



开放获取

引文: Li S, Li Q, Li Y, Li L, Tian H, Sun X (2015年) 乙酰左卡尼汀治疗周围神经性疼痛: 随机对照试验的系统综述和荟萃分析。PLOS ONE 10(3): e0119479. doi:10.1371/journal.pone.0119479

学术编辑: D William Cameron, 加拿大渥太华大学

收稿日期: 2014年7月9日

接受日期: 2015年1月13日

发布日期: 2015年3月9日

版权所有: ©2015 Li et al. 本文是根据[知识共享署名许可协议](#)条款发布的开放获取文章, 允许在任何媒介中不受限制地使用、分发和复制, 但需注明原作者和文献来源。

数据可用性声明: 所有相关数据均包含在本文及其支持性信息文件中。

资助: 作者无支持或资金可供报告。

利益冲突: Haoming Tian 博士曾担任中国海思科制药有限公司生产的乙酰左卡尼汀片剂 III 期临床试验的主要研究者, 但与本次荟萃分析无关联。这并不改变作者对 PLOS ONE 的数据和资料共享政策的遵守。

研究文章

乙酰左卡尼汀治疗周围神经痛: 随机对照试验的系统综述和荟萃分析

Sheyu Li¹✉, Qianrui Li¹✉, Yun Li¹, Ling Li², Haoming Tian^{1*}, Xin Sun^{2*}

1 四川大学华西医院内分泌代谢科 (成都, 610041); **2** 四川大学华西医院中国循证医学中心 (中国成都, 610041)

✉ 这些作者对本文做出了同等贡献。

* hmtian999@126.com (HT); sunx79@hotmail.com (XS)

摘要

目的

乙酰左卡尼汀 (ALC) 是脂肪酸代谢中的结构性分子, 是一种潜在的治疗周围神经性疼痛 (PNP) 的有效药物。然而, 其效果仍不确定。我们的目的是评估 ALC 治疗 PNP 患者的有效性和安全性。

方法

我们检索了 MEDLINE (1996-2014)、EMBASE (1974-2014) 和 CENTRAL (2014年5月) 截至 2014年6月27日的随机对照试验 (RCT) ——均是在使用视觉模拟量表 (VAS) 评价疼痛变化的糖尿病和非糖尿病 PNP 患者中, 比较 ALC 与安慰剂或其他活性药物疗效的试验。使用均值差异 (MD) 和 95% 置信区间 (CI) 汇总连续数据。

结果

比较 ALC 与安慰剂的 4 项随机对照试验, 并在 3 篇文章 (n=523) 中发表。与安慰剂相比, ALC 显著降低了 PNP 患者的 VAS 评分 (VAS 的 MD: 1.20; 95% CI: 0.68 至 1.72, P<0.00001)。在亚组分析中, ALC 对 VAS 的影响在不同给药途径中相似 (肌内注射-口服序贯亚组: MD 为 1.19; 95% CI: 0.34 至 2.04, P=0.006; 仅口服亚组: 汇总 MD 为 1.15; 95% CI: 0.33 至 1.96, P=0.006), ALC 在糖尿病 PNP 患者中的疗效优于非糖尿病 PNP 患者 (糖尿病亚组: MD 为 1.47; 95% CI: 1.06 至 1.87, P<0.00001; 非糖尿病亚组: MD 为 0.71; 95% CI: -0.01 至 1.43, P=0.05)。与 ALC 相关的严重不良事件未见报告。常见的不良事件为疼痛、头痛、感觉异常、感觉过敏、干呕、胆绞痛和胃肠系统疾病。ALC 组和对照组的不良事件总发生率相似。

结论

目前的证据表明, 在减轻 VAS 衡量的 PNP 患者疼痛方面, ALC 具有缓解效果, 且安全性良好。然而, 未来还需要有更长的随访时间的大规模试验来确定疗效。

引言

周围神经痛 (PNP) 是患者由于周围神经病变而产生不愉快的体验。周围神经病变可能由于糖尿病并发症、药物不良反应或其他原因引起。尽管 PNP 并不总是危及生命, 但严重影响患者的生活质量。PNP 可能与抑郁症[1]和其他精神病性障碍的高发相关, 这可能会加速其他潜在疾病的进展。

对症治疗是目前治疗 PNP 的主要策略[2]。尽管药物治疗费用高昂, 且存在潜在的不良反应, 但许多患者的治疗终点仍然不佳[3]。因此, 探索治疗 PNP 的新药是迫切需要。

乙酰左卡尼汀 (ALC) 是一种基础化合物, 参与线粒体中脂肪酸的代谢以及神经系统中神经生长因子和神经传导物质的调节[4]。尽管近年来人们已尝试将 ALC 应用于糖尿病和非糖尿病周围神经病变的治疗, 但 ALC 的作用仍存在争议。因此, 我们对随机对照试验 (RCT) 进行了系统综述, 以评价 ALC 与安慰剂或其他活性药物相比治疗糖尿病和非糖尿病 PNP 的有效性和安全性。

材料和方法

我们根据系统综述和荟萃分析 (PRISMA) 检查表的首选报告项目, 报告了本研究。

文献检索

我们检索了 MEDLINE (1996-2014)、EMBASE (1974-2014) 和 CENTRAL (2014 年 5 月) 截至 2014 年 6 月 27 日的相关文章, 使用以下关键词的组合: “卡尼汀”、“神经”、“神经性疼痛”和“神经病变”。为获得更多符合条件的潜在研究, 我们还手动筛选了试验中包含的参考文献。我们检查了重复发表的研究, 还检查了不同的研究是否使用了重叠的出版物。当医院、作者、研究周期和干预等标准相同时, 认为患者人群重叠。对于患者人群重复或重叠的研究, 我们的荟萃分析纳入了信息最丰富或最近期发表的数据。

入选和排除标准

符合条件的研究应满足以下入选标准: (1) RCT; (2) 通过临床表现和/或肢体神经生理改变诊断为糖尿病或非糖尿病 PNP 患者; (3) ALC 作为干预治疗, 无论给药途径如何; (4) 安慰剂或其他阳性对照药物作为对照; (5) 视觉模拟量表 (VAS) 作为主要终点, 不良事件作为次要终点。仅纳入以英文发表的研究。

我们排除了没有原始数据的会议摘要、缺乏足够数据来分析相关终点的研究以及重复数据或重叠研究。

数据提取

两名审查员 (S.L. 和 Q.L.) 独立审查检索到的所有研究。存在分歧时, 通过与第三名审查员 (H.T.) 讨论来解决。使用预定义的表格, 独立收集纳入的研究的所有数据。从每项研究中提取以下数据: 第一作者、发表年份、标题、研究设计、资金来源、国家、性别、平均年龄、体质指数 (BMI)、干预、治疗组和对照组的患者例数、随访时间、神经病变诊断标准、各组的 VAS 评分和不良事件数量。

偏倚风险评估

两名审查员 (S.L. 和 Q.L.) 使用 Cochrane 协作组的“偏倚风险”工具, 对每项纳入研究的偏倚风险进行了独立评估[5]。该工具有 7 个偏倚领域, 包括随机化序列的生成、分配隐藏、对参与者和护理人员的设计、对终点评估者的设计、不完整的终点数据、选择性终点报告和“其他问题”。该工具随附明确而清晰的说明, 用于帮助评估偏倚风险为“高”、“低”或“不明确”。审查员通过讨论解决评估的差异。

统计分析

所有统计分析均由审查管理 5.2.7 (哥本哈根: 科克伦协作网, 北欧科克伦中心, 2012 年) 执行。使用均值差异 (MD) 和 95%CI 描述每项研究的连续数据。首先, 我们对森林图进行图形检查, 然后使用同质性卡方检验和 inconsistency index (I^2) 统计量的评价进行统计学评价[6], 从而评估研究之间的异质性[6]。P 值 < 0.1 或 I^2 > 50% 则表明研究之间存在显著的统计学异质性。在存在统计学或其他异质性的情况下, 我们使用随机效应模型[7]汇总研究, 在其他情况下, 使用固定效应模型汇总研究[8]。我们按神经病变的病因 (糖尿病或其他) 和给药途径进行了亚组分析。通过一次删除一项试验进行了灵敏度分析, 以评估结果的稳定性。

结果

研究结果

图 1 所示为本文筛选的结果。在筛选了 717 篇文章后, 证明有 3 篇报告了涉及 523 例患者的 4 项 RCT 的研究[9-11]符合要求。在这 4 项 RCT 中, 3 项入组了糖尿病周围神经病变患者[9、10], 1 项入组了抗逆转录病毒药物引起的周围神经病变患者[11]。只有一项试验[11]报告了年龄和 BMI 信息 (平均年龄 44.4 岁, BMI 均值 23.88kg/m², 表 1)。所有试验均是 ALC 与安慰剂的比较; 其中两项试验[9]通过 ALC 口服给药, 另两项试验[10、11]通过肌内注射和口服途径序贯给药。随访时间为 14 天至 1 年。

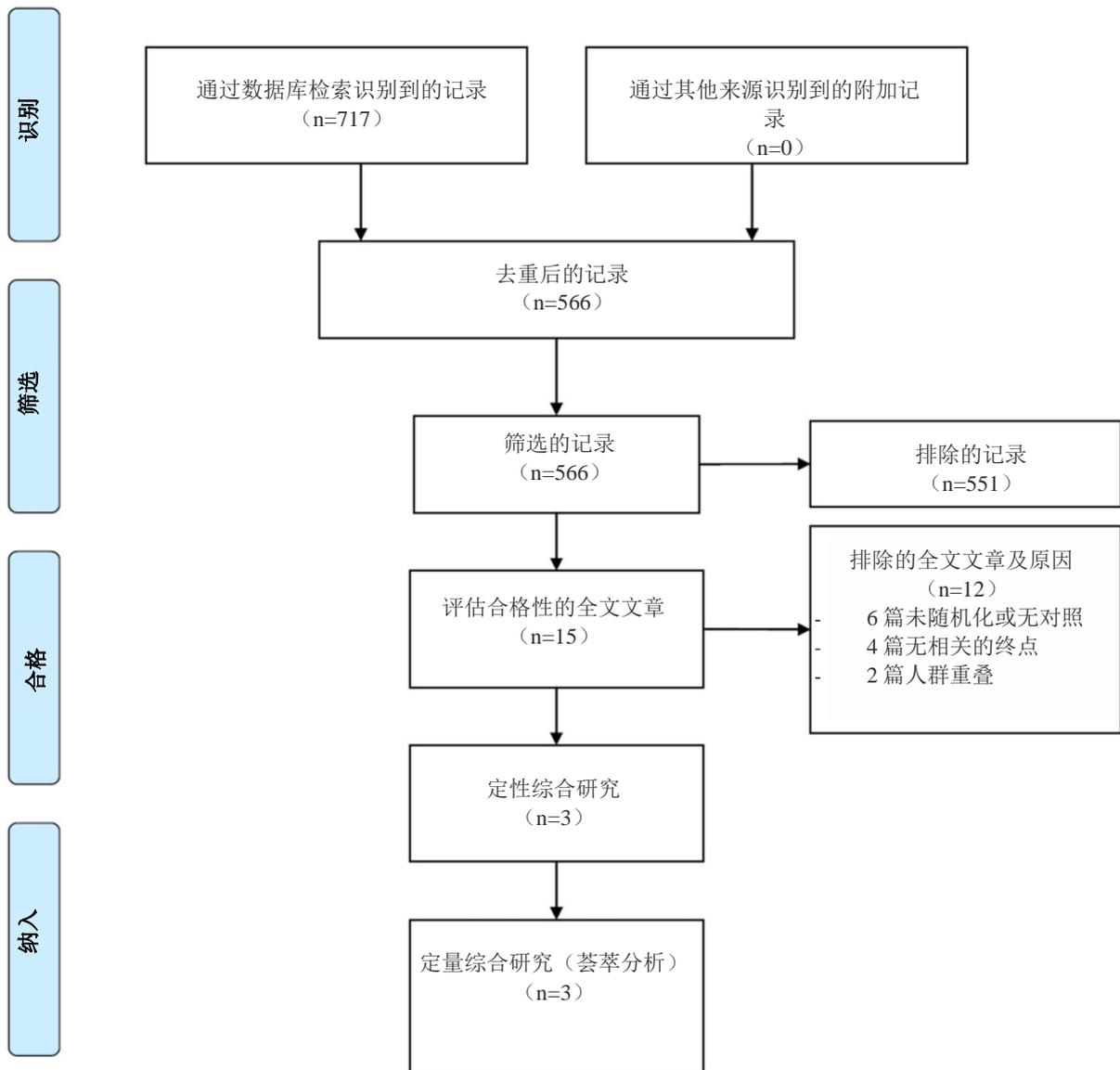


图 1. 荟萃分析的 PRISMA 流程图。

doi:10.1371/journal.pone.0119479.g001

表 1. 本荟萃分析中纳入的研究的特征。

研究 ID	设计	国家	人群	年龄 (岁)	女性 (%)	BMI (kg/m ²)	干预	对照品	患者例数	随访时间	资助
Sima, UC 2005 [9]	RCT	美国、加拿大	DPN	NR	NR	NR	3000 mg/d, 口服	安慰剂		52 周	NR
Sima, UCE 2005 [9]	RCT	美国、加拿大、欧洲	DPN	NR	NR	NR	3000 mg/d, 口服	安慰剂		52 周	NR
De Grandis, 2002 [10]	RCT	意大利	DPN	NR		NR	1000 mg/d, 肌肉注射, 持续 10 天; 之后 2000 mg/d, 口服, 持续 355 天	安慰剂		1 年	Sigma-Tau, 意大利
Youle, 2007 [11]	RCT	阿根廷、以色列、意大利、荷兰和英国	ATV 引起的 PN				1000 mg/d, 肌肉注射, 持续 14 天; 之后 2000 mg/d, p.o	安慰剂		14 天	Sigma-Tau, 意大利

BMI=体质指数; RCT=随机对照试验; DPN=糖尿病周围神经病变; PN=周围神经病变; ATV=抗逆转录病毒药物; NR=未报告。

doi:10.1371/journal.pone.0119479.t001

质量评估结果见 S1 图和 S2 图。只有一项试验[10]除报告偏倚外没有任何偏倚。其他试验[9、11]的选择偏倚、性能偏倚、检测偏倚和选择性偏倚尚不清楚。

ALC 对疼痛的作用

4 项试验[9-11]都报告了 ALC 对疼痛（采用 VAS 评分衡量）的作用。尽管研究之间无显著的统计学异质性 ($I^2=42\%$, $P=0.16$)，但由于参与者不同，因此采用随机效应模型进行分析。汇总结果表明，与安慰剂相比，ALC 可略微减轻疼痛，具有统计学意义 (VAS 的 MD: 1.20; 95%CI: 0.68 至 1.72, $P<0.00001$, 图 2)。

亚组分析的开展方法为：根据患者诊断的周围神经病变是糖尿病性的还是非糖尿病性的，对 RCT 进行细分。3 项 RCT[9、10]入组了 DPN 患者，1 项 RCT[11]入组了非糖尿病 PNP 患者。在糖尿病亚组中，RCT 间无明显异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.38$)，因此选择固定效应模型。结果 (图 3) 显示，在糖尿病亚组中，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受 ALC 的患者 VAS 评分显著降低 (MD: 1.47; 95%CI: 1.06 至 1.87, $P<0.00001$)。在非糖尿病组的报告中，仅观察到 VAS 评分有较小幅度的降低 (MD: 0.71; 95%CI: -0.01 至 1.43, $P=0.05$)。

研究或亚组	ALC			对照品			权重	均值差异 IV, 随机 95%CI	均值差异 IV, 随机 95% CI
	均值	SD	合计	均值	SD	合计			
De Grandis, 2002									
Sima, UC, 2005									
Onofij, 1995									
Sima, UCE, 2005									
Youle, 2007									
总计 (95% CI)									
异质性: $\tau^2=0.06$; $\chi^2=5.18$, $df=4$ ($P=0.27$); $I^2=23\%$ 总体效应试验: $Z=5.30$ ($P<0.00001$)									

有利于 ALC 有利于对照品

图 2.VAS 评分的总体荟萃分析。与接受安慰剂治疗的患者相比，接受 ALC 治疗的患者 VAS 评分显著降低。列出的值是指 VAS 评分较基线的变化。VAS=视觉模拟量表；ALC=乙酰左卡尼汀；UCE=美国-加拿大-欧洲研究；UC=美国-加拿大研究；SD=标准差；CI=置信区间。

doi:10.1371/journal.pone.0119479.g002

研究或亚组	ALC			对照品			权重	均值差异 IV, 随机 95%CI	均值差异 IV, 随机 95% CI
	均值	SD	合计	均值	SD	合计			
2.2.1 糖尿病									

De Grandis, 2002

Sima, UC, 2005

Sima, UCE, 2005

小计 (95% CI)

异质性: $Chi^2=1.92, df=2 (P=0.38); I^2=0\%$

整体效应试验: $Z=7.11 (P<0.00001)$

2.2.2 非糖尿病

Onofrij, 1995

Youle, 2007

小计 (95% CI)

异质性: $Chi^2=0.04, df=1 (P=0.83); I^2=0\%$

整体效应试验: $Z=1.99 (P=0.05)$

总计 95%CI

异质性: $Chi^2=5.18, df=4 (P=0.27); I^2=23\%$

整体效应试验: $Z=7.16 (P<0.00001)$

亚组差异试验: $Chi^2=3.21, df=1 (P=0.07); I^2=68.9\%$

有利于 ALC 有利于对照品

图 3. 糖尿病与非糖尿病患者 VAS 评分的亚组分析。亚组分析的实施方法为: 根据患者诊断为周围神经病变是否为糖尿病性, 对 RCT 进行细分。服用 ALC 可显著降低糖尿病患者的 VAS 评分。VAS=视觉模拟量表; ALC=乙酰左卡尼汀; UCE=美国-加拿大-欧洲研究; UC=美国-加拿大研究; SD=标准差; CI=置信区间。

doi:10.1371/journal.pone.0119479.g003

我们还根据 ALC 的给药途径进行了亚组分析。两项 RCT[10、11]通过肌肉注射和口服途径进行 ALC 序贯给药, 另外两项[9]仅口服给药。口服给药亚组 (MD: 1.15; 95%CI: 0.33 至 1.96, $P=0.006$) 和序贯给药亚组 (MD: 1.19; 95%、CI: 0.34 至 2.04, $P=0.006$) 之间对 VAS 评分的影响相似 (图 4)。

研究或亚组	ALC			对照品			权重	均值差异 IV.随机 95% CI	均值差异 IV.随机 95% CI
	均值	SD	合计	均值	SD	合计			
2.3.1 肌肉注射									
De Grandis, 2002									
Onofrij, 1995									
Youle, 2007									
小计 (95% CI)									
异质性: $Tau^2=0.18; Chi^2=3.96, df=2 (P=0.14); I^2=50\%$									
整体效应试验: $Z=3.28 (P=0.001)$									
2.3.2 口服									
Sima, UC, 2005									
Sima, UCE, 2005									
小计 (95% CI)									
异质性: $Tau^2=0.02; Chi^2=1.07, df=1 (P=0.30); I^2=7\%$									
整体效应试验: $Z=2.75 (P=0.006)$									
总计 (95% CI)									
异质性: $Tau^2=0.06; Chi^2=5.18, df=4 (P=0.27); I^2=23\%$									
整体效应试验: $Z=5.30 (P<0.00001)$									
亚组差异试验: $Chi^2=0.01, df=1 (P=0.92), I^2=0\%$									

有利于 ALC 有利于对照品

图 4. 按给药途径细分 RCT, 对 VAS 评分进行的亚组分析。口服 ALC 可显著降低 VAS 评分。VAS=视觉模拟量表; ALC=乙酰左卡尼汀; UCE=美国-加拿大-欧洲研究; UC=美国-加拿大研究; SD=标准差; CI=置信区间。

doi:10.1371/journal.pone.0119479.g004

不良事件

治疗组间不良事件的发生率无统计学显著差异 (表 2)。

讨论

PNP 主要以其令人不快为突出的特征而受到重视, 对生活质量有很大影响[12]。糖尿病常常被认为是周围神经病变的主要原因。大约三分之一的糖尿病患者患有疼痛性神经病[13]。尽管 ALC 被广泛用于 PNP, 但在目前治疗疼痛性糖尿病神经病变的指南中, ALC 甚至没有被提及[14]。据我们所知, 目前还没有发表专门讨论 ALC 对 PNP 疗效的系统综述。因此, 我们系统地收集了所有相关的 RCT, 我们的结果表明, ALC 对缓解 PNP 患者的疼痛是有效且安全的。

在线粒体脂肪酸代谢中 ALC 是必不可少的, 并且可通过增强胆碱能神经的活性来提高疼痛阈值[15], 这被认为与 GRM2 基因的表达有关[16]。卡尼汀缺乏时, 会通过削弱脂肪酸降解来减少能量合成[17], 据报道这与糖尿病及其并发症相关[18]。与无并发症或合并症的糖尿病患者相比, 在糖尿病性视网膜病变、糖尿病神经病变以及糖尿病合并高脂血症患者中, 总卡尼汀和游离卡尼汀水平显著降低。几项观察性研究表明, PNP 患者补充 ALC 后症状明显改善[19-21]。

本荟萃分析表明, ALC 可降低 VAS, 具有统计学意义。尽管评分过程是主观的, 但 VAS 已被确定为一种新型可靠的 PNP 症状检查方法, 也是一种主观经验。分析表明 PNP 患者可从 ALC 治疗中获益。另一项使用改良的简版 McGill 疼痛问卷的研究[21]表明, 与基线相比, 采用 ALC 治疗在第 3 周时疼痛显著减轻。同时, 在几项研究中比较了 ALC 和安慰剂组的肌电图 (根据最新指南[14]的另一种 PNP 传统检查方法) [10、21-23], 表明采用 ALC 治疗后, 感觉神经和运动神经传导速度均有显著改善。除 PNP 外, 还有文献报道[24、25]ALC 治疗可缓解神经根痛。

根据亚组分析, 与非糖尿病原因引起疼痛的患者相比, 糖尿病神经性疼痛患者似乎对 ALC 有更好的反应, 这与最近的系统综述描述一致[26、27]。一篇关于糖尿病神经病变的综述论文[26]中包括两项 RCT[10、28], 并得出结论认为 ALC 可以缓解神经性疼痛, 而另一篇关于 HIV 相关神经病变的综述论文中包括一项 RCT[11], 认为 ALC 相对于安慰剂并不具有优势。这些结果可能与糖尿病 PNP 患者中卡尼汀水平的恢复有关。同时, 由于仅综述了一项关于 HIV 相关神经病变的 RCT[11], 试验本身的局限性 (如剂量低和随访期短) 也可能导致无疗效。然而, 由于证据有限, 尚无确切结论。另一个亚组分析表明, 口服给药与肌内注射-口服序贯给药具有相似的效应, 但口服给药可能应用更方便。ALC 的有效剂量尚未确定。然而, 在我们纳入的研究中, 以高于 2000mg/d 的剂量干预似乎对患者更有益处[9、10], 而在一个剂量为 1500mg/d 的亚组[9]中, VAS 降低较少 (未提供 p 值)。需要进一步的试验来评价不同剂量 ALC 的作用。

表 2. 不良事件

作者	不良事件	可能与药物相关的事件	脱落
Sima [9]	两项 RCT 的 ALC 组均未报告不良事件增加。	未报告	两项 RCT 均未报告安全性原因退出, 报告了 9 例与药物无关的死亡。
De Grandis [10]	未报告 ALC 组和安慰剂组之间存在显著差异。	可能或很可能与药物相关的不不良事件包括头痛、面部感觉异常、恶心、干呕、胆绞痛、呕吐、上腹痛和胃肠道疾病。	ALC 组 6 例患者和安慰剂组 2 例患者因不良事件退出。
Youle [11]	ALC 组 9 例 (20.9%) 患者和安慰剂组 14 例患者 (29.8%) 分别出现 16 例和 20 例不良事件。两组均报告了 1 起与药物无关的严重不良事件。	可能与药物相关的事件包括感觉异常、疼痛、厌食、口干和神经病。	ALC 组 2 例患者和安慰剂组 6 例患者退出。ALC 组仅 1 例因不良事件退出。

ALC=乙酰左卡尼汀; RCT=随机对照试验。

doi:10.1371/journal.pone.0119479.t002

卡尼汀的化学结构与人体的其他必需化合物相似, 因此认为卡尼汀认为对人体无害。我们的结果也表明, 与安慰剂相比, ALC 是一种安全的药物, 没有额外的不良反应。

本荟萃分析具有几个局限性。首先, 证据有限, 无法得出明确的结论: 仅纳入了 4 项小型或中等规模的 RCT, 偏倚风险通常为中度。第二, VAS 评分是一个主观结果, 患者和医生都可能对其产生显著影响。第三, 我们使用均值和 SD 汇总 VAS。这存在潜在的局限性, 因为 VAS 上的数据可能在 RCT 中不呈正态分布。尽管如此, 我们纳入的试验中有一项[11]明确说明了其 VAS 数据呈正态分布。此外, 已发表的系统综述[29、30]一致使用均值和 SD 来分析 VAS。第四, 这些试验的随访时间相对较短; ALC 的长期影响尚不清楚。第五, 多数试验在意大利进行或由意大利牵头, 并由 ALC 制剂的制造商 Sigma-Tau 资助。因此, 本研究不能排除种族限制和潜在的商业偏倚。

综上所述, 目前的证据表明, 在治疗 PNP 特别是糖尿病 PNP 方面, ALC 似乎是有效且安全的。由于疗效相似, 但给药更方便, 因此建议 ALC 口服给药。然而, 还需要更多的不同人群和更长的随访时间来进行进一步试验。

支持性信息

S1 图: 偏倚风险图。 综述所有纳入研究中以百分比表示的每一项偏倚风险。

(PNG)

S2 图: 偏倚风险汇总。 对每一项纳入研究的偏倚风险进行评估。

(PNG)

S1 信息。 全文审查的文章及排除原因。

(DOC)

S1 PRISMA 检查表。用于荟萃分析的 PRISMA 检查表。

(DOC)

作者贡献

构思和设计实验: SL、QL、HT、XS。实施实验: SL、QL、YL。分析数据: SL、QL、LL。撰写论文: SL、QL。

参考文献

1. Radat F, Margot-Duclot A, Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain*. 2013; 17: 1547 – 1557. doi: [10.1002/j.1532-2149.2013.00334.x](https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00334.x) PMID: [23720357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720357/)
2. Brix Finnerup N, Hein Sindrup S, Staehelin Jensen T. Management of painful neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115: 279 – 290. doi: [10.1016/B978-0-444-52902-2.00017-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00017-5) PMID: [23931787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931787/)
3. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014; 80: 21 – 35. doi: [10.1016/j.phrs.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.12.005) PMID: [24373831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373831/)
4. Chiechio S, Copani A, Nicoletti F, Gereau RW 4th. L-acetylcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol*. 2006; 4: 233 – 237. PMID: [18615142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18615142/)
5. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
6. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327: 557 – 560. PMID: [12958120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958120/)
7. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177 – 188. PMID: [3802833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802833/)
8. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22: 719 – 748. PMID: [13655060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13655060/)
9. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebocontrolled trials. *Diabetes Care*. 2005; 28: 89 – 94. PMID: [15616239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616239/)
10. 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. PMID: [12455197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12455197/)
11. Youle M, Osio M. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, 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. PMID: [17461852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17461852/)
12. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007; 68: 1178 – 1182. PMID: [17420400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420400/)
13. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2220 – 2224. doi: [10.2337/dc11-1108](https://doi.org/10.2337/dc11-1108) PMID: [21852677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852677/)
14. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, 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. *Neurology*. 2011; 76: 1758 – 1765. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182166e6e](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182166e6e) PMID: [21482920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482920/)
15. Curti D, Dagani F, Galmozzi MR, Marzatico F. Effect of aging and acetyl-L-carnitine on energetic and cholinergic metabolism in rat brain regions. *Mech Ageing Dev*. 1989; 47: 39 – 45. PMID: [2542702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2542702/)
16. Onofri M, Ciccocioppo F, Varanese S, di Muzio A, Calvani M, Chiechio 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. doi: [10.1586/14737175.2013.814930](https://doi.org/10.1586/14737175.2013.814930) PMID: [23965166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965166/)
17. Fritz IB. Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. *Am J Physiol*. 1959; 197: 297 – 304. PMID: [13825279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13825279/)
18. Tamamogullari N, Silig Y, Icgasioglu S, Atalay A. Carnitine deficiency in

diabetes mellitus complications.
J Diabetes Complications. 1999;
13: 251 - 253. PMID: [10764998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764998/).

19. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S, et al. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 1746 - 1750. PMID: [16039110](#)
20. Hur J, Sullivan KA, Callaghan BC, Pop-Busui R, Feldman EL. Identification of factors associated with sural nerve regeneration and degeneration in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2013; 36: 4043 - 4049. doi: [10.2337/dc12-2530](#) PMID: [24101696](#)
21. Osio M, Muscia F, Zampini L, Nascimbene C, Mailland E, Cargnel A, 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. PMID: [16519785](#)
22. Ulvi H, Aygul R, Demir R. (2010) Effect of L-carnitine on diabetic neuropathy and ventricular dispersion in patients with diabetes mellitus. *Turk J Med Sci* 40 (2): 169 - 175.
23. Mondal S, Choudhury KB, Sharma S, Gupta A, Dutta S. 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.
24. Onofrij M, Fulgente T, Melchionda D, Marchionni A, Tomasello F, Salpietro FM, et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995; 15: 9 - 15. PMID: [7490173](#)
25. Memeo A, Loiero M. Thiocctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study. *Clin Drug Investig*. 2008; 28: 495 - 500. PMID: [18598095](#)
26. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain*. 2008; 24: 731 - 733. doi: [10.1097/AJP.0b013e3181759231](#) PMID: [18806539](#)
27. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, Marshall SJ, Rice AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2010; 5: e14433. doi: [10.1371/journal.pone.0014433](#) PMID: [21203440](#)
28. Quatraro A, Roca P, Donzella C, Acampora R, Marfella R, Giugliano D. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1995; 38: 123. PMID: [7744219](#)
29. Han YC, Liu ZQ, Wang SJ, Li LJ, Tan J. Is anterior cervical discectomy and fusion superior to corpectomy and fusion for treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy? A systemic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(1):e87191. doi: [10.1371/journal.pone.0087191](#) PMID: [24489868](#)
30. Liu Z, Fei Q, Wang BQ, Lv PF, Chi C, Yang Y, et al. A meta-analysis of unilateral versus bilateral pedicle screw fixation in minimally invasive lumbar interbody fusion. *PLoS One*. 2014; 9(11):e111979. doi: [10.1371/journal.pone.0111979](#) PMID: [25375315](#)