 发现血清中和外周血单核细胞中左卡尼汀水平降低, 随后给予病人 6g/日的左卡尼汀补充治疗, 结果病人外周血单核细胞中总的左卡尼汀水平有所恢复, 较给左卡尼汀前差异有显著统计学意义, 同时提高了淋巴细胞对丝裂源的增殖反应<sup>[10]</sup>。

在另外的研究中发现, 左卡尼汀能抑制采自 AIDS 病人血液的单核细胞凋亡, 细胞凋亡是一种正常的身体机能, 但随

收稿日期: 2003-03-21; 修回日期: 2003-10-16

作者简介: 韩俊艳(1968-), 女, 内蒙古自治区赤峰市人, 东北制药总厂工程师, 学士, 主要从事新药开发过程中的药理学研究。

着 HIV 感染者病情的进展, 细胞凋亡异常持续增高。Di Marzio L<sup>[11]</sup>等进行的试验中, 对 10 名 HIV 感染者短时间(5 天)给左卡尼汀(6g/日), 可以使凋亡细胞明显下降, CD<sub>4</sub> 细胞和 CD<sub>8</sub> 明显增加, 并伴随外周血中单核细胞相关的神经酰胺(诱导细胞凋亡的一种胞内信使)含量下降, 同时进行的体外试验也证实了上述作用。

在另一为期 6 个月的补充左卡尼汀研究中, 同样发现补充左卡尼汀的 HIV 感染者 CD<sub>4</sub> 和 CD<sub>8</sub> 细胞的凋亡频率明显降低。而且发现通过补充左卡尼汀治疗后, 由这些细胞引起的肿瘤坏死因子(TNF)的自发释放也降低, 这也是抑制细胞凋亡的一个因素<sup>[12]</sup>。

Mretti S 等进行的试验对 20 名 HIV 感染者给 AZT 或 DDI 的同时给左卡尼汀共 7 个月, 测定外周 CD<sub>4</sub> 细胞和 CD<sub>8</sub> 细胞凋亡频率与细胞凋亡的标志物 Fas 与 Caspase-1 的表达量。结果发现给左卡尼汀的病人, CD<sub>4</sub> 细胞和 CD<sub>8</sub> 细胞凋亡率明显降低, Fas 与 Caspase-1 的表达量明显下降, 证明了左卡尼汀具有明确的抗 CD<sub>4</sub> 细胞和 CD<sub>8</sub> 细胞凋亡作用<sup>[13]</sup>。

**2.3 左卡尼汀对免疫应答与代谢的改善作用** 在一项试验中, 对 28 例 AIDS 接受 AZT 治疗的患者补充左卡尼汀, 每天接受高剂量的左卡尼汀(6g/日)或给以安慰剂, 时间 > 2 周。结果发现, 外周血单核细胞的增殖反应能力升高, 外周血单核细胞在植物血凝素刺激下进入合成期和生长 2 期的比例升高。这个结果表明, 外周血单核细胞内的左卡尼汀的升高, 能提高植物血凝素诱导的淋巴细胞增殖反应, 可以作为一个对晚期 AIDS 病人免疫反应的促进因子。另外, 甘油三酯显著降低,  $\beta_2$ -微球蛋白和  $\alpha$ -TNF 水平降低, TNF 水平降低具有重要意义。AIDS 病人尤其是晚期病人的 TNF 水平特别高, TNF 水平与 AIDS 所致的组织消耗及细胞凋亡均相关, 如果不治疗, 这种改变是致命的。因此可以说明左卡尼汀对 AIDS 病人在提高免疫应答和脂代谢方面有帮助。

**2.4 左卡尼汀的另一种形式乙酰左卡尼汀对周围神经病变的作用** 乙酰左卡尼汀是左卡尼汀在左卡尼汀乙酰转移酶作用下人体内自然合成的分子。外周神经病变是 AIDS 病人经 ddC, ddI, d4t 化疗引起的一种主要的不良反应, 缺乏卡尼汀可能与此有关, 补充乙酰左卡尼汀可改善上述病变。Mike Youle 报道 4 例与化疗有关的神经病变患者, 经 6 个月给乙酰左卡尼汀后, 外周神经重新生长。有关乙酰左卡尼汀对周围神经病变的作用的大规模试验, 正在欧洲一些国家进行<sup>[14, 15]</sup>。

乙酰左卡尼汀的抗氧化作用可以部分解释左卡尼汀对 HIV 感染者带来的益处。乙酰左卡尼汀通过抑制黄嘌呤氧化酶而抑制脂质过氧化反应, 乙酰左卡尼汀的抗氧化作用有一个采用大鼠进行的试验得以证实。经乙酰左卡尼汀处理过的大鼠, 在大运动量后骨骼肌中氧化应力指标丙二醛较未给药组显著降低。现在有大量证据表明, HIV 感染会刺激免疫反应, 释放自由基, 升高氧化作用, 对机体造成损伤, 而且这种氧化损伤发生后, 会不断进行下去, 导致恶性循环而使损伤加剧, 从而有利于 HIV 复制。很显然, 乙酰左卡尼汀可抑制这种氧化作用, 对机体具有一定保护作用。

### 3 结语

AZT 是美国食品和药品管理局(FDA)最早批准的治疗 AIDS 药物, 至今仍被广泛用于临床, 努力减少 AZT 在治疗中的不良反应是一个重要的课题。如前所述, 左卡尼汀可以作为 AIDS 病人经 AZT 等化疗中的一个补充治疗剂, 具有减轻化疗引起的肌病, 改善脂质代谢, 减少外周血细胞凋亡, 提高免疫应答等多方面的益处, 因此补充左卡尼汀对 AIDS 患者有着非常重要的意义。

### 参考文献:

- [1] 郑建仙. 功能性食品[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1999. 445-463.
- [2] Famularo G. Carnitine stands on its own in HIV infection treatment [J]. Archives of Internal Medicine, 1999, 159: 1143-1144.
- [3] Brile M. Mitochondria as cell targets of AZT (zidovudine) [J]. Gen Pharmacol, 1998, 31(4): 531-538.
- [4] Benbrik E. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells [J]. J Neurol Sci, 1997, 149(1): 19-25.
- [5] Dalakas Mc. Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage [J]. Annals of Neurology, 1994, 35(4): 482-487.
- [6] Semino-Mora MC. Effect of L-carnitine on the zidovudine-induced destruction of human myotubes. Part I: L-carnitine prevents the myotoxicity of AZT in vitro [J]. Lab Invest, 1994, 71(1): 102-112.
- [7] Semino-Mora MC. Effect of L-carnitine on the zidovudine-induced destruction of human myotubes. II: Treatment with L-carnitine improves the AZT-induced changes and prevents further destruction [J]. Lab Invest, 1994, 71(5): 773-781.
- [8] Smino-Moro MC. L-carnitine prevents destruction effect of zidovudine on human muscle mitochondrial and myotubes in culture [J]. Neurology, 1994, 44(suppl, 2): 26.
- [9] Cifone MG. Effect of L-carnitine treatment in vivo on apoptosis and ceramide generation in peripheral blood lymphocytes from AIDS patients [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1997, 109(2): 146-153.
- [10] De Simone C. Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: Effect of oral L-carnitine [J]. AIDS, 1994, 8(5): 655-660.
- [11] Di Marzio L. Influence of L-carnitine on CD95 cross-linking-induced apoptosis and ceramide generation in human cell lines: correlation with its effects on purified acidic and neutral sphingomyelinases in vitro [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1997, 109(2): 154-163.
- [12] Moretti S. Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection-associated apoptosis: a pilot study [J]. Blood, 1998, 91(10): 3817-3824.
- [13] Moretti S. L-carnitine reduces lymphocyte apoptosis and oxidant stress in HIV-1-infected subjects treated with zidovudine and didanosine [J]. Antioxid Redox Signal, 2002, 4(3): 391-403.
- [14] Famularo G. Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues [J]. AIDS, 1997, 11(2): 185-190.
- [15] Youle M. L-acetyl carnitine (LAC) therapy increases cutaneous innervation and improves symptoms in antiretroviral therapy-related peripheral neuropathy [J]. Antiviral Therapy, 2000, 5(suppl 2): 32.