

论 著

(临床研究)

孕前男性血清脂溶性维生素水平与精液质量相关性研究

张峰磊, 项兰兰, 陈怡婷, 李海博, 潘连军, 潘 锋

【摘要】 目的 探讨血清脂溶性维生素 A、D、E 及 K 水平与男性精液质量的相关性, 指导男性孕前保健。 **方法** 回顾性分析 2021 年 1 月-6 月在南京市妇幼保健院孕前保健门诊就诊的各孕前检查男性 1028 例, 收集个人病史资料, 统计检测的血清维生素 A、D、E 及 K 水平以及精液质量参数, 并分析相关性。采用单因素分析、多因素 Logistic 回归分析血清脂溶性维生素与男性精液质量的关系。 **结果** 1028 例研究对象中, 精液异常者占 60.5% (622/1028)。孕前男性普遍缺乏维生素 D (99.03%, 1018/1028), 其中严重缺乏者占 16.34% (168/1028), 而维生素 A、E、K 正常分别占 87.16%、82.49%、82.20%。血清维生素 D 水平与精子浓度存在相关性 ($r=0.065$, $P=0.037$), 补充维生素 D 后精子形态正常率平均值由原来的 3.40% 提高到 4.34% ($P<0.05$)。其余维生素 A、E、K 水平与精液质量参数均无明显相关性 ($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 维生素 A、D、E、K 为男性精液质量影响因素, 但非独立影响因素。 **结论** 血清脂溶性维生素 A、E 及 K 与孕前男性精液质量无明显关联性, 孕前男性血清维生素 D 水平普遍缺乏, 与精子浓度存在相关性。适当补充维生素 D 可能对改善精子形态有益。

【关键词】 精液浓度; 精子活力; 精子形态; 维生素 A; 维生素 D; 维生素 E; 维生素 K

【中图分类号】 R698.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)02-0138-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.006

Study on the correlation between the expression of serum lipid-soluble vitamin and semen quality in pre-pregnancy males

ZHANG Feng-lei¹, XIANG Lan-lan², CHEN Yi-ting², LI Hai-bo¹, PAN Lian-jun¹, PAN Feng¹

(1. Department of Andrology, 2. Clinical Laboratory, Nanjing Maternal and Child Health Care Hospital, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between the expression of serum lipid-soluble vitamin A, D, E and K values and semen quality, and to protect male fertility. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of men who were examined in the pre-pregnancy health clinic from January 2021 to June 2021, collected their personal history information, and detected the expression of serum vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K and sperm quality, and analyzed the correlations. The relationship between the expression of serum lipid-soluble vitamin and the quality of male semen were analyzed by univariate analysis and multivariate logistic regression. **Results** A total of 1028 men was included in this study. 622 cases (622/1028, 60.5%) had abnormal semen quality. The pre-pregnancy males were generally deficient in vitamin D level (99.03%) (1018/1028). 168 cases (168/1028, 16.34%) were severely deficient, but the normal levels of vitamin A, E and K accounted for 87.16%, 82.49% and 82.20%, respectively. The serum vitamin D level had a correlation with sperm concentration ($r=0.065$, $P<0.05$). The mean value of sperm morphology was raised from 3.40% to 4.34% after rising of vitamin D level, manifesting its benefit to the sperm morphology improvement ($P<0.05$). There were no significant correlations between vitamin A, E, K levels and semen quality parameters ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that vitamins A, D, E, and K were influencing factors of male semen quality, but not the independent influencing factors. **Conclusion** Serum lipid-soluble vitamins A, E and K are not significantly related to male semen quality. It is common to see the lack of vitamin D in pre-pregnancy males. The vitamin D level is correlated to sperm concentration, and appropriate supplementation of it may improve sperm morphology.

基金项目: 南京市卫生青年人才培养工程 (QXR17071)

作者单位: 210004 南京, 南京市妇幼保健院 (南京医科大学附属妇产医院) 泌尿男科 (张峰磊、李海博、潘连军、潘 锋), 医学检验科 (项兰兰、陈怡婷)

通信作者: 潘 锋, E-mail: fengpanmd@126.com

[Key words] semen concentration; sperm motility; sperm morphology; vitamin A; vitamin D; vitamin E; vitamin K

0 引言

男性孕前检查中最重要的一环是生育力的评估,其不仅为如何保护男性生育力提供依据,也可能为胚胎发育以及子代健康风险提供参考^[1]。目前,我国男性的生育力呈逐渐下降的趋势,这可能与人们饮食结构、作息规律的变化相关^[2-3]。同时与生活方式改变相关的还有人体维生素水平的变化,维生素是人体代谢中不可或缺的有机化合物。有研究显示,脂溶性维生素 D 和 E 会对男性生育力会造成一定影响^[4],但目前仍缺乏维生素水平与男性生育力相关性的流行病学研究。本研究分析在南京市妇幼保健院就诊的备孕前检查男性,收集其个人病史等一般资料,分析血清脂溶性维生素 A、D、E、K 水平与精液质量的相关性,旨在为提高男性生育力提供理论指导。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 1 月-6 月在我院孕前保健门诊就诊的备孕前检查男性共 2285 例,最终纳入 1028 例,年龄 21~49 岁,平均(29.67±3.61)岁。排除标准:①染色体异常、Y 染色体微缺失、下丘脑-垂体异常;②无精子症、隐睾、精索静脉曲张、生殖道炎症等睾丸性疾病;③合并可能与维生素代谢相关的疾病,如泌尿系结石、甲状腺疾病等;④入组前 3 个月补充维生素制剂;⑤合并严重心、肝、肾功能障碍等全身性疾病;⑥合并恶性肿瘤;⑦临床资料不完整。鉴于后续分析过程中发现的维生素 D 与精子质量的相关性,本研究还随机选取了 40 例初次检测血清维生素 D 水平缺乏的男性,经知情同意后给予口服维生素 D 滴剂,400 U,每日 1 次,并嘱饮食补充菌菇类、牛奶,适当运动及接触阳光照射,并于 2~3 个月后复查血清维生素 D 水平,统计分析 2 次精液质量分析结果。

1.2 方法

1.2.1 采集标本 所有受检者检查前禁欲 3~7 d,手消毒后于取精室内采用手淫法采集精液标本,置入无菌取精杯中,37℃恒温箱中完全液化。取精当天采集外周静脉血 5 mL,4000 r/min 离心处理 5 min,分离血清并-20℃冷存。

1.2.2 检测方法 参照《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第五版)》^[5]标准,采用 Diff-Quick 染色法检测精子形态,记录精子形态正常率;采用计算机辅助精液分析(CASA)系统(江苏精

诚医药有限公司,CFT-9201)进行精液常规分析,记录精子总浓度、总活力百分率、前向运动精子百分率(PR)、前向精子浓度等参数。采用超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)检测血清维生素 A、D、E、K 水平,采用一次性真空黄帽管采集患者外周血 5 mL,轻摇,于 4℃冰箱避光静置 30 min,4℃离心机于 4000 r/min 离心 5 min,吸取上清液转移至干净的 EP 管中立即冻存于-20℃冰箱中待处理。检测时精密吸取 100 μL 血清样品,加入 70 μL 内标溶液,涡旋 30 s,加入 500 μL 正己烷涡旋萃取 1 min,4℃离心机于 11 000 r/min 离心 15 min,吸取 400 μL 上清液于室温氮气吹干,加入 150 μL 70%甲醇水溶液复溶涡旋 30 s,11 000 r/min 离心 5 min,取上清液进样分析。

1.3 观察指标 统计所有受检者血清维生素 A、D、E、K 水平及精子总浓度、总活力百分率、PR 百分率、精子形态正常率等精液质量参数,分析血清维生素 A、D、E、K 水平与各精液质量参数相关性。根据《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第五版)》标准,将同时满足精子总浓度 $>15\times10^6$ /mL、总活力百分率 $\geq 40\%$ 、PR $\geq 32\%$ 、精子形态正常率 $\geq 4\%$ 者纳入精液质量正常组(406 例),其余纳入异常组(622 例),采用多因素 Logistic 回归分析血清脂溶性维生素水平与男性精液质量的关系。维生素水平参考范围:维生素 A 0.3~0.7 mg/L 为正常;维生素 D 30~100 ng/mL 为正常(≤ 10 ng/mL 为严重缺乏);维生素 E 5~20 mg/L 为正常;维生素 K 0.29~2.64 nmol/L 为正常。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS 22.0 软件处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,配对样本采用配对样本 t 检验;相关性采用 Pearson 相关分析;采用多因素 Logistic 回归分析血清脂溶性维生素水平与男性精液质量的关系。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕前男性血清维生素 A、D、E、K 水平分析

1028 例孕前男性血清维生素 A 平均为(548.75±122.52) μg/L、维生素 D 平均为(14.79±5.13) ng/mL、维生素 E 平均为(6.92±2.62) mg/L、维生素 K 平均为(0.88±0.77) nmol/L。99.03% 孕前男性缺乏维生素 D,其中严重缺乏者占 16.34%(168/1028)。见表 1。

表 1 1028 例男性血清维生素 A、D、E、K 水平分析

检验项目	分类	n	占比(%)
维生素 A(μg/L)	<300	11	1.07
	300~700	896	87.16
	>700	121	11.77
维生素 D(ng/mL)	<30	1018	99.03
	30~100	10	0.97
	>100	0	0.00
维生素 E(mg/L)	<5	176	17.12
	5~20	848	82.49
	>20	4	0.39
维生素 K(nmol/L)	<0.29	153	14.88
	0.29~2.64	845	82.20
	>2.64	30	2.92

2.2 1028 例孕前门诊男性精液质量参数分析 1028 例男性精子总浓度平均为 $(54.66 \pm 33.46) \times 10^6/\text{mL}$ 、总活力百分率平均为 $(54.70 \pm 21.45)\%$ 、PR 平均为 $(41.24 \pm 14.55)\%$ 、精子形态正常率平均为 $(4.36 \pm 3.59)\%$ 。其中精子畸形的人数占比较高[491 例(47.76%)],而精子总浓度异常率[68 例(6.61%)],总活力百分率异常率[166 例(16.15%)],PR 异常率[247 例(24.03%)]相对较低。

2.3 血清维生素 A、D、E、K 水平与精液质量相关性分析 Pearson 相关分析显示,除维生素 D 与精子总浓度存在相关性($r=0.065, P=0.037$)外,维生素 A、D、E、K 水平与精液质量参数均无明显相关性($P>0.05$),见表 2。将精液质量正常者 406 例与精液质量参数存在异常者 622 例分组比较,单因素分析显示,年龄、BMI、维生素 A、D、E、K 水平与男性精液质量无明显相关性($P>0.05$),见表 3。多因素 Logistic 回归分析显示,维生素 A、D、E、K 为男性精液质量影响因素,但非独立因素,见表 4。

表 2 血清维生素 A、D、E、K 水平与精液质量参数相关性分析

相关变量	精子总浓度		总活力百分率		PR		前向精子浓度		正常率	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
维生素 A	0.019	0.548	0.035	0.264	0.041	0.186	0.041	0.185	0.021	0.505
维生素 D	0.065	0.037	0.022	0.473	0.012	0.699	0.055	0.076	0.016	0.605
维生素 E	0.037	0.230	-0.005	0.876	-0.018	0.568	0.023	0.468	-0.043	0.164
维生素 K	0.053	0.091	0.013	0.673	-0.019	0.551	0.020	0.523	0.022	0.481

2.4 补充血清维生素 D 前后精液质量参数变化分析 回顾分析 40 例曾补充维生素 D 的男性精液质量变化结果显示,调理 2~3 个月后,血清维生素 D 水平显著提高,精子正常形态率的改善具有统计

学意义($P<0.05$),其余精液质量参数的数值虽有提升,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 3 影响男性精液质量的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

因素	正常组 (n=406)	异常组 (n=622)	t/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	29.49±3.54	29.78±3.65	1.299	0.194
BMI(kg/m ²)	22.67±3.59	22.88±3.78	0.888	0.375
维生素 A(μg/L)	545.26±116.40	551.02±126.40	0.737	0.462
维生素 D(ng/mL)	14.70±4.93	14.84±2.56	0.426	0.670
维生素 E(mg/L)	6.76±2.56	7.02±2.66	1.537	0.125
维生素 K(nmol/L)	0.85±0.75	0.89±0.78	0.947	0.344

表 4 影响男性精液质量的多因素 Logistic 回归分析

变量名	β	S. E.	Wald χ^2	P 值	OR 值(95%CI)
维生素 A	0.000	0.001	0.543	0.461	1.000(0.999~1.001)
维生素 D	0.005	0.012	0.182	0.670	1.005(0.981~1.030)
维生素 E	0.039	0.025	2.345	0.126	1.039(0.989~1.092)
维生素 K	0.080	0.085	0.895	0.344	1.084(0.917~1.280)
常量	0.816	0.131	38.805	0.000	2.262

表 5 血清维生素 D 水平调理前后精液质量参数变化

指标	调理前	调理后	P 值
维生素 D 水平(ng/mL)	11.88±3.19	15.99±4.72	<0.001
精子总浓度($\times 10^6/\text{mL}$)	51.91±45.62	54.01±25.74	0.863
总活力百分率(%)	52.05±13.37	57.85±17.64	0.193
PR(%)	39.04±14.36	45.59±17.20	0.157
前向精子浓度($\times 10^6/\text{mL}$)	19.05±16.29	23.48±11.75	0.299
正常率(%)	3.40±2.06	4.34±2.23	0.039

3 讨 论

随着国家生育政策的演变,男性生育力的现况愈发受到人们的关注。精液质量为评估男性生育力的重要指标,近年来由于全球性环境恶化、生活方式改变等因素致使精液质量呈下降趋势,导致男性不育的发生率增加^[6]。本研究中,精液质量异常者占比高达 60.5%(622/1028),与 Ma 等^[7]研究结果类似,提示精液质量降低已成为不可忽视的全球性问题。因此,探讨可能对男性精液质量产生影响的因素对男性不育的防治具有积极意义^[8]。

近年来关于维生素水平是否会对男性精液质量产生影响仍存在争议。维生素 A 又称视黄醇,其在人体内的活性代谢产物维甲酸对精子发生至关重要,研究已发现睾丸内表达与维甲酸合成和代谢相关的转运蛋白和酶,如 STRA6 等^[9]。维生素 K 又叫凝血维生素,其活性形式维生素 K2 在钙离子合成代谢中意义重大,钙离子在精子的发生、活化和

获能等诸多环节发挥作用,因而维生素 K 的缺乏与精子质量的关系值得我们进一步深入研究^[10]。维生素 E 是一种天然抗氧化剂,当维生素 E 缺乏时,可能影响男性睾丸的生精功能^[11],且流行病学研究发现国人饮食结构中存在维生素 E 缺乏的现状^[12]。但本研究中孕前男性血清脂溶性维生素 A、E、K 水平多在正常范围,与精液质量各项参数指标并无明显的相关性。多因素 Logistic 回归分析显示,维生素 A、D、E、K 为男性精液质量的可能影响因素,但非独立因素。因此,4 种血清脂溶性维生素均不构成男性精液质量异常的独立危险因素,考虑到影响精子质量的因素众多,血清脂溶性维生素的作用也存在交互性,它们对精液质量产生一定影响的具体机制还有待进一步扩大样本量去研究证实。

目前,国内外关于维生素与精液质量关系研究多围绕维生素 D 展开。维生素 D 是一组调节体内钙磷稳态的类固醇,近年来维生素 D 的合成酶 CYP24A1 被定位在睾丸中,随后的研究发现其与精液量、精子活力有明显的正相关性,但仍存在争议^[13]。Ciccone 等^[14]研究发现,血清维生素 D 水平与精液质量参数和睾酮水平呈正相关。苏张瑶等^[15]研究发现血清维生素 D 水平与精液量呈正相关。然而,亦有研究认为维生素 D 水平与精液质量无关^[16-17]。近来的一项临床研究发现^[18],精浆而非血清的维生素 D 水平可能通过 cAMP/PKA 通路促进精子活力的提升。因此,关于维生素 D 对于精子质量影响的机制仍需深入研究。本研究分析发现,孕前男性普遍存在维生素 D 缺乏情况,血清维生素 D 水平与精子总浓度存在相关性,而补充维生素 D 后,精子畸形率的改善具有统计学意义,这与 Azizi 等^[19]报道的结果相似。因此,尽管多因素回归分析维生素 D 也不是男性精液质量的独立危险因素,但针对孕前男性普遍缺乏维生素 D 的现状,适当补充可能对精子发育的形态学有益。而与其他精液质量的变化并无相关性的原因,可能与我们回顾分析的例数较少有关。同时,维生素 D 水平也与季节、区域、日照等因素均有关联,本研究仅纳入了半年内南京地区孕前男性的维生素 D 水平数据,今后还需大样本的流行病学调查资料进行进一步佐证。

综上所述,孕前男性血清脂溶性维生素 A、E、K 水平多在正常范围,与精液质量并无明显的相关性;孕前男性血清维生素 D 水平普遍缺乏,与男性精子浓度存在相关性,适当补充后对改善精子形态学有益,因此,适当提高孕前男性血清维生素 D 水平可能对保护男性生育力具有意义。

【参考文献】

- [1] Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, *et al.* Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians [J]. *World J Mens Health*, 2020, 38(4): 412-471.
- [2] 黄莉萍, 李亚斐, 熊鸿燕, 等. 近 25 年中国正常男性精液质量的变化趋势分析 [J]. *生殖与避孕*, 2011, 31(2): 122-129.
- [3] 刘琳, 李发敏子, 张瑞, 等. 甘肃地区 1705 例不育门诊男性患者精液质量及影响因素分析 [J]. *中国男科学杂志*, 2019, 33(6): 17-22.
- [4] 于霞, 赵君利. 维生素 D 与男性生育力的研究进展 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(3): 315-320.
- [5] 谷翊群. 世界卫生组织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.
- [6] Huetos AS, James ER, Aston KI, *et al.* Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns [J]. *Reprod Biol*, 2019, 19(3): 219-224.
- [7] Ma JX, Wu L, Zhou Y, *et al.* Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(1): 155-162.
- [8] 赵世荣. 影响精液质量的因素 [J]. *职业与健康*, 2012, 28(14): 1780-1782.
- [9] 陈瑶, 童明汉. 维甲酸与精子发生 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(10): 1335-1343.
- [10] Khalil Z, Alam B, Akbari AR, *et al.* The Medical Benefits of Vitamin K2 on Calcium-Related Disorders [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 691.
- [11] 孙迪, 王楠楠, 张科, 等. 维生素 E 在男性不育症治疗中的临床应用研究进展 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(7): 12-14.
- [12] 武彩莲, 张云. 老干部的营养及抗氧化营养素摄入与健康状况分析 [J]. *东南国防医药*, 2009, 11(4): 316-319.
- [13] Luk J, Torrealday S, Perry GN, *et al.* Relevance of vitamin D in reproduction [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10): 3015-3027.
- [14] Ciccone IM, Costa EM, Pariz JR, *et al.* Serum vitamin D content is associated with semen parameters and serum testosterone levels in men [J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(1): 52-58.
- [15] 苏张瑶, 卡迪丽娅·居尔艾特提拜克, 丁家怡, 等. 血清与精浆维生素 D 水平与男性生殖功能的相关性 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(8): 850-853.
- [16] 王家雄, 余怡, 韩慕天, 等. 维生素 D 摄入不足对精子质量的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(46): 3746-3750.
- [17] 黎靖宇, 黄品秀, 谢伟, 等. 血清 25-羟维生素 D 与精液质量相关性研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(6): 579-581, 605.
- [18] Jueraitetibaike K, Ding Z, Wang DD, *et al.* The effect of vitamin D on sperm motility and the underlying mechanism [J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(4): 400-407.
- [19] Azizi E, Naji M, Nashtaei MS, *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.

(收稿日期: 2022-01-14; 修回日期: 2022-02-14)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)