

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.036

辅酶 Q10 在特发性男性不育中作用的研究进展*

董华平¹综述,罗勇军^{2△}审校(1. 第三军医大学学员旅 8 营,重庆 400038;2. 第三军医大学高原军事医学系
军事医学地理学教研室,重庆 400038)

[关键词] 氧化应激;辅酶 Q10;特发性男性不育

[中图分类号] R151

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)25-3563-03

近年来,不孕不育症发病率逐渐增高。据文献报道,全世界约 8 千万对夫妇面临这一困扰,其中与男性因素相关的约占 50%^[1]。生殖道感染、精索静脉曲张、内分泌因素、免疫因素等是一些较确定的引起男性不育的原因,但至少 30% 患者不育病因不明^[2]。排除上述导致男性不育的常见原因,临床上仅表现为弱精、少精和(或)畸形精子症等精液质量异常的情况被称为特发性男性不育。特发性男性不育的发生可能与基因异常、附属性腺的非炎症性功能改变、精子线粒体改变、环境污染物的影响和体内激素代谢失调等多种因素有关^[3]。鉴于其病因不明,目前临床并不存在针对病因的标准治疗方案,主要采取经验性治疗^[4]。随着对发病机制研究的深入,氧化应激被认为与特发性男性不育的发病有关^[5]。抗氧化剂补充治疗因此具有理论上的可行性。辅酶 Q10 作为机体内一种重要的脂溶性抗氧化剂和氧化呼吸链的重要辅酶,因而受到关注。现对辅酶 Q10 与特发性男性不育的相关研究进展进行综述。

1 辅酶 Q10 的生物学功能

辅酶 Q10 也被称为泛醌,是电子传递链的重要组成部分,参与细胞有氧呼吸,产生三磷酸腺苷(ATP)。心脏、肝脏和肾脏等高耗能器官的组织细胞中具有高浓度的辅酶 Q10。辅酶 Q10 还是一种重要的内源性脂溶性抗氧化剂。除作为一种卫生保健品被常规使用以外,辅酶 Q10 还被广泛用于心血管疾病、神经系统疾病、生殖系统疾病等的辅助治疗^[6-7]。辅酶 Q10 对线粒体生物能学的改善作用及其抗氧化功能构成其临床应用的基础。

精子细胞和精浆中都有一定量的辅酶 Q10 存在,其浓度水平与精子某些参数存在一定相关性。辅酶 Q10 能促进精子线粒体中能量产生,中和产生的活性氧,精液中辅酶 Q10 水平的降低可能会引起精子能动性的下降^[8]。Abdul-Rasheed 等^[9]发现少精子症患者、无精子症患者及弱精子症患者精浆中辅酶 Q10 水平均显著低于对照组,精浆中丙二醛(MDA)水平显著高于对照组。Eroglu 等^[10]研究发现精浆中辅酶 Q10 水平在特发性男性患者与健康男性之间没有差别,精浆中辅酶 Q10 水平只与精子形态呈正相关,而与精子浓度及活力不相关,这提示精子细胞内辅酶 Q10 水平才是影响精子动力学的因素。Balercia 等^[11]研究发现,特发性男性不育患者的精子细胞表现出低水平的辅酶 Q10,并且精子细胞和精浆中还原型辅酶 Q10 与氧化型辅酶 Q10 的比值显著低于健康男性。

2 氧化应激与特发性男性不育

正常生理条件下,精液中活性氧(ROS)的产生与消除处于动态平衡,并且适量的 ROS 对于精子某些正常生理活动如获

能、顶体反应等来说是必不可少的^[12]。在某些病理情况下,各种活性氧自由基的生成超过机体内抗氧化系统清除能力,动态平衡被打破,进而引起精子膜、DNA 和蛋白质的氧化损伤。

相比于健康男性,特发性男性不育患者面临着更大的氧化应激压力。Benedetti 等^[13]研究发现,特发性男性不育患者精浆总抗氧化能力显著低于健康男性,而精浆中 MDA 的水平显著增高,并且与精子的能动性及形态呈负相关。王晓兰等^[14]研究发现特发性不育患者精浆中 ROS 水平及精子 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平均显著高于健康男性,且均与前向运动精子活动率呈负相关,而二者本身呈现正相关,提示特发性弱精子症患者的精子可能存在有与氧化应激有关的 DNA 氧化损伤。Aktan 等^[15]特发性男性不育患者发生 DNA 断裂精子数及 ROS 形成显著高于健康男性,这二者之间呈现正相关,并且特发性不育患者精浆中 MDA、蛋白质羰基化(PC)及硝基酪氨酸(NT)等氧化参数水平也显著高于对照组,提示特发性男性不育患者精子氧化应激障碍的存在。

精液中过量的 ROS 可以直接攻击精子细胞内的各种生物大分子,进而引起细胞的功能障碍。增多的 ROS 还可对细胞某些信号通路造成影响,引起相关基因表达改变,进而引起精液中某些物质含量的变化。Wang 等^[16]发现弱精子症患者精浆中 DJ-1 蛋白水平大约只有健康男性一半,而 ROS 水平却是对照组水平的 3.3 倍。Sharma 等^[17]报道在精浆 ROS 水平增高的男性,精浆中催乳素诱导蛋白的含量更加的丰富。

3 辅酶 Q10 补充疗法对特发性男性不育患者的影响

鉴于氧化应激在特发性男性不育中的作用,辅酶 Q10 补充治疗具有理论上的可行性。目前认为辅酶 Q10 补充疗法对特发性男性不育患者具有一定的治疗作用,但仍存在一定争议。

3.1 辅酶 Q10 补充对精子参数的影响 在一项双盲、安慰剂随机对照试验中,Nadjarzadeh 等^[18]采用辅酶 Q10 200 mg/d 口服,持续 12 周的治疗方案,发现辅酶 Q10 治疗组治疗前后相比,精子浓度、能动性及形态没有显著差异。Nadjarzadeh 等^[19]换用辅酶 Q10 200 mg/d 口服,持续 3 个月的治疗方案,发现尽管试验组精子前向及总运动性有所增加,但是与对照组相比,其他精子参数如精子浓度和形态等的改变并不显著;但是在辅酶 Q10 组内来看,精浆中辅酶 Q10 的浓度与正常形态精子数呈现正相关($r=0.44, P=0.037$)。Balercia 等^[20]继续采用辅酶 Q10 200 mg/d 口服,持续 6 个月的治疗方案,得到了与预实验相类似的试验结果,并且还发现精子能动性和辅酶

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571843);重庆市高等教育教学研究项目(153224);中华医学会教育分会和中国高等教育学会医学教育专业委员会 2016 年医学教育研究立项课题(2016B-KY105)。 作者简介:董华平(1992-),本科,主要从事高原医学研究。 △ 通讯作者, E-mail:ajun-333333@163.com。

Q10 浓度水平低的患者对辅酶 Q10 补充治疗有更好的反应性。Safarinejad 等^[21]采用辅酶 Q10 300 mg/d 口服,持续 26 周的治疗方案,发现试验组精子浓度及能动性得到显著改善,正常形态精子数有所增加但差异不显著($P=0.07$)。Safarinejad 等^[22]采用泛醇 200 mg/d 口服,持续 26 周的治疗方案,发现试验组精子浓度、精子运动性及精子的形态等精子参数显著改善,相关性分析显示泛醇补充治疗持续时间与上述精子参数呈现正相关。停药 12 周后,上述精子参数指标逐渐回到基线值水平,但两组的精子浓度及精子的运动性仍存在显著性差异。除此之外,对比前后两次研究,认为补充还原型辅酶 Q10 即泛醇在改善精子数目和能动性方面可能更有效,但是在改善精子形态方面,作用没有补充辅酶 Q10 强。Safarinejad 等^[23]采用辅酶 Q10 300 mg/d 口服,持续 12 个月的治疗方案,发现精子的平均浓度、前向运动性及形态正常精子的数目水平显著改善,分别增加了 113.7%、104.8%、78.9%。

3.2 辅酶 Q10 补充对受孕率的影响 Balercia 等^[20]研究中,试验组 28 例特发性弱精子症患者中有 6 例患者的妻子成功自然受孕,由于存在干扰因素,并未将受孕率作为一项终点指标。Safarinejad 等^[23]发现在经过 12 个月辅酶 Q10 300 mg/d 的治疗之后,整体受孕率为 34.1%,平均受孕时间发生在试验的(8.4±4.7)个月。

3.3 辅酶 Q10 对精液抗氧化能力的影响 Nadjarzadeh 等^[18]采用 200 mg/d,持续 12 周的治疗方案能够显著增强精浆的总抗氧化能力,并且精浆的总抗氧化能力与精子的运动性呈正相关。Nadjarzadeh 等^[19]发现与安慰剂组相比,给予 200 mg/d,持续 3 个月的治疗方案的特发性不育患者具有更高的精浆过氧化氢酶活性和超氧化物歧化酶活性,并且这二者都与精浆辅酶 Q10 浓度呈正相关。Safarinejad 等^[23]采用辅酶 Q10 300 mg/d 口服,持续 12 个月的治疗方案,血辅酶 Q10 水平、精浆辅酶 Q10 水平、精浆过氧化氢酶类似物活性及精浆超氧化物歧化酶类似物活性逐渐增高,与治疗前比较有显著差异;在停止给予辅酶 Q10 补充治疗后,上述指标都逐渐下降到初始基线水平,这提示辅酶 Q10 对精浆的抗氧化能力具有改善作用。

4 展 望

目前大部分研究认为辅酶 Q10 对特发性男性不育患者的精液质量有一定的改善作用,一篇关于辅酶 Q10 的 Meta 分析也显示辅酶 Q10 补充治疗能显著改善精子浓度及精子的能动性^[24]。部分研究者得到阴性结果可能与研究者所给予的剂量及治疗持续时间不同有关。目前的研究主要通过精子参数改变来对辅酶 Q10 治疗作用进行评价,而自发受孕率才是体现治疗作用最直接的指标,由于干扰因素较多,目前把自发受孕率作为治疗评价指标的研究并不多。未来需要更多以自发受孕率为主要实验指标的严格随机对照实验来提供临床证据。对于辅酶 Q10 治疗方案的评价,以及辅酶 Q10 与其他抗氧化剂联合补充等也将会是未来重要研究方向。随着研究的进一步深入,外源性辅酶 Q10 补充极有可能成为特发性男性不育治疗的一种重要辅助治疗方法。

参考文献

- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility[J]. *J Urol*, 2002, 167(5): 2138-2144.
- Said S, Aribarg A, Virutamsen P, et al. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *World Health Organ-ization*[J]. *Fertil Steril*, 1992, 57(6): 1289-1293.
- 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.
- Jung JH, Seo JT. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? [J] *Clin Exp Reprod Med*, 2014, 41(3): 108-114.
- Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Unexplained male infertility: potential causes and management [J]. *Human Androl*, 2011, 1(1): 2-16.
- Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8(6): 641-646.
- Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update[J]. *Nutrition*, 2010, 26(3): 250-254.
- Gvozdjakova A, Kucharska J, Lipkova J, et al. Importance of the assessment of coenzyme Q10, alpha-tocopherol and oxidative stress for the diagnosis and therapy of infertility in men[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2012, 114(11): 607-609.
- Abdul-Rasheed OF, Farid YY, Al-Nasiri US. Coenzyme Q10 and oxidative stress markers in seminal plasma of Iraqi patients with male infertility[J]. *Saudi Med J*, 2010, 31(5): 501-506.
- Eroglu M, Sahin S, Durukan B, et al. Blood serum and seminal plasma selenium, total antioxidant capacity and coenzyme Q10 levels in relation to semen parameters in men with idiopathic infertility[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 159(1/3): 46-51.
- Balercia G, Arnaldi G, Fazioli F, et al. Coenzyme Q10 levels in idiopathic and varicocele-associated asthenozoospermia[J]. *Andrologia*, 2002, 34(2): 107-111.
- Venkatesh S, Deecaraman M, Kumar R, et al. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility[J]. *Indian J Med Res*, 2009, 129(2): 127-137.
- Benedetti S, Tagliamonte MC, Catalani S, et al. Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality [J]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 25(3): 300-306.
- 王晓兰, 刘能辉. 特发性弱精子症患者精子 DNA 氧化损伤[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(1): 100-105.
- Aktan G, Doöru-Abbasoölu S, Küöükgergin C, et al. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(5): 1211-1215.
- Wang J, Wang J, Zhang HR, et al. Proteomic analysis of seminal plasma from asthenozoospermia patients reveals proteins that affect oxidative stress responses and semen quality[J]. *Asian J Androl*, 2009, 11(4): 484-491.
- Sharma R, Agarwal A, Mohanty G, et al. Proteomic analysis of seminal fluid from men exhibiting oxidative stress [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, 11(1): 85.
- Nadjarzadeh A, Sadeghi M, Amirjannati N, et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(8):

e224-228.

- [19] Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial[J]. *Andrologia*, 2014, 46(2):177-183.
- [20] Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5):1785-1792.
- [21] Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men[J]. *J Urol*, 2009, 182(1):237-248.
- [22] Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, et al. Effects of

the reduced form of coenzyme Q 10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study[J]. *J Urol*, 2012, 188(2):526-531.

- [23] Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(3):689-700.
- [24] Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis[J]. *J Assi Rep Gene*, 2013, 30(9):1147-1156.

(收稿日期:2016-03-26 修回日期:2016-06-14)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.037

佐剂在肺炎链球菌疫苗免疫中的作用*

张 静 综述, 崔亚利, 江咏梅[△] 审校

(四川大学华西第二医院检验科, 成都 610041)

[关键词] 霍乱毒素;肺炎链球菌疫苗;佐剂

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)25-3565-03

肺炎链球菌是引起各年龄组高发病率和病死率的主要病原菌,其疫苗的研制和使用对肺炎链球菌感染的防治具有重要意义。但目前临床能投入使用的疫苗却较少,主要有 23 价多糖疫苗和 7、10、13 价多糖蛋白结合疫苗,原因之一是缺乏能用于人体的高效的免疫佐剂。肺炎链球菌疫苗常用的佐剂主要有:霍乱毒素(cholera entero toxin, CT)、大肠杆菌不耐热肠毒素(heat-labile enterotoxin LT)、乳酸乳球菌(lactococcus lactis)、DNA 疫苗佐剂、铝剂等。本文对肺炎链球菌疫苗中常用的几种佐剂的免疫效应进行了综述,为肺炎链球菌疫苗及免疫佐剂的临床应用和进一步研制提供参考资料。

1 常用肺炎链球菌疫苗佐剂及作用机制

1.1 CT CT 是霍乱弧菌分泌的一种不耐热肠毒素,由 1 个 A 亚单位和 5 个 B 亚单位构成^[1]。A 亚单位为毒性单位,可引起机体腹泻,包含 A1 和 A2 两种肽链,A1 肽链具有腺苷二磷酸(ADP)核糖基转移酶活性,能催化肠道上皮细胞表面环磷酸腺苷复合物中三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白腺苷二磷酸核糖化反应。A2 肽链则通过与 B 亚单位结合参与受体介导的内吞作用中的转位作用。B 亚单位能特异性地同时与真核生物肠上皮细胞的 5 个神经节苷脂神经节苷脂 1(GM1)结合^[2],它们之间的这种交互作用可增强机体对疾病的感应。已有学者提出 CTB 可有效增强自身免疫病及过敏性疾病的治疗效果^[3]。CTB 与抗原共同经鼻或口服免疫,不仅诱导局部黏膜发生免疫反应,同时远隔部位其他黏膜也可产生。其免疫反应的机制可能如下:(1)诱导肠黏膜离子通道和载体的表达,增加分泌黏蛋白的表达^[4],也可通过改变抗原的物理性状和增加肠黏膜通透性来增加抗原的摄入量。(2)增强抗原递呈细胞(如树突状细胞、吞噬细胞、B 淋巴细胞)呈递抗原的能力^[5]。(3)

增强细胞因子如白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-10,而非 IL-2、IL-12、干扰素 γ (IFN- γ)的产生及诱导以 Th17 为主的免疫反应^[6],也可通过激活肠黏膜淋巴细胞核因子 κ B(NF- κ B)通路增强免疫效应^[7]。(4)诱导产生抗炎反应,促进 Th2 型反应,抑制 Th1 型反应,增强 IgA 的产生。(5)调节黏膜相关淋巴组织 T 调节细胞(Treg)生长环境。

CT 作为免疫佐剂主要有两种使用方式:一种是与抗原形成嵌合或融合蛋白进行免疫,另一种是与抗原简单的混合共同免疫,这两种方法对免疫效应的影响是不同的。目前肺炎链球菌候选疫苗蛋白,如肺炎链球菌表面蛋白 A(PsaA)与 CTB 融合,形成融合蛋白,融合的 PsaA-CTB 免疫原性远远高于单独的 PsaA 或 CTB,经鼻或经口免疫可诱导系统的及局部的免疫反应,诱导产生大量 IgG 和 IgA,其中由 Th2 型免疫反应介导的抗体亚型 IgG1、IgG2a 滴度最高。虽然 CT 已广泛用于动物实验,但因其具有强毒性,在人体的使用仍受到限制,目前,已有研究通过对 CTA 区域进行肽链融合及对 CT 的活性中心进行定点诱变来减弱 CT 的毒性^[3]。

1.2 LT LT 由产毒性大肠杆菌产生,其三维结构与 CT 极为相似,由 1 个 A 亚单位和 5 个 B 亚单位组成,A 亚单位具有 ADP 核糖基转移酶活性,B 亚单位则可与细胞结合^[8]。根据基因、生化、免疫学方面的差异,可将 LT 分为 LT I 和 LT II,通常所说的 LT 一般是指 I 型大肠杆菌不耐热肠毒素,而 LT II 与人类疾病无关,在自然界很少见。LT 通过肠道黏液的分泌来激活 A 亚单位,诱导机体产生较强的体液和细胞免疫反应。LTA 是 LT I 的毒性亚基,可引起机体发生水性腹泻。目前,有些研究者通过突变 LT 中的某些氨基酸位点,去除毒性而保留其作为佐剂的免疫原性。LTB 无毒性且具有良好的黏

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(81301399)。 作者简介:张静(1989-),在读硕士,主要从事肺炎链球菌致病机制及蛋白疫苗研发的分子生物学研究。 [△] 通讯作者,E-mail:jiangyongmei-1@163.com。