

左旋肉碱治疗非酒精性脂肪肝的系统评价

杨敏^{1,2}, 牟金金^{1,2}, 唐尧¹

(1. 四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 对左旋肉碱治疗非酒精性脂肪肝的有效性及安全性进行评价 方法 系统检索相关文献,根据纳入标准筛选后对纳入的研究进行评价和 Meta 分析。结果 总有效率、总胆固醇降低量、甘油三酯降低量等指标,左旋肉碱单用组的结果差异无统计学意义,联合用药组的结果差异具有统计学意义。丙氨酸氨基转移酶降低量、天门冬氨酸氨基转移酶降低量等指标,单用组及联合用药组的结果差异均具有统计学意义。两组不良反应发生率的差异无统计学意义。结论 左旋肉碱治疗非酒精性脂肪肝安全有效,但需联合其他阳性药物才能更好地发挥作用。

关键词: 左旋肉碱; 非酒精性脂肪肝; 系统评价; Meta 分析

中图分类号: R969.4; R975+.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-4931(2012)05-0004-05

Systematic Review of L-Carnitine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Yang Min^{1,2}, Mou Jinjin^{1,2}, Tang Yao¹

(1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041;

2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To assess the efficiency and safety of L-carnitine for nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** Searching for all the relative references, and to select the references according to the inclusion criterion, then to appraise them critically and conduct Meta-analysis. **Results** The total effective rate, TC decrease, TG decrease of L-carnitine single group has no statistical significance, while drug combination group has statistical significance. ALT decrease, AST decrease of Both the L-carnitine single group and drug combination group have statistical significance. There is no statistically significant difference in the category of the incidence of adverse reaction. **Conclusion** L-carnitine is effective and safe for nonalcoholic fatty liver disease, given that it is combined with other positive agent for better impact.

Key words: L-carnitine; nonalcoholic fatty liver disease; systematic review; Meta-analysis

非酒精性脂肪肝是一种无过量饮酒史、以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征^[1],包括单纯脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化^[2]。左旋肉碱是人体细胞能够自行合成的一种基本营养成分,曾被称为维生素 BT,是人体内长链脂肪酸进入线粒体进行 β -氧化不可缺少的一种重要物质^[3]。左旋肉碱缺乏,会使脂肪酸及其他有害物质堆积,导致肝细胞死亡、肝脏脂肪变性、肝功能损害。因此,补充左旋肉碱可促进脂肪酸代谢,调脂护肝^[4-5]。为进一步明确左旋肉碱对非酒精性脂肪肝的治疗作用,笔者通过全面检索相关文献,对符合标准的临床试验进行了 Meta 分析,以期临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:研究对象为依据中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精肝病学组制订的“非酒精性脂肪肝诊疗指南”^[6],诊断符合标准的患者;干预措施为左旋肉碱;对照措施为安慰剂或其他阳性药物;主要结局指标为总有效率,次要结局指标为不良反应发生率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)降低量、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)降低量、总胆固醇(TC)降低量和甘油三酯(TG)降低量;研究类型为随机对照临床试验,语种不限。

排除标准:左旋肉碱用于肝脏疾病,但主要目的不是治疗非酒精性脂肪肝的设计方案;左旋肉碱联合其他阳性药物,但对照组没有用此阳性药物作对照的用药方案。

1.2 文献检索、筛选与资料提取

检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库及维普数据库,检索词为“左旋肉碱”“卡尼丁”“非酒精性脂肪肝”“肝脏疾病”等;检索 Pubmed, Cochrane Library, EMBASE, SCI 等数据库,检索词为“L-carnitine”“novain”“nonalcoholic steatohepatitis”“nonalcoholic fatty liver”等。另外还手工检索相关杂志期刊,追查

入选文献的参考文献。检索年限均为建库至 2011 年 5 月。由两名评价员(杨敏,牟金金)根据统一规范的筛选、评价方法来筛选评价文献。通过逐篇阅读,初选文献,填写“纳入文献资料提取表”,内容包括原文题目、出处、作者、研究对象、研究方法、试验及对照措施、结局等。由两位研究者交叉核对纳入试验的结果,当有分歧而难以确定时通过讨论或由第 3 位研究者决定。

1.4 质量评价

方法学质量评价包括:随机方法是否正确;是否做到分配隐藏;是否采用了盲法;是否进行了失访报道;结果是否采用意向性分析(intention to treat, ITT)。按照 5 分制记分法对随机对照试验进行评分,指标符合要求加 1 分,部分符合得 0 分,不符合减 1 分。总分值小于 2 分者为低质量研究,2~3 分者为中等质量研究,4~5 分为高质量研究。

1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网 RevMan 5.1 软件进行统计,若各个研究的数据能通过同质性检验(检验水准 $\alpha = 0.10$)则采用固定效应模型进行分析,否则采用随机效应模型分析。对于连续型变量采用权重均数差(WMD)及其 95% 可信区间表示;对于分类变量采用比值比(RR)及其 95% 可信区间表示;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入研究情况

初检得 177 篇文献,通过阅读文题、摘要和全文,纳入 12 篇随机对照试验文献^[7-18]。其中 Uygun A 的研究试验组为 3 组,相互独立且样本量足够,因此把此研究作为 3 个独立的临床试验。以下分析若纳入了此研究,均作为 3 个试验对待。最终共纳入 14 个临床试验,英文 4 篇,中文 10 篇,共 1 113 例患者,其中试验组 590 例,对照组 523 例。纳入研究的一般特征见表 1。质量评价结果见表 2。

表1 纳入研究的一般特征

研究	试验组	对照组	干预措施	对照措施	给药方式	疗程	结局指标
Uygun A [1]2000 ^[7]	33	32	左旋肉碱 1 g/d + 指定饮食	指定饮食	口服	6个月	ALT, AST, TC, TG, 有效率
Uygun A [2]2000 ^[7]	33	32	左旋肉碱 2 g/d + 指定饮食	指定饮食	口服	6个月	ALT, AST, TC, TG, 有效率
Uygun A [3]2000 ^[7]	35	32	左旋肉碱 3 g/d + 指定饮食	指定饮食	口服	6个月	ALT, AST, TC, TG, 有效率
Malaguamera M 2010 ^[8]	36	38	左旋肉碱 1 g, bid	安慰剂 1 g, bid	口服	24周	ALT, AST, GTT, TC, TG, 有效率
傅熙玲 2006 ^[9]	45	29	甘草酸二铵 150 mg + 左旋肉碱 2 g/d	甘草酸二铵 150 mg/d	静脉滴注	4周	ALT, AST, 有效率, 不良反应
李莹 2007 ^[10]	25	24	复方甘草甜素 60 mL + 左旋肉碱 3 g/d	复方甘草甜素 60 mL/d	静脉滴注	4周	ALT, AST, TC, TG, 有效率, 不良反应
崔岚 2007 ^[11]	79	78	左旋肉碱口服液 1 g tid(前4周); 2 g, bid(后4周)	非诺贝特 100 mg 前4周 tid, 后4周 bid	口服	8周	ALT, GTT, TG, 有效率
刘苏 2007 ^[12]	50	32	左旋肉碱 1 g, tid	水飞蓟素 77 mg, tid	口服	3个月	有效率
章新华 2008 ^[13]	42	42	左旋肉碱 1 g, tid	多烯磷脂酰胆碱 456 mg, tid	口服	3个月	ALT, AST, GTT, TC, TG, 不良反应
纪奕锋 2008 ^[14]	50	32	左旋肉碱 2 g + 多烯磷脂酰胆碱 456 mg, qd	多烯磷脂酰胆碱 456 mg /次	静脉滴注	4周	ALT, AST, TC, TG, 有效率
张崇 2009 ^[15]	26	26	左旋肉碱 3 g, qd + 阿拓莫兰 1.2 g, qd	阿拓莫兰 1.2 g, qd	静脉滴注	4周	ALT, AST, TG, 不良反应
刘震 2009 ^[16]	34	34	左旋肉碱 1 g + 水飞蓟素 140 mg, tid	水飞蓟素 140 mg, tid	口服	8周	ALT, TC, TG, 有效率, 不良反应
谈俊 2010 ^[17]	41	35	左旋肉碱 1 g + 硫普罗宁 200 mg, tid	硫普罗宁 200 mg, tid	口服	12周	ALT, AST, GTT, TG, 有效率, 不良反应
寇玉坤 2010 ^[18]	84	84	左旋肉碱 1 g, tid	门冬氨酸钾镁 2片, tid	口服	12周	ALT, AST, GTT, TC, TG

注: tid为每日3次, bid为每日2次, qd为每日1次。

表2 纳入研究的质量评价

研究	随机方法	方案隐藏	盲法	失访报道	ITT
Uygun, A. 2000 ^[1]	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No
Uygun, A. 2000 ^[2]	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No
Uygun, A. 2000 ^[3]	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No
Malaguamera, M. 2010	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes
傅熙玲 2006	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Yes
李莹 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
崔岚 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
刘苏 2007	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No
章新华 2008	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
纪奕锋 2008	Yes	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
张崇 2009	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes
刘震 2009	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
谈俊 2010	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes
寇玉坤 2010	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Yes

2.2 Meta分析结果

纳入的14项研究中, 8项采用左旋肉碱单用方案, 6项采用左旋肉碱与其他阳性药物联合给药方案; 在进行合并分析时, 用药联合与否, 会引起异质性。当异质性较大时, 即按单用和联合给药进行亚组分析, 以减小异质性。

总有效率: 7项研究进行了统计, 共纳入受试对象485例, 试验组263例, 对照组222例。各研究间存在异质性($P=0.07$, $I^2=48\%$), 按给药方案不同, 采用随机效应模型进行亚组分析。Meta分析结果显示, 左旋肉碱单用组差异无统计学意义[$RR=1.27$, $95\% CI(0.83, 1.92)$, $P=0.27$], 联合给药组差异具有统计学意义[$RR=1.36$, $95\% CI(1.10, 1.68)$, $P=0.005$]。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义[$RR=1.38$, $95\% CI(1.12, 1.70)$, $P=0.005$], 见图1。

不良反应发生率: 7项研究进行了统计, 纳入受试对象477例, 试验组249例, 对照组228例, 同质性检验 $P=0.96$, $I^2=0$ 。采用

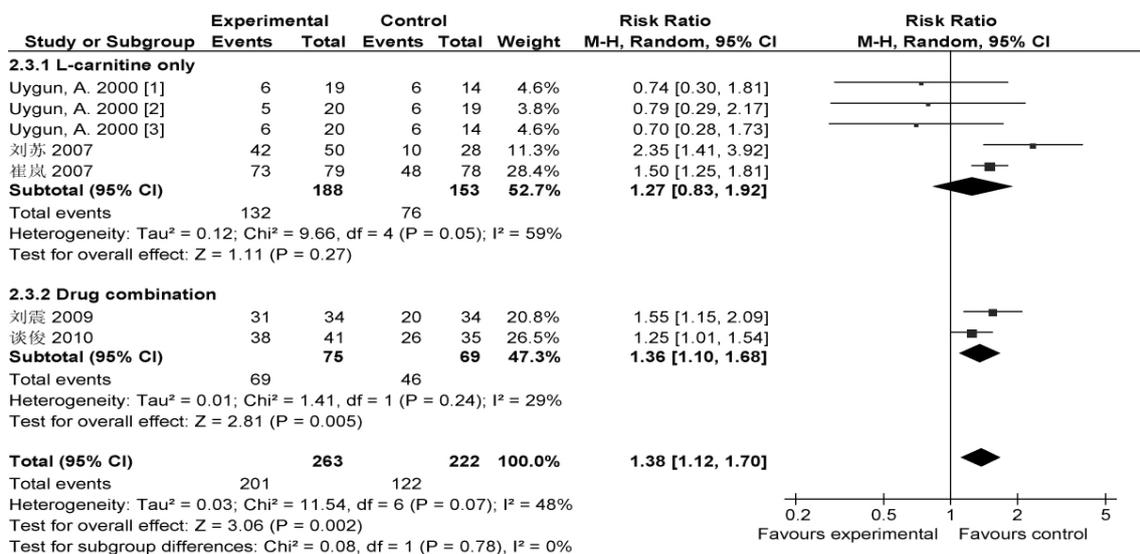


图1 总有效率的Meta分析

固定效应模型分析, Meta分析结果显示, 两组的差异无统计学意义[$RR=0.93$, $95\% CI(0.48, 1.79)$, $P=0.83$], 见图2。

ALT降低量: 13项研究进行了统计, 纳入受试对象1031例,

其中试验组540例, 对照组491例。各研究间存在异质性($P<0.00001$, $I^2=82\%$), 按给药方案不同, 采用随机效应模型进行亚组分析。Meta分析结果显示, 左旋肉碱单用组结果差异具有统计

学意义 [WMD = 6.63, 95% CI(5.06, 8.20), $P < 0.00001$], 联合给药组结果差异具有统计学意义 [WMD = 7.70, 95% CI(4.04, 11.36), $P < 0.00001$]. 合并分析结果显示, 差异具有统计学意义 [WMD = 6.80, 95% CI(5.35, 8.24), $P < 0.00001$], 见图 3。

AST 降低量: 11 项研究进行了统计, 共纳入受试对象 806 例, 其中试验组 427 例, 对照组 379 例。各研究间存在异质性 ($P <$

0.00001 , $I^2 = 84%$), 按给药方案不同, 采用随机效应模型进行亚组分析。Meta 分析结果显示, 左旋肉碱单用组结果差异具有统计学意义 [WMD = 8.76, 95% CI(3.63, 13.88), $P = 0.00008$], 联合给药组结果差异具有统计学意义 [WMD = 7.87, 95% CI(1.21, 14.53), $P = 0.02$]. 合并分析结果显示, 差异具有统计学意义 [WMD = 8.82, 95% CI(4.63, 13.01), $P < 0.00001$], 见图 4。

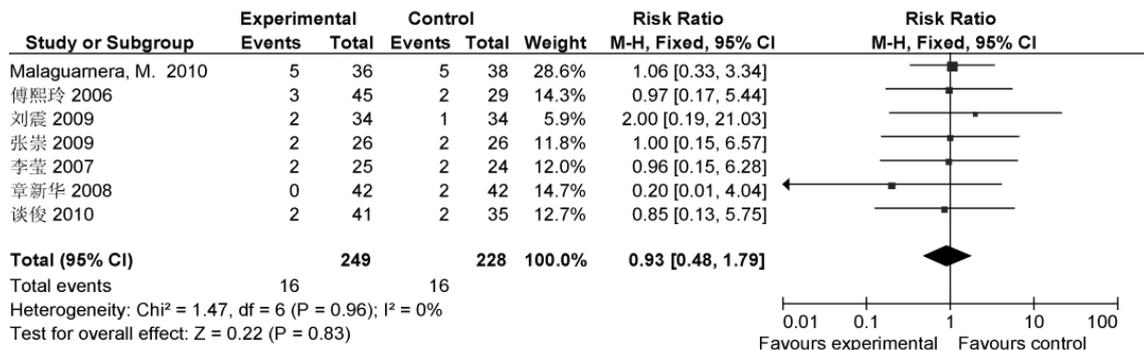


图 2 不良反应发生率的 Meta 分析

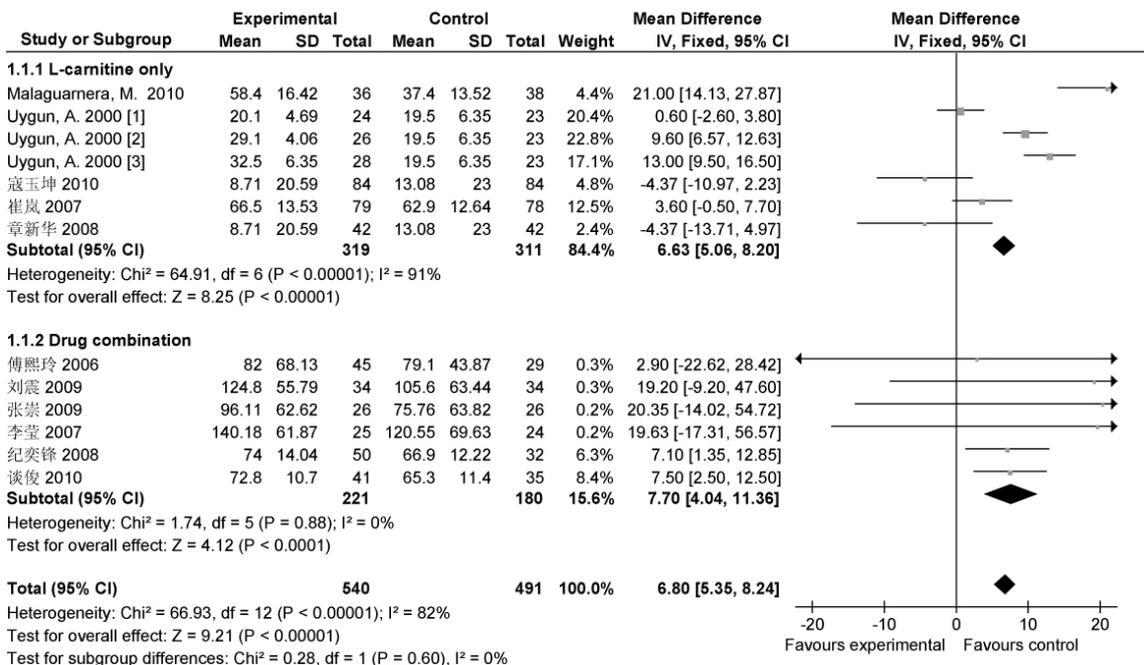


图 3 ALT 降低量的 Meta 分析

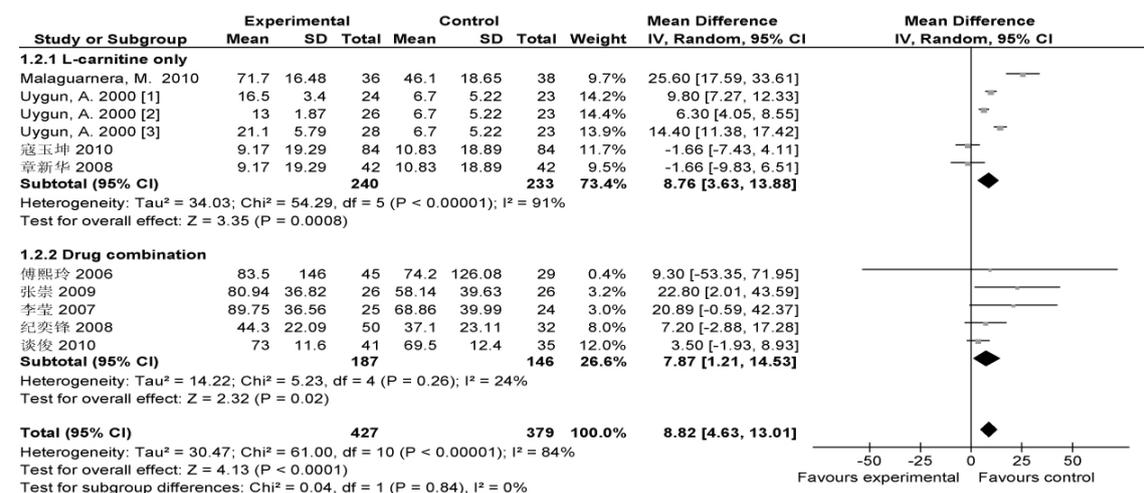


图 4 AST 降低量的 Meta 分析

TC降低量: 9项研究进行了统计, 共纳入受试对象 672 例, 其中试验组 349 例, 对照组 323 例。各研究间存在异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 95\%$), 按给药方案不同, 采用随机效应模型进行亚组分析。Meta 分析显示, 左旋肉碱单用组结果差异无统计学意义 [$WMD = 0.23, 95\% CI(-0.18, 0.65)$, $P = 0.27$], 联合给药组结果差异具有统计学意义 [$WMD = 2.09, 95\% CI(1.80, 2.39)$, $P < 0.00001$]。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义 [$WMD = 0.82, 95\% CI(0.14, 1.50)$, $P = 0.02$], 见图 6。

TG降低量: 12项研究进行了统计, 共纳入受试对象 957 例, 其中试验组 495 例, 对照组 462 例。各研究间存在异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 95\%$), 按给药方案不同, 采用随机效应模型进行亚组分析。Meta 分析显示, 左旋肉碱单用组结果差异无统计学意义 [$WMD = 0.57, 95\% CI(0.01, 1.14)$, $P = 0.05$], 联合给药组结果差异具有统计学意义 [$WMD = 1.29, 95\% CI(0.44, 2.14)$, $P = 0.003$]。合并分析结果显示, 差异具有统计学意义 [$WMD = 0.98, 95\% CI(0.50, 1.46)$, $P < 0.00001$], 见图 6。

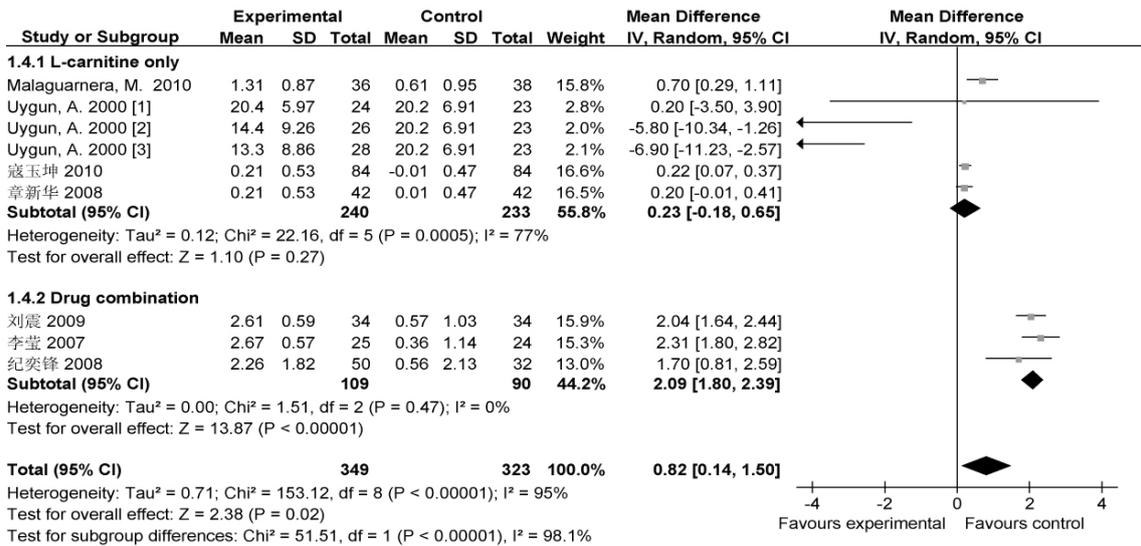


图 5 TC降低量的 Meta 分析

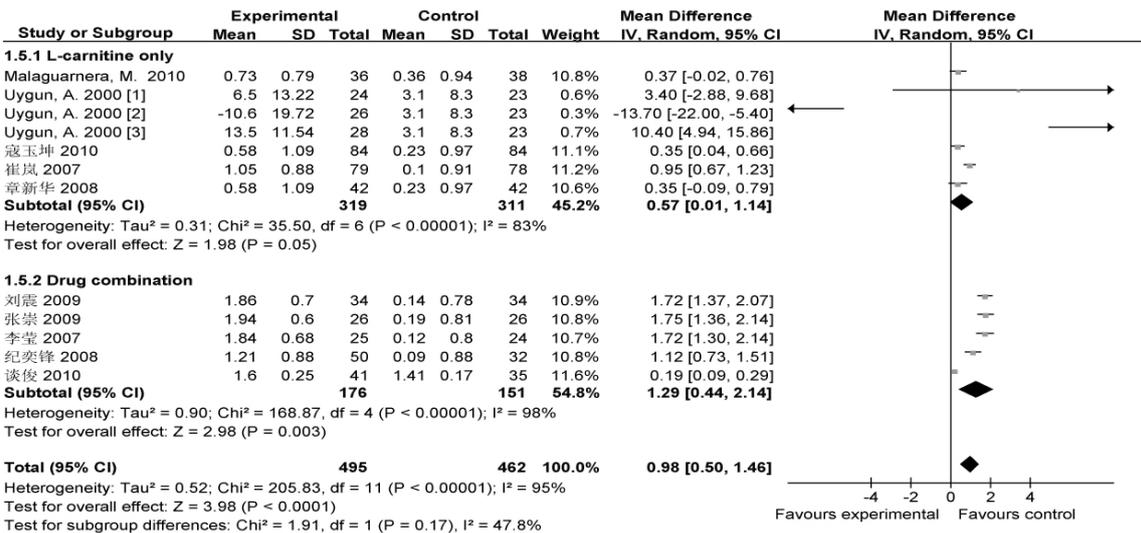


图 6 TG降低量的 Meta 分析

3 讨论

主要结局指标有效是指临床症状消失或改善, 同时超声显示脂肪肝表现消失或级别降低, 且生化检查显示各指标恢复正常或改善。纳入的各研究出现的不良反应主要包括恶心、腹泻和中度头痛。总有效率和不良反应发生率均为分类变量, 统计指标采用 RR, 当 RR 的置信区间包括 1 时, 结果无统计学意义; ALT, AST, TC, TG 的变化量均为连续型变量, 统计指标采用 WMD, 当 WMD 置信区间包括 0 时, 结果无统计学意义。

本系统评价结果显示, 左旋肉碱单用于非酒精性脂肪肝时, 总有效率、TC 降低量、TG 降低量的结果与对照组相比, 差异均无

统计学意义; 当与其他阳性药物联用, 同时用相应阳性药物作对照时, 差异具有统计学意义。左旋肉碱无论是单药方案或是联合用药治疗非酒精性脂肪肝, ALT 及 AST 的降低量与对照组相比, 差异均具有统计学意义。本研究提示, 左旋肉碱具有改善肝功能、保护肝脏的作用; 用于治疗非酒精性脂肪肝时, 应作为一种辅助治疗药物与其他阳性药物联用, 方能达到理想的疗效。

作者简介: 杨敏, 硕士研究生, 研究方向为临床药学, (电话) 028-85422692 (电子信箱) ym8710@126.com;

参考文献:

[1] Agarwala S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis -

老年患者医院获得性肺炎的病原菌构成与药物敏感性分析

凌杰

(浙江省台州市第一人民医院检验科, 浙江 台州 318020)

摘要:目的 探讨老年患者医院获得性肺炎(NP)的致病菌构成并分析其药物敏感性。方法 收集医院2009年1月至2010年12月期间符合诊断标准的老年住院患者102例,进行细菌学分布、药物敏感性和耐药性试验。结果 102例患者共分离出142株病原菌,其中铜绿假单胞菌34株、肺炎克雷伯菌23株、金黄色葡萄球菌22株、鲍曼不动杆菌11株、阴沟肠杆菌9株。铜绿假单胞菌对庆大霉素和头孢哌酮较敏感,肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌对亚胺培南和头孢哌酮较敏感。革兰阳性菌对克林霉素、红霉素和庆大霉素的耐药性较高,对万古霉素和替考拉宁均敏感。结论 革兰阴性菌仍然是医院获得性肺炎感染的主要致病菌,具有多重耐药性。临床经验性治疗时,应尽可能避免单一用药,选择兼顾革兰阳性菌、革兰阴性菌和真菌的抗菌药物,同时及时留取痰标本做细菌培养和药物敏感性试验,依据试验结果选择抗菌药物。

关键词: 医院获得性肺炎; 病原菌; 药物敏感性

中图分类号: R969.3; R978; R915

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2012)05-0008-02

医院获得性肺炎(NP)是临床常见病,老年人由于机体免疫力弱、呼吸道抗病能力差、基础疾病多样、住院时间较长等原因成为好发人群^[1]。近年来,由于抗菌药物的广泛应用,耐药率大幅上升,出现多重耐药菌株,使治疗更加困难,给患者家庭及社会带来沉重负担。笔者对本院2009年1月至2010年12月期间符合医院获得性肺炎诊断标准的102例住院老年患者的病原学及药敏学进行回顾性分析,以指导临床合理选择抗菌药物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择102例本院医院获得性肺炎住院患者,以中华医学会呼吸病学分会的《医院获得性肺炎诊断标准》以及美国胸科和美国感染协会共同颁布的《医院获得性肺炎诊断指南》为诊断依据^[2-3]。其中患者男70例,女32例;年龄58~87岁,平均(72.8±6.7)岁;入院时无肺部感染,入院48h后出现咳嗽、咳痰、发热,血常规示白细胞升高,胸部X线摄片检查示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变,伴或不伴胸腔积液。

1.2 标本采集

入选患者晨起后用无菌生理盐水漱口,用力深咳留痰于无菌小瓶,1h内送验。行病原菌常规培养、分离以及药物敏感性试验,2次以上送检分离出同一病原菌判定为致病菌。进行有创机械通气的患者采用无菌操作进行呼吸道吸痰法,每小时取1次,共取3次标本,低倍镜视野下多核白细胞大于25个,上皮细胞小于10个的痰标本为合格标本。

1.3 病原学检查与药物敏感性试验

将处理后的痰标本接种于血琼脂培养基,于恒温培养箱培养18~24h后观察菌落特征并染色,多优势菌进行分离纯化和鉴定。菌种鉴定采用法国生物美里埃ATB Expression自动微生物分析仪,用K-B法对所分纯的菌株进行药物敏感性测定,判断标准参照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)2008年版标准^[4],质控菌参照卫生部统一标准。

1.4 统计学分析

采用计数资料进行统计学分析,相对数采用百分率表示。



An analytic review[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2002, 35(3): 253-261.

[2] Bonkovsky HL. Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2003, 36(3): 193-195.

[3] 李军, 张玲霞, 王永怡. 左旋肉碱对肝脏疾病的治疗[J]. 传染病信息, 2005, 18(Suppl): 56.

[4] 赵笑, 张相尧. 左旋肉碱对高脂血症的疗效[J]. 广州医药, 2000, 31(4): 15-16.

[5] 施健, 刘苏, 谢渭芬. 左旋卡尼汀与肝病[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(7): 556-558.

[6] 中华医学会肝脏病学脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 19.

[7] Uygun A, Kadayifci A, Bagci S, et al. L-Carnitine therapy in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Turkish Journal of Gastroenterology, 2000, 11(3): 196-201.

[8] Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, et al. L-Carnitine Supplementation to Diet: A New Tool in Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis - A Randomized and Controlled Clinical Trial[J]. American Journal of Gastroenterology, 2010, 105(6): 1338-1345.

[9] 傅照玲, 孙为豪, 苏茜, 等. 左卡尼汀联合甘草酸二铵治疗非酒精

性脂肪性肝病[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(4): 265-266.

[10] 李莹, 陈泓强. 复方甘草甜素联合左卡尼汀治疗非酒精性脂肪性肝病[J]. 临床荟萃, 2007, 22(11): 811-812.

[11] 崔岚, 姜曜, 蔡伟, 等. 左卡尼汀治疗非酒精性脂肪肝79例临床观察分析[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(3): 224-226.

[12] 刘苏, 曾欣, 沈健伟, 等. 左旋卡尼汀治疗非酒精性脂肪性肝病的临床评价[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(5): 414-416.

[13] 章新华, 林勇, 王一平, 等. 左旋卡尼汀治疗非酒精性脂肪性肝病伴代谢综合征42例[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(9): 629-631.

[14] 纪奕锋, 洪万东, 朱启槐. 左卡尼汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的效果[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(24): 4286-4287.

[15] 张崇, 胡仙境. 阿托莫兰联合左卡尼汀治疗非酒精性脂肪肝病疗效观察[J]. 江西医药, 2009, 44(12): 1221-1222.

[16] 刘震, 沈洪亮, 张建表. 水飞蓟素与左卡尼汀对非酒精性脂肪性肝病的临床研究[J]. 中国当代医药, 2009, 16(7): 19-20.

[17] 谈俊. 左卡尼汀联合凯西莱治疗非酒精性脂肪肝病41例临床观察[J]. 按摩与康复医学, 2010, 1(33): 72-73.

[18] 寇玉坤. 左旋卡尼汀治疗非酒精性脂肪肝病伴代谢综合征临床观察[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(4): 82-83.

(收稿日期: 2011-06-02)