

左卡尼汀辅助治疗糖尿病的临床研究

林 垦¹, 黄恋川¹, 蒲 琳¹, 胡 宇¹, 崔 婷¹, 张 勤¹, 谭翠霞¹, 唐 丹¹, 郭羿辰^{2*}

1. 成都市第一人民医院, 四川 成都 610000

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

摘要: **目的** 探讨左卡尼汀辅助治疗糖尿病的疗效, 为糖尿病的临床治疗提供新的思路。**方法** 160例糖尿病患者随机分为对照组和治疗组, 各80例, 对照组给予常规治疗, 治疗组在此基础上增加左卡尼汀口服溶液10 mL/次, 2次/d, 连续治疗4周为1疗程, 2个疗程后比较各组治疗前后血糖、血脂、卡尼汀群、糖化血红蛋白(HbA1c)和胰岛β细胞功能的变化。**结果** 治疗后, 两组的空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)指标较治疗前均显著下降($P < 0.05$); 治疗组的三酰甘油(TG)、TC、HDL和低密度脂蛋白(LDL)指标与对照组比较显著改善, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组的乙酰卡尼汀(ALC)水平较治疗前均显著改善且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组的左卡尼汀较治疗前明显提高($P < 0.05$), 与对照组治疗后比较也显著提高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组的胰岛素分泌指数(HOMA-B)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹胰岛素(FINS)、1hINs/FINS、HbA1c与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$); 其中HOMA-B、HOMA-IR、HbA1c与对照组比较显著改善($P < 0.05$); 治疗组的FINS低于对照组, 但差异并无统计学意义。胰岛素敏感指数(ISI)治疗前后及两组间差异均无统计学意义。**结论** 糖尿病患者体内存在左卡尼汀水平的降低, 外源性补充左卡尼汀能够在一定程度上纠正糖尿病患者的能量代谢紊乱, 对纠正其胰岛素抵抗也具有良好效果。

关键词: 左卡尼汀; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 临床研究**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)03-0291-04**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.014

Clinical study of levocarnitine in auxiliary treatment of diabetes

LIN Ken¹, HUANG Lian-chuan¹, PU Lin¹, HU Yu¹, CUI Ting¹, ZHANG Qin¹, TAN Cui-xia¹, TANG Dan¹, GUO Yi-chen²

1. Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610000, China

2. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of levocarnitine in the auxiliary treatment of diabetes, in order to provide new ideas for clinical treatment of diabetes. **Methods** Diabetic patients (160 cases) were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 80 cases. The patients in control group were treated with conventional therapy. The patients in the treatment group were given Levocarnitine Oral Solution on the basis of control group, 10 mL/time, twice daily. For treatment of 4 weeks as a course. One course of treatment was 4 weeks. After two courses, blood sugar, blood lipid, carnitine group, hemoglobin A1c (HbA1c) and β-cell function of insulin between two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) levels of two groups were lower than those of before treatment significantly ($P < 0.05$). Triglyceride (TG), TC, HDL, and low density lipoprotein (LDL) were improved significantly compared with those of control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). Acetyl-L-carnitine (AC) levels of two groups were improved compared with those of before treatment with significant difference ($P < 0.05$). Levocarnitine of treatment group was improved more than that of before treatment ($P < 0.05$), and was improved more than that of control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). Homeostasis model assessment-B (HOMA-B), insulin resistance index (HOMA-IR), fasting insulin (FINS), 1hINs/FINS, and HbA1c of two groups had statistically significant difference compared with those of before treatment ($P < 0.05$). In which, HOMA-B, HOMA-IR, HbA1c were improved significantly compared with those of control group

收稿日期: 2015-01-06

作者简介: 林 垦 (1979—), 男, 研究方向为中西医结合治疗糖尿病以及并发症。Tel: 18982187860 E-mail: lincolnlnk@sina.com

*通信作者 郭羿辰 (1979—), 女, 四川万州人, 研究方向为老年病学。Tel: 18980880172 E-mail: 474479430@qq.com

($P < 0.05$). FINS of treatment group was lower than that of control group, but there was no significant difference. Insulin sensitive index (ISI) had no significant difference between before and after treatment, and two groups. **Conclusion** Levocarnitine levels are decreased in patients with diabetes. The supplement of exogenous LC can correct the disorder of lipid metabolism in diabetic patients, but also has good effect in correcting the insulin resistance.

Key words: levocarnitine; diabetes; insulin resistance; clinical research

近年来,血浆左卡尼汀(LC)在糖尿病病程中的作用越来越受到人们重视^[1]。有报道认为,糖尿病患者血浆中左卡尼汀的量低于正常^[2],而伴有糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾脏病变等并发症患者左卡尼汀的量较糖尿病患者也有明显降低。外源性补充左卡尼汀能够调节血糖代谢,及时促进机体脂代谢,补充机体缺血缺氧时的游离左卡尼汀,降低血同型半胱氨酸水平,对改善机体能量代谢具有重要意义^[3]。为进一步厘清糖尿病患者脂代谢异常与胰岛素抵抗的关系,以左卡尼汀口服溶液对糖尿病患者进行治疗,以期对糖尿病胰岛素抵抗治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择成都市第一人民医院内分泌科 2012 年 3 月—2014 年 4 月收治的糖尿病住院患者。共收治符合条件患者 160 例,其中男性 75 例,女性 85 例,年龄 46~64 岁,平均年龄(56.3 ± 10.5)岁。符合 2010 版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》^[4],均为初诊病例,经门诊部糖尿病中心确诊后进行饮食控制及运动干预,30 d 后未达血糖控制目标后收治入院。排除重要脏器损伤和疾病,心脑血管缺血性病变,眼底无出血、渗出、感染,心肌梗死,甲状腺功能亢进,胰腺炎等疾病,所有患者均未出现糖尿病相关并发症,进入研究前未使用左卡尼汀治疗。

本研究经成都市第一人民医院伦理委员会论证,符合伦理学要求,患者自愿参与并签署知情同意书。

1.2 药品

左卡尼汀口服溶液由东北制药集团沈阳第一制药有限公司提供,规格 10 mL:1 g,产品批号 20110372。

1.3 分组及治疗方法

将观察对象按照随机数字分为 2 组,每组 80 例。其中对照组男性 37 例,女性 43 例,年龄 47~63 岁,平均年龄(55.9 ± 11.2)岁,体质质量指数(BMI)

(26.3 ± 7.1) kg/m^2 ;治疗组男性 38 例,女性 42 例,年龄 46~64 岁,平均年龄(56.7 ± 10.3)岁,BMI (26.4 ± 7.5) kg/m^2 。两组患者各基线资料差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均接受成都市第一人民医院糖尿病中心健康教育,进行饮食和运动干预,口服降糖药物或 sc 胰岛素,有高血压者给予降血压治疗。治疗组在此基础上增加左卡尼汀口服溶液 10 mL/次,2 次/d,连续治疗 4 周为 1 疗程,2 个疗程后评价疗效。

1.4 观测指标

对观察对象空腹抽血,分离血浆,用日立全自动生化分析仪测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、总蛋白(TP)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)的量;进行空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)检测;高效液相色谱法进行卡尼汀群中左卡尼汀、乙酰卡尼汀(ALC)和丙酰卡尼汀(PLC)的测定;并进行空腹胰岛素(FINS)分泌检测。以 HOM Calculator 2.0 软件计算稳态模型评价(HOMA)指数中的胰岛素分泌指数(HOMA-B)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(ISI)。对照组无需进行 HbA1c、HOMA-B、HOMA-IR 和 ISI 检测。

1.5 统计学分析

数据分析以 IBM SPSS 19.0 软件包分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 F 检验;计数资料采用 χ^2 检验。对 HOMA-B、HOMA-IR 和 ISI 等均先进行对数变换后以正态分布资料分析。

2 结果

2.1 治疗前后两组血糖、血脂水平比较

治疗后,两组的 FPG、TC、HDL 指标较治疗前均显著下降($P < 0.05$);治疗后,治疗组的 TG、TC、HDL 和 LDL 指标与对照组比较显著改善,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组的 FPG 低于对照组,但差异并无统计学意义。见表 1。

2.2 治疗前后两组卡尼汀群比较

治疗后,两组的 ALC 水平较治疗前均显著改善且差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗

组的 LC 较治疗前明显提高 ($P<0.05$), 与对照组治疗后比较也显著提高, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组 HbA1c 和胰岛 β 细胞功能比较

治疗后, 两组的 HOMA-B、HOMA-IR、FINS、

1hINs/FINS、HbA1c 与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 其中 HOMA-B、HOMA-IR、HbA1c 与对照组比较显著改善 ($P<0.05$); 治疗组的 FINS 低于对照组, 但差异并无统计学意义。ISI 治疗前后及两组间差异均无统计学意义。见表 3。

表 1 治疗前后两组血糖、血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 1 Comparison on indicators of blood sugar and blood lipid between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

组别	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TP/(mmol·L ⁻¹)	HDL/(mmol·L ⁻¹)	LDL/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	8.03±3.25	1.82±0.54	4.79±1.42	65.23±12.87	1.26±0.53	4.02±0.76
	治疗后	6.77±2.19*	1.78±1.27	4.51±1.03*	65.33±12.64	1.31±0.91*	4.05±1.01
治疗	治疗前	8.09±2.15	1.79±0.32	4.82±2.98	66.32±28.67	1.27±0.43	3.93±2.12
	治疗后	6.67±3.15*	1.49±1.07*▲	4.32±0.76*▲	67.54±10.34	1.52±1.02*▲	3.51±1.10*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 2 治疗前后两组卡尼汀群比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 2 Comparison on carnitine group between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

组别	左卡尼汀/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		ALC/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		PLC/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	34.65±21.64	35.36±12.53	2.78±1.21	2.85±1.33*	0.65±0.11	0.66±0.21
治疗	35.86±20.54	39.43±17.43*▲	2.75±0.65	2.88±1.03*	0.64±0.12	0.67±0.25

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 治疗前后两组 HbA1c 和胰岛 β 细胞功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

Table 3 Comparison on HbA1c and β -cell function of insulin between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=80$)

组别	观察时间	lnHOMA-B	lnHOMA-IR	lnISI	FINS/(mIU·L ⁻¹)	1hINs/FINS	HbA1c/%
对照	治疗前	2.64±0.69	5.53±1.17	-4.56±0.21	7.58±3.24	1.58±0.54	8.93±2.51
	治疗后	2.98±1.36*	3.15±1.22*	-3.99±1.25	5.36±4.12*	2.29±1.02*	7.85±3.16*
治疗	治疗前	2.56±0.49	5.42±3.11	-4.21±1.95	7.62±3.58	1.61±0.64	8.79±3.45
	治疗后	3.16±1.32*▲	0.93±1.13*▲	-4.08±2.73	5.66±1.48*	2.84±1.63*	7.81±2.162*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应

两组患者均完成治疗, 未见明显不良反应出现。

3 讨论

糖尿病患者存在能量代谢障碍, 随着疾病的发展, 胰岛 β 细胞功能逐渐减退, 从而导致全身性能量生成障碍, 造成糖尿病心力衰竭、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等并发症, 甚至造成更为严重的后果。作为机体代谢的重要组成成分, 左卡尼汀在糖尿病发病和发展中的作用越来越受到重视。张必瑕等^[5]研究认为, 糖尿病患者的胰岛素活性不足, 导致脂肪、葡萄糖利用异常, 从而出现肝脏脂肪合

成减少, 分解增加, 使血浆及肌肉中的肉碱向肝脏转移, 从而导致血浆中左卡尼汀水平的下降。另外, 在糖尿病患者心肌细胞内发现存在左卡尼汀的缺乏, 这种缺乏可导致脂肪酸氧化障碍, 游离脂肪酸堆积, 长链乙酰肉碱堆积, 从而造成血管内皮的损伤。理论上讲, 补充外源性的左卡尼汀将有助于改善机体代谢功能, 有利于长链乙酰肉碱的转运, 从而减少代谢毒物在体内堆积, 从而发挥治疗效果。但查阅文献发现, 目前多数研究仍集中于左卡尼汀对糖尿病及其并发症的治疗效果, 而极少关注其治疗作用的机制及对胰岛素抵抗的改善作用。

本研究利用外源性左卡尼汀口服溶液对糖尿病患者进行治疗,观察其对血糖、血脂、左卡尼汀群和胰岛素 β 细胞功能的作用。结果发现,糖尿病患者存在血脂量的异常,治疗前后血脂改变较大,尤其是TG、TC、TP、HDL均明显增加,LDL水平降低,说明在糖尿病患者血浆内,有游离脂肪酸的堆积。对左卡尼汀群的分析则发现,治疗后LC和ALC改善明显,在患者体内存在LC水平降低,这与于常红等^[6]研究结果基本一致,提示患者体内的异常能量代谢可导致肉碱消耗增加。于常红等^[6]研究还认为,此种左卡尼汀水平的降低直接与病程具有相关性。而Bain等^[7]则发现,在伴有并发症的糖尿病患者中,左卡尼汀水平更低,这种降低可能与疾病的发展有关,但Xia等^[8]认为此种左卡尼汀的降低可能由于患者人为改变生活习惯,采用低脂和低胆固醇饮食有关。而对患者进行左卡尼汀治疗后发现,与常规治疗相比,左卡尼汀可以明显改善患者血脂水平,并明显提高血浆左卡尼汀水平。而对糖化血红蛋白和胰岛 β 细胞功能的分析发现,治疗组HOMA-B、HOMA-IR与对照组差异具有统计学意义($P<0.05$),说明左卡尼汀可以明显减轻患者的胰岛素抵抗,提高胰岛敏感性。这些证据不但说明胰岛 β 细胞功能与左卡尼汀水平具有相关性,而且证明,外源性补充左卡尼汀有助于改善患者糖代谢水平。Hodge等^[9]研究也支持类似结论,但同时指出,只有足量的外源性左卡尼汀才可以影响血浆左卡尼汀分布水平,改善机体脂代谢,进而改善胰岛功能。

既往研究^[10-11]常用左卡尼汀作为糖尿病合并心衰、心血管疾病、酒精或药物治疗等导致的心脏毒性的辅助治疗。本研究发现,对糖尿病患者进行左卡尼汀辅助治疗后,血浆左卡尼汀和ALC明显改善,患者胰岛素敏感性明显提高,这有利于组织对葡萄糖的摄取和利用,从而发挥较强的治疗效果。本研究还表明糖尿病发病过程中左卡尼汀缺乏的作用,提示糖尿病的致病机制可能不仅是糖代谢紊乱,脂代谢也直接影响糖代谢过程,验证了胰岛素抵抗和左卡尼汀缺乏互为因果的关系,提示从纠正脂代

谢的角度来对糖尿病进行干预,从而为糖尿病的病因学研究和临床治疗提供了思路。

参考文献

- [1] 孙振龙,王晨静,曲海军,等.左卡尼汀口服液对2型糖尿病肾病的治疗作用及体内代谢研究[J].中国药理学通报,2012,28(6):815-818.
- [2] 曹玉,李萍,徐毅君,等.糖尿病及其并发症患者血浆中左卡尼汀及其酰化物的含量分析研究[J].中国药理学通报,2014,30(7):952-956.
- [3] Poorabbas A, Fallah F, Bagdadchi J, et al. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetes women with and without complications [J]. *Eur J Clin Nut*, 2010, 61(7): 892-895.
- [4] 常宝成. 2010版美国糖尿病协会《糖尿病诊疗标准》修订内容解读[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 34(5): 294-295.
- [5] 张必瑕,郭黎莉.左卡尼汀改善非糖尿病维持性血液透析患者胰岛素抵抗[J].中国血液净化,2010,9(2):94-96.
- [6] 于常红,韩彦弢,曹玉,等.左卡尼汀对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞保护作用的实验研究[J].中国药理学通报,2013,29(11):1502-1505.
- [7] Bain M A, Milne R W, Evans A M. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in human [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 46(10): 1163-1170.
- [8] Xia Y, Li Q, Zhong W, et al. L-carnitine ameliorated fatty liver in high-calorie diet/STZ-induced type 2 diabetic mice by improving mitochondrial function [J]. *Diabetol Met Syndr*, 2011, 21(3): 31-38.
- [9] Hodge A M, English D R, Itsiopoulos C, et al. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study [J]. *Nut Met Cardiovasc Dis*, 2011, 21(9): 733-739.
- [10] 王艳,蔡雪,淡雪川,等.左卡尼汀对糖尿病合并心力衰竭老年患者的临床疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2014,13(14):1185-1187.
- [11] Owen L, Sunram-Lea S I. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine and L-carnitine [J]. *Nutrients*, 2011, 3(8): 735-755.