

左卡尼汀治疗心血管疾病疗效的系统评价

张 宁,吕慧怡*,范 青,张 策,刘雨薇

【摘要】 目的 评价左卡尼汀治疗心血管疾病的有效性及其安全性。方法 应用 Revman 4.2 软件对左卡尼汀治疗心血管疾病的随机对照试验(RCT)进行系统评价。检索外文数据库 Pubmed、Ovid、Elsevier 及中国生物医学文献数据库、中国科技期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库,筛选相关文献。结果 共纳入 8 个 RCT 试验,共 953 例患者,左卡尼汀组(试验组)526 例,对照组 427 例。Meta 分析结果表明,两组左心室射血分数(EF)、左心室收缩及舒张末期心室容积差异无统计学意义($P > 0.05$)。8 个试验均无不良反应记录。结论 纳入研究的方法学质量评价尚可,但所应用的评价指标对结果的评价有限,需进行更全面的系统评价分析。

【关键词】 左卡尼汀;心血管疾病;系统评价;Meta 分析

Effect of L-carnitine on cardiovascular disease: A systematic review ZHANG Ning ,LÜ Hui-yi* ,FAN Qing ,ZHANG Ce ,LIU Yu-wei(Department of Pharmacy ,The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University ,Dalian 116027 ,China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of L-carnitine on cardiovascular diseases. **Methods** Randomized controlled trials(RCT) about L-carnitine treatment for cardiovascular diseases were evaluated systematically by Revman 4.2 software. The related literatures were searched by Pubmed ,Elsevier ,Ovid and CBM ,CNKI ,Wanfang database and VIP database. **Results** 8 RCT articles(n =953) were included with L-carnitine group(n =526) and control group(n =427) . Meta analysis results showed that there was no significant difference in left ventricular ejection fraction(EF) between the 2 groups as well as the end systolic volume(ESV) and the end diastolic volume(EDV) . No adverse event was recorded. **Conclusion** The methods of the included studies are acceptable ,but the evaluation indexes of the systematic review are limited ,so it is needed to undertake a more comprehensive system evaluation analysis.

Key words: L-carnitine; Cardiovascular diseases; Systematic review; Meta analysis

左卡尼汀(Levocarnitine,左旋肉毒碱)是一种人体天然存在的胺类化合物,主要功能是促进脂类代谢。笔者按照 Cochrance 系统评价的要求,通过查阅左卡尼汀在心血管疾病中疗效的相关文献,对左卡尼汀治疗心血管疾病疗效进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 左卡尼汀用于临床治疗心脏病的随机对照临床试验均纳入研究范围,无论是否采用盲法。

1.1.2 干预措施 试验组:左卡尼汀(剂型、剂

量、给药次数及疗程不限)+常规治疗;对照组:常规治疗或加用安慰剂。常规治疗指心脏病入院患者的常规治疗方案,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂等其他心脏病药物的应用及治疗措施等。

1.1.3 疗效判定指标 以舒张末期心室容积(EDV)、收缩末期心室容积(ESV)、心脏射血分数(EF)作为疗效判定的指标。

1.2 资料来源 以中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库及中国科技期刊全文数据库作为中文文献检索范围,筛选 1989-2010 年 10 月国内期刊公开发表的关于左卡尼汀在治疗心脏病领域的应用疗效,并手工检索相关文献,检索

收稿日期:2012-01-31

作者单位:大连医科大学附属第二医院药剂科,大连 116027

* 通讯作者

- [7] 朱新儿,吴云燕.重度子宫内异位症术后辅助米非司酮的疗效观察[J].中国医师杂志,2009,11(1):129-130.
- [8] 刘红华.子宫内异位症术后药物巩固治疗的疗效观察[J].实用医学杂志,2009,25(10):1670-1671.
- [9] 苗慧,陈佳权.甲氨蝶呤及米非司酮在保守治疗异位妊娠效果分析[J].中国医药导刊,2012,14(1):60.
- [10] 裴海英,张大微,吴钦兰,等.甲氨蝶呤联合宫外孕 II 号方与米非司酮治疗异位妊娠的随机对照试验[J].中国循证医学杂志,2012,12(2):168-172.
- [11] 赵丽君.药物流产后清宫治疗稽留流产 130 例[J].实用医学杂志,2010,26(7):1273.
- [12] Balci O ,Ozdemir S ,Mahmoud AS ,et al. The efficacy of multiple-dose methotrexate treatment for unruptured tubal ectopic

pregnancy and conversion rate to surgery: a study on 294 cases [J]. Fertil Steril 2010,93(7):2415-2417.

- [13] 蒋卓群.甲氨蝶呤联合米非司酮治疗未破裂型异位妊娠的效果观察[J].海峡药学,2011,23(9):155-156.
- [14] 赖晓岚,陈燕辉,梁彤.异位妊娠保守治疗 49 例[J].实用医学杂志,2009,25(8):1281-1282.
- [15] 郭瀚洲.药物治疗输卵管妊娠三种不同方法的临床观察[J].中国医师杂志,2009,11(2):273-275.
- [16] 裘雅芬,任立新,裘琳.种异位妊娠保守治疗方法的疗效观察[J].实用医学杂志,2008,24(13):2303-2305.
- [17] 王嫚频,戴建荣,韩素萍.甲氨蝶呤治疗 145 例异位妊娠回顾性分析[J].中国医药导报,2011,8(30):67-69.

词:左卡尼汀、心脏病、临床应用。以 Pubmed、Ovid、Elsevier 数据库作为外文文献检索范围,筛选 2010 年 10 月前国际期刊公开发表的关于左卡尼汀用于心脏病治疗的相关文献,并手工检索,检索词: L-carnitine、heart disease、clinical study。

1.3 质量评价 纳入文献的方法学质量评价内容包括:①是否采用随机对照试验(RCT)分配的方法,随机分配的方法是否正确;②是否采用盲法,盲法是否正确;③研究数据的基线是否具有相似性;④实验是否采用安慰剂对照;⑤结果数据是否具有完整性。如以上质量标准均满足,发生偏倚的可能性最低,评为 A 级;如果以上标准有任何一条或多条不完全满足(或不清楚),发生偏倚的可能性为中等,评为 B 级;若以上标准有一条或多条完全不满足(未使用或使用不正确),则该研究发生偏倚的可能性较大,评为 C 级。

1.4 排除标准 ①未设对照组;②试验设计不严谨(如诊断不明、疗效判断不规范、样本资料不详);③统计方法不当;④重复发表的文献;⑤同一人群资料重复研究结果。

1.5 统计学方法 采用加权均数差(WMD)、比值比(OR)作为主要合并统计量。选用 Revman 4.2 处理数据。分析指标:异质性(P)、连续变量资料计算 WMD、95%可信区间(95% CI)。应用

漏斗图分析纳入研究是否存在发表偏倚性。此外,进行同一指标不同纳入研究的对比分析。

2 结果

2.1 检索结果及方法学质量评价

2.1.1 检索结果及纳入文献 根据检索策略检索中外文献,并经过初步的筛选,得到中文文献 43 篇,外文文献 13 篇。经过全文阅读筛选,最后纳入文献 8 篇^[1-8],其中外文文献 2 篇^[1-2],中文文献 6 篇^[3-8],共纳入研究对象 953 例(试验组 526 例,对照组 427 例),其中一篇外文文献来自印度^[1],另一篇来自于意大利与荷兰联合研究^[2],其他文献均来自国内^[3-8]。

纳入的 8 篇文献中,有 4 篇文献采用了安慰剂对照。其中 2 篇外文文献^[1-2]及 1 篇中文文献^[5]记录,在纳入患者中,干预措施在静脉注射的基础上加用口服左卡尼汀的治疗方案,其余 5 篇国内文献^[3-4,7-8]均只给予注射左卡尼汀。

2 篇^[1-2]研究对象为急性心肌梗死(AMI)患者 6 篇^[3-8]为冠心病(CHD)患者,且 2 篇^[3,7]为 CHD 伴糖尿病。其中有 1 篇文献^[2]疗程长达 12 个月,观察期为 18 个月,为统一时间,只采用前 3 个月的研究数据纳入本研究。全部纳入文献基本特征情况如表 1 所示。

表 1 纳入研究的基本特征情况

| 研究者 | 时间(年) | 例数 | | 年龄(岁) | | 疗程 | 纳入标准 | 干预措施 | |
|-----------------------|-------|-----|-----|-------------|-------------|-----|------|--------------------------------------|-----|
| | | T 组 | C 组 | T 组 | C 组 | | | T 组 | C 组 |
| Iyer ^[1] | 1999 | 21 | 23 | 54.0 ± 14.0 | 58.0 ± 10.0 | 97 | AMI | 6 g/d iv. 前 7d; 3 × 1 g/d po. 3 个月 | 安慰剂 |
| Sabino ^[2] | 1995 | 176 | 172 | 58.0 ± 11.0 | 56.0 ± 12.0 | 370 | AMI | 9 g/d iv. 前 5 d; 3 × 2 g/d po. 12 个月 | 安慰剂 |
| 李文峰 ^[3] | 2005 | 22 | 22 | 56.3 ± 12.7 | 56.3 ± 12.7 | 21 | CHD | 3 g/d iv. | 安慰剂 |
| 陈冬梅 ^[4] | 2010 | 40 | 40 | 71.0 ± 0.8 | 70.0 ± 98.0 | 15 | CHD | 3 g/d iv. | - |
| 王一尘 ^[5] | 2006 | 148 | 60 | 75.4 ± 8.5 | 74.4 ± 8.2 | 30 | CHD | 3 g/d iv. 15 d; 2 g/d po. 15 d | 安慰剂 |
| 李贵森 ^[6] | 2010 | 43 | 44 | 59.8 ± 10.2 | 60.7 ± 10.3 | 30 | CHD | 4 g/d iv. 10 d | - |
| 杨玉红 ^[7] | 2008 | 36 | 26 | 60.1 ± 8.2 | 60.1 ± 8.2 | 21 | CHD | 2 g/d iv. 21 d | - |
| 边颐 ^[8] | 2008 | 40 | 40 | 75.0 ± 9.8 | 75.0 ± 9.8 | 20 | CHD | 2 g/d iv. 20 d | - |

注: T 组: 试验组, C 组: 对照组

2.1.2 纳入研究的方法学评价 8 项研究^[1-8]均为随机对照试验(RCT),且均未描述随机分组方法、是否进行了隐藏分配,其中 2 项研究^[1-2]采用了盲法评价,且均为双盲试验。其余没有提及是

否采用盲法^[3-8]。两组的基线资料(性别、平均年龄、入院时病情)比较,差异无统计学意义(P > 0.05),具有可比性。见表 2。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

| 研究者 | 基线相似 | 研究设计 | 盲法 | 结果数据完整性 | 是使用否安慰剂 | 质量评分等级 |
|--------|------|------|----|---------|---------|--------|
| Iyer | YES | RCT | 盲法 | 充分 | 是 | B |
| Sabino | YES | RCT | 盲法 | 充分 | 是 | B |
| 李文峰 | YES | RCT | 不详 | 充分 | 是 | B |
| 陈冬梅 | YES | RCT | 不详 | 充分 | 不详 | B |
| 王一尘 | YES | RCT | 不详 | 充分 | 是 | B |
| 李贵森 | YES | RCT | 不详 | 充分 | 否 | C |
| 杨玉红 | YES | RCT | 不详 | 充分 | 否 | C |
| 边颐 | YES | RCT | 不详 | 充分 | 否 | C |

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 两组左心室 EF 比较 异质性 $P < 0.000$
01 选用随机效应模型分析。WMD 为 1.48 ,95%

CI [1.37 ,1.59] , $P = 0.46$,合并统计量检验 $P < 0.01$ 。试验组射血分数减少。见图 1。

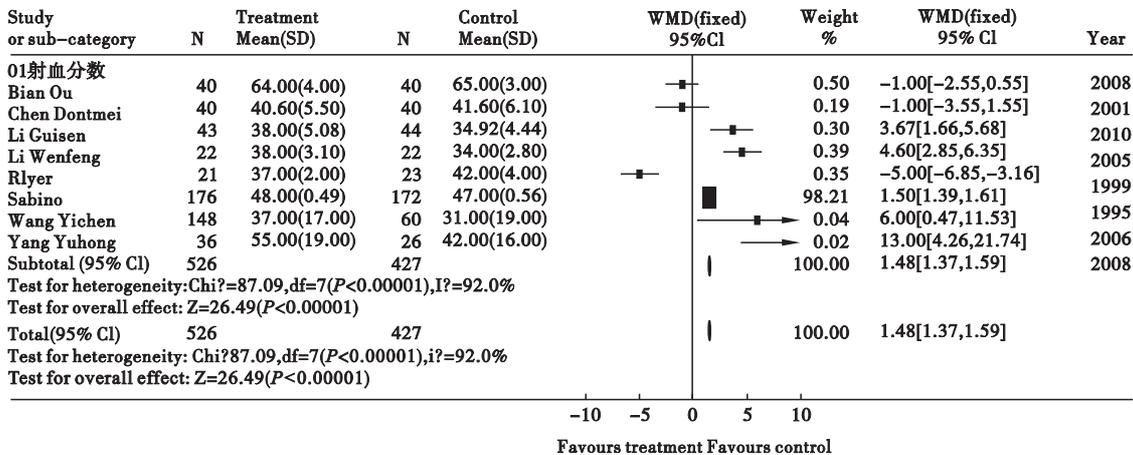


图 1 射血分数 Meta 分析图

2.2.2 两组左心室 ESV 比较 见图 2。该图仅采用了 3 个研究^[2,4,5] 进行分析比较 ,异质性 $P = 0.84 > 0.05$,采用固定效应模型。WMD 为 -4.49 ,

95% CI [-4.77 ,4.20] ,合并统计量检验 $P < 0.01$ 。试验组 EDV 变化大。

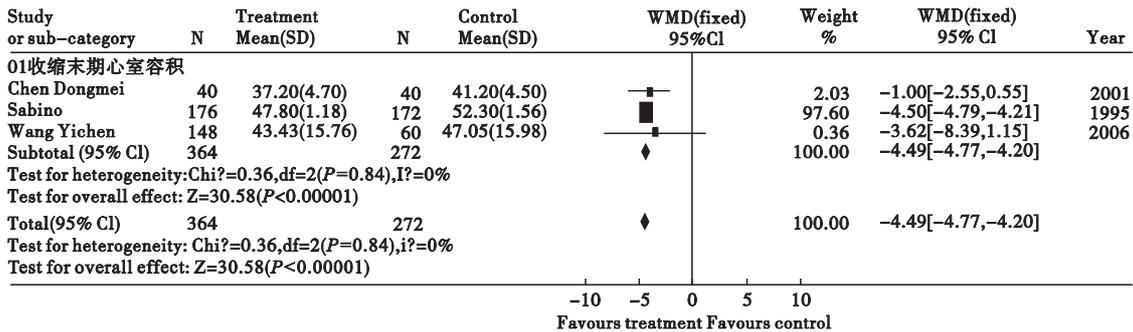


图 2 收缩末期心室容积 Meta 分析图

2.2.3 两组左心室 EDV 比较 见图 3。由图 3 可见 ,共纳入 4 组试验研究^[1,2,4,5]。异质性 $P = 0.15 > 0.05$,采用固定效应模型分析。WMD 为 -

4.83 ,95% CI [-5.21 ,4.45] ,合并统计量检验 $P < 0.01$ 。试验组 EDV 变化大。

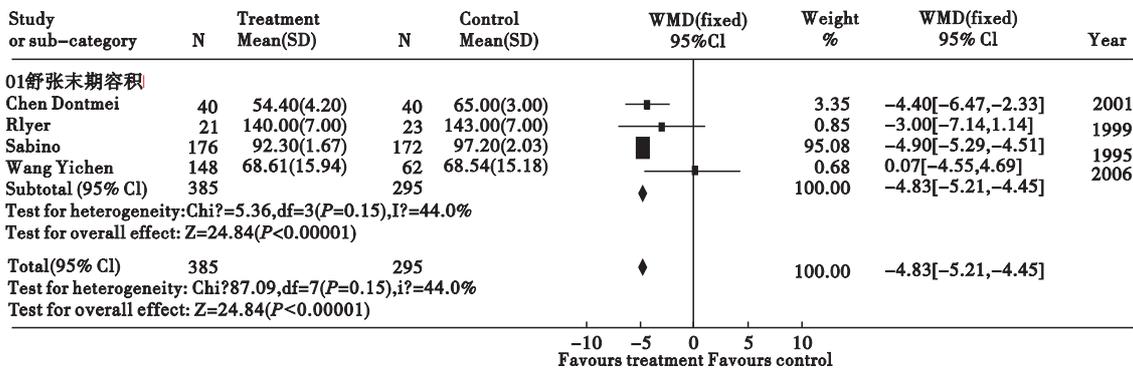


图 3 舒张末期心室容积 Meta 分析图

2.2.4 两组 ESV 变化比较 对 ESV 还进行了一项分析对照 ,在研究中加入了另一项研究^[1] 结果 ,见图 4。异质性 $P = 0 < 0.01$,选用随机效应模型分析。WMD 为 -4.42 ,95% CI [-4.7 , -4.13] ,合并统计量检验 $P < 0.01$ 。试验组 ESV 变化大。

2.3 文献发表偏倚性分析 以漏斗图评价 ,见图 5。由图 5 可见 ,分布对称 ,基本成漏斗状 ,说明文献发表结果偏倚性小 ,具有可信性。
2.4 不良反应 纳入的 8 个研究均未明确记录在使用左卡尼汀后发生的明显的不良反应。

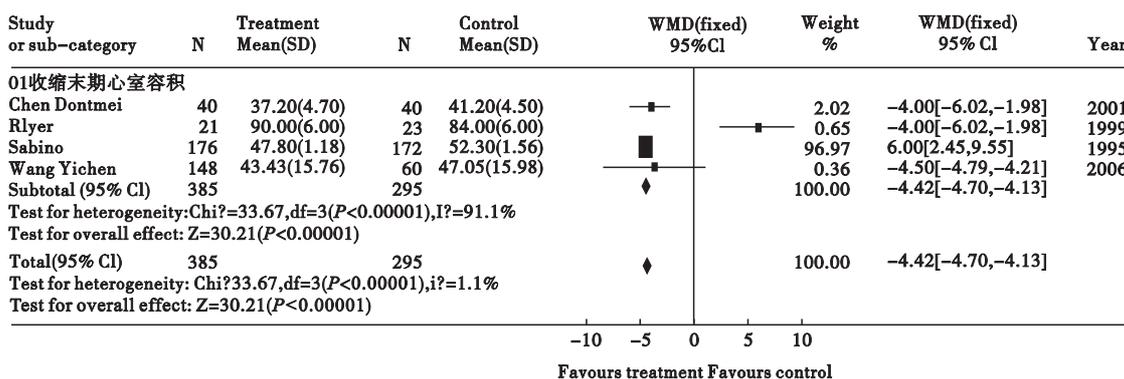


图4 ESV 的 Meta 对比分析图

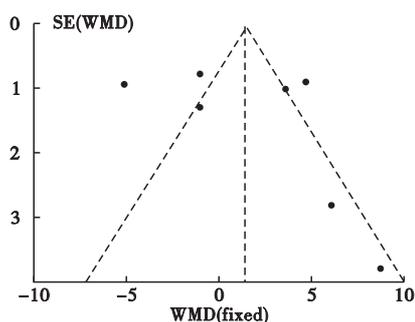


图5 发表偏倚漏斗分析图

3 讨论

3.1 心血管疾病中,心室重塑表现为心腔扩大。心室肥厚的过程中,心肌细胞、胞外基质、胶原纤维网等均有变化。左心室 EF、EDV、ESV 能够有效地反映心脏心室重塑的程度。EF 下降,EDV、ESV 增加,反映了心室重塑的进展程度(心室重塑程度与 EF 成反比,与 ESV、EDV 成正比)。本研究以左心室 EF 为主要评价指标,并以 ESV、EDV 容积作为辅助性指标。结果表明,左卡尼汀在改善心肌疾病的作用上效果不显著。所选的文献发表偏倚性小,发表结果具有可信性。

3.2 本研究评价指标 EF 的异质性较低,其原因可能是由于纳入研究文献来自不同国家,研究纳入的人群具有种族差异性,所以其射血分数的表现有所差异。EF 分析结果表明,左卡尼汀对于心血管疾病患者心室射血的改善效果并不显著,两组均无明显变化。另一方面,对于两组 ESV、EDV 的比较分析,可以得出与 EF 相类似的结论,即两组相应指标并无明显改变。

3.3 针对 ESV 的 Meta 分析,进行了一项异质性的对比分析,在所纳入的试验中,图 2 是对 4 个研究^[2-4,5]中的 ESV 进行的 Meta 分析,其异质性 $P < 0.001$,异质性较大,分析结果不理想。通过对纳入研究数据的调整,去除了 1 个研究^[1]后,其异质性发生变化 $P = 0.84 > 0.05$,异质性无差异。出现这种比较性差异可能是由于种族差异造成的,所

去除的这项研究^[1]来自于印度的一项临床调查,这项调查中的其他指标相对于其他研究也有显著差异。造成这种差异性的原因除了种族差异的问题,还可能是由于试验中研究数据获取的方式方法不同而造成,且其研究样本比较小,在反映这些指标的过程中发生了偏倚。除了左心室 EF、ESV、EDV 之外,没有记录其他指标数据,因此,在某种程度上造成了分析指标的缺乏。

3.4 评价结果显示,左卡尼汀在治疗心血管疾病的应用中并未体现出预期的作用效果,可能包括以下原因:首先,本系统纳入的文献有限(外文文献 2 篇^[1-2],中文文献 6 篇^[3-8]),没有全面的数据作为评价支持;其次,本评价只采用 EF、ESV、EDV 作为评价指标,评价的强度有限,没有更多指标行进一步分析;最后,需要更多的大样本试验、研究作为支持,进行更全面、具体地分析评价,才能得到可靠的结论。

参考文献:

- [1] Iyer R, Gupta A, Khan A, et al. Does left ventricular function improve with L-carnitine after acute myocardial infarction [J]. Postgrad Med, 1999, 45: 38-41.
- [2] Iliceto S, Scutrinio D, Bruzzi P, et al. Effect of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infrato Miocardico (CEDIM) Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(2): 380-387.
- [3] 李文峰, 钟思干, 李沅洲, 等. 左卡尼汀对冠心病伴糖尿病患者心力衰竭的疗效及血脂代谢的影响 [J]. 医学文选, 2005, 24(4): 465-467.
- [4] 陈冬梅, 沈涛, 李玉洁, 等. 左卡尼汀治疗老年冠心病心衰的疗效观察 [J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(1): 55-57.
- [5] 王一尘. 左卡尼汀改善冠心病患者心功能的有效性和安全性的研究 [J]. 中国老年保健医学, 2006, 4(3): 48-49.
- [6] 李贵森, 高震. 左卡尼汀治疗冠心病心力衰竭疗效观察 [J]. 医学信息, 2010, 23(2): 494-495.
- [7] 杨玉红, 殷文娟, 张秀珍. 左卡尼汀治疗 2 型糖尿病合并冠心病的临床观察 [J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(3): 254-256.
- [8] 边颐, 李朝胜, 于伟, 等. 左卡尼汀治疗老年冠心病并左室舒张功能不全的疗效 [J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(6): 570-572.