

· 综 述 ·

肉碱在男科临床治疗中的研究进展

商学军¹, 王修来² 综述; 黄宇烽¹ 审校

(南京军区南京总医院, 1. 男科, 2 博士后科研工作站, 江苏 南京 210002)

摘要: 肉碱是线粒体脂肪酸 β 氧化过程中的一个重要成分, 在心血管、神经及生殖等系统均具有重要的生理作用。近年来, 肉碱作为一种治疗药物, 已开始应用于男性不育、勃起功能障碍及 Peyronie 病等男科疾病治疗中, 并取得了较好的疗效。现就肉碱在男科临床治疗中的研究进展进行综述。

关键词: 肉碱; 男性不育; 勃起功能障碍; Peyronie 病; 治疗

中图分类号: Q517 R697 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-3591 (2006) 09-0826-06^①

Progress of Researches on Carnitines in the Clinical Therapy of Andrology

SHANG Xue jun, WANG Xiu lai, HUANG Yu feng

1. Department of Andrology 2. Post-doctor's Scientific Research Work Station, Nanjing General Hospital of Nanjing Command Nanjing Jiangsu 210002 China

Correspondence to: SHANG Xue jun, E-mail: shangx@androl.cn

Abstract: Carnitine, an important compound in the β -oxidative process of mitochondrial fatty acid, plays a significant role in the cardiovascular, nervous, and reproductive system. Recently, carnitine has been used as a therapeutic in the treatment of male infertility, erectile dysfunction, Peyronie's disease, etc. Accordingly, the objective of this review is to summarize the progress in researches on carnitine as a clinical therapy in andrology. *Nat J Androl* 2006, 12 (9): 826-831

Key words: carnitine; male infertility; erectile dysfunction; Peyronie's disease; therapy

肉碱 (carnitine) 又称肉毒碱, 维生素 B12 是脂肪酸 β 氧化过程中不可缺少的一种重要成分。肉碱有两种同分异构体形式: L 肉碱和 D 肉碱, 哺乳动物体内仅 L 肉碱存在并发挥着重要的生理作用^[1]。近年来, L 肉碱及其酰基衍生物作为一类治疗药物已在临床上广泛应用, 如 Alzheimer 病、心血管疾病、慢性疲劳综合征、间歇性跛行、慢性肾功能衰竭及外周血管病等疾病的治疗^[2-7]。

肉碱在男性生殖生理及男科临床治疗中也得到广泛而深入地研究。肉碱在男性生殖中具有重要作用, 如启动精子运动、促进精子成熟和提高精子受精能力, 调节 Sertoli 细胞功能, 保护精子对抗活性氧 (ROS) 诱导的氧化损伤, 减少生精细胞凋亡, 抑制精

子聚集等^[8]。目前, 肉碱也开始应用于男科临床治疗中, 在男性不育、勃起功能障碍 (ED) 及 Peyronie 病等男科疾病治疗中具有较好的疗效^[9-11]。本文就肉碱在男科临床治疗中的研究进展做一综述。

1 男性不育

肉碱在男性不育治疗中的作用已为多个临床研究所证实^[9-12-15]。早在 20 世纪 70 年代就有报道, 在体外将 L 肉碱和乙酰-L 肉碱加到人精子中, 可明显增加精子活力; 临床资料显示, 弱精子症男性精液肉碱浓度与精子密度、活率、膜功能、核 DNA 完整性及宫颈粘液穿透试验呈正相关^[16]。在 20 世纪 90 年代初期进行的一项多中心研究表明, L 肉碱对弱精

① 收稿日期: 2006-03-10 修回日期: 2006-06-15

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”资助项目 (2005A5)

作者简介: 商学军 (1971-), 男, 江苏盱眙县人, 主治医师, 博士, 从事男科学专业。

通讯作者: 商学军, E-mail: shangx@androl.cn

子症患者精子质量改善有积极作用^[17]。此外,动物模型与临床研究证实,肉碱对精索静脉曲张、电磁辐射、隐睾等导致的生精功能损害方面也具有一定的保护作用^[18-21]。

1.1 弱精子症 弱精子症是男性不育治疗中一个相对棘手的难题。在自然条件下,精子所具有的良好运动能力是其完成与卵子结合的首要条件。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。L肉碱是长链脂肪酸转运和氧化所必需的物质,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^[8]。

最近, Balerc 等^[15]采用安慰剂对照、随机、双盲试验证实, L肉碱联合乙酰-L肉碱治疗特发性弱精子症男性,明显改善了精子活力,精液总氧自由基清除能力(TOSC)提高;对于精子活力和精液 TOSC更低的患者,疗效更明显。商学军等^[14]选择了 32 例附睾结节伴弱精子症患者(α 葡糖苷酶均 < 35.1 U/ml),采用 L肉碱治疗 3 个月后,除 4 例精液质量未见明显改善外,其余 28 例患者精液质量显著改善。其中,精子活动率、前向精子活动率及精子运动速度等明显升高(P 均 < 0.01),并有 4 例配偶妊娠。

L肉碱或和乙酰-L肉碱治疗是否增加了精子数目,各家报道不一。然而, L肉碱在 Sertoli 细胞中的作用及其抗氧化和抗凋亡特性,为其在改善精子密度方面提供了理论依据。目前认为,肉碱对精子密度的影响可能是通过两个方面来实现的:①在 Sertoli 细胞生精细胞系相互作用中发挥一定的作用。肉碱在配子成熟期间,增加 Sertoli 细胞提供给配子的营养供应,保护精母细胞或精子细胞染色质的稳定性或线粒体功能,避免生殖细胞死亡或凋亡,提高精子发生效率^[22]。②改善附睾微环境。肉碱通过对附睾微环境的动态平衡和质量方面的改善,减少了吞噬精子作用,而增加了射出精液中的精子数量^[23]。

Lenz 等^[23]通过一项双盲交叉试验证实 L肉碱治疗后,精子密度、活力和前向活动精子总数明显改善,精子线性也明显增加。然而,作者观察到精液 L肉碱浓度在治疗期间没有明显升高,这可能是由于最初的精液中肉碱浓度很高,而导致治疗后肉碱浓度增加没有统计学意义;此外,精浆 α 葡糖苷酶浓度在治疗后也没有明显升高,表明肉碱治疗并没有全面改善附睾功能。同时,尽管可能存在许多干扰因素,该研究未把妊娠当作主要观察指标,但在 L肉碱治疗期间仍有 8 例患者配偶获得妊娠,这进一步

表明肉碱可改善精子运动功能和受精能力。随后该作者在 2004 年采用双盲、安慰剂对照、随机试验也发现, L肉碱联合乙酰-L肉碱治疗可显著提高精子活力,尤其对治疗前精子活力更低的患者疗效更佳^[13]。最近,李铮等^[24]进行了一项多中心、随机、对照临床试验,该试验采用 L肉碱与乙酰-L肉碱合用治疗少弱精子症患者,结果表明,治疗 3 个月后,患者每次射出精液中前向运动精子总数、运动精子总数、L肉碱浓度和总量均有显著改善($P < 0.01$),并且提高了患者配偶的临床妊娠率。

尽管肉碱在弱精子症治疗中具有重要作用,但必须强调的是,肉碱并非对所有弱精子症患者均有效。Garolla 等^[25]研究表明,口服 L肉碱可提高具有正常精子磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(PHGPx)水平的弱精子症男性精子活力,而对 PHGPx 水平低的弱精子症男性则效果不佳。17 例精子 PHGPx 水平正常的弱精子症男性中,有 15 例患者的精子活力明显增加($P < 0.05$)。当停止补充肉碱时则这种活力改善的现象消失;而在 13 例精子 PHGPx 水平降低的患者中,肉碱只改善了 3 例患者的精子活力。PHGPx 属于谷胱甘肽过氧化物酶家族,特异性地分布于睾丸中,在精子发生中具有重要作用,并参与构建精子线粒体鞘。显然,当线粒体鞘结构已经受损时,补充肉碱不能起到改善精子活力的作用。

1.2 阻塞性无精子症 从附睾头到附睾尾的附睾液及正在成熟的精子中,通过一系列不同亲和力的肉碱转运蛋白,肉碱和乙酰-L肉碱逐渐积聚。这些肉碱转运蛋白中任何一种存在缺陷,都可能引起精子中肉碱积聚不足,造成脂肪酸氧化减少,精子成熟延迟和活力下降,可能导致精子停滞于附睾近端而形成“阻塞性无精子症”^[26]。

幼年内脏脂肪变(jvs)的 Ocr2 缺陷小鼠,是一种高亲和力肉碱转运蛋白(OCTN2)缺陷的小鼠模型,具有心脏肥大、内脏微血管脂肪浸润及因阻塞性无精子症而导致的雄性不育。从组织学上看,jvs 小鼠附睾管近段由于精子中肉碱积聚不足,引起精子运动障碍,造成高浓度的精子聚集(外渗到间质中)而扩张。与之相对应的是,远端附睾管收缩而不含有精子。另外,包括肉碱依赖性成纤维细胞和平滑肌细胞的间质成分,可能也参与了阻塞形成。这种 jvs 小鼠的不育问题可以通过补充 L肉碱来治愈^[27]。目前在人类尚未见因肉碱或和肉碱转运蛋白缺陷而导致的阻塞性无精子症,但理论上这种情况可能存在。

1.3 精索静脉曲张 精索静脉曲张是导致男性不

育的病因之一。在精索静脉曲张相关的不育症患者生殖道和精浆中,发现有 ROS增多。ROS增多引起精子膜脂质过氧化,导致精子运动和形态学改变,甚至细胞死亡^[28]。肉碱可通过对 Krebs 循环的作用恢复 ROS的生理性浓度^[10]。另外,服用肉碱增加了前列腺素 E₂浓度,后者影响精子计数^[19]。

Cavallin等^[18]根据静脉回流严重程度采用多普勒超声将精索静脉曲张划分为5级,其中,Ⅰ和Ⅱ级相当于亚临床型精索静脉曲张,Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ分别对应于临床Ⅰ和Ⅱ级。随后,作者采用口服肉碱与非甾体类消炎药 cinnocicam 栓剂直肠给药,治疗精索静脉曲张伴不育患者。结果发现,在治疗3和6个月时,除Ⅴ级精索静脉曲张治疗无效外,其他不同级别精索静脉曲张患者精子密度、活力和正常形态精子百分率明显提高;药物停用3个月后,精子密度、活力和形态又回落到基线值。约40%患者经治疗后配偶自然妊娠。该研究发现,精索静脉曲张级别越高,疗效就越低。从研究结果可以推测,在低级别精索静脉曲张治疗中,肉碱和 cinnocicam 可能清除一些对正常生殖功能有害的物质。

1.4 生殖道炎症 前列腺 精囊 附睾炎(PVE)患者在抗生素治疗后,仍常会出现不育、精子功能障碍及精子来源的 ROS产生过多^[29]。肿瘤坏死因子 α (TNF α)为一种重要的炎性细胞因子,TNF α 和 γ 干扰素与正常精子共孵育时,能够在没有感染的情况下引起弱死精子症^[30]。L肉碱能降低 TNF α 水平,减少其对细胞和组织的损伤^[31]。此外,肉碱也是一种重要的抗氧化物。

Vicar等^[19]基于肉碱在抗氧化及抗炎治疗方面的作用,采用 L肉碱联合乙酰 L肉碱治疗无菌性 PVE伴不育的患者3个月,精子前向运动能力及存活率均显著提高,精子 ROS产生降低;此外,在停止肉碱治疗3个月内,有11.7%患者配偶自然妊娠。该治疗可能改善了附睾微环境,使附睾中氧化/抗氧化状态达到了再平衡,避免了附睾和射出精液中的精子遭受氧化损伤。随后,该作者对伴有 PVE和精液白细胞浓度升高的不育患者采用非甾体类抗炎物质治疗后,再给予肉碱制剂进行治疗,也发现精子活力和存活率得到了明显提高,ROS产生降低,自然妊娠率增加^[12]。

1.5 电磁辐射等物理损伤 近年来,随着社会的发展,一些与职业相关的男性不育患者显著增高,有关这部分人群生殖功能的防护已引起男科学工作者的关注。动物实验表明,肉碱对热、射线、电磁辐射等导致的生殖功能损伤具有一定的保护作用^[20,32,33]。

Amendola等^[32]最早报道了乙酰 L肉碱对 X射

线照射后小鼠睾丸的保护作用。该研究用一个单剂量10 Gy的 X射线照射小鼠睾丸,然后经腹腔给予乙酰 L肉碱共4周。结果表明,乙酰 L肉碱提高了 X射线损伤后小鼠精原细胞的恢复能力,接受乙酰 L肉碱处理的小鼠精子数目比未接受处理小鼠恢复更快。乙酰 L肉碱能影响精子发生的早期阶段,有利于 DNA修复和再生生殖细胞的增殖。

在另一项研究中,Amendola等^[33]将小鼠睾丸浸在42℃水浴1 h进行热处理后,经腹腔给予乙酰 L肉碱共4周。组织切片的组织学检查显示,治疗组生精上皮的组织再生和恢复更快,给予肉碱治疗使热处理后精子发生得到了一个更快的恢复。这在人类可能具有重要的临床意义,因为在从事高温作业和精索静脉曲张病例中,体温过高可影响生育能力。

Ramadan等^[20]也发现,肉碱具有保护小鼠睾丸对抗高磁场引起的物理损伤作用。治疗组在接触磁场前腹腔内注射肉碱(200 mg/kg)或口服辅酶 Q10(200 mg/kg)1 h,在接触磁场后1 d处死动物;然后解剖睾丸并分析。分析包括精子计数、活力、每天精子产量及睾丸乳酸脱氢酶活力等参数,以及组织病理学检查。在对照组中,所有上述参数均明显下降。用肉碱或辅酶 Q10预处理可改善所有精子参数及组织病理改变。

肉碱对生殖功能物理损伤的保护作用似乎与其抗凋亡作用有关,也可能是外源性肉碱可为辅酶 A(CoA)提供额外的乙酰基来源,增强了细胞能量代谢及对 DNA修复的结果,以及对 Sertoli细胞功能的调节作用^[22]。

1.6 隐睾 附睾作为附属性腺器官也受到体内雄激素的调控,睾酮治疗去势大鼠可引起附睾肉碱浓度增加。成年动物隐睾可导致睾酮产生降低,造成肉碱浓度下降^[21]。因而,对于隐睾导致的精子质量差的不育患者可尝试采用肉碱来进行治疗。

1.7 辅助生殖技术(ART) 在男性生殖系统中,肉碱浓缩在附睾和精子中。而在射出的精液中,大多数 L肉碱和乙酰 L肉碱被发现在精浆中。L肉碱和乙酰 L肉碱通过提供给精子容易利用的能量,在精子代谢中起着关键作用,对精子运动、成熟和精子发生过程有着积极的作用。肉碱也具有通过实施其抗氧化特性而对抗 ROS的保护作用^[8]。

近年来,许多 ART已被推荐用于男性因素不育症的治疗。几项体外研究已经报道:体外加入肉碱增强了精子活力,同时也可能有一种冷冻保护作用^[21]。因为精液质量与 ART结果呈正相关,在进行 ART之前采用肉碱改善精液质量,对没有自然怀孕而进行 ART的夫妇应当是有意义的^[18]。

在体外受精 (IVF) 操作程序中, 精子体外处理过程中需去除精浆, 精浆中含有的许多重要的抗氧化物质也随之消除, 而且离心等过程也可能会产生过多的 ROS 使精子可能会受到氧化应激的影响; 而在卵细胞胞质内单精子注射 (ICSI) 操作中, 通过附睾或睾丸获取的精子通常未完全成熟, 在体外进行适当的培养或处理可能对受精的成功率等方面具有一定意义。而肉碱在精子运动、成熟和精子发生中的重要作用, 以及抗氧化特性, 使其有可能在 IVF 和 ICSI 的精子处理中具有一定益处。

2 ED

2.1 老年性 ED 最近研究发现, 肉碱可作为一种 ED 治疗药物而应用于临床。Cavallini 等^[10] 分别采用肉碱和睾酮治疗性腺功能减退的老年性 ED 患者, 在治疗 3 和 6 个月时发现, 两种药物均对老年男性 ED 具有一定疗效。肉碱在夜间阴茎勃起 (NPT) 和国际勃起功能指数 (IEF) 中勃起功能、性高潮和整体性健康方面, 以及 Hamilton 抑郁量表和 Melanchoia 量表评分 (如在改善勃起质量、性生活和情感水平方面) 比睾酮具有更好的作用, 且未增加激素水平。肉碱不仅可明显改善老年男性 (60~70 岁) 的 NPT 功能和 IEF5 评分, 且疗效优于睾酮治疗, 并对前列腺体积无任何影响, 从而避免睾酮治疗可能导致前列腺体积增大及 PSA 升高的风险。

2.2 糖尿病性 ED ED 是糖尿病的常见并发症。糖尿病患者内皮介导的血管舒张功能受损, 以及糖尿病相关的大血管损伤, 影响了阴茎动脉和螺旋动脉, 可能减少了对海绵体的供血^[34]。西地那非不仅是 ED 患者的首选治疗药物, 而且是 ED 合并糖尿病的首选治疗药物。据报道非糖尿病患者有 80% 以上的有效率, 以及 50% 以上的糖尿病患者的勃起情况得到了改善^[35]。

肉碱已经显示对血管具有良好的作用, 包括外周动脉病变和糖尿病性神经病变。Gentile 等^[34] 研究发现, 肉碱联合西地那非治疗, 可对单用西地那非治疗无效的一部分 ED 患者具有一定疗效。该研究将既往接受过最少 8 次服用西地那非治疗不成功的器质性 or 混合性 ED 的糖尿病 (1 型和 2 型) 患者, 随机分为 2 组, 一组给予口服丙酰-L 肉碱 (2 g/d) + 加西地那非 (50 mg 每周 2 次), 另一组单用西地那非 (50 mg 每周 2 次) 行双盲固定剂量的研究。经过 24 周的治疗, IEF 中 Q3 和 Q4 的平均积分联合治疗组 [(4.25 ± 0.63) 分和 (3.95 ± 1.0) 分] 显著高于单用西地那非组 [(2.9 ± 0.71) 分和 (2.7 ± 0.96) 分],

差异有极显著性 ($P < 0.01$); 而且在勃起得到改善的患者比例方面也是联合治疗组显著高于单独治疗组 (68% vs 23%, $P < 0.01$), 成功性交百分率也显著增加 (76% vs 34%, $P < 0.01$)。联合治疗组有 70% 患者 IEF 的 EF 评分 ≥ 4 分, 而单独治疗组仅有 20% 患者 IEF 的 EF 评分 ≥ 4 分, 两组差异有极显著性 ($P < 0.01$)。该研究结果表明, 丙酰-L 肉碱加西地那非补救性治疗, 在单用西地那非治疗无效的糖尿病性 ED 患者方面, 比西地那非更有效。在勃起过程不同阶段起作用的两种药物联合治疗, 可更好地改善糖尿病患者的勃起功能。

2.3 前列腺根治切除术后 ED Walsh 开创的双侧神经保留的耻骨后前列腺根治切除术 (BNSRRP) 保留了尿道的完整性和勃起的解剖结构。但是行 BNSRRP 术中 31%~68% 的患者还是出现了 ED。海绵体动脉是阴部动脉的主要分支, 神经血管束的不完全保留是手术造成 ED 的主要原因, 而海绵体纤维化又是神经血管束损伤的原因。早期的海绵体注射 PGE₁ 提高了 BNSRRP 术后自发勃起的恢复率, 而 PDE₅ 型抑制剂伐地那非、他达拉非和西地那非则改善了 40%~50% BNSRRP 术后患者性交时的勃起功能^[36]。

PGE₁ 和 PDE₅ 抑制剂通过抗纤维化的作用保护海绵体内的平滑肌。丙酰-L 肉碱和乙酰-L 肉碱在最近的研究中也被认为有抗纤维化的作用, 能降低急性和慢性 Peyronie 病患者阴茎斑块面积。Cavallini 等^[36] 发现, 肉碱联合西地那非在治疗 BNSRRP 方面有协同效应。作者将 96 例 BNSRRP 患者随机分为 3 组, 第 1 组为安慰剂; 第 2 组为丙酰-L 肉碱 (2 g/d) + 乙酰-L 肉碱 (2 g/d), 及需要时给予西地那非 (100 mg); 第 3 组单用西地那非 100 mg 和安慰剂。结果显示, 安慰剂对改善 BNSRRP 患者性功能无效, 而单用西地那非治疗和西地那非联合丙酰-L 肉碱加乙酰-L 肉碱治疗是有效的。其中, 第 2 组在 IEF-15 中的勃起功能、性交满意度、性高潮及整体性健康评分方面均显著高于第 3 组; 在性行为访谈中, 第 1 组有 6.8% (2/29) 患者获得了满意的性生活, 第 2 组为 87.5% (28/32), 第 3 组为 51.3% (20/39)。另外, 只有第 2 组在治疗后阴茎注射血管活性药物 (CI) 试验阳性的百分率增加 (36.4% vs 63.6%; $P < 0.01$)。丙酰-L 肉碱和乙酰-L 肉碱没有增加西地那非的不良反应。此外, 对于那些可能损伤到阴茎血管和神经的医疗行为所导致的 ED 如直肠切除、前列腺癌的外放射治疗等, 肉碱加西地那非联合治疗可能也有作用。

3 Peyronie病

Peyronie病是以白膜内形成纤维样斑块为其特征的男科常见疾病。根据症状、体格检查、彩色多普勒超声和组织病理情况, Peyronie病可被分为3个阶段, 如急性、早期慢性和慢性^[37]。Peyronie病最初的组织学模式类似于急性血管炎, 如血管周围的多形核白细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞、肥大细胞浸润, 血管周围的渗出物, 以及连续的组织学模式类似于瘢痕产生的放大过程, 如巨噬细胞和纤维母细胞活化, 随后纤维化和钙化^[11]。

他莫昔芬和异搏定是临床上治疗 Peyronie病的常用药物。他莫昔芬已经证实可下调纤维化的TGβ1表达, 上调纤维母细胞增殖和胶原合成, 具有抗纤维化作用; 异搏定具有抑制钙沉积、蛋白多糖合成、免疫反应、T细胞运动、白细胞迁移和活化等作用; 在降低炎症、纤维化和细胞免疫反应机制方面具有重要作用^[11 37]。

最近研究发现, 乙酰-L肉碱和丙酰-L肉碱在Peyronie病的治疗中也具有较好疗效。乙酰-L肉碱和丙酰-L肉碱均为L肉碱的酰基衍生物, 乙酰-L肉碱具有增强 Krebs循环、线粒体呼吸作用、脂肪酸及自由基代谢等作用^[37]; 丙酰-L肉碱保护和恢复了由炎症和缺血引起的细胞损伤, 并下调大多数炎症物质和上调有氧代谢。动物实验表明, 丙酰-L肉碱在阻止大鼠皮肤炎症及保护小动脉免遭化学性血管炎方面, 比乙酰-L肉碱和L肉碱更有效^[11]。

Bাগপ্তা等^[37]分别采用乙酰-L肉碱和他莫昔芬治疗急性和慢性早期 Peyronie病患者, 结果发现, 尽管两种药物均可减少斑块面积, 但乙酰-L肉碱在预防疾病进展方面明显比他莫昔芬更有效; 此外, 乙酰-L肉碱显著降低了 Peyronie病患者阴茎弯曲和勃起疼痛, 他莫昔芬则无此作用; 并且, 他莫昔芬可产生比乙酰-L肉碱更多的不良反应。因此, 乙酰-L肉碱在治疗急性和早期慢性 Peyronie病方面似乎比他莫昔芬更有效, 且具有更好的耐受性, 为一种安全而可靠的治疗药物。

Cavallin等^[11]采用双盲试验显示, 口服丙酰-L肉碱联合硬结内注射异搏定治疗, 明显降低了进展期 Peyronie病斑块大小、阴茎弯曲和海绵体动脉舒张末期血流流率(EDV), 同时 IEF评分和阻力指数(RI)明显增加, 而他莫昔芬加异搏定则没有此疗效; 丙酰-L肉碱联合异搏定治疗在防止疾病进展和手术需要方面, 也明显比他莫昔芬加异搏定更有效。同时, 丙酰-L肉碱加异搏定明显比他莫昔芬加异搏

定产生更少的不良反应。从生化意义上看, 丙酰-L肉碱和异搏定提供了一个比他莫昔芬和异搏定更完全的抗炎联合疗法, 该治疗可以考虑作为 Peyronie病治疗的金标准。

4 结论

L肉碱及其衍生物在精子发生、成熟及受精方面所起的重要作用, 以及在男性不育、ED Peyronie病等治疗中的良好疗效, 同时其作为机体自身所固有的一种无明显不良反应的物质, 应当引起男科学基础与临床工作者更多的关注和研究。

参考文献

- [1] Michno A, Raszejka S, Pechta J, Janowska-Kulawy A, et al. Effect of L-carnitine on acetyl CoA content and activity of blood platelets in healthy and diabetic persons. *J. Clin Chem* 2005; 51(9): 1673-1682.
- [2] Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease patients unresponsive to acetylcholinesterase inhibitors. *J. Curr Med Res Opin* 2003; 19(4): 350-353.
- [3] Tarantini G, Scutinjolo D, Bruzzi P, et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *J. Card Pharmacol* 2006; 106(4): 215-223.
- [4] Vermeulen RC, Scholte HR. Exploratory open label randomized study of acetyl and propionyl carnitine in chronic fatigue syndrome. *J. Psychosom Med* 2004; 66(2): 276-282.
- [5] Meru AV, Mitta S, Thyagarajan B, et al. Intermittent claudication: An overview. *J. Atherosclerosis* 2006; 187(2): 221-237.
- [6] Elmewally TH, Hamed EA, Ahmad AR, et al. Dyslipidemia, oxidative stress and cardiac dysfunction in children with chronic renal failure: effects of L-carnitine supplementation. *J. Ann Saudi Med* 2003; 23(5): 270-277.
- [7] Signorelli SS, Fauzzo P, Rapisarda F, et al. A randomized controlled clinical trial evaluating changes in therapeutic efficacy and oxidative parameters after treatment with propionyl-L-carnitine in patients with peripheral arterial disease requiring haemodialysis. *J. Drugs Aging* 2006; 23(3): 263-270.
- [8] 商学军, 王修来, 黄宇烽. 肉碱与男性生殖[J]. 中华男科学杂志, 2006; 12(8): 726-729.
- [9] Sigan M, Glass S, Campagnone J, et al. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Fertil Steril* 2006; 85(5): 1409-1414.
- [10] 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. *J. Urol* 2004; 63(4): 641-646.
- [11] Cavallini G, Bagotti G, Koverech A, et al. Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *J. BJU Int* 2002; 89(9): 895-900.
- [12] Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatic vesiculopathy, dilutitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *J. Fertil Steril* 2002; 78(6): 1203-1208.
- [13] Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *J. Fertil*

Steril 2004 81(6): 1578-1584.

[14] 商学军, 黄宇烽, 李 克, 等. L-肉碱治疗附睾结节伴弱精子症初步观察 [J]. 中华男科学杂志, 2004 10(9): 671-672-675

[15] Balercia G, Regele G, Armeni T, et al. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia [J]. Fertil Steril 2005 84(3): 662-671.

[16] De Rosa M, Boggia J, Amalfi B, et al. Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins [J]. Drugs RD 2005 6(1): 1-9

[17] Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility [J]. Andrologia 1994 26(3): 155-159.

[18] Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, et al. Cinnoxican and L-carnitine/aceyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele associated oligoasthenospermia [J]. J Androl 2004 25(5): 761-770

[19] Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic vesicular epididymitis [J]. Hum Reprod 2001 16(11): 2338-2342

[20] Ramadan LA, Abd-Allah AR, AVHA, et al. Testicular toxic effects of magnetic field exposure and prophylactic role of coenzyme Q10 and L-carnitine in mice [J]. Pharmacol Res 2002 46(4): 363-370

[21] Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility [J]. Reprod Biomed Online 2004 8(4): 376-384

[22] NG CM, Blackman MR, Wang C, et al. The role of carnitine in the male reproductive system [J]. Ann N Y Acad Sci 2004 1033: 177-188

[23] Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial [J]. Fertil Steril 2003 79(2): 292-300

[24] 李 铮, 陈国武, 商学军, 等. 左旋肉碱和乙酰左旋肉碱合用治疗少弱精子症有效性与安全性的多中心随机对照临床研究 [J]. 中华男科学杂志, 2005 11(10): 761-764.

[25] Garolla A, Majorani M, Roverato A, et al. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels [J]. Fertil Steril 2005 83(2): 355-361

[26] Xuan W, Lamhonwah AM, Lbrah C, et al. Characterization of organic cation/carnitine transporter family in human sperm [J]. Biochem Biophys Res Commun 2003 306(1): 121-128

[27] Toshimori K, Kuwahara M, Yoshinaga K, et al. Dysfunction of the epididymis as a result of primary carnitine deficiency in juvenile visceral steatosis mice [J]. FEBS Lett 1999 446(2-3): 323-326

[28] Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis [J]. Reprod Biomed Online 2006 12(5): 630-633

[29] Vicari E. Effectiveness and limits of antineurobiol treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection [J]. Hum Reprod 2000 15(12): 2536-2544.

[30] Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection [J]. J Androl 1996 17(6): 699-707.

[31] Bykov J, Jarvelainen H, Lindros K. L-carnitine alleviates alcohol-induced liver damage in rats: role of tumor necrosis factor- α [J]. Alcohol 2003 38(5): 400-406

[32] Amendola R, Barroeschic C, Corbelli E, et al. Effects of L-acetylcarnitine (LAC) on the post-injury recovery of mouse spermato-genesis monitored by flow cytometry 1. Recovery after X-irradiation [J]. Andrologia 1989 21(6): 568-575

[33] Amendola R, Corbelli E, Mauro F, et al. Effects of L-acetylcarnitine (LAC) on the post-injury recovery of mouse spermato-genesis monitored by flow cytometry 2. Recovery after hyperthermic treatment [J]. Andrologia 1991 23(2): 135-140

[34] Gentile V, Vicini P, Prigotti G, et al. Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes [J]. Curr Med Res Opin 2004 20(9): 1377-1384.

[35] Vickers MA, Sathanarayanan R. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. Int J Impot Res 2002 14(6): 466-471

[36] Cavallini G, Modenini F, Vitali G, et al. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy [J]. Urology 2005 66(5): 1080-1085

[37] Baggoti G and Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tadalafil in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report [J]. BJU Int 2001 88(1): 63-67

(夏欣一 编发)

(上接 825 页)

[20] Wistuba J, Mundt M, Luetjens CM, et al. Co-grafting of hamster (Phodopus sungorus) and marmoset (Callithrix jacchus) testicular tissues in nude mice does not overcome blockade of early spermatogenic differentiation in primate grafts [J]. Biol Reprod 2004 71(6): 2087-2091

[21] Ohta H, Wakayama T. Generation of normal progeny by intracytoplasmic sperm injection following grafting of testicular tissue from cloned mice that died postnatally [J]. Biol Reprod 2005 73(2): 390-395

[22] Szedaker AK, Honaramooz A, Dobrinski J. A game of cat and mouse: xenografting of testis tissue from domestic kittens results in complete cat spermatogenesis in a mouse host [J]. J Androl 2004 25(6): 926-930

[23] Oatley M, de Avila DM, Reeves JJ, et al. Spermatogenesis and germ cell transgene expression in xenografted bovine testicular tissue [J]. Biol Reprod 2004 71(2): 494-501

[24] Oatley M, Reeves JJ, McLean DJ. Establishment of spermatogenesis in neonatal bovine testicular tissue following ectopic xenografting varies with donor age [J]. Biol Reprod 2005 72(2): 358-364

[25] Schmidt JA, de Avila M, McLean DJ. Effect of vascular endothelial growth factor and testis tissue culture on spermatogenesis in bovine ectopic testis tissue xenografts [J]. Biol Reprod 2006 [Epub ahead of print]

[26] Honaramooz A, Lim W, Penedo MC, et al. Accelerated maturation of primate testis by xenografting in mice [J]. Biol Reprod 2004 70(5): 1500-1503

[27] Wistuba J, Luetjens CM, Wesselmann R, et al. Meiosis in adult ectopic transplants of immature testicular tissue grafted to callithrix jacchus [J]. Biol Reprod 2006 74(4): 706-713

[28] 于 洁, 叶 静, 张芳婷, 等. 胎儿睾丸组织异体移植后生精细胞发育初探 [J]. 中华男科学杂志, 2004 10(12): 902-906

[29] Schlatt S, Honaramooz A, Elmcke J, et al. Limited survival of adult human testicular tissue as ectopic xenograft [J]. Hum Reprod 2006 21(2): 384-389

[30] Orwig KE, Schlatt S. Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility [J]. J Natl Cancer Inst Monogr 2005 (34): 51-56

(商学军 编发)