

网络出版时间: 2012-5-11 14:04 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20120511.1404.201206.815_019.html

左卡尼汀口服液对 2 型糖尿病肾病的治疗作用及体内代谢研究

孙振龙^{1,3}, 王晨静², 曲海军², 朱莉², 荆凡波², 王春波¹(1. 青岛大学医学院药理学教研室, 山东 青岛 266071; 2. 青岛大学医学院附属医院
临床药理研究基地, 山东 青岛 266003; 3. 山东省莱阳卫生学校内科教研室, 山东 烟台 265200)

doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.06.019

文献标志码: A 文章编号: 1001-1978(2012)06-0815-04

中国图书分类号: R587.105.3; R692.390.53; R977.15

摘要:目的 使用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)检测糖尿病肾病患者体内左卡尼汀(L-carnitine, LC)、乙酰左卡尼汀(acetyl-L-carnitine, ALC)、丙酰左卡尼汀(propionyl-L-carnitine, PLC)含量的变化,观察左卡尼汀口服液对 2 型糖尿病肾病患者的治疗作用以及其与药物代谢之间的关系。方法 40 例早期及临床糖尿病肾病患者随机分为治疗组、对照组(各 20 例),两组均给予糖尿病常规治疗,治疗组加用左卡尼汀口服液(1 g, Bid),疗程为 4 周。观察治疗前、后 2 组患者 GLU、TG、CHO、LDL-C、HDL-C、BUN、Cr、UA、尿 PRO 的变化以及体内卡尼汀群的经时变化和代谢情况。结果 (1) 治疗组给药 4 周后,与治疗前和对照组比较 GLU、TG、CHO、LDL-C 明显降低, HDL-C 明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); (2) 治疗组用药 4 周后血 BUN 与用药前比较明显下降($P < 0.05$),尿 PRO 与治疗前和对照组同期比较均明显改善($P < 0.01$); (3) 血浆 LC、ALC、PLC 浓度与给药前和对照组同期比较浓度明显升高($P < 0.01$),血浆 LC 浓度给药 4 周比给药 2 周明显升高($P < 0.01$)。结论 左卡尼汀口服液用于 2 型糖尿病肾病患者的治疗,能明显提高患者体内卡尼汀群的血药浓度,明显改善 GLU、TG、CHO、LDL-C、HDL-C、BUN、PRO 等临床指标。

关键词: 糖尿病肾病; 左卡尼汀; 乙酰左卡尼汀; 丙酰左卡尼汀; 高效液相色谱法; 血浆药物浓度

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为 2 型糖尿病患者主要的微血管并发症之一,已是大多数国家终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)最常见的病因^[1],其发病机制复杂,其中糖脂代谢紊乱^[2]是其发病的主要原因之一。卡尼汀群(LC、

ALC、PLC)作为脂肪酸代谢的关键物质,在调节体内的糖代谢和脂代谢方面起着重要的作用。临床上已有报道 LC 静脉给药用于早期 DN 患者^[3],也有报道^[4]糖尿病并发周围神经病变、视网膜病变、高脂血症者血浆 LC 浓度明显低于无并发症者。而 LC 口服液对 DN 的治疗与保护以及在 DN 患者体内的卡尼汀群的浓度与代谢情况均未见报道。为此课题组对 LC 口服液治疗早期 DN 及临床 DN 早期患者的效果进行研究,并复制了柱前衍生高效液相色谱法检测体内卡尼汀群的方法,观察 LC 口服液给药后患者体内卡尼汀群的代谢特点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择与分组 筛选 2010 年 1~12 月曾在本院治疗且已确诊为 2 型 DN 的患者 40 例,筛选标准:(1) 根据 Mogensen DN 诊断标准,属于早期 DN(Ⅲ期 24 h 尿微量白蛋白在 30~300 mg)或临床 DN 早期(Ⅳ期中 24 h 尿微量白蛋白 300~1 500 mg)者;(2) 糖尿病常规治疗,空腹血糖控制在 6~8 mmol·L⁻¹者;(3) 排除心脏、肝脏疾病和除 DN 外的其他肾脏疾病者;(4) 无高血压病或有高血压病,血压控制在 17.29/10.64 kPa 以下者入选。

40 例患者随机分为 2 组,治疗组、对照组各 20 例,两组年龄、性别、病程、病情等经统计学检验,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 所有患者均予糖尿病常规治疗,如饮食控制、适当运动、应用降糖药物(口服降糖药或皮下注射胰岛素),停用其它降血脂药物,有高血压者予降血压治疗。治疗组在对照组基础上加用左卡尼汀口服液(东北制药集团,批号 110326),每次 1 g,每天 2 次口服,疗程 4 周。

1.3 观察指标 空腹抽血,测定给药前、给药 2、4 周后血糖(GLU)、血脂(TG、CHO、LDL-C、HDL-C)、肾功(Cr、BUN、UA)和尿蛋白(PRO);同时使用课题组前期建立的高效液相色谱法^[5]检测给药前、给药 2、4 周后血浆中 LC、ALC、PLC 的浓度。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用重复测量方差分析,等级

收稿日期: 2012-01-23 修回日期: 2012-02-28

基金项目: 科技部支撑计划项目(No 2008BAI54B02)

作者简介: 孙振龙(1982-),男,硕士生,研究方向: 临床药理学, E-mail: 450918039@qq.com;

王春波(1955-),女,博士,教授,博士生导师,通讯作者;
荆凡波(1977-),男,主管药师,研究方向: 抗衰老药理学,通讯作者, Tel/Fax: 0532-83780029, E-mail: cbwang666@126.com

Tab 1 Effect of LC on blood glucose and blood lipid level of patients($\bar{x} \pm s$ $n = 17$)

Group	Time	GLU/mm \cdot L $^{-1}$	TG/mm \cdot L $^{-1}$	CHO/mm \cdot L $^{-1}$	LDL-C/mm \cdot L $^{-1}$	HDL-C/mm \cdot L $^{-1}$
LC	T1	7.88 \pm 0.62	1.81 \pm 0.74	6.01 \pm 0.91	4.01 \pm 0.80	1.05 \pm 0.12
	T2	7.27 \pm 0.56 ^{**}	1.70 \pm 0.70 ^{**}	5.77 \pm 0.88 ^{**}	3.78 \pm 0.73 ^{**}	1.10 \pm 0.10 [*]
	T3	6.69 \pm 0.50 ^{**##}	1.46 \pm 0.66 ^{**##}	5.33 \pm 0.75 ^{**##}	3.51 \pm 0.69 ^{**##}	1.15 \pm 0.09 ^{**##}
Control	T1	7.58 \pm 0.92	1.78 \pm 0.71	5.90 \pm 0.91	3.95 \pm 0.90	1.01 \pm 0.15
	T2	7.55 \pm 0.92	1.79 \pm 0.70	5.88 \pm 0.95	4.01 \pm 0.88	1.02 \pm 0.15
	T3	7.59 \pm 0.97	1.78 \pm 0.72	5.90 \pm 0.93	4.05 \pm 0.83	1.01 \pm 0.15

T1: before treatment; T2: after treatment for 2 weeks; T3: after treatment for 4 weeks. ^{*} $P < 0.05$ and ^{**} $P < 0.01$ vs T1 in LC group; [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ vs T3 in control group

Tab 2 Effect of LC on renal function and urine protein level of patients($\bar{x} \pm s$ $n = 17$)

Group	Time	Cr/ μ mol \cdot L $^{-1}$	BUN/ μ mol \cdot L $^{-1}$	UA/ μ mol \cdot L $^{-1}$	Urine protein		
					-	\pm	+
LC	T1	73.18 \pm 12.53	6.57 \pm 0.94	294.65 \pm 40.62	0	3	14
	T2	72.53 \pm 12.49	6.31 \pm 0.99	298.76 \pm 40.25	2	9	6
	T3	67.89 \pm 11.21	6.12 \pm 0.92 [*]	294.88 \pm 40.67	10	6	1
Control	T1	72.59 \pm 9.90	6.14 \pm 1.01	304.88 \pm 40.45	0	4	13
	T2	76.00 \pm 8.31	6.18 \pm 1.05	303.65 \pm 45.00	0	4	13
	T3	69.47 \pm 12.09	6.18 \pm 0.78	310.94 \pm 40.86	0	4	13

T1: before treatment; T2: after treatment for 2 weeks; T3: after treatment for 4 weeks. ^{*} $P < 0.05$ vs T1 in LC group

资料采用秩和检验。

2 结果

本试验中两组病人各有 3 例因为没严格糖尿病常规治疗(饮食控制不严或未按时给药)导致空腹血糖 > 10 mmol \cdot L $^{-1}$, 予以剔除, 两组完成试验的人数各为 17 例。

2.1 两组治疗前后血糖及血脂的变化 治疗组给药 4 周后与给药前和对照组比较 GLU、TG、CHO 及 LDL-C 明显降低, HDL-C 值明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$) , 见 Tab 1。

2.2 两组治疗前后肾功能及尿蛋白变化 治疗组 BUN 给药 4 周与给药前比较明显下降($P < 0.05$) , 治疗组 PRO 给药 2、4 周较给药前和对照组同期比较均明显改善($P < 0.01$) , 见 Tab 2。

2.3 两组治疗前后 LC 群浓度变化 治疗组给药 2、4 周时, LC、ALC、PLC 浓度与给药前和对照组同期比较浓度明显升高($P < 0.01$) , 且治疗组给药 4 周后 LC 浓度明显高于 2 周($P < 0.01$) , 见 Tab 3。

3 讨论

目前针对 DN 的治疗主要包括以下几个方面的措施: 严格控制高血糖和高血压、纠正脂代谢紊乱、提高胰岛素敏感性、减少蛋白尿的排出、保护肾功能和积极防治并发症等。LC 作为参与机体能量代谢的一种必需营养素, 可明显改善患者的脂质代谢紊乱, 改善糖耐量, 逆转胰岛素抵抗^[6], 减少尿蛋白的排出, 保护肾功能^[7]。本研究结果表明, 与对照组相比, 治疗组 DN 患者给药后的血糖、血脂和尿蛋白

的排出均明显下降, 证明 LC 可降低 DN 患者的血糖、血脂水平, 减少尿蛋白的排出, 对肾脏功能有一定的保护作用。此外, 在糖尿病动物模型上发现, 应用抗氧化剂对糖尿病大鼠肾脏有保护性作用^[8-9], 而研究报道 LC 是一种优良的抗氧化剂^[10], 因此认为 LC 可通过其抗氧化作用而保护 DN 患者肾脏功能。

Tab 3 Concentration of LC pool in plasma after oral administering of LC($\bar{x} \pm s$ $n = 17$)

Group	Time	LC/	ALC/	PLC/
		μ mol \cdot L $^{-1}$	μ mol \cdot L $^{-1}$	μ mol \cdot L $^{-1}$
LC	T1	19.28 \pm 3.66	7.18 \pm 1.75	0.20 \pm 0.14
	T2	27.75 \pm 3.35 ^{**##}	10.13 \pm 2.39 ^{**##}	0.44 \pm 0.13 ^{**##}
	T3	31.89 \pm 3.92 ^{**##Δ}	11.74 \pm 3.68 ^{**##}	0.51 \pm 0.22 ^{**##}
Control	T1	19.65 \pm 2.52	7.05 \pm 1.09	0.22 \pm 0.10
	T2	19.84 \pm 2.22	6.90 \pm 0.79	0.21 \pm 0.07
	T3	19.49 \pm 2.25	7.01 \pm 0.99	0.22 \pm 0.10

T1: before treatment; T2: after treatment for 2 weeks; T3: after treatment for 4 weeks. ^{**} $P < 0.01$ vs T1 in LC group; ^{##} $P < 0.01$ vs control group in the same period; ^{Δ} $P < 0.01$ vs T2 in LC group

本研究首次用高效液相法测定了 DN 患者给药前后血浆中 LC、ALC、PLC 的浓度, 结果表明治疗组 DN 患者给药前血浆 LC 浓度(19.28 \pm 3.66) μ mol \cdot L $^{-1}$ 明显低于本课题组报道的国内正常人 LC 浓度(39.1 \pm 5.4) μ mol \cdot L $^{-1}$ ^[11]。其机制可能是: 血液中的 LC 主要由肾脏清除和重吸收, 肾脏对维持血浆 LC 浓度的稳定起着重要作用, DN 患者由于肾功

能不全,肾小管功能受损,肾小管对 LC 的重吸收减少而清除增多,导致 LC 群经肾脏丢失过多,随之出现全身性 LC 缺乏,补充 LC 可以对 DN 患者肾脏具有保护作用。而本研究给药 4 周后患者血浆中 LC 浓度升高至 $(31.89 \pm 3.92) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,同时 ALC、PLC 水平也较给药前明显升高,说明在患者体内,一部分 LC 转化为 ALC 和 PLC^[11]。根据 Sahajwalla 等^[12]报道,口服给予 LC 3 d 后即可达到稳态血药浓度,而本研究结果表明,给药 4 周时 LC 的浓度较给药 2 周时仍明显升高,考虑可能是与随着 LC 的治疗, DN 患者的肾功能改善,肾小管重吸收功能得到恢复, LC 经肾脏的丢失减少有关。

DN 早期隐匿,一旦进入大量蛋白尿期,则肾功能的损害进展快,不可逆转,故对早期 DN 和临床 DN 的早期患者应用 LC 口服液进行干预治疗,可有效延缓肾损害的发展速度,从而保护 DN 患者的肾功能,减少进入 ESRD 的比例。鉴于 LC 口服液对 2 型 DN 早期患者治疗方案为每次 1 g,每天 2 次,给药 4 周即可有明显疗效,建议推广该治疗方案以进一步扩大病例研究。

参考文献:

- [1] El-Minshawy O, Kamel E G. Diabetics on hemodialysis in El-Minia Governorate, Upper Egypt: five-year study [J]. *Int Urol Nephrol* 2011 **43**(2): 507–12.
- [2] Nosadini R, Tonolo G. Blood glucose and lipid control as risk factors in the progression of renal damage in type 2 diabetes [J]. *J Nephrol* 2003 **16**(Suppl 7): S42–7.
- [3] 孙晔萍, 杨柳. 左卡尼汀治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009 **18**(5): 513–4.
- [3] Sun H P, Yang L. The effect observation of L-carnitine on early type 2 diabetic nephropathy [J]. *Mod J Integr Trad Chin West Med* 2009 **18**(5): 513–4.
- [4] Poorabbas A, Fallah F, Bagdadchi J, et al. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetic women with and without complications [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007 **61**(7): 892–5.
- [5] 孙永旭, 陆丛笑, 唐启令, 等. 高效液相色谱法同时测定人血浆中左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀的浓度 [J]. *中国药理学杂志* 2007 **42**(18): 1425–8.
- [5] Sun Y X, Lu C X, Tang Q L, et al. Simultaneous analysis of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine in human plasma by HPLC [J]. *Chin Pharm J*, 2007 **42**(18): 1425–8.
- [6] Molfino A, Cascino A, Conte C, et al. Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010 **4**(3): 295–9.
- [7] 张宇宁, 卢绍禹. 左卡尼汀对糖尿病肾病心衰患者尿蛋白排泄的影响 [J]. *天津医药* 2008 **36**(7): 548–9.
- [7] Zhang Y N, Lu S Y. L-carnitine effects on the urinary protein excretion of diabetic nephropathy in patients with heart failure [J]. *Tianjin Med J*, 2008 **36**(7): 548–9.
- [8] 袁亮, 吴永贵, 郝丽, 等. 白芍总苷对糖尿病大鼠肾脏保护作用及部分机制 [J]. *中国药理学通报* 2007 **23**(6): 821–6.
- [8] Yuan L, Wu Y G, Hao L, et al. Effect of total glucosides of paeony on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and transforming growth factor 1 protein in the kidney in experimental diabetes [J]. *Chin Pharmacol Bull* 2007 **23**(6): 821–6.
- [9] 刘慰华, 杨冰, 陶莎, 等. 复方交泰丸对糖尿病大鼠肾损伤的保护作用及其机制的研究 [J]. *中国药理学通报* 2007 **23**(4): 559–60.
- [9] Liu W H, Yang B, Tao S, et al. Protective effects of Jiaotai pill complex prescription on renal injury in diabetic rats [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2007 **23**(4): 559–60.
- [10] Cao Y, Qu H J, Li P, et al. Single dose administration of L-carnitine improves antioxidant activities in healthy subjects [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011 **224**(3): 209–13.
- [11] Cao Y, Wang Y X, Liu C J, et al. Comparison of pharmacokinetics of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine after single oral administration of L-carnitine in healthy volunteers [J]. *Clin Invest Med* 2009 **32**: E13–9.
- [12] Sahajwalla C G, Helton E D, Purich E D, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330mg tablet versus 1g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers [J]. *J Pharm Sci* 1995 **84**(5): 627–33.

The metabolism and effect of L-carnitine oral liquid on type 2 diabetic nephropathy

SUN Zhen-long^{1,3}, WANG Chen-jing², QU Hai-jun², ZHU Li², JING Fan-bo², WANG Chun-bo¹

(1. Dept of Pharmacology Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong 266071, China; 2. Research Base of Clinical Pharmacology, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China; 3. Dept of Internal Medicine Laiyang Health School, Yantai Shandong 265200, China)

Abstract: Aim To detect the contents of L-carnitine (LC), acetyl-L-carnitine (ALC) and propionyl-L-carnitine (PLC) in plasma of diabetic nephropathy (DN) patients by HPLC, and observe the metabolism

and effect of LC oral liquid on type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 40 cases of early and clinical diabetic nephropathy were randomly divided into two groups ($n = 20$). Both groups were given diabetes conventional

网络出版时间: 2012-5-11 14:04 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20120511.1404.201206.818_020.html

每日 1 次美斯地浓缓释片体内药代动力学与生物等效性研究

罗文¹, 谭群友², 熊华蓉¹, 王睿¹, 赵春景³, 张景勃¹

(1. 重庆医科大学药物高校工程研究中心和生物化学与分子药理学重点实验室, 重庆 400016; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所胸外科, 重庆 400042; 3. 重庆医科大学附属第二医院药剂科, 重庆 400010)

doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.06.020

文献标志码: A 文章编号: 1001-1978(2012)06-0818-05

中国图书分类号: R-332; R944.9; R971.91; R977.3

摘要:目的 研究美斯地浓缓释片在兔体内单剂量和多剂量的药代动力学和生物等效性, 为临床研究提供参考和依据。方法 6 只兔采用自身交叉给药方案, 分别单剂量及多剂量口服美斯地浓缓释片和普通片后, 采用高效液相色谱法(HPLC)测定血浆中美斯地浓浓度。结果 单次口服缓释片和普通片后主要药代动力学参数为: T_{max} 分别为(6 ± 0)和(2 ± 0) h; C_{max} 分别为(14.446 ± 0.279)和(17.944 ± 0.919) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{1/2}$ 分别为(5.449 ± 2.779)和(2.733 ± 0.652) h; AUC_{0-1} 分别为(231.076 ± 4.408)和(196.127 ± 4.009) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为(254.644 ± 6.49)和(198.385 ± 3.934) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 相对生物利用度 F 为(117.3 ± 11.0) %。多次口服缓释片和普通片达稳态后主要药代动力学参数: C_{max} 分别为(18.391 ± 0.16)和(25.477 ± 0.177) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; C_{min} 分别为

(3.421 ± 0.186)和(6.612 ± 0.254) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; C_{av} 分别为(12.99 ± 0.055)和(16.088 ± 0.132) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; AUC_{ss} 分别为(155.881 ± 0.655)和(193.057 ± 1.591) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; DF 分别为(1.152 ± 0.012)和(1.173 ± 0.019), 相对生物利用度 F 为(106.7 ± 6.4) %。结论 美斯地浓缓释片与普通片两种制剂生物等效, 且美斯地浓缓释片具有明显的缓释特征。

关键词: 美斯地浓; 缓释片; 高效液相色谱法; 药代动力学; 生物等效性; 体内释放

美斯地浓(mestison)为可逆性的抗胆碱酯酶药, 能抑制胆碱酯酶的活性, 使胆碱能神经末梢释放的乙酰胆碱破坏减少, 突触间隙中乙酰胆碱积聚, 出现毒蕈碱样和烟碱样胆碱受体兴奋作用。此外, 对运动终板上的烟碱样胆碱受体有直接兴奋作用, 并能促进运动神经末梢释放乙酰胆碱, 从而提高胃肠道、支气管平滑肌和全身骨骼肌的肌张力, 是一种有效的胆碱酯酶抑制剂^[1-2]。目前, 美斯地浓主要剂型有片剂、胶囊和注射剂, 其片剂需每日服用 3 次, 血药浓度波动较大, 可能影响疗效及增加药物不良反应。为了减少服药次数, 降低血药浓度波动, 减少不良反应, 本实验室制备了日服 1 次的美斯地浓缓

收稿日期: 2012-01-19 修回日期: 2012-03-06

基金项目: 教育部博士点基金资助项目(No 20095503120008); 重庆市教育委员会资助项目(首批高等学校优秀人才资助)

作者简介: 罗文(1985-), 男, 硕士生, 研究方向: 药物新剂型与新技术, E-mail: luowen21@tom.com;

张景勃(1973-), 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 药物新剂型与新技术, 通讯作者, E-mail: zjqrae01@163.com

treatment, and the treatment group were additionally administered L-carnitine oral liquid (1 g, bid) for 4 weeks. The level changes of GLU, TG, CHO, LDL-C, HDL-C, BUN, Cr, UA and urine protein before and after LC treatment were observed and the changes and metabolism of L-carnitine (LC) and its acyl esters (ALC, PLC) were detected. **Results** (1) After treatment with LC for 4 weeks, the contents of GLU, TG, CHO and LDL-C were decreased significantly compared with control group; while HDL-C was increased markedly ($P < 0.01$ or $P < 0.05$); (2) After the administering of LC for 4 weeks, the content of BUN was decreased significantly ($P < 0.05$); treatment with LC significantly reduced the level of urine protein excretion compared with control group ($P <$

0.01); (3) Compared with the control group, LC, ALC and PLC levels were increased significantly ($P < 0.01$). Administering of LC for 4 weeks significantly elevated the concentration of plasma LC compared with the concentration of plasma LC after 2 weeks treatment. **Conclusions** L-carnitine oral liquid can improve the symptoms of type 2 diabetic patients with nephropathy, increase the concentration of LC, ALC and PLC and regulate blood GLU, TG, CHO, LDL-C, HDL-C, BUN and urinary protein.

Key words: diabetic nephropathy; L-carnitine; acetyl-L-carnitine; propionyl-L-carnitine; HPLC; concentration in plasma