

左卡尼汀单药治疗男性不育症有效性的Meta分析^Δ

谢春丽*, 卢惠, 张凌霄, 赵星, 沈家慧, 马燕琳(海南医学院第一附属医院海南省人类生殖与遗传重点实验室/生殖医学科, 海口 570102)

中图分类号 R979.2*3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1896-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.18

摘要 目的:系统评价左卡尼汀单药治疗男性不育症的临床疗效,为临床治疗男性不育症提供循证参考。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学数据库、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆,检索时限为各数据库建库起至2020年4月12日。收集左卡尼汀单药对比其他化学药单药治疗男性不育症有效性的随机对照试验(RCTs)。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用改良Jadad标准进行质量评价后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计520例患者。Meta分析结果显示,与其他化学药单药比较,左卡尼汀可显著提高男性不育症患者精液量[MD=0.55,95%CI(0.20,0.91), $P=0.002$]、精子活动率[MD=1.60,95%CI(0.50,2.69), $P=0.004$],差异均有统计学意义;在提高精子数量[MD=4.00,95%CI(-3.15,11.15), $P=0.27$]、前向运动精子百分比[MD=12.58,95%CI(-3.87,29.03), $P=0.13$]、致女方怀孕率[OR=0.85,95%CI(0.47,1.52), $P=0.58$]方面,差异均无统计学意义。结论:左卡尼汀单药治疗可显著提高男性不育症患者精液量、精子活动率,但在提高精子数量、前向运动精子百分比、致女方怀孕率方面与其他化学药单药效果相当。

关键词 左卡尼汀;单药治疗;男性不育症;Meta分析

Effects of L-carnitine Monotherapy in the Treatment of Male Infertility: A Meta-analysis

XIE Chunli, LU Hui, ZHANG Lingxiao, ZHAO Xing, SHEN Jiahui, MA Yanlin (Hainan Provincial Key Laboratory for Human Reproductive Medicine and Genetic Research/Dept. of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

- [13] QIN T, XIE L, CHEN MH. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013. DOI: 10.3389/fnins.2019.00472.
- [14] 张小卫,白锋,王满才,等.经皮冠状动脉介入治疗中应用替罗非班的疗效及安全性的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(3):194-198.
- [15] VALGIMIGLI M, BIONDI-ZOCCAI G, TEBALDI M, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1):35-49.
- [16] 刘向芳,刘幸,王璐,等.盐酸替罗非班氯化钠注射液与心血管介入术后对急性心肌梗死患者安全性的Meta分析[J].抗感染药学,2017,14(3):520-525.
- [17] 李柏华,莫云秋,王铁华,等.血栓抽吸联合替罗非班治疗急性ST段抬高型心肌梗死疗效及安全性的Meta分析[J].海南医学,2015,26(21):3239-3245.
- [18] 王现涛,苏强,李浪,等.血栓抽吸联合替罗非班在急诊经皮冠状动脉介入术中的有效性和安全性的Meta分析[J].中国全科医学,2013,16(22):2000-2005.
- [19] 张林叶,方五旺,柏战,等.替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗前应用的Meta分析[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(7):650-655.
- [20] SETHI A, BAHEKAR A, DOSHI H, et al. Tirofiban use with clopidogrel and aspirin decreases adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(5):548-554.
- [21] 孟亚锋,范春雨,刘锦.盐酸替罗非班治疗非ST段抬高型ACS的系统评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1266-1269.
- [22] 赵立志,苟冬梅.替罗非班对非ST段抬高型急性冠脉综合征疗效与安全性的Meta分析[J].临床心血管病杂志,2016,32(10):998-1005.
- [23] 刘建峰,朱莹,王晓玮,等.国产替罗非班对中国人非ST段抬高急性冠脉综合征有效性与安全性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2015,15(1):90-98.
- [24] 吴玥,戎佩佩.比伐芦定对比肝素联合替罗非班用于PCI围手术期抗凝治疗的药物经济学[J].中国医院药学杂志,2018,38(12):1315-1319.

^Δ 基金项目:海南省重大科技计划项目(No.ZDKJ2017007);海南省基础与应用基础研究计划项目(No.818QN315)

* 主管护师。研究方向:妇产科、生殖科护理。电话:0898-66779780。E-mail:18976232899@163.com

(收稿日期:2020-03-16 修回日期:2020-05-14)

(编辑:孙冰)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate clinical efficacy of *L*-carnitine in the treatment of male infertility, and to provide evidence-based reference for clinical treatment of male infertility. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, CBM, PubMed, Embase and the Cochrane library, randomized controlled trials (RCTs) about *L*-carnitine and other chemical drugs in the treatment of male infertility were collected during the inception to Apr. 12th, 2020. After data extraction of included literatures and quality evaluation with modified Jadad scale, Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 8 RCTs were included, with 520 patients. The results of Meta-analysis showed that compared with other chemical drugs, *L*-carnitine could significantly enhance the semen volume [MD=0.55, 95% CI(0.20, 0.91), $P=0.002$] and sperm mortality rate [MD=1.60, 95% CI(0.50, 2.69), $P=0.004$] of male infertility patients, with statistical significance. There was no statistical significance in sperm count [MD=4.00, 95% CI(-3.15, 11.15), $P=0.27$], the percentage of forward motile sperm [MD=12.58, 95% CI(-3.87, 29.03), $P=0.13$], and the percentage of inducing pregnancy rate [OR=0.85, 95% CI(0.47, 1.52), $P=0.58$] of male infertility patients. CONCLUSIONS: *L*-carnitine can significantly improve the semen volume and sperm mortality of male infertility patients, and has the same effects as other drugs on improving sperm count, percentage of forward motile sperm and percentage of inducing pregnancy rate.

KEYWORDS *L*-carnitine; Monotherapy; Male infertility; Meta-analysis

随着现代化工业的快速发展,人类的生存环境也面临着严峻的挑战和威胁,随之也对人类的身体健康及生活质量造成了一定程度的影响。其中男性不育症已受到广泛关注,作为临床上常见的男性生殖系统性疾病,其发生率呈逐年上升的趋势^[1-2]。精液质量与男性不育症的发生密切相关,且男性不育症患者中有较大比例的患者患有少精症或弱精子症,他们也是导致男性不育的主要病因及临床表现^[3]。由于男性不育症的病因与机制较为复杂,目前尚未有针对该病的特效治疗方案。左卡尼汀(*L*-carnitine,也称左旋肉毒碱)少量合成并分布于心肌、骨骼肌中,其在细胞能量的产生过程中起着极其重要作用,其不仅可以为精子代谢提供可利用的能量,即在精子的发生、成熟甚至受精过程中均起着重要的作用^[4],还具有调节精子能量代谢、稳定精子细胞膜、对抗精子凋亡等作用^[5]。然而,在临床实践过程中,较为常见的治疗男性不育症的方法是应用左卡尼汀与其他促进生精药物的联合治疗,目前关于左卡尼汀单药治疗男性不育症有效性的研究存在较多局限性,也尚未见相关Meta分析,因此左卡尼汀单药治疗男性不育症有效性的证据有待进一步验证。本研究采用Meta分析方法,系统评价了左卡尼汀单药治疗男性不育症的效果,为临床治疗男性不育症提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 依据《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)标准^[6]诊断明确的男性不育症患者。患者年龄与病程不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用左卡尼汀单药治疗,对照组患者采用其他化学药单药治疗。每日用药总剂

量不限。

1.1.4 结局指标 ①精液量;②精子数量;③前向运动精子百分比;④精子活动率;⑤致女方怀孕率。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②非中、英文文献;③经验总结、重复发表文献、个案研究、综述、信息过少及不全的文献、动物实验、会议记录等;④病例数少于15例的文献;⑤试验组或对照组采取联合两种或两种以上药物治疗的研究;⑥研究期间服用可能阻碍精子生长或影响精子活力的药物者;⑦合并生殖系统感染、生殖系统先天畸形、隐睾、睾丸发育不良、性激素紊乱、精索静脉曲张Ⅱ级以上、睾丸损伤、睾丸萎缩者;⑧未按照医嘱定时定量服药者;⑨研究对象的失访率>20%的研究。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane图书馆。检索时限均从数据库建库起至2020年4月12日。中文检索词为“左卡尼汀”“卡尼汀”“肉碱”“肉毒碱”“左旋肉碱”“不育症”“弱精子症”“少精症”等;英文检索词为“Carnitine”“*L*-carnitine”“Acetylcarnitine”“Levocarnitine”“Infertility”“Asthenozoospermia”“Oligozoospermia”“Oligoasthenozoospermia”。同时检索纳入文献的参考文献。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 由2名研究者独立提取所纳入研究文献的一般资料(如作者、发表年份、发表国家、病例年龄范围、样本量、疗程)、试验组及对照组干预措施、结局指标(精液量、精子数量、前向运动精子百分比、精子活动率、致女方怀孕率)等资料,如遇分歧由第三方参与讨论后解决。如果相关文献数据缺失或不清楚,尽可能与文献原作者联系以获取准确数据,无法获取准确数据或信息的文献则予以排除。

1.3.2 质量评价 由2名研究者独立参照改良Jadad评

分准则^[7],对所有纳入文献进行质量评价,如遇分歧则由第三方参与讨论后解决。评分标准包括:①随机序列的产生;②分配隐藏;③盲法;④随访(撤出与退出)。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。连续型变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P \geq 0.10, I^2 \leq 50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索文献1 651篇,补充纳入文献的参考文献3篇,去除重复文献768篇,通过仔细阅读检索文献的题目与摘要,排除与研究目的无关文献、动物实验研究、个案报道、试验组或对照组采用非单药治疗研究、综述、会议记录后,对剩余48篇文献阅读全文复筛,再剔除其中的无对照组研究、合并其他疾病研究、综述、会议记录,最终纳入8篇(项)RCT^[8-15],合计520例患者。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

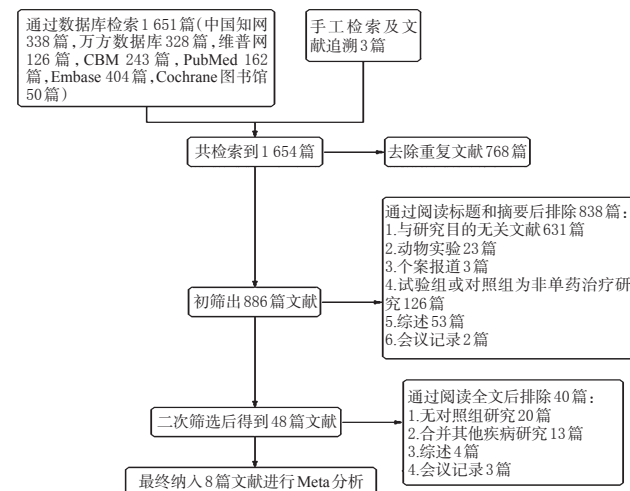


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 方法学质量评价结果

采用改良的Jadad评分对纳入研究的方法学质量进行评价,结果2篇^[9,11]为高质量文献,6篇^[8,10,12-15]为低质量文献,详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 精液量 3项研究^[8-10](122例患者)报道了左卡尼汀单药治疗男性不育症后的精液量。各研究间无统计

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者(发表年份)	组别	例数	年龄,岁	干预措施	疗程,个月	结局指标
Nada EA(2015) ^[9]	试验组	20	35.26±10.07	左卡尼汀 3 g/d	3	①③
	对照组	20	33.50±7.69	他莫昔芬 20 mg/d	3	
Balercia G(2005) ^[8]	试验组	15	24~38	左卡尼汀 3 g/d	6	①③④⑤
	对照组	15	24~38	左旋乙酰肉碱 1 g/d	6	
Mahmoudreza M(2010) ^[10]	试验组	20	28.44±2.34	左卡尼汀 2 g/d	3	①②④⑤
	对照组	32	28.50±3.21	他莫昔芬 25 mg/d	3	
Mehni MN(2014) ^[11]	试验组	51	25~40	左卡尼汀 1 g/d	3	②④
	对照组	49	25~40	己酮可碱 400 mg/d	3	
Haje M(2015) ^[12]	试验组	20	37.54±2.46	左卡尼汀 1 g/d	3	②④⑤
	对照组	45	37.54±2.46	他莫昔芬 20 mg/d	3	
王亚轩(2010) ^[13]	试验组	34	22~38	左卡尼汀 2 g/d	3	③⑤
	对照组	34	22~38	他莫昔芬 20 mg/d	3	
程晋宝(2018) ^[14]	试验组	62	20~49	左卡尼汀 2 g/d	3	④⑤
	对照组	63	20~49	辅酶Q ₁₀ 60 mg/d	3	
吴忠刚(2010) ^[15]	试验组	20	28.0±3.7	左卡尼汀 2 g/d	3	③⑤
	对照组	20	30.0±4.6	维生素E 300 mg/d	3	

表2 方法学质量评价结果(分)

Tab 2 Results of methodological quality evaluations of included studies(score)

第一作者(发表年份)	研究设计类型	随机序列的产生	分配隐藏	盲法	随访	总分
Nada EA(2015) ^[9]	RCT	1	0	0	0	1
Balercia G(2005) ^[8]	RCT	1	2	2	1	6
Mahmoudreza M(2010) ^[10]	RCT	1	0	1	0	2
Mehni MN(2014) ^[11]	RCT	1	1	1	1	4
Haje M(2015) ^[12]	RCT	1	0	0	0	1
王亚轩(2010) ^[13]	RCT	1	0	0	1	2
程晋宝(2018) ^[14]	RCT	2	0	0	1	3
吴忠刚(2010) ^[15]	RCT	1	0	0	0	1

学异质性($P=0.10, I^2=44%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者精液量显著多于对照组,差异有统计学意义[MD=0.55, 95%CI(0.20, 0.91), $P=0.002$],详见图2。

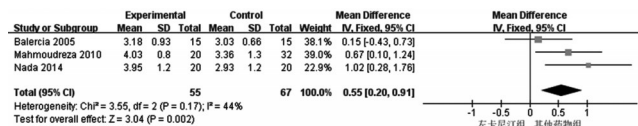


图2 精液量的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of semen volume

2.3.2 精子数量 3项研究^[10-12](217例患者)报道了左卡尼汀单药治疗男性不育症后的精子数量。各研究间有统计学异质性($P < 0.0001, I^2=96%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者精子数量比较,差异无统计学意义上[MD=4.00, 95%CI(-3.15, 11.15), $P=0.27$],详见图3。

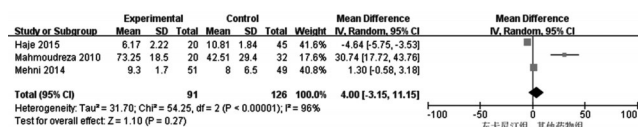


图3 精子数量的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of sperm count

2.3.3 前向运动精子百分比 4项研究^[8-9, 13, 15](178例患者)报道了左卡尼汀单药治疗男性不育症后的前向运动精子百分比。各研究间有统计学异质性($P < 0.0001, I^2 = 99%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者前向运动精子百分比比较,差异无统计学意义[MD=12.58, 95%CI(-3.87, 29.03), $P=0.13$],详见图4。根据试验组左卡尼汀每日剂量进行亚组分析,结果显示,给予左卡尼汀3 g/d [MD=2.29, 95%CI(-0.71, 3.87), $P=0.005$]、2 g/d [MD=21.09, 95%CI(-2.76, 39.41), $P=0.02$]后患者的前向运动精子百分比均显著高于对照组(亚组分析结果与汇总结果不同的原因在于根据研究是否有异质性而运用了不同的合并模型),详见表3。

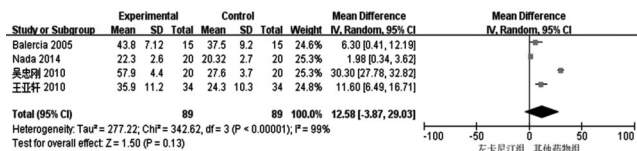


图4 前向运动精子百分比的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the percentage of forward motile sperm

表3 左卡尼汀不同剂量的亚组分析结果

Tab 3 Subgroup analysis results of different doses of L-carnitine

左卡尼汀剂量	纳入研究数	例数	异质性		合并模型	MD(95%CI)	P
			P	I ² , %			
3 g/d	2 ^[8-9]	70	0.17	48%	固定效应	2.29(-0.71, 3.87)	0.005
2 g/d	2 ^[13, 15]	108	<0.0001	98%	随机效应	21.09(-2.76, 39.41)	0.02

2.3.4 精子活动率 5项研究^[9-12, 14](372例患者)报道了左卡尼汀单药治疗男性不育症后的精子活动率。各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者精子活动率显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=1.60, 95%CI(0.50, 2.69), $P=0.004$],详见图5。

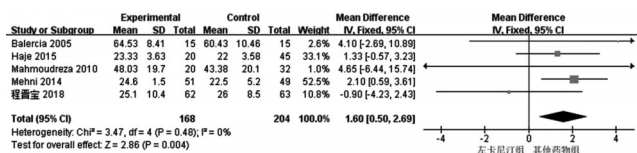


图5 精子活动率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the percentage of sperm motility

2.3.5 致女方怀孕率 6项研究^[9-10, 12-15](380例患者)报道了左卡尼汀单药治疗男性不育症后的致女方怀孕率。各研究间无统计学异质性($P=0.25, I^2=24%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,两组患者致女方怀孕率比较,差异无统计学意义[OR=0.85, 95%CI(0.47, 1.52), $P=0.58$],详见图6。

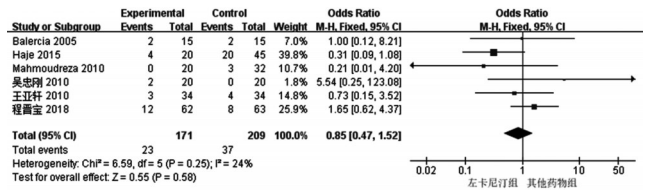


图6 致女方怀孕率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the percentage of inducing pregnancy rate

2.4 敏感性分析

以有统计学异质性的精子数量为例进行敏感性分析,通过逐个剔除纳入研究后发现,剔除后的合并效应值未发生方向性改变,提示本研究结果基本稳定,详见表4。

表4 敏感性分析结果

Tab 4 Results of sensitivity analysis

剔除文献	剔除文献后例数	异质性		合并效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I ² , %			
Haje M(2015) ^[9]	152	<0.0001	95	随机效应	15.29(-13.53, 44.10)	0.30
Mahmoudreza M(2010) ^[10]	165	<0.0001	96	随机效应	-1.72(-7.54, 4.10)	0.56
Mehni MN(2014) ^[11]	117	<0.0001	96	随机效应	12.43(-22.22, 47.08)	0.48

3 讨论

男性不育症是临床上常见的男性生殖系统性疾病^[16],任何导致精子活力低下的病因均可能会引起男性不育症的发生^[17-18]。该病目前已经演变为一个全球性的生殖健康问题,患者的精液量、精子数量、前向活动精子百分比等精子参数均远远低于正常范围^[19],大大影响了男性的生育能力,并且这些不育症患者的精子质量无法应用于人工授精。精子代谢能量不足是导致男性不育症的重要因素。左卡尼汀在精子成熟和获得运动能力的过程中均起着关键的作用。若体内左卡尼汀处于缺乏状态,将会导致精液中左卡尼汀水平低下,使附睾内的能量供应受到影响,进而引起精子能量获得障碍,最终使精子的活力及受精能力均下降^[18]。精液是由附睾及附属腺体分泌物组成的混合物,体内左卡尼汀水平的低下会使附睾内活性氧物质的产生和清除存在障碍,进而使附睾的分泌功能下降,导致精液量下降^[20]。以上情况均可能导致男性不育症的发生。研究报道,对男性不育症患者补充左卡尼汀,不仅可以改善患者精子成熟度,还能提高其精子的活动能力,进而改善患者少精、弱精子的状态,使男性不育症患者的精液量、精子活动能力等参数得到改善,并达到人工授精治疗标准,最终达到治疗男性不育症的目的^[21]。

本Meta分析纳入了8项RCT,合计520例患者,结果显示左卡尼汀较之于其他药物在单药治疗男性不育症方面,均能显著提高患者的精液量、精子活动率,但在提高精子数量、前向运动精子百分比、致女方怀孕率方

面则与其他药物效果相当。但由于纳入文献的试验组及对照组给药剂量不一致、大部分研究设计中未使用双盲及隐藏操作,故左卡尼汀单药治疗男性不育症是否较其他化学药物更有优势尚需进一步研究证实。

本研究也存在一定局限性。从纳入文献总体的质量上来看,本Meta分析在文献纳入与排除标准方面按照严格的标准执行,但各RCT之间仍存在异质性,主要原因可能为多数纳入研究的样本量偏小、干预疗程长短不一。从研究设计的方法学细节看,文献的RCT研究规范性有待加强:(1)部分文献没有重视分配隐藏及盲法在RCT中的地位;(2)部分文献未记录失访与退出病例的原因。

综上所述,左卡尼汀单药治疗可显著提高男性不育症患者精液量、精子活动率,但在提高精子数量、前向运动精子百分比、致女方怀孕率方面与其他化学药效果相当。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

[1] STAHL PJ, SCHLEGEL PN. Genetic evaluation of the azoospermic or severely oligozoospermic male[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24(4): 221-228.

[2] MARQUES-PINTO A, CARVALHO D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame?[J]. *Endocr Connect*, 2013, 2(3): 15-29.

[3] PUNAB M, POOLAMETS O, PAJU P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1 737 patients with reduced total sperm counts[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(1): 18-31.

[4] MONGIOI L, CALOGERO AE, VICARI E, et al. The role of carnitine in male infertility[J]. *Andrology*, 2016, 4(5): 800-887.

[5] LENZI A, LOMBARDO F, SGRÒ P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(2): 292-300.

[6] 世界卫生组织. WHO人类精液检查与处理实验室手册[M]. 5版.北京:人民卫生出版社, 2011: 23-25.

[7] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

[8] NADA EA, EL TAIEB MA, IBRAHIM HM, et al. Efficacy of tamoxifen and L-carnitine on sperm ultrastructure and seminal oxidative stress in patients with idiopathic oli-

goasthenoteratozoospermia[J]. *Andrologia*, 2015, 47(7): 801-810.

[9] 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[J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(3): 662-671.

[10] MAHMOUDREZA M, MORADI A, ALEMI M, et al. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study[J]. *Urol J*, 2010, 7(3): 188-193.

[11] MEHNI MN, KETABCHI AA, HOSSEINI E. Combination effect of pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia[J]. *Iran J Reprod Med*, 2014, 12(12): 817-824.

[12] HAJE M, NAOOM K. Combined tamoxifen and L-carnitine therapies for the treatment of idiopathic male infertility attending intracytoplasmic sperm injection: a randomized controlled trial[J]. *Int J Infertil Fetal Med*, 2015, 6(1): 20-24.

[13] 王亚轩, 杨书文, 蔡文清, 等. 左卡尼汀联合他莫昔芬治疗少弱精子症[J]. 中国男科学杂志, 2010, 24(5): 55-57.

[14] 程晋宝, 朱杰, 倪丰, 等. 左卡尼汀对比辅酶Q₁₀治疗特发性少、弱精子症临床疗效评估: 一项双盲、随机对照研究[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(1): 33-38.

[15] 吴忠刚, 高君, 刘学义, 等. 左卡尼汀治疗弱精子症临床分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(13): 2105-2106.

[16] 白双勇, 王剑松, 赵庆华. 肥胖男性不育患者精子线粒体膜电位、游离脂肪酸、活性氧的关系[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(7): 653-656.

[17] ASRM. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e18-e25.

[18] 刘鑫, 徐小微. 影响男性生育功能的药物[J]. 中国药房, 2017, 28(21): 3021-3024.

[19] 钟小冬, 俞旭君, 安劼. 少、弱精子症治疗进展[J]. 中国性科学, 2016, 25(2): 98-101.

[20] 周昕, 孔飞燕, 丁豪帅, 等. 左卡尼汀在生殖领域中应用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(11): 106-110.

[21] ZHOU X, LIU F, ZHAI S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine innutrition treatment for male infertility: a systematic review[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007, 16(1): 383-390.

(收稿日期: 2020-04-29 修回日期: 2020-05-21)

(编辑: 刘明伟)