



在线获取网址  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com/en



老年医学研究热点

## 乙酰左卡尼汀治疗糖尿病周围神经病变的效应：系统综述和荟萃分析

N. Veronese<sup>a,\*</sup>、G. Sergi<sup>a</sup>、B. Stubbs<sup>b,c,d</sup>、EUGMS 糖尿病特别兴趣小组、I. Bourdel-Marchasson<sup>e,f</sup>、D. Tessier<sup>g</sup>、C. Sieber<sup>h</sup>、T. Strandberg<sup>i,j</sup>、S. Gillain<sup>k</sup>、M. Barbagallo<sup>l</sup>、G. Crepaldi<sup>m</sup>、S. Maggi<sup>m</sup>、E. Manzano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 帕多瓦大学医学系老年医学科, Giustiniani, 2, 35128 Padova, Italy

<sup>b</sup> 南伦敦及莫兹利国家卫生事业基金信托医院理疗部, 英国伦敦

<sup>c</sup> 伦敦国王学院精神病学、心理学和神经科学研究所, 卫生服务与人口研究部, 英国伦敦

<sup>d</sup> 安格利亚鲁斯金大学健康、社会保健及教育学院, 英国切尔姆斯福德

<sup>e</sup> 临床老年医学系, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

<sup>f</sup> RMSB, UMR 5536, CNRS, 33400 Bordeaux, France

<sup>g</sup> 舍布鲁克大学老年医学部, 加拿大魁北克

<sup>h</sup> 弗里德里希-亚历山大埃朗根-纽伦堡大学衰老生物医学研究院, 德国纽伦堡

<sup>i</sup> 赫尔辛基大学医学部老年医学科, 芬兰赫尔辛基

<sup>j</sup> 奥卢大学医院奥卢大学健康科学/老年医学研究所, 芬兰奥卢

<sup>k</sup> CHU de Liège 老年病服务科, 比利时列日

<sup>l</sup> 帕勒莫大学内科医学和老年病学系老年病科, 意大利帕勒莫

<sup>m</sup> 神经科学研究所老龄化分会国家研究委员会, 意大利帕多瓦

### 文章信息

文章历史:

收稿日期: 2016年

11月16日

接受日期: 2017年1

月8日

可在线获取: 2017年

1月28日

### 关键词:

乙酰左卡尼汀

神经病

糖尿病

荟萃分析

### 摘要

**背景/目的:** 乙酰左卡尼汀 (ALC) 和左卡尼汀 (LC) 的缺乏似乎在糖尿病周围神经病变中发挥作用, 尽管这一观点在临床中的证据仍然有限。我们开展了一项系统综述和荟萃分析, 研究了 ALC 对糖尿病神经病变患者疼痛和肌电图参数的影响。

**方法:** 在没有语言限制的主要数据库中进行了文献检索。符合条件的研究为随机对照试验 (RCT) 或试验前和试验后研究。与对照组 (RCT) 比较了补充 ALC 对糖尿病神经病变患者疼痛和肌电图参数的影响。还与基线值相比, ALC/LC 对肌电图参数的影响。采用标准化均值差异 (SMD) 和 95% 置信区间 (CI) 汇总结果。

**结果:** 纳入了 6 篇文章, 共 711 例糖尿病受试者。3 项 RCT (340 例接受 ALC 治疗 vs. 203 例接受安慰剂治疗, 115 例接受甲钴胺治疗) 显示, ALC 减轻了疼痛 (SMD=-0.45; 95%CI: -0.86 至 -0.04; P=0.03; I<sup>2</sup>=85%)。与对照组相比, 补充 ALC 改善了尺神经 (感觉和运动) 的神经传导速度和振幅响应。与基线值相比, 补充 ALC/LC 改善了所有研究的感觉神经和运动神经 (尺神经和腓神经除外) 的传导速度以及所有神经的振幅。不良事件的发生一般局限于轻微的副作用。

**结论:** 与阳性药对照组或安慰剂对照相比, ALC 似乎可有效减轻糖尿病神经病变引起的疼痛, 并改善患者的肌电图参数。

©2017 Elsevier Masson SAS 和欧盟老年医学会。保留所有权利。

## 1. 引言

周围神经病变是糖尿病最常见的并发症之一, 患病率估计为 12-50% [1]。糖尿病周围神经病变最常见的表现形式是远端对称性多神经病——一种对感觉神经和运动神经都有影响的形式 [1]。

糖尿病神经病变引起的并发症是多种多样的 (例如, 初期的乏力、感觉异常, 晚期溃疡和下肢变形), 并且常常与较高的残疾率和较差的生活质量相关 [2]。这些影响主要是患者存在疼痛。疼痛是与糖尿病神经病变相关的最常见症状之一 [1]。

\* 通讯作者: 电话: +00390498218492; 传真: +00390498211218。

邮箱地址: ilmannato@gmail.com (N. Veronese)。

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2017.01.002>

1878-7649/© 2017 Elsevier Masson SAS 和欧盟老年医学会。保留所有权利。

症状性糖尿病感觉神经病变的治疗对医生来说是一个治疗挑战，因为这种病症的治疗主要局限于寻求获得良好的血糖控制和使用镇痛药[3, 4]。这些干预措施通常对症状无效，也不能解决糖尿病神经病变的发病机制。虽然该病症的发病机制尚不完全清楚，但其中一个主要机制似乎是体内乙酰基可利用性的降低，而乙酰基是合成胆碱所必需的[5]。乙酰左卡尼汀（ALC）和左卡尼汀（LC）的缺乏似乎在这一途径中起着关键作用[6]，因为已经证明 ALC 的缺乏会导致髓鞘损伤[7]。在动物模型中，外源性 ALC 可增加神经鞘脂素水平并增强神经生长因子（NGF）的表达[8、9]，增强抗氧化活性[10]和微血管蛋白渗透性[11]，并诱导突触前 mGlu2 受体的长期上调[12]；通过这种方式，补充 ALC 可以在周围神经系统中诱导神经保护、神经营养和镇痛作用[12、13]。

对于患者，梅奥诊所学报已经推荐在神经性疼痛治疗的第 1 级中使用 ALC[14]。最近的一项荟萃分析已证实，使用 ALC 能够改善周围神经病变患者的疼痛感觉[15]。尽管这项工作提高了我们对这一重要课题的认识，但仍存在许多局限性，例如，作者将各种神经病（尽管它们有不同的病因）放在了一起考虑，而且他们没有研究 ALC 对肌电图参数的影响，而肌电图参数是诊断和评价周围神经病变最常用的方法[1]。

鉴于文献中的上述局限性，我们的目的是研究 ALC 对糖尿病神经病变患者的疼痛和肌电图参数的影响。我们假设补充 ALC 对糖尿病神经病变的症状学和肌电图特征有益。

## 2. 方法

本系统综述遵循 Prisma[16]和 Moos[17]声明，遵循其结构化但未发表的方案实施。

### 2.1 数据来源和文献检索策略

两名研究者（NV 和 GS）使用无语言限制的 PubMed、Embase、Scopus、Cochrane 对照试验中央寄存器和 Clinicaltrials.gov 独立进行文献检索。检索对象为从数据库创建至 2016 年 6 月 5 日期间，研究相关补充 ALC 对糖尿病神经病变患者的影响的随机对照试验（RCT）和描述性研究（即无对照组）。

在 PubMed 中，使用了以下检索策略：“（卡尼汀[文本词]或“卡尼汀”[主题词]）和（糖尿病\*）和（神经\*）”。手动检索了会议摘要和纳入文章的参考文献列表，以识别潜在的其他相关文章。任何不一致性均通过与第三作者（SM）协商一致解决。

### 2.2 研究选择

本荟萃分析的入选标准为：

- RCT、试验前或试验后研究；
- 包括通过肌电图（EMG）诊断为周围神经病变的糖尿病受试者；

- 补充卡尼汀的应用研究（无论采用哪种给药途径）；
- 包含关于疼痛（神经病引起的）和/或 EMG 参数的数据。

排除存在以下情况的研究：

- 不包括人类；
- 研究卡尼汀对其他原因引起的神经性疼痛（例如由于化疗引起）的效应；
- 患有糖尿病但无神经病的受试者。

### 2.3 数据提取

两名独立研究者（NV 和 BS）从标准化 Excel 表中的纳入文章中提取关键数据。第三名独立研究者（GS）负责检查提取的数据。

对于每篇文章，我们提取了以下数据：作者、发表年份、国家、研究设计（RCT/描述性）、用于治疗糖尿病的药物、ALC/LC 每日剂量、随访时间（以周为单位）和平均年龄（按治疗类型：ALC 或对照组）。最后，我们提取了每项研究中报告的不良事件数据。

### 2.4 终点

主要终点是通过经验证的量表（例如视觉模拟量表），评估接受 ALC 治疗的受试者与对照组在随访时疼痛感觉的变化。

作为次要终点，我们在以下方面考虑了神经传导速度和响应振幅等肌电图参数：

- ALC 与对照组在随访和基线时（治疗前和治疗后）之间的差异；
- 在接受治疗的患者中，比较接受 ALC/LC 治疗的患者在随访时与基线时的数据。

### 2.5 研究质量评估

两位作者（NV、GS）使用 Jadad 量表[18]填写评分，评估纳入的 RCT 的质量和偏倚风险。根据随机化（2 分）、设盲程序（2 分）和退出说明（1 分）的描述和适当性，对试验质量进行了量化。小于 3（大于最高分 5）的值通常表示偏倚风险较高的低质量研究[19]。

### 2.6 数据合成和统计分析

所有分析均采用综合荟萃分析（CMA）3 和 Revman 5.3 进行。对至少两项研究的终点进行了荟萃分析，在仅有一项研究的情况下，我们用描述性总结来描述数据。当进行了多次评估时，我们采用随访时间最长的评估。

在主要分析中，比较了接受 ALC 补充治疗的受试者与对照组之间疼痛量表的数值。我们采用随机效应模型，通过依据标准化均值差异（SMD）及其 95% 置信区间（CI）得出的随访数据，计算了治疗组与安慰剂组均值之间的差异[20]。

在次要分析中，对 ALC 进行了类似的分析，而对于 ALC/LC，EMG 参数分析仅限于随访值和基线值（治疗前和治疗后）之间的差异。同时使用 RCT 和描述性研究报告 EMG 的定量数据。

通过  $I^2$  指标和  $\text{Chi}^2$  统计量评估了研究间的异质性。考虑到显著异质性 ( $I^2 \geq 50\%$ ,  $P < 0.05$ ) 和至少有 5 项研究的终点, 我们计划进行荟萃回归分析。纳入的任何终点均未达到足够数量的研究。

通过目视检查漏斗图并计算 Egger 偏倚检验, 评估了发表偏倚 [21]。然后, 为了说明发表偏倚, 我们采用了修剪填充法, 假设所有研究的效应量均围绕漏斗图中心正态分布; 在不对称的情况下, 根据未发表研究的潜在效应进行检验 [21]。对于所有分析, 认为  $P$  值小于 0.05 具有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. 检索结果

共检索到 230 篇非重复的文章。基于标题/摘要综述排除了 218 篇文章后 (主要原因是 不包括患有糖尿病神经病变的受试者), 检索了 12 篇文章进行全文综述。最终, 6 篇文章 [22-27] 纳入定性综合, 5 篇 [23-27] 纳入定量分析。在纳入的文章中, 3 篇为 RCT [23-25] (图 1)。

#### 3.2. 研究和患者特征

所纳入研究的完整详细说明见补充表 1 (ALC-RCT) 和补充表 2 (LC 描述性研究)。所有研究共包括 711 例糖尿病周围神经病变的受试者。

我们的荟萃分析中纳入的 3 项 RCT [23-25] 共包括 658 例糖尿病神经病变的受试者。如补充表 1 所报告的, 在 3 项 RCT 中, 340 例患者接受 ALC 治疗 (平均年龄=57.8 岁), 318 例对照组患者 (平均年龄=57.8 岁) 接受安慰剂 ( $n=203$ ) 或甲钴胺 ( $n=115$ ) 治疗。3 项研究均包括合并使用口服降糖药和胰岛素治疗的 1 型和 2 型糖尿病患者。中位随访期为 48 周 (范围: 24-52 周)。通过 Jadad 量表 [18] 评估的质量表明存在较低的偏倚风险。

另外 3 项描述性研究 [22、26、27] 报告了 LC 对糖尿病神经病变影响的数据, 见补充表 2。这三项描述性研究均在土耳其进行, 涉及 53 例 1 型和/或 2 型糖尿病患者。这些研究的中位随访期为 8 周 (范围: 2-40 周)。

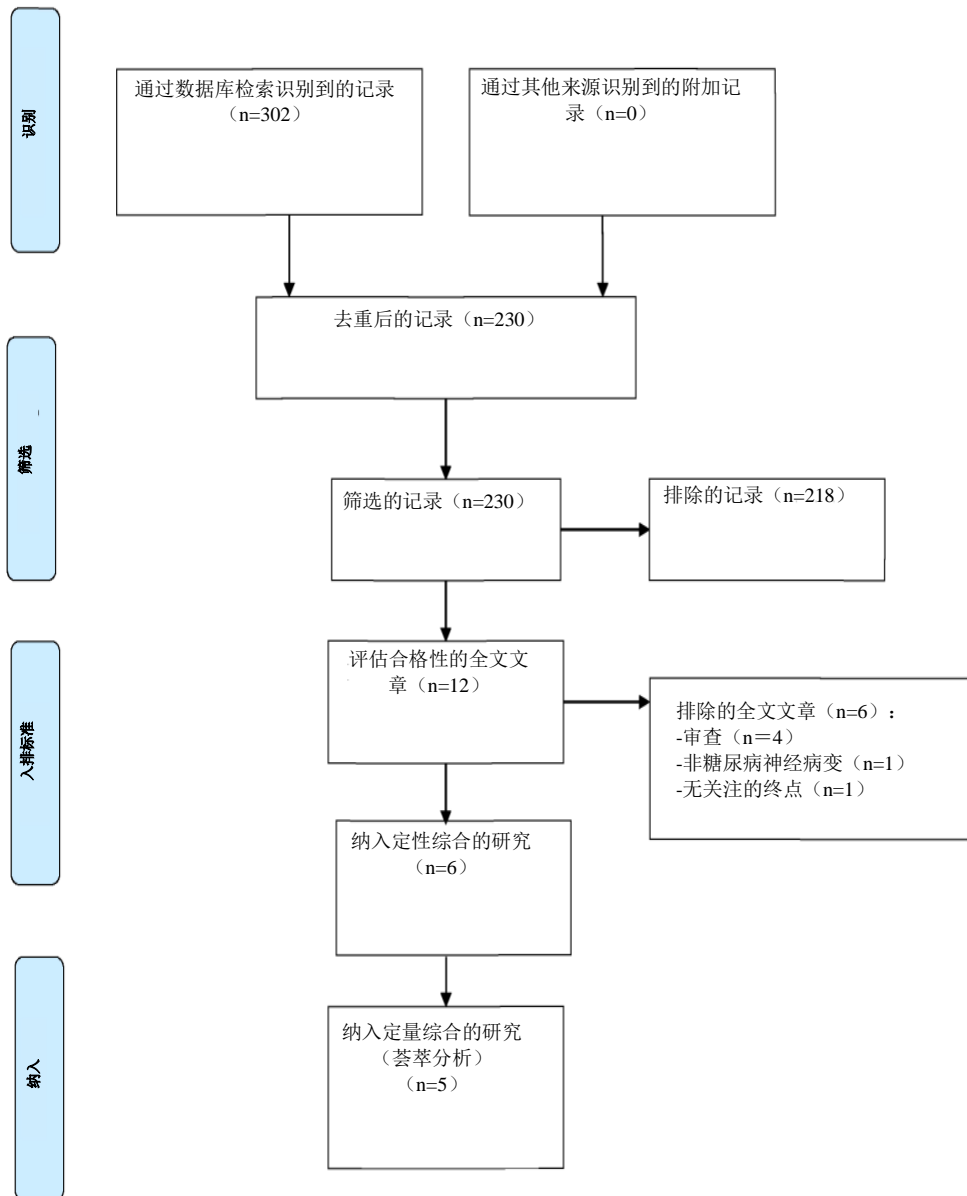


图 1. Prisma 流程图。

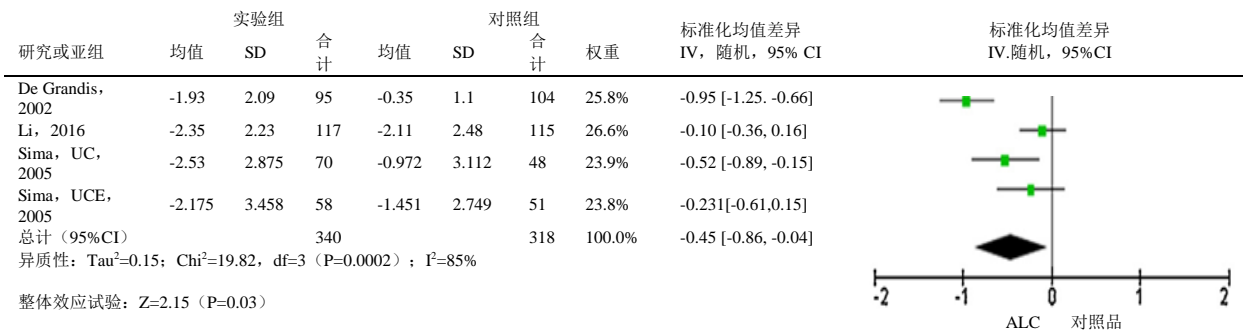


图 2. 随机对照试验中乙酰左卡尼汀 (ALC) 对神经性疼痛的影响。CI: 置信区间; IV: 逆方差; SD: 标准差。

### 3.3. ALC 对疼痛效应的荟萃分析

图 2 显示了 ALC 对糖尿病神经病变患者疼痛的影响。两项研究[23、25]使用视觉模拟量表报告了疼痛感觉, 而另一项 RCT[24]采用神经症状评分。总体而言, 与 318 例对照组患者 (203 例接受安慰剂治疗, 115 例接受甲钴胺治疗) 相比, 340 例 ALC 受试者显著降低了疼痛感觉 (3 项 RCT 中的 4 个队列[23-25]; SMD=-0.45; 95% CI: -0.86 至 0.04; P=0.03; I<sup>2</sup>=85%)。

尽管数据存在异质性, 但由于可用研究的数量有限, 同时发表偏倚的证据较少, 因此无法进行荟萃回归分析 (Egger 偏倚检验=0.78; P=0.48)。

### 3.4. ALC 和 ALC/LC 对肌电图参数影响的荟萃分析

所有研究 (1 项[22]除外) 均报告了 ALC/LC 对 EMG 参数的影响。在 5 项报告 EMG 参数数据的研究中, 我们能够对 4 项进行试验前和试验后变化的荟萃分析。1 项研究[25]的数据仅以描述性结果报告。

表 1 显示出了对两项研究[23、24]中接受 ALC 治疗的患者与对照组之间 EMG 参数的荟萃分析。与对照组相比, ALC 治疗改善了尺感觉 (SMD=0.60; 95% CI: 0.35 至 0.86, P<0.0001; I<sup>2</sup>=94%) 和尺运动 (SMD=0.67; 95% CI: 0.43 至 0.91, P<0.0001; I<sup>2</sup>=0%) 神经的传导速度。我们观察到, 以响应振幅为终点, 尺感觉和尺运动神经有相似的改善。ALC 还改善了正中运动神经的响应振幅, 如表 1 所示。除少数例外, 异质性较高。由于每项结局可用的研究数量有限, 无法进行发表偏倚分析。

表 2 显示出了以 ALC/LC 治疗后 EMG 参数随访值与基线值之间差值的荟萃分析。ALC/LC 显著改善了研究的所有三种感觉神经的神经传导速度, SMD 范围从正中神经的 0.76m/s (95% CI: 0.50 至 1.02; 3 项研究; 122 例受试者) 到尺神经的 1.01m/s (95% CI: 0.74 至 1.29; 3 项研究; 118 例受试者)。在正中运动神经 (SMD=0.54m/s; 95% CI: 0.25 至 0.83; 4 项研究; 124 例受试者) 和胫运动神经 (SMD=0.49m/s; 95% CI: 0.18 至 0.79; 3 项研究; 86 例受试者) 也发现了类似的结果 (表 2, 上半部分)。

表 1

乙酰左卡尼汀 (ALC) 与对照组相比的肌电图结果。

分析	荟萃分析			P 值	异质性 I <sup>2</sup>
	SMD	95% CI			
神经传导速度					
SN-正中神经 (m/s)	0.26	-0.58	1.09	0.55	80
SN-尺神经 (m/s)	<b>0.60</b>	<b>0.35</b>	<b>0.86</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>94</b>
SN-腓肠神经 (m/s)	0.56	-0.09	1.21	0.09	75
MN-正中神经 (m/s)	0.45	-0.20	1.10	0.18	63
MN-尺神经 (m/s)	<b>0.67</b>	<b>0.43</b>	<b>0.91</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>
MN-腓神经 (m/s)	0.83	-0.20	1.85	0.11	94
响应振幅					
SN-正中神经 (uV)	0.67	-0.89	2.23	0.40	93
SN-尺神经 (uV)	<b>0.99</b>	<b>0.72</b>	<b>1.26</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>93</b>
SN-腓肠神经 (uV)	0.71	-0.66	2.07	0.31	93
MN-正中神经 (mV)	<b>0.89</b>	<b>0.42</b>	<b>1.36</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>
MN-尺神经 (mV)	<b>0.74</b>	<b>0.46</b>	<b>1.03</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0</b>
MN-腓神经 (mV)	0.49	-0.57	1.54	0.37	85

CI: 置信区间; MN: 运动神经; SMD: 标准化均值差异; SN: 感觉神经。粗体数值表示值得注意的结果 (P 值<0.05)。所有数据提取自两项研究[21、22]。

除尺运动神经外, 所有结果的异质性都较低 (如表中所示, I<sup>2</sup><50%), 存在发表偏倚可能较低, 然而, 修剪和填充程序并没有改变我们的结果。

ALC/LC 对响应振幅的影响似乎与对神经传导速度的影响相当。除正中神经外, ALC/LC 能够改善所有感觉神经 (SMD 范围: 腓肠神经 0.79uV 至正中神经 1.04uV) 和所有运动神经 (SMD 范围: 腓神经 0.60mV 至胫神经 0.74mV) 的响应振幅。然而, 在对均值左侧的一项研究进行修剪后, 该结果也变得具有统计学意义 (SMD=1.46mV; 95% CI: 0.24 至 2.69; 表 2, 下半部分)。

与观察到的传导速度结果相反, 所有响应振幅终点普遍存在较高的异质性 (I<sup>2</sup>>70%)。

最后, Sima et al. 在试验[25]中报告, 与安慰剂相比, ALC 对 EMG 参数的影响不显著, 但未提供补充 ALC 之前和之后的数据。总之, 试验[25]表明腓肠神经纤维数量和再生神经纤维簇显著改善, 振动感觉也有所改善。

### 3.5. 荟萃回归分析

虽然一些结局存在较高的异质性 (如表中所示, I<sup>2</sup>≥50%), 但每种结局的研究数量都太少, 无法进行可靠的荟萃回归分析。

表 2

乙酰左卡尼汀和左卡尼汀的作用与基线相比的肌电图结果。

分析	研究数量 (参考文献)	受试者例数	荟萃分析			P 值	异质性 I <sup>2</sup>	发表偏倚 Egger 偏倚和 P 值	修剪和填充 (95% CI) [修剪]	经典失效安全 (n)
			SMD	95% CI						
<b>神经传导速度</b>										
SN-正中神经 (m/s)	3 [21,22,24]	122	<b>0.76</b>	<b>0.50</b>	<b>1.02</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	1.90; 0.12	0.66 (0.44-0.89) [2]	24
SN-尺神经 (m/s)	3 [21,22,24]	119	<b>0.89</b>	<b>0.53</b>	<b>1.26</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	44	3.22; 0.79	无变化	31
SN-腓肠神经 (m/s)	3 [21,22,24]	118	<b>1.01</b>	<b>0.74</b>	<b>1.29</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0	-3.10; 0.72	无变化	38
MN-正中神经 (m/s)	4 [21,22,24,25]	124	<b>0.54</b>	<b>0.25</b>	<b>0.83</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	18	-1.58; 0.55	0.45 (0.17-0.73) [1]	12
MN-尺神经 (m/s)	4 [21,22,24,25]	189	0.48	-0.11	1.07	0.10	85	<b>-7.80; 0.03</b>	无变化	25
MN-胫神经 (m/s)	3[22,24,25]	86	<b>0.49</b>	<b>0.18</b>	<b>0.79</b>	<b>0.002</b>	0	1.70; 0.05	0.42 (0.17-0.66) [2]	5
MN-腓神经 (m/s)	4 [21,22,24,25]	192	0.62	-0.27	1.50	0.17	94	-9.81; 0.29	无变化	42
<b>响应振幅</b>										
<b>响应振幅</b>										
SN-正中神经 (uV)	3 [21,22,24]	102	<b>1.04</b>	<b>0.12</b>	<b>1.95</b>	<b>0.03</b>	86	-2.37; 0.76	无变化	32
SN-尺神经 (uV)	3 [21,22,24]	149	<b>0.85</b>	<b>0.04</b>	<b>1.65</b>	<b>0.04</b>	89	-7.98; 0.33	无变化	40
SN-腓肠神经 (uV)	4 [21,22,24,25]	129	<b>0.79</b>	<b>0.19</b>	<b>1.40</b>	<b>0.01</b>	81	-11.8; 0.11	无变化	37
MN-正中神经 (mV)	4 [21,22,24,25]	90	1.09	-0.16	2.33	0.09	93	5.01; 0.72	<b>1.46 (0.24-2.69)</b> [1]	36
MN-尺神经 (mV)	4 [21,22,24,25]	156	<b>0.72</b>	<b>0.26</b>	<b>1.19</b>	<b>0.002</b>	71	-5.12; 0.14	无变化	36
MN-胫神经 (mV)	3 [22,24,25]	91	<b>0.74</b>	<b>0.11</b>	<b>1.34</b>	<b>0.02</b>	74	-8.59; 0.23	无变化	16
MN-腓神经 (mV)	4 [21,22,24,25]	125	<b>0.60</b>	<b>0.04</b>	<b>1.16</b>	<b>0.04</b>	76	1.50; 0.76	无变化	15

CI: 置信区间; MN: 运动神经; SMD: 标准化均值差异; SN: 感觉神经。粗体数值表示值得注意的结果 (P 值&lt;0.05)。

### 3.6. 不良事件

如补充表 3 所示, 在 RCT 和一项研究[25]中, ALC/LC 治疗后未出现严重的副作用 (例如死亡、心血管疾病发作), 与安慰剂组比 ALC 组具有更频发的一些神经系统体征 (疼痛、感觉过敏和感觉异常)。然而, 所有的研究均报告, 接受 ALC/LC 治疗的患者出现了一些轻微的胃肠道副作用, 如呕吐或恶心。

### 4. 讨论

在这项共计 711 例糖尿病受试者包括疼痛的 3 项 RCT、3 项观察性研究以及 2 项 EMG 研究的系统综述和荟萃分析中, 我们发现与对照组相比, ALC 可对糖尿病周围神经病变患者的疼痛和肌电图参数产生有益的影响, 而与基线相比, ALC/LC 治疗能够改善 EMG 参数。

与对照组相比, ALC 治疗与糖尿病神经病变患者疼痛感觉的显著降低相关。产生这种镇痛作用的机制似乎与 ALC 作为乙酰基供体促进 NF- $\kappa$ B 的乙酰化和转录激活有关[12、28]。这种激活能够使与背角突触中的谷氨酸的 mGlu-2 受体表达增加, 从而减轻疼痛超敏反应[12、28]。如之前 Li et al.[15]的荟萃分析所报告的, ALC 对糖尿病患者神经性疼痛的效应强于其他病症。一种假设是, 在糖尿病中, 谷氨酸的作用比其他神经病[29、30]更明显, 因此, ALC 在这种情况下效果更好。

据描述性研究报告, LC 能够改善 EMG 参数, 这表明, 除了 ALC 作为乙酰基供体的活性外, 补充卡尼汀也都具有神经营养作用。目前尚不清楚为什么 LC 对某些神经有益作用, 而对另一些神经没有, 未来需要进一步的研究来解决这一问题。

在我们的荟萃分析中, ALC/LC 还能显著改善若干条上肢和下肢神经的传导速度和振幅。在 EMG 中, 潜伏期是刺激启动诱发电位所需的时间: 该参数反映了沿最快纤维的传导。峰潜伏期是沿着大多数轴突的潜伏期, 在峰值振幅时测量。

这两个参数都受神经髓鞘形成状态的影响[31]。响应振幅降低通常表示轴突丢失[31][31]。传导速度还取决于髓鞘形成的状态, 在影响神经髓鞘形成的疾病中, 传导速度常常会降低, 但如果一些有髓轴突保持完整, 传导速度可能是正常的[31]。从分子角度看, ALC 似乎能够增强 NGF 及其受体的表达, 促进神经再生, 减少髓鞘变性, 最终改善神经的解剖和生理[8、14、32]。所有这些因素可能造成了 ALC 对 EMG 参数的影响。

迄今为止, 文献中报告的不良事件很少, 这增加了在糖尿病患者中使用 ALC 治疗的益处。事实上, 3 项 RCT[23-25]都报告了 ALC 治疗组和对照组之间副作用的发生率相似, 而唯一报告不良事件的描述性研究[26]表明, 只有 2 例患者受到不良反应的影响, 并且他们没有终止该补充剂的治疗研究。

解读我们的研究结果时, 应考虑工作的局限性。首先, 治疗组和对照组的 EMG 结果基本仅限于两项研究。因此, 我们无法进行可靠的荟萃回归分析来验证 EMG 参数的改善是否与疼痛减轻相关。需要其他试验来解决这一问题。第二, 大多数振幅参数和主要终点存在高度的异质性, 而我们无法解决这种异质性。最后, 纳入的所有研究的随访时间相对较短, 未来需要开展随访期更长的研究。而且, 研究之间 ALC/LC 的平均剂量也存在很大差异。基于我们所做工作的优势, 我们可以认为, 本项荟萃分析是研究 ALC 对糖尿病神经病变疼痛和 EMG 参数的影响的首个分析。此外, 我们的综述表明, ALC 治疗在糖尿病患者中耐受性良好。

综上所述, 我们的工作表明, 与阳性对照组或安慰剂对照组相比, ALC 可能在减轻糖尿病神经病变引起的疼痛方面有效。此外, 与对照组相比, ALC 似乎可以改善感觉神经和运动神经的一些 EMG 参数, 与基线估计值相比, ALC 与 LC 相似。还需要进一步的 RCT 来证实我们的结果, 特别是在与安慰剂相比的 EMG 参数方面。

## 作者

所有作者都对以下所有方面作出了重大贡献：（1）研究的构思和设计、数据的获取、分析和解读；（2）起草文章或对重要的知识内容进行批判性的修改；（3）提交版本的最终批准。

## 资金来源

本研究获得了 Sigma-Tau 的非限制性资助。申办方在研究设计、数据的收集、分析和解读、报告撰写以及提交文章供发表的决定中未进行任何干预。

## 利益披露

作者声明不存在利益竞争。

## 附录 A. 补充数据

与本篇文章相关的补充数据可访问在线版本 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2017.01.002>.

## 参考文献

- [1] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:252 - 63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.033>.
- [2] Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane I. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJM* 1998;91:733 - 7. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/91.11.733>.
- [3] Boulton AJM. Treatments for diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2001;1:127 - 32. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-001-0024-8>.
- [4] Griebeler ML, Tsapas A, Brito JP, Wang Z, Phung OJ, Montori VM, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev* 2012;1:61. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-1-61>.
- [5] Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:402 - 6.
- [6] Levine J, Panchalingam K, McClure RJ, Gershon S, Pettegrew JW. Effects of acetyl-L-carnitine and myo-inositol on high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in zebra fish: a <sup>31</sup>P-NMR-spectroscopy study. *Neurochem Res* 2003;28:687 - 90.
- [7] Traina G, Federighi G, Macchi M, Bernardi R, Durante M, Brunelli M. Modulation of myelin basic protein gene expression by acetyl-L-carnitine. *Mol Neurobiol* 2011;44:1 - 6. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-011-8189-x>.
- [8] Vivoli E, Di Cesare Mannelli L, Salvicchi A, Bartolini A, Koverech A, Nicolai R, et al. Acetyl-L-carnitine increases artemin level and prevents neurotrophic factor alterations during neuropathy. *Neuroscience* 2010;167:1168 - 74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.017>.
- [9] Vanotti A, Osio M, Mailland E, Nascimbene C, Capiluppi E, Mariani C. Overview on pathophysiology and newer approaches to treatment of peripheral neuropathies. *CNS Drugs* 2007;21(Suppl. 1). <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200721001-00002>.
- [10] Traina G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016;21:1314 - 29.
- [11] Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994;43:1469 - 77. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.43.12.1469>.
- [12] Chiechio S, Copani A, Iv RWG, Nicoletti F. Acetyl-L-carnitine in neuropathic pain. *CNS Drugs* 2007;21(1):31 - 8.
- [13] Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:166 - 76. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283505a3b>.
- [14] Watson JC, Dyck PJB. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clin Proc* 2015;90:940 - 51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.05.004>.
- [15] Li S, Li Q, Li Y, Li L, Tian H, Sun X. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 2015;10:1 - 10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0119479>.
- [16] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The Prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Plos Med* 2009;6:e1000100. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
- [17] Stroup DF, Berlin J, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000;283:2008 - 12. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>.
- [18] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1 - 12.
- [19] Jadad AR. The merits of measuring the quality of clinical trials: is it becoming a Byzantine discussion? *Transpl Int* 2009;22:1028. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00919.x>.
- [20] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177 - 88. [http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
- [21] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629 - 34. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7129.469>.
- [22] Cakir N, Yctkin III, Karako A, Karakan T. L-Carnitine in the treatment of painful diabetic neuropathy and its effect on plasma [3-endorphin levels 2000;61: 871 - 6.
- [23] 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 - 31.
- [24] Li S, Chen X, Li QQ, Du J, Liu Z, Peng Y, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: a multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Diabetes Invest* 2016. doi:10.1111/jdi.12493.
- [25] Sima AAF, 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 placebo-controlled trials. *Diabetes Care* 2005;28:89 - 94. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.1.89>.
- [26] Ulvi H, Aygu ¨ 1 R, Demir R. Effect of L-carnitine on diabetic neuropathy and ventricular dispersion in patients with diabetes mellitus. *Turkish J Med Sci* 2010;40:169 - 75. doi:10.3906/sag-0807-7.
- [27] Uzun N, Sarikaya S, Uluduz D, Aydin A. Peripheral and autonomic 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 - 51.
- [28] Onofrij 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 - 36. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2013.814930>.
- [29] Anjaneyulu M, Berent-Spillon A, Russell JW. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) and diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 2008;9:85 - 93.
- [30] Davalli AM, Perego C, Folli FB. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol* 2012;49:167 - 83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-011-0364-z>.
- [31] Aminoff MJ. *Electrodiag Clin Neurol* 2005. doi:10.1016/B978-0-443-06647-4.50016-1.
- [32] Tagliatalata G, Navarra D, Cruciani R, Ramacci MT, Alemò GS, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine treatment increases nerve growth factor

levels and choline acetyltransferase activity in the central nervous system of aged rats. *Exp Gerontol* 1994;29:55 - 66.