

雌激素受体 α 与男性不育关系的研究进展^①

李洁¹, 陈文成²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 E-mail: 850560304@qq.com;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 男性不育是威胁人类生殖健康的常见疾病之一。雌激素受体 α 是参与生殖系统发育必不可少的因素, 与精子发生和精液质量相关。本文目前雌激素受体 α 与男性不育之间的相关性进行探讨。

关键词: 不育, 男性; 雌激素受体 α ; 精子发生; 精液质量

中图分类号: R256.56 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2018)01-0079-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.022

Research progress of relationship between estrogen receptor alpha and male infertility

Lijie¹, Chen Wencheng²

(1. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China

E-mail: 850560304@qq.com

2. Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: Male infertility is one of the common diseases which threaten the health of the human fertility. The estrogen receptor alpha is an essential factor in the development of the reproductive system, which is associated with spermatogenesis and semen quality. The relationship between estrogen receptor α and male infertility so far is investigated in this paper.

Key words: infertility, male; estrogen receptor α ; spermatogenesis; semen quality

男性不育症(male infertility)是一个普遍的公共健康问题,影响到人口素质、生殖健康和种族的延续,男性生育力状况的研究是学术界争论的焦点,也是公众舆论关注的热点^[1]。雌激素对生殖系统的影响主要通过雌激素受体(estrogen receptor, ESR)发挥调节作用,通过与靶基因中的雌激素反应元件特异性结合刺激靶基因转录,ESR为甾体类激素超家族核受体之一,包括雌激素受体 α (ESR- α , ESR α /ESR1)、雌激素受体 β (ESR- β , ESR β /ESR2)两个亚型,前者主要表达于睾丸和附睾,涉及调控精子发生,后者主要存在于附属器官,调节精母细胞凋亡和排精^[2]。雌激素受体可以调控睾丸间质细胞的功能,同时预测和预防类固醇激素和生精过程紊乱^[3]。近年来的研究表明^[4],ESR α 在精子发生的早期和生精细胞成熟的晚期发挥着生理功能,与精液质量有着密切关系,其遗传多态性影响疾病的发生发展,雌激素受体在生殖系统中的研究逐渐成为关注的焦点。本文对ESR α 与男性

不育的关系从分子生物学上进行了探讨,并且有了一定的认识。

1 ESR α 在雄性生殖系统的分布

ESR在雄性生殖系统疾病的发生发展中发挥重要调节作用。人类ESR α 基因位于6号染色体长臂(6q25.1),相对分子质量为66 kDa,含有140 kb碱基对,包括8个外显子和7个内含子,编码的蛋白由595个氨基酸组成^[5]。Bois C等^[6]又发现ESR α 在成年大鼠睾丸中高表达,且ESR α mRNA在圆形精子细胞的水平比粗线期精母细胞高。Fietz D等^[7]运用原位杂交实验显示ESR α 表达于人类精原细胞和初级精母细胞,但不在精子细胞和支持细胞表达,而免疫组织化学分析显示初级精母细胞和早期精子细胞有表达,但精原细胞、支持细胞和间质细胞无表达。有关ESR α 在生殖系统的表达一直存在争议,可能由于动物种属的不同和细胞发育阶段的差异,检测到不同的表位。

① 基金项目:广西壮族自治区教育厅课题(ZD2014099)

2 ESR α 与精子发生

精子发生,即精子的产生过程,连续发生在睾丸的生精上皮。人类精子的发生受到复杂的网络调节,与雌激素合成、代谢和运输相关的基因都有密切关系^[8]。ESR α 可以通过下调吞噬作用基因(picalm)影响精子的释放^[9]。同时,在动物研究中发现,雌激素对成年大鼠的精子发生条件具有维持作用,且ESR α 在大鼠18周时睾丸间质细胞表达比较高,说明与精液的产生相关^[10]。雌激素受体激活细胞周期和转录因子的细胞内信号通路,调节支持细胞增殖和分化^[11],对建立血-睾屏障,维持精子发生的能力具有重要作用。有学者推测^[12],ESR α 基因发生突变可以使雌激素对生精细胞的作用减弱,可能是由于遗传的连锁不平衡效应改变了基因的表达与功能,影响mRNA的合成、拼接、成熟、转运、翻译和降解过程,间接影响了精子发生。Su MT等^[13]对台湾汉族不育男性的研究得出ESR α 及其相关基因与精子发生缺失有关。E2或ESR α 的激动剂(PPT)可通过ESR α /NF- κ B调节细胞周期蛋白D1(CCND1)的表达影响大鼠支持细胞的增殖,这项研究强调雌激素对睾丸正常发育的重要作用^[14]。最近的一项研究结果表明,采用ESR α PPT处理雄性大鼠会影响精子的形成过程,在圆形精子细胞分化形成成熟的长形精子细胞时发生停滞,这可能是由于核蛋白基因(Tnp1、Tnp2、Prm1)的表达下调,抑制精子发生^[2]。王刚等^[15]研究发现,精子发生阻滞不育患者ESR α 在支持细胞的表达减弱,这可能与HSP90高表达导致ESR α 稳定性降低有关。Dumasia K等^[16]研究表明,ESR α 对促性腺激素具有负反馈的作用,成年雄性大鼠经ESR α 激动剂处理60 d后,出现胚胎植入的失败等不育不孕症状。

3 ESR α 与精液质量

精液质量是评价男性生育能力的最常见指标,精子生存的环境发生改变,必然会引起一系列的病变。研究发现^[17],男性精液质量、精子计数及生殖功能的紊乱与环境雌激素和内分泌的失调密切相关。雌激素受体 α 敲出(estrogen receptor alpha knockout, ESR α KO)小鼠检测表明,ESR α 在调节睾丸传出小管的液体吸收方面起着重要作用,有助于维持导管上皮的液体吸收,影响液体蓄积,这是提高附睾头部精子浓度及其成熟发育所必需的^[18]。最近的研究也表明ESR α 参与精子从睾丸向附睾头部转运时腔液的再吸收,且ESR α 的缺失导致附睾精子含量降低,精子活力降低,受精能力降低^[19]。ESR α KO小鼠附睾管腔环境的改变将导致精液pH升高,pH值与碳酸氢盐对调节精子cAMP水平和运动能力至关重要,雄性小鼠睾丸发育障碍,附睾尾部的精子活力下降,在体外不具备受精能

力,这表明附睾微环境异常是精子动力受损的重要原因^[20]。ESR α KO成年雄性小鼠出现不育,输出小管和附睾管腔出现异常液体环境,损害生精上皮,妨碍正常的精子成熟而导致不育^[21]。另有研究表明E/ESR α 信号通路与睾丸输出小管和附睾功能有关,ESR α 的敲出可影响离子转运和水的重吸收,进一步证明了ESR α 可以影响精液质量^[22]。

基因多态性与精液常规参数的研究也不少^[23-26],如GSTT1、GSTM1、CYP1A1、ER α -PvuII、ESR α -XbaI等。Zalata等^[25]研究发现,基因型pp(ESR α PvuII)、xx(ESR α XbaI)在精子总数、精子动力和正常形态率上明显高于基因型Pp/PP、Xx/XX($P < 0.05$),即等位基因P($OR = 2.8, P = 0.001$)、X($OR = 4.1, P = 0.001$)增加男性不育的风险,进一步阐明了ESR α 在男性不育的病因学中发挥着重要的作用。但Bianco B等^[26]对巴西男性不育的人群研究,采用TaqMan PCR检测ESR α 基因多态性(PvuII、XbaI)得出其与先天性不育不相关。ESR α 是生殖系统发育过程中必不可少的一个因素,参与男性生殖的调节,但目前由于ESR α 基因各基因型分布的地域及种族差异性、经济支持等相关因素,导致研究结果不一致^[27]。

4 小结和展望

毋庸置疑,全球男性生殖能力不断下降已成为一个不争的事实,并威胁人类生殖健康。雌激素可以通过经典途径和快速的膜受体途径影响生殖细胞的增殖、分化、成熟和凋亡,用于检测生育过程和评估不育的指标^[28]。精子从分化到成熟,受到许多基因的调控,找到调控精子发生的重要基因对于我们诊断和预防男性不育有极高的临床价值。辅助生育技术的出现给很多家庭带来了希望,但这只是对症治疗,并不能解决根本的病因。因此,探究雌激素及其相关受体在男性生殖系统的发育机制中所起的作用,有助于全面地了解男性不育的致病机制,寻找新的治疗方法,为不育不孕家庭带来福音。

参考文献:

- [1] 谷翔群. 男性生育力与精液参数的变化趋势[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(12): 1059-1062.
- [2] Dumasia K, Kumar A, Deshpande S, et al. Differential roles of estrogen receptors, ESR1 and ESR2, in adult rat spermatogenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 428: 89-100.
- [3] Pawlicki P, Milon A, Zarzycka M, et al. Does signaling of estrogen-related receptors affect structure and function of bank vole Leydig cells? [J]. J Physiol Pharmacol, 2017, 68(3): 459-476.

- [4] Delalande C, Goupil AS, Lareyre JJ, et al. Differential expression patterns of three aromatase genes and of four estrogen receptors genes in the testes of trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Mol Reprod Dev*, 2015, 82(9): 694-708.
- [5] Liaqat S, Hasnain S, Muzammil S, et al. Polymorphism analysis in estrogen receptors alpha and beta genes and their association with infertile population in Pakistan [J]. *EXCLI J*, 2015, 14: 1085-1094.
- [6] Bois C, Delalande C, Nurmio M, et al. Age- and cell-related gene expression of aromatase and estrogen receptors in the rat testis [J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 45(3): 147-159.
- [7] Fietz D, Ratzenbock C, Hartmann K, et al. Expression pattern of estrogen receptors α and β and G-protein-coupled estrogen receptor 1 in the human testis [J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 142(4): 421-432.
- [8] Lee IW, Kuo PH, Su MT, et al. Quantitative trait analysis suggests polymorphisms of estrogen-related genes regulate human sperm concentrations and motility [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(6): 1585-1596.
- [9] Kumar A, Dumasia K, Gaonkar R, et al. Estrogen and androgen regulate actin-remodeling and endocytosis-related genes during rat spermiation [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 404: 91-101.
- [10] Clarke M, Pearl CA. Alterations in the estrogen environment of the testis contribute to declining sperm production in aging rats [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2014, 60(2): 89-97.
- [11] Lucas TF, Nascimento AR, Pisolato R, et al. Receptors and signaling pathways involved in proliferation and differentiation of Sertoli cells [J]. *Spermatogenesis*, 2014, 4: e28138.
- [12] Meng J, Mu X, Wang YM. Influence of the XbaI polymorphism in the estrogen receptor- α gene on human spermatogenic defects [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(2): 1808-1815.
- [13] Su MT, Chen CH, Kuo PH, et al. Polymorphisms of estrogen-related genes jointly confer susceptibility to human spermatogenic defect [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(1): 141-149.
- [14] Lucas TF, Lazari MF, Porto CS. Differential role of the estrogen receptors ESR1 and ESR2 on the regulation of proteins involved with proliferation and differentiation of Sertoli cells from 15-day-old rats [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 84-96.
- [15] 王刚, 谷守义, 陈康宁, 等. 精子发生阻滞不育患者睾丸雌激素受体 α 的表达 [J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(1): 27-31.
- [16] Dumasia K, Kumar A, Kadam L, et al. Effect of estrogen receptor-subtype-specific ligands on fertility in adult male rats [J]. *J Endocrinol*, 2015, 225(3): 169-180.
- [17] Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? [J]. *Endocr Connect*, 2013, 2(3): R15-R29.
- [18] Hess RA. Disruption of estrogen receptor signaling and similar pathways in the efferent ductules and initial segment of the epididymis [J]. *Spermatogenesis*, 2014, 4(2): e979103.
- [19] Saraswat S, Rout PK, Kharche SD, et al. Molecular expression of caprine estrogen receptor gene 1 in reproductive and non-reproductive tissues [J]. *Reprod Domest Anim*, 2016, 51(6): 1049-1054.
- [20] Joseph A, Hess RA, Schaeffer DJ, et al. Absence of estrogen receptor alpha leads to physiological alterations in the mouse epididymis and consequent defects in sperm function [J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(5): 948-957.
- [21] Nanjappa MK, Hess RA, Medrano TI, et al. Membrane-Localized Estrogen Receptor 1 Is Required for Normal Male Reproductive Development and Function in Mice [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(7): 2909-2919.
- [22] Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, et al. Estrogens in Male Physiology [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(3): 995-1043.
- [23] 陈文成, 康熙雄, 黄赞松, 等. 精子 CYP11A1 基因多态性与壮族人群少精症的关系 [J]. *广东医学*, 2010, 31(13): 1669-1671.
- [24] Kolesnikova LI, Kurashova NA, Bairova TA, et al. Features of Lipoperoxidation, Antioxidant Defense, and Thiol/Disulfide System in the Pathogenesis of Infertility in Males, Carriers of Nonfunctional Variants of GSTT1 and GSTM1 Gene Polymorphisms [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 163(3): 378-380.
- [25] Zalata A, Abdalla HA, El-Bayoumy Y, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphisms relationship with semen variables in infertile men [J]. *Andrologia*, 2014, 46(6): 618-624.
- [26] Bianco B, Peluso C, Gava MM, et al. Polymorphisms of estrogen receptors alpha and beta in idiopathic, infertile Brazilian men: a case-control study [J]. *Mol Reprod Dev*, 2011, 78(9): 665-672.
- [27] Ge YZ, Xu LW, Jia RP, et al. Association of polymorphisms in estrogen receptors (ESR1 and ESR2) with male infertility: a meta-analysis and systematic review [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(5): 601-611.
- [28] Carreau S, Bouraima-Lelong H, Delalande C. Estrogen, a female hormone involved in spermatogenesis [J]. *Adv Med Sci*, 2012, 57(1): 31-36.

收稿日期: 2017-09-20; 修回日期: 2017-12-19