

文章编号: 1000-1336(2005)05-0380-03

L-肉毒碱的生物学功能及其对男性生育的影响

李克 李伟 时永辉 商学军

(南京军区南京总医院医学检验中心, 南京 210002)

摘要: L-肉毒碱在附睾中高度富集, 并影响着精子的代谢与成熟过程, 其在精液中的水平对男性生育功能具有重要的影响。因此, 精液中L-肉毒碱水平的测定与研究对男性不育症的诊断和治疗具有重要的临床意义。该文介绍L-肉毒碱的生物学特性、功能及其在生殖道中的来源、分布和对男性生育功能的影响及临床应用。

关键词: L-肉毒碱; 乙酰L-肉毒碱; 精液; 附睾; 男性不育

中图分类号: R977.4; R698*.2; R697*.22

肉毒碱是广泛存在于自然界中的一种高极性、小分子季胺类化合物。人类对肉毒碱的需求主要是通过内源性生物合成和外源性饮食来满足。1995年会聚纽约的60多位生化专家一致认为: 肉毒碱是一种人体必需营养素, 其有着重要的生物学功能和临床应用价值。近年来, 肉毒碱在心脑血管疾病、消化道疾病、儿童疾病的预防和治疗, 以及血液透析病人的营养支持和运动医学等领域, 都已得到广泛研究和应用。在男性生殖道中, 肉毒碱主要集中在附睾和精子中, 它们影响着精子的代谢和成熟过程。近年来, 随着对男性健康的关注, 肉毒碱在男性生殖功能中的作用被人们重新认识, 使其逐渐成为男科学领域研究的热门课题之一。

1. 肉毒碱的物化特性及生物学功能

肉毒碱(carnitine), 又称肉碱、卡尼汀或维生素B₁₁, 化学名称为β-羟基-β-三甲胺丁酸, 是一种白色晶体或透明粉末, 分子量为161.2; 易溶于水和乙醇, 稳定性较好, 但极易吸潮, 在200℃以上时熔化分解。大多数生物体都能自身合成肉毒碱, 哺乳类动物体内合成肉毒碱的主要场所是肝脏, 人的肾脏和大脑也能合成肉毒碱。肉毒碱是一种基本的细胞成分, 主要位于线粒体内膜上。在线粒体密度较大的组织, 如心肌、骨骼肌以及附睾中的含量较高, 但这些部位本身却无合成肉毒碱的能力, 主要是通过血液从合成部位转

运而来。除了自身合成以外, 人体小肠还可以通过主动和被动方式从食物, 主要是动物性食物中吸收游离的和中链脂化的肉毒碱, 以补充体内合成的不足。

肉毒碱有左旋(L-)和右旋(D-)两种光学异构体形式, 它们分别具有不同的生理和药理性质。L-肉毒碱是线粒体膜上唯一的活化的脂肪酸载体, 其主要功能是携带、转运活化的脂肪酸, 特别是长链脂肪酸穿越线粒体膜, 进入线粒体内进行β-氧化和三羧酸循环反应, 为机体的各种代谢活动提供能量。同时, L-肉毒碱还具有促进丙酮酸、支链氨基酸的氧化利用, 防止胞质中由于乙酰辅酶A的积聚而产生的毒性与不良反应, 调节和维持线粒体基质中酰基辅酶A与辅酶A(CoA)之间的比例, 防止长链脂酰CoA对生物膜的损伤等生物功能^[1]。D-肉毒碱由于其对肉毒碱乙酰基转移酶和肉毒碱脂肪酰转移酶有竞争性抑制作用, 不利于L-肉毒碱生物功能的发挥和生物体的正常代谢, 影响蛋白质的正常转运, 因而对生物体表现出较大的毒性。美国FDA在1983年就已禁止出售D-和D,L-型肉毒碱。因此, 除非特别注明外, 一般提到肉毒碱即指L-肉毒碱。

2. 生殖道中肉毒碱的来源及分布

在男性和雄性动物的生殖道中, 肉毒碱高浓度地集中于附睾中, 并主要以游离态和乙酰化形式存在。附睾本身不具有合成肉毒碱的功能, 其对肉毒碱的摄取来自于血浆, 但肉毒碱在附睾中的浓度却远远高于血浆中肉毒碱的水平。这就是说, 附睾摄取血浆肉毒碱需要克服一个相对较大的逆浓度梯度, 即附睾对血浆中肉毒碱的摄取过程是一个主动摄取过程。高浓度的肉毒碱自附睾

收稿日期: 2005-06-28

江苏省医学重点学科项目(苏卫科教[2001]34号)和南京军区南京总医院科研基金资助(No. 2005097)

作者简介: 李克(1955—), 男, 硕士, 教授, 硕士生导师, 联系作者, E-mail: like1017@sohu.com

分泌进入附睾腔液，首先出现在附睾头部腔液中，从附睾头部至尾部，附睾腔液内的肉毒碱含量逐渐增加，在附睾尾部肉毒碱的含量达到最大。当精子到达附睾尾部时，已经成熟并且具备了受精能力，但此时附睾尾部极高浓度的肉毒碱环境又抑制了成熟精子的过度运动，而使其处于一个相对安静状态，这对精子在附睾尾部的富集和贮存十分有利。

3. 精液中肉毒碱水平对生育功能的影响

精子在睾丸内产生后尚不成熟，既无受精能力，也无运动能力，需在附睾中停留一段时间，并经历一系列成熟变化才能获得运动能力和受精能力。在这段时间内精子与附睾腔液中大量的肉毒碱发生接触和联系，使肉毒碱进入精子内。精子中段线粒体的内膜外侧含有肉毒碱脂酰转移酶 I，此酶在初级精母细胞阶段已开始出现，在成熟精子内其活性最大。它催化了以下反应：



使脂酰 CoA 的脂酰基转移至肉毒碱分子上成为脂酰肉毒碱而进入膜内，并依靠内膜中的移位酶穿过内膜，然后再在位于内膜内侧的肉毒碱脂酰转移酶 II 的催化作用下与基质中的 CoA 重新生成脂酰 CoA 和游离肉毒碱：



后者则通过移位酶的作用回到内膜外侧进行下一轮脂酰基的转移过程。即将原本不能自由穿越线粒体膜的长链脂肪酸，从线粒体外的活化位点转运到线粒体基质内的氧化位点，完成 β -氧化和三羧酸循环，产生三磷酸腺苷为精子提供能量，促进和调节精子的发育成熟^[2]。同时，这些过程对于调节和维持线粒体基质中 CoA/乙酰 CoA 的比值，防止乙酰 CoA 对细胞的损伤也有重要作用。随着精子从附睾头部运动至尾部，精子内肉毒碱的含量不断增加，促进了精子的发育成熟，增强了其运动活力。因此，精液中肉毒碱水平的高低直接影响男性和雄性动物的精子功能和生育能力。试验显示，与正常对照组相比，不育症患者精液中游离肉毒碱和总肉毒碱水平都显著低于正常生育对照组^[3,4]，并且伴随不育症程度的加重，精液中游离肉毒碱和总肉毒碱水平降低趋势更为明显。Mazzilli 等^[5]研究了精子内肉毒碱水平对精子生存活力的影响，发现精子生存活力与精子内

肉毒碱含量明显相关，随着精子内肉毒碱水平的下降，精子生存活力明显降低。回归分析显示，当肉毒碱水平增加时，精子活力等精子质量参数也相应升高，精液中总精子数及正常形态精子百分数等指标也与总肉毒碱浓度之间呈明显正相关^[6]。肉毒碱对精子质量影响的解释是因为脂肪类氧化是精子获得能量的重要来源，当精液中肉毒碱缺乏时，正常的 β -氧化过程减缓，为精子提供的能量减少，致使精子生存活力明显降低。导致肉毒碱缺乏的原因一般认为是由于：(1)体内某些原因所致肉毒碱合成水平偏低或外源性摄入不足。(2)缺乏雄激素。因为肉毒碱的摄入依赖于附睾，而附睾功能则又受到体内雄激素的调节作用。(3)炎症过程导致的附睾功能紊乱造成肉毒碱摄入障碍。在前二种情况下通过外源性补充肉毒碱或者提高雄激素水平，都有可能增加附睾对肉毒碱的摄入，促进精子的生存活力，改善精子质量。

此外，人们也注意到了乙酰肉毒碱浓度与男性生殖能力间的关系。研究发现，在活力正常的精子中乙酰肉毒碱/游离肉毒碱的比率约为 4.70，而在活力较低的精子中二者的比率仅为 1.77。在少精症和无精症不育患者精子中，乙酰肉毒碱水平明显低于正常水平。将鼠暴露于 X-射线线下作急性辐射损伤后，给予剂量为 100 mg/kg 乙酰肉毒碱的治疗，同时以流式细胞术监测鼠的生精过程。结果发现，与没有给予乙酰肉毒碱治疗组相比，治疗组鼠的精子成熟过程恢复得更快。上述这些研究提示了乙酰肉毒碱在维持精子正常生殖生理功能中发挥着重要的作用。

精液中肉毒碱富集产生于附睾，因此精液中肉毒碱水平在一定程度上可以反映男性生殖道生理及病理状况。附睾炎患者精液中肉毒碱含量明显降低，其浓度仅约是正常附睾功能男性的一半。分化囊泡发育不全和单睾症患者由于睾丸功能下降，精液中游离肉毒碱呈极低水平，而睾丸萎缩所致的无精子症患者精液中肉毒碱浓度也处于低水平状态。但 Abbaticchio 等^[7]对 13 例少精症患者与 16 例正常精液对比研究发现，二者的游离肉毒碱含量并没有明显不同。这种情况可能是由于患者的附睾对肉毒碱的富集摄取功能正常，但生精功能障碍所致。因此，在临床分析诊断男性不育症病因时，测定精液中肉毒碱水平具有一定的参考价值。

精浆中肉毒碱水平的测定除了可以直接评估附睾与精囊功能外,对男性无精子症阻断位点的定位也是一项非常有用的生化指标^[8,9]。同时,许多体外研究已经表明,在精液的深低温保存过程中,肉毒碱还具有冷冻保护剂的作用^[10]。

4. 肉毒碱对不育症患者的治疗作用

人体除了靠自身合成满足对肉毒碱的需求外,还可以通过外源性摄入予以补充。当人体补充肉毒碱后,在小肠中被微绒毛吸收进入血液循环,然后被体内各组织所摄取利用。因此,口服肉毒碱能显著提高血浆中肉毒碱水平,增加附睾对肉毒碱的摄取,达到改善和治疗由于肉毒碱缺乏所引起的不育症。体外研究表明,肉毒碱与乙酰肉毒碱能增强精子活力,提高精子质量。精液参数异常的公马补充摄入肉毒碱后,可以改善其精子的动力学和形态学特性。目前,这一手段已开始应用于男性不育症的临床治疗。初步研究结果表明,通过补充摄入肉毒碱和乙酰肉毒碱,可使不育患者精子的质量和功能得到改善^[11]。Lenzi等^[12]观察了肉毒碱和乙酰肉毒碱对少、弱、畸精子不育症男性的联合治疗作用,统计结果显示,服药组精子质量较对照组有明显的提高,且精子活力初值较低的患者通过肉毒碱和乙酰肉毒碱的联合治疗后精子活力也有所增加。这些说明了肉毒碱的补充摄入在提高精子质量方面,特别是对于精浆肉毒碱初始水平较低的病人的治疗作用是有效的。对自发性弱精子症和附睾结节伴弱精子症患者给予补充肉毒碱后,也获得了满意的治疗效果^[13,14]。然而,短期的肉毒碱

治疗一般效果并不理想,只有较长期服用肉毒碱才可能获得较好的治疗作用。同时,值得注意的是,原先精子常规指标既已正常的哺乳动物,通过补充肉毒碱后并不能明显提高其生育能力。

综上所述,肉毒碱对雄性生殖的影响,特别是对精子功能作用机制的研究,为男性生殖过程和不育症病理现象增加了新的认识。同时也为治疗和改善由于肉毒碱摄入机制缺陷或外源性肉毒碱补充不足造成的男性不育,开拓了新的思路和途径。尽管这些研究的结论和应用尚仅是初步的,在许多方面还有待于进一步研究和完善,但它们提示了肉毒碱在治疗男性不育的临床应用前景是广阔的。

参 考 文 献

- [1] 洪卫国等. 国外医学生理, 病理科学与临床分册, 1997, 17(4): 356—359
- [2] Agarwal A et al. *Reprod Biomed Online*, 2004, 8(4): 376—384
- [3] Gurbuz B et al. *J Obstet Gynaecol*, 2003, 23(6): 653—656
- [4] Matalliotakis I et al. *Int J Fertil Womens Med*, 2000, 45(3): 236—240
- [5] Mazzilli F et al. *Minerva Ginecol*, 1999, 51(4): 129—134
- [6] Salinas Sanchez AS et al. *Actas Urol Esp*, 1989, 13: 181—184
- [7] Abbaticchio G et al. *Arch Androl*, 1985, 15(2-3): 137—142
- [8] Saeed S et al. *J Pak Med Assoc*, 1994, 44(6): 140—142
- [9] Eigenmann J et al. *Eur Urol*, 1994, 26(2): 134—136
- [10] Duru NK et al. *Fertil Steril*, 2000, 74(4): 715—720
- [11] Cornhaire F et al. *Reprod BioMed Online*, 2003, 7: 385—391
- [12] Lenzi A et al. *Fertil Steril*, 2004, 81(6): 1578—1584
- [13] Vitali G et al. *Drugs Exp Clin Res*, 1995, 21(4): 157—159
- [14] 商学军等. *中华男科学杂志*, 2004, 10(9): 671—672

海洋微生物专题研讨会在厦门举行

2005年8月22日,由中国生物化学与分子生物学会海洋生物化学与分子生物学会(筹)与中国微生物学会海洋微生物专业委员会筹备组联合主办的海洋微生物专题研讨会作为第三届海洋生物高技术论坛的卫星会议在福建厦门召开,157名从事海洋微生物研究的工作者出席了会议。中国生物化学与分子生物学会海洋生物化学与分子生物学会(筹)理事长、中国微生物学会常务理事、海洋微生物专业委员会筹备组负责人焦炳华教授出席并主持了会议。会议共收到论文161篇,编辑出版了论文集。会议共安排学术报告14个,专家们分别就海洋微生物多样性,深海微生物和海洋动植物共生微生物研究方法与技术、现代陆地生物技术海洋微生物研究中的应用,海洋微生物天然产物、生物制品和海洋微生物药物的研究与开发等专题进行了热烈的研讨。

会议期间筹备成立了中国微生物学会海洋微生物专业委员会,并选举产生了第一届委员会,中国生物化学与分子生物学会海洋生物化学与分子生物学会(筹)理事长焦炳华教授当选为该专业委员会主任委员。该专业委员会的成立,将会同中国生物化学与分子生物学会海洋生物化学与分子生物学会(筹)及其他相关学会和协会,共同推动我国海洋生物资源的利用与开发以及海洋生物技术的发展。

中国生物化学与分子生物学会
海洋生物化学与分子生物学会(筹)
2005年8月29日