

左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014版)

中国左卡尼汀临床应用专家共识编写组
中华医学会男科学分会

【关键词】左卡尼汀; 男性不育; 专家共识

中图分类号: R698⁺.2 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2015.01.017

左卡尼汀(Levocarnitine)是哺乳动物能量代谢中必需的一种天然存在的物质,临床适应证为防治左卡尼汀缺乏。随着左卡尼汀临床应用及研究的不断深入,其在提高精子活力、改善附睾功能、治疗男性不育方面的疗效和安全性得到了广大临床医生的认可,已经成为目前男性不育治疗领域的常用药物^[1]。2007年中华医学会《男性不育诊治指南》中已明确了左卡尼汀在男性不育治疗中的重要价值^[1],但目前仍存在适应证不明确、使用疗程不当、用药方法不规范等问题。为规范其在男性不育治疗领域中的应用,并使更多的男性不育患者从治疗中受益,中华医学会男科学分会部分临床专家共同研究并制定本共识,旨在为临床医生提供规范的临床用药指导和参考。本共识内容包括左卡尼汀在男性生殖系统中的分布,左卡尼汀在男性生殖中的作用,左卡尼汀的药代动力学,左卡尼汀在男性不育中的临床应用,临床使用方法以及临床安全性六个方面。

1 左卡尼汀在男性生殖系统中的分布

附睾组织、精浆和精子中含有体内最高浓度的游离左卡尼汀,其中附睾是精浆中游离左卡尼汀的主要来源。附睾是精子完全成熟与贮存的场所,附睾中左卡尼汀的浓度直接影响着精子的成熟和代谢过程,与精子运动及受精能力直接相关。从血液中摄取的左卡尼汀由附睾上皮通过一个主动转运机制分泌到管腔中,使人体附睾中含有高浓度的左卡尼汀^[2-3]。附睾中左卡尼汀浓度约是血浆中的2 000倍(血浆中约为40~50 μmol/L)^[2]。

2 左卡尼汀在男性生殖中的作用

2.1 在精子发生、成熟中的作用 精子最终在附睾中获得成熟。当精子从附睾头至附睾尾移行过程中,精子开始具有运动能力,精子鞭毛运动的开始时间与附睾液中蓄积高浓度的游离左卡尼汀时间是平行的^[3-5]。在附睾管腔中,左卡尼汀以主动转运方式通过精子质膜进入精子中,作为精子的能量贮备。精子从附睾头部至尾部运行过程中,在左卡尼汀的参与下,精子膜上脂类总含量逐渐减少,胆固醇、磷脂比率、饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸比率明显升高,通过膜成分和结构的改变,使精子膜保持适当的流动性,这对精子功能尤其是对精卵结合十分重要。精子在附睾运行过程中,其形态结构亦进一步变化,精子的脂质小滴逐渐向末端移动,直到最后完全脱落,此过程主要是通过脂酰卡尼汀转移酶协助完成^[4-6]。

2.2 调节支持细胞功能 在哺乳动物中,共有五种转运载体参与体内左卡尼汀的转运,包括OCTN1、OCTN2、OCTN3、CT2和ATB⁺^[3,7]。在支持细胞基底外侧膜进行的左卡尼汀摄取是通过OCTN2介导的,为左卡尼汀从全身循环通过血-睾屏障进入睾丸的第一步^[7]。左卡尼汀可调节支持细胞脂肪、糖及蛋白质的代谢。体外研究证实,左卡尼汀可刺激支持细胞摄取、利用葡萄糖,明显增加乳酸脱氢酶活性和己糖运输,显著提高生殖细胞成熟所需要的重要能量底物——丙酮酸盐和乳酸盐的分泌,直接影响睾丸精子的成熟。同时,左卡尼汀还可影响支持细胞蛋白质的合成,以及葡萄糖转运蛋白1(GLUT-1)

和胰岛素样生长因子结合蛋白4 (IGFBP-4)等特殊蛋白的表达^[8-9]。

2.3 维护精子正常生理功能 精液中过多的活性氧(ROS)与精子活力降低、精子DNA损伤、精卵融合和受精能力下降等有关。精液ROS与精子功能缺陷呈正相关性,而自然妊娠率与ROS呈负相关性^[10-11]。左卡尼汀作为一种有效的抗氧化物质,可阻止ROS产生及清除ROS,保护精子免遭氧化损伤^[11]。左卡尼汀还可通过调节乙酰CoA/CoA比值发挥线粒体保护剂作用,同时通过去除酰基CoA减少细胞凋亡,调节膜通透性,减少线粒体呼吸链氧化代谢过程中产生过多的ROS,进一步避免ROS介导的细胞凋亡^[10-11]。

3 左卡尼汀的药代动力学

牛玉坚等^[12]发现我国成年男性血浆总左卡尼汀、游离左卡尼汀和乙酰左卡尼汀浓度分别为 (53.1 ± 8.5) 、 (41.2 ± 6.1) 和 (6.2 ± 0.6) $\mu\text{mol/L}$ 。左卡尼汀口服溶液每日2g分两次服用,连续服用4d,最大血药浓度(C_{max})约为80 $\mu\text{mol/L}$,达峰时间(T_{max})是3.3h。左卡尼汀以主动和被动转运形式从肠道吸收,临床治疗剂量2g单次口服,绝对生物利用度为14%~16%,而6g单次口服,生物利用度反而降低至5%^[13-14]。左卡尼汀半衰期个体差异较大,为2~15h不等,平均为6h。由于其在某些个体中半衰期较短,少量多次给药较一次给药更有效。

4 左卡尼汀在男性不育中的临床应用

据WHO调查,15%的育龄夫妇存在着不育的问题,而发展中国家的某些地区可高达30%,男女双方原因各占50%。我国男性的精液质量正以每年1%的速度下降,精子数量降幅达40%以上^[1];同时在30%~40%的特发性男性不育患者中存在与精子功能异常相关的少弱畸形精子症^[15]。

4.1 少弱精子症 少弱精子症是男性不育治疗中一个相对棘手的问题。各种导致精子活力低下的因素均可能导致不育。当排除了明显的细胞外因素(如感染、精索静脉曲张)后,代谢能量缺乏可能是引起弱精子症的最合理的重要因素。左卡尼汀能够为精子提供可利用的能量,在精子能量代谢中起着关键性作用。精浆中游离左卡尼汀水平与精子浓度、活动率、活力呈正相关^[16]。目前已有大量针对左卡尼汀在治疗少弱精子症方面的临床疗效系统性评价研究。薛瑜等^[17]、易湛苗等^[18]、牛玉森^[19]、Zhou

等^[20]通过Meta分析均发现:左卡尼汀治疗3~6个月后可显著提高临床妊娠率;易湛苗等^[18]发现左卡尼汀可提高精子活动率及前向运动精子百分率,且推荐强度为IIa级;牛玉森^[19]发现左卡尼汀还可明显增加精子浓度;Zhou等^[20]表明单用左卡尼汀或乙酰左卡尼汀与合用两者治疗相比,在妊娠率和精子参数方面均无统计学差异。

4.2 畸形精子症 过多ROS常常是导致精子畸形的直接因素,而左卡尼汀作为一种有效的抗氧化物质,在畸形精子症治疗中具有一定疗效。Khademi等^[21]研究发现,左卡尼汀能有效提高精子活动率、a级精子及正常形态精子百分率,尤其在非吸烟患者中,正常形态精子百分率的改变更为明显。Cavallini等^[22]研究发现,左卡尼汀和Cinnoxicam(一种非甾体类消炎药)联用能够降低非整倍体精子比例,改善精子形态和卵细胞胞质内单精子注射(ICSI)的结局(包括生化妊娠、临床妊娠和活产率)。目前关于左卡尼汀对精子形态学的研究报道有限,其对精子形态的具体作用机制仍有待进一步研究。

4.3 精子DNA结构与功能异常所致不育 1979年Jones等^[23]首先提出人类精子对氧化应激特别敏感,并推测其可能与男性不育相关,即精子暴露于过量的ROS环境中可造成其细胞质膜中多聚不饱和脂肪酸的过氧化,从而引起多聚不饱和脂肪酸中双键的破坏。精子线粒体结构改变、精子线粒体DNA的突变均可影响精子受精过程中的能量供给,可导致男性不育。Abad等^[24]研究发现,左卡尼汀能显著改善精子DNA完整性,联合维生素C/E等抗氧化剂治疗后不仅能提高精子活力和正常形态精子比例,改善基础的DNA损伤,而且有助于维持DNA的完整性。男性不育患者的精子细胞质内存在高发的线粒体DNA碎片化,其发生机制尚不完全清楚。但目前研究表明主要与精子发生过程中遭受有害刺激因素后而引发的氧化应激有关,另外还与精子发生过程中染色体的异常组装、精子的异常凋亡有关。左卡尼汀作为一种有效的抗氧化物质,可保护精子细胞免遭氧化损伤,加强DNA的修复,增加对精子的保护作用,其对DNA损伤的具体修复作用机制仍待进一步研究。

4.4 精索静脉曲张所致不育 1880年Barfield首先阐述了精索静脉曲张可导致不育,且多见于青年男性。在男性不育患者中,因精索静脉曲张引起不育者占21%~42%^[25]。精索静脉曲张伴发精液质量改变者高达54.8%,主要表现为精子数量减少、活力下降和畸形精子的增多^[26]。目前研究表明,不

管是瓣膜功能不全造成精索静脉曲张扩张、局部淤血、肿胀、缺氧, 还是肾及肾上腺代谢产物的返流, 以及阴囊内温度的变化, 都与男性生精环境中氧化与抗氧化失衡有关, 出现的氧化应激状态是精索静脉曲张引起男性不育最重要的病理生理改变。左卡尼汀可通过对三羧酸循环的作用, 恢复 ROS 的生理性浓度, 清除过多的 ROS, 并拮抗 ROS 对各级生殖细胞的损害, 减少生精细胞凋亡, 提高生殖细胞对缺氧的耐受, 并增加前列腺素 E₂ 浓度, 提高精子数量^[27]。左卡尼汀同时能够增加精子的能量供应, 提高精子的活力, 以改善精子的营养状况。

4.5 生殖道炎症所致不育 前列腺-精囊-附睾炎患者常导致精子功能障碍及 ROS 产生过多^[28]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 作为一种重要的炎性细胞因子, 左卡尼汀可降低 TNF- α 水平, 减少其对细胞和组织的损伤。同时左卡尼汀能够改善附睾微环境, 使附睾中氧化-抗氧化状态再次达到平衡, 避免了附睾和射出精液中精子的过氧化损伤, 并降低 ROS 水平, 减少其对细胞和组织的损伤。

4.6 辅助生殖技术(ART)中的应用 早期使用抗氧化剂治疗能够提高最终 ART 的结局。对于严重少弱精子症患者, 拟行 ICSI 技术治疗前, 短期应用左卡尼汀治疗, 可有效提高患者的精子质量^[29]。在 ICSI 操作中, 通过附睾或睾丸获取的精子通常未完全成熟, 左卡尼汀能提高附睾内精子活动力和质量, 为经皮附睾精子抽吸术(PESA)-ICSI 提供更多可供使用的优质精子而获得优质胚胎数及优质胚胎率, 提高有效胚胎数, 为最终获得良好的妊娠结局奠定基础^[30]。在体外受精(IVF)操作过程中, 精子体外处理去除精浆时, 精浆中所含的许多重要抗氧化物质也随之去除, 而且离心过程中产生的过多 ROS 也使精子受到氧化应激的影响, 体外加入左卡尼汀可增强精子活力, 明显减少精子离心过程中所受的氧化应激损伤, 保护精子功能, 提高人工授精的成功率^[31]。

5 左卡尼汀在男性不育中的临床使用方法

左卡尼汀口服溶液: 每次 10 ml (含左卡尼汀 1 g), 一日 2~3 次, 3 个月为 1 个疗程, 建议使用 3~6 个月; 左卡尼汀片: 每次 3 片(330 mg/片), 一日 2~3 次, 3 个月为 1 个疗程, 建议使用 3~6 个月。

6 左卡尼汀临床安全性

人体对左卡尼汀具有较好的耐受性, 口服左卡尼汀的主要不良反应为轻微胃肠反应, 包括短暂的

恶心、呕吐、口干和腹泻。

7 小结

左卡尼汀在精子的发生、成熟及受精方面起着重要的作用, 在男性不育等领域发挥着重要治疗作用, 其良好的临床疗效与安全性, 应当引起临床工作者更多的关注和研究。

编写组成员

- 顾 问: 朱积川(北京大学人民医院)
黄宇烽(南京军区南京总医院)
- 组 长: 姜 辉(北京大学第三医院)
- 副 组 长: 邓春华(中山大学附属第一医院)
商学军(南京军区南京总医院)
吴 斌(中国医科大学附属盛京医院)
- 组 员: (按拼音排序, 排名不分先后)
戴继灿(上海交通大学附属仁济医院)
冯 亮(南昌大学第一附属医院)
洪 锴(北京大学第三医院)
姜 涛(大连医科大学附属第一医院)
吕伯东(浙江中医药大学附属第二医院)
王洪亮(吉林大学第一医院)
玄绪军(山东大学附属生殖医院)
张春影(哈尔滨医科大学附属第二医院)
周辉良(福建医科大学附属第一医院)

参考文献

- [1] 中华医学会. 男科疾病诊治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] Ahmed SD, Karira KA, Jagdeh, *et al.* Role of L-carnitine in male infertility. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61(8): 732-736.
- [3] Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online*, 2004, 8(4): 376-384.
- [4] Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, *et al.* Metabolism and action of L-carnitine: Its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*, 1992, 64(2): 187-196.
- [5] 熊承良, 商学军, 刘继红, 等主编. 人类精子学. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 41.
- [6] 商学军, 王修来, 黄宇烽. 肉碱与男性生殖. *中华男科学杂志*, 2006, 12(8): 726-729.
- [7] Rodríguez CM, Labus JC, Hinton BT. Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, is differentially expressed in the adult rat epididymis. *Biol Reprod*, 2002, 67(1): 314-319.
- [8] Caviglia D, Scarabelli L, Palmero S. Effects of carnitines on rat Sertoli cell protein metabolism. *Horm Metab Res*, 2004, 36(4): 221-225.
- [9] Grover A, Sairam MR, Smith CE, *et al.* Structural and functional modifications of Sertoli cells in the testis of adult follicle-stimulating hormone receptor knockout mice. *Biol Reprod*, 2004, 71

- (1): 117-129.
- [10] 龚东明,白双勇,李 铮. 左旋肉碱治疗男子不育症研究进展. 生殖与避孕,2007,27(2): 141-144.
- [11] Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczner J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cent European J Urol,2013,66(1): 60-67.
- [12] 牛玉坚,蒋朱明,舒 红,等. 健康成年人血浆肉毒碱水平和日尿肉毒碱排出量测定. 中国医学科学院学报,2002,24(2): 185-187.
- [13] Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. Clin Pharmacokinet,2003,42(11): 941-967.
- [14] Reuter SE, Evans AM. carnitine and acylcarnitines: Pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. Clin Pharmacokinet,2012,51(9): 553-572.
- [15] Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on male infertility: The 2012 update. Eur Urol,2012,62(2): 324-332.
- [16] 柳建明,姜 辉,洪 锴,等. 男性不育患者精浆中游离睾酮、游离左旋肉碱水平与精液参数的相关性分析. 第二军医大学学报,2010,31(7): 767-769.
- [17] 薛 瑜,张雁钢,王 莉,等. 肉碱治疗原发性弱精症疗效和安全性的系统评价. 中国循证医学杂志,2009,9(3): 337-345.
- [18] 易湛苗,董淑杰,翟所迪,等. 左卡尼汀及其衍生物临床应用的循证证据及评价. 中国药物应用与监测,2013,10(2): 71-74.
- [19] 牛玉森. 左旋肉碱治疗男性不育症有效性的 Meta 分析. 兰州大学学报(医学版),2014,40(2): 41-46.
- [20] Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetylcarnitine in nutrition treatment for male infertility: A systematic review. Asia Pac J Clin Nutr,2007,16(Suppl 1): 383-390.
- [21] Khademi A, Alleyassin A, Safdarian L, et al. The effects of L-carnitine on sperm parameters in smoker and non-smoker patients with idiopathic sperm abnormalities. J Assist Reprod Genet, 2005,22(11-12): 395-399.
- [22] Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, et al. Cinnocicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele associated oligoasthenoteratospermia. J Androl,2004,25(5): 761-770.
- [23] Jones R, Mann T, Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma. Fertil Steril,1979,31(5): 531-537.
- [24] Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J, et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. Andrologia,2013,45(3): 211-216.
- [25] 侯文彬. 精索静脉曲张与男性不育. 中国医学工程,2014,22(2): 195-196.
- [26] Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. Hum Reprod Update,2001,7(1): 59-64.
- [27] Kass EJ. Adolescent varicocele. Pediatr Clin North Am,2001,48(6): 1559-1569.
- [28] Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. Hum Reprod,2000,15(12): 2536-2544.
- [29] 吴正沐,陆 湘,王永卫,等. 短期应用左卡尼汀在卵细胞胞质内单精子注射治疗少弱精子症中的作用. 中华男科学杂志,2012,18(3): 253-256.
- [30] 卢少明,李 晓,张浩波,等. 左旋肉碱在经皮附睾穿刺取精-卵细胞胞质内单精子注射治疗中的应用. 中华男科学杂志,2010,16(10): 919-921.
- [31] 石明华,李慕军,江 莉,等. 抗氧化剂保护少弱精子离心过程氧化应激损伤的实验研究. 中国性科学,2014,23(1): 9-11.

(收稿日期: 2014-11-20; 接受日期: 2014-12-08)

(本文编辑: 陆金春)

作者·读者·编者

《中华男科学杂志》再次入选“2014 中国国际影响力优秀学术期刊”

由于 SCI 数据库偏重于英文期刊,那些在国际上表现优于 SCI 的很多中文期刊并未纳入该数据库,继而在国内一些高校和科研机构现行的科研评价中受到歧视。为全面客观评价我国学术期刊的国际地位,中国学术文献国际评价研究中心等机构通过统计和遴选,揭示一批已经具有相当国际影响力的品牌期刊,为我国的学术期刊争取公平、公正的待遇提供客观真实的依据。近日该评价中心发布了 2014 中国最具国际影响力学术期刊和中国国际影响力优秀学术期刊(自然科学、工程技术与人文社会科学各 175 种)。《中华男科学杂志》在继 2013 年后,又榜上有名。

本刊编辑部