

左卡尼汀及其衍生物临床应用的循证证据及评价

易湛苗,董淑杰,翟所迪,刘芳(北京大学第三医院药剂科,北京 100191)

[摘要] 通过检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库,搜集左卡尼汀及其衍生物临床应用的相关研究,根据2009年牛津证据分级与推荐意见强度(治疗部分),按证据质量从高到低排序,纳入已有的最高质量的研究,探讨左卡尼汀及其衍生物临床应用的循证证据支持情况。结果显示,左卡尼汀及其衍生物在阿尔兹海默病、透析相关肾性贫血、男性不孕症的治疗方面证据质量较高,但是在许多疾病的治疗方面尚缺乏高质量的证据,仍需进行大规模的临床研究以证实其疗效及安全性。

[关键词] 左卡尼汀;乙酰左卡尼汀;临床应用;循证医学

[中图分类号] R971

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-8157(2013)02-0071-04

Evidence and evaluation of clinical application of L-carnitine and its derivatives

YI Zhan-miao, DONG Shu-jie, ZHAI Suo-di, LIU Fang(Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

[ABSTRACT] Literatures of clinical application of L-carnitine and its derivatives were systematically searched through PubMed, EMbase, Chinese biological and medical disk (CBMDISC) and China National Knowledge Internet (CNKI). The quality of the evidence was sorted according to the levels of evidence and strength of recommendations grade system of Oxford Centre for evidence-based medicine, and the highest level of evidence available was enclosed and evaluated to serve as the reference for medication. The quality of evidence of L-carnitine and its derivatives was moderate in Alzheimer's disease, dialysis-related renal anemia and male infertility. While, further extensive clinical trials are warranted to prove the efficacy and safety of L-carnitine and its derivatives in the treatment of other diseases.

[KEY WORDS] L-carnitine; Acetyl-L-carnitine; Clinical application; Evidence-based medicine

左卡尼汀(L-carnitine)化学名L-3-羟-4-三甲氨基丁酸,是哺乳动物能量代谢中必需的天然物质,对细胞中能量的产生和转运起重要作用,能够促进脂肪代谢。即使在病理状态下,左卡尼汀及其衍生物也能够改善机体代谢功能^[1]。近年来,随着左卡尼汀的药理作用研究的深入,其临床应用也愈发广泛,目前左卡尼汀及其衍生物在临床上主要用于精神疾病、透析相关疾病、心血管疾病、儿科疾病和男科疾病等的治疗^[2]。左卡尼汀最主要的衍生物是乙酰左卡尼汀(acetyl-L-carnitine, ALC)和丙酰左卡尼汀(propionyl-L-carnitine, PLC),两者对脂类和碳水化合物的代谢起到了重要的作用。与左卡尼汀相比,乙酰左卡尼汀能够更好的通过血脑屏障,促进能量产生,在阿尔兹

海默病^[3]、痴呆^[4]、神经中毒^[5]等方面显现出神经保护作用。丙酰左卡尼汀被水解为乙酰左卡尼汀和左卡尼汀前,就能直接被细胞利用,在为缺血组织提供能量方面显现出良好的应用价值^[6]。目前,关于左卡尼汀及其衍生物临床应用的研究数量较多,但研究质量参差不齐,我们通过检索相关数据库搜集其相关循证医学证据,以期明确左卡尼汀及其衍生物临床应用的有效性提供参考。

1 检索策略

1.1 纳入与排除标准

纳入左卡尼汀及其衍生物临床应用的随机对照试验(RCT)、系统评价及Meta分析。排除标准:①非人体试验;②若已有关于其临床应用高质量的研究,则排除低质量的研究。

1.2 检索流程

根据Micromedex中收录的左卡尼汀的临床应用^[7],结合左卡尼汀的相关综述,总结其在临床应用中频率较高的若干适应证。通过计算机检索

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目(56495-04)

[通信作者] 翟所迪,男,教授,主任药师,博士生导师,主要从事医院药学工作。E-mail: zhaisuodi@163.com

[作者简介] 易湛苗,女,药师,主要从事临床药学工作。E-mail: yizhanmiao@163.com

PubMed(1948-2012.12)、Embase(1966-2012.12)、中国生物医学文献数据库(1978-2012.12)、中国期刊全文数据库(1979-2012.12),采用适应证与药物相结合的检索式(如“Alzheimer's disease”+“levocarnitine”),检索词如下:levocarnitine、Alzheimer's disease、disorder of muscle、diabetic neuropathy、hepatic encephalopathy、dialysis-related、renal anemia、myocardial infarction、ADHD、apnea、claudication、infertility、ulcerative colitis。手工检索相关综述中的参考文献、数据库中未收录的文献等。

1.3 证据级别和推荐程度的认定标准

根据2009年牛津证据分级与推荐意见强度(治疗部分)^[7],对初筛的研究进行质量评价,按证据质量从高到低排序,纳入已有的最高质量的研究。并结合Micromedex临床暨循证医药学数据库(Healthcare Series, HCS)中DRUGDEX System的证据分级系统^[7]评价证据强度和推荐强度。

1.4 纳入文献的总体情况

最初检出相关文献1381篇,按照纳入与排除标准以及通过阅读文章题目和摘要对检索出的文章进行筛选,最终共纳入17篇文献。

2 临床应用评价

2.1 神经精神系统疾病

2.1.1 阿尔兹海默病(证据强度B,推荐强度II b)

Montgomery等^[8]的研究纳入了21项随机双盲安慰剂对照的持续3个月及以上的平行试验,共1204例轻度阿尔兹海默病患者。主要测量指标为所有临床测试指标的整合效果量(effect size, ES)、临床医生对有效性判断的效果量[用临床疗效总评变化,即Clinical Global Impression of Change(CGI-CH)表示]。结果显示,与安慰剂相比,乙酰左卡尼汀的所有临床测试指标的整合效果量[ES_{all scales} = 0.201, 95%CI 0.107 - 0.295]和CGI-CH[ES_{CGI-CH} = 0.32, 95%CI 0.18 - 0.47]具有明显的优势。

Hudson等^[9]的研究纳入了16项随机双盲安慰剂对照试验,结果显示,乙酰左卡尼汀在第24周时治疗效果(临床疗效总评和精神状态简易速检表)明确,但在治疗52周时无有力的证据支持。

2.1.2 肌肉疾病(证据强度B,推荐强度II b) 一项小样本随机双盲多中心安慰剂对照研究^[10]共纳入120例患者,以总肌痛评分(total myalgic score, TMS)和阳性压痛点(痛阈 < 4 kg·cm⁻²)的数目为主要终点指标。在第6周时,与安慰剂组相比,左卡尼汀组的TMS值下降;在第10周时,左卡尼汀组TMS值仍下

降,但安慰剂组几乎不变,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。同样,在第10周时,两组压痛点的平均数目差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.3 糖尿病性神经病(证据强度B,推荐强度II b)

一项荟萃研究^[11]纳入了两项持续52周的随机安慰剂对照试验共1257名患者,疗效终点是腓肠神经形态计量学、神经传导速度、振动觉阈值、临床症状得分和对疼痛的直观模拟标度尺。结果表明,乙酰左卡尼汀组的腓肠神经纤维和再生神经纤维束的数目有显著提升($P = 0.049$ 和 $P = 0.033$),振动觉有所改善($P = 0.007$),但神经传导速度没有改善。

2.1.4 肝性脑病(证据强度B,推荐强度II b)

Malaguarnera等^[12]的一项研究共纳入155名肝性脑病患者,随机分为左卡尼汀组和安慰剂组,评价左卡尼汀对肝性脑病患者的心理状态和血氨的影响。试验90d后,左卡尼汀组患者的空腹血清NH₄⁺水平显著下降($P < 0.05$)。Malaguarnera等^[13]的另一项研究纳入121例肝性脑病患者,根据肝性脑病的分级分成肝性脑病1级($n = 61$)和肝性脑病2级($n = 60$),随机将121名患者分为左卡尼汀组(31名肝性脑病1级的患者与30名肝性脑病2级的患者)和安慰剂组(30名肝性脑病1级的患者与30名肝性脑病2级的患者)。结果显示,与安慰剂组相比,左卡尼汀组中肝性脑病1级患者在精神疲劳得分、疲劳程度等级、7天精神活动回顾问卷得分、SPPB评分上表现出明显优势($P < 0.05$);左卡尼汀组中肝性脑病2级患者在疲劳程度分级、6分钟行走测试中表现出更加明显的优势($P < 0.05$)。

2.2 透析相关疾病

2.2.1 透析相关低血压和肌肉痉挛(证据强度B,推荐强度III)

一项系统评价^[14]共纳入7项随机安慰剂对照的持续2个月及以上的研究中的193例患者。结果显示,左卡尼汀与安慰剂对透析相关低血压和肌肉痉挛的治疗效果差异无统计学意义([OR = 0.30, 95%CI = 0.09 - 1.00, $P = 0.05$]和[OR = 0.28, 95%CI = 0.04 - 2.23, $P = 0.2$])。

2.2.2 透析相关肾性贫血(证据强度B,推荐强度II b)

一项系统评价^[15]共纳入18项随机安慰剂对照试验的482例患者,评价左卡尼汀在透析维持中的疗效。结果显示,在使用促红细胞生成素(EPO)之前,左卡尼汀可以提高患者的血红蛋白水平($P < 0.01$);当患者常规使用EPO之后,左卡尼汀可以降低EPO的使用剂量,提高患者对EPO的耐受性($P < 0.01$)。

2.3 心肌梗死(证据强度B,推荐强度III)

Tarantini等^[16]的随机双盲多中心安慰剂对照研

究纳入2330例患者,随机分为左卡尼汀组($n = 1168$)和安慰剂对照组($n = 1162$),主要的终点指标为6个月时并发的死亡和心衰发生率。结果显示,左卡尼汀组和安慰剂组在6个月时并发的死亡和心衰发生率方面的差异无统计学意义($P = 0.27$);在次要终点指标,即治疗第5天患者死亡率方面,左卡尼汀组低于安慰剂组($P = 0.041$),但在随后的7~180 d的观察中,两组的死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 儿科疾病

2.4.1 注意缺陷障碍(证据强度B,推荐强度Ⅲ) 一项随机多中心安慰剂对照队列研究^[17]纳入112名注意缺陷-多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的儿童,随机分为乙酰左卡尼汀组和安慰剂组,用2001版Conners父母教师问卷(Conners' parent and teacher scales)来测量基线、8周、12周和16周时的表现。结果显示,9个精神疾病诊断准则(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV)教师评价注意缺陷症状无显著差异。然而,ADHD的亚型间有显著差异($P = 0.02$),注意缺陷型比综合型患者症状缓解更明显。

2.4.2 早产儿呼吸暂停(证据强度B,推荐强度Ⅲ)

一项系统评价^[18]纳入随机及半随机试验,结果表明:没有充分的证据支持左卡尼汀在早产儿呼吸暂停上的应用。

2.5 男性不孕症(证据强度B,推荐强度Ⅱa)

一项系统评价^[19]共纳入9个随机对照试验的862例患者,以临床妊娠率为主要终点指标。结果表明,与合用两者治疗相比,单用左卡尼汀或乙酰左卡尼汀在妊娠率和精子参数方面无统计学差异($P > 0.05$)。与安慰剂相比,卡尼汀类药物可显著提高临床妊娠率[OR = 4.10, 95%CI(2.08, 8.08), $P < 0.0001$]、总活力精子比例[WMD = 7.43, 95%CI(1.72, 13.14), $P = 0.04$]以及前运动精子比例[WMD = 11.83, 95%CI(0.49, 23.16), $P = 0.04$]。

2.6 溃疡性结肠炎(证据强度B,推荐强度Ⅱb)

一项多中心随机双盲安慰剂对照平行组试验^[20]共纳入121名轻到中度溃疡性结肠炎患者,随机分为丙酰左卡尼汀组($n = 79$)和安慰剂组($n = 40$),以临床/内窥镜响应作为主要终点。结果显示,与安慰剂组相比,丙酰左卡尼汀组患者有临床/内窥镜响应的概率更大($P = 0.02$)。

3 讨论

在证据强度方面,在阿尔兹海默病、糖尿病性神经病、透析相关低血压和肌肉痉挛、透析相关肾性贫

血、早产儿呼吸暂停、男性不孕症的治疗方面证据类型均为系统评价,但是因为非同质RCT的系统评价,证据强度为B级;其余疾病证据类型为RCT或小样本RCT,仍需要进一步的研究以确证疗效。

在推荐强度方面,目前的证据显示左卡尼汀及其衍生物在低血压和肌肉痉挛、心肌梗死、注意缺陷障碍以及早产儿呼吸暂停的治疗中显示无效,故推荐强度为Ⅲ级,即“不推荐;现有的研究或治疗显示没有疗效,并应避免”。而在阿尔兹海默病、肌肉疾病、糖尿病性神经病、肝性脑病、透析相关肾性贫血、溃疡性结肠炎的治疗方面,推荐强度为Ⅱb级,即“某些情况下推荐;现有的研究或治疗显示可能是有益的,适用于一些情况,但不是大多数情况”,仍需要进一步研究以证实其疗效及安全性。在男性不孕症的治疗方面,推荐强度为Ⅱa级,即“大多数情况下推荐;现有的研究或治疗一般认为是有益的,在绝大多数情况下适用”,故在大多数不孕症患者中可以推荐使用。

[参考文献]

- [1] Ramsay RR, Zammit VA. Carnitine acyltransferases and their influence on CoA pools in health and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2004, 25(5-6): 475-493.
- [2] Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(2): 166-176.
- [3] Zhang H, Jia H, Liu J, *et al.* Combined R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine exerts efficient preventative effects in a cellular model of Parkinson's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1-2): 215-225.
- [4] Shenk JC, Liu J, Fischbach K, *et al.* The effect of acetyl-L-carnitine and R-alpha-lipoic acid treatment in ApoE4 mouse as a model of human Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1-2): 199-206.
- [5] Nagesh Babu G, Kumar A, Singh RL. Chronic pretreatment with acetyl-L-carnitine and \pm DL- α -lipoic acid protects against acute glutamate-induced neurotoxicity in rat brain by altering mitochondrial function[J]. *Neurotox Res*, 2011, 19(2): 319-329.
- [6] Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, Justo ML, *et al.* Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-L-carnitine[J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(5): 279-290.
- [7] 易湛苗, 刘芳, 翟所迪. 药品标示外使用的循证医学评价方法探讨[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(12): 1464-1467.
- [8] Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003, 18(2): 61-71.
- [9] Hudson S, Tabet N. Acetyl-L-carnitine for dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): CD003158.
- [10] Rossini M, Di Munno O, Valentini G, *et al.* Double-blind,

- multicenter trial comparing acetyl l-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25(2): 182-188.
- [11] Sima AA, Calvani M, Mehra M, *et al.* Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(1): 89-94.
- [12] Malaguamera M, Pistone G, Elvira R, *et al.* Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(45): 7197-7202.
- [13] Malaguamera M, Vacante M, Giordano M, *et al.* Oral acetyl-L-carnitine therapy reduces fatigue in overt hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4): 799-808.
- [14] Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, *et al.* Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(5): 962-971.
- [15] Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, *et al.* Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(3): 708-714.
- [16] Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, *et al.* Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial[J]. *Cardiology*, 2006, 106(4): 215-223.
- [17] Arnold LE, Amato A, Bozzolo H, *et al.* Acetyl-L-carnitine (ALC) in attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-site, placebo-controlled pilot trial[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17(6): 791-802.
- [18] Kumar M, Kabra NS, Paes B. Carnitine supplementation for preterm infants with recurrent apnea[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): CD004497.
- [19] Zhou X, Liu F, Zhai SD. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007, 16(1): 383-390.
- [20] Mikhailova TL, Sishkova E, Poniewierka E, *et al.* Randomised clinical trial: the efficacy and safety of propionyl-L-carnitine therapy in patients with ulcerative colitis receiving stable oral treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(9): 1088-1097.
- (收稿日期: 2012-09-26 修回日期: 2012-12-14)

《中国药物应用与监测》开通优秀论文发表绿色通道

为了最大限度地缩短优秀论文的刊发周期,维护其首发权,同时,更快捷地传播先进的新技术、新成果,本刊特开通优秀论文发表绿色通道,优先刊登下列几类论文:

- (1)在国际或国内具有领先水平的创新性论文
- (2)临床药师开展某类药学监护的要点总结
- (3)药物临床研究与应用中的疗效和安全性评价
- (4)省部级以上基金课题资助论文

对于以上四类论文,采取优先审稿、快速发表的原则,不受版面和栏目限制。欢迎广大作者踊跃投稿!