

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.010

男性不育患者血清及精浆 25(OH)D₃ 水平与精液质量的相关性研究

张白杜¹,李文利¹,鲍丽娟¹,顾晓琼¹,林涛²,皮蕾^{3△}

广东省广州市妇女儿童医疗中心:1. 临床检验部;2. 中心实验室;3. 临床生物资源库,广东广州 510000

摘要:目的 探讨男性不育患者血清及精浆 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平与精液质量的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 9 月于该院就诊的行体外受精-胚胎移植助孕的男性 122 例为研究对象。根据精液质量评估参数分为正常精子组(54 例)和少弱精子组(68 例),分析两组血清及精浆 25(OH)D₃ 水平及其与精液质量间的相关性。结果 与正常精子组比较,少弱精子组组的精子密度、精子活力、精子正常形态率、前向运动精子百分比、精浆 25(OH)D₃ 水平均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同血清 25(OH)D₃ 水平患者精液质量和精浆 25(OH)D₃ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 25(OH)D₃ 水平与精液质量不相关,而精浆 25(OH)D₃ 水平与精子密度、精子活力及前向运动精子百分比呈正相关($P < 0.05$)。结论 精浆 25(OH)D₃ 水平与精子密度、精子活力和前向运动精子百分比有关,一定程度上影响了精子的质量。

关键词:25-羟维生素 D₃; 不育症; 精液

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3352-04

Correlation between serum and seminal plasma 25(OH)D₃ level and semen quality in male infertility patients

ZHANG Baidu¹, LI Wenli¹, BAO Lijuan¹, GU Xiaoqiong¹, LIN Tao², PI Lei^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Central Laboratory; 3. Department of Clinical Biological Resource Bank, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum and seminal plasma 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃] level and semen quality in male infertility patients. **Methods** From January 2019 to September 2020, 122 male patients who underwent in vitro fertilization and embryo transfer were selected as subjects. According to semen quality assessment parameters, the patients were divided into normal sperm group (54 cases) and oligoasthenosperm group (68 cases). The serum and seminal plasma 25(OH)D₃ level and their correlations with semen quality were analyzed. **Results** Compared with those in the normal sperm group, the sperm density, sperm motility, sperm normal form rate, percentage of forward motile sperm and seminal plasma 25(OH)D₃ level in the oligasthenosperm group were decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in semen quality and seminal plasma 25(OH)D₃ level in patients with different serum 25(OH)D₃ ($P > 0.05$). Serum 25(OH)D₃ level didn't correlate with semen quality, but spermatozoa 25(OH)D₃ level correlated positively with sperm density, sperm motility and percentage of forward motile sperm ($P < 0.05$). **Conclusion** Seminal plasma 25(OH)D₃ level correlates with sperm density, sperm motility and percentage of forward motile sperm, and it affects sperm quality to a certain extent.

Key words:25-hydroxyvitamin D₃; infertility; semen

有研究表明,全球至少有 10% 的育龄期男性正经历不育症^[1],不育男性都有不同程度的精液异常,如精子数量少、精子活力低下和精子功能受损,导致在没有明确病因的情况下无法使卵母细胞受精^[2]。近十年来,由于污染的空气、有毒物质、肥胖、吸烟、饮酒、手机电磁波和饮食等潜在因素,人类精液质量一直在下降^[2]。关于男性不育症的研究范围较广,近年来,临床研究者聚焦于维生素 D 与男性生殖健康的研究范畴。

25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]是一种脂溶性营养素,主要依赖于阳光照射的过程在皮肤中合成^[3]。据报道,低水平的 25(OH)D₃ 会增加各种健康问题的风险^[3]。研究表明 25(OH)D₃ 对男性生殖功能至关重要,维生素 D 受体(VDR)和代谢酶在男性的生殖道和生殖细胞中表达^[3]。然而,25(OH)D₃ 是否与男性生殖生物学和生育状况有关一直存在争议。一项系统评价和荟萃分析表明,25(OH)D₃ 可能在男性的性健康中发挥重要作用^[4]。然而,25(OH)D₃ 与不育症的

相关研究主要聚焦于血清 25(OH)D₃ 与精液质量的关联性,较少有关于精浆 25(OH)D₃ 与精液质量的关联性研究,本研究旨在探讨血清和精浆 25(OH)D₃ 与精液质量相关参数的关联性,为治疗不育症提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 9 月于本院生殖医学中心门诊就诊的行体外受精-胚胎移植助孕的男性 122 例为研究对象。纳入标准:(1)根据《男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)》^[5],夫妻性生活正常,不采取避孕措施但 12 个月内未怀孕,且女方的诊治记录表明无不孕相关因素;(2)年龄在 18~50 岁;(3)禁欲 2~7 d 后,能同时提供血液和精液标本;(4)知情同意本研究。排除标准:(1)有心脑血管疾病、糖尿病、肺结核等慢性疾病史者;(2)取样前 3 个月有性传播疾病史、生殖系统炎症、精索静脉曲张等影响精液质量的患者;(3)所从事的职业存在接触射线、有机农药、有机化合物、高温作业等影响精液质量的因素者;(4)近 3 个月使用维生素 D 等药物,影响 25(OH)D₃ 检测质量者。

1.2 方法 患者禁欲 3~7 d 后,在取精当日留取清晨空腹静脉血 5 mL,离心后使用酶联免疫吸附试验上机检测血清 25(OH)D₃(天津市兰标电子科技发展有限公司的维生素检测仪及其配套试剂,仪器型号 LK3000V,试剂批号 2112B11)。取精做完精液常规检测后,再使用与血液标本检测同样的方法检测精浆 25(OH)D₃。根据相关标准^[6]对精液质量进行检测(SCA 全自动精液质量分析系统购自西安百德仪器设备有限公司,型号 SCA-R-2005)。

1.3 分组 根据精液质量评估参数^[6],将所有研究对象分为两组,少弱精子组(68 例,精子密度每毫升 < 15×10⁶ 个,前向运动精子百分比 < 32%)和正常精子组(54 例,精子密度每毫升 ≥ 15×10⁶ 个,前向运动精子百分比 ≥ 32%)。同时按照文献^[7]相关标准,结合血清 25(OH)D₃ 检测值,以血清 25(OH)D₃ < 25 mmol/L 作为 25(OH)D₃ 缺乏(48 例),血清 25(OH)D₃ 水平在 25~<50 mmol/L 作为 25(OH)D₃ 不足(59 例),血清 25(OH)D₃ ≥ 50 mmol/L 作为 25(OH)D₃ 充足(15 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理和分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常精子组和少弱精子组相关指标比较 与正常精子组比较,少弱精子组组的精子密度、精子活力、精子正常形态率和前向运动精子百分比、精浆 25(OH)D₃ 水平均降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 不同血清 25(OH)D₃ 水平患者精液质量和精浆 25(OH)D₃ 水平比较 不同血清 25(OH)D₃ 水平患者精液质量和精浆 25(OH)D₃ 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。将不同 25(OH)D₃ 水平患者进一步分成少弱精子组和正常精子组,结果表明少弱精子组组的精子密度、精子活力、精子正常形态率、前向运动精子百分比和精浆 25(OH)D₃ 水平均低于正常精子组(*P* < 0.05),见表 3。

表 1 正常精子组和少弱精子组相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	正常精子组(<i>n</i> = 54)	少弱精子组(<i>n</i> = 68)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	34.25 ± 1.24	33.58 ± 1.74	1.201	0.248
体质量指数(kg/m ²)	27.38 ± 0.25	28.01 ± 0.43	1.368	0.184
精子密度(×10 ⁶ /mL)	47.38 ± 5.85	13.32 ± 0.74	21.371	<0.001
精子活力(%)	57.32 ± 13.24	25.89 ± 11.90	24.567	<0.001
精子正常形态率(%)	55.73 ± 12.56	26.15 ± 11.61	17.891	<0.001
前向运动精子百分比(%)	52.75 ± 18.44	17.85 ± 7.43	33.417	<0.001
血清 25(OH)D ₃ (mmol/L)	39.45 ± 5.58	32.23 ± 8.93	1.790	0.068
精浆 25(OH)D ₃ (mmol/L)	6.58 ± 1.32	5.43 ± 1.05	2.766	0.003

表 2 不同血清 25(OH)D₃ 水平患者精液质量和精浆 25(OH)D₃ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	25(OH)D ₃ 缺乏(<i>n</i> = 48)	25(OH)D ₃ 不足(<i>n</i> = 59)	25(OH)D ₃ 充足(<i>n</i> = 15)	<i>F</i>	<i>P</i>
精子密度(×10 ⁶ /mL)	22.83 ± 3.94	23.56 ± 3.38	23.74 ± 8.35	2.543	0.083
精子活力(%)	35.35 ± 3.18	36.83 ± 2.72	36.37 ± 5.41	2.659	0.073
精子正常形态率(%)	32.38 ± 7.74	38.39 ± 4.38	42.31 ± 7.33	1.802	0.167
前向运动精子百分比(%)	39.17 ± 6.36	39.41 ± 5.39	40.43 ± 7.01	1.761	0.193
精浆 25(OH)D ₃ (mmol/L)	14.68 ± 1.63	15.13 ± 3.33	15.64 ± 2.22	1.381	0.258

表 3 不同血清 25(OH)D₃ 水平患者精液质量和精浆 25(OH)D₃ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	25(OH)D ₃ 缺乏				25(OH)D ₃ 不足			
	正常精子组 (n=16)	少弱精子组 (n=32)	t	P	正常精子组 (n=28)	少弱精子组 (n=31)	t	P
精子密度($\times 10^6$ /mL)	42.81 \pm 17.34	11.67 \pm 0.78	29.154	<0.001	43.35 \pm 6.67	11.87 \pm 0.95	32.018	<0.001
精子活力(%)	55.78 \pm 11.25	23.15 \pm 10.37	20.145	<0.001	51.47 \pm 3.38	24.75 \pm 3.87	23.417	<0.001
精子正常形态率(%)	51.38 \pm 10.14	24.17 \pm 7.06	19.853	<0.001	52.12 \pm 16.48	26.51 \pm 7.19	22.498	<0.001
前向运动精子百分比(%)	50.91 \pm 4.38	14.45 \pm 4.33	26.893	<0.001	53.31 \pm 11.74	17.75 \pm 6.66	24.563	<0.001
精浆 25(OH)D ₃ (mmol/L)	15.43 \pm 3.43	12.87 \pm 1.83	10.881	<0.001	15.98 \pm 2.82	13.68 \pm 1.19	9.837	<0.001

指标	25(OH)D ₃ 充足			
	正常精子组(n=10)	少弱精子组(n=5)	t	P
精子密度($\times 10^6$ /mL)	36.78 \pm 10.56	11.14 \pm 3.24	39.656	<0.001
精子活力(%)	59.39 \pm 11.27	26.64 \pm 8.38	24.567	<0.001
精子正常形态率(%)	52.37 \pm 3.35	25.83 \pm 7.38	23.102	<0.001
前向运动精子百分比(%)	51.14 \pm 10.35	18.81 \pm 6.62	25.183	<0.001
精浆 25(OH)D ₃ (mmol/L)	16.53 \pm 1.53	14.47 \pm 1.42	3.217	0.007

2.3 血清、精浆 25(OH)D₃ 水平与精液质量的相关性分析 血清 25(OH)D₃ 水平与精液质量不相关,而精浆 25(OH)D₃ 水平与精子密度、精子活力及前向运动精子百分比呈正相关($P < 0.05$),见表 4。

表 4 血清、精浆 25(OH)D₃ 水平与精液质量的相关性分析

指标	血清 25(OH)D ₃		精浆 25(OH)D ₃	
	r	P	r	P
精子密度($\times 10^6$ /mL)	0.023	0.972	0.423	<0.001
精子活力(%)	0.174	0.446	0.174	0.016
精子正常形态率(%)	0.120	0.568	0.020	0.799
前向运动精子百分比(%)	0.181	0.412	0.208	0.004

3 讨论

不孕不育夫妇中,男性因素约占 50%^[1],精液参数异常是导致男性不育的主要因素,但仍有 30%~40%的不育夫妇检查不出相关病因。研究发现氧化应激、内分泌因素、遗传异常和免疫相关因素等可能是导致不育的主要原因^[8]。

25(OH)D₃ 的主要功能是通过调节钙和磷的稳态来促进骨矿化。研究表明,25(OH)D₃ 还参与到多器官和系统的生理功能调节中,如脂肪组织、甲状腺、免疫系统、胰腺、心血管系统、中枢神经系统和生殖系统等^[9]。存在于靶器官和组织上的 VDR 可促进维生素 D 的结合并执行其生物活性。VDR 在男性生殖系统的各个组成部分(如前列腺、睾丸、射精和支持细胞)中均有表达,表明了维生素 D 及其受体在男性生育和生殖中起着重要的作用。然而许多关于维生素 D 总体水平与精液质量之间关系的研究结果不一致^[6-7]。如魏明明等^[7]的研究表明男性不育患者血清

25(OH)D₃ 水平低于健康男性,但血清 25(OH)D₃ 水平与精液质量的各个指标之间无明显相关性。常俊镕等^[6]的研究发现,血清 25(OH)D₃ 水平在少精子组、弱精子组、少弱精子组与正常精子组间无明显差异,而少精子组和少弱精子组的精浆 25(OH)D₃ 水平低于弱精子组,男性不育患者的精浆 25(OH)D₃ 水平低于健康男性,此结果与本研究结果一致。本研究并未发现血清 25(OH)D₃ 水平与精液质量间的关系,但当将血清 25(OH)D₃ 水平细分为 25(OH)D₃ 不足、25(OH)D₃ 缺乏和 25(OH)D₃ 充足 3 个亚组时,在亚组中比较正常精子组与少弱精子组的精子密度、精子活力、精子正常形态率和前向运动精子百分比时,发现亚组中少弱精子组的精子密度、精子活力、精子正常形态率和前向运动精子百分比均降低,此结果表明血清 25(OH)D₃ 水平进行细分之后,更能反映机体的血清 25(OH)D₃ 水平与生精功能之间的关系。

本研究未发现血清 25(OH)D₃ 水平与精液质量间的关系。然而,精浆 25(OH)D₃ 水平与精液质量呈正相关,这表明与血清 25(OH)D₃ 水平相比,精浆 25(OH)D₃ 水平能更好地反映男性生殖状况。人体睾丸、射精道和成熟精子中维生素 D 代谢酶的存在表明维生素 D 在精子产生过程中的重要作用^[9]。此外,有研究表明,动物和人类的维生素 D 缺乏症与精液和激素功能差有关^[9]。本研究结果显示,18.52%的正常精子组患者血清 25(OH)D₃ 水平充足,而在少弱精子组中 25(OH)D₃ 水平充足者仅占 7.35%,且少弱精子组的精浆 25(OH)D₃ 水平明显低于正常精子组,表明精浆中 25(OH)D₃ 水平在精子存活和运动中发挥着重要的作用。

有研究表明 25(OH)D₃ 可能在 Ca²⁺ 依赖性过程中发挥重要作用,例如过度活化的运动、获能和顶体反应。25(OH)D₃ 通过调节重要过程(例如胆固醇流出和特定蛋白质上酪氨酸和苏氨酸残基的磷酸化)来调节精子的存活和运动^[4]。有研究表明正常无精子症和少弱精子症男性的血清 25(OH)D₃ 水平无明显差异,但该研究发现血清 25(OH)D₃ 水平与所有患者的精子活力呈正相关,而在精子质量正常的男性中血清 25(OH)D₃ 水平则与精子的正常形态呈正相关^[10]。BARTL 等^[11]研究表明,25(OH)D₃ 缺乏的男性总精子活力和进行性精子活力降低,这表明 25(OH)D₃ 缺乏可能会影响不育男性的精液质量。本研究结果与上述研究结果一致,精浆 25(OH)D₃ 水平与精子密度、精子活力及前向运动精子百分比呈正相关,表明精浆 25(OH)D₃ 水平在一定程度上反映了男性睾丸的生精功能。

综上所述,少弱精子组患者的精液质量及精浆 25(OH)D₃ 水平明显低于正常精子组,精浆 25(OH)D₃ 水平与精子密度、精子活力和前向运动精子百分比呈正相关。本研究下一步将深入探讨补充 25(OH)D₃ 水平是否可改善精液质量。

参考文献

[1] 何宗勇,郭海春,刘金皓,等. 不孕不育家庭男方精液质量调查分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(2):148-150.
 [2] MARIC T,BOJANAC K A,MATIJEVIC A, et al. Seminal plasma protein N-glycan peaks are potential predictors of semen pathology and sperm chromatin maturity in men [J]. Life (Basel),2021,11(9):989.
 [3] REZAYAT A A,ASADPOUR A A,YARAHMADI A, et al. Association between serum vitamin D concentration with spermogram parameters and reproductive hormones

among infertile iranian males;a cross-sectional study[J]. Reprod Sci,2022,29(1):270-276.

[4] ARAB A,HADI A,MOOSAVIAN S P, et al. The association between serum vitamin D,fertility and semen quality;a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg,2019,71:101-109.
 [5] 张敏建,郭军,陈磊,等. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(9):1034-1038.
 [6] 常俊锴,侯俊清,朱朝阳,等. 男性不育患者血清及精浆维生素 D、抗苗勒管激素与精液参数及性激素水平相关性[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(10):2105-2108.
 [7] 魏明明,何玉洁,刘小连,等. 男性不育症患者血清 25(OH)D₃ 与精液参数及性激素的相关性分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2017,11(11):1873-1877.
 [8] LEISEGANG K,SENGUPTA P,AGARWAL A, et al. Obesity and male infertility: mechanisms and management [J]. Andrologia,2021,53(1):e13617.
 [9] CITO G,COCCI A,MICELLI E, et al. Vitamin D and male fertility: an updated review [J]. World J Mens Health,2020,38(2):164-177.
 [10] AZIZI E,NAJI M,SHABANI-NASHTAEI M, et al. Association of serum content of 25-hydroxy vitamin D with semen quality in normozoospermic and oligoasthenoteratozoospermic men [J]. Int J Reprod Biomed,2018,16(11):689-696.
 [11] BARTL I,ONDRUŠOVÁ M,KUŽMA M, et al. Treatment with cholecalciferol leads to increase of selected semen parameters in young infertile males: results of a 6-month interventional study [J]. Physiol Res,2021,70(Suppl 1):S99-S107.

(收稿日期:2022-02-22 修回日期:2022-08-18)

(上接第 3351 页)

[11] 杨勇,杨一林,吕秀花,等. 多模态影像技术在早期乳腺癌诊断中的对比研究[J]. 中华超声影像学杂志,2016,25(7):603-607.
 [12] ZENG Y,HUANG K,HUANG W. The effect analysis of CYP2D6 gene polymorphism in the toremifene and tamoxifen treatment in patient with breast cancer[J]. Pak J Pharm Sci,2017,30(3):1095-1098.
 [13] FANG C,CAO Y,LIU X, et al. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes [J]. Oncotarget,2017,8(38):63963-63970.
 [14] 任丽,柳雅慧,夏文超,等. 乳腺癌细胞缺氧微环境中癌胚

抗原的表达及其对预后的判断意义[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(9):710-714.

[15] 陈洋,张艳,于瑞娜. 乳腺浸润性导管癌的超声特征及其与分子分型的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(10):1739-1743.
 [16] 曹诗林,韩凤琼,宁丽洁,等. 血清相关肿瘤标志物检测联合钼靶 CR 摄影及高频超声成像在临床触诊阴性乳腺癌诊断中的应用[J]. 实用医学杂志,2015,31(4):577-579.
 [17] 赵丽娟,徐卫云,张晓红,等. 乳腺癌患者血清中中期因子、血小板因子 4 以及黏蛋白 1 含量检测对病情评估的价值[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(18):60-63.

(收稿日期:2022-02-16 修回日期:2022-06-28)