短篇论著

文章编号:1000-5404(2014)04-0410-03

复合左旋肉碱在梗阻性无精症中的应用

洪 伟*,李 敏*,曾兴光,李玉艳,刘永刚,朱石令 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

[摘要] **目的** 观察梗阻性无精症患者应用复合左旋肉碱后精子质量变化及行卵细胞胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, ICSI-ET)助孕治疗的临床结局。**方法** 回顾性分析2010年1月至2013年6月,在西南医院生殖中心诊断为梗阻性无精症,并要求行ICSI助孕治疗患者共129例,移植周期共100例,根据是否服用复合左旋肉碱分为两组,其中研究组服用复合左旋肉碱,共计64例,未服用复合左旋肉碱者36例作为对照组,对比两组治在用药前后经皮附睾穿刺抽吸术(percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)获得的精子活动率、前向运动精子率及经PESA-ICSI治疗后的平均受精数、卵裂数、有效胚胎数、优质胚胎数和临床妊娠率的差异。**结果** 两组患者男女双方平均年龄、不孕年限无明显差异($P>0.05$);治疗组精子活动率、前向运动精子比例均较治疗前有明显提高($P<0.05$),治疗组平均获卵数、(metaphase II, MII)卵数、2PN数、有效胚胎数、优质胚胎数与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗组的临床妊娠率(73.13%)明显高于对照组(36.1% $P<0.05$)。**结论** 复合左旋肉碱可改善梗阻性无精症患者的精子质量,提高ICSI助孕治疗的临床妊娠率。

[关键词] 梗阻性无精症;复合左旋肉碱;卵细胞胞浆内单精子注射;经皮附睾穿刺抽吸术

[中图法分类号] R698.205;R977.22 [文献标志码] A

据世界卫生组织(WHO)评估,每7对夫妇中约有1对夫妇存在生育障碍,男性不育占到50%[1],其中梗阻性无精症患者占男性不育的10%左右[2]。自1992年Palermo首次报道了(ICSI)技术应用于男性不育并获得妊娠以来,男性不育发生了革命性变化,不可逆的梗阻性无精子症患者从此有机会生育自己的子代。如何进一步改善梗阻性无精子症患者生殖状况,提高经皮附睾穿刺抽吸术卵细胞胞浆内单精子注射(percutaneous epididymal sperm aspiration-intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, PESA-ICSI-ET)治疗成功率已成为临床医生和技术人员关注的重点。本研究回顾性分析2010年1月至2013年6月于我院生殖医学中心诊治梗阻性无精子症的临床资料,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年1月至2013年6月在我中心就诊,根据世界卫生组织推荐诊断标准诊断为梗阻性无精子症患者,已经行ICSI-ET治疗共100例,所有患者染色体核型正常;患者均授权本生殖中心行ICSI-ET助孕治疗,男性患者年龄(33.52±6.39)岁;女方年龄(28.81±4.58)岁,夫妇不孕年限(4.81±3.66)年。女方生殖功能评估基本正常。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 根据PESA-ICSI-ET前有无服用复合左旋肉碱分为2组。治疗组:64例,服用复合左旋肉碱营养粉(左旋肉碱1 g/袋和乙酰左旋肉碱0.5 g/袋,商品名:勃锐精,美国Sigma-tau公司),早晚各1袋,饭中或饭后凉水冲服,连续30 d以上。对照组:36例,不用任何药物治疗。

1.2.2 效果评价 根据取卵日PESA获取的精子总活动率、前向运动精子率与治疗前诊断性穿刺获取的精子质量相比,分为4个等级:治疗后活动率<治疗前活动率定义为下降;(治疗后活率-治疗前活率)/治疗前活率<20%定义为无效;(治疗后活动率-治疗前活动率)/治疗前活动率>20%定义为有效;(治疗后活动率-治疗前活动率)/治疗前活动率>60%为显著有效[3]。

1.2.3 临床治疗

1.2.3.1 女方促排卵方案 根据生殖功能评估采用个体化方案,主要为GnRHa长方案,≥18 mm卵泡3个以上时注射HCG,32~36 h行取卵术,获卵后4~6 h行剥卵,成熟卵行ICSI治疗,18~20 h后观察受精情况,24~48 h检查卵裂情况,72 h后选择优质胚胎1~2枚移植入宫腔。移植后14 d检测血HCG确定生化妊娠,4周后B超观察宫腔内有妊娠囊及胎心为临床妊娠。

1.2.3.2 PESA方法 患者于女方取卵日行PESA穿刺取精,取膀胱截石位,术区常规碘伏消毒、铺巾,以2%利多卡因3~5 mL精索外环口局部环形浸润麻醉。麻醉显效后,左手将附睾固定于阴囊皮下,以20 mL空针接22 G 0.7 mm×32 mm针头,吸取0.5 mL HTF液,穿刺进入附睾头、体,持续负压抽吸,见有附睾液体吸出,退出穿刺针,若无液体吸出,需变换穿刺方向,直到有附睾液吸出后,再次吸取0.5 mL HTF液配制成1.0 mL的混悬液体置于5 mL定容管,取5 μL液体涂片,200倍倒置镜下观察精子总活动率、前向运动精子率。

1.3 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件,计数资料的比较采用χ^2检验,计

* 同等贡献者

[通信作者] 何 畏,E-mail:anyhewei@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131129.1810.010.html(2013-11-29)

量资料均数比较采用 t 检验，等级资料采用多组秩和检验（Kruskal-Wallis H）。

2 结果

2.1 基本资料

PESA-ICSI 治疗周期共 129 例，移植周期 100 例，取消新鲜胚胎移植周期 29 例，取消原因包括预防重度 OHSS、女方子宫内膜发育不同步、可移植胚胎数目少等，其中治疗组移植周期 64 例，对照组移植周期 36 例两组患者男女双方年龄、不孕年限间差异均无统计学意义（$P>0.05$，表 1）。

表 1 两组患者临床基本特征（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	女方年龄（岁）	男方年龄（岁）	不孕年限（年）
治疗组	64	28.27±4.57	33.71±6.83	4.44±3.52
对照组	36	29.62±4.50	33.23±5.72	5.35±3.82
P		0.103	0.664	0.169

2.2 临床疗效

治疗组应用勃锐精后总体有效率为 72.7%，其中有效占 61.0%，显著有效占 11.7%，无效占 23.4%，下降占 3.9%，且随着用药时间延长，治疗效果越显著（$P<0.01$，表 2）。

2.3 实验室指标

治疗组与对照组间平均获卵数、MII 卵数、2PN 受精数、有效胚胎数、优质胚胎数比较差异均无统计学意义（$P>0.05$，表 2）。

表 2 两组患者临床结局分析（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	获卵数	2PN 数	MII 卵数	有效胚胎数	优质胚胎数
治疗组	64	12.52±5.59	7.00±3.41	10.77±4.93	8.04±4.02	1.75±2.53
对照组	36	14.38±6.60	7.17±4.40	11.92±6.03	7.87±4.70	2.02±2.88
P		0.098	0.802	0.235	0.823	0.591

2.4 临床妊娠结局

治疗组临床妊娠率（76.6%）明显高于对照组（41.7%），差异有显著性（$P<0.01$）；随着治疗时间延长，临床妊娠率逐渐提高，治疗 1 个月后的临床妊娠率与对照组既有显著差异性，治疗 2、3 个月后的精子质量改善最明显，临床妊娠率最高（表 3）。

表 3 两组患者临床妊娠结局比较［（例）%］

组别	n	临床妊娠	未妊娠
对照组	36	41.7(15)	58.3(21)
治疗组	64	76.6(49)^{b}	23.4(15)
1 个月		69.6(16)^{a}	30.4(7)
2 个月		84.2(16)	105.8(3)
3 个月		83.3(15)	16.7(3)
≥4 个月		50.0(2)	50.0(2)

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与对照组比较

3 讨论

梗阻性无精子症是由于运输精子的管道阻塞使精子运输障碍而产生的无精子症。临床多见于先天性附睾体、尾发育不良，输精管缺如、闭锁，后天性双侧附睾炎症梗阻、输精管外伤性离断、射精管梗阻等。对于不可逆梗阻性无精子症或因手术恢复附睾、输精管管道失败的患者而言，其承受着巨大的家庭、社会以及经济等多重压力，经皮附睾穿刺取精术结合 ICSI 治疗，给他们提供了生育的机会，但临床妊娠率一直处于较低的水平，如何改善精子质量，提高 PESA-ICSI 治疗成功率显得尤为重要。

肉毒碱是精子成熟不可或缺的重要物质，从附睾头至附睾尾肉毒碱含量逐渐升高，通过与附睾分泌的多种物质共同作用，促使精子逐渐成熟，并使其具有受精功能。左旋肉碱和乙酰左旋肉碱能将长链脂肪酸和磷脂转运入线粒体内，并通过附睾上皮进入附睾腔及精子细胞内，同时排出精子细胞内的乙酰毒素，减少精子的凋亡，从而促进精子成熟。国内外已有学者进行了肉毒碱与不育患者的相关研究。Gurbuz 等[4]研究表明，不育症患者精浆中肉碱浓度低于正常人，肉毒碱与精子浓度、活力、正常形态等存在密切的相关性。Garolla 等[5]发现 30% 的不育男性精液中 ROS 过高，研究[6]证明，肉碱可保护精子细胞膜和 DNA 对抗 ROS 引起的氧化损伤。但附睾上皮不能产生肉毒碱，只能将血液内的肉毒碱转运至附睾液内，因此，外源摄入的肉毒碱含量对精子的生成至关重要。

复合左旋肉碱是左旋肉碱和乙酰左旋肉碱的复合制剂，近年国内外诸多研究表明左旋肉碱复合制剂能提高精子的数量、活动率、活力，改善 IVF-ET 妊娠结局。2004 年 Cavallini 等[7]等经双盲对照 355 例患者临床实验结果和多中心、随机临床研究结果[8-9]均表明，联合应用左旋肉碱和乙酰左旋肉碱治疗少弱精子症男性不育有效，可显著提高男性不育患者精子的运动精子数目，尤其是前向运动精子数。同时有研究[10]显示，复合左旋肉碱通过清除 ROS，保护精子细胞膜，增加双链 DNA 精子，降低单链 DNA 精子，从而保护精子 DNA 的完整性。卢少明等[11]研究表明 ICSI 治疗前不育男性口服左旋肉碱 3 个月能显著提高 PESA-ICSI 的优质胚胎数及优质胚胎率，王浩飞等[12]应用左旋肉碱治疗梗阻性无精子症患者，结果提示能提高精子总活动率和前向运动精子率；王胜等[13]已经应用复合左旋肉碱治疗梗阻性无精子症，研究表明能提高受精率、优质胚胎率和临床妊娠率。

本研究中，两组患者男女双方年龄、不育年限、平均获卵数、MII 卵数、2PN 数、有效胚胎数、优质胚胎数相似，优胚数与其他中心[13]相关研究相比略为偏低，但差异均无统计学意义。在服用复合左旋肉碱治疗的患者中，精子改善有效率达 72.7%，27.3% 无效的患者和精子质量下降的患者可能与诊断性穿刺后附睾管局部损伤、出血、慢性炎症以及穿刺取精点、穿刺次数不同等相关。口服复合左旋肉碱治疗 1 个月开始起效，治疗组的临床妊娠率明显高于未服用复合左旋肉碱的对照组，这与其他学者的研究结果是一致的，且服用 2、3 个月后临床妊娠率明显提高，但不同药物服用

时间组间临床妊娠率差异没有统计学意义,可能由于口服更长时间的病例数少,需要累积更多样本进一步观察分析。综上可见,提示复合左旋肉碱营养粉能提高精子活动率、前向运动精子率,减少精子凋亡,对抗ROS引起的氧化损伤,保护精子DNA的完整性,提高ICSI治疗临床妊娠结局,若在经济条件许可下,梗阻性无精子症患者在行PESA-ICSI-ET治疗前选择服用复合左旋肉碱营养粉,可提高临床妊娠率,值得推荐。由于纳入本研究的病例数少,其长期疗效需进一步观察,尤其是复合左旋肉碱对梗阻性无精子症患者提高精子质量的确切作用机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] Jequier A M. Clinical andrology-still a major problem in the treatment of infertility[J]. Hum Reprod, 2004, 19(6): 1245 - 1249.

[2] Turner T T. On the development and use of alloplastic spermatoceles [J]. Fertil Steril, 1988, 49(3): 387 - 395.

[3] 刘茂松. 男性少、弱精子症的诊断分度和疗效评估方法[J]. 中华现代中西医杂志, 2005, 3(11): 1001 - 1002.

[4] Gurbuz B, Yalti S, Ficicioglu C, *et al*. Relationship between semen quality and seminal plasma total carnitine in infertile men[J]. J Obstet Gynaecol, 2003, 23(6): 653 - 656.

[5] 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[J]. Fertil Steril, 2005, 83(2): 355 - 361.

[6] Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? [J]. Am Heart J, 1992, 123(6): 1726 - 1727.

[7] Cavallini G, Ferraretti A P, Gianaroli L, *et al*. Cinnoxicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele-associated oligoasthenospermia[J]. J Androl, 2004, 25(5): 761 - 772.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 谭广兴, 何映. 精子DNA损伤与辅助生殖技术[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16(5): 368 - 372.

[11] 卢少明, 李晓, 张浩波, 等. 左旋肉碱在经皮附睾穿刺取精-卵细胞胞质内单精子注射治疗中的应用[J]. 中华男科学杂志, 2010, 16(10): 919 - 921.

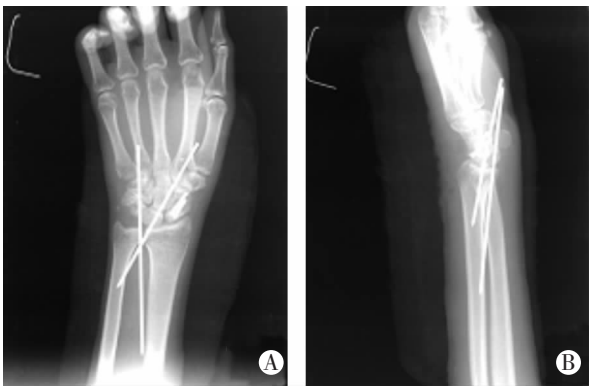
[12] 王浩飞, 沈建. 左卡尼汀对梗阻性无精子症病人附睾精子质量的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(9): 721 - 723.

[13] 王胜, 钟影, 吴东, 等. 应用复方左旋肉碱在卵细胞胞质内单精子注射治疗男性不育中的临床观察[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(4): 366 - 367.

(收稿:2013-09-22;修回:2013-11-19)

(编辑 吴培红)

(上接409页)



A:背面观;B:侧面观

图2 左腕经舟骨骨折月骨掌侧脱位患者术后X线表现

2 讨论

经舟骨骨折月骨周围背侧脱位是临床上很常见的一种腕关节损伤,但经舟骨骨折月骨掌侧脱位却很少见。这是由于月骨脱位是一种进行性损伤[1]。损伤较轻时,月骨与桡骨保持正常解剖关系,其他腕骨向背侧脱位。损伤严重时,月骨向掌侧脱位,其他腕骨与桡骨保持正常解剖关系。

本例患者面对高处坠下的巨石,抬起左手保护头部,导致左腕部在轻度背伸桡偏位被巨石击中,造成左腕部舟骨骨折,近端骨折块向背侧脱位,月骨向掌侧脱位。笔者分析舟骨骨折且近端骨折块背侧脱位机制为:在外界剧烈暴力作用下,大、小多角骨推挤舟骨使之过度背伸,舟骨近端掌侧在紧张的桡腕韧带压迫下不能移动,桡背侧被桡骨茎突及桡骨下端背侧缘阻挡,锋利的桡骨下端背侧缘作用于舟骨腰部导致其骨折[1]。由于舟月韧带完全撕裂,在周围腕骨的挤压下舟骨近端骨折块移向背侧。月骨掌侧脱位机制为:①月骨是腕骨中唯一掌侧宽而背侧窄的骨块;②腕关节的旋转点在头状骨的头部,桡偏时近排腕骨滑向尺侧,远排腕骨相应作逆时针方向旋转;③桡偏时,头状骨背伸,将月骨推向掌屈位;④桡偏时,舟骨掌屈,舟骨近端移向背侧,将月骨推向掌屈位;⑤三角骨与钩骨间有一斜坡状关节面,维持月骨相对应头骨而稳定。桡偏时,三角骨位于斜坡状关节面的高位,因此将月骨推向掌屈位。以上所有因素都使得月骨趋向于掌侧位。于是在外界背伸和桡偏的强大暴力之下,舟月韧带完全撕裂,桡舟韧带,桡骨三角骨间韧带和桡腕背侧韧带撕裂,周围腕骨与桡骨远端一起挤压月骨,月骨被迫沿腕部冠状轴急剧向掌侧旋转脱位。最终造成了本例患者舟骨骨折,舟骨近端骨折块背侧脱位,月骨掌侧脱位的情况。

参考文献:

[1] Mayfield J K. Mechanism of carpal injuries[J]. Clin Orthop Relat Res, 1980(149): 45 - 54.

[2] 王焯, 丁晟. 经腕舟状骨骨折月骨掌侧脱位1例[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2007, 22(11): 901.

[3] 孙晓林, 靳方运, 郭斌, 等. 经舟状骨的月骨脱位1例报告[J]. 中华骨科杂志, 1995, 15(3): 138.

[4] 陈玉兵, 王群殿, 刘兆伦, 等. 经舟骨月骨掌侧脱位1例[J]. 中国矫形外科杂志, 1999, 6(9): 690.

(收稿:2013-10-27;修回:2013-11-14)

(编辑 龙 亮)