

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

商学军^{1,2}, 王玲玲³, 莫敦胜², 蔡鸿财², 郑大东⁴, 周远忠⁵

(1. 南京大学医学院附属金陵医院/南京军区南京总医院男科, 江苏 南京 210002; 2. 南方医科大学附属金陵医院/南京军区南京总医院男科, 江苏 南京 210002; 3. 南京军区南京总医院医务部, 江苏 南京 210002; 4. 南京军区南京总医院保健办公室, 江苏 南京 210002; 5. 遵义医学院预防医学教研室, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 目的: 根据现有临床证据评价左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症的疗效及安全性。 方法: 通过计算机检索建库至 2014 年 4 月期间 Cochrane 图书馆、PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI、VIP、CBM、万方数据库, 辅以手工检索有关左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症的文献, 根据纳入与排除标准筛选文献, 提取资料和评价纳入研究的方法学质量后, 采用 RevMan5.2 软件对数据进行 meta 分析。 结果: 纳入 7 个随机对照试验(RCT), 共计 751 例特发性少、弱精子症患者, 排除失访人数后实际纳入 678 例。 meta 分析结果显示: 左卡尼汀治疗后配偶自然妊娠率高于对照组 [RR = 3.2, 95% CI (1.74, 5.87), $P = 0.0002$]; 左卡尼汀治疗 12~16 周和 24~26 周后精子活动率 [WMD = 5.21, 95% CI (2.78, 7.64), $P < 0.0001$; WMD = 9.29, 95% CI (1.28, 17.29), $P = 0.02$]; 前向运动精子百分率 [WMD = 12.44, 95% CI (4.58, 20.31), $P = 0.002$; WMD = 9.76, 95% CI (3.56, 15.97), $P = 0.002$] 均高于对照组; 左卡尼汀治疗 12~16 周和 24~26 周后精子浓度与对照组比较差异无统计学意义 [WMD = 4.91, 95% CI (-2.63, 12.45), $P = 0.2$; WMD = 0.93, 95% CI (-3.48, 5.34), $P = 0.68$]; 左卡尼汀治疗 12~16 周后畸形精子百分率低于对照组 [WMD = -2.48, 95% CI (-4.35, -0.61), $P = 0.009$], 而左卡尼汀治疗 24~26 周后畸形精子百分率与对照组比较差异无统计学意义 [WMD = -4.38, 95% CI (-9.66, 0.89), $P = 0.1$]; 左卡尼汀治疗 12~16 周和 24~26 周后精液量与对照组比较差异无统计学意义 [WMD = -0.13, 95% CI (-0.43, 0.18), $P = 0.42$; WMD = 0.28, 95% CI (-0.02, 0.58), $P = 0.07$]; 其中 4 项研究报告了左卡尼汀治疗期间均无严重不良反应发生。 结论: 基于当前证据, 左卡尼汀可能对特发性少、弱精子症患者配偶的自然妊娠率及患者的精液质量有一定的改善, 无明显不良反应。

【关键词】 左卡尼汀; 特发性少、弱精子症; 特发性少精子症; 特发性弱精子症; 系统评价

中图分类号: R698+.2; R321.1 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2015.01.014*

Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia:

A systemic review

SHANG Xue-jun^{1,2}, WANG Ling-ling³, MO Dun-sheng², CAI Hong-cai², ZHENG Da-dong⁴, ZHOU Yuan-zhong⁵

1. Department of Andrology, Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine / Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Andrology, Jinling Hospital Affiliated to Southern Medical University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 3. Department of Medical Affairs, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu 210002, China

* 基金项目: 国家自然科学基金(81270739、81370750); 江苏省“六大人才高峰”资助项目(WS-706)

作者简介: 商学军(1971-) 男, 江苏盱眙县人, 主任医师, 博士, 从事男科学基础与临床研究。Email: shangxj@androl.cn

王玲玲(1975-) 女, 江苏南通市人, 副主任医师, 硕士研究生, 从事医院管理专业。商学军与王玲玲对本研究有同等贡献, 同为并列第一作者。

通讯作者: 郑大东, Email: 18951018389@163.com, 周远忠, Email: zhouyuanzhong@163.com

China; 4. Department of Health Office, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 5. Department of Preventive Medicine, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia based on current clinical evidence. **Methods:** We searched the Cochrane Library, PubMed, MEDLINE, EMBASE, CNKI, VIP, CBM and Wanfang Database from the establishment to April 2014 for the published literature on the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia with L-carnitine. We conducted literature screening, data extraction, and assessment of the methodological quality of the included trials according to the inclusion and exclusion criteria, followed by statistical analysis with the RevMan 5.2 software. **Results:** Seven randomized controlled trials involving 751 patients with idiopathic oligoasthenozoospermia met the inclusion criteria, and 678 of them were included in the meta-analysis. L-carnitine treatment achieved a significantly increased rate of spontaneous pregnancy as compared with the control group (RR = 3.2, 95% CI 1.74 to 5.87, $P=0.0002$). After 12–16 and 24–26 weeks of medication, total sperm motility (WMD = 5.21, 95% CI 2.78 to 7.64, $P<0.0001$ and WMD = 9.29, 95% CI 1.28 to 17.29, $P=0.02$) and the percentage of progressively motile sperm (WMD = 12.44, 95% CI 4.58 to 20.31, $P=0.002$ and WMD = 9.76, 95% CI 3.56 to 15.97, $P=0.002$) were remarkably higher than those in the control group, but no statistically significant differences were observed in sperm concentration between the two groups (WMD = 4.91, 95% CI -2.63 to 12.45, $P=0.2$ and WMD = 0.93, 95% CI -3.48 to 5.34, $P=0.68$). After 12–16 weeks of treatment, the percentage of morphologically abnormal sperm was markedly decreased in the L-carnitine group as compared with the control (WMD = -2.48, 95% CI -4.35 to -0.61, $P=0.009$), but showed no significant difference from the latter group after 24–26 weeks (WMD = -4.38, 95% CI -9.66 to 0.89, $P=0.1$). No statistically significant difference was found in the semen volume between the two groups after 12–16 or 24–26 weeks of medication (WMD = -0.13, 95% CI -0.43 to 0.18, $P=0.42$ and WMD = 0.28, 95% CI -0.02 to 0.58, $P=0.07$). No serious L-carnitine-related adverse events were reported in 4 of the randomized controlled trials. **Conclusion:** The current evidence indicates that L-carnitine can improve spontaneous pregnancy and semen parameters in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia, with no serious adverse reactions.

Natl J Androl, 2015, 21 (1): 65–73

【Key words】 L-carnitine; idiopathic oligoasthenozoospermia; idiopathic oligozoospermia; idiopathic asthenozoospermia; systemic review

Supported by grants from National Natural Science Foundation of China (81270739 and 81370750) and Six-Talent Peak Project of Jiangsu Province (WS-706). Correspondence to: ZHENG Da-long, email: 18951018389@163.com; ZHOU Yuan-zhong, email: zhouyuanzhong@163.com

Received: November 15, 2014; accepted: December 20, 2014

少、弱精子症是导致男性不育的最常见病因之一,其发生率占男性不育患者的 70% 左右。目前已知生殖道感染、激素水平异常、精索静脉曲张、全身性疾病、环境因素等与少、弱精子症的发生有关,但仍然有相当一部分少、弱精子症患者找不到明确的病因,称为特发性少、弱精子症(idiopathic oligoasthenozoospermia)。

左卡尼汀(L-carnitine, LC) 又称左旋肉碱、维生素 BT, 是脂肪酸 β 氧化过程中必不可少的一种重要物质,其对细胞中能量的产生和转运起重要作用。近年来,LC 在男性生殖方面的作用受到了广泛的关注^[1-40]。LC 和乙酰左卡尼汀(LAC) 将脂肪酸转运至线粒体内,使附睾中精子进行 β 氧化而提供能量。Lenzi 等^[1] 进行的临床研究结果表明,联合应用 LC 和 LAC 对少、弱精子症所致的男性不育有效,可显著提高男性不育患者运动精子数目,尤其是前向运动精子数。Zhou 等^[2] 在 LC 和/或 LAC 对男性不育治疗作用的系统评价中发现,应用 LC 和/或

LAC 可以改善男性不育患者配偶妊娠率,并且可以改善患者的精液质量。但其纳入患者包括了特发性不育和继发性不育患者,纳入对象缺乏特异性。薛瑜等^[3] 在针对 LC 治疗原发性弱精子症的系统评价中发现 LC 可以改善患者配偶妊娠率,但对精液质量却无明确的疗效。限于其纳入文献数量及质量,尚不能肯定 LC 对原发性弱精子症所致不育患者的疗效。因此本次研究将对目前已发表的关于左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症的随机对照试验进行系统评价,以期评估左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症的疗效及安全性,为临床医生合理选择特发性少、弱精子症所致不育的治疗药物及治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆(至 2014 年第 3 期)、MEDLINE、CNKI、VIP、万方、CBM 数据库。检索时间:各数据库建库至 2014 年 4 月。并辅以手工检索《中华男科

学杂志》、《中国男科学杂志》、《生殖医学杂志》、《生殖与避孕》等杂志。

按照 PICOS 策略制定检索式,英文检索词包括: carnitine, acetylcarnitine, levocarnitine, L-carnitine, L-acetyl-carnitine, acetylated l-carnitine, vitamin BT, Vit. BT, infertility, infertile, fertility, sterile, sterility, semen, sperm, sperm motility, asthenospermia, asthenozoospermia, oligospermia, oligozoospermia, oligoasthenospermia, oligoasthenozoospermia, randomized controlled trial。中文检索词为: 肉碱、肉毒碱、卡尼汀、卡尼丁、东维力、维生素 BT、不育、不育症、弱精症、弱精子症、少精症、少精子症、少弱精症、少弱精症、少弱精子症、少弱精子症、随机对照试验、随机对照研究。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①随机对照研究(RCT),无论其是否进行分配隐藏或采用盲法。②特发性少、弱精子症所致不育患者,病程>1年,年龄18~65岁,性生活正常,种族国籍不限,精液检查精子活动率<40%(第5版),或<50%(第4版);前向运动精子百分率<32%(第5版);精子浓度<15×10⁶/ml(第5版),或精子浓度<20×10⁶/ml(第4版);女方生育力检查无异常。③干预措施: Rolf等^[4]研究显示,使用维生素C和维生素E对弱精子症无治疗作用。另外 Zhou等^[2]还报道了单独使用LC、LAC或LC和LAC联合治疗对原发性少弱畸精子症患者的精液参数及其配偶妊娠率的改善并无显著性差异。鉴于此,本次研究干预措施的纳入标准制定如下。治疗组:①口服左卡尼汀(包括LC和LAC);②左卡尼汀与维生素C和/或维生素E联合使用;对照组:使用安慰剂或其他药物治疗。治疗时限12~26周。

1.2.2 排除标准 ①重度少、弱精子症、死精子症及无精子症患者;②其他原因所致不育患者(如睾丸炎、附睾炎、精索静脉曲张、输精管阻塞或缺如等);③应用其他药物治疗不育者;④对左卡尼汀过敏体质者;⑤合并有心血管、肝、肾等系统疾病者;⑥未按规定用药、无法判断疗效或资料不全,影响疗效或安全性判断者;⑦排除治疗时限小于3个月(不包含3个月)的研究、重复发表的研究、meta分析类文献及综述类文献。

1.2.3 结局指标 ①主要结局指标:妊娠率;②次要结局指标:精液参数,包括精液量、精子活动率、前向运动精子百分率、精子浓度、畸形精子百分率;③不良反应。

1.3 评价方法

1.3.1 原始文献筛选 文献的筛检由两名训练合格的评价员独立完成,任何意见不一致处都将讨论解决,或提交第三位评价员咨询解决。首先浏览初步检索所获得的所有文献题名和摘要,筛检可能合格的文献并查阅全文,判断是否符合纳入标准,原文中未描述清楚的资料尽量与作者取得联系予以补充,然后由两名评价员独立进行评价。根据纳入标准和排除标准确定最后纳入研究的文献。

1.3.2 文献质量评价 筛选出来的随机对照试验采用 Jadad 质量评分表进行质量评价,主要通过随机、盲法、退出和失访处理3个方面评价随机对照试验。总分5分,0~2分视为低质量,3~5分视为高质量。

1.3.3 资料提取 资料提取的主要内容包括:①一般资料:题目、作者、发表日期和文献来源;②研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性,详细的干预措施及对照措施;③结局指标。如果文献数据不全或不清楚,尽可能与原作者联系以获取准确信息,信息获取不清的文献不纳入。

1.4 数据统计及分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行 meta 分析。对二分类变量资料采用相对危险度(RR)作为疗效分析统计量;对计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)作为疗效分析统计量;各效应量均以95%可信区间(CI)表示; $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

对纳入的研究进行异质性检验,试验间异质性采用 χ^2 检验分析,当结果不存在异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$)时,采用固定效应模型进行 meta 分析,当结果存在异质性($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50%$)时,首先寻找产生异质性的原因,然后根据可能的异质性进行亚组分析,并采用随机效应模型进行 meta 分析,并谨慎解释结果。若纳入研究提供的数据不能进行 meta 分析时,只对其进行描述性的定性分析。采用漏斗图分析可能的发表偏倚(纳入文献数量较少时可不作漏斗图)。存在低质量研究时进行敏感性分析。

2 结果

2.1 检索结果 根据以上检索策略,共检索到相关文献176篇。首先进行初筛,通过阅读标题、摘要,筛选出12篇应用左卡尼汀治疗男性少、弱精子症的文献;进一步阅读全文,根据纳入和排除标准,排除5篇文献,最终纳入7个RCTs^[1-5+10](表1)。7个

RCTs 共纳入 751 例特发性少、弱精子症患者,失访或终止治疗 73 例,最终完成治疗 678 例,其中治疗组 376 例,对照组 302 例。其中 3 篇 Jadad 评分 3 分

以上(均为英文)^[1-5,6],其余 4 篇 Jadad 评分 ≤ 2 分(均为中文)^[7-10],纳入文献质量尚可(表 2)。各研究中治疗组和对照组的基线相似性均较好。

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1. Basic characteristics of the included studies

Reference	Cases (T/C)	Intervention		Duration (week)	Outcome
		Treatment group	Control group		
Lenzi A, 2004 ^[1]	30/30	LC 2 g/d + LAC 1 g/d	Placebo	24 - 26	①②③
Li Z, 2005 (Mar) ^[7]	40/40	LC 2 - 3 g/d	Vit E 300 mg/d + Vit C 300 mg/d	12 - 16	①②③
Li Z, 2005 (Oct) ^[8]	90/60	LC 2 g/d + LAC 1 g/d	Vit E 300 mg/d + Vit C 300 mg/d	12 - 16	①②③
Balercia G, 2005 ^[5]	60(15/15/15/15)	LC 2 g/d + LAC 1 g/d LC 3 g/d LAC 3 g/d	Placebo	24 - 26	①②
Sigman M, 2006 ^[6]	13/13	LC 2 g/d + LAC 1 g/d	Placebo	24 - 26	①②③
Wang YX, 2010 ^[9]	68/67	LC 1 g/d + Vit E 200 mg/d	Vit E 200 mg/d	12 - 16	①②③
Zhong A, 2012 ^[10]	20/120	LC 2 g/d + Vit E 200 mg/d + Vit C 300 mg/d	Vit E 200 mg/d + Vit C 300 mg/d	12 - 16	①②③

①妊娠率; ②精液参数; ③不良反应

① Pregnancy rate; ② Semen parameters; ③ Adverse effects

表 2 纳入研究的质量评分

Table 2. Quality assessment of the included studies

Reference	Randomization		Allocation concealment	Inclusion criteria	Comparability	Blinding	Quitting or adverse effect	Reason of quitting	Compliance	Jadad score
	Yes/No	Method description								
Lenzi A, 2004 ^[1]	Yes	-	-	Yes	Yes	Double-blind	Yes	-	Yes	3
Li Z, 2005 (Mar) ^[7]	Yes	-	-	Yes	-	-	Yes	-	Yes	1
Li Z, 2005 (Oct) ^[8]	Yes	-	-	Yes	Yes	-	Yes	-	Yes	1
Balercia G, 2005 ^[5]	Yes	-	-	Yes	Yes	Double-blind	Yes	-	Yes	3
Sigman M, 2006 ^[6]	Yes	-	-	Yes	Yes	Triple-blind	Yes	-	Yes	3
Wang YX, 2010 ^[9]	Yes	-	-	Yes	Yes	-	Yes	-	-	1
Zhong A, 2012 ^[10]	Yes	-	-	Yes	Yes	-	Yes	Yes	-	1

2.2 meta 分析结果

2.2.1 妊娠率 妊娠率作为主要结局指标,直接反映左卡尼汀的治疗效果。本次研究所纳入的 7 项研究均报告了经过治疗后患者配偶的自然妊娠情况。数据分析结果显示各研究间无统计学异质性($\chi^2 = 7.01, P = 0.32$),故采用固定效应模型进行合并分析,结果显示治疗组与对照组比较差异有统计学意义[RR = 3.2, 95% CI(1.74, 5.87), $P = 0.0002$](图 1)。敏感性分析:在所纳入的 7 项研究中,有 2 项研究^[9-10]使用了 LC 联合维生素 E 和/或维生素 C 进行治疗。为了避免其对合并后结果产生影响,我们将这 2 项研究排除,并进行 meta 分析。结果显示各研究间无统计学异质性,两组间患者配偶妊娠率有统计学意义。敏感性分析结果表明合并分析结局稳定。

2.2.2 精子活动率 4 项研究^[1-5,6,10]报告了治疗 12 ~ 16 周后精子活动率的变化情况。异质性检验

发现 4 项研究间无统计学异质性($\chi^2 = 8.85, P = 0.12$),应用固定效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异有统计学意义[WMD = 5.21, 95% CI(2.78, 7.64), $P < 0.0001$]。敏感性分析分别排除 Balercia 等^[5](2005)、钟安等^[10](2012)研究后进行合并分析,差异仍然具有统计学意义,与未做敏感性分析结果一致,表明合并分析结局稳定。

3 项研究^[1-5,6]报告了治疗 24 ~ 26 周后精子活动率的变化情况。异质性检验发现 3 项研究间有统计学异质性($\chi^2 = 23.55, P < 0.0001$),应用随机效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组差异有统计学意义[WMD = 9.29, 95% CI(1.28, 17.29), $P = 0.02$](图 2)。敏感性分析排除 Balercia 等^[5]研究后进行合并分析,差异无统计学意义。鉴于本研究所纳入研究数目及病例数较少,因此需要更多的大样本量 RCTs 以明确该合并结局效应。

2.2.3 前向运动精子百分率 5 项研究^[1-5,7-9,10]报

告了治疗 12 ~ 16 周后前向运动精子百分率的变化情况。异质性检验发现 5 项研究间有统计学异质性($\chi^2 = 146.86, P < 0.000 01$) ,应用随机效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异有统计学意义 [WMD = 12.44, 95% CI (4.58, 20.31) , $P = 0.002$](图 3) 。分析异质性产生原因发现,钟安等^[10]和王亚轩等^[9]研究的治疗组采用 LC 联合维生素 E 和/或维生素 C 进行治疗,李铮

等^[7]和 Balercia 等^[5]的研究显示 LC 和/或 LAC 治疗后前向运动精子百分率有显著改善,而 Lenzi 等^[1]研究发现治疗后前向运动精子百分率改善无统计学意义。另外,钟安等^[10]的研究治疗周期为 16 周,其余研究报告治疗时间均为 13 周。敏感性分析分别排除 Balercia 等^[5]研究及 Jadad 评分较低的文献^[7, 9-10]后进行合并分析,差异仍然具有统计学意义。敏感性分析结果表明合并分析结局稳定。

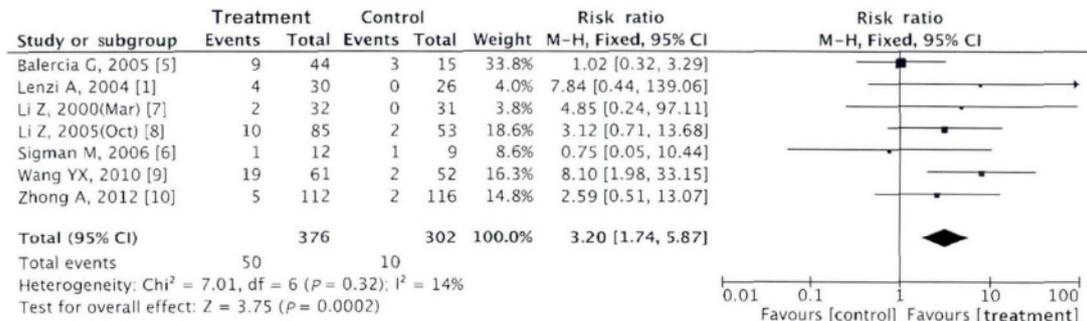


图 1 左卡尼汀治疗组与对照组患者配偶自然妊娠率的比较

Figure 1. Comparison of the effect of L-carnitine therapy on the pregnancy rate between the treatment and control groups

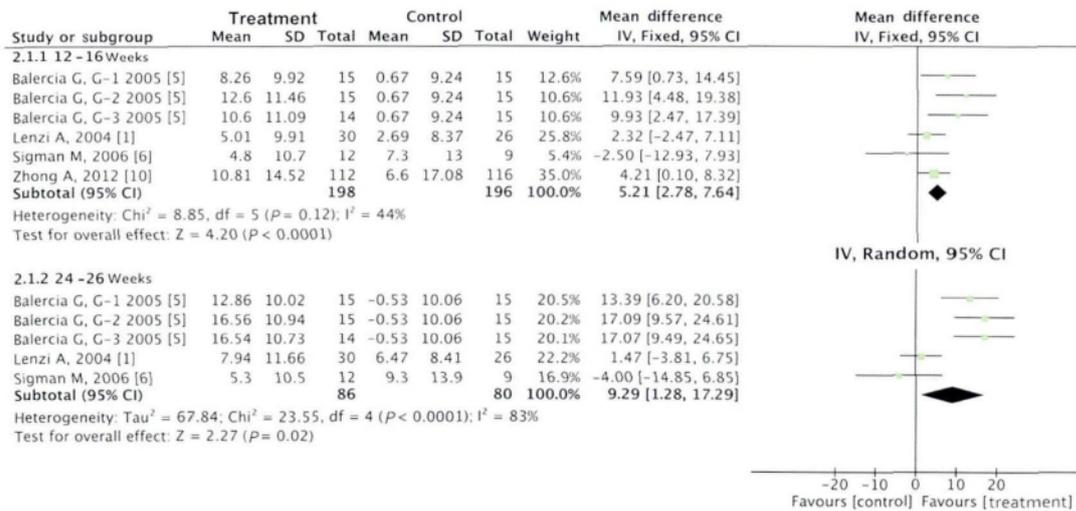


图 2 左卡尼汀治疗组与对照组患者精子活动率的比较

Figure 2. Comparison of the effect of L-carnitine therapy on total sperm motility between the treatment and control groups

2 项研究^[1, 5]报告治疗 24 ~ 26 周后前向运动精子百分率的变化情况。异质性检验发现 2 项研究间有统计学异质性($\chi^2 = 13.72, P = 0.003$) ,应用随机效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异有统计学意义 [WMD = 9.76, 95% CI (3.56, 15.97) , $P = 0.002$](图 3) 。敏感性分析排除 Balercia 等^[5]研究后进行合并分析,差异无统计学意义($P = 0.65$) 。鉴于本研究所纳入研究数目及纳入病例数较少,因此对于该结局的解释仍需要更多的大样本量 RCTs 给予明确。

2.2.4 精子浓度 5 项研究^[1, 5, 7, 9-10]报告了治疗 12 ~ 16 周后精子浓度的变化情况。异质性检验发现, 5 项研究间有统计学异质性($\chi^2 = 109.45, P < 0.000 01$) ,应用随机效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异无统计学意义 [WMD = 4.91, 95% CI(-2.63, 12.45) , $P = 0.2$](图 4) 。敏感性分析分别排除 Balercia 等^[5]研究及 Jadad 评分较低的文献^[7, 9-10]后进行合并分析,差异仍然无统计学意义。敏感性分析结果表明合并分析结局稳定。

2 项研究^[1, 5]报告了治疗 24 ~ 26 周后精子浓度

的变化情况。异质性检验发现 2 项研究间无统计学异质性 ($\chi^2 = 1.75, P = 0.63$) ,应用固定效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组差异无统计学意义 [WMD = 0.93, 95% CI (-3.48, 5.34) , $P = 0.68$] (图 4) 。敏感性分析结果显示排除 Balercia 等^[5] 研究后进行合并分析,差异无统计学意义。敏感性分析结果表明此结果稳定性好。

2.2.5 畸形精子百分率 3 项研究^[1, 5, 9] 报告了治疗 12 ~ 16 周后畸形精子百分率的变化情况。异质性检验发现,3 项研究间无统计学异质性 ($\chi^2 = 4.08, P = 0.39$) ,应用固定效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异有统计学意义 [WMD = -2.48, 95% CI (-4.35, -0.61) , $P =$

0.009] (图 5) 。敏感性分析分别排除 Balercia 等^[5] 和王亚轩等^[9] 研究后显示,治疗组和对照组差异无统计学意义。与未行敏感性分析的结论不一致,说明此结果稳定性差,故应用该结论时需谨慎。

2 项研究^[1, 5] 报告了治疗 24 ~ 26 周后畸形精子百分率的变化情况。异质性检验发现 2 项研究间有统计学异质性 ($\chi^2 = 17.59, P = 0.0005$) ,应用随机效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异无统计学意义 [WMD = -4.38, 95% CI (-9.66, 0.89) , $P = 0.1$] (图 5) 。敏感性分析结果显示排除 Balercia 等^[5] 研究后进行合并分析,差异仍无统计学意义。与未行敏感性分析的结论一致,说明此结果稳定性好。

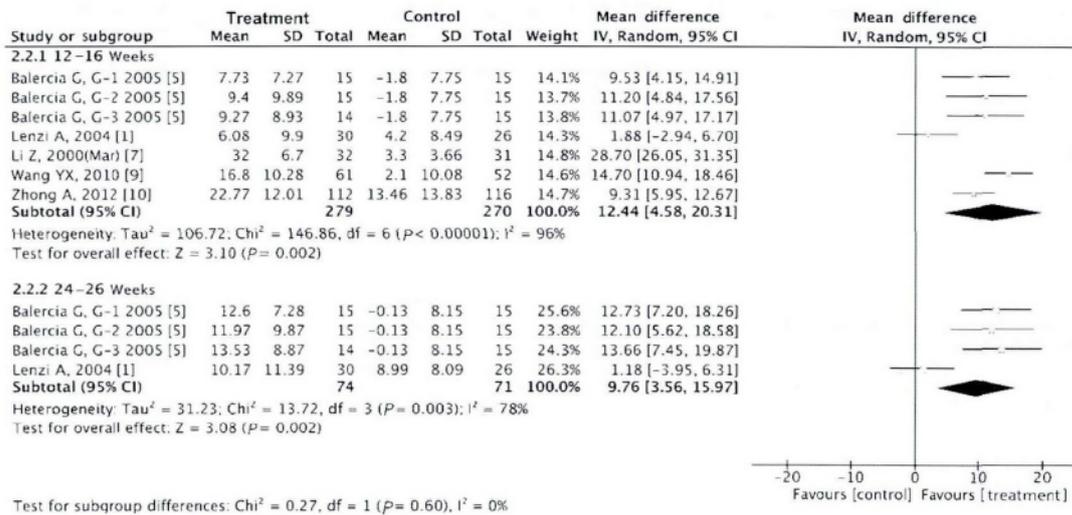


图 3 左卡尼汀治疗组与对照组患者前向运动精子百分率的比较

Figure 3. Comparison of the effect of L-carnitine therapy on the percentage of progressively motile sperm between the treatment and control groups

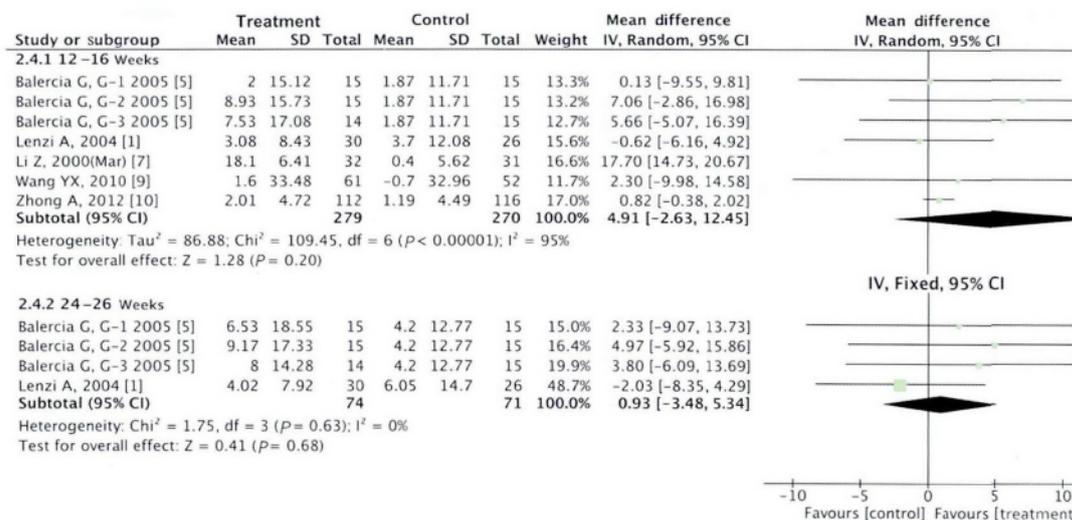


图 4 左卡尼汀治疗组与对照组患者精子浓度的比较

Figure 4. Comparison of the effect of L-carnitine therapy on sperm concentration between the treatment and control groups

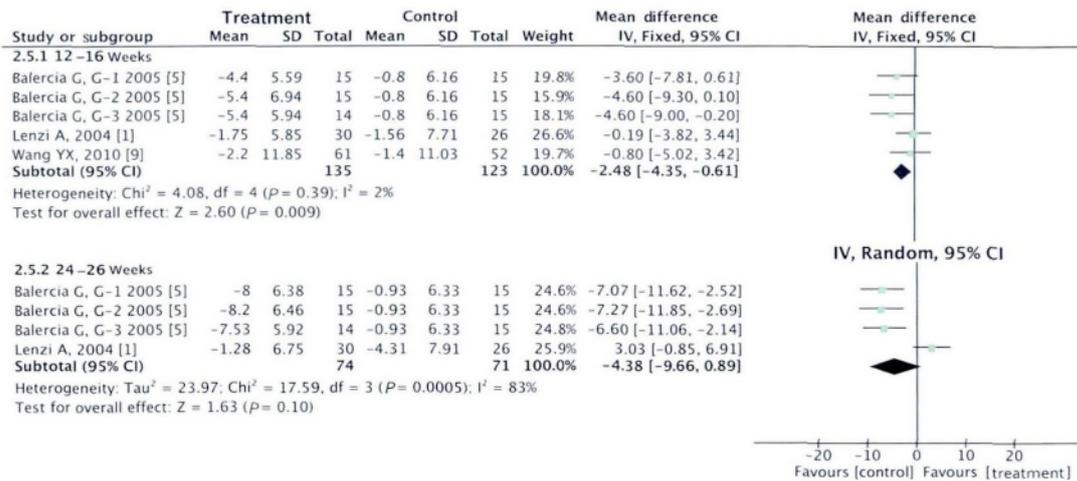


图5 左卡尼汀治疗组与对照组患者畸形精子百分率的比较

Figure 5. Comparison of the effect of L-carnitine therapy on the percentage of morphologically abnormal sperm between the treatment and control groups

2.2.6 精液量 2项研究^[1,6]分别报告了治疗12~16周和24~26周后精液量的变化情况。异质性检验发现2个治疗周期的研究间均无统计学异质性($\chi^2 = 1.09, P = 0.78; \chi^2 = 5.9, P = 0.12$)。应用固定效应模型进行合并分析,结果显示治疗组和对照组比较差异无统计学意义[WMD = -0.13, 95%

CI(-0.43, 0.18), $P = 0.42$; WMD = 0.28, 95% CI(-0.02, 0.58), $P = 0.07$](图6)。敏感性分析结果显示合并分析结局稳定。

2.2.7 不良反应 有4项研究^[6-9]报道左卡尼汀治疗的不良反应。结果显示治疗期间均无严重不良反应报告。

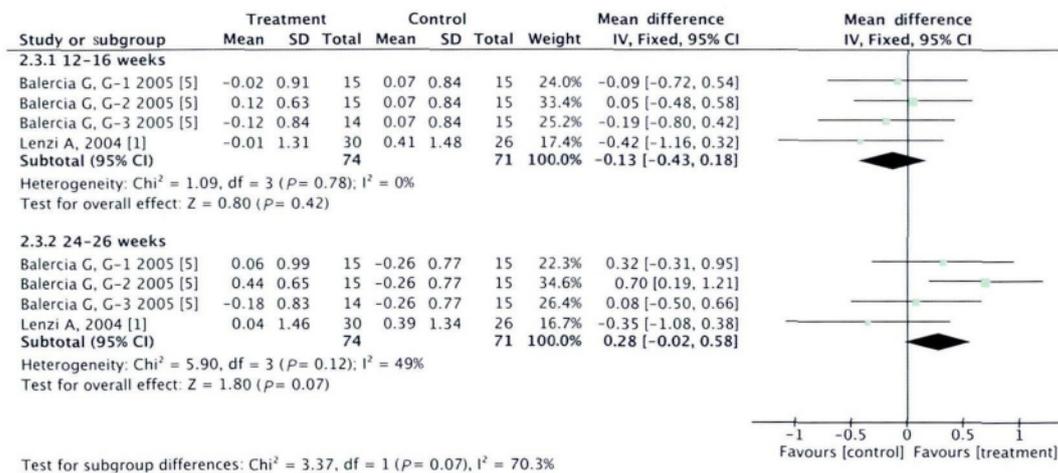


图6 左卡尼汀治疗组与对照组患者精液量的比较

Figure 6. Comparison of the effect of L-carnitine therapy on the semen volume between the treatment and control groups

3 讨论

特发性少、弱精子症由于病因不明及发病机制复杂,临床上多采用经验性治疗。在男性生殖道中,高浓度的LC蓄积于附睾中,并主要以游离的形式存在,附睾中精子主要依靠LC和LAC将长链脂肪酸及磷脂等物质转运至线粒体内进行 β 氧化供

能^[11-12]。因此从附睾中释放出来的精子是完全成熟的。LC和LAC将脂肪酸转运至线粒体的同时,将乙酰基团转运出线粒体,避免乙酰基团对精子造成损伤。LC可能在精子发生期间增加Sertoli细胞提供给精子的营养供应,提高精子发生效率^[13]。另外,精液中活性氧(ROS)产生与精子活力降低、精子DNA损伤和受精能力下降有关,ROS产生过多也是

导致男性不育的重要原因之一^[14]。LC 作为一种有效的抗氧化物质,可阻止 ROS 产生,清除过多 ROS,保护精子细胞免遭氧化损伤^[15]。此外,LC 还具有减少生精细胞凋亡^[16]、抑制精子聚集^[17]等作用。

3.1 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者配偶自然妊娠率的影响 本研究合并分析结果显示,LC 治疗组患者配偶自然妊娠率高于对照组。分析结果表明口服 LC 可以改善特发性少、弱精子症患者配偶自然妊娠率,其可能因为 LC 改善患者精子活动率及前向运动精子百分率,从而提高了患者配偶妊娠率。

3.2 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者精液参数的影响

3.2.1 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者精子活动率及前向运动精子百分率的影响 本研究对患者精子活动率的合并分析结果显示,治疗 12~16 周和 24~26 周后,LC 治疗组与对照组比较差异均有统计学意义。研究结果表明,口服 LC 可以显著改善特发性少、弱精子症患者精子活动率。对 LC 治疗 24~26 周后患者精子活动率做敏感性分析发现,合并结果和未做敏感性分析的结果不一致,考虑到纳入的 7 项研究中仅有 3 项研究报告了治疗 22~24 周后患者精子活动率,表明此结果稳定性较差,故应用该结论时应该谨慎。但 LC 治疗 12~16 周后的结果稳定性好,表明 LC 治疗 12~16 周对患者精子活动率有明显改善。

本研究合并分析结果显示,LC 治疗 12~16 周和 24~26 周后前向运动精子百分率均高于对照组。研究结果表明,口服 LC 可以显著改善特发性少、弱精子症患者前向运动精子百分率。对 LC 治疗 24~26 周后患者前向运动精子百分率做敏感性分析发现,合并结果和未做敏感性分析的结果不一致,考虑到纳入的 7 项研究中仅有 2 项研究报告了治疗 24~26 周后患者前向运动精子百分率,所得结果稳定性较差,对于使用该结论也需谨慎。但 LC 治疗 12~16 周后的结果稳定性好,表明 LC 治疗 12~16 周对患者前向运动精子百分率有明显改善。

附睾作为精子完全成熟与贮存的场所,与精子运动及受精能力直接相关。同时,附睾是精浆中游离 LC 的主要来源,LC 浓度的高低将直接影响着精子的成熟与代谢过程。LC 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。LC 治疗可以显著提高少、弱精子症患者精子活动率及前向运动精子百分率^[5-10]。

3.2.2 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者精子浓

度的影响 对精子浓度的合并分析结果显示,LC 治疗 12~16 周和 24~26 周后治疗组与对照组比较差异均无统计学意义,这一研究结果表明,LC 治疗对特发性少、弱精子症患者精子浓度无明显改善。这一结论与 Zhou 等^[2]和薛瑜等^[3]报告的结果一致。然而,牛玉森^[18]在一系统评价中发现 LC 可以显著提高精子浓度,其认为 LC 可能增加精子生成,从而使精子浓度得以改善,但在其所纳入文献中仅一篇报道了 LC 联合克罗米芬可以改善精子浓度,存在较大偏倚。但 Amendola 等^[19-20]报道了给予经 X 线照射及骨盆区域局部升温处理后的小鼠使用 LC 有利于精原细胞功能的恢复,从而增加精子生成。因此,关于 LC 对精子浓度的改善情况仍需进一步探讨,而本次 meta 分析结果所显示 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者精子浓度无明显改善也可能与纳入文献及病例数较少有关。

3.2.3 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者畸形精子百分率的影响 合并分析结果显示,LC 治疗 12~16 周后患者畸形精子百分率显著低于对照组,表明 LC 治疗 12~16 周可以降低畸形精子百分率;治疗 24~26 周后治疗组和对照组患者畸形精子百分率差异无统计学意义。但是对 LC 治疗 12~16 周后患者畸形精子百分率做敏感性分析与未做敏感性分析的结果不一致,所得结果稳定性较差,对于使用该结论同样需要谨慎。LC 作为一种有效的 ROS 清除剂,其在阻断 ROS 介导的细胞凋亡等过程中具有明显的保护作用。另外,LC 可以增加能量利用和减少 ROS 的产生,并通过将有毒的乙酰基团转运出线粒体和细胞,从而保护细胞膜及线粒体膜免受损伤^[21]。Cavallini 等^[11]也报道了 LC 和 Cinnoxiam (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 ICSI 的结局。但目前关于 LC 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深入研究,这一结论与本次 meta 分析结果一致。

3.2.4 LC 治疗对特发性少、弱精子症患者精液量的影响 对精液量合并分析结果显示,治疗 12~16 周和 24~26 周后,LC 治疗组与对照组比较差异均无统计学意义,这一结果表明 LC 治疗对精液量的改善作用不明显。

3.3 LC 治疗特发性少、弱精子症患者的不良反应 本次研究所纳入的 7 篇文献中有 4 篇^[6-9]均报道了 LC 治疗后无明显不良反应。其中 Sigman 等^[6]研究发现,治疗组和对照组在研究结束后的肝功能、总胆固醇、血清肌酐、尿素氮等指标与研究开始前相比均

无显著性差异。目前临床证据表明 LC 治疗特发性少、弱精子症患者是安全的。

3.4 本系统评价的局限性 本系统评价搜集文献广泛全面,纳入所有研究均属于 RCT。但本系统评价只纳入了 7 项符合要求的研究,3 篇文献属于高质量^[1-5,6],4 篇文献质量评分较低^[7-10],纳入研究中仅有 2 项研究描述分配隐藏方法^[1-5],3 项研究实施了双盲^[1-5,6],其余研究均未就分配隐藏方法及盲法进行描述,存在实施偏倚的可能性;另外,由于纳入的试验及病例数较少,且仅检索了中文和英文相关数据库,所以存在选择性偏倚的可能性。对于使用不同干预措施(LC, LAC, LC + LAC)治疗特发性少、弱精子症患者所产生的临床异质性,Zhou 等^[2]研究已表明 3 种治疗方案的疗效在小样本试验中并无明显的差异,但对于大样本量的试验,仍需进一步进行验证。在纳入的研究中,有 2 项研究^[9-10]报告使用 LC 联合维生素 E 和/或维生素 C 治疗少、弱精子症患者,虽然已有报道表明维生素 E 和维生素 C 在治疗特发性弱精子症方面无明显疗效^[4],但在治疗方案上与 LC 单独治疗可能还会存在临床异质性,可能会对综合分析结果有所影响。除此之外,影响妊娠的因素极其复杂,而限于现有文献的研究结果,对于 LC 改善特发性少、弱精子症患者预后这一结论在应用时仍需谨慎。

4 结论

LC 治疗可以提高特发性少、弱精子症患者配偶自然妊娠率,改善患者精子活动率、前向运动精子百分率,对畸形精子百分率的改善作用尚不明确,对精液量及精子浓度无明显改善,无明显不良反应。限于目前已发表原始文献数量、质量及纳入病例数的原因,本系统评价中的部分证据可能存在偏倚,在应用时应谨慎。今后的研究应扩大样本含量、完善试验设计及试验观察指标,以提高研究的质量及论证强度。

参考文献

- [1] Lenzi A, Sgrò P, Salacone P. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetylcarnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*, 2004, 81(6): 1578-1584.
- [2] 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.
- [3] 薛瑜,张雁钢,王莉,等. 肉碱治疗原发性弱精子症疗

效和安全性的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(3): 337-345.

- [4] Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, et al. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod*, 1999, 14(4): 1028-1033.
- [5] Balercia G, Regoli F, 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. *Fertil Steril*, 2005, 84(3): 662-671.
- [6] Sigman M, Glass S, Campagnone J, et al. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenozoospermia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*, 2006, 85(5): 1409-1414.
- [7] 李铮,谷荣华,刘勇,等. 补充肉毒碱治疗少弱精子症疗效观察. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25(3): 292-294.
- [8] 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.
- [9] 王亚轩,杨书文,瞿长宝,等. 左旋肉碱治疗弱精子症患者的疗效观察. *中华男科学杂志*, 2010, 16(5): 420-422.
- [10] 钟安,唐立新,汤乐,等. L-肉碱联合维生素 E 和 C 治疗特发性少弱精子症的临床疗效观察. *实用医学杂志*, 2012, 28(23): 3997-3999.
- [11] Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, et al. Cinnocicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenozoospermia. *J Androl*, 2004, 25(5): 761-770.
- [12] Garolla A, Maiorino M, Roverato A, et al. Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril*, 2005, 83(2): 355-361.
- [13] 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.
- [14] Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: A clinical approach. *BJU Int*, 2005, 95(4): 503-507.
- [15] Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. *Folia Med (Plovdiv)*, 2005, 47(1): 26-30.
- [16] Mutomba MC, Yuan H, Konyavko M, et al. Regulation of the activity of caspases by L-carnitine and palmitoylcarnitine. *FEBS Lett*, 2000, 478(1-2): 19-25.
- [17] Xuan W, Lamhonwah AM, Librach C, et al. Characterization of organic cation/carnitine transporter family in human sperm. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(1): 121-128.
- [18] 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.
- [19] Amendola R, Bartoleschi C, Cordelli E, et al. Effects of L-acetylcarnitine (LAC) on the post-injury recovery of mouse spermatogenesis monitored by flow cytometry. 1. Recovery after X-irradiation. *Andrologia*, 1989, 21(6): 568-575.
- [20] Amendola R, Cordelli E, Mauro F, et al. Effects of L-acetylcarnitine (LAC) on the post-injury recovery of mouse spermatogenesis monitored by flow cytometry. 2. Recovery after hyperthermic treatment. *Andrologia*, 1991, 23(2): 135-140.
- [21] 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.

(收稿日期: 2014-11-15; 接受日期: 2014-12-20)

(本文编辑: 陆金春)