

维生素 E 在男性不育中临床应用专家共识(2014 版)

中国维生素 E 临床应用专家共识编写组

中华医学会男科学分会

【关键词】维生素 E; 男性不育; 专家共识

中图分类号: R698⁺.2 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2015.03.015

活性氧(ROS)过高是导致精子结构与功能异常的重要因素。抗氧化药物的应用在男性不育治疗中日益受到重视。维生素 E 又称生育酚,是最主要的抗氧化剂之一。我国男性不育患者众多,男科医生的诊疗水平和用药习惯也存在较大差异。为引导维生素 E 在男性不育治疗领域中的合理应用,中华医学会男科学分会组织部分临床专家共同编写本共识,供临床医生参考。

1 维生素 E 的简介

维生素 E 作为体内重要的脂溶性抗氧化剂,它分为生育酚(tocopherols)和生育三烯酚(tocotrienols)两类,每类又分 α 、 β 、 γ 、 δ 4 种^[1]。自然界以 α -生育酚的分布最广。维生素 E 通过口服进入体内后,约 20%~40%的 α -生育酚可被小肠吸收,过量的 α -生育酚被转化为 2,5,7,8-四甲基-2-羧基-6-羟基苯并氢化吡喃(α -CEHC)并通过尿液分泌排泄,其他生育酚如 γ 和 δ -生育酚则几乎全部降解,并以相应的 CEHC 分泌到尿液中排出^[2]。天然维生素 E 含 α 、 β 、 γ 、 δ -生育酚和生育三烯酚,均为 RRR-型(D-型),即天然维生素 E 包括 RRR- α 、 β 、 γ 、 δ -生育酚和生育三烯酚。合成 VE 存在 8 种旋光异构体,由 RRR-、RRS-、RSS-、RSR-、SRR-、SSR-、SRS-和 SSS- α -生育酚组成,且每种异构体占 12.5%,因此合成维生素 E 为消旋体,即 DL-型。由于肝脏中的维生素 E 受体- α -生育酚转移蛋白,对 RRR- α -生育酚有更好的亲和力与结合能力,且只有 2R 形式的(RRR、RSR、RRS、RSS)生育酚可被 α -生育酚转移蛋白鉴别出来并贮存于血浆中,因此,天然维生素 E 的生物活性高于合成维生素 E。

2 维生素 E 在男性生殖中的作用

生物体内产生的少量 ROS 在细胞生长调节、信号传递以及抗微生物防御和免疫监视方面具有重要作用。在正常人体细胞和组织中,ROS 的产生与灭活相对平衡,而 ROS 产生过多会对机体多种细胞与组织产生毒害作用。睾丸和附睾旺盛的生理代谢会产生大量的 ROS,不成熟的精子及精液中白细胞会加剧 ROS 的产生。

生殖细胞及精子膜上含有丰富的多聚不饱和脂肪酸,对氧化应激敏感,抗氧化能力低。过多的 ROS 可以直接氧化损伤生殖细胞及精子,引起精子结构与功能改变,影响精液质量。研究还发现 ROS 破坏精子 DNA 的完整性,干扰精卵融合,造成男性不育。

维生素 E 作为脂溶性抗氧化剂和自由基清除剂,主要对抗生物膜上脂质过氧化所产生的自由基,保护生物膜的结构和功能。维生素 E 生理作用包括抗炎、维持正常免疫功能和抑制细胞增殖等作用,并可通过其他抗氧化剂如维生素 C、谷胱甘肽及微量元素硒(Se)的协同作用,增强其清除和防御 ROS 的过氧化损伤作用。现已证实维生素 E 是生育过程中一个必需营养成分,也是生殖系统最基本的抗氧化物质。维生素 E 通过终止生物膜和膜蛋白的脂质过氧化反应链发挥作用^[3],体外实验证明维生素 E 可有效地清除 O_2^- 和 OH^- ,被认为是针对 ROS 和脂质过氧化的一种主要的膜保护物质。

动物研究发现补充维生素 E 可以提高雄性动物的精液质量。在冷冻保护剂中添加维生素 E 对冻融后绵羊及牛精子结构和运动特性具有保护作用。

用^[4-8]。Mohammadi 等^[4]研究发现,维生素 E 治疗可以显著改善精子质量,尤其是在精子活力、数量和形态方面;范丽君等^[5]研究认为,维生素 E 对氯化镉所致河蟹精子 DNA 损伤有保护作用。

3 维生素 E 在男性不育中的临床应用

男性不育症是指由于精子的产生、成熟、运输或射精能力缺陷等所引起不能生育的总称。对男性生育有影响的因素包括基因的异常,化学物质或重金属的接触史,嗜烟酒或吸毒,精索静脉曲张,生殖激素水平紊乱,感染,生殖道发育异常,癌症,长期服用影响精子质量和数量的药物,以及肥胖、甲状腺疾病、肝病和糖尿病等全身情况都会对男性的生育功能造成影响。男性不育症本身并非一种独立的疾病,而是可由几种因素引起的一种结果,其中精子功能异常相关的少弱畸精子症约占 60%^[9]。

许多研究发现,补充维生素 E 可以提高男性精子的浓度、活力及形态正常精子百分率,从而提高自然怀孕率^[10-12]。另外,韩鹏等^[13]研究发现,在精液冷冻保护液中添加一定浓度的维生素 E 可以减少精子冻融过程中产生的过量 ROS,减轻 ROS 对精子质膜的氧化应激性损伤,从而提高冻融后的精子活力;Schmid 等^[14]研究发现,摄入较多的维生素 E 可以明显减少精子 DNA 损伤,尤其老年男性摄入足够的抗氧化剂及微量元素可以保护因年龄因素导致的精子细胞 DNA 损伤。ROS 对于精子的损伤造成男性不育早已有许多研究报道^[15-17]。

3.1 少弱精子症 少弱精子症是男性不育治疗中一个相对棘手的难题。在自然条件下,精子所具有的良好运动能力是其完成与卵子结合的首要条件。各种导致精子活力低下的因素均可能导致不育。临床上多项研究发现在联合使用维生素 E 时能够提高精子活动力^[10-12,18-20],增加精子浓度^[10-12,18-19],并且增加女方受孕的概率^[12,18-20]。

3.2 畸形精子症 过氧化物或 ROS 常常是导致精子畸形的直接损伤因子,因此大多数畸形精子症患者可使用维生素 E 进行抗氧化治疗。动物试验表明,无论是年轻或年老的小鼠,服用维生素 E 都能显著减少畸形精子的比率^[4];有研究发现硒与维生素 E 联合使用时可以减少患者畸形精子的比率^[18];同时也有研究发现,畸形精子比率高的患者维生素 E 摄入量显著低于畸形精子比率低的患者^[11]。

3.3 精子 DNA 损伤 精子 DNA 完整性是准确传递遗传信息的基础,精子染色质或 DNA 的任何损伤都可以导致男性不育,特别是当精子 DNA 损伤大于

30% 时,生育能力将明显降低^[21]。有研究表明精子 DNA 受损在不明原因不育患者中的比率较高^[22-24]。研究表明,精子 DNA 完整性是优于常规精液分析的独立参数,与辅助生殖技术结局有很高的相关性^[25]。精子 DNA 碎片的产生可能与精子的自然代谢和凋亡过程有关,或环境应激、基因突变、染色体畸变有关,也可能与外界环境污染加重、接触放射线或高温等有关,其中大部分的作用机制是 ROS 对精子的损害。有研究表明,与安慰剂比较,口服维生素 E 和维生素 C 能够显著减少男性不育患者精子 DNA 的损伤^[26]。有些研究表明,各种抗氧化剂的使用能够减少精子 DNA 的损伤^[27]。同时也有研究发现,精子 DNA 损伤严重的患者使用抗氧化剂后 ICSI 的成功率要显著高于安慰剂组^[28]。

3.4 精索静脉曲张造成的不育 精索静脉曲张可导致男性不育,多见于青年男性。精索静脉曲张病例伴发精液质量改变者高达 54.8%,主要表现为精子数量减少、活力下降和畸形精子的增多^[29]。近年来研究发现,不管是瓣膜功能不全造成精索静脉曲张扩张、局部淤血、肿胀、缺氧,还是肾及肾上腺代谢产物的返流,以及阴囊内温度的变化,都会造成生精环境中氧化与抗氧化失衡,是精索静脉曲张引起男性不育主要的病理生理改变。研究证实,维生素 E 对精索静脉曲张造成 ROS 增加导致的危害有确切的保护作用^[30]。

4 维生素 E 在男性不育中的使用方法

维生素 E 包括天然维生素 E 和合成维生素 E 两种。天然维生素 E 是天然植物提取精制而成,而合成维生素 E 是以三甲基氢醌等化学原料制成。天然维生素 E 的生物活性是合成维生素 E 的 3~8 倍,其抗氧化性能数十倍于合成维生素 E^[31]。

在治疗男性不育时,推荐使用药品级(含量大于 90%)天然维生素 E,建议使用剂量为每次 100 mg,每天 2~3 次,连续使用 3~6 个月左右,可根据患者的症状和精液质量调整剂量和疗程,临床上多采用联合用药。目前市场上常用的天然维生素 E 有来益®天然维生素 E 软胶囊等。

5 维生素 E 临床应用的安全性

目前临床上使用的维生素 E 剂量符合 SFDA 批准的每日摄入剂量,也远低于中国营养学会以及欧盟食品安全局规定的安全剂量上限(600~800 mg/d)。长期过量服用维生素 E 可出现恶心、呕吐、眩晕、头痛、视力模糊、皮肤皴裂、唇炎、口角炎、腹泻、乳房肿

大、乏力等症状。慎用于过敏体质、缺铁性贫血及维生素 K 缺乏所致低凝血酶原血症等患者。

6 结语

ROS 产生过多可导致精子结构与功能异常,是造成男性不育的重要因素。维生素 E 在体内可通过对抗 ROS 所导致的膜脂质过氧化损伤,保护精子的结构与功能。维生素 E 治疗男性不育安全有效,值得推广使用。

编写组成员

组长: 姜 辉(北京大学第三医院)
 副组长: 邓春华(中山大学附属第一医院)
 商学军(南京军区南京总医院)
 王 忠(上海交通大学医学院附属第九人民医院)
 组员: (按拼音排序 排名不分先后)
 董 强(四川大学附属华西医院)
 姜 涛(大连医科大学附属第一医院)
 吕伯东(浙江中医药大学附属第二医院)
 张欣宗(浙江省人类精子库)
 赵连明(北京大学第三医院)
 周辉良(福建医科大学附属第一医院)

参考文献

- [1] Traber MG, Maner D. Vitamin E: 2012 American Society for Nutrition. *Adv Nutr*, 2012, 3(3): 330-331.
- [2] Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: Function and metabolism. *FASEB J*, 1999, 13(10): 1145-1155.
- [3] Dieber-Rotheneder M, Puhl H, Waeg G, et al. Effect of oral supplementation with D-tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoproteins and resistance to oxidation. *J Lipid Res*, 1991, 32(8): 1325-1332.
- [4] Mohammadi S, Jalali M, Nikraves MR, et al. Effects of Vitamin-E treatment on CatSper genes expression and sperm quality in the testis of the aging mouse. *Iran J Reprod Med*, 2013, 11(12): 989-998.
- [5] 范丽君, 曲 迪, 贾林芝, 等. 三种抗氧化剂对氯化镉所致河蟹精子 DNA 损伤的保护作用. *水产学报*, 2007, 31(5): 561-567.
- [6] Silva SV, Soares AT, Batista AM, et al. Vitamin E (Trolox) addition to Tris-egg yolk extender preserves ram spermatozoon structure and kinematics after cryopreservation. *Anim Reprod Sci*, 2013, 137(1-2): 37-44.
- [7] Almbro M, Dowling DK, Simmons LW. Effects of vitamin E and beta-carotene on sperm competitiveness. *Ecol Lett*, 2011, 14(9): 891-895.
- [8] Hu JH, Zhao XL, Tian WQ, et al. Effects of vitamin E supplementation in the extender on frozen-thawed bovine semen preservation. *Animal*, 2011, 5(1): 107-112.
- [9] Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, et al. The association of folate zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in health non-smoking men. *Hum Reprod*, 2008, 23(5): 1014-1022.
- [10] Arcaniolo D, Favilla V, Tiscione D, et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? *Arch Ital Urol Androl*, 2014, 86(3): 164-170.
- [11] Nadjarzadeh A, Mehrsai A, Mostafavi E, et al. The association

- between dietary antioxidant intake and semen quality in infertile men. *Med J Islam Repub Iran*, 2013, 27(4): 204-209.
- [12] 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). *中华男科学杂志*, 2012, 18(5): 428-431.
- [13] 韩 鹏, 王尚乾, 唐 敏, 等. 维生素 E 对人精子冻融氧化应激损伤的保护作用. *中华男科学杂志*, 2014, 20(2): 147-151.
- [14] Schmid TE, Eskenazi B, Marchetti F, et al. Micronutrients intake is associated with improved sperm DNA quality in older men. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1130-1137.
- [15] Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J Androl*, 1995, 16(6): 464-468.
- [16] D'Agata R, Vicari E, Moncada ML, et al. Generation of reactive oxygen species in subgroups of infertile men. *Int J Androl*, 1990, 13(5): 344-351.
- [17] Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al. Relationship between oxidative stress, semen characteristics, and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril*, 2000, 73(3): 459-464.
- [18] Vézina D, Mauffette F, Roberts KD, et al. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res*, 1996, 53(1-3): 65-83.
- [19] Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, et al. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*, 1997, 68(3): 519-524.
- [20] Moslemi MK, Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*, 2011, 4: 99-104.
- [21] Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(4): 331-345.
- [22] Larson KL, DeJonge C, Barnes AM, et al. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2000, 15(8): 1717-1722.
- [23] Barroso G, Morshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod*, 2000, 15(6): 1338-1344.
- [24] Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, et al. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*, 1997, 68(3): 519-524.
- [25] Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*, 2004, 81(5): 1289-1295.
- [26] Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl*, 2005, 26(3): 349-353.
- [27] Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod*, 2005, 20(4): 1006-1012.
- [28] Tremellen K, Miari G, Froiland D, et al. A randomized control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007, 47(3): 216-221.
- [29] Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and varicocele in patients with infertility. *Urology*, 2008, 71(1): 104-109.
- [30] Cam K, Simsek F, Yuksel M, et al. The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl*, 2004, 27(4): 228-233.
- [31] Burton GW, Traber MG, Acuff RV, et al. Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(4): 669-684.

(收稿日期: 2015-01-28; 接受日期: 2015-02-10)

(本文编辑: 潘连军)