

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

张 伟^{1,2}, 李 朋¹, 蔡志康², 郑军华³, 戴继灿¹, 王益鑫¹, 王 忠², 李 铮¹
(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院
泌尿外科, 上海 200011; 3. 同济大学附属第十人民医院泌尿外科, 上海 200072)

【摘要】 目的: 评价左卡尼汀联合他达拉非治疗迟发性性腺功能低下(LOH)合并勃起功能起障碍(ED)的安全性和有效性。方法: 140例性腺功能低下合并ED患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予左卡尼汀联合他达拉非治疗,对照组给予十一酸睾酮联合他达拉非治疗,8周后分别评价治疗前后 IIEF-5 和老年男子症状测评表(AMS)评分、生殖激素水平等有效性指标变化以及血常规、PSA、前列腺指检或体积等安全性指标变化。结果: 最终有效病例 110 例,治疗组 60 例,对照组 50 例;治疗 8 周后 IIEF-5 评分治疗组为(17.7±3.5)分,对照组为(16.7±2.6)分,均较治疗前[(10.2±2.7)分和(9.3±2.4)分]明显改善($P < 0.05$);两组 AMS 评分治疗后 8 周较治疗前亦有明显改善[(36.2±6.5) vs (48.8±5.8)分; (35.8±6.6) vs (50.7±5.0)分]($P < 0.05$),但两组之间疗效无显著性差异($P > 0.05$)。两组治疗前后及两组之间,安全性比较无明显差异($P > 0.05$),但对对照组有 2 例患者 PSA > 4 μg/L,进一步随访确定因前列腺炎症导致。结论: 左卡尼汀联合他达拉非治疗 LOH 合并 ED 安全、有效。

【关键词】 左卡尼汀; 迟发性性腺功能低下; 勃起功能障碍

中图分类号: R698⁺.1; R588.1 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2014.02.007

Safety and efficacy of L-carnitine and tadalafil for late-onset hypogonadism with ED: A randomized controlled multicenter clinical trial

ZHANG Wei^{1,2}, LI Peng¹, CAI Zhi-kang², ZHENG Jun-hua³,
DAI Ji-can¹, WANG Yi-xin¹, WANG Zhong², LI Zheng¹

1. Department of Urology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 2. Department of Urology, No. 9 Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China; 3. Department of Urology, No. 10 Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the safety and effect of L-carnitine combined with tadalafil in the treatment of late-onset hypogonadism (LOH) with erectile dysfunction (ED). **Methods:** We randomly divided 140 cases of LOH with ED aged 40-70 years into a treatment and a control group to receive L-carnitine + tadalafil and testosterone undecanoate + tadalafil, respectively. After 8 weeks of treatment, we obtained the scores on IIEF-5 and Aging Male Symptoms (AMS), observed changes in the levels of sex hormones, analyzed the results of the routine blood test and PSA level, and evaluated the safety of medication. **Results:** Finally, 110

*基金项目: 上海市科委重大科研计划(09DJ1400400)

作者简介: 张 伟(1984-)男,江苏泗阳县人,硕士,从事泌尿男科学专业。Email: weizhang818@gmail.com

通讯作者: 李 铮,Email: Lizhengboshi@163.com

cases were included, 60 in the treatment group and 50 in the control. After 8 weeks of medication, the IIEF-5 and AMS scores were significantly improved as compared with the baseline both in the treatment group (17.7 ± 3.5 vs 10.2 ± 2.7 and 36.2 ± 6.5 vs 48.8 ± 5.8) and in the control group (16.7 ± 2.6 vs 9.3 ± 2.4 and 35.8 ± 6.6 vs 50.7 ± 5.0) (both $P < 0.05$), with no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). As for the safety of medication, there were no significant differences between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). Two patients in the control group showed a PSA level $> 4 \mu\text{g/L}$, which was confirmed to be caused by prostatitis during follow-up. **Conclusion:** L-carnitine combined with tadalafil is safe and effective for the treatment of LOH with ED. *Natl J Androl*, 2014, 20 (2): 133-137

【Key words】 L-carnitine; late-onset hypogonadism; erectile dysfunction

Supported by a grant from Major Research Program of Shanghai Science and Technology Commission (09DJ1400400).

Correspondence to: LI Zheng, email: Lizhengboshi@163.com

Received: October 22, 2013; accepted: November 3, 2013

迟发性性腺功能低下 (late-onset hypogonadism, LOH) 合并 ED 是中老年男性常见病、多发病。尤其在 40 岁以上的中老年患者中,二者更是合并存在。我们在上海社区流行病学调查中发现^[1]: 40 ~ 70 岁男性社区人群中, LOH 的患病率高达 58.65% ~ 84.65%; ED 的患病率高达 79.12%, 统计学分析表明, LOH 与 ED 发生明显相关。有报道表明^[2] 性腺功能低下导致的雄激素缺乏是影响男性健康的核心因素, LOH 影响代谢综合征、ED、肥胖、糖尿病、高血脂等疾病发生。人类附睾通过有机阳离子转运子转运左卡尼汀或肉碱^[3-4], 已经被应用于男性不育的诊疗中, 并取得良好的疗效。近年报道^[5-6] 左卡尼汀单独使用或与磷酸二酯酶 5 型抑制剂 (PDE5i) 合用能改善 ED 患者的全身情况, 包括消除疲劳、改善抑郁等精神症状。左卡尼汀联合 PDE5i 治疗 LOH 合并 ED, 国内尚无相关研究数据。本研究是一项前瞻性、随机、对照的多中心临床观察, 旨在评价他达拉非联合左卡尼汀治疗 LOH 合并 ED 的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 按随机、对照、多中心的原则, 在上海交通大学附属仁济医院、附属第九人民医院和同济大学附属第十人民医院门诊, 选择 40 ~ 70 岁的 LOH 合并 ED 患者, 考虑到脱落因素, 3 家医院入组 140 例, 目标病例为 100 例。随机分为治疗组与对照组各 70 例。

1.2 入选标准 符合下列所有标准的患者可纳入本研究: ①年龄 40 ~ 70 岁, 有稳定的性伴侣; ②外生殖器和第二性征正常; ③无服用他达拉非片、十一酸睾酮胶丸及左卡尼汀口服液的禁忌证; ④国际勃起功能问卷-5 (IIEF-5) 评分 < 20 分; ⑤中老年男子雄

激素缺乏测评表 (ADAM) 中问题 1、问题 7 或任何 3 个其他问题回答“是”即可定为阳性; ⑥老年男子症状测评表 (AMS) 中按总分值 17 ~ 26 分、27 ~ 36 分、37 ~ 49 分、 ≥ 50 分, 根据患者评分按上述分值段依次分为无、轻度、中度、重度, 轻度即判定为阳性。

1.3 排除标准 符合下列任何一项标准的患者将被排除: (1) 前列腺癌及高度怀疑前列腺癌患者, 或血清总 PSA $> 4 \mu\text{g/L}$; (2) 有明显尿路梗阻症状的前列腺增生患者; (3) 外伤性 ED 或明确器质性 ED; (4) 有明显损害勃起的生殖器先天性畸形和解剖学异常; (5) 有酒精中毒史或药物滥用史; (6) 患有任何严重的心理异常和精神异常; (7) 过去 6 个月内有心肌梗塞或中风史以及患有严重的心血管疾病包括不稳定性心绞痛、心力衰竭或有危及生命的心律失常疾病史; (8) 目前正在服用任何剂型的硝酸酯类、抗雄激素药物或肿瘤化疗药物的患者; (9) 患有严重的未控制的糖尿病 (空腹血糖高于 10 mmol/L); (10) 患有严重的高血压疾病 (收缩压 $\geq 160 \text{ mmHg}$, 舒张压 $> 100 \text{ mmHg}$) 或有低血压 (静息坐位血压 $< 90/60 \text{ mmHg}$); (11) 患有消化道溃疡、出血性疾病及肾功能明显异常 (GOT、GPT、BUN、Cr 高于正常上限的 2 倍); (12) 筛选入组前 14d 内使用任何药物或仪器治疗 ED, 或筛选入组前 30 d 内接受其他临床试验药物的治疗; (13) 对研究药物过敏; 患有视网膜色素膜炎; (14) 无法配合研究者完成试验。

1.4 研究方法 治疗组口服左卡尼汀口服液 (东维力, 东北制药总厂) 2.0 g , 每日一次, 晚餐后即服。对照组餐后服十一酸睾酮胶丸 (安特尔, 南京欧加农制药) 80 mg , 每日 1 次, 晚餐后即服。两组患者均按需服用他达拉非片 (希爱力, 美国礼来) 20 mg 2 次服药间隔时间规定须超过 36 h。治疗周期, 两组均服用 8 周。经 IIEF-5 与 AMS 量表评估疗

效改变,分别于治疗开始-2周、4周、8周后进行;生殖激素、肝功、血常规、PSA等安全性检测分别于治疗开始0周、8周后进行。

1.5 研究指标

1.5.1 主要有效性指标 观察 IIEF-5 评分、AMS 表评分改变,包括体力、情绪、性功能等的改变。早晨 7:00~9:00 抽取外周血,化学发光法检测血清睾酮、游离睾酮、黄体生成素(LH)改变。

1.5.2 安全性指标 检测血常规、肝功能(GPT、GOT)、肾功能(BUN、Cr)、血糖、PSA 改变;前列腺指检或 B 超观察前列腺疾病发生改变。尤其注意用药期间有无尿潴留、前列腺活检或前列腺癌被证实等。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 12.0 统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间差异比较采用 *t* 检验, $P \leq 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

经 8 周治疗观察,140 例 LOH 合并 ED 患者中 110 例为有效病例。其中治疗组 60 例、对照组 50 例符合研究方案。治疗组年龄 41~70(58.5±5.6)岁;对照组年龄 40~68(62.1±6.3)岁。治疗组 LOH 合并 ED 病史 0.5~7(3.5±1.6)年;对照组病史 1~8(4.1±1.3)年。其他合并疾病如糖尿病、高血压、肥胖等疾病情况,两组入组前相比无显著性差异($P > 0.05$),两组资料具有可比性。

2.1 主要有效性指标

2.1.1 两组患者治疗前后 IIEF-5 评分比较 见表 1。治疗 8 周后两组 ED 症状与治疗前 2 周相比明显改善($P < 0.05$);治疗组与对照组相比,两组之间

差异不显著($P > 0.05$)。

2.1.2 两组患者治疗前后 AMS 评分比较 见表 2。治疗 8 周后两组 AMS 评分与治疗前 2 周相比,差异有显著性($P < 0.05$);治疗组与对照组相比,两组之间差异不显著($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 IIEF-5 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of IIEF-5 scores between the treatment and control groups after different times of medication (Med) ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	-2 wk Med	4 wk Med	8 wk Med
Treatment	60	10.2±2.7	11.3±2.5	17.7±3.5*
Control	50	9.3±2.4	10.4±2.4	16.7±2.6*

与治疗前 2 周相比明显改善,* : $P < 0.05$

* : $P < 0.05$ versus -2 wk Med.

表 2 两组患者治疗前后 AMS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of Aging Male Symptoms scores between the treatment and control groups after different times of medication (Med) ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	-2 wk Med	4 wk Med	8 wk Med
Treatment	60	48.8±5.8	46.3±6.0	36.2±6.5*
Control	50	50.7±5.0	48.3±5.0	35.8±6.6*

与治疗前 2 周相比明显改善,* : $P < 0.05$

* : $P < 0.05$ versus -2 wk Med.

2.1.3 两组血清生殖激素与 PSA 的改变 见表 3。两组 FT 治疗前后比较,有显著性差异($P < 0.01$),两组治疗后比较,无显著性差异($P > 0.05$)。两组 TT、LH 与 PSA 治疗前后无显著性差异($P > 0.05$)。

表 3 两组生殖激素与 PSA 结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of sex hormone levels between the treatment and control groups before and after 8 weeks of medication (Med) ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	TT (nmol/L)		FT (pmol/L)		LH (IU/L)		PSA (μg/L)	
		Baseline	8 wk Med	Baseline	8 wk Med	0 week	8 weeks	Baseline	8 wk Med
Treatment	60	11.4±1.6	12.6±3.1	503.2±118.0	572.6±131.9*	4.6±1.9	4.8±2.9	2.0±0.9	2.2±0.8
Control	50	10.5±2.2	11.1±2.5	503.2±118.0	610.7±222.1*	5.2±1.9	5.4±3.2	1.8±1.2	2.3±1.1

与治疗前比较,* : $P < 0.01$

* : $P < 0.01$ versus the baseline.

2.2 安全性指标 通过检测治疗前后两组患者血常规、肝肾功能及 PSA 的变化来评价两种治疗方案的安全性。两组治疗前后,不良事件的发生率与安全性指标,均无明显变化($P > 0.05$),但对照组有 2

例患者治疗后 8 周血清 PSA $> 4 \mu\text{g/L}$,后经进一步随访证实为炎症引起,经规律抗炎治疗后恢复至正常。

3 讨论

人类社会的老年人口正在不断增多,衰老以及由此引起的各种老年疾病,如 LOH 与 ED 已成为全球普遍关注的医学课题。而睾酮补充疗法合用 PDE5i 被认为是 LOH 合并 ED 的重要治疗方法。有关研究已证实:睾酮补充疗法可恢复血清睾酮水平,以提高性欲,改善勃起功能;纠正心理和情绪障碍;增加肌肉容量,恢复体能;减少体脂量(特别是腹部和内脏脂肪),减少发生心血管病和 2 型糖尿病的危险;保存和增加骨量,预防跌倒和骨折。但具有下列情况的患者不宜接受睾酮补充疗法:良性前列腺增生伴排尿障碍;已患前列腺癌或乳腺癌;严重呼吸睡眠暂停综合征;红细胞增多症以及严重肝功能异常。同时另一些研究也对睾酮疗法的安全性提出警示,比如 2010 年的《新英格兰医学杂志》发表的一篇文章报道了 209 例平均年龄 70 岁的美国麻省地区的老年男性,他们均有血清睾酮水平下降并伴有体力活动障碍及多种伴发疾病,被随机分成两组,一组用睾酮治疗,一组用安慰剂,原定用药 6 个月,结果睾酮治疗组出现较多心血管系统不良事件而不得不终止研究^[7]。当然有研究者质疑此研究样本人群少,使用的睾酮剂量较大,不一定说明睾酮治疗的安全性有问题。但还有一些国际知名的男科学家,如澳大利亚的 Handelsman 教授^[8]最近撰文指出“期望返老还童是皇帝新衣历史的翻版”,建议更谨慎地对待睾酮补充疗法。欧洲及美国均已制定了严格的睾酮用药规范指南。

近年研究提示,左卡尼汀与 PDE5i 合用能够弥补雄激素补充的不足。卡尼汀于 1905 年由两位俄国科学家在肌肉提取物中首次被发现,其分子结构式为 3-羟基-4-氮-三甲氨基丁酸,有左旋和右旋两种存在形式,但仅左旋体具有生物活性。李铮等^[4]研究表明,弱精子症患者经左卡尼汀治疗后精浆中左卡尼汀浓度及精子质量尤其精子浓度和前向运动精子百分率明显增加。但左卡尼汀用于治疗 LOH 合并 ED 方面目前还鲜有报道。我们的研究表明,左卡尼汀与他达拉非合用能明显改善 LOH 合并 ED 患者的 IIEF-5 评分,而且能明显改善 AMS 评分。阴茎勃起是典型的神经血管过程,而血管内皮功能异常是 ED 发生的重要原因之一^[9],保护血管内皮功能治疗,将成为 ED 治疗的新途径。左卡尼汀或肉碱是天然的抗氧化剂,是脂肪酸 β -氧化过程中不可缺少的一种重要成分,其参与脂肪代谢,可以降低氧自由基的影响,发挥细胞内 O_2^- 清除剂作用,从而改

善血流^{[10][11]}。Bueno 等^[12]报道大鼠中应用左卡尼汀和丙酰左卡尼汀(PLC) 200 mg/kg 8 周。两者可以降低 TXA2 产生,增加 PGI2 和 NO 的浓度,增加体内 SOD 和触酶活性。两者均可减少自发性高血压大鼠内的 ROS,发挥抗氧化活性。对于血压正常的 WKY 大鼠,左卡尼汀还能够增加血管舒张活性物质 PGI2 和 TXA2 的产生。Gentile 等^[5]研究发现,左卡尼汀联合西地那非治疗,可更好地改善糖尿病患者的勃起功能。由乙酰左卡尼汀(ALC)和 PLC 组成的复合制剂显著提高男性欲望值,促进勃起。Cavallini 等^[14]分别采用复合左卡尼汀(ALC 2 g/d + PLC 2 g/d)和十一酸睾酮(160 mg/d)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。左卡尼汀在促进夜间阴茎勃起(Nocturnal penile erection, NPT)和国际勃起功能指数(IIEF)中勃起功能、性高潮和整体性健康方面,以及 Hamilton 抑郁量表和 Melancholia 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。

随着年龄增加,勃起障碍发病率明显增加。临床通过口服选择性 PDE5i 配合雄激素补充治疗,能在一定程度上增强勃起功能。同时由于雄激素的补充有增加前列腺癌、骨密度异常、潜在的心血管事件等疾病发生的可能,在临床应用上受到一定限制。左卡尼汀是一种广泛存在于机体组织内的类维生素物质,是脂肪酸代谢的必需辅助因子,它能调节乙酰 CoA 与 CoA 的比例,从而激活丙酮酸脱氢酶复合体的活性,促进脂肪酸经 β -氧化进入三羧酸循环,并促进葡萄糖的代谢而产生能量,与机体的器官、组织代谢密切相关。本研究提示,左卡尼汀不仅可明显改善老年男性的 AMS、IIEF-5 评分,疗效与补充睾酮治疗类似,而且不影响激素水平,没有 PSA 升高、心血管不良事件等风险,因此有望成为治疗 LOH 合并 ED 患者的新途径。

综上所述,我们的研究表明,左卡尼汀联合他达拉非治疗 LOH 合并 ED 安全有效。其长期疗效与安全性评估,有待于深入研究。现代的医疗水平和对男性更年期的认识,使我们可以提供一种综合治疗方案,为男性更年期患者服务^[15]。当前男科学发展的一个重要动向是从单纯以疾病为主导走向以健康为主导的男科学,其重要任务之一就是树立男性生殖健康的整体观,全面关注男性的身心健康问题^[16]。尽管在现代学术界对男性更年期综合征的认识存在着明显分歧,但无论最终是否将其确定为

一种独立的疾病,还是仅属于年龄老化相关的生理过程,关注中老年男性的身心健康都应该成为男科学研究和发展的新领域,并可以有效地预防、延缓或减轻男性更年期的出现及其对中老年男性生活质量的影响,从而改善其生存质量^[17-18]。

参考文献

- [1] Sun K, Liang GQ, Chen XF, *et al.* Survey for late-onset hypogonadism among old and middle-aged males in Shanghai communities. *Asian J Androl*, 2012, 14(2): 338-340.
- [2] Saad F, Gooren LJ, Haider A, *et al.* A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl*, 2008, 29(1): 102-105.
- [3] 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. *中华男科学杂志*, 2005, 11(10): 761-764.
- [4] 龚东明, 李 铮, 朱晓斌, 等. 有机阳离子转运子 2 在人类附睾中的表达及其意义. *中华男科学杂志*, 2008, 14(3): 242-244.
- [5] Gentile V, Vicini P, Prigiotti G, *et al.* Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(9): 1377-1384.
- [6] 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.
- [7] Basaria S, Coviello AD, Travison TG, *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*, 2010, 363(2): 109-122.
- [8] Handelsman DJ. An old emperor finds new clothing: Rejuvenation in our time. *Asian J Androl*, 2011, 13(1): 125-129.
- [9] Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with both conditions. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(2): 139-148.
- [10] Gentile V, Antonini G, Antonella Bertozzi M, *et al.* Effect of propionyl-L-carnitine, L-arginine and nicotinic acid on the efficacy of vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(9): 2223-2228.
- [11] Santo SS, Sergio N, Luigi DP, *et al.* Effect of PLC on functional parameters and oxidative profile in type 2 diabetes associated PAD. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 72(3): 231-237.
- [12] Bueno R, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Gurrero C, *et al.* L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: Different participation of NO and COX-products. *Life Sci*, 2005, 77(17): 2082-2097.
- [13] Lunenfeld B. Androgen therapy in the aging male. *World J Urol*, 2003, 21(5): 292-305.
- [14] 王一飞. 男科学的走向——从疾病主导走向以健康为主导. *中华男科学*, 2003, 9(3): 163-165.
- [15] 黄宇烽, 吕年青, 钱绍祯. 与时俱进的 21 世纪男科学. *中华男科学*, 2003, 9(2): 79-81.
- [16] 黄宇烽, 潘连军, 黄卫东主编. *男科医师手册*. 北京: 人民卫生出版社, 2009. 464-494.

(收稿日期: 2013-10-22; 接受日期: 2013-11-03)

(本文编辑: 潘连军)