

[30] Sorbara MT, Girardin SE. Mitochondrial ROS fuel the inflammasome[J]. Cell Res, 2011,21(4):558-560.

[31] Bae JY, Lee SW, Shin YH, et al. P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome activation in head and neck cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(30):48972-48982.

[32] Malinczak CA, Schuler CF, Duran AJ, et al. NLRP3-inflammasome inhibition during respiratory virus infection abrogates lung immunopathology and long-term airway disease development[J]. Viruses, 2021,13(4):692.

[33] Cornelius DC, Travis OK, Tramel RW, et al. NLRP3 inflammasome inhibition attenuates sepsis-induced platelet activation and prevents multi-organ injury in cecal-ligation puncture[J]. PLoS One, 2020, 15(6):e0234039.

[34] Wang S, Zhao J, Wang H, et al. Blockage of P2X7 attenuates acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. Int Immunopharmacol, 2015,27(1):38-45.

[35] Zhang L, Xu C, Chen X, et al. SOCS-1 suppresses inflammation through inhibition of NALP3 inflammasome formation in smoke inhalation-induced acute lung injury[J]. Inflammation, 2018,41(4):1557-1567.

[收稿日期 2021-10-16][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式
董 珏,蒋玉洁,黄 霞,等. NLRP3 炎性小体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):362-365.

新进展综述

活性氧影响精子超微结构的研究进展

张喜艳, 阎一鑫, 秦红平, 宋 诚(综述), 王 玲(审校)

基金项目: 军队后勤卫生计生生专项科研课题基金项目(编号:20JSZ09)

作者单位: 730000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(张喜艳,宋 诚); 解放军联勤保障部队第九四〇医院生殖医学中心(阎一鑫,秦红平,王 玲)

作者简介: 张喜艳,在读硕士研究生,研究方向:生殖医学。E-mail:1055232322@qq.com

通信作者: 王 玲,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:生殖医学。E-mail:348237853@qq.com

[摘要] 活性氧(ROS)是有氧呼吸和新陈代谢的副产物,是精子发育生理、获能和功能的组成部分。当 ROS 的浓度超过抗氧化剂的缓冲能力时,就会发生氧化应激,并可能对精子超微结构、形态及功能产生负面影响。该文对 ROS 影响精子超微结构的研究现状作一综述。

[关键词] 活性氧; 精子超微结构; 研究进展

[中图分类号] R 698 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2022)04-0365-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.04.19

Research progress in the effect of reactive oxygen species on sperm ultrastructure ZHANG Xi-yan, YAN Yi-xin, QIN Hong-ping, et al. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

[Abstract] Reactive oxygen species(ROS) are by-products of aerobic respiration and metabolism, and are an integral part of sperm development physiology, capacitation and function. Oxidative stress occurs when the concentration of ROS exceeds the buffering capacity of antioxidants, and may have a negative impact on the ultrastructure, morphology and function of sperms. The research status of ROS affecting sperm ultrastructure is reviewed in this paper.

[Key words] Reactive oxygen species(ROS); Sperm ultrastructure; Research progress

成熟的精子是高度分化的单细胞,其包括头部和尾部区域。精子的头部有一个高度浓缩的细胞核,核的前三分之二部有顶体覆盖。尾部是精子的运动装置,尾部的中段包有一圈线粒体鞘,线粒体为鞭毛摆动提供能量。在《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》^[1]关于精液质量的分析评价标准

中,将精子分类为前向运动、非前向运动和不活动精子。前向运动精子百分率+非前向运动精子百分率 $\geq 1.5 \times 10^7/\text{ml}$,精液体积 $\geq 1.5 \text{ ml}$ 。精子正常形态和质量参数是临床精液分析的关键指标。活性氧(reactive oxygen species, ROS)代表广泛的分子类别,包括自由基、非自由基和氧衍生物等。ROS 损害精子形态结构包括脂质过氧化、脱氧核糖核酸(DNA)损伤增加、线粒体损伤而导致精子运动性降低、精子相关参数异常、卵母细胞与精子融合减少。形态异常精子超微结构的发生机制为男性不育的临床治疗提供可能的理论依据。本文就精子形态异常的发生机制作一综述。

1 ROS 对精子核 DNA 的影响

ROS 引起的精子核 DNA 损伤机制包括 DNA 片段化^[2]、DNA 突变^[3]、DNA 碱基的氧化^[4]和 DNA 损伤精子过早进入凋亡途径^[5]。研究显示,在不同发育阶段精子亚群中 ROS 产生水平有显著差异,发现 ROS 的产生在一部分未成熟精子中最高,而在一部分成熟精子中最低,所以在精子形成过程中从生精小管到附睾未成熟精子产生的内源性 ROS 对成熟精子的氧化损伤可能是 ROS 对精子核 DNA 损伤的重要机制之一^[6]。有研究在精子的终末分化过程中,核组蛋白被鱼精蛋白所取代,鱼精蛋白具有许多半胱氨酸残基,在附睾运输过程中被氧化,建立了一系列分子间和分子内二硫键,用于稳定核染色质结构^[7]。这种稳定性使 DNA 更能抵抗氧化应激,然而精子的保护机制也是其损伤机制的基础。研究者使用荧光探针(色霉素与精蛋白竞争精子 DNA 小沟中的结合位点)检测,结果显示精蛋白化过程受损越严重,观察到的标记越多,提出男性生殖系中的染色质保护和 DNA 损伤的易感性,即在精子形成受损的情况下观察到的有缺陷的染色质重塑,通过创造一种易受攻击的状态,构成了精子 DNA 损伤病因学的又一个原因。DNA 片段化可以通过脂质过氧化的副产物被 ROS 间接诱导,特别是丙二醛和 4-羟基壬烯醛,它们可以引入 DNA 加合物,导致 DNA 损伤^[8-9]。直接氧化损伤 DNA 碱基导致形成加合物如 8-羟基-20-脱氧鸟苷,特别是在具有功能欠佳的鱼精蛋白保护下^[10]。自由基可以引发生殖细胞的凋亡,导致 Caspase 介导的 DNA 酶促降解^[11]。细胞凋亡可确保没有缺陷的生殖细胞分化为精子,开始凋亡但未完成凋亡过程的生殖细胞将产生受损的精子。过量的 ROS 会诱导 DNA 损伤^[12],并激活精子的凋亡途径^[13]。由上述可知,精子核 DNA 易受 ROS 攻击,临床研究显示

反复性流产患者的配偶 DNA 碎片化水平明显升高^[14]。一些研究还表明,特发性男性不育症患者的精子 DNA 碎片明显多于正常的可育对照男性^[15]。氧化应激介导的 DNA 损伤在早产、先天性畸形、儿童癌症、不孕症和辅助生殖技术中具有重要指导意义。

2 ROS 对精子顶体的影响

顶体是位于精子核区域的膜结合细胞器,类似于覆盖细胞核前部的帽子^[16]。顶体反应涉及顶体内容的胞吐作用以及精子质膜与顶体外膜的融合^[17]。在顶体反应中,丙烯醛从顶体囊泡中释放出来,水解并穿透卵母细胞周围的外膜。丙烯醛的活性在此过程中起着至关重要的作用^[18-19],有研究报道氧化应激与丙烯醛活性受损有关^[20]。精子为了获得受精能力,首先需要在雌性生殖道中获能。获能的精子具有结合卵母细胞透明带并经历顶体反应的能力,顶体反应可以使精子渗透并与卵母细胞受精,并被认为是受精的决定因素,大量的 ROS 产生导致精子顶体膜的过氧化和顶体活性降低,导致精子-卵母细胞融合受损。由氧化应激所致顶体反应受损是男性不育因素之一。

3 ROS 对精子线粒体的影响

线粒体 DNA 容易受到氧化损伤及突变^[21]。ROS 是线粒体氧化磷酸化系统的副产物,这一反应可能是 ROS 损害线粒体 DNA 基础。由于线粒体 DNA 的空间接近线粒体电子传输链介导的线粒体 ROS 生成位点,缺乏保护性组蛋白及其有限的 DNA 修复机制,线粒体 DNA 更容易受到氧化损伤。此外,线粒体 DNA 的细胞改变可能会损害线粒体氧化磷酸化并促进 ROS 的产生,从而加快 DNA 突变的速度。所以,线粒体 DNA 是 ROS 诱导和攻击的第一个位点^[22]。线粒体影响精子发生过程,线粒体基因组缺陷和相关呼吸链功能障碍可能会破坏线粒体的正常分化导致精子发生缺陷^[19]。继发 ROS 的产生导致线粒体生理功能的下降^[23-24]。继而功能失调的线粒体中 ROS 的产生显著增加形成自我破坏循环。线粒体膜电位是通过在线粒体复合物 I、III 和 I、IV 耦合电子转移过程中通过质子梯度产生的,是促进复合物 V 构象变化的关键点,从而导致了腺嘌呤核苷三磷酸的产生^[25]。实验显示,主要的线粒体膜蛋白的表达降低与线粒体膜去极化和 ROS 的产生增加有关,线粒体产生 ROS 水平升高与主要的线粒体膜蛋白表达降低有关,并且可能通过降低线粒体膜电位水平和脂质过氧化作用调节精子活力^[26]。线粒体内膜中打开钙依赖性孔,钙超载引起的线粒体通透性

转变尤其会导致体细胞中 ROS 产生增加和线粒体膜电位耗散,ROS 产生增加与 DNA 片段化有关^[27]。由于脂质过氧化作用而产生的亲电子醛(例如 4-羟基壬烯醛和丙烯醛)靶向人类精子的线粒体,并以剂量和时间依赖性方式刺激线粒体超氧化物的产生。研究表明 4-羟基壬烯醛激活线粒体电子泄漏涉及琥珀酸脱氢酶活性的破坏和固有凋亡级联的后续活化,首先是线粒体膜电位的丧失并终止于氧化 DNA 加合物的形成,DNA 链断裂和细胞死亡^[28]。父体的线粒体 DNA 通常不会传递给胚胎,父体线粒体 DNA 在合子内降解,配子进入卵母细胞,所以精子线粒体损伤会导致弱精症和男性不育。

4 ROS 对精子轴突的影响

有实验使用过氧化氢或黄嘌呤和黄嘌呤氧化酶组合治疗 Percoll 分离的精子时,精子鞭毛搏动频率会逐渐下降,直到完全停滞,从而证实精子轴突受到 ROS 的影响,并且存在有限的内源性修复机制来逆转这些损伤^[29]。精子活动力受到损伤可影响精子质量而导致男性不育。

5 ROS 对精子质膜的影响

脂质膜由大量的多不饱和脂肪酸组成^[30],二十二碳六烯酸是人类精子质膜中主要的多不饱和脂肪酸。自由基可将其双键氧化形成的共轭二烯自由基,迅速与氧气反应形成脂质过氧自由基,该自由基从其他脂质分子中提取氢原子形成脂质氢过氧化物。金属(铁盐和铜盐)或其络合物会导致脂质氢过氧化物生成烷氧基和过氧基自由基,然后这些自由基会继续在膜内进行链式反应并在整个细胞内传播损伤,脂质过氧化物分解的副产物之一是丙二醛。ROS 诱导的精子膜过氧化会降低其流动性,从而降低其尾部运动,降低精子运动能力及与卵母细胞融合的能力,导致较少的精子到达卵子进行受精。

6 结语

ROS 目前被认为是男性不育的主要原因之一。精子的生理功能需要低水平的 ROS,其水平的升高会干扰精子的功能,从而导致脂质过氧化、核 DNA 损伤和线粒体损伤等,导致男性不育。因此,早期诊断不育症是有必要的,以防止患者因长期氧化应激造成不可逆转的损失。精子形态学和精子超微结构的损伤机制,从病因学的角度解释男性不育症,为临床治疗提供了参考价值。

参考文献

[1] 世界卫生组织. 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,2011:16-20.
- [2] Dorostghoal M, Kazeminejad SR, Shahbazian N, et al. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men[J]. *Andrologia*, 2017,49(10):e12762.
- [3] Bisht S, Dada R. Oxidative stress: major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2017,9(3):420-447.
- [4] Aitken RJ. Not every sperm is sacred; a perspective on male infertility [J]. *Mol Hum Reprod*, 2018,24(6):287-298.
- [5] Li X, Zhu Y, Zhang C, et al. BDE-209 induces male reproductive toxicity via cell cycle arrest and apoptosis mediated by DNA damage response signaling pathways[J]. *Environ Pollut*, 2019,255(Pt 1):113097.
- [6] 李洋,金磊,周云. 氧化应激对男性不育症影响的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2020,18(10):1729-1734.
- [7] 陈其桂,李大文,成俊萍,等. 不同不育类型患者精液质量比较及对补救卵胞浆内单精子注射术临床结局的影响分析[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(1):35-40.
- [8] Moazamian R, Polhemus A, Connaughton H, et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2015, 21(6):502-515.
- [9] Ali R, Alblihy A, Toss MS, et al. XRCC1 deficient triple negative breast cancers are sensitive to ATR, ATM and Wee1 inhibitor either alone or in combination with olaparib[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920974201.
- [10] Middelkamp S, van Tol HTA, Spierings DCJ, et al. Sperm DNA damage causes genomic instability in early embryonic development[J]. *Sci Adv*, 2020,6(16):eaaz7602.
- [11] Khodamoradi K, Amini-Khoei H, Khosravizadeh Z, et al. Oxidative stress, inflammatory reactions and apoptosis mediated the negative effect of chronic stress induced by maternal separation on the reproductive system in male mice[J]. *Reprod Biol*, 2019,19(4):340-348.
- [12] Benkafadar N, François F, Affortit C, et al. ROS-induced activation of DNA damage responses drives senescence-like state in postmitotic cochlear cells: implication for hearing preservation[J]. *Mol Neurobiol*, 2019,56(8):5950-5969.
- [13] Lee HY, Kim HK, Hoang TH, et al. The correlation of IRE1 α oxidation with Nox4 activation in aging-associated vascular dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2020,37:101727.
- [14] Middelkamp S, van Tol HTA, Spierings DCJ, et al. Sperm DNA damage causes genomic instability in early embryonic development [J]. *Sci Adv*, 2020,6(16):eaaz7602.
- [15] Gadêlha H, Hernández-Herrera P, Montoya F, et al. Retraction of the research article: "Human sperm uses asymmetric and anisotropic flagellar controls to regulate swimming symmetry and cell steering" [J]. *Sci Adv*, 2021,7(21):eaau9116.
- [16] Pawlak-Osińska K, Kaźmierczak H, Marzec M, et al. Assessment of the state of the natural antioxidant barrier of a body in patients complaining about the presence of tinnitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018,2018:1439575.

- [17] Vázquez CMP, Costa JO, Bomfim LGS, et al. Oxidized low-density lipoprotein(Ox-LDL) and triggering receptor-expressed myeloid cell (TREM-1) levels are associated with cardiometabolic risk in non-obese, clinically healthy, and young adults[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:7306867.
- [18] Ribas-Maynou J, Yeste M. Oxidative stress in male infertility: causes, effects in assisted reproductive techniques, and protective support of antioxidants[J]. *Biology (Basel)*, 2020,9(4):77.
- [19] Zeng Z, Ren X, Yin T, et al. Multiplexed detection and the establishment of a novel high-throughput method for human germ cell quality screening based on aggregation-induced emission[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(11):6907–6923.
- [20] 刘 宇,刘凯峰. 精子线粒体功能障碍在弱精子症中的研究进展[J]. *生殖医学杂志*,2021,30(3):415–418.
- [21] Nozawa K, Zhang Q, Miyata H, et al. Knockout of serine-rich single-pass membrane protein 1(Ssmem1) causes globozoospermia and sterility in male mice? [J]. *Biol Reprod*, 2020,103(2):244–253.
- [22] 李文杰,潘伟光,刘 建,等. 活性氧与不育者精子 DNA 损伤相关性研究[J]. *现代中西医结合杂志*,2014,23(11):1160–1161,1164.
- [23] Hamilton TRDS, Siqueira AFP, de Castro LS, et al. Effect of heat stress on sperm DNA: protamine assessment in ram spermatozoa and testicle[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018,2018:5413056.
- [24] Vertika S, Singh KK, Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility—an update[J]. *Mitochondrion*, 2020,54:26–40.
- [25] Chai RR, Chen GW, Shi HJ, et al. Prohibitin involvement in the generation of mitochondrial superoxide at complex I in human sperm [J]. *J Cell Mol Med*, 2017,21(1):121–129.
- [26] Alotaibi MF, Al-Joufi F, Abou Seif HS, et al. Umbelliferone inhibits spermatogenic defects and testicular injury in lead-intoxicated rats by suppressing oxidative stress and inflammation, and improving Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020,14:4003–4019.
- [27] Wang R, Xue X, Wang Y, et al. BMI1 deficiency results in female infertility by activating p16/p19 signaling and increasing oxidative stress[J]. *Int J Biol Sci*, 2019,15(4):870–881.
- [28] Ozkosem B, Feinstein SI, Fisher AB, et al. Absence of peroxiredoxin 6 amplifies the effect of oxidant stress on mobility and SCSA/CMA3 defined chromatin quality and impairs fertilizing ability of mouse spermatozoa[J]. *Biol Reprod*, 2016,94(3):68.
- [29] Moazamian R, Polhemus A, Connaughton H, et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2015,21(6):502–515.
- [30] Hamilton TR, de Castro LS, Delgado Jde C, et al. Induced lipid peroxidation in ram sperm: semen profile, DNA fragmentation and antioxidant status[J]. *Reproduction*, 2016,151(4):379–390.

[收稿日期 2021-11-23][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

张喜艳,阎一鑫,秦红平,等. 活性氧影响精子超微结构的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(4):365–368.

新进展综述

鼠李糖乳杆菌 GG 在心血管疾病中的研究进展

韦金涛, 李泽桦(综述), 区彩文(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81871504)

作者单位: 510000 广州,南方医科大学附属珠江医院

作者简介: 韦金涛,在读博士研究生,研究方向:肠道菌群与血管钙化的研究。E-mail:wjt2766798148@163.com

通信作者: 区彩文,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:心脏补片与心肌再生的研究。E-mail:oucuiwen@smu.edu.com

[摘要] 心血管疾病负担持续加重是目前全球面临的重大健康问题。靶向肠道菌群是降低心血管疾病发病率和病死率的潜在有效策略。近年来,益生菌疗法的兴起为心血管疾病的预防和治疗提供了新思路。鼠李糖乳杆菌 GG(LGG)通过抗炎、抗氧化应激、调节肠道菌群和保护肠屏障等多种机制在心血管疾病的预防和治理中展现出巨大的潜力。该文对近年来 LGG 在心血管疾病中的研究进展作一综述。

[关键词] 鼠李糖乳杆菌 GG; 心血管疾病; 预防; 治疗

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674–3806(2022)04–0368–08

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2022.04.20