

## 乙酰左卡尼汀和甲钴胺对糖尿病周围神经病变的影响:一项多中心、随机、双盲、对照试验

Sheyu Li<sup>1+</sup>, Xiang Chen<sup>2+</sup>, Qianrui Li<sup>1+</sup>, Juan Du<sup>1+</sup>, Zhimin Liu<sup>3</sup>, Yongde Peng<sup>4</sup>, Mian Xu<sup>5</sup>, Qifu Li<sup>6</sup>, Minxiang Lei<sup>7</sup>, Changjiang Wang<sup>8</sup>, Shaoxiong Zheng<sup>9</sup>, Xiaojuan Zhang<sup>2</sup>, Hongling Yu<sup>1</sup>, Jinyu Shi<sup>1</sup>, Shibing Tao<sup>1</sup>, Ping Feng<sup>10</sup>, Haoming Tian<sup>1\*</sup>

**作者单位:** 1 内分泌和新陈代谢科, 2 内分泌和新陈代谢实验室, 华西医院, 四川大学, 成都; 3 内分泌科, 第二军医大学长征医院; 4 内分泌和新陈代谢科, 上海第一人民医院, 上海交通大学, 上海; 5 内分泌和代谢疾病科, 昆明医学院第二附属医院, 昆明; 6 内分泌科, 第一附属医院, 重庆医科大学, 重庆; 7 内分泌科, 中南大学湘雅医院, 长沙; 8 内分泌科, 安徽医科大学第一附属医院, 合肥; 9 内分泌和新陈代谢科, 天津医科大学第二医院, 天津; 10 GCP 中心的统计部门, 华西医院, 四川大学, 成都, 中国

**通讯作者:** Haoming Tian

电话: +86-28-8542-2362

传真: +86-28-8542-3459

电子邮件地址: hmtian999@126.com

J Diabetes Investig 2016; 7: 777-785

doi: 10.1111/jdi.12493

### 摘要:

**目的:** 评价乙酰左卡尼汀 (ALC) 与甲钴胺 (MC) 治疗糖尿病周围神经病变的疗效和安全性。

**材料与方法:** 本研究为多中心、随机、平行、双盲、双模拟、阳性对照、非劣效 II 期临床试验。神经传导试验结果异常的糖尿病患者按 1:1 的比例随机接受口服 ALC 500mg tid. 或 MC 0.5mg tid. 的药物治疗 24 周。随访期间测量神经病变症状评分、神经缺陷评分及神经生理指标。

**结果:** 232 例患者被随机分配 (ALC=117 例, MC=115 例), 其中 88% 的患者完成了试验。24 周时, 两组患者的神经症状评分和神经缺陷评分均有显著降低, 两组间无显著差异 (神经症状评分降低: ALC vs. MC  $2.35 \pm 2.23$ ,  $P < 0.0001$  vs.  $2.11 \pm 2.48$ ,  $P < 0.0001$ , 组间  $P = 0.38$ ; 神经缺陷评分降低: ALC vs. MC  $1.66 \pm 1.90$ ,  $P < 0.0001$  vs.  $1.35 \pm 1.65$ ,  $P < 0.0001$ , 组间  $P = 0.23$ )。两组的神经生理参数也得到改善。在不良事件方面, 两组之间没有显著差异。

**结论:** ALC 与 MC 在改善糖尿病周围神经病变患者的临床症状和神经生理参数方面具有相同的效果, 且在 24 周治疗中耐受性良好。

**关键词:** 乙酰左卡尼汀, 糖尿病周围神经病变, 甲钴胺

糖尿病周围神经病变 (DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一<sup>1</sup>, 在糖尿病患者中患病率为 30%~50%<sup>2</sup>。DPN 通常表现为远端对称性多发神经病, 根据临床症状和电生理检查进行诊断和评估。DPN 引发的疼痛、麻木、感觉或运动障碍显著影响患者的生活质量, 因而, 防治 DPN 具有重要的临床意义。DPN 的发病机制目前尚不完全清楚。高血糖是糖尿病周围神经病变的重要病因之一, 降糖治疗是糖尿病周围神经病变长期防治的基础。

然而, 简单的血糖控制并不总是足够的。研究者研究了多种可能影响 DPN 致病途径的药物, 包括醛糖还原酶抑制剂 (ARI)<sup>3</sup>、 $\alpha$ -硫辛酸<sup>4</sup>、重组人神经生长因子<sup>5</sup>、血管紧张素转换酶抑制剂<sup>6</sup>和  $\gamma$ -亚麻酸<sup>7</sup>。尽管如此, 目前减轻神经痛的治疗方法仍不能达到满意的临床效果<sup>8</sup>。

Acetyl-L-carnitine 中文译为乙酰左卡尼汀 (ALC; 也被称为 levacecarnine 和 ALCAR), 其缺乏在糖尿病患者发生 DPN 中起

\*标注: 这些作者对这项工作作出了同等的贡献。  
文章状态: 2015 年 4 月 29 日收稿; 2016 年 2 月 1 日修回; 2016 年 2 月 4 日接收

主要作用<sup>9</sup>。最近一项随机对照临床试验的荟萃分析显示,与安慰剂相比,ALC能显著减轻神经疼痛,尤其是糖尿病引起的神经性疼痛<sup>10</sup>。先前的非对照试验<sup>11,12</sup>也进一步支持ALC治疗DPN的有效性和安全性。然而,在美国神经学学会的最新指南中,并没有提到ALC为DPN的一种治疗选择。临床上尚缺乏ALC与其他活性药物在治疗DPN方面的比较。

甲钴胺(MC)是维生素B<sub>12</sub>的甲基化衍生物,已被认为对缓解神经性疼痛症状和改善神经传导有益,尤其在中国人群中<sup>13,14</sup>。且已被中国国家食品药品监督管理局批准用于治疗周围神经病变,并在中国2型糖尿病防治指南中被推荐。在本次试验中,我们比较了ALC和MC在DPN患者中的疗效和安全性。

## 方法

### 研究设计和患者

该项多中心、随机、平行、双盲、双模拟、阳性对照、非劣效II期临床试验于2008年8月至2011年3月在中国8个中心进行(ChiCTR-TRC-08000141)。

患有1型或2型糖尿病的男性和女性,年龄在18至70岁之间都有筛选入组的可能。根据圣安东尼奥会议<sup>15</sup>中电诊断方法和标准,诊断出患有DPN,并且上肢或下肢至少有一条神经传导速度和(或)波幅异常。育龄妇女要求尿液或血液妊娠检测结果为阴性。糖尿病的诊断依据1999年世界卫生组织标准<sup>16</sup>。

排除标准包括研究前2周内血糖控制不稳定或糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)>8.5%;确定非糖尿病引起的周围神经病变,如艾滋病毒和化疗;ALC过敏或不耐受史;现有或以往甲状腺疾病治疗史;严重出血性疾病;消化道溃疡;3级高血压、不稳定性心绞痛、严重心律失常、心肺功能障碍、心脏起搏器或支架、或研究前6个月内心肌梗死;肾功能或肝功能受损(血清丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶水平超过正常范围上限的两倍;血清肌酐水平高于正常范围上限);恶性肿瘤;哺乳期或妊娠期妇女、育龄男性或育龄女性

在研究期间拒绝采用有效避孕措施;在研究前1年内有酗酒或滥用药物史;目前或研究前3个月内参与其他临床试验。在研究期间,避免使用已知的影响神经系统的治疗方法(如醛糖还原酶抑制剂、神经节苷脂或针灸)。维持口服降糖药或胰岛素。允许其他伴随疾病的治疗,但需在试验期间进行监测。

所有参与者在研究前均签署了书面知情同意书。该研究是根据《赫尔辛基宣言》和《国际协调会议关于良好临床实践指南》开展的,并获得了中国食品药品监督管理局的批准(2005L01756)。本研究方案经四川大学华西医院伦理委员会批准。

### 随机化和盲法

每个研究中心都会由计算机生成随机列表,并将其密封在非透明的信封中交由医生,并由医师根据研究的进入顺序分配给参与者。ALC、MC、模拟剂外观相同,由辽宁海思科药业有限公司提供个体化患者包,每片上有一个号码进行患者匹配。患者和研究人员,包括评估神经传导和血液测试的研究人员,在整个研究过程中都保持盲法分配治疗。

### 试验流程

筛选后,将符合条件的患者以1:1的比例随机分配,接受ALC(500mg,每天3次)或MC(0.5mg,每天3次)口服治疗24周。每天三餐后,ALC组的患者接受2片ALC片(每片ALC250mg)加1个模拟药片,而MC组的患者接受1片MC片(每片MC0.5mg)加2个模拟药片。主要终点是从基线到第24周的神经症状和体征的变化,通过神经症状评分(NSS)、神经缺陷评分(NDS)和两者之和(NSS+NDS)进行评估。次要终点包括从基线开始到第12周的NSS和NDS的变化,从基线到第24周时的NCV和振幅的变化,以及第24周时受累神经的转正常率。在基线、第12周和第24周时,由受过训练的研究人员使用标准问卷对患者进行调查,这些问卷调查作为DPN<sup>17</sup>的临床评估工具。在基线和第24周由每个中心的一名神经科医生,根据糖尿病神经病变标准指南进行NCV和振

幅的测量<sup>18</sup>，对单侧症状患者和双侧症状患者分别在受累一侧和两侧进行。测量正中感觉神经和运动神经、尺感觉和运动神经、腓总感觉神经、胫骨感觉神经和腓肠神经。

安全终点包括不良事件的发生率和强度、不良事件导致的退出、空腹血糖和 HbA1c 的变化、心电图异常以及生命体征、实验室变量和背景治疗的变化。在研究期间，患者每 4 周在当地的研究中心接受药片计数以进行依从性评估、报告不良事件，并报告背景治疗方法的变化。

### 统计学分析

每个治疗组 113 名参与者的样本量需要达到 95% 的功效，考虑到 20% 的脱落率，通过从基线到第 24 周在  $\alpha = 0.025$  (单侧) 水平上 NSS+NDS 降低 1.2 分来显示治疗的非劣效性差异。

在全分析集 (FAS) 和单方案集 (per-protocol set) 中进行了所有的主要和次要疗效分析。FAS 人群包括所有至少接受一次研究治疗的随机患者，最后采用前向观测法 (LOCF) 对缺失数据进行了归算。采用协方差分析 (ANCOVA) 评估基线到第 24 周的 NSS+NDS 变化，探讨基线 NSS+NDS、基线 HbA1c、糖尿病病程、中心、治疗组对主要

终点的影响。

所有数据分析均使用 SAS 程序系统 (9.1 版; 美国北卡罗来纳州凯瑞市 SAS 研究所)。数据以均数±标准差表示。主要疗效的非劣效性分析采用单侧 Mann Whitney U 检验， $P < 0.025$  有显著性水平。两组基线参数比较采用 t 检验。

采用配对样本 t 检验和 Wilcoxon signed-rank 检验分析组内变化。组间比较采用正态分布数据的独立样本 t 检验和非正态分布数据的 Wilcoxon rank-sum 检验。所有统计检验均为双侧检验，显著性水平为  $\alpha < 0.05$ 。用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验比较两组的基线特征、转正常率和不良事件发生率。

### 结果

共有来自 8 个中心的 232 名患者被随机分为 ALC 组 (n=117 例) 和 MC 组 (n=115 例)。204 例患者 (88%) 完成了 24 周的研究 (ALC 组 n=103 例 [88%], MC 组 n=101 例 [88%])，两组间的退出率无显著差异 ( $P=0.96$ )。如图 1 所示。两治疗组的人口学特征、生命体征、NSS、NDS、空腹血糖、HbA1c、实验室评估和异常心电图患者比例无显著差异 (表 1)。

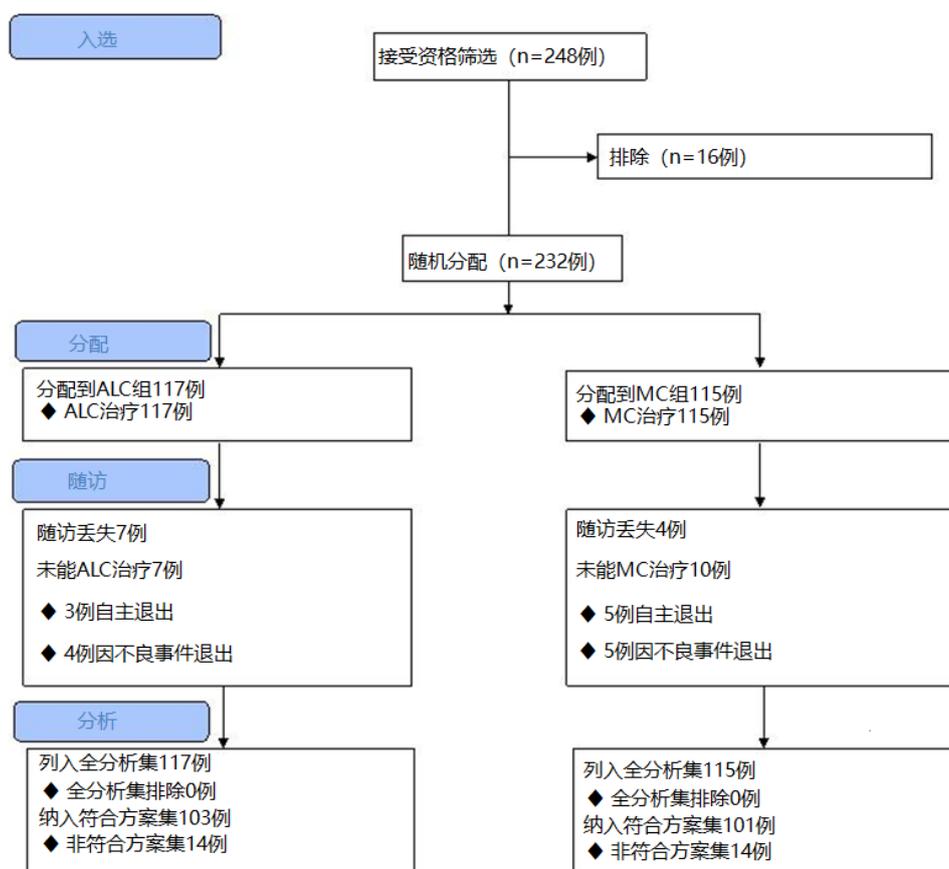


图 1. 试验简况。ALC：乙酰左卡尼汀；FAS：全分析集；MC：甲钴胺；PPS：符合方案集。

表 1. 研究人群的基础特征

	乙酰左卡尼汀组117例	甲钴胺组115例	P值
人口统计学参数			
年龄 (岁)	57.82-8.72	57.75-7.92	0.95
女性 (例/ 百分数)	60/51.28	50/43.48	0.23
糖尿病病程 (月)	118.36-94.89	102.67-77.90	0.33
体征指标			
体温 <sup>o</sup> C	36.52-0.35	36.46-0.37	0.30
心率 (cpm)	77.65-8.80	77.15-9.29	0.67
呼吸频率 (cpm)	17.62-1.70	17.58-1.89	0.90
收缩压 (mmHg)	127.32-14.19	127.90-15.09	0.93
舒张压 (mmHg)	76.88-8.36	76.74-8.62	0.90
神经学参数			
神经症状评分	6.52-1.52	6.37-1.71	0.48
神经缺陷评分	6.58-2.19	6.43-2.04	0.57
神经症状评分+神经缺陷评分	13.10-2.80	12.79-2.80	0.40
实验室检查			
促甲状腺激素 (mU/L)	2.54-1.97	2.58-2.75	0.13
白细胞(10 <sup>9</sup> /L)	5.86- 1.72	5.69- 1.57	0.98
红细胞(10 <sup>12</sup> /L)	4.46- 0.46	4.53- 0.48	0.35
血红蛋白病 (g/L)	134.41-14.81	136.25-15.95	0.42
血小板(10 <sup>9</sup> /L)	187.49- 74.02	178.05- 60.12	0.44
谷氨酸转氨酶 (U/L)	22.35-11.81	22.98-9.96	0.31
天冬氨酸转氨酶 (U/L)	23.13-8.19	23.23-8.41	0.94
总胆红素 (μmol/L)	13.68-5.98	12.78-4.92	0.30
血尿素氮 (mmol/L)	6.26-2.09	5.99-1.93	0.39
肌酐 (μmol/L)	68.13-16.09	67.49-14.23	0.75
空腹血糖 (μmol/L)	7.58-2.48	7.44-3.04	0.27
糖化血红蛋白 (%)	7.10-1.16	6.96-1.35	0.52
心电图			
心电图异常比例 (n/%)	30/25.86	28/25.00	0.88

所有连续变量均以均值±标准差表示。连续参数比较采用独立样本 t 检验。通过  $\chi^2$ -test 比较二分法参数。SD: 标准差; ALC: 乙酰左卡尼汀; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; BUN: 尿素氮; cpm: 每分钟计数; Cr: 肌酐; DBP: 舒张压; ECG: 心电图; FPG: 空腹血糖; HB: 血红蛋白; HbA1c: 糖化血红蛋白; MC: 甲钴胺; NDS: 神经缺陷评分; NSS: 神经症状评分; PLT: 血小板; RBC: 红细胞; SBP: 收缩压; TBIL: 总胆红素; TSH: 促甲状腺激素; WBC: 白细胞。

### DPN 临床评分的改善比较

全分析集, 治疗 24 周与基线相比, ALC 组和 MC 组 NSS 和 NDS 总和均显著降低(表 2), 两组比较差异无统计学意义 (ALC 组的改变 vs. MC 组 4.01±3.25 vs. 3.46±3.43, 组间  $P=0.14$ )。相比 MC 组, ALC 组 NSS 和 NDS 总分变化非劣效 ( $U=3.98, P<0.025$ )。NSS (ALC 组 vs. MC 组 2.35±2.23 vs. 2.11±2.48,

组间  $P=0.38$ ) 和 NDS (ALC 组 vs. MC 组 1.66±1.90 vs 1.35±1.65, 组间  $P=0.23$ ) 的变化趋势相似。分析的协变量, 包括基线 NSS+NDS、基线 HbA1c 水平、糖尿病病程、中心和治疗组, 对第 24 周 NSS+NDS 的变化无显著影响(表 S1)。在第 12 周 NSS 和 NDS 的改变, 与基线相比有显著性意义, 而两治疗组之间没有显著差异(表 2)。

表 2. 比较全分析集人群基线、第 12 周的第 24 周神经症状评分和神经缺陷评分总和的变化

	乙酰左卡尼汀 (117 例)					甲钴胺 (115 例)					P 值: ALC 组 的变 化 vs. MC 组
	基线	12 周	24 周	基线到 24 周的 改变幅 度	24 周与基线 比较的 P 值	基线	12 周	24 周	基线到 24 周的 改变幅 度	24 周与基线 比较的 P 值	
NSS+NDS	13.10± 2.80	10.50± 3.78	9.09± 4.24	4.01± 3.25	<0.0001	12.79± 2.80	10.51± 3.70	9.33± 4.34	3.46± 3.43	<0.0001	0.14
NSS	6.52± 1.52	4.95± 2.21	4.17± 2.45	2.35± 2.23	<0.0001	6.37± 1.71	4.94± 2.12	4.25± 2.60	2.11± 2.48	<0.0001	0.38
NDS	6.58± 2.19	5.55± 2.50	4.92± 2.62	1.66± 1.90	<0.0001	6.43± 2.04	5.57± 2.37	5.08± 2.41	1.35± 1.65	<0.0001	0.23

所有连续变量均以均值±标准差表示。所有组间比较采用 t 检验。ALC: 乙酰左卡尼汀; MC: 甲钴胺; NDS: 神经缺陷评分; NSS: 神经症状评分

### 电生理参数的改善比较

全分析集中, 治疗 24 周时, 与基线相比, ALC 组的运动、感觉神经 NCV 和振幅提高(表 3)。除腓肠感觉神经、腓肠运动神经的振幅, MC 组大部分 NCV 和振幅均得到改善。

两组大部分神经的转正常率相似(表 S4), 但 ALC 组运动尺神经的转正常率明显高于 MC 组 ( $P=0.0015$ )。

每个符合方案集的所有结果与来自全分析集的结果一致(表 S2、S3、S5)。

表 3. 全分析集从基线到 24 周神经传导速度和振幅的改变

	乙酰左卡尼汀					甲钴胺					P值: ALC组 的改变 vs.MC 组
	例	基线	24周	基线到24 周的治疗 改变	P值: 基线 vs.24周	例	基线	24周	基线到 24周的 治疗改变	P值: 基线 vs.24周	
<b>神经传导速度</b>											
<b>感觉神经 (m/s)</b>											
正中	75	41.58-7.71	46.76-10.23	5.03-10.78	<0.0001	65	40.35-10.34	46.73-10.71	6.42-12.73	<0.0001	0.57
尺	50	42.89-7.06	47.45-9.50	5.01-9.76	0.0002	41	40.54-9.25	45.79-9.30	5.72-9.95	0.0002	0.81
腓肠	37	35.47-7.75	38.75-7.23	3.10-5.59	0.0001	28	33.88-9.94	35.90-10.93	2.02-4.10	0.01	0.40
<b>运动神经 (m/s)</b>											
正中	61	47.33-4.54	50.83-8.24	3.49-8.40	0.001	55	47.36-4.49	49.47-5.26	2.11-6.25	0.004	0.78
尺	50	45.81-4.97	50.31-7.38	4.49-7.38	<0.0001	52	46.83-5.14	47.37-7.20	0.55-5.25	0.86	0.003
胫	40	39.80-3.61	41.37-6.03	1.72-5.85	0.07	46	38.94-4.01	42.03-6.29	2.75-5.18	0.0007	0.66
腓	64	38.96-4.61	43.97-10.06	5.00-10.25	<0.0001	54	39.62-4.50	42.13-6.29	2.45-5.36	0.0006	0.45
<b>振幅</b>											
<b>感觉神经 (uV)</b>											
正中	69	6.20(2.30~9.60)	6.80(3.30~12.0)	0.0(-0.07~3.60)	0.04	62	5.20(2.60~10.15)	5.90(2.20~17.0)	0.0(0.0~3.50)	0.01	0.65
尺	44	6.05(2.50~8.10)	6.90(3.20~11.0)	0.0(-0.30~1.35)	0.38	44	4.30(2.25~8.10)	8.40(2.95~18.0)	0.50(0.0~11.50)	0.001	0.04
腓肠	35	3.10(1.57~5.0)	3.25(2.35~5.80)	0.0(-0.10~1.76)	0.22	18	5.45(2.80~6.80)	5.30(3.30~10.0)	0.0(-1.95~1.40)	1.0	0.41
<b>感觉神经 (uV)</b>											
正中	32	2.38(1.40~3.81)	6.43(3.05~8.48)	1.03(0.0~6.08)	<0.0001	23	3.74-1.76	5.27-3.52	1.53-3.14	0.03*	0.24
尺	30	1.95(1.23~2.70)	4.35(2.54~5.57)	1.18(0.0~2.71)	<0.0001	25	2.55-1.34	2.80(1.90~5.49)	0.40(0.0~0.95)	0.01	0.24
胫	45	3.48(1.35~5.45)	4.75(1.38~7.35)	0.0(-0.15~2.46)	0.036	51	3.17(1.37~7.0)	5.31(1.60~9.79)	0.45(-0.41~3.96)	0.0009	0.45
腓	60	1.53(0.76~2.46)	2.0(0.90~3.30)	0.0(-0.03~1.14)	0.007	60	1.81(1.23~2.70)	2.28(1.56~2.94)	0.08(0.0~0.88)	0.06	1.0

\*标注: 数据采用配对样本 t 检验, 其余组内比较采用 Wilcoxon signed-rank 检验。组间比较采用 Wilcoxon rank-sum 检验。ALC: 乙酰左卡尼汀; MC: 甲钴胺

### 安全性和耐受性

研究期间, 共有 67 例患者 (ALC 组 n=34 例, MC 组 n=33 例, P=0.95) 报告不良事件, 其中 9 例发生严重不良事件 (ALC 组 n=4 例,

MC 组 n=5 例, P=0.75)。这些严重不良事件未被认为与研究药物有关。7 例患者因不良事件停药 (ALC 组 n=4, MC 组 n=5), 未发生死亡。两组最常见的不良事件是胃肠道症状, 如腹胀、打嗝和恶心 (表 4)

表 4. 全分析集不良事件

	乙酰左卡尼汀117例 (百分数)	甲钴胺115例 (百分数)	P值
<b>整体</b>			
全部不良事件	34(29.06)	33(28.70)	0.95
严重不良反应事件	4(3.42)	5(4.35)	0.71
血糖控制不良	0(0.00)	1(0.87)	0.31
冠心病事件	1(0.85)	1(0.87)	0.99
糖尿病酮酸中毒	0(0.00)	1(0.87)	0.31
糖尿病足所致感染	2(1.70)	1(0.87)	0.57
良性阵发性位置性眩晕	1(0.85)	0(0.00)	0.32
血管性水肿	0(0.00)	1(0.87)	0.31
白内障手术	1(0.85)	0(0.00)	0.32
药物相关的不良事件	10(8.55)	19(16.52)	0.07
不良事件导致的中止	4(3.42)	5(4.35)	0.71
腹痛	1(0.85)	1(0.87)	0.99
腹泻	1(0.85)	1(0.87)	0.99
腹胀	1(0.85)	2(1.74)	0.55
眩晕	0(0.00)	1(0.87)	0.31
恶心	0(0.00)	1(0.87)	0.31
腰痛	1(0.85)	0(0.00)	0.32
瘙痒	1(0.85)	0(0.00)	0.32
死亡	0(0.00)	0(0.00)	NA
常见不良事件 (每组 > 3%)			
呃逆或恶心	7(5.98)	3(2.61)	0.21
腹泻	6(5.13)	6(5.22)	0.98
上呼吸道感染	3(2.56)	5(4.35)	0.46
眩晕	4(3.42)	2(1.74)	0.42
特别关注的不良事件			
低血糖	0(0.00)	2(1.74)	0.15

所有事件的组间比较采用  $\chi^2$ -test。+标注: 一名患者认为不止一个不良事件导致其停药。ALC: 乙酰左卡

尼汀; NA: 不适用; MC: 甲钴胺

治疗 24 周时, ALC 组空腹血糖  $8.01 \pm 2.57$  和 MC 组  $7.65 \pm 2.93$ , 两组与基线相比没有显著变化 (ALC 组  $P=0.12$ , MC 组  $P=0.41$ )。治疗 24 周时, ALC 组 HbA1c 为  $6.94 \pm 1.02\%$ , MC 组为  $7.04 \pm 1.36\%$ , 与基线相比无明显变化 (ALC 组  $P=0.16$ , MC 组  $P=0.26$ )。此外, 第 24 周与基线相比, 观察各组生命体征、其他实验室检查 (白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、血清肌酐、总胆红素) 及心电图异常患者比例没有显著变化。

## 讨论

本随机对照试验结果显示, 在改善糖尿病患者的神经病变症状和神经电生理参数方面, 24 周治疗期每天 3 次 500 mg ALC 并不低于 MC, 且耐受性良好。这是 ALC 治疗 DPN 的第一项活性药物随机对照试验, 并被最新一期的美国神经病学指南学会推荐用于今后的研究<sup>8</sup>。这也是首次在东亚人群中研究 ALC 对 DPN 影响的试验, 而之前的试验是在美国人、加拿大人<sup>19</sup>、意大利人<sup>20</sup>、土耳其人<sup>11,12</sup>或英国人<sup>21</sup>中进行的。

在本试验中, ALC 与 MC 具有相似的疗效和安全性, 在荟萃分析中证实 ALC 治疗 DPN 优于安慰剂, 并获得中国食品药品监督管理局批准。这些结果提示 ALC 可能是治疗 DPN 的可选方法。此外, 在 ALC 组, NSS 和 NDS 在治疗第 12 周和第 24 周显著降低, 表明 ALC 在 3 个月内起效, 并持续疗效到研究结束。结合既往研究表明, 在 DPN 患者中, 8 周 ALC 治疗可能不足以得到可检测到的疗效获益<sup>11</sup>, ALC 一旦起效, 至少在 52 周内可持续改善临床症状<sup>19</sup>。以往相关临床试验中常见的终点一般是临床症状评估<sup>19,20</sup>。然而, 临床症状评估的差异性很大。在本次试验中, 我们评估了 NSS 和 NDS<sup>2</sup>, 并对两种评分的总和进行非劣效评估, 该评估得到了美国临床内分泌医师指南协会 (The American Association of Clinical Endocrinologists guideline) 的支持<sup>22</sup>。

神经电生理参数 NCV 和振幅在 ALC 组和 MC 组患者中均有相似的改善, 这与 De

Grandis 等<sup>20</sup>和 Ulvi 等<sup>12</sup>的研究结果一致, 这些研究中电生理参数的变化均具有相似的改善。然而, Sima 等人<sup>19</sup>发现, 在 52 周的随访期间, ALC (500 mg 或 1000 mg, 每天 3 次) 显著改善了所有振动参数, 但没有改善 NCV 或振幅。遗憾的是, 该研究中并没有给出 NCV 和振幅的详细数据。然而, 在本试验中, 从基线到治疗第 24 周两组尺神经的 NCV 和振幅的变化有统计学差异, 但不具有临床意义。另外, 我们用 ANCOVA 分别对全分析集和符合方案集进行了分析。所有分析结果呈现的一致性, 以及两组患者与基线相比结果, 表明本试验结果的可靠性。

既往研究中 ALC 改善了视觉模拟量表等症状评分、电生理参数<sup>12, 19-21</sup>, 对 ALC 治疗 DPN 提供了支持。此外, ALC 还被研究用于治疗肿瘤化疗<sup>23-27</sup>或抗病毒治疗<sup>28-30</sup>引起的周围神经病变。这些试验大多是不加对照药或安慰剂对照的, 结果表明 ALC 是有效和安全的。值得注意的是, 在最近的一项肿瘤化疗引起患者周围神经病变的试验中, ALC 与 MC 进行了比较, 发现 ALC 在缓解神经病变症状方面不如 MC 有效<sup>27</sup>。这与本研究的差异可能是由于 ALC 对糖尿病引起的神经病变的疗效高于其他病因所致的神经病变, 最近的荟萃分析也支持了这一观点<sup>10</sup>。

在目前 24 周的研究中, ALC 和 MC 均耐受良好, 对血糖没有显著影响。这在一定程度上缓解了对低血糖的担忧, 因为 ALC 有降低胰岛素抵抗的潜力。然而, ALC 需要更长时间的随访试验来证实其长期安全性。

ALC 治疗 DPN 的确切机制尚不清楚。DPN 患者存在 ALC 缺乏<sup>9</sup>, 所有相关的疾病, 包括膜稳定性扰动<sup>31</sup>和功能异常<sup>32</sup>、神经能量代谢异常<sup>33</sup>、脂肪酸氧化紊乱<sup>34</sup>和血管活性前列环素合成受损<sup>35</sup>, 都可以通过补充 ALC<sup>31-36</sup>得到纠正。ALC 的神经保护和镇痛作用被认为是其主要作用机制, 而其药理途径与任何以往研究的 DPN 治疗药物<sup>37</sup>都不相同。同时, 作为线粒体中脂肪酸利用的辅助因子, ALC 也可降低胰岛素抵抗。然而, 在本研究中, 未改变的血糖水平并没有促进 DPN 的改善。此外, ALC 对无血糖异常的神经病患者

亦有效, 包括化疗所致的周围神经病<sup>23-27</sup>和治疗 HIV 相关的抗逆转录病毒毒性神经病变<sup>28-30, 38</sup>。

目前的试验有几个局限性。首先, 研究时间为 24 周, 因此 ALC 的长期疗效和安全性仍不明确。然而, 这项试验的目的是研究 ALC 是否有效, 而不是它的长期作用。其次, 我们只研究了口服给药途径, 而 ALC 和 MC 既可以肌肉给药, 也可以口服给药。值得注意的是, 虽然有研究表明<sup>39, 40</sup> 肌肉给予 ALC 或 MC, 但最新荟萃分析表明 ALC 两种给药途径没有显著差异。第三, 本试验只研究了每日剂量为 1500mg 的 ALC。之前的试验表明<sup>19</sup>, 3000mg/天的 ALC 疗效优于 1500mg/天, 从疗效和安全性方面考虑, 目前尚不清楚 3000mg/天的 ALC 是否优于常规剂量的 MC。第四, 我们的试验缺乏安慰剂对照。然而, 使用安慰剂方案并没有被当地的伦理委员会接受, 因为 MC 在中国已经被批准用于 DPN 治疗, 尽管在美国和欧洲还没有。第五, 我们没有区分 1 型和 2 型糖尿病患者。第六, 仅用 NCV 和振幅测量神经损伤, 测量仅是大的有髓神经纤维。第七, 潜在的混杂参数在分析中没有被广泛研究, 如糖尿病和其他伴随疾病的当前药物治疗、基线时血清 ALC、

维生素 B<sub>12</sub> 和血脂情况、体重指数、吸烟和饮酒史、并发症和遗传情况。第八, 血糖水平只在几个时间点进行测量, 因此无法获得血糖波动数据。第九, 我们只分析了 NSS 和 NDS, 而没有分析每个评分的具体项目, 这并不能说明治疗后神经病变阳性和阴性症状是否有相似的反应。

综上所述, ALC 在改善糖尿病 DPN 患者临床症状和神经生理参数方面与 MC 一样有效, 且耐受性良好。ALC 是 DPN 的一种治疗选择, 但需要进一步的临床试验和长期随访观察研究。

## 致谢

辽宁海思科药业有限公司为本研究提供了 ALC 和 MC 两种药物, 但未参与研究设计、患者招募、数据收集、数据分析或论文撰写。我们非常感谢来自四川大学华西医院内分泌与代谢实验室的张向勋, 感谢他对血生化指标的分析。感谢来自四川大学华西医院心理健康中心的钟正进行的电生理检查。

## 信息披露

作者声明没有利益冲突。

## 参考文献

1. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy—a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 408–433.
2. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, et al. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
3. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications* 2010; 24:354–360.
4. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med* 2004; 21: 114–121.
5. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *NGF Study Group. Neurology* 1998; 51: 695–702.
6. Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978–1981.
7. Horrobin DF. Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2): S90–S93.
8. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the

- American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 2011; 3: 345–352, 52 e1-21.
9. Scarpini E, Doneda P, Pizzul S, et al. L-carnitine and acetyl-L-carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst* 1996; 1: 157–163.
  10. Li S, Li Q, Li Y, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015; 10: e0119479.
  11. Uzun N, Sarikaya S, Uluduz D, et al. Peripheric and automatic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 343–351.
  12. Ulvi H, Aygul R, Demir R. Effect of L-carnitine on diabetic neuropathy and ventricular dispersion in patients with diabetes mellitus. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 169–175.
  13. Zhang M, Han W, Hu S, et al. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast* 2013; 2013: 424651.
  14. Jia H, Tian H, Wei D. Effects of Methylcobalam in on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Chinese J Evid Based Med* 2005; 5: 609–618.
  15. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes* 1988;37:1000–1004.
  16. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539–553.
  17. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150–154.
  18. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Clinical measures. *Neurology* 1992;42:1823–1825.
  19. 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. *Diabetes Care* 2005; 28: 89–94.
  20. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2002; 3: 223–231.
  21. Quatraro A, Roca P, Donzella C, et al. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1995; 38: 123.
  22. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011; 17(Suppl 2): 1–53.
  23. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1746–1750.
  24. Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, et al. A double-blind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. *Oncologist* 2013; 18: 1190–1191.
  25. Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, et al. A pilot study on the effect of

- acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori* 2005; 91: 135–138.
26. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2627–2633.
27. Mondal S, Choudhury KB, Sharma S, et al. Comparative study among glutamine, acetyl-L-carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Investig J* 2014; 3: 213–219.
28. Youle M, Osio M. A double-blind, parallel-group, placebocontrolled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med* 2007; 8: 241–250.
29. Herzmann C, Johnson MA, Youle M. Long-term effect of acetyl-L-carnitine for antiretroviral toxic neuropathy. *HIV Clin Trials* 2005; 6: 344–350.
30. Osio M, Muscia F, Zampini L, et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 72–76.
31. Arduini A, Rossi M, Mancinelli G, et al. Effect of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the human erythrocyte membrane stability and deformability. *Life Sci* 1990; 47: 2395–2400.
32. Brecher P. The interaction of long-chain acyl CoA with membranes. *Mol Cell Biochem* 1983; 57: 3–15.
33. Greene DA, Winegrad AI. In vitro studies of the substrates for energy production and the effects of insulin on glucose utilization in the neural components of peripheral nerve. *Diabetes* 1979; 28: 878–887.
34. Sass RL, Werness P. Acetylcarnitine: on the relationship between structure and function. *Biochem Biophys Res Commun* 1973; 55: 736–742.
35. Sima AA, Ristic H, Merry A, et al. Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 1900–1907.
36. Stevens MJ, Lattimer SA, Feldman EL, et al. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na, K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 1996; 45: 865–872.
37. Onofri M, Ciccocioppo F, Varanese S, et al. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 925–936.
38. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, et al. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2010; 5: e14433.
39. Xu Q, Pan J, Yu J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101: 99–105.
40. Onofri M, Fulgente T, Melchionda D, et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 1995; 15: 9–15.