乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床综合评价

符雨嫣，覃肖潇，程文迪，王海银*
（上海市卫生和健康发展研究中心，上海 201199）

摘要：目的 综合分析与评估乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺用于治疗糖尿病周围神经病变的多维度价值，为临床合理用药提供依据。**方法** 采用文献综述法，综合比较乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺的有效性、安全性、经济学和创新性。**结果** 有效性方面，乙酰左卡尼汀的正中感觉神经传导速度显著优于甲钴胺，且在疼痛症状的改善方面优于甲钴胺，其他有效性指标与甲钴胺、依帕司他相似。安全性方面，乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺的不良反应或严重不良事件发生率相近，且均为较轻微不良反应。经济性方面，乙酰左卡尼汀较依帕司他及甲钴胺更具有成本-效果。在创新性方面，乙酰左卡尼汀具有改善神经细胞能量代谢和镇痛的双重作用，且专利价值更高。**结论** 综合来看，乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺在有效、安全性方面差异较小；在经济性和创新性方面，乙酰左卡尼汀具有较高价值。

关键词：糖尿病周围神经病变；乙酰左卡尼汀；依帕司他；甲钴胺；临床综合评价
中图分类号：R587.2；R979.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)07-0911-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.017

Comprehensive clinical evaluation of acetyl-levo-carnitine, epalrestat and mecobalamin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy

FU Yuyan, QIN Xiaoxiao, CHENG Wendi, WANG Haiyin*
(*Shanghai Health Development Research Center, Shanghai 201199, China*)

Abstract: ***Objective*** To comprehensively analyze and evaluate the multi-dimensional value of acetyl-levo-carnitine, epalrestat and mecobalamin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN), to provide a basis for clinical rational drug use. ***Methods*** The efficacy, safety, cost-effectiveness and innovation of acetyl-levo-carnitine, epalrestat and mecobalamin were comprehensively compared by literature review. ***Results*** In terms of efficacy, acetyl-levo-carnitine was significantly better than mecobalamin in the median sensory nerve conduction velocity, and it was better than that of mecobalamin in the improvement of pain symptoms. Other efficacy indicators of acetyl-levo-carnitine were similar to mecobalamin and epalrestat. In terms of safety, the incidence of adverse reactions or serious adverse events of acetyl-levo-carnitine, epalrestat and mecobalamin was similar, and all of them were mild adverse reactions. In terms of cost-effectiveness, acetyl-levo-carnitine is more cost-effective than epalrestat and mecobalamin. In terms of innovation, acetyl-levo-carnitine has the dual effects of improving cellular energy metabolism and analgesia in nerve cells. ***Conclusion*** acetyl-levo-carnitine, epalrestat and mecobalamin have little difference in efficacy and safety. In terms of economy and innovation, acetyl-levo-carnitine has higher value.

Key words: diabetic peripheral neuropathy; acetyl-levo-carnitine; epalrestat; mecobalamin; comprehensive clinical evaluation

---

收稿日期：2022-03-11
作者简介：符雨嫣，研究实习员，研究方向：卫生技术评估、卫生经济学与卫生政策研究。
通信作者：王海银，副研究员，研究方向：卫生技术评估与卫生经济学。

糖尿病危害严重，我国患病人数巨大，患者受多种并发症困扰。根据 2015 年至 2017 年中华医学会内分泌学分会流行病学调查显示，我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%[1]。糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy，DPN）是糖尿病慢性并发症最常见的类型[2]，亦是一种与糖尿病症状有关的神经病变，更是糖尿病攻坚战的最大挑战之一。一项关于我国住院 2 型糖尿病慢性并发症患病状况的研究显示，在北京、上海、天津及重庆四地、10 家医院、3 469 例 2 型糖尿病住院患者中，糖尿病合并神经病变比例最高，达 51.1%[3]。DPN 危害严重，易引发跌倒和关节创伤，出现神经痛，进一步可导致焦虑、抑郁症，重者引发糖尿病足，甚至致残或致死[4-5]，给患者带来沉重的疾病负担。

目前治疗 DPN 的药品包括乙酰左卡尼汀（改善神经细胞能量代谢）、甲钴胺（营养神经）、依帕司他（抑制醛糖还原酶活性）以及前列腺素 E1、己酮可可碱、胰激肽原酶和巴曲酶（改善微循环药物）等[6]。其中，乙酰左卡尼汀是 2018 年在我国上市的 DPN 治疗药物[7]，其临床综合价值有待进一步研究和讨论。目前，针对 DPN 病因和发病机制的治疗药品中，临床使用量较大的药品为甲钴胺和依帕司他。因此，本研究将综合分析和评估乙酰左卡尼汀、甲钴胺及依帕司他用于治疗 DPN 的临床综合价值，以期为临床合理用药提供科学依据。

1 研究方法

1.1 评价维度及内容

《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》[8]要求的评价维度包括安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性以及创新性 6 个维度。本研究从实际临床角度出发，根据疾病和药品特点，并在文献综述和充分调研临床、药学以及卫生经济学专家后，确定的评价维度和内容，详见表 1。

表 1 评价维度及内容

Table 1 Evaluation dimensions and contents

评价维度	评价内容
安全性	药品说明书内容；不良反应或事件
有效性	神经传导速度（nerve conduction velocity，NCV），包括感觉神经和运动神经；神经症状与体征；疼痛
经济性	增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）
创新性	药物机制与临床需求；专利价值

1.2 评价方法

1.2.1 纳入排除标准

研究类型：随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、系统评价（systematic review，SR）、meta 分析和成本 - 效果分析。

研究人群：DPN 成人患者。

干预措施：乙酰左卡尼汀、依帕司他、甲钴胺。

结局指标：安全性指标包括不良反应或事件，有效性指标包括 NCV、神经症状与体征、疼痛等，经济性指标为 ICER。

排除标准：单臂研究；伪随机试验；无法获取全文的研究等。

1.2.2 检索策略

检索英文数据库（Medline/PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science）及中文数据库（中国生物医学数据库、中国知网、万方数据、维普），同时检索灰色文献（会议报告、学位论文等）。数据库检索关键词包括：“DPN”“乙酰左卡尼汀”“依帕司他”“甲钴胺”“diabetic neuropathies”“acetyl-levocarnitine hydrochloride”“epalrestat”“mecobalamin”等。此外，收集已公开及未公开的药品说明书、药品创新性材料、临床调研报告等。

1.2.3 文献筛选、数据提取与风险偏倚评估

由 2 名研究者按照纳入排除标准进行独立文献筛选，并对检索到的文献进行质量评价。对 RCT 采用 Cochrane RCT 偏倚风险评估工具进行质量评价，对 SR 和 meta 分析采用 A Measurement Tool to Assess Systematic Review（AMSTAR）量表进行质量评价，对成本 - 效果分析研究采用 Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards（CHHERS）量表进行质量评价。

1.2.4 数据整合分析

对纳入的 RCT、SR、meta 分析和成本 - 效果分析研究，以及药品说明书、药品创新性材料和成临床调研报告等补充资料，根据研究类型和结局指标进行定性描述和分析总结。

2 结果

2.1 有效性

2.1.1 NCV

感觉 NCV 包括正中感觉神经、腓肠感觉神经和尺感觉神经，运动神经传导速度包括正中运动神经、腓总运动神经和尺运动神经。

初步检索得到中英文文献共计 5 891 篇，经筛选后，得到 4 篇 RCT 研究 [9-12]，2 篇 meta 分析 [13-14] 和 1 篇网状 meta 分析 [15]。

各治疗方案的单个 RCT 结果显示，与治疗前相比，乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺在所有 NCV 的改善上均具有较好效果 [9-12]。乙酰左卡尼汀的 meta 分析结果显示，与安慰剂组和甲钴胺组相比，乙酰左卡尼汀在尺感觉 NCV、尺运动 NCV 的改善上具有显著效果 [13]。依帕司他及甲钴胺的 meta 分析结果显示，二者对所有 NCV 的改善效果相似 [14]。乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺的网状 meta 分析结果显示，乙酰左卡尼汀对正中感觉 NCV 的改善效果显著优于甲钴胺，其他 NCV 的改善均与甲钴胺相似；在所有 NCV 的改善上均与依帕司他相似 [15]。此外，网状 meta 分析中累计排序概率图下面积（surface under the cumulative ranking，SUCRA）结果显示，乙酰左卡尼汀在正中感觉 NCV（SUCRA 为 91.6%）、尺运动 NCV（SUCRA 为 69.3%）和尺感觉 NCV（SUCRA 为 77.8%）相比依帕司他、甲钴胺效果更好 [15]。

2.1.2 神经症状与体征

神经症状以四肢麻木、疼痛、感觉异常以及烧灼感为主，神经体征以腱反射和感觉减退为主。神经症状与体征的变化以评分量表测量结果表示。

初步检索得到中英文文献共计 5 891 篇，经筛选后，得到 4 篇 RCT 研究 [9-12]，1 篇网状 meta 分析 [15]。

各治疗方案的单个 RCT 结果显示，与治疗前相比，乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺在神经症状与体征总评分上均有显著提升 [9-12]。网状 meta 分析结果显示，乙酰左卡尼汀、依帕司他与甲钴胺在神经症状和体征总体评分的改善上无明显差异 [15]。

2.1.3 疼痛

初步检索得到中英文文献共计 5 891 篇，经筛选后，得到 2 篇 RCT 研究 [9,16]，3 篇 meta 分析 [13,17-18] 和 1 篇网状 meta 分析 [15]。

乙酰左卡尼汀的单个 RCT 结果显示，乙酰左卡尼汀较安慰剂能显著改善 DPN 患者疼痛症状评分 [9,16]。依帕司他和甲钴胺的单个 RCT 中均未汇报疼痛改善结局指标。Meta 分析 [13,17-18] 及网状 meta 分析 [15] 结果均显示，乙酰左卡尼汀较安慰剂或甲钴胺能显著改善 DPN 患者疼痛症状评分。

2.2 安全性

2.2.1 说明书不良反应类型

根据药品说明书资料，乙酰左卡尼汀、依帕司他、甲钴胺的不良反应类型大多数较为轻微，停药后可自行缓解，详见表 2。《多学科合作下糖尿病足防治专家共识（2020 版）》[6] 指出，依帕司他相关 RCT 研究较少，且有肝酶升高的风险，故未在欧美国家获批上市。

2.2.2 不良反应或事件

初步检索得到中英文文献共计 5 891 篇，经筛选后，得到 9 篇 RCT 研究 [9-10,16,19-24]，2 篇 meta 分析 [13,17] 和 1 篇网状 meta 分析 [15]。

乙酰左卡尼汀的单个 RCT 结果显示，乙酰左卡尼汀与安慰剂或甲钴胺的不良反应或严重不良事件发生率相似 [9-10,16]。甲钴胺与依帕司他对比的单个 RCT 结果显示，依帕司他与甲钴胺的不良反应或严重不良事件发生率相似 [19-24]。Meta 分析 [13,17] 和网状 meta 分析 [15] 结果均显示，乙酰左卡尼汀、依帕司他和甲钴胺的不良反应或严重不良事件发生率未有显著差异，且一般为轻微不良反应。

2.3 经济性

初步检索得到中文文献共计 11 篇，经筛选后，得到 1 篇经济学评价研究文献 [25]。该研究采用马尔科夫模型模拟 DPN 的疾病进展，并经过 10 年模拟得到总治疗成本（包括糖尿病基础治疗成本、DPN 药品治疗成本、DPN 药品不良反应处理成本、DPN 急性发作处理成本及截肢相关治疗成本）、质量调整生命年（quality adjusted life year，QALY）及 ICER，对乙酰左卡尼汀和依帕司他的药物经济学进行评价。结果显示，依帕司他组平均总治疗成本为 43 434.11 元，QALY 为 5.256 年；乙酰左卡尼汀组平均治疗成本为 40 543.42 元，QALY 为 5.270 年。乙酰左卡尼汀组比依帕司他组少花费 2 089.69 元，多获得 0.014 个 QALY，经济性优势明显。

另有文献 [26] 采用同样的模型对乙酰左卡尼汀对比甲钴胺的经济性进行分析，临床效果参数来自乙酰左卡尼汀与甲钴胺对比的 RCT 研究 [10]，成本参数来自公开价格网站。经过 10 年模拟，甲钴胺组平均治疗成本为 40 163.92 元，QALY 为 5.250 年；乙酰左卡尼汀组平均治疗成本为 40 543.42 年，QALY 为 5.270 年。与甲钴胺相比，乙酰左卡尼汀人均增加成本为 379.50 元，人均增加 QALY 为 0.020，ICER 为 19 377.44 元 /QALY，低于中国 1 倍人均 GDP（80 976 元）。乙酰左卡尼汀与甲钴胺相比具有成本 - 效果。

2.4 创新性

2.4.1 药物机制与临床需求

在药物机制上，乙酰左卡尼汀能改善神经细胞能量代谢，同时具有镇痛作用；依帕司他能够改善代谢异常；甲钴胺具有神经保护作用。全国范围内多位临床专家认为目前常用药治疗效果有限，且缺少针对疼痛治疗的药物。而乙酰左卡尼汀具有改善神经细胞能量代谢和镇痛的双重作用，可较好地满足 DPN 患者的临床需求，提供治疗选择。

2.4.2 专利价值

甲钴胺、依帕司他均已过专利期。乙酰左卡尼汀晶型专利期 2013 年 4 月 25 日始，专利权期限为 20 年。乙酰左卡尼汀的专利价值优于依帕司他和甲钴胺。

2.5 证据质量

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对 RCT 进行质量评价，3 篇 RCT 均为中风险 [9,11-12]，1 篇 RCT 为高风险 [10]。采用 AMSTAR 量表对 SR 和 meta 分析进行质量评价，6 篇 meta 分析 [13-18] 均为高质量研究。采用 CHHERS 量表对经济学评价研究 [25] 进行质量评价，纳入经济学评价研究得分 77 分，属于质量较好的研究。

3 讨论

综合评价结果显示，乙酰左卡尼汀在经济性、创新性方面优于依帕司他和甲钴胺，且在安全性、有效性方面，乙酰左卡尼汀可能具有改善感觉神经和疼痛的疗效优势，在其他疗效结局及安全性上与依帕司他、甲钴胺相似。因此，乙酰左卡尼汀具有较好的临床综合价值。

本研究遵循《国家药品临床综合评价管理指南 2021 版试行》规范流程、内容方法，并充分运用卫

表 2 乙酰左卡尼汀、依帕司他、甲钴胺的不良反应类型

Table 2 Types of adverse reactions of acetyl-levo-carnitine, epalrestat and mecobalamin

药品	不良反应类型
乙酰左卡尼汀	偶有轻微兴奋的报道，但是减少剂量，症状可消除。国内临床试验中，不良反应主要包括消化道症状（打嗝、恶心、腹胀、头晕、肝功能异常、体质量下降等），大部分为轻度，少部分为中度，缓解后无后遗症。
依帕司他	过敏：偶见红斑、水泡、皮疹、瘙痒。消化系统：偶见腹泻、恶心、呕吐、腹痛、食欲不振、腹部胀满感、胃部不适。肝脏：偶见胆红素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、γ-谷氨酰转肽酶升高。肾脏：偶见肌酐升高。其他：极少见眩晕头晕颈痛、乏力、思睡、浮肿、肿痛、四肢痛感、麻木、脱毛。
甲钴胺	过敏：偶见皮疹发生（发生率＜0.1%），出现后须停止用药。其他：偶有（发生率5.0%～0.1%）食欲不振、恶心、呕吐、腹泻。

生技术评估方法多学科工具，研究结果可靠，证据等级较高，可对 DPN 治疗领域临床用药决策、相关目录调整决策等提供一定的科学依据。本研究局限性主要体现在以下方面。

首先，本研究未对可及性、适宜性进行全面评价，有待进一步跟踪分析。在专家论证的基础上，本研究对安全性、有效性、经济性和创新性开展系统评价，而未对可及性、适宜性进行全面评价。原因如下。①3 个药品的可及性接近：依帕司他的疗程（3 个月）费用为 972 元，乙酰左卡尼汀的疗程（6 个月）费用为 626.4 元，甲钴胺的疗程（3 个月）费用为 45.36 元，3 个药品占我国 2019 年人均可支配收入的比值均远低于我国灾难性支出阈值；且这 3 个药品生产厂家以国内企业为主，药品供应保障较好。②3 个药品的适宜性接近：根据药品说明书，乙酰左卡尼汀、依帕司他、甲钴胺均为口服制剂，且贮存条件和保质期接近。③其他评价数据不可及：由于数据可及性问题，未对可及性中药品配备率、临床使用量等，适宜性中患者依从性等进行全面评价。针对这方面的局限性，本研究将结合市场调研数据、中国药学会数据库和医院科室数据，持续关注乙酰左卡尼汀等 DPN 治疗药物的适宜性和可及性。

第二，在安全性、有效性方面的评价中，侧重于现有二手文献的整合分析，未对真实世界安全性做进一步分析，未来有待结合真实世界研究，对 DPN 治疗药物的安全性、有效性及经济性等进行全面、系统评估。

第三，在经济性评价中，基于乙酰左卡尼汀和依帕司他、甲钴胺当前的价格，经济学评价结果显示，乙酰左卡尼汀对比依帕司他和甲钴胺治疗 DPN 具有较好的经济性，提示其目前定价水平合理。但该评价结果并非一成不变，决策时应根据实际情况设置参数，以更准确地对药物的经济性进行评价和分析。

4 结论

综上所述，与依帕司他、甲钴胺相比，乙酰左卡尼汀治疗 DPN 具有较高的临床综合价值，但未来仍需在真实世界应用中持续关注乙酰左卡尼汀的临床综合价值。

参考文献：

[1] Li Y, Teng D, Shi X, *et al*. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. Br Med J, 2020, 369: m997.

[2] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, *et al*. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.

[3] 张斌, 向红丁, 毛微波, 等. 北京、上海、天津、重庆四城市住院2型糖尿病患者糖尿病慢性并发症及相关大血管疾病的流行病学分析[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(5): 452-456.

[4] 李伟, 龚涛. 应重视基层糖尿病周围神经病早期识别与综合防治[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(6): 507-510.

[5] 张贺成, 魏苏. 糖尿病周围神经病变诊断进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(2): 45-47.

[6] 胡寅, 朱大龙. 多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(10): 1-52.

[7] 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): 4.

[8] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. [2021-07-28](2022-03-11). http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml?R0NMKk6uozOC=1661735452347.

[9] De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy: a long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Drugs R & D, 2002, 3(4): 223-231.

[10] Li S, Chen X, Li Q, *et al*. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial[J]. J Diabetes Investig, 2016. 7(5): 777-785.

[11] 罗邦尧, 赵咏桔, 陈宇红, 等. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变有效性和安全性的临床研究[J]. 继续医学教育, 2005, 19(1): 58-60.

[12] 李平, 于建成, 杨涛, 等. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变安全性和有效性的随机、对照、多中心临床研究[J]. 中华

内分泌代谢杂志, 2015, 31(9): 743-747.

[13] Veronese N, Sergi G, Stubbs B, *et al*. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Geriatr Med, 2017, 8(2): 117-122.

[14] 贾佳, 余江毅. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的meta分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(9): 782-788.

[15] 潘琦, 王晓霞, 郭立新, 等. 乙酰左卡尼汀治疗成人糖尿病周围神经病变的有效性: 系统评价和网状meta分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 2(14): 159-165.

[16] 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 lacebo-controlled trials[J]. Diabetes Care, 2005, 28(1): 89-94.

[17] Li S, Li Q, 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.

[18] Di Stefano G, Di Lionardo A, Galosi E, *et al*. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review[J]. J Pain Res, 2019, 12: 1341-1351.

[19] 郭阳, 刘鹏. 依帕司他与甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效对比[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(7): 94-95.

[20] 李雯. 弥可保与依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的疗效比较[J]. 医学信息, 2010, 23(2): 88-89.

[21] 刘晶晶. 弥可保和依帕司他对2型糖尿病周围神经病变的临床疗效对比[J]. 中外医学研究, 2011, 9(15): 37-38.

[22] 刘婉贞. 弥可保与依帕司他治疗糖尿病神经病变的疗效研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2012, 8(5): 32-33.

[23] Maladkar M, Rajadhyaksha G, Venkataswamy N, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of epalrestat compared to methylcobalamine in patients with diabetic neuropathy[J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2009, 29(1): 28-34.

[24] 叶小龙, 冯亚敏, 李慧敏, 等. 依帕司他联合甲钴胺对糖尿病患者神经传导速度的影响[J]. 江苏预防医学, 2012, 23(6): 15-17.

[25] 刘畅, 孙爽, 陶立波. 盐酸乙酰左卡尼汀对比依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的成本-效果分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(8): 807-812.

[26] 刘畅, 孙爽, 陶立波. 糖尿病周围神经病变的马尔科夫评价模型构建[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(11): 934-937.

(编辑：刘玲玲)