

维生素D与男性生殖关系的研究进展

燕怡 李艳萍 赵静

410008 长沙, 中南大学湘雅医院生殖医学中心

通信作者: 赵静, Tel: +86-15874131927, Fax: +86-731-89753282, Email: zjclivia@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2017.04.016

【摘要】 维生素D为人们所熟知的,其生理功能是参与钙磷代谢与骨盐沉积。近年来研究表明,维生素D受体在男性生殖器官中广泛表达,相关研究还证实了维生素D缺乏或不足与男性生育力下降存在相关性。本文主要从维生素D生物和代谢特点及其在男性生殖各方面的作用进行综述,以便加深对维生素D在男性生殖中作用的认识,为男性不育的治疗提供理论依据。

【关键词】 维生素D; 男性生殖; 精子

Research progress on the relationship between vitamin D and male reproduction Yan Yi, Li Yanping, Zhao Jing

Department of Reproductive Center, Xiangya Hospital of Central-south University, Changsha 410008, China (Yan Y, Li YP, Zhao J)

Corresponding author: Zhao Jing, Tel: +86-15874131927, Fax: +86-731-89753282, Email: zjclivia@163.com

【Abstract】 As we all know, the main physiological role of vitamin D is to regulate the body's calcium and phosphorus metabolism as well as bone mineralization. Recent studies have showed that vitamin D receptors were expressed widely in the male reproductive system. Relative researches also found that the deficiency and insufficient of vitamin D was related to the declined male reproduction. The present study is to review both the biology and metabolism of vitamin D, and the effect of vitamin D on the male reproduction. The present review would be useful for further understanding the effect of vitamin D on the male reproduction, and would provide theoretical basis for the treatment of male infertility.

【Key words】 Vitamin D; Male reproduction; Spermatozoa

不孕不育症是指未避孕条件下正常性生活一年以上未能达到临床妊娠^[1]。它的病因复杂,有10%~15%的夫妻受到此类问题的困扰^[2]。而对不孕不育症大规模人群的研究中表明,与男性因素相关的比例高达60%左右,且近二十多年来我国男性的精子浓度呈下降趋势^[3]。近几年,随着人们对维生素D研究的不断深入,得知其不仅仅维持体内钙磷稳态和促进骨骼的钙盐沉积,研究表明^[4-5],维生素D还参与了人类生殖的各个环节。维生素D不足和/或缺乏影响配子(卵子和精子)的质和量,还影响辅助生殖技术(ART)的妊娠结局。本文就近年来维生素D与男性生殖有关的研究进展予以综述。

1 维生素D概述

1.1 维生素D的代谢^[6-8] 维生素D是人体必需的一种脂溶性维生素,属于类固醇衍生物,包括5种化合物,在人体中起主要作用的是维生素D₃。维生素D₃主要由紫外线B照射皮肤时由7-脱氢胆固醇转变而来,也可来自动物性食物如蛋黄、动物肝脏、鱼、奶等。维生素D经过肝脏羟化作用变成25(OH)D₃。此羟化作用在肝内主要由25-羟化酶(由CYP2R1和CYP27A1这两个基因编码)催化完成。25(OH)D₃是维生素

D的前体,经过肾细胞1 α -羟化酶(CYP27B1)再羟化为1,25(OH)₂D₃,随血液循环进入全身细胞发挥作用。24-羟化酶由CYP24A1编码,可使循环中各种形式的维生素D灭活。25-羟化酶、1 α -羟化酶和24-羟化酶均为维生素D代谢酶。

1.2 维生素D的作用机制^[6-9] 具有生物活性的维生素D-1,25(OH)₂D₃通过与靶细胞内的维生素D受体(VDR)结合,激发生物反应从而发挥作用,其生物学作用由基因组、非基因组2种机制介导。核维生素D受体(nuclear vitamin D receptor, nVDR)为细胞内特异性受体。1,25(OH)₂D₃与nVDR稳定结合形成1,25(OH)₂D₃-VDR二聚体,该二聚体再与视黄酸X受体(RXR)结合,形成一个异三聚体。该异三聚体与目标基因启动子区域的维生素D应答原件(VDRE)结合进而调节基因的转录。另外,1,25(OH)₂D₃也可与膜维生素D受体(mVDR)结合,通过快速的非基因组效应如调节Ca²⁺、Cl⁻通道的开放以及蛋白激酶的激活来发挥作用。

1.3 血清维生素D水平的评定 维生素D在血液循环中多以25(OH)D₃的形式与由肝脏产生的维生素D结合球蛋白(DBP)结合而储存,当维生素D摄入不足或生成减少时发挥作用^[10]。

所以,虽然维生素D的活性成分是 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,但现在多数学者认为 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 比 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 更能确切地反映体内VD的情况,是评价机体维生素D的可靠指标。临床上通过测量人体血清中维生素D的水平来衡量体内的维生素水平是否正常,美国药物研究所(IOM)制定了血清维生素D水平的评定标准^[11-13],维生素D缺乏: $25-(\text{OH})\text{D}_3 < 30 \text{ nmol/L}$; 维生素D不足: $25-(\text{OH})\text{D}_3 30-50 \text{ nmol/L}$; 维生素D充足: $25-(\text{OH})\text{D}_3 50 \text{ nmol/L}$; 维生素D过量: $25-(\text{OH})\text{D}_3 > 125 \text{ nmol/L}$ 。美国内分泌协会对此划分标准稍有不同,维生素D缺乏: $25-(\text{OH})\text{D}_3 < 50 \text{ nmol/L}$; 维生素D不足: $25-(\text{OH})\text{D}_3 52.5-72.5 \text{ nmol/L}$; 维生素D充足: $25-(\text{OH})\text{D}_3 > 75 \text{ nmol/L}$; 维生素D过量: $25-(\text{OH})\text{D}_3 > 375 \text{ nmol/L}$ 。

1.4 维生素D在人群中的缺乏情况 维生素D缺乏在全世界范围内普遍流行,并且影响着各个年龄段的人。儿童以及青中年成人在这方面风险更高。在地区分布上尤其常见于澳大利亚,中东地区、印度、非洲和南美^[14]。国内也有相关研究表示中国同样存在普遍的维生素D缺乏的问题^[15],并推测出现该现象的原因可能为:随着工业化、城市化速度的加快,人们接受日照的时间大大缩短,且日趋严重的空气污染大大削弱了紫外线的同时也降低了人们户外活动的积极性。另外,人们在肤色上的审美趋向于追求更白更浅,帽子、雨伞、太阳镜等遮阳用品成为大多数人出门的必备品。最后,尽管物质越来越丰富,但中国人的饮食结构中仍缺乏富含维生素D的食物。

2 维生素D与男性生殖的关系

早在20世纪就有研究者用免疫组织化学定位的方法观察到大鼠睾丸、附睾组织中存在VDR^[16]。后有研究表明^[17]VDR mRNA在人类的肾脏、睾丸、附睾、前列腺、精囊腺均有表达,其中肾脏、附睾及精囊腺中表达水平较高。VDR蛋白也被检测到存在于精原细胞、精子、精母细胞的细胞核和细胞质中,此研究还表明VDR在间质细胞的细胞质中表达显著。但另有研究表示^[18],在间质细胞中并未检测到VDR。VDR在精子核和精子中段有相应的结合位点,超微结构定位显示VDR大部分存在于精子核中^[19]。

研究显示^[17],维生素D代谢酶为维生素D与男性生殖之间的关系提供了线索。维生素D激活的代谢酶(CYP2R1、CYP27A1、CYP27B1)存在于附睾、前列腺、精囊腺上皮中,在精子细胞中表达显著。其编码的mRNA在男性生殖系统中均有表达,在附睾和前列腺中表达低下。使维生素D失活的代谢酶(CYP24A1)在肾脏高表达,在睾丸、前列腺、精囊腺中表达低下。VDR和维生素D代谢酶共同表达于间质细胞、精细胞中,在精原细胞中仅有CYP27B1、CYP24A1、VDR表达。在不育男性,精子中的VDR和CYP24A1表达量都很低^[20]。研究显示^[21],CYP24A1编码的维生素D代谢酶在精子颈部的精子环有特异表达,且与精子质量(如精子总数、精子浓度、精子活力以及精子形态)呈正比,CYP24A1阳性表达率可作为评估精子质量的预测指标之一。

血清维生素D水平与男性血清性激素之间存在的关系至今仍具有争议性, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 对精子参数的影响是否由生殖激素所介导仍值得商榷。有研究认为^[22],维生素D与男性血清雄激素水平呈正相关。血清维生素D水平充足的男性较缺乏者具有更高的总睾酮和游离雄激素水平、更低水平的性激素结合球蛋白。一项横断面研究表明^[23],含有中等水平血清维生素D的男性,其精子浓度、精子前向运动力、精子形态、前向运动精子总数比血清维生素D水平过高或者过低的男性更佳。且该研究与多项国外研究都表明^[24-25],血清维生素D浓度过高或者过低的男性,其性腺功能都比中等水平维生素D浓度的男性要差。血清维生素D水平与男性性腺功能大致呈倒“U”形关系。而且这种倒“U”形联系在中老年人中比在年轻人中表现得更为显著^[26]。国内有研究表明^[27],只有在不育群体中,血清维生素D水平才与精子活力、精子形态独立相关。对不孕不育夫妇予以促排卵和指导同房治疗时,男性血清维生素D水平低下组的临床妊娠率较正常组要明显降低^[28]。但也有国内外研究表示^[23,29]血清维生素D水平不同的男性,他们的血清性激素参数没有统计学差异。

3 维生素D影响男性生殖的可能机制

3.1 钙稳态 维生素D通过调节肠吸收功能、尿排泄过程、甲状旁腺激素(PTH)分泌情况以及改变细胞内钙结合蛋白、钙通道、钙泵、 Ca^{2+} 转运蛋白的表达来影响钙稳态。有小鼠实验推测^[30],维生素D缺乏并非直接影响小鼠生殖系统功能,其过程可能是通过调节细胞外钙磷浓度来间接实现的。 Ca^{2+} 对于男性精子生成、精子活力、精子获能以及顶体反应都十分重要。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过VDR调控精子细胞内钙库中 Ca^{2+} 的释放,增加胞内 Ca^{2+} 浓度,使胞内 Ca^{2+} 浓度快速上升至 Ca^{2+} 基线浓度的5~10倍,提高精子活力,诱导体外顶体反应的发生^[31-32]。钙敏受体(CaSR)^[33]与钙拟剂结合时可被激活,钙敏受体表达于除睾丸间质细胞和成纤维细胞以外的睾丸组织中,在精子细胞中高表达,在精母细胞、精原细胞、支持细胞中的含量依次递减。它是许多细胞检测胞外 Ca^{2+} 浓度的重要分子机制,也是钙调激素尤其是PTH维持血清 Ca^{2+} 浓度的关键因素。Jensen等^[31]在大鼠和猪身上使用钙拟剂后通过电脑辅助行精液分析可观察到猪和大鼠的精子活力均增加。

3.2 生殖相关激素

3.2.1 睾酮 睾酮由睾丸间质细胞分泌,与雄性的第一和第二性征有关。睾酮减少会影响到附睾精子成熟及附属性腺的分泌功能^[34]。在胎儿早期,睾酮合成受人绒毛膜促性腺激素(hCG)控制,成人主要通过脑垂体分泌促黄体生成素(LH)增加睾丸间质细胞内环磷酸腺苷(cAMP)与 Ca^{2+} 浓度来诱导类固醇生成。而 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可能通过调节LH来影响睾酮的浓度^[35]。在敲除VDR的小鼠体内,有研究者观察到睾酮和LH的浓度下降^[36]。在日常饮食中只存在少量的维生素D₃,其最主要的来源是皮肤通过接受阳光中紫外线照射而合成^[37]。因而血清维生素D水平在夏秋季时要比在冬春季时高。有

研究表明血清中25(OH)D3和睾酮水平呈正相关^[22],而且两者的季节性变化是相匹配的^[38]。

3.2.2 雌激素 芳香化酶可使睾酮转化为雌激素,芳香化酶由CYP19A1编码,CYP19A1有多重启动子,1,25(OH)₂D3与存在于CYP19A1启动子内的维生素D反应元件(VDRE)结合,在不同组织中抑制或者诱导芳香化酶转录^[39]。在体外,1,25(OH)₂D3可诱导小鼠支持细胞芳香化酶的表达^[40]。VDR缺失与CYP19A1缺失的小鼠有迟发性的雄性生育能力受损,VDR缺失和雌激素受体缺失小鼠的精子活力下降,对其补充钙和雌激素以后,精子发生和精子活力下降表现出一定程度的可逆性^[41]。

3.2.3 抗苗勒管激素(AMH) AMH是一种性腺特异性激素,主要由未成熟的支持细胞产生,与雄性生殖系统的发育有关,AMH启动子含有VDRE,1,25(OH)₂D3可诱导AMH的表达。有队列研究表明^[42],成年男性补充维生素D后AMH水平可升高且血清25(OH)D3水平与AMH含量呈正相关,而未成年男性AMH表达则无影响。

3.3 精子代谢 1,25(OH)₂D3与靶细胞上的VDR结合后调控其功能,除了胞外的1,25(OH)₂D3浓度,靶细胞内的应答反应还受到胞内维生素D代谢酶CYP2R1、CYP27B1、CYP24A1的影响^[17]。近来有研究显示^[43],维生素D可以上调小鼠睾丸组织中的睾丸特异性相关基因,在这些基因中,调控细胞胆固醇代谢的ATP结合盒转运体A1表达的abca1主要存在于支持细胞中。敲除abca1的小鼠与野生型小鼠相比,其睾丸内的睾酮水平和精子计数明显降低。1,25(OH)₂D3作用于VDR,通过abca1介导胆固醇从细胞内转运到细胞外的过程,激活蛋白磷酸化,提高细胞内Ca²⁺水平,增强脂肪酶活性,消耗甘油三酯,为精子供能,加快精子运动,提升顶体酶活性,促进精子成熟和获能^[44]。而且abca1的缺失会导致某些支持细胞功能的脂质消耗,包括间质细胞中的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),而对于类固醇生成组织来说,HDL-C是合成胆固醇的首要来源。因此,敲除abca1的小鼠,其间质细胞的功能被部分削弱,睾酮合成减少、精子生成也有下降^[45]。另外,有研究表明^[46],在未成熟大鼠睾丸中,1,25(OH)₂D3通过调节Ca²⁺的吸收和γ-谷氨酰转肽酶(GGTP)的活动来触发质膜初始反应,而GGTP参与支持细胞分泌的特殊蛋白的合成,从而间接影响精子发生。

4 小结

动物实验及临床研究均表明,维生素D与男性生殖系统关系非常密切,但对其产生的影响及确切机制尚存在争议与不明之处。在我国,目前关于维生素D与男性不育的研究仍较少,而人群维生素D缺乏普遍存在,且男性因素引起的不孕不育也亟待解决。对维生素D在生殖方面的辅助治疗功能的深入研究,或许将为男性不育症的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

[1] 黄荷凤,王波,朱依敏.不孕症发生现状及趋势分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2013(9):688-690.

- [2] Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. [J]. *Int J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(83):4177-4188. DOI: 10.1210/jcem.83.12.5296.
- [3] 肖宇,张慧娜,黄永刚,等.不育门诊男性体质质量指数与精液质量的相关性研究[J].生殖与避孕,2013,33(10):677-681. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2013.10.0677.
- [4] Nandi A, Sinha N, Ong E, et al. Is there a role for vitamin D in human reproduction?[J]. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2016, 25(1): 15-28.
- [5] Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(10):976-989. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
- [6] Yan WJ, Nan Y, Yin TL, et al. Can Vitamin D supplementation be used as adjunctive treatment for oligozoospermia or asthenozoospermia accompanied with Vitamin D deficiency?[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(1):165-167. DOI: 10.4103/1008-682x.138190.
- [7] 陈兆聪. 维生素D再认识[J]. 医药导报, 2011, 30(5):555-560. DOI: 10.3870/ydyb.2011.05.001.
- [8] Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms[J]. *Best Pract Res Clin En*, 2011, 25(4): 543-559. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
- [9] 崔健,陈虹,黄秉仁. 维生素D受体最新研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(2):95-99.
- [10] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2006, 150(23):1315-1316. DOI:10.1007/springer reference_110097.
- [11] Li SJ, Wang SH, Zhou JL, et al. The research progresses in vitamin D determination methods and the metabolism of 25-hydroxy vitamin D [J]. *Int J Lab Med*, 2012, 33(24):3028-3030.
- [12] 李水军,王思合,周建烈,等. 维生素D代谢及25-羟基维生素D测定方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24):3028-3030. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.24.040.
- [13] Sowell KD, Keen CL, Uriu-Adams JY. Vitamin D and reproduction: from gametes to childhood[J]. *Healthcare*, 2015, 3(4):1097-1120. DOI: https://doi.org/10.3390/healthcare3041097.
- [14] Holick MF, Binkley NC, Bischoffferri HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- [15] Zhang W, Stoecklin E, Eggersdorfer M. A glimpse of vitamin D status in mainland China[J]. *Nutrition*, 2013, 29(7-8):953-957. DOI: 10.1016/j.nut.2013.01.010.
- [16] 周学赢. 大鼠睾丸中1,25-双羟维生素D₃受体的免疫组织化学定位[J]. 生殖医学杂志, 1995, 4(1):36-38.
- [17] Jensen MB, Nielsen JE, Jorgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(5):1303-1311. DOI: 10.1093/humrep/deq024.
- [18] Merke J, Hügel U, Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1985, 127(1):303-309. DOI: 10.1016/s0006-291x(85)80159-5.
- [19] Corbett ST, Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm[J]. *Urology*, 2006, 68(6):1345-1349. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.011.
- [20] Aquila S, Guido C, Perrotta I, et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1α, 25-dihydroxy vitamin D

- receptor and its possible role in the human male gamete[J]. *J Anat*, 2008, 213(5):555-564. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00975.x.
- [21] Jensen MB, Jørgensen A, Nielsen JE, et al. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality[J]. *Int J Androl*, 2012, 35(4):499-510. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2012.01256.x.
- [22] Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 73(2):243-248. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03777.x.
- [23] Hammoud AO, Meikle AW, Peterson CM, et al. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(6):855-859. DOI: 10.1038/aja.2012.77.
- [24] Niederberger C. Re: Are serum levels of vitamin d associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men[J]. *J Urology*, 2012, 187(1):240-241. DOI: 10.1016/j.juro.2011.08.094.
- [25] Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, et al. Serum vitamin D levels and hypogonadism in men[J]. *Andrology*, 2014, 2(5):748-754. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00247.x.
- [26] Jensen MB. Vitamin D and male reproduction[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(3):175-186. DOI: 10.1038/nrendo.2013.262.
- [27] Yang B, Sun H, Wan Y, et al. Associations between testosterone, bone mineral density, vitamin D and semen quality in fertile and infertile Chinese men[J]. *Int J Androl* 2012, 35(6):783-792. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2012.01287.x.
- [28] McCarthy M. Males with low serum levels of vitamin D have lower pregnancy rates when ovulation induction and timed intercourse are used as a treatment for infertile couples: results from a pilot study [J]. *Reprod Biol Endocrin*, 2015, 13(1):1-7. DOI: 10.1186/s12958-015-0126-9.
- [29] 贾新转, 魏兰. 血清25OHD水平与精液参数的关系[J]. *天津医药*, 2015, 43(7):762-764. DOI: 10.11958/j.issn.0253-9896.2015.07.017.
- [30] Sun W, Chen L, Zhang W, et al. Active vitamin D deficiency mediated by extracellular calcium and phosphorus results in male infertility in young mice[J]. *Am J Physiol Endoc M*, 2015, 308(1):51-62. DOI: 10.1152/ajpendo.00076.2014.
- [31] Jensen MB, Bjerrum PJ, Jessen TE, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(6):1307-1317. DOI: 10.1093/humrep/der059.
- [32] Yoshida M, Kawano N, Yoshida K. Control of sperm motility and fertility: Diverse factors and common mechanisms[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(21):3446-3457. DOI: 10.1007/s00018-008-8230-z.
- [33] Mendoza DFJ, Perez-Marin CC, Garcia-Marin DL, et al. Localization, Distribution, and Function of the Calcium-Sensing Receptor in Sperm[J]. *Asian J Androl*, 2011, 33(1):96-104. DOI: 10.2164/jandrol.110.011254.
- [34] 陆金春, 黄宇烽. 特发性精液质量异常的诊断与治疗[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(1):3-10.
- [35] Weissgerber P, Kriebs U, Tsvilovskyy V, et al. Male fertility depends on Ca²⁺ absorption by TRPV6 in epididymal epithelia[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(171):6-18. DOI: 10.1126/scisignal.2001791.
- [36] Blomberg JM, Lieben L, Nielsen JE, et al. Characterization of the testicular, epididymal and endocrine phenotypes in the Leuven Vdr-deficient mouse model: targeting estrogen signalling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 377(1-2):93-102. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.036.
- [37] Blomberg JM. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function[J]. *Reproduction*, 2012, 144(2):135-152. DOI: 10.1530/REP-12-0064.
- [38] Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, et al. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons[J]. *Clin Endocr Metab*, 2003, 88(2):932-937. DOI: 10.1210/jc.2002-020838.
- [39] Krishnan AV, Swami S, Peng L, et al. Tissue-selective regulation of aromatase expression by calcitriol: implications for breast cancer therapy[J]. *Endocrinology*, 2009, 151(1):32-42. DOI: 10.1210/en.2009-0855.
- [40] Zanatta L, Bouraïma-Lelong H, Delalande C, et al. Regulation of aromatase expression by 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testicular cells[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2011, 23(5):725-735. DOI: 10.1071/RD10163.
- [41] Jones ME. Estrogen and spermatogenesis[J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(3):289-318. DOI: 10.1210/edrv.22.3.0431.
- [42] Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(4):1317-1324. DOI: 10.1210/endo.141.4.7403.
- [43] Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, et al. The level of serum anti-müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2012, 97(7):2450-2455. DOI: 10.1210/jc.2012-1213.
- [44] Hirai T, Tsujimura A, Ueda T, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility[J]. *J Urology*, 2009, 181(3):1487-1492. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.007.
- [45] Aquila S, Guido C, Middea E, et al. Human male gamete endocrinology: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism [J]. *Reprod Biol Endocrin*, 2009, 7(1):140. DOI: 10.1186/1477-7827-7-140.
- [46] Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(6):1040. DOI: 10.1194/jlr.M400007-jlr200.
- [47] Zanatta L, Zamoner A, Goncalves R, et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in plasma membrane targets in immature rat testis: Ionic channels and gamma-glutamyl transpeptidase activity [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 515(515):46-53. DOI: 10.1016/j.abb.2011.09.001.

(收稿日期: 2017-03-07)

(本文编辑: 宋培培)