

· 共识与指南 ·

左卡尼汀在男科疾病中临床应用 中国专家共识*

(附录:精浆或血清肉碱检测方法)

《左卡尼汀在男科疾病中临床应用中国专家共识》编写组^{***}

摘要 左卡尼汀(LC)在精子成熟和能量代谢中发挥着至关重要的作用,具有提高精子质量、保护精子 DNA 完整性、促进精卵结合等功能。《左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014 版)》《男性不育诊治指南(2022 版)》等指南共识已明确了 LC 在男性不育中的重要临床价值,并对其规范性应用给予了一些建议。随着对 LC 生理作用研究的深入,发现其具有改善线粒体功能和能量代谢、抗氧化和抗凋亡、神经再生与营养及神经递质调节和基因表达的调控等多方面的作用;同时多项临床研究证明,除男性不育之外,LC 在阴茎硬结症、迟发性性腺功能减退以及勃起功能障碍等其他多种男科疾病治疗中也发挥作用。为进一步规范 LC 在各类男科疾病中的临床应用,特制定本共识,详述 LC 的人体分布、基本生理作用以及在各类男科疾病中的药理作用、临床研究进展及规范化用药,以期为临床用药提供指导和参考。

关键词 左卡尼汀; 专家共识; 临床应用; 男科疾病

doi: 10.3969/j.issn.1008-0848.2024.01.001

中图分类号 R453; R698⁺.2

The Chinese Experts' Consensus on the Clinical Application of L-carnitine in andrological diseases*

(Appendix: Method for detecting carnitine in seminal plasma or serum)

Compiling Group of Chinese Experts' Consensus on the Clinical Application of L-carnitine in andrological diseases^{***}

^{**} Corresponding author: Dai Jican. E-mail: 15021521889djc@sina.com.cn

Abstract Objective L-carnitine plays a crucial role in sperm maturation and energy metabolism, exerting multiple functions such as improving sperm quality, maintaining sperm DNA integrity, and facilitating sperm-egg binding. Guidelines and consensus, including the Expert Consensus on the Clinical Application of L-carnitine in Male Infertility (2014 Edition) and the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Male Infertility (2022

* 基金项目:中华国际医学交流基金会(Z-2018-31-2206)

[#] 执笔作者(以姓氏笔画为序):王先进(上海交通大学医学院附属瑞金医院(北院)泌尿外科 邮编 201801)、王涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科 邮编 430030)、王彬(北京中医药大学东直门医院男科 邮编 100700)、王璟琦(山西医科大学第二医院泌尿外科 邮编 030001)、仇晓春(上海交通大学医学院图书馆 邮编 200025)、冯雨明(东部战区总医院生殖医学科 邮编 210002)、吕伯东(浙江大学医学院附属第二医院 邮编 310000)、刘贤奎(中国医科大学附属第一医院泌尿外科 邮编 110001)、江专新(昆明医科大学第二附属医院男科 邮编 650101)、杨竣(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科 邮编 430030)、杨槐(南部战区总医院泌尿外科 邮编 510010)、邹志川(东部战区总医院生殖医学科 邮编 210002)、张贤生(安徽医科大学第一附属医院泌尿外科 邮编 230022)、张欣宗(广东省生殖医院 邮编 510060)、张培海(成都中医药大学附属医院男科 邮编 610072)、陆金春(东南大学附属中大医院生殖医学中心 邮编 210037)、柳良仁(四川大学华西医院泌尿外科 邮编 610041)、姚兵(东部战区总医院生殖医学科 邮编 210002)、董业浩(山东济宁医学院附属医院生殖中心 邮编 272007)、傅强(山东第一医科大学附属省立医院泌尿外科 邮编 250021)、滕晓明(同济大学附属妇产科医院 邮编 201204)、薛波新(苏州大学附属第二医院泌尿外科 邮编 215004)、戴继灿(上海交通大学医学院附属仁济医院(西院)男科 邮编 200001)

^{**} 通信作者:戴继灿, E-mail: 15021521889djc@sina.com.cn

Edition), have clarified the clinical value of L-carnitine in the treatment of male infertility and provided recommendations on its standardized application. With further study on the physiological effects of L-carnitine, it has been found that L-carnitine exerts multifaceted effects such as improving mitochondrial function and energy metabolism, possessing the ability of anti-oxidation and anti-apoptosis, promoting nerve regeneration and nutrition and neurotransmitter regulation, as well as facilitating gene expression regulation. Meanwhile, several clinical studies have demonstrated that in addition to male infertility, L-carnitine also plays a role in the treatment of many other andrological diseases, including Peyronie's disease, late-onset hypogonadism, and erectile dysfunction. This consensus is hereby developed to further clarify the clinical application of L-carnitine in various andrological diseases, giving detailed information on the distribution of L-carnitine in the human body, its basic physiological effects as well as its pharmacological effects, clinical research progress, and standardized medication in various andrological diseases to ultimately provide guidance and reference for clinical medication.

Key words L-carnitine; expert consensus; clinical application; andrological disease

左卡尼汀(L-carnitine, LC), 又被称为左旋肉碱、肉碱和维生素 BT, 广泛存在于人体, 是人体能量代谢中必需的天然物质^[1]。人体内 25% 的 LC 为自身合成, 其余通过日常饮食获取。在肉类、动物内脏、牛奶和乳清中, LC 含量丰富, 多数植物 LC 含量极低^[2]。小肠是人体从食物摄取 LC 的主要场所^[1]。

LC 与机体的能量代谢密切相关。LC 在人体的主要功能是促进脂类代谢, 它可将长链脂肪酸从细胞质转移到线粒体内, 并进行三羧酸循环反应和脂肪酸的 β 氧化, 为细胞提供能量^[3,4]。LC 是肌肉细胞, 尤其是心肌细胞的主要能量来源, 脑、肾等组织亦以 LC 作为能量来源^[3,4]。

LC 具有氧化中等长链脂肪酸、抗氧化应激、防止脂肪酸积累、抗炎症、抗凋亡等作用, 临床上常用于心、脑、血管及肾脏等器官疾病的治疗。研究发现, LC 在精子成熟和能量代谢中发挥至关重要的作用, 具有保护精子、促进精卵结合及抗凋亡等功能, 对于男性生殖相关疾病改善具有一定作用^[5]。近年来, 随着 LC 应用于男科疾病治疗的临床证据逐步积累, 迫切需要建立临床应用规范, 对其在男科领域应用的适应证、用法、用量等予以指导。

一、LC 在人体内的作用

(一) LC 在人体中的分布和存在形式

人体中 LC 主要分布在肌肉与附睾, 而肝、肾等器官分布极少。LC 在肌肉中的浓度是血液中的 20 ~ 50 倍, 在附睾中的浓度是血液中的 2 000 倍^[4,5]。在肌肉与附睾组织中, 大约 98% 的 LC 分布于细胞内, 极少在细胞外液。

LC 通常以游离形式存在, 少数以酰化形式存在, 通过肾脏的主动再吸收机制维持体内 LC 浓度稳定。LC

主要的酰化形式是乙酰 LC 及丙酰 LC。与 LC 相比, 乙酰 LC 能够更好地通过血脑屏障, 促进大脑能量产生。丙酰 LC 在水解为乙酰 LC 和 LC 前, 可直接被细胞利用, 为缺血组织提供能量。

(二) LC 的基本生理作用

1. 促进脂类代谢

LC 在人体内的主要功能为促进脂类代谢, 它可作为载体, 将过量摄取的脂肪酸转移至细胞膜内氧化代谢, 为细胞提供能量^[6]。同时将乙酰化 CoA (Acetyl Coenzyme A, Ac-CoA) 从线粒体内转运到线粒体膜外, 使 Ac-CoA 合成脂肪酸和胆固醇, 调节线粒体内 Ac-CoA/CoA 的比例, 帮助人体的正常能量代谢。

2. 抗氧化应激

氧化应激是机体内氧化和抗氧化功能紊乱引起细胞损伤的一种状态, 其主要原因为活性氧 (reactive oxygen specie, ROS)、活性氮 (RNS) 等自由基增多。正常情况下, 自由基可维持机体细胞正常的生理功能, 但增多可以过度氧化细胞内组分, 导致疾病的发生。心脏、肾脏、脑部、睾丸等器官均易于发生氧化应激损伤, 导致自由基生成过多, 造成器官的损伤。LC 可减少自由基产生, 抑制脂质过氧化反应, 减少其毒性损害^[6,7], 对氧自由基造成的损伤具有较好的预防效果。

3. 抗微炎症状态

微炎症状态是指没有局部或全身急性感染临床征象, 但是存在低水平炎症状态, 主要表现为血清炎症因子水平升高。微炎症状态时, 致炎因子激活免疫系统, 诱导炎性细胞大量合成并释放促炎性因子, 诱导体内炎性反应。多项研究表明, 慢性心脏疾病、肾脏疾病均普遍存在微炎症状态。LC 可抑制单核细胞活化及促炎性因子产生, 从而抑制微炎症状态的急性时相

反应^[6-7]。

4. 抗凋亡

研究发现 LC 可通过抑制阿尔兹海默症、缺血性脑病患者脑组织 caspase3、Bax 蛋白的表达,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,阻滞细胞凋亡的级联反应,从而起到保护脑组织的作用^[6]。

此外,LC 及其衍生物还被证实有镇痛^[8]、调节神经递质^[9-11]、营养和保护神经^[12]、促进神经再生^[13]等作用。

(三) 药代动力学

男性血浆中游离 LC、乙酰 LC 及总 LC 水平分别为 (46.6 ± 8.22) 、 (7.00 ± 1.97) 、 (52.5 ± 8.79) $\mu\text{mol/L}$,女性血浆中 LC 水平普遍低于男性,年龄对 LC 影响较小^[14]。

LC 可通过口服或静脉给药,其半衰期为 2 ~ 15 h。单次服用临床治疗剂量 2 g LC 时, T_{\max} 为 3 ~ 5 h,绝对生物利用度为 14% ~ 16%,而 6 g 剂量的生物利用度降低至 5%。由于 2 g 和 6 g LC 治疗给药时受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)比较接近(300 vs 313 $\text{mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$),意味着当剂量达到 2 g 时,LC 的肠道吸收完全饱和^[3,15],即为临床运用中单次最大的有效剂量。

二、LC 在男性不育中的临床应用

(一) 流行病学

目前男性不育症的确切数据尚不完善,从现有的研究结果来看,人类生殖能力呈下降趋势,根据 WHO 统计,大约 8% ~ 12% 的育龄夫妇受到不育不孕的困扰,其中男性因素约占 50%。一项纳入 32 万余例的系统评价显示,1981 年至 2019 年,中国健康男性的精子浓度(SC)和精子总数(TSC)呈明显下降趋势,吸烟、饮酒和环境污染等因素是损害男性生殖健康的重要原因^[16]。2020 年中华医学会生殖医学分会(CSRM)收集 2008—2018 年中国 7 家精子库 8 989 例捐精志愿者的基本情况及精液参数,分析显示精液体积、精子总数、前向运动精子百分率、正常形态精子百分率均呈下降趋势^[17]。不育患者最常见的临床表现为精液参数异常,其中少精子症、弱精子症最多见^[18]。

(二) 药理机制

大量的动物实验和临床研究证实了 LC 对于维持精子质量和功能的重要作用。研究表明,精子功能与精浆 LC 水平呈正相关^[19]。LC 对促进精子成熟、维持精子能量代谢和保护精子免受氧化应激损伤有重要作用,其对于特发性少弱畸形精子症患者最主要的作用

在于改善精子活力和形态^[20]。

1. 促进精子成熟

Sertoli 细胞即支持细胞在生精过程中具有重要作用,LC 可通过刺激 Sertoli 细胞摄取葡萄糖,间接促进睾丸精子成熟。向 Sertoli 细胞培养物中添加 LC 会引起丙酮酸和乳酸盐分泌显著增加,这两者是生殖细胞成熟的必需能量底物^[5]。脂肪酸代谢在精子发生过程中具有重要意义,脂肪酸代谢紊乱会影响精子发生^[21],而精浆中的 LC 含量与精子的脂肪酸正常代谢有关^[19],LC 能够调节与脂肪酸代谢有关的离子通道的功能,尤其是多不饱和脂肪酸^[22]。此外,LC 可以有效改善精子的顶体酶活性,且对弱精子症患者的效果更明显^[23]。精子获能主要发生在附睾,附睾中的 LC 主要通过上皮细胞主动转运而来,浓度从附睾头部向尾部逐渐增加,在附睾管腔中为精子提供运动能量,研究显示前向精子运动的启动与精浆游离 LC 浓度的大量增加相关^[24]。

2. 保护精子免受氧化应激损伤

大量研究表明,高氧化应激状态会导致精子功能障碍和男性不育。高达 80% 的不育男性可能与氧化应激的破坏性影响有关^[25]。不育男性精子中的 ROS 水平明显高于健康对照组^[26]。高氧化应激会干扰精子顶体反应、获能和运动,并可能导致精子 DNA 损伤,影响精子的受精潜力^[27-28]。有研究表明,LC 可通过硫氧化还原蛋白(thioredoxin 2, Trx 2)及硫氧化还原蛋白还原酶(thioredoxin reductase 1, TrxR 1)的介导,实现对氧化应激所致的精子损伤的保护作用^[25]。LC 还可以增加超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及谷胱甘肽的水平,发挥调节氧化应激反应的作用^[29]。

3. 抗生殖细胞凋亡

目前 LC 对于精子凋亡的影响尚缺乏人体研究数据,多数研究集中在动物模型上。有研究表明,糖尿病小鼠睾丸中生殖细胞凋亡增加,而 LC 可以减少其生殖细胞的凋亡,并改善附睾内精子参数^[30]。LC 抑制生殖细胞凋亡的机制可能是:(1)抑制各种原因导致的 Fas-Fas 配体和 Caspase-3、7、8 介导的程序性细胞死亡^[31];(2)通过血小板源性生长因子/过氧化物酶体增殖物激活受体- γ /丝裂原活化蛋白激酶通路消除病理因素所致的细胞损伤和凋亡^[32]。

4. 保护精子 DNA 结构

LC 具有清除自由基活性、清除超氧阴离子并抑制脂质过氧化的作用,保护精子 DNA 免受氧化应激损伤^[33-34]。精液中 LC 含量减少与 DNA 碎片增加有关,

将 LC 恢复至正常水平,可显著减少 DNA 损伤^[28]。动物研究显示,LC 可以减少 DNA 损伤并提高小鼠胚胎的体外囊胚发育率。Abad 等在人群中进行的一项临床试验同样显示,LC 能显著改善弱、畸形精子症患者精子 DNA 的完整性,降低精子 DNA 碎片率^[35]。

(三) LC 在男性不育的临床应用

1. 治疗特发性少、弱、畸形精子症

少、弱、畸形精子症病因复杂,其中 30% ~ 40% 无法明确其病因和发病机制,被称为特发性少、弱、畸形精子症^[36]。LC 可以增加特发性少、弱、畸形精子症患者的精液量、前向运动精子百分率、前向运动精子总数,增加配偶的自然妊娠率^[37-39]。

2. 治疗精索静脉曲张合并男性不育

许多研究证据表明,精索静脉曲张 (Varicocele, VC) 会降低男性精液质量,影响其生育能力^[40]。VC 也可导致睾丸功能逐渐减退,甚至导致睾丸萎缩,约 4.3% 至 13.3% 的患者可出现严重少精子症或无精子症^[41]。精液中 LC 水平与 VC 不育患者的多项精液参数(包括精子活力、浓度和正常形态精子百分率)之间存在正相关^[40,42]。通过补充 LC、乙酰 LC,VC 患者的精子浓度和精子总数显著增加^[43]。口服 LC 与行 VC 结扎术可能对患者精子浓度与活力具有相同的改善效果^[44]。推荐 LC 作为轻、中度 VC 合并精液质量异常患者的首选或联合治疗方法^[45]。

3. 治疗生殖道炎症合并男性不育

炎症本身与 ROS 和氧化应激相关,因此会影响男性生育力。另外,炎症反应时白细胞释放的促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 α 、IL-6 或 IL-8,通过促进吞噬和凋亡导致精子不成熟或成熟异常,降低男性生育能力^[46]。LC 可以抑制炎症因子(如 TNF- α 和 IFN- γ)的生成^[47],减少对细胞和组织的损伤。在动物实验中,LC 可缓解大鼠睾丸毒性模型的炎症及氧化应激反应,进而改善细胞自噬^[48]。

4. 用于人类辅助生殖技术 (ART)

精子冷冻保存、解冻是 ART 过程中常用的技术手段,解冻后的精子活力会降低。无论是在冷冻前将精子与 LC 共同孵育,或在人精子培养液中添加 LC 共同冷冻,都可以降低培养液中 ROS 的含量,减少冷冻保存过程中精子活力及 DNA 完整性的受损^[33,49]。加入 LC 的精子在冷冻处理后,其精子线粒体膜电位明显升高,ROS 产物降低,LC 可能是通过这一机制,保护精子质膜,从而改善冷冻后精子活力^[50]。

5. LC 联合中医药治疗男性不育

中医药在男性不育的治疗中有特殊的地位,尤其对于特发性少弱畸形精子症,中医药治疗有着广阔应用前景。LC 与中药、针灸联合应用可以改善不育患者睾丸内分泌功能以及精液量、液化时间、精子浓度、精子存活率和活动力等^[50-52]。

LC 在男性不育方面应用总结及推荐剂量见表 1。

表 1 LC 在男性不育方面应用总结及推荐剂量 (GRADE 系统)

疾病/应用	推荐剂型、剂量	证据级别	推荐级别
特发性少弱畸形精子症	LC 口服溶液: 每次 10 mL (含 LC 1 g), 一日 3 次, 3 个月为 1 个疗程, 建议使用 3 ~ 6 个月, 可联合其他改善精子质量的药物使用。	A	1
精索静脉曲张导致的男性不育症或精子异常	LC 口服溶液: 每次 10 mL (含 LC 1 g), 一日 2 ~ 3 次, 3 个月为 1 个疗程, 建议使用 3 ~ 6 个月, 可联合其他改善精子质量、改善静脉曲张的药物使用	B	1
生殖道炎症所致的精子异常	LC 口服溶液: 每次 10 mL (含 LC 1 g), 一日 3 次, 视具体炎症类型决定疗程, 需联合其他治疗生殖道炎症的药物使用	C	2
精子培养\冷冻保存	5 mmol/L LC	B	2
LC 联合中医药	LC 口服溶液: 每次 10 mL (含 LC 1 g), 一日 2 ~ 3 次, 3 个月为 1 个疗程, 建议使用 3 ~ 6 个月	C	2

注 1: 本共识使用推荐意见分级的评估、制订及评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 方法对证据等级和推荐意见进行分级。为达到透明和简化的目标, GRADE 系统将证据质量分为高 (A)、中 (B)、低 (C)、极低 (D) 4 级, 推荐强度分为强 (1) 和弱 (2)。

注 2: 根据患者病情结合实际临床需求, 亦可考虑采用以下规格的 LC 口服溶液: 每次 10 mL (含 LC 2 g), 一日 1 次作为替代。

三、LC 在阴茎硬结症(佩罗尼氏病)中的临床应用

(一) 疾病概述

佩罗尼氏病(PD)是一种后天获得性结缔组织病,由阴茎海绵体白膜纤维化和钙化的无弹性斑块引起,导致阴茎弯曲、阴茎疼痛和勃起功能障碍^[53-54]。调查显示,该疾病发生率 0.7% 至 9.0%^[55-56]。随着年龄的增加而增加,其中 30 岁~发病率为 1.5%,40 岁~为 3.0%,60 岁~为 4.0%,70 岁以上为 6.5%^[57]。我国发病率约为 5.0%^[58]。

佩罗尼氏病的病因尚未明确,但是目前普遍认为是具有常染色体显性遗传倾向的个体在阴茎勃起状态损伤后或者白膜反复微损伤后发生炎症反应并出现弹性纤维降解和胶原蛋白沉积等修复紊乱的结果^[55-58]。PD 的分子机制是复杂且多方面的,其中心机制为 TGF- β 主导的纤维化^[59]。此外,炎症产生的 ROS 及缺氧所致的血管内皮生长因子均促进了白膜纤维化过程,最终导致斑块形成^[60-62]。佩罗尼氏病的危险因素为糖尿病、高血压、高脂血症、高龄、自身免疫性疾病、慢性前列腺炎、盆腔手术史等,同时 22% 的患者合并有手掌腱膜挛缩症^[63-65]。目前,对于佩罗尼氏病的治疗包括口服药物、体外冲击波治疗、牵引疗法、局部药物注射和手术治疗^[61-69]。

(二) 药理机制

有研究表明,PD 炎症进展和慢性化的决定性因素是由大量且长时间的局部 ROS 和 RNS 造成的强氧化状态^[58]。LC 可通过减少自由基和细胞内钙离子浓度、减轻炎症和缺血引起的细胞损伤等防止成纤维细胞增殖和胶原生成。具体可能通过以下几种途径:一是消耗脂肪酸过氧化和 ROS 代谢产物来减少自由基的产生;二是恢复线粒体膜的磷脂成分;三是减少白三烯、前列腺素和血栓烷的生成;四是增强线粒体中的细胞能量,增加细胞质乙酰辅酶 A 浓度,提高线粒体呼吸和增加单胺氧化酶活性,从而增加组胺的分解代谢;五是通过调节磷脂水平稳定细胞膜流动性;六是减少神经酰胺和胰岛素样生长因子-1 的产生,从而防止细胞死亡和细胞凋亡^[70];七是可能通过神经保护机制和经中枢神经镇痛机制起到镇痛作用^[71-72]。

(三) 临床应用

LC 及其衍生物应用于阴茎硬结症可缓解疼痛、预防进展、减小斑块等,其临床应用有单一用药或与其他药物联合应用。

在单一用药方面,LC 与他莫昔芬比较,结果显示两药均显著减少斑块大小,但 LC 在减轻阴茎疼痛、改善

弯曲角度和抑制疾病进展方面明显优于他莫昔芬,而他莫昔芬引起的不良反应却明显大于 LC^[70]。另一项研究比较乙酰左卡尼汀与他莫西芬针对急性(<6 个月)和慢性(>6 个月)期患者的疗效,结果显示乙酰左卡尼汀在预防疾病进展、缓解疼痛和减少斑块大小方面优于他莫西芬^[61]。

在联合用药方面,国外 AUA、EUA 均不建议将 LC 和维生素 E 联合使用^[61,66,73]。但是有研究表明 LC 联合用药有效,如 Park 等回顾性分析对氨基苯甲酸钾单药治疗和与 LC 联合治疗佩罗尼氏病,发现联合治疗患者依从性较好,有一定的治疗效果^[74]。Cavallini 等的研究表明,与口服他莫西芬联合维拉帕米注射液相比,口服 LC 联合维拉帕米注射液可降低阴茎弯曲度和斑块大小^[75]。

四、LC 在迟发性性腺功能减退(LOH)中的临床应用

(一) 疾病概述

迟发性性腺功能减退(Late onset hypogonadism, LOH)是一种发生于中老年男性,与增龄相关的睾酮缺乏综合征,伴有脑-垂体-睾丸轴(HPG 轴)功能减退,并因此出现多个器官或系统(骨骼、肌肉、脂肪、血液和心血管等)功能(性功能、情绪和认知功能等)异常的临床综合征^[76]。目前对于年龄的界定有一定的争议,国内研究通常将 40 岁以上男性作为研究对象,流行病学提示 LOH 的患病率约为 10%~20%,而国外 LOH 患病率为 16%~30%,该差异可能与国内外的诊断标准不同有关^[76]。目前认为是多种机制损害睾酮的正常分泌和生物活性,根据 HPG 轴的损伤是否可逆,LOH 可以分为功能性和器质性两种类型,根据 HPG 轴的损伤部位,也可以分为原发性因素(睾丸病变)和继发性因素(下丘脑-垂体病变),但往往两种因素可能同时存在,共同作用^[76]。值得注意的是,国内有学者提出,根据睾丸内分泌功能以及下丘脑-垂体-性腺轴的代偿状态进行 LOH 分类,该分类方法对 LOH 治疗具有一定指导作用^[77]。LOH 的诊断主要靠临床症状+睾酮水平的测定,其中勃起功能障碍、性欲减退和晨勃减少是比较特异的症状,而睾酮水平的临界值尚未统一^[78]。

(二) 药理作用

研究表明,老龄化引起的 HPG 轴的受损与 ROS 的增加有关,而 LC 的抗氧化作用被证实对于一些老龄相关的疾病有积极的效果,且安全性高,如同歇性跛行和阿尔茨海默氏症等^[79]。在生理情况下,LC 广泛存在于身体的各种组织细胞中,外源性睾酮补充后,组织内 LC

的浓度增加,这也是睾酮发挥治疗 LOH 效果的可能途径之一。此外,在合并肾功能衰竭需要透析的老龄患者中,常常存在 LC 缺乏的现象,外源性补充 LC 对性功能可能获益^[79-80]。

(三) 临床应用

有研究比较补充睾酮、LC 和安慰剂三种方法治疗 LOH,结果发现 LC 和睾酮均可以改善患者的性功能,但 LC 组在改善夜间勃起和 IIEF 评分上更有优势,而睾酮治疗组存在增加前列腺体积的风险^[81]。

另有研究应用他达拉非分别联合睾酮和 LC 治疗 LOH 伴 ED 的患者,结果发现两组治疗均能有效改善 IIEF 评分及老年男子症状测评表评分,两者间无显著性差异,且无明显不良反应发生^[82]。

根据 LOH 的发病机制、LC 的作用机理以及临床研究的结果,LC 治疗 LOH 有一定效果,可能对于存在睾酮治疗禁忌症或 LC 缺乏的 LOH 更有优势。

五、LC 在勃起功能障碍(ED)中的临床应用

(一) 疾病概述

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是指阴茎无法达到或维持足以成功完成性交的勃起状态^[83]。勃起功能障碍是一种常见疾病,主要影响 40 岁以上的男性,数据显示:40 岁以下男性 ED 的患病率为 1%~10%;在 60~69 岁男性中,这一比例增加到 20%~40%;在 70 岁以上的男性中,ED 患病率甚至高达 50%~100%^[84]。ED 已经被公认为人口老龄化所面临的主要健康问题之一,与多种疾病相关联,如糖尿病、神经损伤、高血压、高脂血症、代谢综合征、抑郁及下尿路症状等。

(二) 药理机制

在糖尿病、高血压等患者中,代谢失调或缺氧所引起的氧化应激导致阴茎海绵体中产生大量 ROS,致使内皮型神经元一氧化氮合酶(eNOS)的解偶联增加,抑制一氧化氮(NO)产生,引起阴茎海绵体血管平滑肌舒张障碍和纤维化,进而诱导 ED 的发生和发展,是目前公认的 ED 发病机制^[85-87]。已有多项动物研究显示,LC 可以通过多种机制改善勃起功能,比如乙酰 LC 可通过调节血脂,抑制动脉粥样硬化大鼠心肌炎性因子的表达以及抗氧化的作用,从而抑制动脉粥样硬化的发生^[88];LC 可减少 ROS、清除自由基、改善氧化应激,减少细胞凋亡来促进勃起和生殖功能^[83];并且乙酰 LC 可上调 ED 小鼠的 nNOS,促进 NO/环磷酸鸟苷(cGMP)通路以及雪旺氏细胞的增殖、迁移,促进神经修复和再生,抑制阴茎海绵体纤维化,以改善阴茎勃起^[89]。此外,其抗氧化机制可以保护下丘脑-垂体-性腺轴的内

分泌机制,对勃起功能也起到保护作用。

(三) 临床应用

LC 应用于 ED 治疗主要是通过联合用药。Giorgio 等对接受保留双侧神经的前列腺切除术后 ED 患者进行前瞻性研究,发现使用乙酰和丙酰 LC 联合西地那非较安慰剂有效恢复手术患者勃起功能,并可提高西地那非在恢复和/或改善保留双侧神经前列腺切除术后性能能力的疗效^[90]。此外,在一项双盲固定剂量研究中,LC 联合西地那非挽救性治疗西地那非单药难治性糖尿病 ED 患者效果优于西地那非^[91]。Mykoniatis 等通过一项荟萃分析比较了 PDE5 抑制剂单药与不同抗氧化剂联合治疗 ED 的效果,其中纳入了 9 项研究,分析结果显示 PDE5 抑制剂和抗氧化剂的联合治疗可以改善 ED,且不会增加不良事件的风险^[92]。

因此,对于 ED 的治疗,特别是难治性 ED,在应用 PDE5 抑制剂基础上联合抗氧化剂 LC 能够显著改善勃起功能,值得在临床推广应用。

六、LC 服用方法及应用安全性

LC 有口服制剂(10 mL,含 1g LC)、片剂(330 mg/片)和注射剂(5 mL,含 1g 或 2g LC)^[3]。临床上用于男性疾病治疗时,以口服制剂和片剂为主。常用剂量和疗程为:LC 口服溶液每次 1g,一日 2~3 次,3 个月为 1 个疗程,建议 1~2 个疗程;LC 片每次 3 片,一日 2~3 次,3 个月为 1 个疗程,建议 1~2 个疗程。餐间或餐后服用最佳,可单独服用,也可溶于其他饮品或液态食物中服用^[93]。建议治疗前检测精浆肉碱水平,以明确患者是否缺乏以及缺乏程度;治疗期间,每周或每月检测精浆肉碱水平或监测血浆 LC 浓度,可以评估药物治疗效果或调整治疗剂量。

临床给药的剂量需合适,其不良反应相对较少,可能包括恶心、呕吐和腹泻^[72,94]。目前尚未有 LC 单独使用/和其他治疗男性生殖相关疾病药物联用导致严重不良反应的报道,亦无过量服用 LC 引起毒性的报道。但对 LC 过敏者应慎用^[38]。

口服 LC 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^[95-96]。可通过减少 LC 单次剂量或增加服药次数加以改善^[97]。

治疗合并用胰岛素或口服降糖药物治疗的糖尿病患者时,服用 LC 可能引起低血糖现象;LC 与华法林、双香豆素联合使用可能会增加出血风险;正在应用丙戊酸治疗的患者需适当增加 LC 的用量;LC 可诱发癫痫发作或使癫痫加重;在接受 LC 治疗的尿毒症患者中,可能会出现轻度肌无力。

七、展望

随着有关 LC 基础研究的深入,其在临床领域应用也日益广泛,但有关 LC 基础研究和临床应用中存在的问题也应引起我们重视。

在男性不育治疗方面,使用 LC 单药治疗男性不育症,能显著提高患者的精液量、精子活动率^[98-99,95];而在提高精子数量、前向运动精子百分率、妊娠率方面,其疗效优势还有待于进一步验证。LC 对男性生育能力的保护机制,更多集中在抗氧化以及能量代谢等方面^[5,29,100-101],其具体作用机制、环节以及对生育最终结局的影响仍有待于进一步研究。作用机制的研究将推动 LC 的精准应用,尤其推动在一些特殊人群生育力保护中的应用:例如接受治疗的肿瘤患者、电焊工、高原工作者等。此外,开展 LC 观察终点一致、长疗程(一年及以上)治疗不育症的多中心、大样本量的真实世界研究,将有助于进一步明确 LC 对于不同类型不育人群的疗效,也有助于推动进一步开展相关机制研究。

在性功能障碍方面,有研究显示 LC 具有保护血管内皮细胞功能和保护神经的功能,可用于糖尿病神经病变(DPN)的治疗^[102]。DPN 常规治疗药物包括甲钴胺、硫辛酸、依帕司他等,由于 LC 和上述药物间存在作用机制的差异,临床上治疗 DPN 可以考虑 LC 单独或联合用药,未来在探讨 LC 保护性功能作用机制及其与其他药物互补性的同时,进一步明确其在改善糖尿病患者性功能方面的临床意义。

LC 可透过血脑屏障并在脑神经细胞内富集,在对防治中枢神经系统退行性病变方面起到良好的作用。研究表明^[103-105],由于 LC 能够活化脂肪酸并为其进入线粒体供应能量,也能够保护黑质抵抗过氧化自由基的干扰,防治中枢神经系统退行性病变,同时还能增强多巴胺的转运。由于多巴胺系统与性功能关系密切,有关 LC 通过对中枢神经系统影响,进而对性与生殖功能影响的基础研究有待进一步深入。

中医中药是祖国医学的宝库,有关中医中药与 LC 的联合应用已经在临床广泛实践,而且被文献所报道,但需进一步开展严格设计的临床试验或真实世界的研究,以为临床应用提供更多证据支持。

此外,有关 LC 与 LOH 关系的基础研究有待进一步深化,LC 在阴茎硬结症临床应用有待加强,如在阴茎硬结症不同发展阶段,LC 治疗效果是否不同,LC 联合其他方式治疗阴茎硬结症的适用人群等等。

总之,随着有关 LC 基础和临床研究进展的不断深入,其在改善线粒体功能和能量代谢、抗氧化和抗凋

亡、神经再生与营养,以及神经递质调节和基因表达的调控等方面的作用将会进一步推动其在男科领域的临床应用,其应用必将更为精准、有效,也将会使临床医生和患者一同获益。

参 考 文 献

- 1 Ringseis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr* 2012; 51(1):1-18
- 2 Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition. *Nutr Clin Pract* 2007;22(2):204-213
- 3 姜辉,邓春华,商学军,等.左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014 版). *中华男科学杂志* 2015;21(1):82-85. DOI:10.13263/j.cnki.nja.2015.01.017
- 4 Fielding R, Riede L, Lugo JP, et al. L-carnitine supplementation in recovery after exercise. *Nutrients* 2018 13;10(3):349
- 5 Mongioi L, Calogero AE, Vicari E, et al. The role of carnitine in male infertility. *Andrology* 2016;4(5):800-807
- 6 Alhasaniah AH. L-carnitine: nutrition, pathology, and health benefits. *Saudi J Biol Sci* 2023;30(2):103555
- 7 Banihani S, Agarwal A, Sharma R, et al. Cryoprotective effect of L-carnitine on motility, vitality and DNA oxidation of human spermatozoa. *Andrologia* 2014;46(6):637-641
- 8 Di Stefano G, Di Lionardo A, Galosi E, et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *J Pain Res* 2019 26;12:1341-1351
- 9 Scafidi S, Racz J, Hazelton J, et al. Neuroprotection by acetyl-L-carnitine after traumatic injury to the immature rat brain. *Dev Neurosci* 2010;32(5/6):480-487
- 10 Schroeder MA, Atherton HJ, Dodd MS, et al. The cycling of acetyl-coenzyme A through acetylcarnitine buffers cardiac substrate supply: a hyperpolarized ¹³C magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(2):201-209
- 11 Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, et al. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10(Suppl 1):S99-106
- 12 Rolim LC, da Silva EM, Flumignan RL, et al. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 15;6(6):CD011265
- 13 Mohammad-Bagher G, Arash A, Morteza BR, et al. Synergistic effects of acetyl-L-carnitine and adipose-derived stromal cells on improving regenerative capacity of acellular

- nerve allograft in sciatic nerve defect. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;368(3):490-502
- 14 Reuter SE, Evans AM, Chace DH, *et al.* Determination of the reference range of endogenous plasma carnitines in healthy adults. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 6):585-592
- 15 Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(9):553-572
- 16 Lv MQ, Ge P, Zhang J, *et al.* Temporal trends in semen concentration and count among 327 373 Chinese healthy men from 1981 to 2019: a systematic review. *Hum Reprod* 2021;36(7):1751-1775
- 17 杨静薇,黄学锋,王增军,等. CSRM 数据报告:2008—2018 年中国健康男性精液质量变化分析. *生殖医学杂志* 2020;29(1):1-6
- 18 Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, *et al.* European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603-620
- 19 Iliceto M, Stensen MH, Andersen JM, *et al.* Levels of L-carnitine in human seminal plasma are associated with sperm fatty acid composition. *Asian J Androl* 2022;24(5):451-457
- 20 Li KP, Yang XS, Wu T. The effect of antioxidants on sperm quality parameters and pregnancy rates for idiopathic male infertility: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:810242
- 21 Tamai I. Pharmacological and pathophysiological roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs: SLC22A4, SLC22A5 and Slc22a21). *Biopharm Drug Dispos* 2013;34(1):29-44
- 22 Cooray A, Kim JH, Chae MR, *et al.* Perspectives on potential fatty acid modulations of motility associated human sperm ion channels. *Int J Mol Sci* 2022;23(7):3718
- 23 孙理兰,万秀霞,张岩,等. 左卡尼汀对精子顶体酶活性低下男性不育患者的疗效分析. *中华男科学杂志* 2018;24(12):1064-1068
- 24 Ding N, Zhang X, Zhang XD, *et al.* Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes. *Gut* 2020;69(9):1608-1619
- 25 Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, *et al.* Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(8):470-485
- 26 Agarwal A, Ahmad G, Sharma R. Reference values of reactive oxygen species in seminal ejaculates using chemiluminescence assay. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(12):1721-1729
- 27 Aitken RJ. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. *Mol Reprod Dev* 2017;84(10):1039-1052
- 28 Arumugam M, Shetty DP, Kadandale JS, *et al.* Association of sperm aneuploidy frequency and DNA fragmentation index in infertile men. *J Reprod Infertil* 2019;20(3):121-126
- 29 Basaki M, Hashemvand A, Tayefi-Nasrabadi H, *et al.* Artemisinin and L-carnitine combination therapy alters the erythrocytes redox status. *Cell Biol Int* 2022;46(7):1137-1143
- 30 Mardanshahi T, Rezaei N, Zare Z, *et al.* Effects of L-carnitine on the sperm parameters disorders, apoptosis of spermatogenic cells and testis histopathology in diabetic Rats. *Int J Reprod Biomed* 2018;17(5):325-336
- 31 Haseen Ahmed SD, Ahsan S, *et al.* Relationship of seminal free L-carnitine with functional spermatozoal characteristics: results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of karachi, pakistan. *J Pak Med Assoc* 2017;67(2):280-284
- 32 Mansour HH, El Kiki SM, Ibrahim AB, *et al.* Effect of L-carnitine on cardiotoxicity and apoptosis induced by imatinib through PDGF/PPAR γ /MAPK pathways. *Arch Biochem Biophys* 2021;704:108866
- 33 Chavoshi Nezhad N, Vahabzadeh Z, Allahveisie A, *et al.* The Effect of L-carnitine and coenzyme Q10 on the sperm motility, DNA fragmentation, chromatin structure and oxygen free radicals during, before and after freezing in oligospermia men. *Urol J* 2021;18(3):330-336
- 34 Naderi Noreini S, Malmir M, Ghafarizadeh A, *et al.* Protective effect of L-carnitine on apoptosis, DNA fragmentation, membrane integrity and Lipid peroxidation of spermatozoa in the asthenoteratospermic men. *Andrologia* 2021 Mar;53(2):e13932
- 35 Abdelrazik H, Sharma R, Mahfouz R, *et al.* L-carnitine decreases DNA damage and improves the in vitro blastocyst development rate in mouse embryos. *Fertil Steril* 2009;91(2):589-596
- 36 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组弱精子症诊疗中国专家共识编写组. 弱精子症诊疗中国专家共识. *中华生殖与避孕杂志* 2021,41(7):593-599
- 37 Micic S, Lalic N, Djordjevic D, *et al.* Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenoospermia *Andrologia*. 2019; 51(6):e13267
- 38 商学军,王玲玲,莫敦胜,等. 左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症疗效及安全性的系统评价. *中华男科学杂志* 2015,21(1):65-73

- 39 Zhang X, Cui Y, Dong L, et al. The efficacy of combined L-carnitine and L-acetyl carnitine in men with idiopathic oligoastheno-teratozoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia* 2020;52(2):e13470
- 40 Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):523-533
- 41 Sofimajidpour H, Ghaderi E, Ganji O. Comparison of the effects of varicocele and oral L-carnitine on sperm parameters in infertile men with varicocele. *J Clin Diagn Res* 2016;10(4):PC07-10
- 42 Mostafa T, Abougabal K, Mintziori G, et al. Seminal L-carnitine in infertile oligoastheno-teratozoospermic men with varicocele. *J Reprod Infertil* 2022;23(1):26-2632
- 43 Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study *Andrologia*. 2018 Apr;50(3). e12927
- 44 Sofimajidpour H, Ghaderi E, Ganji O. Comparison of the effects of varicocele and oral L-carnitine on sperm parameters in infertile men with varicocele. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (4): PC07-PC10. doi: 10. 7860/JCDR/2016/18464. 7557
- 45 Tsampoukas G, Khan MF, Katsouri A, et al. L-carnitine as primary or adjuvant treatment in infertile patients with varicocele. a systematic review. *Arch Ital Urol Androl* 2020;92(3):263-267
- 46 Sharma R, Gupta S, Agarwal A, et al. Relevance of leukocytospermia and semen culture and Its true place in diagnosing and treating male infertility. *World J Mens Health* 2022; 40(2):191-207
- 47 Baci D, Bruno A, Cascini C, et al. Acetyl-L-carnitine downregulates invasion (CXCR4/CXCL12, MMP-9) and angiogenesis (VEGF, CXCL8) pathways in prostate cancer cells: rationale for prevention and interception strategies. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):464
- 48 Khedr NF, Werida RH. L-carnitine modulates autophagy, oxidative stress and inflammation in trazodone induced testicular toxicity. *Life Sci* 2022;290:120025
- 49 Zou YJ, Yang J, Chang S, et al. Acetyl-L-carnitine: an effective antioxidant against cryo-damage on human spermatozoa with asthenospermia. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017;37(6):915-921
- 50 傅龙龙,张林媛,安琪,等. 左卡尼汀对冷冻精子运动参数和精子线粒体功能的影响. *中华男科学杂志* 2018,24(12):1059-1063
- 51 施展,王建新,柯莽,等. 左卡尼汀联合复方玄驹胶囊治疗特发性精液质量异常患者疗效及安全性的随机对照研究. *中华男科学杂志* 2021,27(7):664-666
- 52 张鹤云,李健,赵云,等. 还少胶囊联合左卡尼汀治疗少、弱、畸精子症的疗效观察. *中华男科学杂志* 2018,24(1):67-71
- 53 Osmonov D, Ragheb A, Ward S, et al. ESSM position statement on surgical treatment of peyronie's disease. *Sex Med* 2022 Feb;10(1):100459
- 54 Brant A, Basourakos SP, Lewicki P, et al. Real-world practice in peyronie's disease management: results from a national survey of urologists. *Andrology* 2023;11(7):1320-1325
- 55 Smith CJ, McMahon C, Shabsigh R. Peyronie's disease: the epidemiology, aetiology and clinical evaluation of deformity. *BJU Int* 2005;95(6):729-732
- 56 Schwarzer U, Sommer F, Klotz T, et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001; 88(7):727-730
- 57 中华医学会男科学分会,阴茎硬结症诊断与治疗指南编写组. 阴茎硬结症诊断与治疗指南. *中华男科学杂志* 2022,28(3):262-272
- 58 Paulis G, De Giorgio G, Paulis L. Role of oxidative stress in peyronie's disease: biochemical evidence and experiences of treatment with antioxidants. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15969
- 59 Chen YY, Chen XG, Zhang S. Druggability of lipid metabolism modulation against renal fibrosis. *Acta Pharmacol Sin* 2022;43(3):505-519
- 60 Miyata Y, Matsuo T, Nakamura Y, et al. Pathological significance of macrophages in erectile dysfunction including peyronie's disease. *Biomedicines* 2021;9(11):1658
- 61 Li EV, Esterquest R, Pham MN, et al. Peyronie's disease: pharmacological treatments and limitations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14(6):703-713
- 62 Di Maida F, Cito G, Lambertini L, et al. The natural history of peyronie's disease. *World J Mens Health* 2021;39(3):399-405
- 63 Manka MG, White LA, Yafi FA, et al. Comparing and contrasting peyronie's disease guidelines: points of consensus and deviation. *J Sex Med* 2021;18(2):363-375
- 64 Gianazza S, Belladelli F, Leni R, et al. Peyronie's disease development and management in diabetic men. *Andrology* 2023;11(2):372-378
- 65 Segundo A, Glina S. Prevalence, risk factors, and erectile dysfunction associated with peyronie's disease among men

- seeking urological care. *Sex Med* 2020;8(2):230-236
- 66 Ziegelmann MJ, Bajic P, Levine LA. Peyronie's disease: contemporary evaluation and management. *Int J Urol* 2020;27(6):504-516
- 67 Abdessater M, Akakpo W, Kanbar A, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for peyronie's disease: a single-center experience. *Asian J Androl* 2022;24(1):45-49
- 68 Sultana A, Grice P, Vukina J, et al. Indications and characteristics of penile traction and vacuum erection devices. *Nat Rev Urol* 2022;19(2):84-100
- 69 Tsambarlis P, Levine LA. Nonsurgical management of peyronie's disease. *Nat Rev Urol* 2019;16(3):172-186
- 70 Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int* 2001;88(1):63-67
- 71 Di Stefano G, Di Leonardo A, Galosi E, et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *J Pain Res* 2019;12:1341-1351
- 72 Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Di Lascio S, et al. Acetyl-L-carnitine in chronic pain: a narrative review. *Pharmacol Res* 2021;173:105874
- 73 Nehra A, Alterowitz R, Culkun DJ, et al. Peyronie's disease: AUA guideline. *J Urol* 2015;194(3):745-753
- 74 Park TY, Jeong HG, Park JJ, et al. The efficacy of medical treatment of peyronie's disease: potassium para-aminobenzoate monotherapy vs. combination therapy with tamoxifen, L-carnitine, and phosphodiesterase type 5 inhibitor. *World J Mens Health* 2016;34(1):40-46
- 75 Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89(9):895-900
- 76 Taylor FL, Levine LA. Non-surgical therapy of peyronie's disease. *Asian J Androl* 2008;10(1):79-87
- 77 戴玉田,姜辉. 男科学. 第一版. 北京:人民卫生出版社, 2021:311-5
- 78 Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol* 2011;8(6):335-344
- 79 Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, et al. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004;63(4):641-646
- 80 Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001;36(10):1713-1726
- 81 Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European association of urology guidelines on sexual and reproductive health-2021 update: male sexual dysfunction. *Eur Urol* 2021;80(3):333-57
- 82 张伟,李朋,蔡志康,等. 左卡尼汀联合他达拉非治疗 ED 为主症的 LOH 安全性有效性的随机对照多中心临床研究. *中华男科学杂志* 2014,20(2):133-137
- 83 Consensus development conference statement. National institutes of health. impotence. december 7-9, 1992. international journal of impotence research, 1993, 5(4):181-284
- 84 Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology* 2003;61(1):201-206
- 85 Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89(9):895-900
- 86 Park TY, Jeong HG, Park JJ, et al. The efficacy of medical treatment of peyronie's disease: potassium para-aminobenzoate monotherapy vs. combination therapy with tamoxifen, L-carnitine, and phosphodiesterase type 5 inhibitor. *World J Mens Health* 2016;34(1):40-46
- 87 Nehra A, Alterowitz R, Culkun DJ, et al. Peyronie's disease: AUA guideline. *J Urol* 2015;194(3):745-753
- 88 Wang S, Xu J, Zheng J, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of acetyl-L-carnitine on atherosclerotic rats med sci monit. 2020;26:e920250
- 89 Shah J. Erectile dysfunction through the ages. *BJU Int* 2002;90(4):433-441
- 90 Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89(9):895-900
- 91 李富东,王养民,常德辉. 左卡尼汀在泌尿男科中的应用. *西北国防医学杂志* 2019,40(9):584-591
- 92 Mykoniatis I, Pyrgidis N, Sokolakis I, et al. Assessment of combination therapies vs monotherapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e2036337
- 93 Durazzo A, Lucarini M, Nazhand A, et al. The nutraceutical value of carnitine and its use in dietary supplements[J]. *Molecules* 2020;25(9):2127
- 94 Trost LW, Gur S, Hellstrom WJ. Pharmacological management of peyronie's disease[J]. *Drugs* 2007;67(4):527-545

- 95 罗福,吴俊长,申雪慧子. 五子衍宗丸联合左卡尼汀口服液治疗男性少弱精子症的临床研究. 大医生 2021,6(13):90-92
- 96 Khaw SC, Wong ZZ, Anderson R, et al. L-carnitine and L-acetylcarnitine supplementation for idiopathic male infertility. *Reprod Fertil* 2020 Dec 23;1(1):67-81
- 97 莫霞,李瑶. 左卡尼汀口服液临床应用处方分析. 中国处方药 2021,19(10):50-52
- 98 Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:383-390
- 99 谢春丽,卢惠,张凌霄,等. 左卡尼汀单药治疗男性不育症有效性的 Meta 分析. 中国药房 2020,31(15):1896-1900
- 100 孙理兰,万秀霞,张岩,等. 左卡尼汀对精子顶体酶活性低下男性不育患者的疗效分析. 中华男科学杂志 2018,24(12):1064-1068
- 101 Wang Y, Zhang R, Pan W, et al. Effects of L-carnitine combined with pancreatic kininogenase on thioredoxin 2, thioredoxin reductase 1, and sperm quality in patients with oligoasthenospermia. *Transl Androl Urol* 2021; 10(8): 3515-3523
- 102 Gruen R, Weeramanthri Ts, Knight S, et al. Specialist outreach clinics in primary care and rural hospital settings (cochrane review). *Community Eye Health* 2006;19(58): 31
- 103 Reichmann H. Initiation of Parkinson's disease treatment. *Neurol* 2008, 255(5): 57
- 104 Singh S, Mishra A, Srivastava N, et al. Acetyl-L-carnitine via upregulating dopamine D1 receptor and attenuating microglial activation prevents neuronal loss and improves memory functions in parkinsonian rats. *Mol Neurobiol* 2018 Jan;55(1):583-602
- 105 Afshin-Majid S, Bashiri K, Kiasalari Z, et al. Acetyl-L-carnitine protects dopaminergic nigrostriatal pathway in 6-hydroxydopamine-induced model of parkinson's disease in the rat. *Biomed Pharmacother* 2017;89:1-9

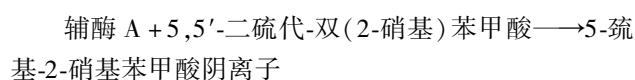
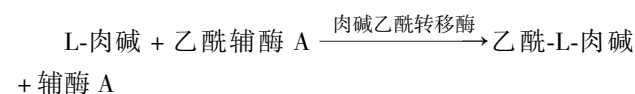
附录:精浆或血清肉碱检测方法

肉碱分布于人体内各种组织,以附睾中的肉碱浓度最高。附睾是人精子成熟与贮存场所,与精子运动及受精能力的获得直接相关。作为附睾液中的一种重要成分,肉碱具有极为重要的生理功能,可携带脂肪酸进入线粒体内进行 β 氧化和三羧酸循环反应,为精子代谢提供能量。附睾因急、慢性炎症,囊肿,精子肉芽肿等影响到附睾正常生理功能时,精浆肉碱含量下降;当肉碱缺乏时,精子线粒体内正常的 β 氧化过程缓慢,为精子提供的能量降低,可导致精子存活力和运动能力明显降低,进而可导致男性不育^[1]。因此,精浆肉碱水平测定可用于男性不育的辅助诊断。精浆、血清肉碱的检测可为临床上左卡尼汀的应用及疗效监测提供依据^[2-3]。

目前,文献报道的肉碱检测方法有化学法、酶法、荧光法、高效液相色谱(HPLC)或色谱-质谱联用法、放射性同位素酶法和酶联免疫吸附分析法等^[2-15]。化学法为手工方法,加样程序多,操作复杂,人为误差较大;酶法专一性好,灵敏度高,但操作步骤多,所用试剂量大,比较昂贵,且待测样本如含有巯基类物质会产生干扰;荧光法的灵敏度与放射性同位素酶法较为接近,两者测定时均不受样本中胆红素、硫醇类物质的影响,但前者测定结果易受样本中内源性荧光物质的影响,且

两者均需特殊仪器设备,对检测人员的操作和检测环境要求较高;HPLC 或色谱-质谱联用法检测结果准确,但样本处理复杂,仪器价格昂贵,检测时间较长,难以适应医疗机构检测大批样本的需求。在这些方法中,以 HPLC 法或色谱-质谱联用法报道最多,已用于人体和动物组织、培养的细胞、血清及精浆肉碱的检测。

目前,已获批用于临床的精浆肉碱检测方法为全自动生化分析仪法,且已有相应的试剂盒提供。检测原理为:L-肉碱与乙酰辅酶 A 在肉碱乙酰转移酶的作用下生成辅酶 A,辅酶 A 和 5,5'-二硫代-双(2-硝基)苯甲酸反应生成 5-巯基-2-硝基苯甲酸阴离子。5-巯基-2-硝基苯甲酸阴离子的生成量与样本中 L-肉碱浓度成正比,5-巯基-2-硝基苯甲酸阴离子在 400 ~ 420 nm 波长处有最大吸收峰,通过测定各样本的吸光度变化,计算出样本中的肉碱浓度。具体反应式为:



该检测方法适用于多种品牌的全自动生化分析

仪。具体操作步骤如下:

(1) 设置仪器参数。在仪器和试剂第一次使用时设置参数,以后的每次检测均无需再次修改。基本参数设置如下:

主/辅波长	400 ~ 420/ 660 ~ 700 nm	分析方法	终点法	反应方向	上升
样本量	3 μ l	R1 试剂	240 μ l	R2 试剂	60 μ l

(2) 取 1 瓶 R1 冻干粉[含 5,5'-二硫代-双(2-硝基)苯甲酸和乙酰辅酶 A],加 4 mL 蒸馏水复溶,即得 R1 试剂。在仪器的适当位置放入 R1 试剂和 R2 试剂(肉碱乙酰转移酶磷酸盐缓冲液)。

(3) 精液液化后,3 000 \times g 离心 10 min,取上层精浆置于样本杯中,并置于仪器适当位置。

(4) 点击开始检测,仪器自动给出结果。

该法操作简单,试剂用量少,人为误差小,且肉碱校准品有良好的溯源性,定值可靠。但在临床具体应用时需注意的是:(1) 每批试剂使用前,或者仪器进行维修或环境发生明显改变后,应用肉碱校准品定标后再进行精浆样本检测;(2) 每次检测要进行室内质控,质控品可以通过商业渠道获得或者自制;(3) 不要使用过期试剂,超过稳定期的试剂所测结果准确性难以保证。一般情况下,检测试剂可在 2~8 $^{\circ}$ C 保存 6 个月,开封后可稳定 30 d。

使用全自动生化分析仪法,根据正常生育男性($n=205$)精浆肉碱检测结果,以第 5 百分位数确定正常参考值范围,精浆肉碱的正常参考值 $\geq 112.89 \mu\text{mol/L}$ 。目前,文献报道的食用标准饮食时的血清 L-肉碱的浓度为 $(40.25 \pm 5.32) \mu\text{mol/L}$ ^[4],但例数较少($n=12$),而且所用方法为色谱-质谱法。因此,如果使用全自动生化分析仪法检测血清肉碱水平,育龄男性的血清肉碱正常参考值尚需确定。

参 考 文 献

1 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

- Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines; pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(9):553-572
- Brass EP. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. *Clin Ther* 1995;17(2):176-185
- 荆凡波,曲海军,朱莉,等. 健康人血浆中内源性左卡尼汀及其酰化物的浓度研究[J]. 中国药房 2010;21(42):3965-3967
- 孙永旭,陆丛笑,唐启令,等. 高效液相色谱法同时测定人血浆中左卡尼汀、乙酰左卡尼汀和丙酰左卡尼汀的浓度. 中国药理学杂志 2007;42(18):1425-1428
- 唐凌峰,陈茜,马潞林,等. 精浆左旋肉碱与精子密度、活力和活动率关系的研究. 中华男科学杂志 2008;14(8):704-708
- Brooks DE, McIntosh JE. Turnover of carnitine by rat tissues. *Biochem J* 1975;148(3):439-445
- Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine transport in cultured muscle cells and skin fibroblasts from patients with primary systemic carnitine deficiency. *In Vitro* 1982;18(5):495-500
- 马兴,高云,崔颖,等. 左旋肉碱检测方法研究进展. 食品安全质量检测学报 2015;6(2):399-404
- 李克,李伟,时永辉,等. HPLC 法测定精浆 L-肉毒碱的研究及其临床意义. 中华检验医学杂志 2007;30(2):153-156
- 陆金春,黄宇烽,张红焯. 现代男科实验室诊断. 上海:第二军医大学出版社,2009
- 钱江,马晓航,钱峰,等. 酶分光光度法测定 L-肉碱的方法:CN 103499547 A. 2014
- 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
- 邹朋书,张宁,肖育红,等. 精浆中转化生长因子- β 1、氨基酸及肉碱水平对少弱精子症的影响. 中国性科学 2022;31(12):8-12
- 孙博,马婧,邓佩佩,等. 不育男性精浆硒与血清生殖激素、精浆生化及氧化应激的相关性研究. 中国男科学杂志 2022;36(2):59-63.