

左卡尼汀口服溶液的药品综合评价^Δ

方丽涌^{1*}, 赵紫楠^{2#}, 张亚同², 赵飞², 李婷², 张田², 金鹏飞² (1. 北京医院信息中心, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究所, 北京 100730; 2. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究所, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R977

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)06-0709-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.016



摘要 目的:从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,对左卡尼汀口服溶液进行药品临床综合评价研究。方法:系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库和CRDWeb等数据库(检索时限为建库至2020年10月),通过快速卫生技术评估的方法对左卡尼汀口服溶液的有效性、安全性和经济性进行分析。检索国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站、各国药典及药品说明书,对药品的创新型、适宜性和可及性进行分析。结果:有效性与安全性方面,左卡尼汀口服溶液可显著改善非酒精性脂肪肝、血液透析、2型糖尿病、2型糖尿病合并血脂异常、高脂血症、高龄等疾病和人群的空腹血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白水平和胰岛素抵抗情况;缓解神经源性疼痛症状;降低C反应蛋白、白细胞介素6等炎症标志物及肝酶水平;改善男性不育症状;对心血管疾病二级预防的全因死亡等结局也显示出较好的改善效果。安全性数据有待补充。经济性方面,该药已被纳入2020年国家医保目录,尚无针对该药的经济学研究。该药的溶液工艺已获得专利,但无其他创新性特征。适宜性方面,左卡尼汀口服溶液较注射剂型有更好的依从性。可及性方面,国产药品生产企业所在地包括5个省、直辖市,集中于东北部。结论:左卡尼汀口服溶液在内分泌等多个系统的疾病中具有较好效果,适宜性和可及性适中,安全性和经济性有待进一步研究。

关键词 左卡尼汀口服溶液;药品综合评价;循证评价

Comprehensive Drug Evaluation of of L-Carnitine Oral Solution^Δ

FANG Liyong¹, ZHAO Zinan², ZHANG Yatong², ZHAO Fei², LI Ting², ZHANG Tian², JIN Pengfei² (1. Information Center, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To perform clinical comprehensive evaluation of L-carnitine oral solution from six dimensions of effectiveness, safety, economy, innovation, suitability and accessibility. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, CBM and CRDWeb were systematically retrieved (the search deadline was from database establishment to Oct. 2020). The Rapid Health Technology Assessment method was used to analyze the effectiveness, safety and economy of L-carnitine oral solution. The innovation, suitability and accessibility of drugs were analyzed by searching the professional websites of the National Medical Products Administration, Drug Evaluation Center of the National Medical Products Administration, pharmacopoeia of various countries and drug instructions. **RESULTS:** In terms of efficacy and safety, L-carnitine oral solution could significantly improve the levels of fasting blood glucose, triglyceride, high-density lipoprotein and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease, hemodialysis, type 2 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus combined with dyslipidemia, hyperlipidemia, elderly and other diseases; relieve the neurogenic pain symptoms; reduce the levels of C-reactive protein, interleukin-6 and other inflammatory markers and hepatic enzymes; improve the male infertility symptoms. And the results of secondary prevention of cardiovascular disease such as all-cause death, also showed a better effect. Security data needs to be added. Economically, the drug had been included in the 2020 Chinese National Medical Insurance Catalogue, and no economic studies were available for the drug. The solution process of the drug was patented, yet there were no other innovative features. In terms of suitability, the oral solution of L-carnitine had better compliance than the injectable form. In terms of accessibility, the locations of domestic drug manufacturers

Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2008305)

* 工程师。研究方向:医疗信息化。E-mail:fangliyong3265@bjhmoh.cn

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学、循证医学。E-mail:bellazhao2015@163.com

included five provinces and municipalities directly under the central government, concentrated in the northeast. CONCLUSIONS: L-carnitine oral solution is effective in the treatment of diseases of several systems, including endocrine, with moderate appropriateness and accessibility, and safety and economics need to be further studied.

KEYWORDS L-carnitine oral solution; Comprehensive drug evaluation; Evidence-based evaluation

左卡尼汀属于类维生素营养素,是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质^[1]。左卡尼汀的作用机制包括促进脂酰辅酶 A 的 β 氧化,通过抑制乙酰基与游离脂酰辅酶 A 的结合促进脂肪代谢^[2];调节丙酮酸脱氢酶复合体的活性,影响三羧酸循环,进而促进葡萄糖代谢。在某些疾病状态下,自身合成的左卡尼汀不足,会导致细胞代谢过程失调,临床可能出现肌张力减低、肌痉挛和心律失常等症状,需进行必要的左卡尼汀补充治疗,从而纠正心肌细胞的脂肪代谢障碍、改善心肌能力代谢失衡^[3,4]。目前,国内外上市的左卡尼汀剂型包括注射剂、口服溶液和片剂等。口服左卡尼汀在临床主要被用于原发性左卡尼汀缺乏和代谢系统疾病、血液透析等原因导致的继发性左卡尼汀缺乏。近年来,针对口服左卡尼汀在肾脏病及透析^[5-6]、内分泌疾病^[7-9]、心血管疾病^[10-11]和男科疾病^[12]等领域的研究日益深入。单一的随机对照试验(RCT)或系统评价(SR)/Meta分析不足以全面证明药品的临床价值。快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是根据决策者需求,针对某一具体临床问题的简化的 SR 方法,获取当前最佳证据并快速合成证据以满足决策者需求的方法^[13]。目前,国际上许多卫生行政部门和医院已逐步将快速 HTA 应用于药品等卫生技术的准入、支付与引进的决策过程中^[14]。药品综合评价是运用 HTA 方法及药品常规监测工具,融合循证医学、临床医学和药物经济学等知识体系,围绕安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行的数据整合分析^[15]。2021年7月,国家卫生健康委办公厅颁布了《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》^[16]。基于国家政策导向,本研究对口服左卡尼汀在不同疾病中的应用进行药品综合评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 有效性与安全性评价:(1)研究对象的疾病及年龄不限;(2)干预措施为左卡尼汀口服溶液单药或联合其他药物,用法、剂量和疗程不限;(3)对照措施为安慰剂或其他阳性治疗药物,给药方案不限;(4)结局指标不限,不同疾病的结局指标不同。

1.1.2 经济学评价:纳入评价口服左卡尼汀的经济学研究。

1.2 方法

1.2.1 有效性、安全性及经济性评价:计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库等,以“左卡尼汀”“Levocarnitine”和“L-carnitine”为关键词进行检索;在线检索 CRDWeb、卫生技术评估国际联盟、国际技术评估协会、国际卫生技术评估机构网络(INAHTA)等各大 HTA 网站^[17]。检索时限为建库至2020年10月。由2名评价者背对背,独立根据纳入标准筛选文献、提取数据。提取内容包括研究的基线数据和各指标的结局,包含研究人群、样本量、干预和对照措施、结局指标以及研究结果^[18]。对于经济学研究,还应提取研究视角、模拟队列

人数和模型等信息。对于 HTA 报告,采用 INAHTA 制定的“HTA checklist”^[19]评价其质量;对于 SR/Meta 分析,采用“a measurement tool to assess systematic reviews 2”(AMSTAR 2)量表^[20-21]评价其质量;对于经济学研究,采用“consolidated health economic evaluation reporting standards”(CHEERS)量表^[22]评价其质量。对于纳入的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究,根据研究类型,采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总与总结^[17]。

1.2.2 创新性、适宜性及可及性评价:系统检索国家药品监督管理局和国家药品监督管理局药品审评中心等专业网站、各国药典及药品说明书,通过人工筛选、分析,收集左卡尼汀的创新性、适宜性和可及性的相关信息,对检索的信息进行汇总,并对最终纳入的证据进行整理和分析研究。

2 结果

2.1 有效性、安全性与经济性评价

2.1.1 文献检索结果、纳入文献的基本特征和质量评价:根据检索策略共检索到文献 3 951 篇,剔除重复文献及阅读文题和摘要后初筛得到 88 篇;进一步获取全文进行复筛,最终纳入 16 项 SR/Meta 分析^[23-38]。纳入的 SR/Meta 分析的基本特征和质量评价见表 1。

2.1.2 有效性与安全性评价结果:(1)口服左卡尼汀对内分泌系统的影响。3 项研究^[25-26,31]分析了左卡尼汀口服溶液对内分泌系统的影响,研究方案为左卡尼汀口服溶液对照安慰剂或其他阳性药。结果显示,在 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、血液透析和患有膝关节骨性关节炎的超重或肥胖女性等人群中,补充左卡尼汀口服溶液可显著降低腰围和血压^[25];1 日 1~3 g 的剂量可改善 FBG、TG 和 HDL 等代谢综合征的生物标志物水平^[25]。在男性运动员、中年男性、百岁老人和健康女性等人群中,口服补充左卡尼汀可能会影响体能;同时,口服补充左卡尼汀会提高 FBG 和氧化三甲胺水平,可能增加动脉粥样硬化的风险^[26]。在 2 型糖尿病、血液透析、2 型糖尿病合并血脂异常、高脂血症和超重或肥胖的代谢综合征等人群中,口服补充左卡尼汀可显著降低 Lp(a)水平,考虑现有 Lp(a)靶向药物数量有限,左卡尼汀可能是有效减少 Lp(a)的一种替代方案^[31]。

(2)口服左卡尼汀对心血管系统的影响。2 项研究^[36-37]分析了左卡尼汀口服溶液对心血管系统疾病的影响,结果尚不统一。1 项研究结果显示,左卡尼汀口服可显著改善心血管疾病二级预防患者的全因死亡、室性心律失常和急性心肌梗死发生风险^[37]。另 1 项研究结果则显示,在冠心病行心血管二级预防患者中口服补充左卡尼汀,无论维持剂量是否 > 1 日 3 g,在全因死亡、心力衰竭、不稳定性心绞痛和心肌再梗死方面均未见显著改善效果^[36]。

(3)口服左卡尼汀对炎症标志物的影响。2 项研究^[28,34]分析了左卡尼汀口服溶液对炎症标志物的影响,各研究均未

表 1 纳入的 SR/Meta 分析的基本特征和质量评价
Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of SR/Meta-analysis

文献	研究人群	纳入研究数/个	药物治疗方案 (干预 vs. 对照)	结局指标	AMSTAR 2 量表评价结果
Pirmadah 等(2020 年) ^[23]	甲状腺功能减退、2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝、体重指数(BMI) ≥ 30 kg/m ² 的肥胖女性、中晚期肝细胞癌、血液透析、非酒精性脂肪肝、乙型肝炎、男性健康足球运动员、慢性丙型肝炎、健康受试者、肝硬化伴有轻微肝性脑病、慢性丙型肝炎使用 α 干扰素者、甲状腺疾病、囊性痤疮接受异维甲酸治疗者以及疑似急性心肌梗死等人群	18	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	肝酶	低质量
Askarpour 等(2020 年) ^[24]	疑似急性心肌梗死、糖尿病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、血液透析、肝性脑病、慢性丙型肝炎和健康人群	16	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和 γ-谷氨酰转肽酶(GGTP)	低质量
Choi 等(2020 年) ^[25]	2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、血液透析和患有膝关节骨性关节炎的超重或肥胖女性等人群	9	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、腰围、收缩压、舒张压和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)	低质量
Sawicka 等(2020 年) ^[26]	男性运动员、中年男性、百岁老人和健康女性等人群	11	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	总胆固醇(TC)、氧化三甲胺	低质量
徐锦龙等(2019 年) ^[27]	男性不育症人群	5	左卡尼汀+五子衍宗方 vs. 左卡尼汀	有效率、精子密度增加值、精子活率增加值、A 级精子率增加值、A+B 级精子率增加值和精液量增加值	低质量
Haghighatdoost 等(2019 年) ^[28]	老年人、糖尿病、行冠状动脉搭桥术、血液透析、活动性肺结核、冠状动脉疾病、非酒精性脂肪性肝炎、患膝关节炎的女性以及肥胖女性等人群	13	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	IL-6、TNF-α 和 CRP	低质量
何芳香等(2018 年) ^[29]	男性不育症人群	4	左卡尼汀口服 vs. 五子衍宗方	有效率、受孕率、精液量增加值、精子密度增加值、A 级精子百分率提高值、A+B 级精子百分率提高值和精子活率提高值	低质量
Xu 等(2017 年) ^[30]	胰岛素抵抗人群	5	左卡尼汀 vs. 安慰剂	胰岛素抵抗	低质量
Serban 等(2016 年) ^[31]	2 型糖尿病、血液透析、2 型糖尿病合并血脂异常、高脂血症、超重或肥胖的代谢综合征等人群	7	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	脂蛋白 a[Lp(a)]、TC、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)和 TG	低质量
李节等(2015 年) ^[32]	男性不育症-少精子症、弱精子症等人群	8	左卡尼汀+其他非特异性药物 vs. 左卡尼汀	妊娠率、精子密度、精子活率和前向运动精子率	极低质量
高学军等(2015 年) ^[33]	男性不育症-少精子症、弱精子症等人群	7	左卡尼汀 vs. 其他阳性药物或安慰剂	妊娠率、精子活率、向前运动精子百分率、畸形精子百分率、精液量和不良反应发生率	低质量
Sahebkar 等(2015 年) ^[34]	儿童、2 型糖尿病、2 型糖尿病合并肥胖、血液透析、非酒精性脂肪肝、血液透析合并高脂蛋白血症等人群	6	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	CRP	低质量
Li 等(2015 年) ^[35]	外周神经源性疼痛人群	4	左卡尼汀 vs. 安慰剂	视觉模拟评分(VAS)	低质量
Shang 等(2014 年) ^[36]	冠心病-心血管二级预防人群	5	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	死亡、心脏搭桥术、心力衰竭和心肌梗死	低质量
Dinicolaantonio 等(2013 年) ^[37]	心血管疾病二级预防人群	13	左卡尼汀 vs. 安慰剂/阳性对照药	全因死亡、室性心律失常、心肌梗死、心力衰竭和心绞痛发作	低质量
Vidal-Casariago 等(2013 年) ^[38]	2 型糖尿病人群	4	左卡尼汀 vs. 安慰剂	Lp(a)、FBG、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B100、HDL、LDL、TG 和氧化应激标志物	低质量

对纳入人群进行限定,涉及甲状腺功能减退、2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝、BMI ≥ 30 kg/m² 的肥胖女性、中晚期肝细胞癌、血液透析、非酒精性脂肪肝、乙型肝炎、男性健康足球运动员、慢性丙型肝炎、健康受试者、肝硬化患者伴有轻微肝性脑病、慢性丙型肝炎使用 α 干扰素者、甲状腺疾病、囊性痤疮接受异维甲酸治疗者、疑似急性心肌梗死者、儿童、老年人、行冠状动脉搭桥术以及活动性肺结核等多个人群。研究结果一致,口服补充左卡尼汀可显著降低肝酶水平,特别是在持续治疗 12 周以上的患者中^[28,34]。

(4)口服左卡尼汀在糖尿病中的应用。2 项研究分析了左卡尼汀口服溶液在 2 型糖尿病^[38]和胰岛素抵抗^[30]人群中的作用。结果显示,口服左卡尼汀可改善 2 型糖尿病患者的血糖和血脂水平^[38];对于胰岛素抵抗患者,口服左卡尼汀是有效的^[30]。

(5)口服左卡尼汀在外周神经源性疼痛中的应用。1 项研

究分析了左卡尼汀口服溶液在外周神经源性疼痛的作用,结果显示,口服左卡尼汀在减轻周围神经痛患者的 VAS 评分方面有中度效果,且安全性可接受^[35]。

(6)口服左卡尼汀对肝酶的影响。2 项研究^[23-24]分析了左卡尼汀口服溶液对肝酶的影响,研究人群包括疑似急性心肌梗死、糖尿病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、血液透析、肝性脑病、慢性丙型肝炎和健康人群。研究结果显示,整体人群中口服补充左卡尼汀可显著降低 ALT、AST 和 γ-GGTP 水平;而在体重正常和健康受试者的亚组人群中,口服补充左卡尼汀对肝酶的影响无统计学意义^[23-24]。

(7)口服左卡尼汀在男性不育症中的应用。4 项研究^[27,29,32-33]针对口服左卡尼汀在男性不育症中的效果进行了分析,包括男性少精子症、弱精子症。其中 2 项研究为左卡尼汀口服溶液与阳性对照药或安慰剂的比较,结果显示,口服左卡尼汀可提高特发性少精子症、弱精子症患者配偶自然妊娠

率,改善患者精子活动率、前向运动精子百分率,对畸形精子百分率的改善作用尚不明确,对精液量及精子浓度无明显改善,且无明显不良反应^[29,33]。另2项研究为左卡尼汀口服溶液联合其他阳性对照药与左卡尼汀的比较,结果显示,联合应用左卡尼汀于其他不同机制的生精药物治疗少弱精子症比单独应用左卡尼汀具有更加积极的治疗效果^[27,32]。

2.2 经济学评价

系统文献检索结果显示,尚无相关HTA报告和药物经济学研究。2019年,左卡尼汀口服溶液进入国家医保,为医保乙类药品,限原发性肉碱缺乏症患者。2020年,左卡尼汀口服溶液继续保留在国家医保目录中,限制范围扩大到原发性肉碱缺乏症患者或因罕见病导致的继发性肉碱缺乏症患者(以国家相关部门公布的罕见病目录为准)。

2.3 创新性评价

左卡尼汀口服溶液目前已有3项专利号获得首选,包括1种检测左卡尼汀口服溶液中山梨酸含量的方法和2种左卡尼汀口服溶液及其制备方法。针对本品未发现其他相关创新性。

2.4 适宜性评价

左卡尼汀口服溶液为原研进口药品,已经国家药品监督管理局药品审评中心批准为参比溶液,质量可控。本品为口服液体剂,随餐口服,1日分2~3次服用。与需静脉注射的左卡尼汀注射剂相比,口服溶液的用药依从性更高。

2.5 可及性评价

目前,经国家药品监督管理局批准上市的左卡尼汀口服溶液包括1家进口原研企业和7家国产企业的产品。国产企业的所在地区涉及北京市(1家)、辽宁省(2家)、山东省(2家)、甘肃省(1家)和湖南省(1家),主要集中于东北地区。

3 讨论

左卡尼汀主要存在于动物组织中,人体可由赖氨酸和蛋氨酸在肝脏和肾脏合成左卡尼汀^[39]。肉碱缺乏包括原发性缺乏、继发性缺乏和肉碱缺乏状态3种,医源性因素如透析,药源性因素,某些慢性消耗性疾病如心脏病、肿瘤和糖尿病等是引发继发性肉碱缺乏的主要原因^[40]。左卡尼汀自1978年开始被用于透析相关性疾病,包括透析相关营养不良、肾性贫血、血脂异常和心力衰竭等^[41-42]。左卡尼汀口服溶液经美国食品药品监督管理局批准用于治疗原发性和继发性左卡尼汀缺乏症。本研究对口服左卡尼汀在糖尿病、心血管疾病和血液透析等多种因素可能导致肉碱缺乏的人群中的有效性和安全性进行了综合评价。

左卡尼汀在脂肪酸氧化中起着重要作用^[43]。左卡尼汀的最重要的功能之一是转运长链脂肪酸进入线粒体^[44]。既往研究结果显示,左卡尼汀是长链脂肪酸代谢产生能量的必需物质,可显著降低TG、LDL水平,升高HDL水平^[45]。与既往研究结论一致,本研究中发现,在非酒精性脂肪肝、血液透析、2型糖尿病、2型糖尿病合并血脂异常、高脂血症以及超重或肥胖的代谢综合征等人群中,补充左卡尼汀口服溶液可显著改善Lp(a)、LDL、HDL和腰围等血脂指标水平,对内分泌系统疾病患者存在一定的受益。此外,本研究结果提示,在单独糖尿病人群的研究中,口服左卡尼汀不但可改善2型糖尿病患者的血糖和血脂水平,对于胰岛素抵抗的患者也存在一定效果。

三磷酸腺苷是心肌细胞实现其功能及代谢的直接能量来源,主要由脂肪代谢产生^[46]。及时补充左卡尼汀可纠正心肌细胞内线粒体能量代谢,从而起到保护心肌的作用^[47]。左卡尼汀通过改善心肌细胞代谢,稳定细胞膜,增强心肌收缩力、恢复心肌功能,对包括心力衰竭、心肌梗死、冠心病和心肌炎在内的心血管疾病均有一定的效果^[48]。本研究结果显示,口服补充左卡尼汀在心血管疾病二级预防中的效果优于或不劣于安慰剂/阳性对照药^[36-37]。

左卡尼汀可以明显降低外周血单核细胞内磷酸化蛋白水平以及c-Jun氨基末端激酶的活性,使得外周血单核细胞活化受到抑制,促炎因子的产生明显减少^[49]。

左卡尼汀是一种类维生素类物质,也是脂肪酸代谢的必须辅助因子^[50]。如能及时补充左卡尼汀,可有效维护线粒体能量代谢功能,进而对神经细胞超氧化物与自由基过量产生进行抑制,且有助于受损神经的修复^[50]。本研究结果显示,口服左卡尼汀在减轻周围神经痛患者的VAS评分方面有较好的效果和安全性^[35]。

研究结果显示,肝脏疾病可引起继发性内源性肉碱缺乏,而补充外源性左卡尼汀可起到保护肝功能的作用^[4]。本研究结果显示,左卡尼汀除在肝脏相关疾病中发挥着一定作用外,在急性心肌梗死、糖尿病、甲状腺疾病、血液透析等其他可能出现继发性肉碱缺乏的疾病中,口服左卡尼汀也可改善肝酶水平^[24,30,38]。

男性不育症多数与精子功能异常相关^[51]。有研究结果显示,精液中的自由基与精子活力的降低、精子脱氧核糖核酸的损伤、精卵融合和受精能力的降低等有关^[52]。男性附睾内的左卡尼汀含量显著高于血清,附睾内精子的运动、成熟和发育过程依赖于其氧自由基的浓度^[4]。左卡尼汀可以抑制自由基产生,清除自由基,保护精子细胞免遭氧化破坏,是一种有效的抗氧化物质^[53]。本研究中纳入的SR/Meta分析肯定了口服左卡尼汀在男性不育症^[27,29]、少精子症^[32-33]和弱精子症^[32-33]中的效果。但该结论也存在一定争议,由于左卡尼汀口服的生物利用度低(绝对生物利用度为15.9%±4.9%),口服需要较大剂量^[54]。故其口服用于治疗男性不育症的效果仍受到临床质疑。

本研究存在一定的局限性:有效性和安全性评价中,纳入研究的人群不统一、样本量较小、研究周期不均一和给药方案不统一;纳入研究对安全性的评价较少,安全性结果有待进一步证实。

本研究探索了左卡尼汀口服溶液在内分泌、心血管系统疾病、外周神经源性疼痛和男性不育症中的效果,并研究了其对患者炎症标志物和肝酶的影响。结果显示,左卡尼汀口服溶液可显著改善非酒精性脂肪肝、血液透析、2型糖尿病、2型糖尿病合并血脂异常、高脂血症、高龄等人群的FBG、TG、HDL水平和胰岛素抵抗情况;缓解神经源性疼痛症状;降低CRP、IL-6等炎症标志物及肝酶水平;改善男性不育症状;对心血管疾病二级预防的全因死亡等结局也显示出较好的改善效果。左卡尼汀口服溶液已被纳入2020年国家医保目录,较注射剂有更好的使用适宜性,其安全性与经济性有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] ANGSTEN G, CEDERBLAD G, MEURLING S. Reference ranges for muscle carnitine concentration in children [J]. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40(Pt 4): 406-410.
- [2] MALAGUARNERA M. Carnitine derivatives: clinical usefulness [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(2): 166-176.
- [3] 张涛. 左卡尼汀的临床应用及不良反应[J]. *山西医药杂志*, 2011, 40(21): 1100-1102.
- [4] 孙树强, 彭鹏. 左卡尼汀临床应用研究新进展[J]. *齐鲁医学杂志*, 2014, 29(3): 275-278.
- [5] 陈应清, 罗国鸿. 左卡尼汀治疗慢性肾脏病透析患者心衰的疗效分析[J]. *中国社区医师*, 2017, 33(23): 23-24.
- [6] 朱小进. 左卡尼汀对糖尿病肾脏病微炎症状态的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2015, 16(4): 451-452, 455.
- [7] 林昱, 喻国, 黄恋川, 等. 左卡尼汀辅助治疗 2 型糖尿病的临床观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(23): 41.
- [8] 程磊, 汤小芳. 左卡尼汀对心衰患者心功能和内分泌的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(6): 630-632.
- [9] 胡皓睿. 左卡尼汀治疗后对男性内分泌的影响[J]. *航空航天医学杂志*, 2016, 27(3): 364-365.
- [10] 梁月琴, 朱着. 左卡尼汀对心血管系统疾病作用的研究进展[J]. *云南医药*, 2017, 38(5): 524-527.
- [11] 胡跃玲, 陈明. 左卡尼汀在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 426-429.
- [12] 李富东, 王养民, 常德辉. 左卡尼汀在泌尿男科中的应用[J]. *西北国防医学杂志*, 2019, 40(9): 584-591.
- [13] 李幼平, 喻佳洁, 孙鑫. 快速评估方法与流程的探索[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(5): 497-500.
- [14] 赵紫楠, 张碧华, 李可欣, 等. 血必净注射液快速卫生技术评估[J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17(9): 6-14.
- [15] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知; 国卫药政函〔2019〕80 号[EB/OL]. (2019-04-09) [2021-07-05]. http://www.nhc.gov.cn/yaosz/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30_c0d69c2c9.shtml.
- [16] 国家卫生健康委员会办公厅. 国家卫生健康委员会办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知; 国卫药政函〔2021〕16 号[EB/OL]. (2021-07-22) [2021-09-07]. <https://wsjkw.qinghai.gov.cn/upload/www.qhwst.gov.cn/document/2021/08/30/1630310298371.pdf>.
- [17] 赵紫楠, 吕俊玲, 李超, 等. 乙酰左卡尼汀预防和治疗糖尿病周围神经病变的快速卫生技术评估[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(6): 11-13, 45.
- [18] 赵紫楠, 李婷, 李超, 等. 索利那新治疗膀胱过度活动症的快速卫生技术评估[J]. *中国药业*, 2019, 28(19): 1-5.
- [19] FRÖSCHL B, BRUNNER-ZIEGLER S, WIRL C. Checklist for HTA related documents[EB/OL]. [2022-11-11]. <https://www.researchgate.net/publication/294929110>.
- [20] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.
- [21] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [22] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. *Value Health*, 2013, 16(2): e1-e5.
- [23] PIRMADAH F, RAMEZANI-JOLFAIE N, MOHAMMADI M, et al. Does l-carnitine supplementation affect serum levels of enzymes mainly produced by liver? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(5): 1767-1783.
- [24] ASKARPOUR M, DJAFARIAN K, GHAEDI E, et al. Effect of L-carnitine supplementation on liver enzymes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(1): 82-94.
- [25] CHOI M, PARK S, LEE M. L-Carnitine's effect on the biomarkers of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2795.
- [26] SAWICKA A K, RENZI G, OLEK R A. The bright and the dark sides of L-carnitine supplementation: a systematic review[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2020, 17(1): 49.
- [27] 徐锦龙, 应宏立, 张明, 等. 五子衍宗方联合左卡尼汀治疗男性不育症的 meta 分析[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(10): 1255-1259.
- [28] HAGHIGHATDOOST F, JABBARI M, HARIRI M. The effect of L-carnitine on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(8): 1037-1046.
- [29] 何芳香, 毛雄伟, 吴慧. 五子衍宗方与左卡尼汀治疗男性不育症的 Meta 分析[J]. *中国医院统计*, 2018, 25(4): 245-249.
- [30] XU Y, JIANG W J, CHEN G C, et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2): 333-338.
- [31] SERBAN M C, SAHEBKAR A, MIKHAILIDIS D P, et al. Impact of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19188.
- [32] 李节, 孙晓磊, 李约延, 等. 国内单独应用左卡尼汀与联合其他药物治疗少弱精子症有效性的 Meta 分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2015, 20(10): 722-725.
- [33] 商学军, 王玲玲, 莫敦胜, 等. 左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症疗效及安全性的系统评价[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(1): 65-73.
- [34] SAHEBKAR A. Effect of L-carnitine supplementation on circulating C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Med Biochem*, 2015, 34(2): 151-159.
- [35] LI S Y, LI Q R, LI Y, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119479.
- [36] SHANG R P, SUN Z Q, LI H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 88.
- [37] DINICOLANTONIO J J, LAVIE C J, FARES H, et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(6): 544-551.

(下转第 718 页)