

减人体脂肪代谢与左旋肉碱

江 骥

(北京协和医院临床药理研究中心)

脂肪代谢 和 左旋肉碱 (L-carnitine)

江骥

中国医学科学院北京协和医院


提纲:

- 什么是L-carnitine, 种类...
- 在人体内的来源和去路
- 功能
- 人体缺乏吗?
- 能减肥吗?

左旋肉碱L-CARNITINE震惊世界(二)

2010-04-13 08:53:00 来源: 湖南在线-三湘都市报(长沙) 编辑: 李锐 手机看新闻

左旋肉碱的主要作用是加速脂肪的代谢, 使更多的脂肪进入线粒体进行氧化。



PUPAI 普派

堆积脂肪, 由于吃得太多、吃得好、运动少引起的肥胖可以称之为生理性肥胖, 这种脂肪的堆积, 这种脂肪受饮食、运动、减肥药物的影响较大。

况积脂肪, 况积脂肪主要靠激素控制, 其他因素对它的影响相对较小, 我们在健身运动中所采取的各种手段都是针对堆积脂肪的。

肉碱+代餐粉在减肥过程中真正达到了世界卫生组织(WHO)所规定的健康减肥三大标准, 不挑食、不饿、不乏力、左旋肉碱, 又叫维生素Bt, 是一种类似氨基酸的物质, 左旋肉碱, 来源于牛肉等红色肉类, 可以促进脂肪代谢过程的顺利进行, 从而将人体的热量转化成能量, 达到减肥的目的。它的科学性、安全性已被世界公认。同时也是2008年奥运会运动员指定营养品之一。

(本文来源: 湖南在线-三湘都市报)

What is L-Carnitine ?

- An amino acid-like and a vitamin-B like nutrient

$$\begin{array}{c}
 \text{HO} \quad \text{H} \\
 | \quad | \\
 (\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2\text{COO}^- \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}$$

Empirical Formula: C₇H₁₅NO₃
Molecular Weight: 161.20

95%的左卡都在骨骼肌中

- Occurs naturally in the human body
- Essential for fat metabolism and energy production
- First discovered in 1905; essential role in fat metabolism elucidated in 1955

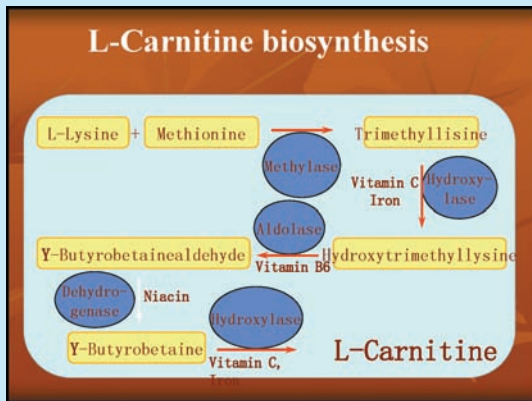


百度一下, 找到相关网页约15,900,000篇, 用时1.842秒

来源

- 人体含有 20 – 25克的 L-Carnitine, 主要在骨骼肌、肝脏和心脏之中。
- 两个来源:
 - 内源性合成
 - primarily in the liver and kidney
 - from methionine and lysine
 - in presence of vitamin C, niacin, vitamin B₆ and iron
 - 食物中 (100-300 mg/day)
 - high content in foods of animal origin
 - plants foods are very low in L-Carnitine

人体内L-carnitine的来源和去路——代谢



- ## 吸收和排泄
- Bioavailability of dietary l-carnitine is 54-87% and is dependent on the amount of l-carnitine in the meal;
 - dependent on the amount of l-carnitine in the meal. Absorption of l-carnitine dietary supplements (0.5-6 g) is primarily passive; bioavailability is 14-18% of dose.
 - Unabsorbed l-carnitine is mostly degraded by microorganisms in the large intestine. (未吸收的部分在肠道中被细菌分解)

Concentration of L-Carnitine in Foods

Animal products 动物制品	mg/kg	Vegetable products 植物	mg/kg
Sheep	2100	apple sauce	31
Goat	1700	tomatoes	29
Lamb	780	pears	27
Beef	700	brewers yeast	24
sheep's heart	600	rice	18
pork	300	peaches	16
rabbit	210	asparagus	13
cow's heart	200	avocados	13
sheep's milk	140	peas	12
rabbit's liver	100	grapefruit	11
poultry	80	wheatgerm	10
pig's liver	50	bread, French beans	8
cow's liver	25	cauliflower, peanuts	1
cow's milk	25	potatoes, oranges	0
cow's kidney	20	spinach, carrots, cabbage	0
hen's egg	8		



- ## L-Carnitine 的吸收/排泄
- Absorption** occurs in the small intestine via active transport and passive diffusion absorption through intestinal mucosa cells - slow process percentage absorbed varies with intake
 - Transport into tissues** active process
 - Excretion** free L-Carnitine is excreted in urine affected by: diet, sex, age, physical activity

口服左卡到底吸收多少呢?

Answer Subject: Re: L-Carnitine - bioavailability, pharmacokinetics
Answered By: keystroke.za on 05-Jul-2006 03:33 PDT Rated:

Like most drugs, much of l-carnitine taken orally is lost and not available to the body. The best method for gaining the highest absorption rate is to acquire it through the diet, not through supplements. Dietary l-carnitine (from the actual diet) maintains an absorption rate of 54-87%, dependent on the dosage, from low (54%) to high (87%).

但是: whereas supplementary l-carnitine is passively absorbed and therefore only maintains a bioavailability of 14-18% of the dose taken.

最好来自食物, 外源性补充只是14-18%。

<http://www.animalmaya.org/ai/contact/abstract/10331130>
http://www.psithenb.com/drug_info/mot/druginfo/ntmip/druga/ka_0599.shtml

Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. - Rebouche CJ - *Metabolism* - 01-DEC-1991; 40(12):1305-10 (MEDLINE® is the source for the citation and abstract of this record)

- 同位素标记 3H-L-carnitine 与进餐同服: 5位正常成人, 外加 carnitine supplement (2 g/d) for 14 days. 观察随后的5-11天中血清、尿、粪中的代谢产物排泄; 结果: C_{max}在2-4.5hr,
- Total radioactive metabolites excreted in urine and feces ranged from 47% to 55% of the ingested tracer.
- 主要代谢产物是 [3H]trimethylamine N-oxide (占给药剂量的8% to 49% ; 主要经尿排泄 excreted primarily in urine) and [3H]gamma-butyrobetaine (0.44% to 45% of the administered dose; excreted primarily in feces). 尿中原型排泄占摄入量的16% to 23%. 粪便中原型很少, 不到2%。



续

- In mammals, the carnitine pool consists of nonesterified L-carnitine and many acylcarnitine esters. Of these esters, acetyl-L-carnitine is quantitatively and functionally the most significant. 人体内的左卡有游离和脂酰化两种形式，乙酰基左卡尼丁最重要。
- Carnitine homeostasis is maintained by absorption from diet, a modest rate of synthesis, and efficient renal reabsorption. 还有肾脏的重吸收。

Functions of L-Carnitine

两个主要功能！

- Transport function: L-Carnitine transports long chain fatty acids from the cytoplasm into the mitochondria. Inside the mitochondria, fatty acids undergo β -oxidation (fat-burning) and energy is produced in the form of ATP.
- Detoxification function: L-Carnitine removes the acetyl groups (formed during β -oxidation) and short chain acyl groups from inside the mitochondria. This detoxification function ensures that fat-burning and hence energy production continues.

两大功能！

n=12人, 口服 2 g L-carnitine

PK参数	Cmax (umol/L)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (umol/L·hr)	T _{1/2 (hr)}	In 24hr urine (umole)
L-Carnitine	84.7 ± 25.2	3.4 ± 0.46	2676.4 ± 708.3	60.3 ± 15.0	613.5 ± 161.7
ALC (乙酰基卡尼丁)	12.9 ± 5.5	—	166.2 ± 77.4	35.9 ± 28.9	368.3 ± 134.8
PLC (丙酰基卡尼丁)	5.08 ± 3.08	—	155.6 ± 264.3	25.7 ± 30.3	61.3 ± 37.8

结论: L-carnitine 比ALC和PLA有更高的血浆Cmax; 也有更长的半衰期; 这对设计口服给药左卡还是ALC还是PLC左卡很有意义。

Cao Y - Clin Invest Med - 01-JAN-2009; 32(1): E13-9
MEDLINE® is the source for the citation and abstract of this record

在高强度运动几分钟以后，肌肉中的左卡由总含量的75%降低到20%，从而形成乙酰卡尼丁。

AcylCarnitine: High-Intensity Exercise

- Bars: filled/black = free carnitine
- Open/white = acetylcarnitine
- Note: as exercise intensity increases (VO₂), so does acetylcarnitine

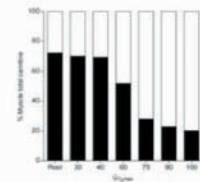
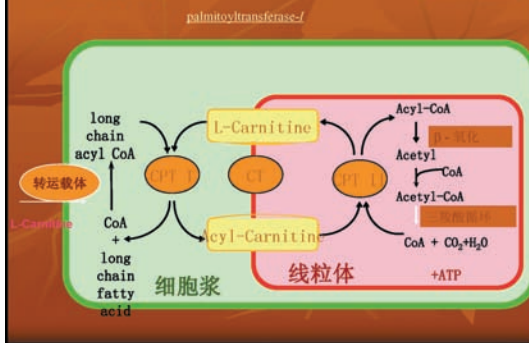


Figure 2. The fraction of total carnitine (L-32) in muscle (mg dry weight) ... not including long-chain acylcarnitine represented as free (filled) or acetyl carnitine (open) in human skeletal muscle at rest and following 4 min (at 1000 ml O₂/min and 200 ml O₂/min) of exercise on a cyclic ergometer of constant resistance.

功能

生理作用

背景资料



生理作用 (2个)

背景资料

- 运载脂肪酸进入线粒体

Importance of free carnitine to shuttle:

• 85% decrease in skeletal muscle carnitine content = 75% drop in palmitate oxidation (Engel & Angelini, 1973)

保证脂肪酸的正常氧化

从线粒体内向外清除脂酰基)

保持线粒体内CoA与脂酰CoA的正常比例

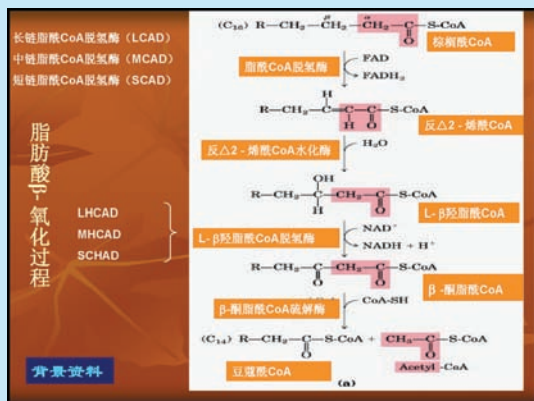
在研究中，最关注3个脏器：心脏、肝脏和肾脏.....

脂肪酸β-氧化代谢酶系缺陷

背景资料

- CTD 肉毒碱转运载体缺乏症
- CPT I 肉毒碱棕榈酰转移酶 I 缺乏症
- CT 脂酰肉毒碱移位酶缺乏症
- CPT II 肉毒碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症
- LCADD 长链脂酰CoA脱氢酶缺乏症
- MCADD 中链脂酰CoA脱氢酶缺乏症
- SCADD 短链脂酰CoA脱氢酶缺乏症
- LCHADD 长链3-羟基脂酰CoA脱氢酶缺乏症
- SCHADD 短链3-羟基脂酰CoA脱氢酶缺乏症

常染色体隐性遗传



■ 正常人缺不缺?
■ 什么情况下缺?
■ 测定方法
■ 结果

研究目的!

关于心脏

症状

背景资料

- 稳定期无明显异常,但在感染、腹泻、饥饿、疲劳等状态下,葡萄糖能量供应不足,脂肪酸代谢亢进,有毒的代谢产物大量堆积,诱发急性发作。
- 低血糖、呕吐、肌无力、抽搐、昏迷、心肌受损、肝功能损害,严重时导致猝死。首次发病的死亡率为25%。
- 后遗症:语言发育障碍、肌无力、生长迟滞、脑瘫、注意力障碍等。
- 常在7个月至3岁之间发病。

内容简介

- 第一部分 微量血标本中游离肉毒碱及多种脂酰肉毒碱半定量及定量分析方法的建立
 - (一) HPLC-MS/MS (母离子扫描) 半定量
 - (二) HPLC-MS/MS (多反应监测) 定量
- 第二部分 肾透析、肝硬化和冠心病三种疾病状态下肉毒碱代谢变化

肾脏排泄 肝脏代谢 心脏供能的需要

发病率 (MCADD)

西欧:
1/6000 — 1/15000

美国 (宾州和德克萨斯州): 1/13192

我国:

每年新生儿人口约 $\frac{2000万}{15000} = 1333人$

及早诊断和治疗,具有极其重要的社会意义和经济意义。

标本采集

脂肪酸 β -氧化代谢酶系缺陷的患者多为婴幼儿,抽血困难。

+
HPLC-MS/MS方法灵敏度高,微量样品即可测定。

足跟针刺取血,滴在滤纸片上

方法学要求

- 脂肪酸 β -氧化代谢酶系缺陷:
 - 取样方便、测定快速、测定费用低、结果可靠
 - 病人与健康人血中脂酰肉毒碱的浓度差异很大

↓

半定量方法
(测定各脂酰肉毒碱与内标的比值)

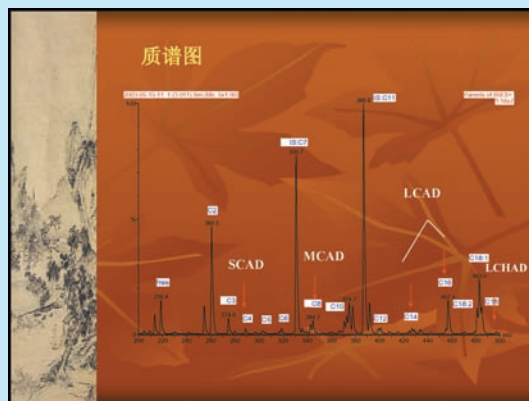
- 肾透析、肝硬化、冠心病患者的肉毒碱代谢变化

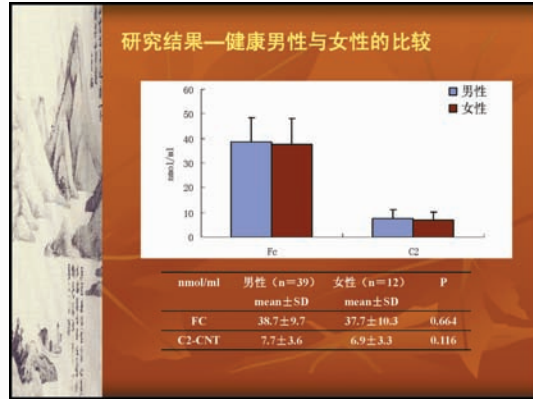
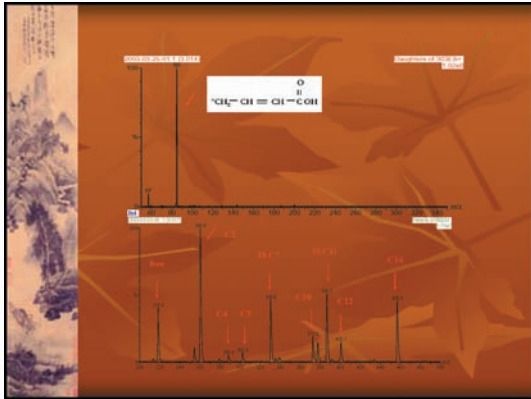
病人与健康人的差别相对较小

灵敏度、准确度、精密性、线性均要求严格

↓

定量方法
(利用标准曲线准确定量)





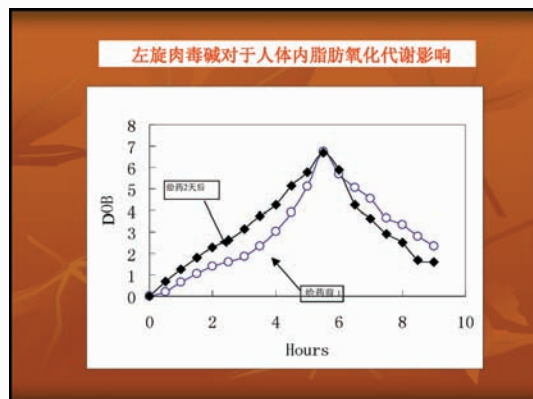
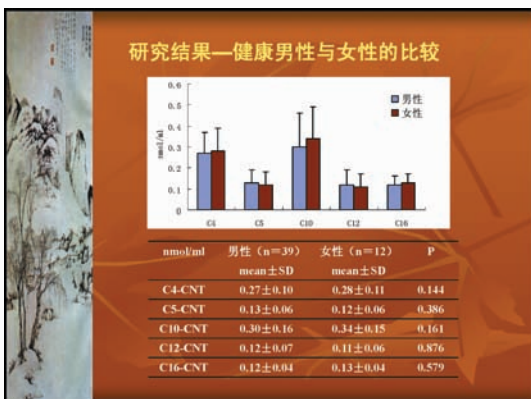
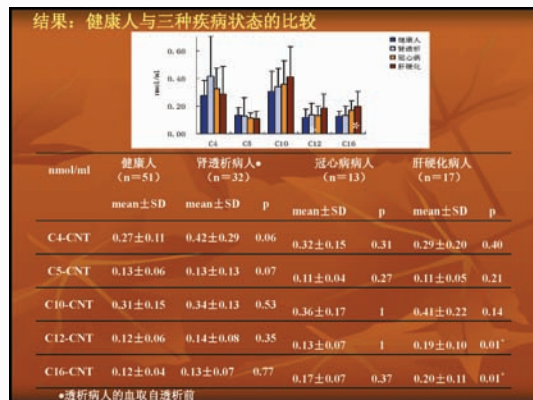
研究结果—健康男性与女性的比较

未发现肉毒碱及各种脂酰肉毒碱在性别间有显著性差异。

未发现血清中游离肉毒碱及脂酰肉毒碱的浓度与体重指数及年龄相关。

病人入组

分组	总例数	男性例数	女性例数	年龄	BMI	透析时间(月)
健康人	51	39	12	32.1±7.0	22.1±3.0	—
透析病人	32	15	17	61.2±10.9	—	25.9±16.2
冠心病病人	13	6	7	65.2±13.1	—	—
肝硬化病人	17	10	7	53.2±15.5	—	—



外源性补充时的副作用

SIDE EFFECTS OF
SUPPLEMENTATION

- Nausea
- Vomiting
- Stomach ache
- Diarrhea
- Body odor
- Overdose: severe muscle weakness
- No known toxicity level



北京协和医院临床药理中心

胡蓓, 毛丹, 王洪允等

北京协和医院外科:

蒋朱明教授, 牛玉坚大夫