

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12个月随访 CIPE 量表中各问题得分情况,发现内置生物套组以及阴茎背神经切断术组 CIPE 量表各问题评分除 Q1 外均明显低于健康对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而在除 Q1 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( $P < 0.05$ )。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、IELT、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9个方面,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9项问题得分要更高,说明了内置生物套技术具有更好的的治疗效果。

综上所述,内置生物套技术治疗 PPE 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 PPE 治疗。

### 参 考 文 献

[1] Gao J, Peng D, Zhang X, et al. Prevalence and associated factors of premature ejaculation in the Anhui male population in China: Evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation [J]. *Sex Med* 2017, 5(1): e37-e43.

[2] Yang C, Tang K, Wang B. Clinical value of serum 5-HT level in diagnosis and treatment of premature ejaculation [J]. *Urol Int* 2013, 90(2): 214-218.

[3] 李占全, 王毅. 早泄的研究进展及治疗现状 [J]. *中国性科学*, 2010, 19(4): 24-27, 30.

[4] 王晓峰. 早泄诊断和治疗 [J]. *中华男科学杂志* 2011, 17(1): 3-7.

[5] 蒲春晓, 董强, 韩平. 早泄的药物治疗进展 [J]. *华西医学* 2014, 29(9): 1795-1799.

[6] Martyn-St James M, Cooper K, Ren K, et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sex Health* 2016, 13(2): 114-123.

[7] Hisasue S. The drug treatment of premature ejaculation [J]. *Transl*

*Androl Urol* 2016, 5(4): 482-486.

[8] 张金明, 崔永言, 潘淑娟, 等. 应用脱细胞异体真皮植入 Bucks 筋膜下加大阴茎 [J]. *中华整形外科杂志* 2004, 20(6): 418-420.

[9] 张志超. 早泄诊断治疗指南 [J]. *中华男科学杂志* 2011, 17(11): 1043-1049.

[10] 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 [J]. *中华男科学杂志* 2015, 21(7): 598-603.

[11] 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 [J]. *中国男科学杂志* 2003(5): 302-306.

[12] 夏佳东, 戴玉田. 早泄神经生物学发病机制的研究进展 [J]. *中华男科学杂志* 2014, 20(12): 1131-1135.

[13] 张俊强, 刘和, 李汉忠. 早泄的诊断与治疗进展 [J]. *中国性科学*, 2006(1): 36-37, 40.

[14] 苏倚剑, 陆红祥, 吕雪, 等. 早泄的外科手术治疗 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(23): 3098-3100.

[15] 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 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.

[16] Tullii RE, Ferreira R, Vaecari R. A new therapeutic technique for primary premature ejaculation [C]. Tokyo: Proceeding of the 4th Asia-pacific Impotence Meeting, 1993: 134-135.

[17] 张春影, 付宜鸣, 张海峰, 等. 阴茎背神经切断术治疗原发性早泄的临床评价 [J]. *哈尔滨医科大学学报* 2003, 37(1): 82-90.

[18] Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE) [J]. *J Sex Med* 2014, 11(6): 1392-1422.

[19] Anaissie J, Yafi FA, Hellstrom WJ. Surgery is not indicated for the treatment of premature ejaculation [J]. *Transl Androl Urol* 2016, 5(4): 607-612.

[20] 陈涛伟, 夏佳东, 潘峰, 等. 阴茎体感诱发电位在阴茎背神经切断术治疗早泄中的应用价值 [J]. *中国男科学杂志* 2013, 27(9): 17-20.

[21] 李战松. 选择性阴茎背神经切断术治疗原发性早泄 500 例临床报告 [J]. *中国性科学* 2010, 19(2): 37-38.

(收稿日期: 2018-01-08)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.01.013

• 男科与性医学 •

## 维生素 D 与男性生育力关系的研究进展

庞湘力 杨菁<sup>△</sup>

武汉大学人民医院生殖中心, 武汉 430060

**【摘要】** 近年来, 维生素 D 已经被证实为具有多种自分泌功能的多效分子, 而且研究表明维生素 D 受体的表达及其代谢酶广泛存在于男性生殖系统, 尤其广泛存在于睾丸组织当中。国内外关于维生素 D 与睾丸功能、男性生育力的研究日渐增多, 但研究结果各异, 因此本文就近年来关于维生素 D 与男性生育力的研究做一综述。

**【关键词】** 维生素 D; 男性生育力; 精子质量; 睾丸功能

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (81401255、81401276)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 杨菁, E-mail: 13507182023@163.com

**Research advances of Vitamin D and male fertility** PANG Xiangli, YANG Jing<sup>△</sup>. Reproductive Medicine Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

**【Abstract】** In the recent years, vitamin D has been reported as a pleiotropic molecule with a multitude of autocrine. In addition, the expression of vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes have been found in male reproductive system, particularly in the testis. Many studies proved that vitamin D has a positive effect on male fertility. However, studies in humans and animals are controversial. This review summarized latest studies on the research of vitamin D and testis function, male fertility.

**【Key words】** Vitamin D; Male infertility; Male reproduction; Testis; Semen quality

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

维生素D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D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D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D与男性生育力以及睾丸功能的研究做一系统综述。

### 1 维生素D的合成、代谢与调节

已有基础研究证实,维生素D<sub>3</sub>是维生素D的主要活性形式,在人体中起主要作用。维生素D<sub>3</sub>主要是皮肤在紫外线照射下由脱氢胆固醇转换而来<sup>[1]</sup>。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D结合蛋白(DBP)结合,然后被输送至肝脏,在肝细胞中被内化,再由微粒体酶25-羟化酶的催化作用,产生中间产物,即25-羟基胆钙化醇(25-羟基维生素D<sub>3</sub>)。而这种化合物正是维生素D<sub>3</sub>的主要循环形式<sup>[1]</sup>。另外,从肝脏释放的25-羟基胆钙化醇与DBP一起转运到肾脏,在近端小管的上皮细胞中被内化,之后由1 $\alpha$ -羟化酶催化,产生1 $\alpha$ -25-二羟基维生素D<sub>3</sub><sup>[2]</sup>。维生素D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(PTH)和由成骨细胞和破骨细胞产生的成纤维细胞生长因子23(FGF23)来调节的<sup>[2]</sup>。这些调节因子主要作用对象为肾脏1 $\alpha$ -羟化酶,尤其对24-羟化酶的调节作用更甚,更表明1 $\alpha$ -羟基化是维生素D<sub>3</sub>活化或维生素D合成的关键步骤<sup>[1]</sup>。体内与体外研究已经证明,在维生素D的调节中,肾脏1 $\alpha$ -羟化酶和24-羟化酶的反馈调节占主要地位,特别是1 $\alpha$ -羟化酶的下调作用和24-羟化酶的上调作用<sup>[3]</sup>。维生素D代谢的调节对维持适当的钙磷稳态是必要的,维生素D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<sup>[4]</sup>。维生素D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<sup>[4]</sup>。研究证明,在动物和人类男性生殖系统中存在着维生素D受体与维生素D代谢酶。维生素D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D通过维生素D受体的表达来发挥其多种生物学功能,这种维生素D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D受体主要分为两种,经典型核维生素D受体和非经典型膜维生素D受体,分别介导基因水平和非基因水平上维生素D的调节作用<sup>[5]</sup>。经典型核维生素D受体属

于核受体超家族,是DNA结合转录因子。在靶细胞中,该维生素D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X受体(RXR)形成异源二聚体。在调节过程中,每个杂合子的DNA结合域会识别靶基因启动子区域中的维生素D反应元件(VDRE),之后进行转录的调节<sup>[6]</sup>。维生素D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D非基因水平上则由细胞内信号通路的相互作用介导后1min~2min至15min~45min内即能激活<sup>[7]</sup>。维生素D靶基因的VDRE序列的不同决定了VDR-RXR异二聚体不同的亲和力,因此对维生素D转录活性的敏感性也有所不同<sup>[5]</sup>。而非经典型膜维生素D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A、蛋白激酶C、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<sup>[7]</sup>。

### 2 维生素D与男性生殖

维生素D在男性生殖功能中的相关作用主要由维生素D受体的表达与维生素D代谢酶共同完成。研究已经证明,维生素D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D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D<sub>3</sub>的水平明显降低<sup>[8]</sup>。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(HCG)规范治疗后,其睾丸组织中维生素D的水平明显增高<sup>[9]</sup>。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D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D的水平亦显著降低<sup>[9]</sup>。关于维生素D在睾丸组织中的调节机制,一些证据表明其类似于肾脏对维生素D代谢的调节,这些调节机制主要包括FGF23和PTH相关分子途径<sup>[10]</sup>。此外,维生素D受体在睾丸组织中的表达也一定程度上说明了睾丸组织局部产生的维生素D具有自分泌和旁分泌的功能,对睾丸功能的调节起着一定作用,最终对男性生育力产生一定的影响。

### 3 维生素D与睾丸功能

在人体中睾丸的功能多样,但其主要功能为如下两点:支持细胞与间质细胞共同介导的生殖激素的合成分泌;支持细胞为主要介导的精子的生成<sup>[11]</sup>。上述睾丸功能相互关联、相互影响,并与辅助性腺相协调,确保男性正常的生育力。前期研究表明,睾丸正常的功能受到多种因素的影响与调节,其中较为突出的为性激素、微量元素以及维生素等<sup>[12]</sup>。

### 3.1 维生素D与生殖激素

近年来,关于维生素D对睾丸生殖激素分泌影响的研究主要分为如下三方面:①维生素D对睾丸生殖激素产生影响的分子机制;②维生素D体内含量与睾丸生殖激素水平之间的关系研究;③维生素D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D正常水平大鼠相比,维生素D缺乏的大鼠体内睾酮水平显著降低<sup>[13]</sup>。有关研究者通过对参与细胞内钙稳态调节的 calbindin-D<sub>28K</sub>(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D在基因水平上通过对 calbindin-D<sub>28K</sub>的调节参与了大鼠睾酮激素的生成<sup>[13]</sup>。此外,有证据证明在 Leydig 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G蛋白偶联受体 GPRC6A 的骨钙素即维生素D在基因水平表达的产物<sup>[14]</sup>。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<sup>[14]</sup>。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 Leydig 细胞促进类固醇生成酶的表达来完成的。因而维生素D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<sup>[15]</sup>。此外,关于维生素D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D<sub>3</sub>水平的高低与总体或游离睾酮激素水平无关<sup>[16-21]</sup>,但是,一些研究表明维生素D<sub>3</sub>和性激素结合球蛋白(SHBG)之间存在正相关关系,这表明维生素D可能影响SHBG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<sup>[22]</sup>。最近关于年轻不育男性的研究表明,维生素D<sub>3</sub>虽然与SHBG呈正相关,且与游离睾酮呈负相关关系,但人体中维生素D<sub>3</sub>水平与总睾酮之间没有显著的相关性<sup>[23]</sup>。此外,有关研究报道25-羟基维生素D<sub>3</sub>与总睾酮或游离睾酮或SHBG水平之间不存在显著性关联,然而另有研究报道25-羟基维生素D<sub>3</sub>与总睾酮或游离睾酮呈正相关关系<sup>[24-27]</sup>。对于年轻男性与老年男性之间维生素D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D状态和睾酮水平的独立因素<sup>[26]</sup>。总体来说,目前研究的结论仍不足以证明维生素D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D对睾酮分泌的影响也仍存争议。综上,维生素D对睾酮分泌的影响可能是由维生素D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D诱导产生的 calbindin-D<sub>28K</sub>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D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D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<sup>[18]</sup>,表明雌二醇合成可能受到维生素D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D在基因水平和非基因水平共同显著诱导芳香化酶的表达<sup>[7,28]</sup>。在观察性研究中,结果表明维生素D与雌二醇之间并无显著性相关关系<sup>[21,26,29]</sup>。一项干预性研究表明,对实验组男性进行24个月的维生素D补充后发现,体内的雌二醇水平无明显改变<sup>[30]</sup>。

现今,关于维生素D与抗苗勒管激素(AMH)及抑制素B

(INH-B)、INSL3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D<sub>3</sub>的水平与AMH水平呈正相关关系<sup>[31]</sup>,有学者提出,在调控AMH表达基因的启动子中存在着维生素D受体,因而可能的机制为通过直接的基因调节维生素D促进了AMH基因的表达,同时前列腺癌细胞的体外实验也证实维生素D水平的增高促进了AMH的分泌<sup>[32]</sup>。但对于而言,目前的研究结果显示维生素D<sub>3</sub>与INH-B之间无显著相关关系<sup>[20]</sup>。

### 3.2 维生素D与精子质量

维生素D与精液质量关系的研究目前集中在以下3方面:

①维生素D水平与精液质量之间的关系;②维生素D补充对精液质量的影响;③维生素D对精液质量影响的分子机制。动物研究表明,维生素D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D雄性大鼠的精子活力、妊娠率与对照组相比亦显著降低<sup>[33]</sup>。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D的雄性大鼠睾丸组织中Sertoli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<sup>[34]</sup>。研究结果显示,当雄性小鼠睾丸组织中维生素D受体缺失时,将会导致维生素D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<sup>[35]</sup>。

最近一项临床研究表明,维生素D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<sup>[22]</sup>。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D<sub>3</sub>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D<sub>3</sub>缺乏男性组妊娠率明显低于维生素D<sub>3</sub>正常男性组。对于维生素D与精子各参数之间的关系,近年来不少研究显示维生素D缺乏时,精子活动力受到更大的影响<sup>[36-41]</sup>。然而,目前关于维生素D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D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D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:3个月的维生素D补充治疗组与空白对照组,结果发现经过维生素D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<sup>[40]</sup>。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D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D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D使胆固醇外排进一步增加,并提高酪氨酸/苏氨酸蛋白磷酸化;再次,维生素D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<sup>[41]</sup>。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<sup>[41]</sup>。目前的研究结果表明,维生素D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D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。

### 3.3 维生素D与睾丸肿瘤

睾丸肿瘤大部分来源于生殖细胞<sup>[42]</sup>,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D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<sup>[43]</sup>。基础研究显示,与正常睾丸组织相比,睾丸肿瘤组织中维生素D受体及维生素D代谢酶的表达显著降低,因而有学者指出维生素D在一定程度上能够抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[44]</sup>。另一项研究指出,维生素D通过下调全能性基因和上调抑癌基因共同来增强顺铂对肿瘤细胞的抗增殖作用,最终提高睾丸肿瘤的治疗效果<sup>[45]</sup>。综上所述,在有生育需求的睾丸肿瘤患者的治疗过程中,尤其在化疗方面,维生素D的补充可以作为与化疗结合的辅助治疗,在一定程度上可以减少化疗药物的使用,保存和提高生育力。

### 4 总结与展望

男性生育力与精子质量、睾丸功能等密切相关。一方面,现有的动物研究与临床研究表明,维生素D对精子质量,尤其对精子活动力,产生有益的影响。临床上对于维生素D缺乏的弱精子症患者,专科医生可以辅助进行规范的维生素D补充,此外,对于接受辅助生殖技术助孕治疗的男性亦可进行规范的维生素D补充,不仅提高精子活动力,更能增强精子的功能,改善生育能力。另一方面,虽然关于维生素D对睾酮、AMH等激素分泌影响的研究结论仍存在争议,但多数研究显示,人体中维生素D在一定程度上能够促进睾酮的分泌,而且维生素D可以增加性激素结合球蛋白的表达水平,进一步提高睾酮的生物利用度,改善睾丸功能,提高生育力。虽然现如今维生素D对精子质量、睾丸功能的影响有争议,而且对其调节机制也未完全明了,但不可否认,维生素D与男性生育力的确存在着密切联系。因此,为深入明确维生素D对男性生育力的影响以及确切机制,为男性不育症的诊治提供新的思路与方法,需要更多、更科学的基础与临床研究进一步探索。

### 参 考 文 献

- [1] Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism [J]. *Best Pract Res ClinEndocrinol Metab* 2011, 25(4): 531-541.
- [2] Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited [J]. *J Steroid BiochemMol Biol* 2014, 144: 132-137.
- [3] Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 $\alpha$ , 25-dihydroxy vitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements [J]. *BiochimBiophys Acta*, 1995, 1263(1): 1-9.
- [4] Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, et al. Vitamin D: A pleiotropic hormone [J]. *Kidney Int*. 2010; 78(2): 140-145.
- [5] Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub> vitamin D(3): Genomic and non-genomic mechanisms [J]. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab*. 2011; 25(4): 543-559.
- [6] Dawson MI, Xia Z. The retinoid X receptors and their ligands [J]. *BiochimBiophys Acta* 2012, 1821(1): 21-56.
- [7] Zanatta L, Zamoner A, Zanatta AP, et al. Nongenomic and genomic effects of 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub> vitamin D3 in rat testis [J]. *Life Sci*, 2013, 89(15-16): 515-523.
- [8] Schepisi G, De Padova S, Scarpi E, et al. Vitamin D status among long-term survivors of testicular cancer [J]. *Oncotarget* 2016, 8(22): 780-786.
- [9] De Toni L, De Filippis V, Tesconi S, et al. Uncarboxylated osteocalcin stimulates 25-hydroxy vitamin D production in Leydig cell line through a GPRC6a-dependent pathway [J]. *Endocrinology* 2014, 155(11): 4266-4274.
- [10] Chanakul A, Zhang MY, Louw A, et al. FGF-23 regulates CYP27B1 transcription in the kidney and in extra-renal tissues [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72816-e72816.
- [11] Huhtaniemi I. Mechanisms in Endocrinology: Hormonal regulation of spermatogenesis: Mutant mice challenging old paradigms [J]. *Eur J Endocrinol* 2018, 179(3): r143-r150.
- [12] Mortimer D, Barratt CL, Bjorndahl L, et al. What should it take to describe a substance or product as 'sperm-safe' [J]. *Hum Reprod Update* 2013, 19( Suppl 1): i1-i48.
- [13] Inpanbutr N, Reisinger JD, Bacon WL, et al. Effect of vitamin D on testicular CaBP28K expression and serum testosterone in chickens [J]. *Biol Reprod* 1996, 54(1): 242-248.
- [14] Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton [J]. *Cell* 2011, 144(5): 796-809.
- [15] Oury F, Ferron M, Huizhen W, et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6): 2421-2433.
- [16] Chin KY, Ima-Nirwana S, Wan Ngah WZ. Vitamin D is significantly associated with total testosterone and sex hormone-binding globulin in Malaysian men [J]. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male* 2015, 18(3): 175-179.
- [17] Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1000-1004.
- [18] 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.
- [19] Valimaki VV, Alfthan H, Jvaska KK, et al. Serum estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin as regulators of peak bone mass and bone turnover rate in young Finnish men [J]. *J ClinEndocrinol Metab* 2004, 89(8): 3785-3789.
- [20] Wulaningsih W, Van Hemelrijck M, Michaelsson K, et al. Association of serum inorganic phosphate with sex steroid hormones and vitamin D in a nationally representative sample of men [J]. *Androl* 2014, 2(6): 967-976.
- [21] Anic GM, Albanes D, Rohrmann S, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and serum sex steroid hormones among men in NHANES [J]. *Clin Endocrinol* 2016, 85(2): 258-266.
- [22] Blomberg JM, Gerner LJ, Andersson AM, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men [J]. *Hum Reprod* 2016, 31(8): 1875-1885.
- [23] Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, et al. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *ClinEndocrinol [J]*, 2012, 77(1): 106-112.
- [24] 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.

[25] Tak YJ, Lee JG, Kim YJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: A cross-sectional study [J]. *Asian J Androl* 2015, 17(2): 324-328.

[26] Rafiq R, van Schoor NM, Sohl E, et al. Associations of vitamin D status and vitamin D-related polymorphisms with sex hormones in older men [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016, 164: 11-17.

[27] Heijboer AC, Oosterwerff M, Schrotten NF, et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects [J]. *Clin Endocrinol* 2015, 83(1): 105-110.

[28] Zanatta L, Bouraima-Lelong H, Delalande C, et al. Regulation of aromatase expression by 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$  vitamin D $_3$  in rat testicular cells [J]. *ReprodFertil Dev* 2011, 23(5): 725-735.

[29] Canguven O, Talib RA, El Ansari W, et al. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men [J]. *Aging Male*, 2017, 20(1): 1-8.

[30] Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome [J]. *Osteoporos Int J Established Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2015, 26(8): 2193-202.

[31] Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, et al. The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(7): 2450-2455.

[32] Malloy PJ, Peng L, Wang J, et al. Interaction of the vitamin D receptor with a vitamin D response element in the Mullerian-inhibiting substance (MIS) promoter: Regulation of MIS expression by calcitriol in prostate cancer cells [J]. *Endocrinology* 2009, 150(4): 1580-1587.

[33] Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, et al. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1000-1004.

[34] Sood S, Marya RK, Reghunandan R, et al. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat [J]. *Ann Nutr Metab*, 1992, 36(4): 203-208.

[35] 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 PhysiolEndocrinol Metab* 2015, 308(1): e51-e62.

[36] Blomberg JM, 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.

[37] 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.

[38] Zhu C, Xu Q, Li S, et al. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men [J]. *Andrologia* 2016, 48(10): 1261-1266.

[39] Abbasihormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR, et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men [J]. *Androl* 2017, 5(1): 113-118.

[40] Deng X, Li Y, Yang X, et al. Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia [J]. *Natl J Androl*, 2014, 20(12): 1082-1085.

[41] Blomberg JM, Dissing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa [J]. *Steroids* 2012, 77(10): 903-909.

[42] Ma Y, Johnson CS, Trump DL. Mechanistic insights of vitamin D anti-cancer effects [J]. *Vitam Horm* 2016, 100: 395-431.

[43] Sonne SB, Almstrup K, Dalgaard M, et al. Analysis of gene expression profiles of microdissected cell populations indicates that testicular carcinoma in situ is an arrested gonocyte [J]. *Cancer Res* 2009, 69(12): 5241-5250.

[44] Blomberg JM, Jorgensen A, Nielsen JE, et al. Vitamin D metabolism and effects on pluripotency genes and cell differentiation in testicular germ cell tumors in vitro and in vivo [J]. *Neoplasia* 2012, 14(10): 952-963.

[45] Bremner F, Thelen P, Pottek T, et al. Expression and function of the vitamin D receptor in malignant germ cell tumor of the testis [J]. *Anticancer Res* 2012, 32(1): 341-349.

(收稿日期: 2017-12-06)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.01.014

• 妇科与生殖医学 •

## 经阴道彩色多普勒超声用于诊断宫颈癌中的价值

王艳朋<sup>1△</sup> 司彩凤<sup>1</sup> 闫艳<sup>1</sup> 范宏艳<sup>1</sup> 刘江华<sup>1</sup> 方菲<sup>2</sup>

1 保定市第二中心医院功能科, 河北 保定 072750

2 保定市第二中心医院妇科, 河北 保定 072750

**【摘要】** 目的 探究经阴道彩色多普勒超声在宫颈癌临床诊断中的应用价值。方法 选择保定市第二中心医院 2016 年 9 月至 2017 年 9 月收治的 50 例宫颈正常女性作为对照组 ( $n = 50$ )、50 例宫颈癌患者作为研究组 ( $n = 50$ )、50 例宫颈上皮内瘤变患者作为 CIN 组 ( $n = 50$ )。对三组均实施经阴道彩色多普勒超声检查, 记录三组宫颈大小检测结果(宫颈前后径、左右径)、超声血流参数(彩色像素密度、收缩期峰值血流速

<sup>△</sup>【通讯作者】王艳朋, E-mail: 1480605721@qq.com