

达到正常人水平。为了更加仔细观察患者术后治疗效果,本研究分析术后第1个月随访KI量表各问题得分情况,发现内置生物套组以及阴茎背神经切断术组KI量表各问题评分除外均明显低于健康对照组,差异具有统计学意义,而在除外各问题评分内置生物套组均明显高于阴茎背神经切断术组,差异具有统计学意义。说明术后患者性欲程度与正常人基本一致,不受治疗方法影响,但是在阴茎勃起坚硬程度、维持时间、射精控制能力、患者性生活满意度、性伴侣性生活满意度、性伴侣高潮频率、患者性生活自信度、性生活焦虑程度等方面,所有患者经过治疗还是离正常人存在差距,但是对比内置生物套技术和阴茎背神经切断术发现前者在上述项目问题得分要更高,说明了内置生物套技术具有更好的治疗效果。

综上所述,内置生物套技术治疗效果较好,但是还缺乏大规模的临床研究验证,尤其是在并发症、远期预后等方面还存在遗憾。因此,内置生物套可以在进一步临床验证后推广适用于治疗。

参 考 文 献

- [1] 张金明,崔永言,潘淑娟,等:应用脱细胞异体真皮植入g/Fd,筋膜下加大阴茎[-];中华整形外科杂志 2017, 33(12): 2185-2190.
- [2] 张志超:早泄诊断治疗指南[-];中华男科学杂志 2017, 23(12): 745-750.
- [3] 姜辉,刘德风,邓春华,等:早泄诊断量表的汉化研究和信效度评价[-];中华男科学杂志 2017, 23(12): 741-744.
- [4] 袁亦铭,辛钟成,金泰乙,等:中国早泄患者性功能评价表对早泄患者的多维评估[-];中国男科学杂志 2017, 23(12): 745-750.
- [5] 夏佳东,戴玉田:早泄神经生物学发病机制的研究进展[-];中华男科学杂志 2017, 23(12): 745-750.
- [6] 张俊强,刘和,李汉忠:早泄的诊断与治疗进展[-];中国性科学, 2017, 28(12): 745-750.
- [7] 苏倚剑,陆红祥,吕雪,等:早泄的外科手术治疗[-];重庆医学, 2017, 46(12): 2185-2190.
- [8] 李兴华:改良式阴茎背神经切断术治疗原发性早泄基础研究以及临床疗效评估[W];广州:南方医科大学, 2017.
- [9] 张春影, 2017.
- [10] 李占全,王毅:早泄的研究进展及治疗现状[-];中国性科学, 2017, 28(12): 745-750.
- [11] 王晓峰:早泄诊断和治疗[-];中华男科学杂志 2017, 23(12): 745-750.
- [12] 蒲春晓,董强,韩平:早泄的药物治疗进展[-];华西医学, 2017, 42(12): 2185-2190.
- [13] 1089+R68-15(, ,), Q(0^, H(+^, (8 12; &. Q^F121+1(, 8^ (8^F, 3.0 Q0(518/0((U1F/218^+. +: J, 9, 8(518^F 0(P*(T 1+S 5(81R+129, *, [-]; 6(7 4(128^ J,"#B #>(!):##YR#!>;
- [14] 4^, 1/(6; &' (S0/A 80(185(+8 .3 Q0(518/0((U1F/218^+. + [-]; &01+, 2

F6-65;4@ 59=5. 46- A7 Y;:5C. ! 5. 9 C536 76; :3,:8 ! # \$ % & ' () < , " # \$ % . ' () ^ 5 ^ 278+U*D9'B2I 2U'D'(2 C2(928 , ^2('(O+A7'94< +1 M*?4(-('B28A'9= ,M*?4(QFGGYG ,O*S2' ,C?'(4

【D? -:;4:】 K+ 8' (0F(+8 9(10, P*815*+ W '1, 0((+ 0(Q.08(S 1, 1 Q2(*.80.Q*F 5.2(F/2(T*8' 1 5/28*8/S((. 3 1/R 8.F0*+(; K+ 1SS*8'. + β' ((700(, ,*. + .3 P*815*+ W 0(F(Q.0 1+S P*815*+ W 5(810.2*c+A (+c95(, ' 1P(0((+ 3./+S *+ 512(0(Q0.S/F8*P(,9,8(5 ,Q108*F/21029 *+ 8' (8(,8*; [1+9 ,8/S*(,Q0.P(S8' 18 P*815*+ W ' 1,1 Q.,*8*P((33(F8 .+ 512(3(08*2*89; 4.T(P(0 ,,8/S*(, *+ ' /51+, 1+S 1+*512, 10(F.+80.P(0,*12; &'*, 0(P*(T ,/5510*c(S 218(,8 ,8/S*(, .+ 8' (0(R , (10F' .3 P*815*+ W 1+S 8(,8*, 3/+F8'.+ ,512(3(08*2*89;

【G68 >A; 9-】 : *815*+ W; [12(*+3(08*2*89; [12(0(Q0.S/F8*.+; &(,8*; 6(5(+ V/12*89

【中图分类号】 HB\$C 【文献标识码】 J

维生素W作为一种具有多种自分泌功能的多效分子已被深入研究,其受体以及代谢酶在人体中广泛表达,尤其在睾丸组织当中表达更为显著。有研究证明在睾丸功能的调节当中,维生素W作为重要的角色影响着生殖激素正常的合成分泌以及正常的生精过程,对男性生育力有着较大影响。现如今随着研究的增多,关于维生素W与睾丸功能、男性生育力之间关系的结论各异,本文就近年来关于维生素W与男性生育力以及睾丸功能的研究做一系统综述。

维生素W的合成、代谢与调节

已有基础研究证实,维生素WR是维生素W的主要活性形式,在人体中起主要作用。维生素WR主要是皮肤在紫外线照射下由脱氢胆固醇转换而来^[1]。其活化需要经过两步酶促反应的催化,胆钙化醇从皮肤释放并与维生素WR结合蛋白(Wgl)结合,然后被输送至肝脏,在肝细胞中被内化,再由微粒体酶!=羟化酶的催化作用,产生中间产物,即!=羟基胆钙化甾醇(!=羟基维生素W)!,而这种化合物正是维生素W>的主要循环形式^[1]。另外,从肝脏释放的!=羟基胆钙化甾醇与Wgl一起转运到肾脏,在近端小管的上皮细胞中被内化,之后由#"羟化酶催化,产生#R'R=RC羟基维生素W>^[1]。维生素W代谢的主要调节因子是由甲状旁腺所产生的甲状旁腺激素(1&4)和由成骨细胞和破骨细胞产生的成纤维细胞生长因子!>(bj b!>)来调节的^[1]。这些调节因子主要作用对象为肾脏#R'R羟化酶,尤其对!Y羟化酶的调节作用更甚,更表明#"羟化是维生素W>活化或维生素W合成的关键步骤^[1]。体内与体外研究已经证明,在维生素W的调节中,肾脏#"羟化酶和!Y羟化酶的反馈调节占主要地位,特别是#"羟化酶的下调作用和!Y羟化酶的上调作用^[2]。维生素W代谢的调节对维持适当的钙磷稳态是必要的,维生素W促进肠内钙和磷的吸收,促进肾中的钙重吸收和磷排泄,并且维持骨形成和吸收之间的平衡^[1]。维生素W代谢酶不仅表达在肝脏和肾脏,而且还广泛分布于不同的器官和系统,包括男性生殖系统^[1]。研究证明,在动物和人类男性生殖系统中存在着维生素W受体与维生素W代谢酶。维生素W代谢酶在整个生殖系统中,尤其是在睾丸组织中广泛表达。证据表明,维生素W通过维生素W受体的表达来发挥其多种生物学功能,这种维生素W受体的表达由基因水平和非基因水平调节完成,基因水平上是对靶基因表达的直接修饰,在非基因水平上则是细胞内信号转导途径的激活,通过上述途径调节其生理功能。维生素W受体主要分为两种,经典型核维生素W受体和非经典型膜维生素W受体,分别介导基因水平和非基因水平上维生素W的调节作用^[3]。经典型核维生素W受体属

于核受体超家族,是W<J结合转录因子。在靶细胞中,该维生素W受体位于细胞质中,配体结合后,转位到细胞核并与游离的视黄醇\受体(H\H)形成异源二聚体。在调节过程中,每个杂合子的W<J结合域会识别靶基因启动子区域中的维生素W反应元件(:WH?)之后进行转录的调节^[3]。维生素W基因水平的调节通过转录和靶基因的表达后通常需要数小时至数天才能的完全激活;而在维生素W非基因水平上则由细胞内信号通路的相互作用介导后#5*+X!5*+至#=5*+XY=5*+内即能激活^[3]。维生素W靶基因的:WH?序列的不同决定了:WHR\H异二聚体不同的亲和力,因此对维生素W转录活性的敏感性也有所不同^[3]。而非经典型膜维生素W受体则是在非基因水平上进行介导调节的。主要通过蛋白激酶J、蛋白激酶)、丝裂原活化蛋白激酶以及氯离子和钙通道等细胞内信号通路来进行调节^[3]。

! 维生素W与男性生殖

维生素W在男性生殖功能中的相关作用主要由维生素W受体的表达与维生素W代谢酶共同完成。研究已经证明,维生素W代谢酶广泛分布于人体生殖系统中,尤其在睾丸组织中表达更为显著。在睾丸组织中,维生素W被局部合成与降解,其代谢过程也是在睾丸局部受到调节。一系列研究表明,当行睾丸切除术后或者睾丸功能衰退后,生殖系统中维生素W的水平明显降低^[4]。研究结果显示对晚发型性腺功能减退的病人进行人绒毛膜促性腺激素(4j)规范治疗后,其睾丸组织中维生素W的水平明显增高^[5]。另外一项研究显示生殖细胞也有助于睾丸组织局部维生素W的合成,研究者指出当生精过程严重受损或者患有唯支持细胞综合征时,维生素W的水平亦显著降低^[5]。

>[# 维生素 W 与生殖激素

近年来,关于维生素 W 对睾丸生殖激素分泌影响的研究主要分为如下三方面: \$ 维生素 W 对睾丸生殖激素产生影响的分子机制; % 维生素 W 体内含量与睾丸生殖激素水平之间的关系研究; & 维生素 W 补充对睾酮和雌二醇生产的影响。早期动物研究显示,与体内维生素 W 正常水平大鼠相比,维生素 W 缺乏的大鼠体内睾酮水平显著降低^[#]。有关研究者通过对参与细胞内钙稳态调节的 $F120^+S^+RW_{1\%}$ (细胞溶质钙结合蛋白) 在睾丸组织中表达的测定,提出了维生素 W 在基因水平上通过对 $F120^+S^+RW_{1\%}$ 的调节参与了大鼠睾酮激素的生成^[#]。此外,有证据证明在 $_ (9S^A$ 细胞中广泛表达,可在小鼠的体内中直接诱导睾酮产生,参与构成骨钙蛋白 j 蛋白偶联受体 j IH)BJ 的骨钙素即维生素 W 在基因水平表达的产物^[#]。在骨钙素缺乏的小鼠体内睾酮水平明显降低,而骨钙素含量增加的小鼠体内睾酮水平明显升高^[#]。这种由骨钙素受体介导,骨钙素诱导产生睾酮的过程正是通过 $_ (9S^A$ 细胞促进类固醇生成酶的表达来完成的。因而维生素 W 促进骨钙素的表达在睾酮激素产生中具有间接的相关作用^[#]。此外,关于维生素 W 补充对人体睾酮激素水平影响之间的关系,研究结果各异。队列研究表明,在不同年龄段男性或年轻男性中,维生素 W₂ 水平的高低与总体或游离睾酮激素水平无关^[#BR#],但是,一些研究表明维生素 W₂ 和性激素结合球蛋白 (64gj) 之间存在正相关关系,这表明维生素 W 可能影响 64gj 在体内的表达水平,一定程度上有助于调节睾酮的生物利用度^[11]。最近关于年轻不育男性的研究表明,维生素 W₂ 虽然与 64gj 呈正相关,且与游离睾酮呈负相关关系,但人体中维生素 W₂ 水平与总睾酮之间没有显著的相关性^[12]。此外,有关研究报道,!=羟基维生素 W₂ 与总睾酮或游离睾酮或 64gj 水平之间不存在显著性关联,然而另有研究报道 !=羟基维生素 W₂ 与总睾酮或游离睾酮呈正相关关系^[1YRC]。对于年轻男性与老年男性之间维生素 W 水平与睾酮之间的差异性而言,其部分明确的影响因素为年龄相关并发症,如代谢疾病和心血管疾病以及生活方式或运动情况,都可能会成为影响维生素 W 状态和睾酮水平的独立因素^[1B]。总体来说,目前研究的结论仍不足以证明维生素 W 水平和睾酮之间的因果关系。同时,由于不同研究中动物模型有差异,统计学方法也各异,因而关于维生素 W 对睾酮分泌的影响也仍存争议。综上,维生素 W 对睾酮分泌的影响可能是由维生素 W 诱导产生的骨钙素来介导间接刺激睾酮的分泌以及由维生素 W 诱导产生的 $F120^+S^+RW_{1\%}$ 来介导直接刺激睾酮分泌综合影响的。

除此之外,也有较多学者将维生素 W 对雌二醇分泌的影响进行了研究。与野生型小鼠相比,在维生素 W 受体缺失的小鼠体内,虽然血清雌二醇水平仅显示有轻微减少,但睾丸组织中的芳香化酶表达及活性却显著降低^[#],表明雌二醇合成可能受到维生素 W 信号消融的影响。另外,对大鼠睾丸支持细胞的研究表明,维生素 W 在基因水平和非基因水平共同显著诱导芳香化酶的表达^[C J#]。在观察性研究中,结果表明维生素 W 与雌二醇之间并无显著性相关关系^[1# JB JS]。一项干预性研究表明,对实验组男性进行 !Y 个月的维生素 W 补充后发现,体内的雌二醇水平无明显改变^[>]。

现今,关于维生素 W 与抗苗勒管激素 (J[4) 及抑制素 g

(K<4Rg) "K<6_> 关系的研究较少,证据分散。一项中老年男性的研究表明,维生素 W₂ 的水平与 J[4 水平呈正相关关系^[>#],有学者提出,在调控 J[4 表达基因的启动子中存在着维生素 W 受体,因而可能的机制为通过直接的基因调节维生素 W 促进了 J[4 基因的表达,同时前列腺癌细胞的体外实验也证实维生素 W 水平的增高促进了 J[4 的分泌^[>1]。但对于而言,目前的研究结果显示维生素 W₂ 与 K<4Rg 之间无显著相关关系^[1']。

>[! 维生素 W 与精子质量

维生素 W 与精液质量关系的研究目前集中在以下 > 方面: \$ 维生素 W 水平与精液质量之间的关系; % 维生素 W 补充对精液质量的影响; & 维生素 W 对精液质量影响的分子机制。动物研究表明,维生素 W 缺乏的雄性大鼠交配成功的概率与对照组相比显著降低,且缺乏维生素 W 雄性大鼠的精子活力、妊娠率与对照组相比亦显著降低^[>>]。此外,一项基础研究证明,通过谷氨酰转氨酶活性评估,与对照组相比,缺乏维生素 W 的雄性大鼠睾丸组织中 6(08.2^ 细胞的功能明显受损,而且睾丸组织与附睾组织中精子数量明显降低,同时伴有生发上皮退行性改变^[>Y]。研究结果显示,当雄性小鼠睾丸组织中维生素 W 受体缺失时,将会导致维生素 W 的缺乏,此种小鼠与正常野生型小鼠相比,其睾丸组织的异常变性增加,生殖细胞增殖减少,凋亡增多,生精过程异常,精子数量与精子活动力明显降低^[>]。

最近一项临床研究表明,维生素 W 缺乏症的男性与正常男性相比,其精子数量、活动力明显低于正常^[11]。有学者在接受促排卵指导同房治疗的不孕夫妇当中,对男方体内的维生素 W₂ 水平进行了测定,并统计了治疗后的妊娠率,排除相关影响因素后结果表明,维生素 W₂ 缺乏男性组妊娠率明显低于维生素 W₂ 正常男性组。对于维生素 W 与精子各参数之间的关系,近年来不少研究显示维生素 W 缺乏时,精子活动力受到更大的影响^[>BR#]。然而,目前关于维生素 W 与精子浓度、精子形态率之间的关系,研究结果各异且具有争议性。因此有学者提出维生素 W 在一定程度上对精子活动力有调节作用,对精子质量的影响亦主要在于精子活动力。

对于补充维生素 W 后对精子活动力的影响,有学者将符合研究条件的弱精子症患者分为两组:> 个月的维生素 W 补充治疗组与空白对照组,结果发现经过维生素 W 规范补充治疗后,治疗组患者的精子活动力明显提高,最终妊娠率也较对照组明显提高^[Y']。目前,相关研究较少,因此需进一步扩大样本深入研究得出更为科学的结论。

近年来,关于维生素 W 影响精液质量分子机制的研究也日趋增多。有关学者提出这种机制与非基因水平的细胞调节通路有关。基础研究表明,首先维生素 W 能激活位于精子体部的肌醇三磷酸受体门控性胞内钙离子储库,使精子细胞内钙离子浓度增多;其次维生素 W 使胆固醇外排进一步增加,并提高酪氨酸 L 苏氨酸蛋白磷酸化;再次,维生素 W 能够提高细胞内脂质代谢,为精子细胞提供不可缺少的能量。多种调节通路共同作用,提高精子活动力^[Y#]。此外,上述调节途径对于精子获能、顶体反应等精子功能的正常运行也同样重要^[Y#]。目前的研究结果表明,维生素 W 在一定程度上对精子质量产生有益影响,尤其对于精子活动力而言,维生素 W 通过不同的细胞分子调节通路,提高精子活动能力,增强精子功能,最终提高男性生育力。

>[> 维生素 W 与睾丸肿瘤

睾丸肿瘤大部分来源于生殖细胞^[1], 此类肿瘤称为生殖细胞肿瘤, 常常发生在年轻男性群体, 并对男性生育力产生严重影响。前期研究表明, 维生素 W 可能参与多种肿瘤相关分子通路的调节, 其中包括干扰肿瘤细胞增殖、分化和凋亡, 以及干扰肿瘤组织血管的形成和上皮间质的转化。

! Y > R Y % ;

[! =] & 1 d I - , _ ((- j , ^ * 5 I - , (8 12 ; 6 (0 / 5 ! = R 9 S 0 . 7 9 P * 8 1 5 * + W 2 (P (2 ,

1 + S 8 (. , 8 (0 . + (S (3 * F * (+ F 9 * + 5 * S S 2 (R I A (S ^ . 0 (1 + 5 (+ : J F 0 . , , R (F R

8 * . + 12 , 8 / S 9 [-] ; J , * 1 + - J + S 0 . 2 ! 1 2 5 9 3 . : 0 . 9 5 0 0 0 7 0 T D (.) T J 0 . 4 3 7 5 0 0 0 7 0 T D (. D (R) T J 0 . 3 3 7 5 0 T D 2 8 0 4 0 - 6 . 5 9 8 3 8 3 T m 2 1 . 9 6 8 7 5 9 3 . 2 0 8 7 4 6 T D (2 T J / B 4 . 4 - 0 1 T f 0 T r 7 . 7 6 2 8 0