

本文引文格式:孙军培,牡丹丽,张燕,等.蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 对不育患者精子染色质损伤及氧化应激的影响[J].右江民族医学院学报,2020,42(5):592-596.

【论著与临床报道】

## 蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 对不育患者精子 染色质损伤及氧化应激的影响

孙军培,牡丹丽,张燕,杨晓东,李雪婷,丁彪,张枫,刘雷,王学故,宫莹莹  
(蚌埠医学院第一附属医院生殖医学中心,安徽 蚌埠 233000)

**摘要:**目的 初步探讨蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 对于特发性弱精子症和/或少精子症不育患者精子染色质损伤及氧化应激的临床疗效。**方法** 将 60 例特发性弱精子症和/或少精子症的男性不育患者随机分为治疗组( $n=30$ )和对照组( $n=30$ ),分别予以蚕茸柱天胶囊+维生素 E 和单纯维生素 E 治疗 90 d,采用计算机辅助精液分析系统(CASA)检测相关精液常规参数,精子染色质扩散法(SCD 法)检测精子 DNA 碎片指数(DFI),抽血查超氧化物歧化酶(SOD)活性,比较治疗前后精子浓度(sperm concentration)、前向运动精子百分率(The percentage of progressively motile sperm rate, PR%)及 DFI、SOD 活性的变化。**结果** 两组治疗后患者 PR 及 SOD 活性明显高于治疗前( $P<0.05$ ),DFI 明显降低( $P<0.05$ );治疗后治疗组精子浓度明显高于治疗前( $P<0.05$ ),而对照组无明显变化( $P>0.05$ )。治疗后治疗组精子浓度、PR 及 SOD 明显高于对照组( $P<0.05$ ),DFI 明显降低( $P<0.05$ )。治疗组临床总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 治疗对于不育患者精液质量有改善作用,对于精子染色质损伤及氧化应激有一定的改善作用。

**关键词:**不育;染色质;精子;蚕茸柱天胶囊;超氧化物歧化酶

中图分类号:R711.6

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2020)05-0592-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.012

### Effect of Canrong Zhutian Capsule combined with vitamin E on sperm chromatin damage and oxidative stress in infertile patients

Sun Junpei, Du Danli, Zhang Yan, Yang Xiaodong, Li Xueting, Ding Biao,  
Zhang Feng, Liu Lei, Wang Xuegu, Gong Yingying

(Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical  
College, Bengbu 233000, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To preliminarily investigate the clinical effect of Canrong Zhutian Capsule combined with vitamin E on sperm chromatin damage and oxidative stress in infertile patients with idiopathic asthenospermia and/or oligozoospermia. **Methods** A total of 60 male infertile patients with idiopathic aspermia and/or oligospermia were randomly divided into the treatment group ( $n=30$ ) and the control group ( $n=30$ ), and patients in the two groups were treated with Canrong Zhutian Capsule+vitamin E and vitamin E alone for 90 days, respectively. The computer-aided semen analysis system (CASA) was used to detect relevant semen routine parameters. Sperm DNA fragmentation index (DFI) was measured by sperm chromatin diffusion meth-

基金项目:蚌埠医学院自然科学类项目基金(BYKY1785)

第一作者简介:孙军培(1985-),男,硕士,主治医师,研究方向:生殖医学及男科学研究,E-mail:759046605@qq.com

通讯作者简介:牡丹丽(1964-),女,硕士,副教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:妇产科临床及教学科研、尤其擅长于生殖内分泌及不孕不育的诊治及试管婴儿等辅助生殖技术,E-mail:dudanli0224@163.com

od (SCD). The activity of superoxide dismutase (SOD) was checked by blood examination. Sperm concentration, the percentage of progressively motile sperm (PR%), DFI and SOD activity after treatment were compared with those before treatment. **Results** After treatment, PR and SOD activity in both groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), with DFI was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). After treatment, the sperm concentration in the treatment group was significantly higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ), while there was no significant change in the control group ( $P > 0.05$ ). After treatment, sperm concentration, PR and SOD in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and DFI significantly reduced ( $P < 0.05$ ). The total clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The treatment of Canrong Zhutian Capsule combined with vitamin E can improve the semen quality of infertile patients and improve the sperm chromatin damage and oxidative stress.

**Key words:** infertility; chromatin; sperm; Canrong Zhutian Capsule; superoxide dismutase

当前随着环境污染及各种有害因素的影响,在育龄夫妇中不孕不育的发生率逐年升高,据不完全统计,当前每十对育龄夫妻中大约就有一对患有不孕不育,男性因素大约占其中的 40%~50%左右<sup>[1-2]</sup>。随着男科学研究的深入,除常规的精子浓度、活力及畸形的检查外,精子染色质(DNA)的完整性检查在男性生育检查中愈发被重视<sup>[3]</sup>,一些研究者发现精子 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index,DFI)可能会影响不孕不育夫妻所采用的辅助生殖技术的结局<sup>[4-5]</sup>。因此当前在不育男性患者相关检查中,应当将 DFI 与精子浓度、活力及畸形率检查放在同等重要的位置。相关研究发现<sup>[6]</sup>,氧化应激通过氧化损伤精子质膜,破坏精子 DNA 完整性,可能会导致 DFI 的升高,进而导致不育的发生,人体内主要的抗氧化酶是超氧化物歧化酶(SOD),其活性低有可能会对精子 DFI 起负面影响。蚕茸柱天胶囊对于不育男性精液常规参数及畸形率的改善作用已有相关研究报道<sup>[7]</sup>,但其改善不育男性 DFI 的功用并未见相关文章刊出。因此本研究主要是初步观察蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 胶囊对不育男性 DFI 及血清 SOD 活性的影响。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取在 2017 年 7 月—2019 年 4 月于蚌埠医学院第一附属医院生殖中心就诊的依从性较好的 60 例不育的男性患者,年龄 21~35 岁,不育年限为 1~5 年,BMI $\leq$ 28 kg/m<sup>2</sup>,染色体核型检查正常,性功能正常,实验前 1 个月未服用影响精子的药物,女方相关生殖检查未见异常。所有入选患者精液检查的各项常规指标按照世界卫生组织的《人类精液检验与处理实验室手册》(第五版)<sup>[8]</sup>至少进行 2 次精液常规测定,精子浓度 $<15 \times 10^6$ /ml 和/或 PR $<32\%$ 。排除标准:极重度少精子症、极重度弱精子症(精子浓度 $<2 \times 10^6$ /ml,PR $<5\%$ );精子畸形率有异常;染色体异常者;泌尿系统感染者;生殖系统感染者;精索静脉曲张

者;性激素异常者;睾丸位置及发育异常者;从事电焊工、厨师等影响精子质量的特殊职业者;实验前 1 个月或者实验中服用其他影响精子质量的药物者;治疗时间小于 3 个月者。

1.2 研究对象的分组 将上述选取的不育患者采用随机数字表法进行分组,治疗组 30 例患者,年龄为 21~34 岁,平均年龄为 28.6 岁,不育年限 1~4.5 年,平均年限为 2.5 年;同样分配 30 例患者作为对照组,年龄跨度为 22~35 岁,平均 29.5 岁,不育年限 1~5 年,平均年限为 2.5 年。通过统计不育年限及年龄差异在两不同分组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者基本临床资料,见表 1。本研究所有患者在接受治疗前均签署知情同意。

表 1 两组患者基本临床资料

| 组别  | n  | 年龄/岁             | 不育年限/年          |
|-----|----|------------------|-----------------|
| 治疗组 | 30 | 28.60 $\pm$ 3.73 | 2.45 $\pm$ 1.20 |
| 对照组 | 30 | 29.46 $\pm$ 3.77 | 2.49 $\pm$ 1.27 |
| t   | —  | 0.888            | 0.125           |
| P   | —  | 0.378            | 0.901           |

注:表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示。

1.3 治疗方法 对照组服用维生素 E 胶囊(天津市中央药业有限公司,国药准字:H1202026207 产品),0.1 g 口服 2 次/日,治疗 90 d;治疗组服用蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 进行治疗,维生素 E 胶囊,0.1 g 口服 2 次/日,蚕茸柱天胶囊(四川克旨达制药厂制造,国药准字:Z20020051),用法为早晚各服用 1 次,每次 2 粒,饭后服,2 种药物同时治疗 90 d,治疗期间嘱患者戒烟酒,避免高温及熬夜、久坐等。对照组及治疗组所有患者治疗前及治疗疗程结束后 1 周内禁欲 2~7 d 的情况下手淫法取精液,采用中国伟力公司 WLJY-9000 型全自动彩色精子分析系统检查精子浓度、PR。开始

用药后每隔 10 d 电话回访询问是否出现不良反应及配偶有无妊娠。

1.4 血清 SOD 活性检测 SOD 活性检测试剂盒购自上海 Sigma 公司,由我院检验科按照说明书进行操作检测。正常参考值:129~216 U/ml。

1.5 精子 DFI 检测 使用精子染色质扩散法(SCD 法)检查精子 DFI,试剂盒购自深圳博锐德生物技术有限责任公司(批文号:YZB/0439-2010)。

1.6 疗效观察 治疗后配偶受孕为治愈标准;有效的标准为治疗后精子浓度上升或达到  $15 \times 10^6$ /ml 以上和/或 PR 上升或达到 32% 以上;无效的标准为治疗后精子浓度和/或 PR 指标无明显变化或者进一步变差。将治愈及有效的病例计为总有效病例,总有效率(%) = (治愈例数 + 有效例数) / 总病例数  $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验;计数资料以  $n$  (%) 表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后精子浓度及 PR 对比 治疗组中 PR 及精子浓度数值治疗后较治疗前有所改善,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组中 PR 治疗后较治疗前有改善,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但对照组中精子浓度治疗后较治疗前无改善,且差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后治疗组 PR 及精子浓度明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组治疗前后精子浓度及 PR 对比

| 组别       | <i>n</i> | PR/%                           | 精子浓度/<br>( $\times 10^6 \cdot \text{ml}^{-1}$ ) |
|----------|----------|--------------------------------|---|
| 治疗组      | 30       |                                |   |
| 治疗前      |          | 21.17 $\pm$ 6.17               | 12.97 $\pm$ 2.83                                |
| 治疗后      |          | 34.19 $\pm$ 12.86 <sup>a</sup> | 28.53 $\pm$ 11.47 <sup>b</sup>                  |
| <i>t</i> |          | -9.631                         | -9.361  |
| <i>P</i> |          | <0.001                         | <0.001  |
| 对照组      | 30       |                                |   |
| 治疗前      |          | 20.99 $\pm$ 6.02               | 12.96 $\pm$ 2.83                                |
| 治疗后      |          | 27.99 $\pm$ 11.22 <sup>c</sup> | 13.01 $\pm$ 3.00 <sup>d</sup>                   |
| <i>t</i> |          | -6.669                         | -0.550  |
| <i>P</i> |          | <0.001                         | 0.587   |

注:①表内计量资料数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示;②与对照组治疗后比较,a:  $t = -9.631, P < 0.001$ ;b:  $t = -9.361, P < 0.001$ ;c:  $t = -6.669, P < 0.001$ ;d:  $t = -0.550, P = 0.587$ 。

2.2 两组治疗前后精子 DFI 及血液 SOD 活性变化 在对照组及治疗组两组中治疗前的精子 DFI 及 SOD 活性的统计学差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组中 DFI 及血 SOD 活性较治疗前改善,且差异

有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组中 DFI 及血 SOD 活性较治疗前改善,且差异也具有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时通过统计可得出,治疗组对 DFI 及 SOD 活性的改善度要优于对照组中 DFI 及 SOD 活性的改善度( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组治疗前后精子 DFI 及血液 SOD 活性变化

| 组别       | <i>n</i> | DFI/%                         | SOD/(U · ml <sup>-1</sup> )     |
|----------|----------|-------------------------------|---------------------------------|
| 治疗组      | 30       |                               |                                 |
| 治疗前      |          | 36.58 $\pm$ 6.26              | 105.53 $\pm$ 12.59              |
| 治疗后      |          | 25.81 $\pm$ 7.74 <sup>a</sup> | 171.21 $\pm$ 39.20 <sup>b</sup> |
| <i>t</i> |          | 6.197                         | -9.471                          |
| <i>P</i> |          | <0.001                        | <0.001                          |
| 对照组      | 30       |                               |                                 |
| 治疗前      |          | 37.22 $\pm$ 6.98              | 107.18 $\pm$ 11.66              |
| 治疗后      |          | 32.80 $\pm$ 7.31 <sup>c</sup> | 141.09 $\pm$ 34.41 <sup>d</sup> |
| <i>t</i> |          | 5.063                         | -7.433                          |
| <i>P</i> |          | <0.001                        | <0.001                          |

注:①表内计量资料数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示;②与治疗后对照组比较,a:  $t = 6.197, P < 0.001$ ;b:  $t = -9.471, P < 0.001$ ;c:  $t = 5.063, P < 0.001$ ;d:  $t = -7.433, P < 0.001$ 。

2.3 两组临床疗效比较及不良反应情况 治疗组中有 3 例女方怀孕,对照组中有 1 例女方怀孕,其中治疗组中有效例数为 21 例,总有效率为 80.00%,两组总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.800, P = 0.029$ ),即联合用药组总有效率高于单纯维生素 E 组的总有效率。见表 4。两组均无不良反应。

表 4 两组临床疗效比较

| 组别  | <i>n</i> | 治愈       | 有效        | 无效        | 总有效       |
|-----|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 治疗组 | 30       | 3(10.00) | 21(70.00) | 6(20.00)  | 24(80.00) |
| 对照组 | 30       | 1(3.33)  | 15(50.00) | 14(46.67) | 16(53.33) |

注:表内计数资料数据用 [ $n$  (%)] 表示。

## 3 讨论

精子脱氧核糖核酸(DNA)是储存着父代遗传信息的物质,其完整性决定着父代遗传信息能否完整的传给子代,精子脱氧核糖核酸(DNA)完整性直接影响精卵结合及胚胎的进一步发育。目前一些科学研究表明,在男性不育的发生、女性自然妊娠率的升高以及复发性流产的发生都可能与精子染色质的损伤有关<sup>[9-10]</sup>。精子 DNA 完整性(DFI)检测反映精子 DNA 的损伤程度,其受到多种因素影响,比如环境因素(重金属、有毒物等)、病理因素(炎症等)、医源性因素(放疗、精子冻融等)以及不良生活习惯(高温作业及烟酒等不良嗜好)、年龄等都会对于精子 DFI 有影

响<sup>[11-12]</sup>。以上因素影响 DFI 主要通过以下几种途径实现:①氧化应激;②细胞凋亡;③染色质的异常组装等,其中氧化应激在精子 DNA 损伤中起最主要的作用<sup>[13]</sup>。本次实验中研究对象治疗前的 DFI 数值整体较高,可能与入组人员均为不育患者有关,在实验中通过予以蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 及单独维生素 E 治疗后患者精子 DFI 数值较治疗前部分有所改善且联合用药组改善更为明显,说明通过予以抗氧化治疗,可以一定程度上改善不育患者精子 DFI 数值<sup>[14]</sup>。

人体内部存在着氧化/抗氧化的控制系统<sup>[15]</sup>,正常情况下该控制系统处于动态平衡,以保障机体的健康,超氧化物歧化酶(SOD)因其能够专一清除超氧阴离子,保护细胞,在人体的氧化与抗氧化平衡的维系中起着至关重要的功用,是经典的抗氧化酶。活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)是一类具有高度反应活性的含氧基团,是机体氧化系统的主要成员,当其含量过高会导致抗氧化物质(主要为 SOD)大量消耗,进而导致氧化应激,使得氧化/抗氧化控制系统的平衡状态被打破,对人体健康有害,其不但能直接损伤生精细胞,同时还可通过诱发生精细胞发生脂质过氧化产生丙二醛(MDA),损伤精子 DNA 的完整性,导致 DFI 升高,从而影响生育结局<sup>[16-19]</sup>。本次实验中研究对象治疗前的 SOD 活性数值整体较低,可能与入组人员均为不育患者有关,在实验中通过予以蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 及单独维生素 E 治疗后患者血清 SOD 活性数值较治疗前部分有所改善且联合用药组改善更为明显,说明通过予以抗氧化治疗,可以在一定程度上改善不育患者精子血清的 SOD 活性数值,降低患者体内的氧化应激水平,有利于精子 DFI 的改善。

通过本研究结果可发现,使用蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 的治疗对于少弱精子症患者的精子浓度及前向运动精子比例具有提高作用,这与王飞等<sup>[20]</sup>的研究报道相似。在对照组中,维生素 E 对于弱精子症患者的前向运动精子比例具有改善作用,而对于精子浓度改善不明显,这与陈向锋等<sup>[21]</sup>的报道相似。本研究结果还可发现,使用蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 的治疗方案对于 DFI 及血 SOD 活性具有改善作用,且相对于单独使用维生素 E 对于 DFI 及血 SOD 活性较改善程度而言,联合使用改善更明显。在总有效率方面,蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 的治疗方案较单独使用维生素 E 更为有效。这可能与蚕茸柱天的药理作用有关,蚕茸柱天胶囊由蚕蛾、淫羊藿、巴戟天、山茱萸、杜仲、枸杞子、熟地黄、菟丝子、肉桂、鹿茸、鹿鞭、天麻、当归、蜈蚣、附子、山药、人参组成,有填补精血,温补肾阳的作用,其中蚕蛾中含有多种锌、硒等微量元素,氨

基酸、维生素、细胞色素 C 等具有抗氧化作用,其中含硒量是目前所有动植物中比较高的,其中锌、硒元素的口服补充可以改善精子 DFI<sup>[22-23]</sup>;同时锌在淫羊藿中含量较高,相关研究表明其也具有雄激素样作用<sup>[24]</sup>,其促进精子发生可能是通过改善睾丸内局部的内分泌微环境而实现的,同时具有改善精子染色质的损伤。

综上所述,蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 的治疗方案不仅可以改善不育男性精子浓度及前向运动精子比例,同时对于其 DFI 及 SOD 活性也具有明显的改善和提升作用,相对于单独使用维生素 E 对于 DFI 及血 SOD 活性较改善和提升程度也更为明显,有效率也更高,进而推断蚕茸柱天胶囊有可能也是通体内氧化/抗氧化系统通路来改善不育患者精子 DFI、SOD 及相关精液指标的。蚕茸柱天胶囊联合维生素 E 的治疗方案可以作为临床上药物治疗少弱精子症且伴有 DFI 异常不育患者的潜在供选方案之一,值得临床推广应用。但是本实验研究的样本量相对于来说较小,观察指标存在一些不足,长期疗效还需大样本量及多中心参与来进一步进行随机对照试验来验证该结论。

#### 参考文献:

- [1] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple[M]. Cambridge: Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press, 1993:83.
- [2] Inhorn M, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(4):411-426.
- [3] 蒋欢欢, 曹云霞, 贺小进. 精子染色质完整性检测与辅助生殖技术[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(1):58-60.
- [4] 于鲁华, 刘琳, 吕芳, 等. 精子 DNA 完整性对冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(9):1006-1011.
- [5] 魏任熊, 陈建伟, 黄纪红, 等. 不育患者精子 DNA 链损伤类型的研究及临床意义[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(7):604-609.
- [6] 周春红, 徐安然, 王秀娟, 等. 精子 DNA 完整性的临床应用进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(12):125-126.
- [7] 郭一彪, 蔡萍. 蚕茸柱天胶囊治疗男性不育症 35 例临床观察[J]. 当代医学, 2015, 21(29):133-134.
- [8] World Health Organization. WHO Laboratory manual for the Examination and processing of human semen[M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010:224.
- [9] Practice Committee of the American Society for Reprod-

- mctive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male; a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e18-e25.
- [10] Coughlan C, Clarke H, Cutting R, et al. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(4): 681-685.
- [11] 男性生殖遗传学检查专家共识编写组. 男性生殖遗传学检查专家共识[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(12): 1138-1142.
- [12] 陆金春. 精子 DNA 损伤的相关因素研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(8): 675-680.
- [13] Muratori M, Tamburrino L, Marchiani S, et al. Investigation on the Origin of Sperm DNA Fragmentation; Role of Apoptosis, Immaturity and Oxidative Stress[J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 109-122.
- [14] 姜辉, 邓春华, 商学军, 等. 维生素 E 在男性不育中临床应用专家共识(2014 版)[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(3): 277-279.
- [15] 林爱琴, 卜文婕, 窦德宇, 等. 五没食子酰基葡萄糖对  $H_2O_2$  诱导的肾小球系膜细胞氧化损伤及凋亡的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(6): 601-604, 609.
- [16] 郭静秋, 徐望明. ROS 与精子质量的关系综述[J]. *中国性科学*, 2017, 26(12): 88-90.
- [17] 刘建国, 赵红乐, 金保方. 氧化应激与男性不育研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(9): 2104-2106.
- [18] Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(4): 829-843.
- [19] 柯鑫文, 武政华, 冯少勇, 等. 茶多酚对精索静脉曲张大鼠睾丸组织氧化应激和细胞凋亡的影响[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2015, 20(7): 505-508.
- [20] 王飞, 赵子高, 张珂, 等. 蚕茸柱天胶囊治疗少、弱精子症的临床观察[J]. *云南医药*, 2019, 40(3): 206-209.
- [21] 陈向锋, 李铮, 平萍, 等. 天然维生素 E 辅助治疗特发性少弱精子症多中心前瞻性随机对照研究(附 106 例报告)[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(5): 428-431.
- [22] Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy[J]. *Med Princ Pract*, 2008, 17(2): 108-116.
- [23] Ross C, Morriss A, Khairy M, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 20(6): 711-723.
- [24] 章振保, 杨庆涛. 淫羊藿甙抗大鼠雄激素部分缺乏的实验研究[J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20(3): 47-50.

收稿日期: 2020-05-15; 修回日期: 2020-06-04

(上接第 567 页)

- [11] Li J, Liu Q, Liu Z, et al. KPNA2 promotes metabolic reprogramming in glioblastomas by regulation of c-myc[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 194.
- [12] 李倩, 高洁凡, 齐冰丽. 沉默结肠癌转移相关基因 KPNA2 对卵巢癌细胞增殖、凋亡、侵袭和顺铂敏感性的影响及其机制[J]. *山东医药*, 2018, 58(35): 54-57.
- [13] 李杰, 何东, 张睿, 等. 核转运蛋白  $\alpha 2$  在胶质瘤中的表达及其生物学行为的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(12): 47-54, 78.
- [14] 谢明, 钟海林, 雷光炜, 等. KPNA2 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(1): 34-37.
- [15] 宋毓平, 张庆华, 李瑞, 等. 核转运蛋白基因 2 的表达在皮肤恶性黑色素瘤临床预后中的作用[J]. *临床皮肤杂志*, 2019, 48(3): 141-144.
- [16] 高丽, 郁雷, 李春明, 等. 沉默 KPNA2 的表达对舌鳞癌细胞 CAL-27 迁移侵袭能力的影响[J]. *现代口腔医学杂志*, 2017, 31(4): 198-201.
- [17] 董文刚, 刘锐, 王飞, 等. KPNA2 表达载体的构建及其对骨肉瘤细胞生长的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(17): 2988-2991.
- [18] Lin F, Gao L, Su Z, et al. Knockdown of KPNA2 inhibits autophagy in oral squamous cell carcinoma cell lines by blocking p53 nuclear translocation[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(1): 179-194.
- [19] Huang JX, Wu YC, Cheng YY, et al. IRF1 Negatively Regulates Oncogenic KPNA2 Expression Under Growth Stimulation and Hypoxia in Lung Cancer Cells[J]. *Oncol Targets Ther*, 2019, 12: 11475-11486.

收稿日期: 2020-07-17; 修回日期: 2020-07-28