

左卡尼汀治疗心肌损害有效性和安全性的系统评价

A systematic review of the efficacy and safety of L - carnitine in the treatment of myocardial damage

林均贤^{1,4}, 陈 卓², 吴琪琪²,
刘 璐³, 闫美兴³

(1. 青岛大学 药学院, 山东 青岛 266071;
2. 中国海洋大学 医药学院, 山东 青岛 266003;
3. 青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛 266034;
4. 青岛大学 附属威海市立第二医院, 山东 威海 264200)

LIN Jun - xian^{1,4}, CHEN Zhuo²,
WU Qi - qi², LIU Lu³,
YAN Mei - xing³

(1. School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China; 2. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, Shandong Province, China; 3. Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao 266034, Shandong Province, China; 4. The Affiliated Weihai Second Municipal Hospital of Qingdao University, Weihai 264200, Shandong Province, China)

作者简介: 林均贤 (1993 -), 女, 主管药师, 主要从事临床药学的相关工作和研究
通信作者: 闫美兴, 主任药师, 硕士生导师
MP: (0532) 68661278
E - mail: meixing@163.com

摘要:目的 系统评价左卡尼汀治疗心肌损害患者的有效性和安全性。方法 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库等数据库, 根据纳排标准纳入左卡尼汀对比磷酸肌酸钠、果糖二磷酸钠、曲美他嗪以及辅酶 Q10 治疗心肌损害的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库起至 2024 年 5 月。用 RevMan 5.3 和 Stata 14.0 进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 项 RCT, 共计 1 408 例患者。Meta 分析显示, 左卡尼汀患者组和其他药物组的总有效率分别为 89.53% (556 例/621 例) 和 83.98% (519 例/618 例), 左卡尼汀患者组显著高于其他药物组 [OR = 1.83, 95% CI (1.10 ~ 3.06), $P < 0.05$]; 左卡尼汀组和对照组的药物不良反应发生率分别为 2.47% (9 例/364 例) 和 3.31% (12 例/36 例), 2 组比较在统计学上差异无统计学意义 [OR = 0.83, 95% CI (0.17 ~ 4.18), $P > 0.05$]。左卡尼汀组和对照组的肌酸激酶 (CK) 水平分别为 (203.04 ± 34.59) 和 (238.28 ± 33.97) U · L⁻¹, 2 组间比较在统计学上差异有统计学意义 [OR = -26.81, 95% CI (-47.43 ~ -6.18), $P < 0.01$], 肌酸激酶同工酶 MB (CK - MB) 水平分别为 (21.64 ± 10.76) 和 (26.71 ± 14.48) U · L⁻¹, 2 组间比较在统计学上差异有统计学意义 [OR = -4.19, 95% CI (-6.70 ~ -1.67), $P < 0.001$]; 左卡尼汀的乳酸脱氢酶 (LDH) 及心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 水平与对照组相比, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结论 左卡尼汀组患者的总有效率显著高于其他药物组, 且无明显的药物不良反应。

关键词: 左卡尼汀; 心肌损害; 有效性; 安全性; Meta 分析

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.017

中图分类号: R972 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2026)03-0405-07

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of levcarnitine in the treatment of patients with myocardial damage.

Methods Search databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Database, etc. randomized controlled trials (RCTs) comparing L - carnitine with sodium creatine phosphate, sodium fructobisphosphonate, trimetazidine and coenzyme Q10 for the treatment of myocardial damage were included according to the inclusion and exclusion criteria. The search period for all was from the establishment of the database to May 2024. Meta - analysis was performed using RevMan 5.3 and Stata 14.0. **Results** A total of 12 RCTs were included, involving a total of 1 408 patients. Meta - analysis showed that the total effective rate of levcarnitine was 89.53% (556 cases/621 cases), which was significantly higher than that [83.98% (519 cases/618 cases)] of the control group [OR = 1.83, 95% CI (1.10 ~ 3.06), $P < 0.05$]; the incidence of adverse drug

reactions of levocarnitine and the control group was 2.47% (9 cases/364 cases) and 3.31% (12 cases/362 cases) with no statistically significant difference [OR = 0.83, 95% CI (0.17 ~ 4.18), $P > 0.05$]. The creatine kinase (CK) levels of L-carnitine group and the control group were (203.04 ± 34.59) and (238.28 ± 33.97) U · L⁻¹, respectively [OR = -26.81, 95% CI (-47.43 ~ -6.18), $P < 0.01$]; the creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB) levels were (21.64 ± 10.76) and (26.71 ± 14.48) U · L⁻¹, respectively [OR = -4.19, 95% CI (-6.70 ~ -1.67), $P < 0.001$] were significantly better than those of. There was no statistically significant difference in the levels of lactate dehydrogenase (LDH) and cardiac troponin I (cTn I) of L-carnitine compared with the control group (all $P > 0.05$). **Conclusion** The effectiveness of levocarnitine in the treatment of myocardial damage is relatively good, and there are no obvious adverse reactions.

Key words: L-carnitine; myocardial damage; efficacy; safety; Meta-analysis

左卡尼汀是一种广泛存在于机体组织中的小分子水溶性氨基酸衍生物,能够促进心肌内脂肪的氧化分解,提升心肌的能量供应水平,从而有效减少体内有害物质对心肌细胞的损害^[1]。左卡尼汀说明书中的适应症仅为用于慢性肾衰长期血透患者因继发性肉碱缺乏而产生的一系列并发症。近年来,随着国内外对左卡尼汀研究的不断深入,其应用范围已不再局限于慢性肾衰长期血透患者,非慢性肾衰长期血透患者也同样适用;同时,左卡尼汀保护心肌的作用也得到了临床医师广泛认可。有研究表明,左卡尼汀在临床上治疗成人心力衰竭、缺血缺氧性心肌损伤等心脏系统疾病时,具有较好的效果^[2]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南》(2024)^[3]中提出改善心肌能量代谢的药物如曲美他嗪、辅酶 Q10、左卡尼汀、磷酸肌酸等可改善患者症状、心脏功能和生活质量。且《儿童扩张型心肌病诊断与治疗专家共识》(2024)^[4]中提出对于扩张型心肌病患儿可选用心肌代谢赋能药,如左卡尼汀、磷酸肌酸钠、1,6-二磷酸果糖以及曲美他嗪等进行治疗。本研究采用 Meta 分析方法,对左卡尼汀治疗心肌损害患者的有效性和安全性展开系统评价,旨在为临床安全合理用药提供参考依据。

材料与方法

1 资料来源

本研究严格按照 PRISMA 扩展声明报告中的规范进行报告,研究已在 PROSPERO 注册,注册号为 CRD420251055317。

纳入与排除标准 ① 研究类型为已公开发表的国内外随机对照试验;② 研究对象为符合心肌损害或者心肌酶异常的患者;③ 研究进行了左卡尼汀(左卡尼汀注射液或左卡尼汀口服液)与其他可替代的营养心肌的药物(磷酸肌酸钠、果糖二磷酸、辅酶 Q10 以及

曲美他嗪)的比较;④ 研究的结局指标包括总有效率、药物不良反应总发生率及具体疗效指标比较。其中,总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%, 具体疗效指标包括肌酸激酶 (creatinase Kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 MB (creatinase Kinase MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 以及心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)

排除标准 ① 会议摘要、综述、个案报道等不符合要求的文献;② 无法获得全文的文献;③ 非随机对照临床研究;④ 文献报道数据过少、数据无法提取或缺失。

2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库。中文检索词包括“左卡尼汀”“肉碱”“肉毒碱”“维生素 BT”“左卡尼丁”“左旋卡尼汀”“心肌”“心力衰竭”“心功能不全”“心酶谱异常”;英文检索词包括“L-carnitine”“levocarnitine”“bicarnesine”“levocarnitine”“vitamin BT”“L-carnitine”“myocardium”“cardiac muscle”“muscle, cardiac”“heart muscle”。以“主题词”+“自由词”结合作为检索策略。以 PubMed 为例,检索策略见表 1。

3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,在此过程中如果出现分歧,则由第 3 位研究者参与共同讨论,判断是否纳入。提取的信息包括第一作者、发表年份、患者基线信息、疗程、干预措施、结局指标等。

4 纳入文献质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评价手册进行质量评价^[5],评价内容包括:随机序列的产生、分配隐藏、参与者与受试者盲法、结果评估盲法、结果数据完整性、选择性报告结果、其他偏倚来源 7 个方面。每个条目

评价按照为低偏倚风险、不清楚和高偏倚风险 3 个等级进行评价。

5 统计学处理

采用 RevMan 5.3 和 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。二分类资料采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence Interval, CI) 表示。连续型资料

采用均值差 (mean difference, MD) 及其 95% CI 表示。对纳入研究采用 Q 检验和 I^2 检验分析各研究间的异质性,若 $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型分析,反之采用随机效应模型分析^[6]。采用倒漏斗图、Egger's 检验进行发表偏倚分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

表 1 PubMed 数据库检索策略

Strategy	Search query
#1	"carnitine"[Mesh]
#2	(bicarnesine [Title/Abstract]) OR (levocarnitine [Title/Abstract]) OR (vitamin BT [Title/Abstract]) OR (L - carnitine [Title/Abstract])
#3	#1 OR #2
#4	"myocardium"[Mesh]
#5	(cardiac muscle [Title/Abstract]) OR (myocardia [Title/Abstract]) OR (muscle, cardiac [Title/Abstract]) OR (muscle, heart [Title/Abstract])
#6	#4 OR #5
#7	"random allocation"[Mesh]
#8	(randomization) OR (allocation, random)
#9	#7 OR #8
#10	#3 AND #6 AND #9

1 纳入研究的基本特征和质量评价

初步检索共获得文献 3 353 篇,其中检索中文数据库共获得 3 258 篇文献(中国知网 838 篇,维普网 736 篇,万方数据库 1 078 篇,中国生物医学文献数据库 606 篇),检索英文数据库共获得 95 篇文献。导入 Zotero 后剔除重复文献 1 795 篇,通过阅读标题和摘要排除 1 470 篇,剩余 88 篇文献经阅读全文逐层筛选,排除文章内容不符、干预措施不符、研究疾病不符和研究类型不符后,最终纳入 12 篇文献,共计 1 408 例患者。纳入研究基本信息见表 2。12 项研究均为 RCT^[7-18]。用 Cochrane 风险偏倚工具评价,纳入的所有研究均提及到随机,其中,3 项^[7, 9, 12]研究采

表 2 纳入文献基本信息

Table 2 Basic characteristics of the included studies

First author and publication year	Sample size		Age (y) ($\bar{x} \pm s$)		Dosage regimen		Treatment time	Outcome indicator
	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention (L - Carnitine)	Control		
YU 2021 ^[7]	37	37	4.5 ± 1.2	4.4 ± 1.3	100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Creatine phosphate sodium: 1 g · d ⁻¹	2 w	①②⑤⑥
XU 2021 ^[8]	65	65	70.36 ± 4.79	70.89 ± 4.18	4 g · d ⁻¹	Trimetazidine: 60 mg · d ⁻¹	3 m	①②⑤⑦
GU 2018 ^[9]	25	25	2.1 ± 0.9	2.3 ± 0.8	0.1 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Creatine phosphate sodium: 50 - 100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	1 w	①⑤
CUI 2017 ^[10]	30	30	2.5 ± 0.8	2.1 ± 0.9	0.1 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Fructose diphosphate: 0.1 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	1 w	①④⑤⑥
SONG2017 ^[11]	220	220	2.4 ± 0.8	2.2 ± 0.9	0.1 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Fructose diphosphate: 0.1 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	—	①②③④⑤⑥⑦
TAO 2017 ^[12]	80	80	52.5 ± 3.4	52.6 ± 3.4	2 g · d ⁻¹	Trimetazidine: 60 mg · d ⁻¹	3 m	①⑦
ZHU 2015 ^[13]	42	42	6.39 ± 1.55	6.34 ± 1.84	50 - 100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Fructose diphosphate: 100 - 250 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	2 w	①③④⑤⑥
WU 2015 ^[14]	42	42	(34.6 ± 3.4) w	(34.2 ± 3.6) w	0.15 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Fructose diphosphate: 0.16 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹	1 w	①⑤
CHEN 2013 ^[15]	42	40	—	—	50 - 100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Fructose diphosphate: 160 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	5 d	①②
FAN 2012 ^[16]	38	37	2.0 - 12.1	2.5 - 11.7	50 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Coenzyme Q10: 10 mg · d ⁻¹	2 w	①③⑤⑥
KONG 2012 ^[17]	32	33	—	—	100 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	Creatine phosphate sodium: 0.5 g	2 w	③④⑤⑥
SHAO 2011 ^[18]	51	53	42.62 ± 15.6	42.62 ± 15.6	3.0 g · d ⁻¹	Trimetazidine: 60 mg · d ⁻¹	1 w	⑤⑦

—:Unclear;①:Total effective rate;②:Incidence of adverse reactions;③:Improvement rate of electrocardiogram;④:Creatine kinase;⑤:Creatine kinase MB;⑥:Lactate dehydrogenase;⑦:Cardiac troponin I.

用随机数表法进行分组;所有研究均未提及分配隐藏方案及对研究结局的盲法评价,均无选择性报告结果,均不清楚其他偏倚来源。

2 Meta 分析结果

2.1 总有效率

10 项研究^[7-16]报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2=41\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta 分析显示,左卡尼汀患者组和其他药物组的总有效率分别为 89.53% (556 例/621 例)和 83.98% (519 例/618 例),左卡尼汀患者组显著高于其他药物组 [$OR=1.83$, 95% $CI(1.10, 3.06)$, $P<0.05$],见图 1。

按照年龄不同,对 2 组患者的总有效率进行亚组分析:①0~18 岁部分共纳入 8 项研究均对总有效率进行了描述^[7, 9-11, 13-16]。各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2=38\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,左卡尼汀组和其他药物组的总有效率分别为 92.44% (440 例/476 例)和 84.99% (402 例/473 例),2 组间比较,在统计学上差异有统计学意义 [$OR=2.18$, 95% $CI(1.43 \sim 3.34)$, $P<0.001$]。②18 岁以上部分共纳入 2 项研究均对总有效率进行了描述^[8, 12]。各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,2 组患者的总有效率分别为 80.00% (116 例/145 例)和 80.69% (117 例/145 例),2 组间比较在统计学上差异无统计学意义 [$OR=0.96$, 95% $CI(0.53 \sim 1.72)$, $P>0.05$]。

按照对照组干预措施不同,对 2 组患者的总有效率进行亚组分析:①左卡尼汀 vs. 磷酸肌酸钠对比,共纳入 2 项研究均对总有效率进行了描述^[7, 9]。各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,左卡尼汀组和磷酸肌

酸钠组总有效率显著分别为 96.77% (60 例/62 例)和 82.26% (51 例/62 例),2 组间比较,在统计学上差异有统计学意义 [$OR=5.50$, 95% $CI(1.32 \sim 22.90)$, $P<0.05$]。②左卡尼汀 vs. 果糖二磷酸钠比较,共纳入 5 项研究均对总有效率进行了描述^[10, 11, 13-15]。各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2=35\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,左卡尼汀组和果糖二磷酸钠组的总有效率分别为 91.22% (343 例/376 例)和 86.10% (322 例/374 例),2 组间比较在统计学上差异有统计学意义 [$OR=1.71$, 95% $CI(1.07 \sim 2.74)$, $P<0.05$]。③左卡尼汀 vs. 曲美他嗪对比,共纳入 2 项研究均对总有效率进行了描述^[8, 12]。各研究间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析显示,左卡尼汀组与曲美他嗪组的总有效率的比较 [80.00% (116 例/145 例) vs. 80.69% (117 例/145 例)],在统计学上差异无统计学意义 [$OR=0.96$, 95% $CI(0.53 \sim 1.72)$, $P>0.05$]。

2.2 药物不良反应总发生率

4 项研究对药物不良反应总发生率进行了报道^[7, 8, 11, 15],各研究间存在统计学异质性($P>0.05$, $I^2=55\%$),通过逐一排除法发现异质性来自于象子的研究,采用随机效应模型进行分析显示,左卡尼汀组与其他药物组患者的药物不良反应总发生率的比较 [2.47% (9 例/364 例) vs. 3.31% (12 例/362 例)],在统计学上差异无统计学意义 [$OR=0.83$, 95% $CI(0.17 \sim 4.18)$, $P>0.05$],且均未发生严重药物不良反应。研究^[7, 8, 11, 15]中观察到的主要药物不良反应包括面部潮红(1 例)、胃肠道不适(6 例)、食欲不振(2 例),未发现严重药物不良反应的报道。临床实践中未对这些药物不良反应采取特殊处理措施,患者症状均自行好转。

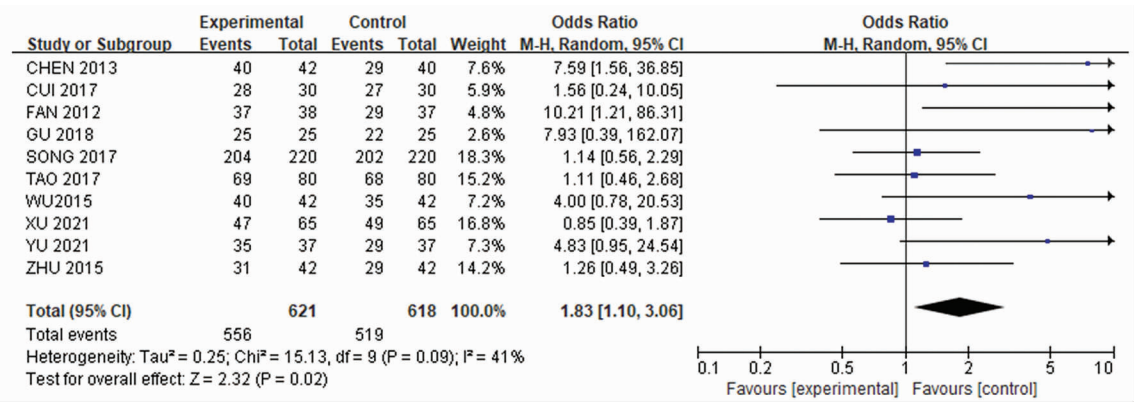


图 1 2 组患者整体总有效率的 Meta 分析森林图

Figure 1 Meta-analysis forest plot of the overall total effective rate of the two groups of patients

2.3 具体疗效指标比较

CK: 4 项研究对 CK 进行了报道^[10, 11, 13, 17]。治疗前, 各研究间 CK 水平在统计学上差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 各研究间 CK 值存在统计学异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 93\%$), 采用随机效应模型进行分析结果显示, 左卡尼汀组和其他药物组治疗后的 CK 水平分别为 (203.04 ± 34.59) 和 $(238.28 \pm 33.97) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 组间比较在统计学上差异有统计学意义 [$MD = -26.81$, 95% CI ($-47.43 \sim -6.18$)], $P < 0.01$]。

CK-MB: 10 项研究对 CK-MB 值进行了报道^[7-11, 13, 14, 16-18], 治疗前, 各研究间 CK-MB 值在统计学上差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 各研究间的 CK-MB 值存在统计学异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 96\%$), 采用随机效应模型进行分析显示, 左卡尼汀组和其他药物组的 CK-MB 指标分别为 (21.64 ± 10.76) 和 $(26.71 \pm 14.48) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 在统计学上差异有统计学意义 [$MD = -4.19$, 95% CI ($-6.70 \sim -1.67$)], $P < 0.001$]。

LDH: 6 项研究对 LDH 水平进行了报道^[7, 10, 11, 13, 16, 17], 治疗前, 各研究间 LDH 水平在统计学上差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 各研究间 LDH 值存在统计学异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 98\%$), 采用随机效应模型进行分析显示, 2 组患者 LDH 值比较 [(158.79 ± 67.70) vs. $(177.58 \pm 61.32) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$], 在统计学上差异无统计学意义 [$MD = -16.80$, 95% CI ($-35.10 \sim 1.51$)], $P > 0.05$]。

cTn I: 4 项研究对 cTn I 水平进行了报道^[8, 11, 12, 18], 治疗前, 各研究间 cTn I 水平的比较, 在统计学上差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 各研究间 cTn I 值存在统计学异质性 ($P < 0.01$, $I^2 = 78\%$), 采用随机效应模型进行分析显示, 2 组患者 cTn I 值比较 [(0.159 ± 0.157) vs. $(0.162 \pm 0.155) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$], 在统计学上差异无统计学意义 [$MD = 0.00$, 95% CI ($-0.00 \sim 0.01$)], $P > 0.05$]。按照年龄不同, 对年龄进行亚组分析, 0~18 岁仅有一项研究; 18 岁以上有 3 项研究, 统计学异质性显著降低 ($P > 0.05$, $I^2 = 59\%$), 在统计学上差异无统计学意义 [$MD = 0.01$, 95% CI ($-0.01 \sim 0.02$)], $P > 0.05$]。

Meta 分析显示, 左卡尼汀干预组与对照组相比 LDH 及 cTn I 的差异无统计学意义。结合病理生理机制等进行分析, 可能的原因为① LDH 特异性不足: LDH 广泛存在于心肌、骨骼肌、肝脏及红细胞等组织中, 并非心肌损伤的特异性标志物。左卡尼汀对心肌

代谢的改善作用, 未能迅速同步地体现在这类非特异性指标上。② cTn I 检测时间延迟: cTn I 作为急性心肌梗死标志物, 其诊断时间主要集中在心肌损伤后的 12~24 h。本研究纳入的原始研究大多将 cTn I 检测作为远期疗效终点 (通常在 1 周至 3 个月后进行检测), 而非针对心肌损伤急性期开展监测。因此, LDH 不宜作为评估左卡尼汀心肌保护疗效的核心指标; cTn I 为急性期监测指标, 若仅在远期进行单点检测, 很容易错过其峰值变化所反映的差异。

2.4 敏感性分析

Meta 分析显示, CK、CK-MB、LDH、cTn I 的异质性较大 ($I^2 > 50\%$), 可能是由于不同研究的药物剂量、疗程、患者年龄分层、基础疾病各不相同。在 CK、CK-MB、LDH 的分析中, 经逐个剔除纳入研究后异质性依旧较大, 可能是不同研究纳入人群基础疾病、所用药物厂家以及常规治疗的剂量不同所导致的。在 cTn I 的分析中, 根据患者年龄进行亚组分析发现异质性明显降低, 结果未发生方向性改变。

2.5 发表偏倚

对本次研究中纳入研究数 ≥ 10 的文献绘制漏斗图进行发表偏倚情况分析显示, 左卡尼汀 vs. 其他药物组总有效率的漏斗图各研究点散落分布, 对称性一般, 可能存在一定的发表偏移, 见图 2。

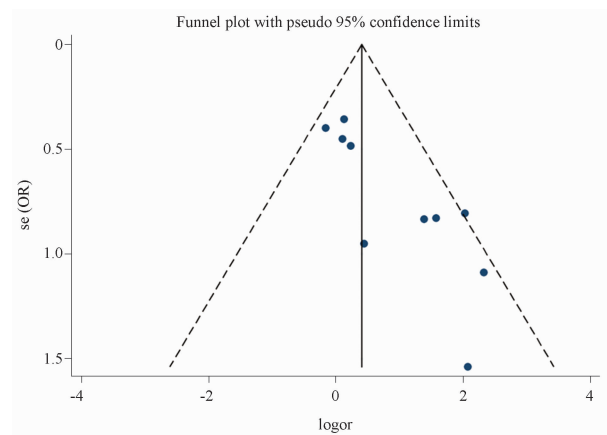


图2 左卡尼汀和其他对照组亚组总有效率的倒漏斗图

Figure 2 Inverted funnel plot of the total effective rate of L-carnitine vs. other control subgroups

讨 论

组织病理学方面, 心肌损伤的实质就是指心肌细胞的水肿、变性甚至坏死, 严重的心肌损伤可能会导致心脏和机体其他脏器组织的功能受损^[19-20]。

目前,临床应用比较广泛的营养心肌的药物包括:左卡尼汀、磷酸肌酸、果糖二磷酸、辅酶 Q10 以及曲美他嗪。左卡尼汀是脂肪酸代谢过程中重要的辅助因子,可协助脂酰辅酶 A (coenzyme A, COA) 转运至线粒体,参与三羧酸循环,从而为心肌细胞提供足够 ATP^[21],在心肌缺血缺氧时,还能促进糖类代谢^[22],减轻线粒体内中间产物的堆积^[23],促进缺血损伤心肌细胞膜的修复。磷酸肌酸钠虽能改善心肌营养,减轻心肌损伤,但恢复效果仍不理想^[24],临床治疗有效率相对较低^[25]。果糖二磷酸钠可加速钾离子内流,还可促进能量代谢,进而提升心功能^[26]。但长时间、大剂量使用果糖二磷酸钠可能会加剧心肌缺血损伤,进一步导致引发患儿消化系统等症状。辅酶 Q10 大量存在于心肌细胞线粒体中^[27],是重要的抗氧化剂和非特异性免疫增强剂。曲美他嗪可优化心肌能量代谢,改善心力衰竭者的左心室功能^[28],由于目前说明书尚无儿童推荐剂量,一般只用于成人患者。

本 Meta 分析的结论主要适用于中国内地人群。考虑到目前国际文献中针对左卡尼汀的大样本多中心研究相对匮乏,而中国人群相关研究数量众多但结论不一,本研究通过定量合并,为亚洲人群在此领域的应用提供了循证依据。

本研究共纳入 12 项 RCT,对左卡尼汀与其他营养心肌的药物的有效性和安全性进行分析。研究显示,左卡尼汀组患者的总有效率显著高于其他药物组。左卡尼汀为天然代谢物,一方面可以提高机体代谢脂质能力,进而满足心肌细胞对能量的需求,改善心肌细胞功能紊乱状态;另一方面,左卡尼汀还能有效促进糖酵解的转化过程,抑制心肌细胞聚集,减少心肌细胞代谢产物对心脏的损害^[29-30]。根据对照组用药不同进行亚组分析发现,左卡尼汀组总有效率显著高于磷酸肌酸钠组和果糖二磷酸钠组,与辅酶 Q10 相比总有效率在统计学上差异无统计学意义。且针对患者年龄不同进行亚组分析发现,对于 0~18 岁患儿,试验组的总有效率显著高于对照组;而对于 18 岁以上人群,2 组患者的总有效率在统计学上差异无统计学意义。由此可以看出,对于心肌损害的儿童来说,选择应用左卡尼汀可能更有优势。安全性方面,2 组患者的药物不良反应总发生率的比较,在统计学上差异无统计学意义,且均未发生严重药物不良反应,表明其安全性较好,且与其他营养心肌药物相当。对于 CK、CK-MB 水平的比较,左卡尼汀组显著低于其他药物组,提示其可有效降低心肌损伤标志物水

平;而 LDH、cTn I 2 个指标 2 组患者相比。

综上所述,左卡尼汀总有效率明显优于其他营养心肌的药物,尤其在儿童群体中较为显著。此外,CK、CK-MB 水平试验组患者显著低于对照组,且药物不良反应方面,2 组无统计学差异。反思本研究的局限性:①纳入文献均为中文文献,且大多集中在左卡尼汀注射液与果糖二磷酸钠注射液的比较,其他药物的研究较少。②研究异质性较高,可能与药物的用药剂量、疗程、基础疾病等不同有关。③各个研究间试验人数差异较大,个别研究样本人数较少,代表性较差。④语言偏倚。尽管我们对 PubMed、Embase、Cochrane Library 等英文数据库进行了检索,未发现符合纳排标准的英文研究。因此,本 Meta 分析的证据来源全部为中文文献,其结论本质上反映了左卡尼汀在中国人群、中国临床常规剂量下的疗效特征,向其他种族(如欧美、非洲人群)或其他医疗体系外推时需谨慎。此外本研究纳入的文献均为中国内地单中心、小样本随机对照试验,缺乏多中心、双盲设计,可能存在选择偏倚和实施偏倚,且多数研究未提及分配隐藏与盲法,整体方法学质量中等。未来仍需多中心、大样本、不同种族人群参与的高质量 RCT 进行证实。

参考文献:

- [1] WANG D D, MAO Y Z, HE S M, et al. Quantitative efficacy of L-carnitine supplementation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(7): 919-926.
- [2] 向道康, 阎兴治, 杨世虞, 刘秀伦, 胡选义, 周涛. 左-卡尼汀对体外循环心瓣膜替换术患者心肌的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(21): 1887-1890.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3): 235-275.
- [4] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中国医师协会心血管内科医师分会儿童心血管专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童扩张型心肌病诊断与治疗专家共识(2024). *中华儿科杂志*, 2024, 62(9): 811-825.
- [5] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 69-71.
- [6] ZENG X T, ZHANG Y G, KWONG J S, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and Meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1): 2-10.
- [7] 于象子. 左卡尼汀治疗心肌炎患儿的效果及对炎性因子的影响[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(31): 75-78.

- [8] 徐伟丽, 刘勇先, 朱华强. 左卡尼汀联合曲美他嗪治疗老年扩张型心脏病患者的效果观察[J]. 广西医学, 2021, 43(21): 2544—2548.
- [9] 顾雪, 宋春兰, 杜宜洋, 等. 左卡尼汀治疗并发血清脑肽水平异常的重症感染致心力衰竭患儿效果评价及作用机制研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(11): 1285—1289.
- [10] 崔亚杰, 宋春兰, 陈芳, 等. 左卡尼汀对柯萨奇 A16 型病毒感染手足口病的心肌保护作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(8): 908—912.
- [11] 宋春兰, 崔亚杰, 陈芳, 李鹏, 成怡冰. 左卡尼汀对手足口病心肌酶谱异常的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(19): 3290—3294.
- [12] 陶锐. 左卡尼汀联合曲美他嗪治疗缺血性心脏病心力衰竭患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(3): 107—110.
- [13] 朱建林, 姜双英. 1'6 - FDP 与左卡尼汀治疗小儿病毒性心肌炎的疗效[J]. 中国妇幼健康研究, 2015(3): 559—561.
- [14] 吴岫. 左卡尼汀对新生儿血清 CK - MB 异常的治疗效果分析[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(29): 4053—4054.
- [15] 陈专. 左卡尼汀治疗儿童病毒感染致心酶谱异常 42 例效果分析[J]. 交通医学, 2013(4): 391—391, 393.
- [16] 范毅敏, 覃丽君, 陈环, 等. 左卡尼汀治疗小儿肺炎支原体感染合并心肌损害的疗效观察[J]. 新医学, 2012, 43(3): 149—151.
- [17] 孔霞, 于莹. 左卡尼汀佐治小儿肺炎支原体感染合并心肌损害的疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(2): 9—11.
- [18] 邵长征, 魏子秀, 孙晓斐. 左卡尼汀联合曲美他嗪对室上性心动过速射频消融术心肌损伤的保护作用[J]. 济宁医学院学报, 2011, 34(6): 419—420, 451.
- [19] 蓝明, 刘兵, 刘君萌, 杨重庆, 何青. 心脏病的病理研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(2): 183—188.
- [20] SEFEROVIĆ P M, POLOVINA M, BAUERSACHS J, *et al.* Heart failure in cardiomyopathies: A position paper from the heart failure association of the European society of cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 553—576.
- [21] PEKALA J, PATKOWSKA - SOKOŁA B, BODKOWSKI R, *et al.* L - carnitine - - metabolic functions and meaning in humans life [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(7): 667—678.
- [22] MARCOVINA S M, SIRTORI C, PERACINO A, *et al.* Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: Role of L - carnitine. *Transl Res*, 2013, 161(2): 73—84.
- [23] MINGORANCE C, RODRIGUEZ - RODRIGUEZ R, JUSTO M L, *et al.* Pharmacological effects and clinical applications of propionyl - L - carnitine[J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(5): 279—290.
- [24] 刘善民. 磷酸肌酸钠联合黄芪注射液治疗小儿病毒性心肌炎 46 例[J]. 中国药业, 2013, 22(17): 63.
- [25] 张刚, 任瑶, 王薇, 等. 24 h 肌钙蛋白 T 下降率对 ECMO 治疗的急性暴发性心肌炎患者预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 217—221.
- [26] 马会玲. 磷酸肌酸与果糖二磷酸钠治疗小儿心肌炎疗效对比观察[J]. 药品评价, 2017, 14(13): 28—30, 49.
- [27] 曹慎华. 黄芪注射液、辅酶 Q10 治疗病毒性心肌炎疗效观察[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(7): 560—561.
- [28] ARBELO E, PROTONOTARIOS A, GIMENO J R, *et al.* ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3503—3626.
- [29] 朱仕现, 何汉康, 陈剑, 等. 尼可地尔联合左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭老年患者的临床研究[C]. 中国药学会. 2020 中国药学会药物临床评价研究专业委员会学术年会论文集. 深圳: 中国药学会, 2020: 358—361.
- [30] 张晓惠, 常国栋. 左卡尼汀对慢性充血性心衰患者心功能、心室重构和生活质量的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1547—1549, 1552.

(本文编辑: 崔兰卿 收稿日期 2025 - 07 - 04)

· 科学文摘 ·

基于“适用于目的”建模的药物研发进展

引自: Sheng J, *et al.* Advancing drug development with "fit - for - purpose" modeling informed approaches [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2025, 52(5): 52.

模型知情药物开发(model - informed drug development, MIDD)是推进药物开发和支持监管决策的必要框架。本综述提出了一个战略性蓝图,以密切协调 MIDD 工具与感兴趣的关键问题、使用内容和整个开发阶段(从早期发现到上市后生命周期管理)的模型影响。突出了常用建模方法的作用,包括定量构效关系、基于生理学的药代动力学、半机制药代动力学/药效学、群体药代动力学/暴露 - 反应和定量系统药理学。实现适应目的的方法承诺通过确保所有开发阶段的 MIDD 工具的良好协调,缩短开发时间表、降低成本,并最终造福患者。