

· 综 述 ·

肉碱与男性生殖

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: 肉碱是机体内重要的条件必需营养素, 具有广泛的生理作用。男性附睾与精子中含有体内最高浓度的肉碱, 肉碱不仅在启动精子运动、促进精子成熟和提高精子受精能力等方面具有重要作用, 而且在调节 Sertoli 细胞功能、保护精子对抗氧化损伤、减少生精细胞凋亡、抑制精子聚集等方面具有重要意义。本文就肉碱在男性生殖中的作用做一综述。

关键词: 肉碱; 睾丸; 附睾; 精子; Sertoli 细胞

中图分类号: Q517; R321.1 文献标识码: A 文章编号: 1009-3591 (2006) 08-0726-04^①

Camitines and Male Reproduction

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: Camitines are important conditionally essential nutrients in the organism with extensive physiological functions and highly concentrated in the epididymis and sperm. Camitines play an important role not only in initiating sperm motility promoting sperm maturation and enhancing sperm fertilizing but also in regulating Sertoli cell function protecting sperm against oxidative damage reducing apoptosis of spermatogenic cell and inhibiting sperm aggregation. Accordingly the objective of this review is to summarize the multi-functional roles of camitine in male reproduction. Natl J Androl 2006, 12 (8): 726-729

Key words: camitine; testis; epididymis; sperm; Sertoli cell

肉碱是一种广泛存在于机体组织中的小分子、水溶性的条件必需营养素, 为氨基酸衍生物, 在体内具有重要的生理作用。肉碱主要功能是促进脂类代谢, 它既能将长链脂酰基带进线粒体基质, 又能将线粒体内产生的短链脂酰基输出, 还可结合并排除非生理性的脂酰基。体内肉碱缺乏时可影响线粒体内游离脂肪酸的氧化, 导致脂类在细胞质中聚集, 不能进入三羧酸循环, 造成能量缺乏。此外, 肉碱缺乏造成乙酰辅酶 A 在线粒体内积聚, 对细胞产生毒性作用^[1, 2]。在男性生殖系统中, 肉碱也具有重要生理

功能, 肉碱不仅在启动精子运动、促进精子成熟和提高精子受精能力等方面具有重要作用^[3], 而且在调节 Sertoli 细胞功能、保护精子对抗氧化损伤、减少生精细胞凋亡、抑制精子聚集等方面具有重要意义^[4-7]。本文就肉碱在男性生殖中的作用做一综述。

1 肉碱的来源及代谢

肉碱 (camitine) 又称肉毒碱, 维生素 B₁₂ 化学名称为 β 羟-γ 三甲氨基丁酸。肉碱具有两种同分异构体形式: L 肉碱和 D 肉碱。只有 L 肉碱具有生物

① 收稿日期: 2006-02-05 修回日期: 2006-05-30

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

活性, D 肉碱完全无活性, 甚至抑制 L 肉碱的利用。一般而言, 肉碱均指 L 肉碱。

人体内的 L 肉碱有 75% 来自食物, 肉类及乳制品中含量丰富, 植物性食品中含量甚微, 且谷类、豆类等在加工过程中 35% ~ 40% 的 L 肉碱被破坏; 其余 25% 来自体内的生物合成, 合成原料为赖氨酸和甲硫氨酸, 主要在肝脏和肾脏经过一系列的酶促反应而合成, 合成过程中同时还需要抗坏血酸盐、烟酸、维生素 B₆ 和还原铁的参与, 任何一种物质的缺乏均可影响肉碱的体内合成。赖氨酸在动物性食品中含量丰富, 在谷物中缺乏。由于赖氨酸对热敏感, 中国人的烹饪方法 (煎、烤、焙、烘等) 可破坏这种氨基酸, 故可能导致部分人群出现肉碱缺乏情况。

体内肉碱约 98% 存在于心肌、骨骼肌, 1.5% 存在于肝脏、肾脏, 0.5% 存在于细胞外液。血液中的肉碱以游离和酰基化形式存在, 其浓度主要通过肾脏对肉碱的主动重吸收机制来调节。在正常生理浓度下, 滤出的肉碱 90% 以上被肾小管主动重吸收, 体内多余的肉碱以游离和酰基化形式从尿中排出体外。饮食中的肉碱绝大部分在小肠部位被摄取, 未被摄取的肉碱则为大肠部位的细菌所分解或随粪便排出体外。

正常情况下, 大多数组织 (如肌肉、心脏和肝脏) 中肉碱浓度比血清中高 20 ~ 50 倍, 在哺乳动物附睾中浓度最高, 可高达 2 000 倍^[6]。

2 肉碱及其转运蛋白在男性生殖系统中的分布

早在 1979 年, Hinton 等^[8] 即通过微穿刺技术发现, 男性生殖系统的睾丸和附睾中存在有 L 肉碱。肉碱从哺乳动物附睾上皮分泌到附睾液中, 最终进入到精子中, 以游离和乙酰化的 L 肉碱形式蓄积。目前研究表明, 在附睾组织、精浆和精子中含有体内最高的游离 L 肉碱浓度, 附睾是精浆中游离 L 肉碱的主要来源^[6]。此外, 精囊中也存在有少量 L 肉碱。

男性生殖系统中的肉碱主要是通过肉碱转运蛋白以主动转运方式从血液中摄取的。Rodríguez 等^[9] 研究证实, 在成年大鼠的远端附睾头、附睾体和近端附睾尾上皮细胞上, 存在有高亲和力的肉碱转运蛋白 OCIN₂。OCIN₂ 为一种 Na⁺ 依赖性的肉碱转运蛋白, 在小鼠睾丸中也有表达^[10]。Kobayashi 等^[11] 采用 RT-PCR 技术, 在大鼠睾丸组织和原代培养的 Sertoli 细胞中检测到高亲和力的肉碱转运蛋白 OCIN₂。同时, 他们发现 OCIN₂ 的一种异构体——OCIN₁ 也表达于 Sertoli 细胞及整个睾丸中。Enomoto 等^[12] 也发现一种新的人睾丸特异性肉碱转运蛋

白 CT₂。他们利用免疫组化技术在 Sertoli 细胞中检测出 CT₂ 蛋白; 然而, CT₂ 蛋白在生殖细胞或睾丸间质 (如 Leydig 细胞、血管和淋巴管) 中未检出。在附睾中, CT₂ 蛋白在附睾管上皮细胞中表达最明显; CT₂ 主要位于附睾头部和体部, 在附睾尾几乎检测不出。CT₂ 为 Na⁺ 非依赖性的肉碱转运蛋白。另外, Xuan 等^[13] 研究发现, 在人精子上也存在有不同亲和力的肉碱转运蛋白 OCIN₁、OCIN₂ 和 OCIN₃。这 3 种蛋白对肉碱在精子中蓄积和细胞内肉碱动态平衡非常重要; 这些肉碱转运蛋白中任何一个存在缺陷, 都可能引起精子中肉碱蓄积不足, 从而引起脂肪酸氧化减少, 进一步可导致精子成熟延迟和活力下降, 影响精子的正常功能。

3 肉碱在男性生殖中的作用

3.1 启动精子运动、促进精子成熟及提高精子受精能力

睾丸中的精子不具有运动和受精能力, 必须在附睾中经历性腺后修饰才能具有运动和受精能力^[14]。精子性腺后成熟主要发生在附睾头部, 精子进入附睾时并不能运动, 且 L 肉碱含量很低。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与其从附睾液中蓄积高浓度的游离 L 肉碱是平行的^[14]。在附睾管腔中, 浓缩的 L 肉碱以主动转运方式通过精子质膜, 作为精子的能量储备^[13]。

附睾中的精子主要通过脂肪酸氧化作为其能量代谢的主要来源^[9]。长链脂肪酸在进入线粒体进行氧化代谢时, 必须借助肉碱的参与, 通过存在于线粒体外膜的肉碱棕榈酰转移酶催化成脂酰肉碱, 方能透过线粒体内膜, 从胞质进入到线粒体基质进行 β 氧化产生能量, 用于精子的运动和成熟。一旦附睾尾高浓度肉碱形成后, 则可以抑制精子运动, 避免精子能量无谓消耗; 而在射精后肉碱被附属性腺分泌物稀释, 精子能够被激活, 从而发挥包括受精功能在内的正常生理功能^[8]。Jenkins 等^[15] 发现, 高浓度肉碱抑制细胞酶外流和氧消耗, 稳定细胞质膜, 提高细胞存活力。

3.2 参与调节 Sertoli 细胞功能

Sertoli 细胞是血-睾屏障最重要的组分之一, 存在于血液循环和生殖细胞之间, 起着保护生殖细胞避免接触外源性物质的作用。Sertoli 细胞也为各种营养物质供应给生殖细胞提供了一条通道, 在调控精子发生过程中具有重要作用。由于亲水性营养物不易通过 Sertoli 细胞质膜, 可能需要针对每一种营养物的选择性膜转运载体^[11]。在 Sertoli 细胞基底外侧膜进行的肉碱摄

取,是肉碱通过血 睾屏障从全身循环进入睾丸的第一步,这一过程即由肉碱转运蛋白 OCTN2 介导^[11]。目前研究证实,肉碱对 Sertoli 细胞脂肪、糖及蛋白质代谢具有影响^[16 17]。

脂肪酸氧化是体外培养 Sertoli 细胞的一种重要能量来源,培养液中加入肉碱可显著提高大鼠 Sertoli 细胞的脂质氧化,降低细胞内游离脂肪酸水平^[16]。

将 L 肉碱加到体外培养的 Sertoli 细胞中,可刺激 Sertoli 细胞摄取、利用葡萄糖,引起乳酸脱氢酶活性和己糖运输显著增加,以及丙酮酸盐和乳酸盐分泌明显增加,而这两种物质是生殖细胞成熟所需要的重要的能量底物,直接影响睾丸精子的成熟^[16]。

Sertoli 细胞主要分泌雄性生殖细胞生存与成熟所需的代谢产物和生长因子^[18]。Caviglia 等^[17]发现,肉碱明显影响 Sertoli 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。

GLUT-1 分子在人类所有组织中均存在,它调节葡萄糖摄取,对葡萄糖分子有很高的亲和力。Caviglia 等^[17]发现肉碱可诱导 GLUT-1 mRNA 表达增加,与以往报道的肉碱诱导 Sertoli 细胞葡萄糖摄取和利用增加相符合^[16]。因而,作者推测肉碱在配子成熟期间,增加 Sertoli 细胞提供给配子的营养供应,提高精子发生效率。

睾丸内存在胰岛素样生长因子 (IGF) 系统, Sertoli 细胞是 IGF 产生和作用以及 IGF 结合蛋白 (IGFBP) 表达的场所^[19]。IGF- 在睾丸水平起着重要的旁分泌 内分泌作用; IGF- 促进 Sertoli 细胞代谢与发育、Leydig 细胞类固醇合成及生殖细胞增殖^[17]。IGFBP-4 是调节 IGF- 活性的 6 种 IGF- 结合蛋白异构体中的一种,能抑制 IGF- 生物活性,也有报道具有一个在性腺水平上的负调节作用^[20]。肉碱呈剂量依赖性降低 IGFBP-4 mRNA 表达。因而,在 Sertoli 细胞水平上,由肉碱引起的 IGFBP-4 mRNA 表达下降,可能增强了睾丸中 IGF- 的局部作用^[17]。

3.3 保护精子对抗活性氧 (ROS) 诱导的氧化损伤

近年来,ROS 在人精子病理生理方面的作用已受到重视。精液中 ROS 产生与精子活力降低、精子 DNA 损伤精卵融合和受精能力下降等有关,ROS 产生过多导致的氧化应激是男性不育的重要病因之一^[21]。

肉碱作为一种有效的抗氧化物质,可阻止 ROS 产生,清除自由基,保护精子细胞免遭氧化损伤^[22]。肉碱及其酯类也可通过清除细胞内过多的乙酰辅酶

A 或替代进入质膜磷脂中的脂肪酸,以及增加花生四烯酸的分解代谢,从而有效发挥其抗氧化和修复作用^[23 24]。

3.4 减少生精细胞凋亡 在雄性生殖系统中,生精细胞凋亡可自发出现或由各种损伤因子 (如热、射线等) 引起。Mutumba 等^[25]发现,肉碱可保护 Jurkat 细胞对抗 Fas 介导的凋亡,对重组 caspase3、7 和 8 (细胞凋亡“执行者”) 的活性起抑制作用。他们也发现在凋亡过程中内源性肉碱浓度下降,提示内源性肉碱可能在凋亡过程中起着调节作用。

神经酰胺作为细胞凋亡的生理介质,通过多个靶分子,经过一系列级联反应,引起细胞凋亡。肉碱可通过抑制鞘磷脂降解而减少神经酰胺的产生。此外,肉碱可通过去除酰基 CoA 保护细胞免遭凋亡,以及与磷脂作用,调整膜通透性,保护线粒体功能,从而减少线粒体呼吸链氧化代谢过程产生过多的 ROS 避免 ROS 介导的细胞凋亡发生。

动物实验已证实,肉碱对热、射线、磁场等导致的精子发生异常具有一定保护作用,其机制可能与肉碱抗凋亡作用有关^[6]。

3.5 抑制精子聚集 带阳离子的肉碱可与精子表面蛋白结合,增加了精子之间排斥,增强了精液中精子分散现象,避免了因精子聚集而影响其正常功能^[7]。

4 结语

肉碱作为机体所固有的营养物质,在附睾中具有体内最高的肉碱浓度,在男性生殖中发挥着多种重要作用。近年来,作为一种新的治疗药物,肉碱已在男性不育、勃起功能障碍、Peyronie 病等治疗中取得了一定疗效,但相关机制尚需进一步探讨^[16 26 27]。

参考文献

- [1] Hoppe LC. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *J. Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4 Suppl4): S4-S2
- [2] Michno A, Raszeja-Specht A, Jankowska-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
- [3] Jevlin C, Lewin IM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in postgonadal maturation of mammalian spermatozoa. *J. Hum Reprod Update* 1996; 2 (2): 87-102
- [4] Caviglia D, Scaramelli L, Palmiro S. Effects of carnitines on rat Sertoli cell protein metabolism. *J. Horm Metab Res* 2004; 36 (4): 221-225
- [5] Balercia G, Reboliv A, Meni 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
- [6] Ng CM, Bledan MR, Wang C, et al. The role of carnitine in the male reproductive system. *J. Ann N Y Acad Sci* 2004

- 1033-177-188
- [7] Xuan W, Lamhonwah AM, Librach C et al. Characterization of organic cation/carnitine transporter family in human sperm. *J. Biochem Biophys Res Commun* 2003 306(1): 121-128
- [8] Hinton BT, Snowsill AM, Setchell BP. The concentration of carnitine in the luminal fluid of the testis and epididymis of the rat and some other mammals. *J. Reprod Fert* 1979 56(1): 105-111
- [9] Rodríguez CM, Labus JC, Hinton BT. Organic cation/carnitine transporter OCTN2 is differentially expressed in the adult rat epididymis. *J. Biol Chem* 2002 277(1): 314-319
- [10] Tamai J, Ohashi R, Nezu J et al. Molecular and functional characterization of organic cation/carnitine transporter family in mice. *J. Biol Chem* 2000 275(51): 40064-40072
- [11] Kobayashi D, Goz A, Maeda T et al. OCTN2-mediated transport of carnitine in isolated Sertoli cells. *J. Reproduction* 2005 129(6): 729-736
- [12] Enamoto A, Wempe MF, Tsuchida H et al. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition. *J. Biol Chem* 2002 277(39): 36262-36271
- [13] Xuan W, Lamhonwah AM, Librach C et al. Characterization of organic cation/carnitine transporter family in human sperm. *J. Biochem Biophys Res Commun* 2003 306(1): 121-128
- [14] Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-natal maturation of mammalian spermatozoa. *J. Hum Reprod Update* 1996 2(2): 87-102
- [15] Jenkins DL, Griffith OW. DL-amino carnitine and acetyl-DL-amino carnitine. Potent inhibitors of carnitine acyltransferase and hepatic triglyceride catabolism. *J. Biol Chem* 1985 260(27): 14748-14755
- [16] Pafnero S, Bottazzi C, Costa M et al. Metabolic effects of L-carnitine on prepubertal rat Sertoli cells. *J. Hom Metab Res* 2000 32(3): 87-90
- [17] Cavaglia D, Scambelli L, Pafnero S. Effects of carnitines on rat Sertoli cell protein metabolism. *J. Hom Metab Res* 2004 36(4): 221-225
- [18] Grover A, Sairan MR, Smith CE et al. Structural and functional modifications of Sertoli cells in the testis of adult follicle-stimulating hormone receptor knockout mice. *J. Biol Reprod* 2004 71(1): 117-129
- [19] Bardic G, Bottazzi C, Demorzi I et al. Thyroid hormone and retinoic acid induce the synthesis of insulin-like growth factor binding protein-4 in prepubertal pig Sertoli cells. *J. Eur J Endocrinol* 1999 141(6): 637-643
- [20] Ghizzoni L, Barreca A, Mastorakos G et al. Leptin inhibits steroid biosynthesis by human granulosa-lutein cells. *J. Hom Metab Res* 2001 33(6): 323-328
- [21] Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *J. BJU Int* 2005 95(4): 503-507
- [22] Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *J. Folia Med (Plovdiv)* 2005 47(1): 26-30
- [23] Vcicar E, Cakgeo AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic vesicular epididymitis. *J. Hum Reprod* 2001 16(11): 2338-2342
- [24] Pignatelli P, Lenti L, Sangalli V et al. Carnitine inhibits arachidonic acid turnover platelet function and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 284(1): H41-H48
- [25] Mutomha MC, Yuan H, Konvavko M et al. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine. *J. FEBS Lett* 2000 478(1-2): 19-25
- [26] Cavallini G, Modenini F, Vitali G et al. A cetyl-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
- [27] Bignotti G, 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)

书讯——《英汉生殖医学词典》简介

由黄宇烽、齐名主编的《英汉生殖医学词典》已由南京师范大学出版社出版，江苏省新华书店发行。

生殖医学在国内外都是一门新兴的学科，是由医学、生物学以及社会科学的多门学科相互融汇而成，拓展迅速，内容广泛，从事生殖医学临床和科研的队伍也日益壮大。近 10 年来，随着医学科学和分子生物学的发展，生殖医学领域中的新概念、新术语不断涌现，层出不穷。在生殖医学临床、教学、科研及实验研究工作中，常常会遇到一些英文生字和与生殖医学有关的基本概念和专用词汇，由于不解其意而却步不前。生殖医学涉及面广，与多门学科相互交叉，查书问典往往不知从何处下手，颇为不便。况且许多新词尚未见诸教科书和各种词汇手册。有时即使查到了中文译名，却依然对其确切含义不甚明了。而迄今为止我国尚无一本生殖医学的专门词书。有感于此，几经酝酿，积数年来工作经验所得，编写一本《英汉生殖医学词典》以适应我国生殖医学发展，满足广大生殖医学工作者的迫切需要。

本书以生殖医学的基础和临床实践相结合为出发点，从国内外最新男科学、性学、妇产科学、泌尿外科学以及与生殖医学密切相关的遗传学、解剖学、组织胚胎学、生殖生理学、分子生物学、生物化学、病理学、免疫学、微生物学、寄生虫学、药理学、皮肤病学、心理学、计划生育等学科的专著和期刊中精选了 6 000 余条词汇和词组。既包括基本概念，又包括新出现的术语。每个词条均经查证，务求中文译名准确无误。部分新近出现或内容较为深涩的词条还附以简明扼要的释。希望能使用者一书在手，解释百疑，节省宝贵时间，推进我国生殖医学事业的发展。

本词典可作为从事生殖医学临床和科研工作人员的工具书，也可供医学和生物学院校师生和研究生参考。该书大 32 开本，胶版印刷，精装，定价 39.00 元，欲购《英汉生殖医学词典》一书的读者，请将书款汇至：南京市中山东路 305 号 中华男科学杂志编辑部（邮编：210002）黄婷婷收。