

DOI: 10.13376/j.cbls/2023156

文章编号: 1004-0374(2023)11-1434-08

男性精浆代谢组学的研究现况与进展

吴雅茹, 张 洁*

(厦门大学公共卫生学院, 分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 厦门 361102)

摘要: 男性精子质量下降是全球范围内的重大公共卫生问题。然而, 相关疾病的精准诊断十分困难, 致病机制尚未完全阐明。精浆是男性生殖领域研究的理想样本, 精浆代谢组学在探索男性生殖领域生物标志物及分子机理方面具有广阔的应用前景。本文综述了 2011 年至 2022 年典型的精浆代谢组学研究, 介绍了核磁共振、气相色谱-质谱联用、液相色谱-质谱联用和拉曼光谱的技术特点及应用现状。同时, 本综述从精浆代谢组学方法、精浆代谢标志物及其涉及的代谢通路等多角度出发, 总结男性生殖系统疾病和环境暴露等因素导致的精浆代谢改变, 以及主要涉及的通路, 包括能量代谢、脂质代谢、氨基酸代谢和类固醇代谢等。最后, 分析了精浆代谢组的研究难点, 并展望了其未来的发展趋势。

关键词: 代谢组; 精浆; 男性生殖; 精子质量

中图分类号: Q492; R698+.2 **文献标志码:** A

Current status and progress of male seminal plasma metabolomics research

WU Ya-Ru, ZHANG Jie*

(State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics,
School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Male sperm quality decline is a major public health problem worldwide. However, accurate diagnosis of the associated diseases is still challenging, and the pathogenesis remains unclear. Seminal plasma is an ideal sample for male reproduction research, and seminal plasma metabolomics has promising applications in investigating potential biomarkers and molecular mechanisms of male reproduction. In this article, we review typical semen metabolomics studies from 2011 to 2022, and introduce the technical characteristics and application status of nuclear magnetic resonance, gas chromatography-mass spectrometry, liquid chromatography-mass spectrometry, and Raman spectroscopy. Additionally, we summarize the alterations in seminal plasma metabolism attributed to male reproductive disorders and environmental exposures from multiple perspectives, including seminal plasma metabolomic methods, seminal plasma metabolic markers and their involved metabolic pathways, which mainly include energy metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism and steroid metabolism. Finally, we analyze the research difficulties of semen metabolomics in the field of male reproduction and propose future development trends.

Key words: metabolomics; seminal plasma; male reproduction; sperm quality

不孕不育影响全世界约 1.87 亿育龄夫妇, 患病率为 15%, 男性因素约占 50%^[1]。男性不育的原因包括遗传因素、生活方式和环境暴露等, 主要表现为精子质量下降^[2]。目前, 男性不育症的诊断主要依赖精液质量分析, 但特发性不育症(约占患病人数的 30%~40%)无法通过常规精液分析、体格检

查和实验室检查进行准确鉴定^[3], 早期诊断或干预面临巨大挑战^[4]。

收稿日期: 2023-05-05; 修回日期: 2023-06-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(22076157)

*通信作者: E-mail: jie.zhang@xmu.edu.cn

精浆是精液的重要组成部分, 由前列腺液、精囊液、附睾液和尿道球腺分泌液组成, 是精子储存的外环境, 影响精子的活力和精子获能过程, 并通过与女性生殖系统的相互作用影响正常的受精过程^[5-6], 因此被认为是男性生殖领域研究的理想生物样本^[7]。随着高通量技术的发展, 系统生物学的多层次组学技术(基因组、表观基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等)成为探究不育症标志物和发病机制的有力工具^[8]。

在各类组学技术中, 代谢组与生物表型关联最为紧密, 主要研究小于 1000 Da 的内源性代谢物^[9], 通过分析机体、组织或细胞受到刺激或扰动后的代谢差异^[10], 揭示生物系统代谢机制的变化^[11]。精浆富含小分子活性代谢物, 为受精过程提供营养物质, 精浆分子改变可以反映或影响精子和整个生殖系统的状态, 最终影响男性生育能力^[12]。精浆样本不需要繁琐的预处理, 缩短了临床样本的检测时间, 降低了人员操作偏倚, 十分适用于临床转化。通过精浆代谢组学全面分析精浆小分子代谢物, 如营养物质(氨基酸、碳水化合物和脂质等)、激素、核苷酸等, 可全面解析其与男性生殖健康指标的关联。表 1 总结了近十年典型的男性生殖健康领域的精浆代谢组学研究成果, 如精子质量或生殖力的评估、男性不育疾病的诊断与机制研究、辅助生殖效果评价等。

1 精浆代谢组学技术

精浆代谢组研究中常用的分离技术包括高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)、气相色谱(gas chromatography, GC)和毛细管电泳(capillary electrophoresis, CE), 检测技术包括质谱(mass spectrometry, MS)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和拉曼光谱(Raman spectroscopy)。色谱质谱联用技术具有最高的检测灵敏度和特异性, 而 NMR 具有重现性好和定量准确的特点, 因此成为最常用的精浆代谢组研究技术(表 1)^[7, 12-33]。气相色谱质谱联用(GC-MS)在分析氨基酸、葡萄糖、核酸等小分子代谢物时表现出较大的优势, 而液相色谱质谱联用(LC-MS)对生物大分子(如胆碱)和脂质(如磷脂)具有高灵敏度, 无需复杂的样品制备过程。然而, 质谱只能检测离子化的物质, 无法分析难电离的代谢物。相较于质谱方法, NMR 可以对一些不易电离的醇类或糖类代谢物进行准确的定量。然而, NMR 仪器检测的灵敏度较低并且无

法进行代谢物的靶向分析, 这限制了 NMR 的应用(表 2)。因此, 需要综合色谱质谱联用技术和其他技术手段的检测结果以便全面地获取精浆代谢谱信息。

根据研究方法, 代谢组学分为靶向和非靶向代谢组学。靶向代谢组学方法旨在鉴定和定量已知代谢物, 而非靶向代谢组学方法侧重于检测尽可能多的代谢物, 兼顾已知和未知代谢物的丰度变化。由于精浆代谢组信息相对较少, 因此, 通常使用非靶向代谢组学方法的代谢物差异分析揭示可能的致病机制和潜在靶标。

1.1 核磁共振光谱

NMR 是最早应用于代谢组学研究的技术, 可对样本进行无偏、无损检测, 具有制备简单、重现性好、定量准确等优点。相较于 MS, NMR 可以对不易电离的代谢物(如醇类或糖类等)进行定量分析。然而, NMR 的检测范围较窄, 分辨率较低, 化合物的定性或定量存在偏倚。更重要的是, NMR 灵敏度较低, 无法满足生物样本的痕量分析或代谢物靶向分析的需求, 而且受积分时间的限制, 单次分析只能检测 30~60 个代谢物, 通量较低。如表 1 所示, 基于 NMR 的精浆代谢组学研究主要集中于各种氨基酸及其衍生物、脂肪酸及糖类等代谢物的检测, 用于区分不育病例与健康对照人群^[12, 18, 34]。其中, 精浆氨基酸含量的差异是研究重点, 特别是精氨酸、赖氨酸、酪氨酸等^[13-15, 18, 30, 34]。但是, 此类研究大都使用代谢物相对定量方法, 缺乏绝对定量且无法比对公共数据, 无法发挥 NMR 的全部优势, 存在一定的局限性^[35]。

1.2 色谱质谱联用技术

GC-MS 是代谢组学研究的重要手段, 主要检测有机酸和易挥发代谢物。对于难挥发代谢物, 可通过衍生化处理将其转化为适用于 GC 检测的化合物。Qiao 等^[25]通过非靶向方法筛选出 44 种特发性不育标志物, 特别是 4-氨基苯乙酸的含量与精子浓度正相关。但是, GC 的检测范围较窄, 只能检测精浆中富含氨基酸或脂肪酸类等特定的代谢物。同时, 衍生化过程可能降低代谢物回收率和增加样本的分析时间。另外, 衍生化方法的差异也为标准化数据库的建立带来了挑战。

LC-MS 是精浆代谢组学研究的主要技术手段, 可基于目标代谢物类别(极性、非极性等)选择适当的分离方法(正相、反相)和扫描模式(正离子、负离子等)。代谢物的提取方法比较多样, 根据研

表1 精浆代谢组学在男性生殖领域的应用

实验对象	技术	类型	主要发现	参考文献
特发性不育症(n=65); 少精症(n=60); 健康对照(n=60)	¹ H-NMR	非靶向	丙氨酸、柠檬酸盐、甘油磷酸胆碱、酪氨酸和苯丙氨酸可作为筛查男性不育的生物标志物	[12]
特发性男性不育症(n=17); 少精症(n=20); 弱精症(n=20); 畸精症(n=20); 无精子症(n=20); 健康对照(n=6)	¹ H-NMR	非靶向	特发性不育症患者与其他不育症男性的赖氨酸、精氨酸、酪氨酸、柠檬酸盐、脯氨酸和果糖存在差异	[13]
弱精症(n=33); 健康对照(n=30)	¹ H-NMR	非靶向	鉴定出19种代谢产物, 其中最重要的是, 弱精症患者精浆中5 α -胆固醇和7- α -胆固醇等氧化甾醇的升高表明氧化应激在弱精症机制中的重要作用	[14]
特发性少精症(n=31); 健康对照(n=28)	¹ H-NMR	非靶向	特发性少精症患者乳酸、柠檬酸、赖氨酸、精氨酸、缬氨酸、谷氨酰胺、肌酐、 α -酮戊二酸、精胺、腐胺水平降低, 而酪氨酸水平上升	[15]
精索静脉曲张的不育男性(n=35); 精索静脉曲张的可育男性(n=21); 没有精索静脉曲张的可育男性(n=24)	¹ H-NMR	非靶向	鉴定了19种重要的代谢物: 癸酸酯、2-羟基-3-甲基戊酸酯、亮氨酸、缬氨酸、3-羟基丁酸酯、乳酸盐、丙氨酸、4-氨基丁酸酯、异亮氨酸、柠檬酸盐、甲醇、葡萄糖、糖苷、甘油-3-磷酸胆碱、N-乙酰酪氨酸、谷氨酰胺、酪氨酸、精氨酸和尿素	[16]
畸精症(n=14); 健康对照(n=15)	¹ H-NMR	非靶向	发现畸精症患者18种代谢物失调, 主要是参与三羧酸循环的代谢物的失调	[17]
少精症(n=18); 健康对照(n=29)	¹ H-NMR	非靶向	少精症患者果糖、肌醇、天冬氨酸和胆碱含量与健康对照组相比有显著差异	[18]
31名健康男性长期(4-7 d)和短期禁欲(2 h)	¹ H-NMR	非靶向	短期禁欲男性精浆中丙酮酸和牛磺酸的含量在精子活力中起着关键的作用	[19]
弱精症患者(n=13); 健康对照(n=13)	Raman	非靶向	弱精症患者与正常男性的精浆代谢物存在差异	[20]
特发性不育症(n=19); 健康对照(n=15)	Raman	非靶向	特发性不育症患者氧化应激相关的标志物失调	[21]
肾阳虚综合征不育症(n=18); 健康对照(n=18)	LC-MS	非靶向	与芳香族氨基酸生物合成和代谢、三羧酸循环和鞘脂代谢相关的7种代谢物变化可能在肾阳虚综合征不育患者中发挥重要作用	[22]
弱精症患者(n=30); 健康对照(n=30)	GC-MS	非靶向	弱精症患者的油酸、棕榈酸和缬氨酸含量较高	[23]
无精子症患者(n=20); 健康对照(n=10)	GC-MS	非靶向	36种代谢物含量存在显著差异	[24]
特发性不育症(n=80); 健康对照(n=80)	GC-MS	非靶向	44种代谢物存在差异, 特别是4-氨基苯乙酸含量与精子浓度正相关	[25]
健康男性(n=660)	LC-MS	非靶向	棕榈酰肉碱、酰基肉碱、油酸和L-乙酰肉碱水平与尿邻苯二甲酸酯水平存在显著负相关, 并通过中介分析验证了其中存在的潜在中介关联	[26]
健康男性(n=20)	LC-MS	靶向	精浆代谢物与精子浓度和形态密切相关	[27]
弱精症患者(n=30); 健康对照(n=33)	LC-MS	靶向	弱精症组结果显示花生四烯酸代谢存在显著紊乱	[28]
健康男性(n=98)	LC-MS	非靶向	二十碳四烯酸酯、肉碱和二十二碳六烯酸可能影响二甲肿酸与精子浓度之间的负相关, 而二十碳四烯酸酯、肉碱、二十二碳六烯酸、前列腺素B ₂ 和生育三烯酚是全氟己烷磺酸盐与精子浓度之间正相关的可能介质	[29]
弱精症患者(n=87); 健康对照(n=73)	LC-MS	靶向	弱精症患者精浆代谢组结果显示与能量代谢相关的柠檬酸、苹果酸、琥珀酸和丙酮酸的含量降低, 而乳酸水平升高	[30]
各种原因不育症(n=140); 健康对照(n=80)	LC-MS	非靶向	17种代谢物与精子参数显著相关, 参与14种代谢途径, 在能量产生、抗氧化、激素调节和精子膜等方面发挥重要作用	[31]
少精症患者(n=20); 健康对照(n=20)	LC-MS	靶向	酰基肉碱、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、氨基酸和生物胺含量显著减少	[32]

表1 精浆代谢组学在男性生殖领域的应用(续表)

实验对象	技术	类型	主要发现	参考文献
健康男性(n=551); 少精症患者(n=48); 健康对照(n=48)	LC-MS	非靶向	22种精浆代谢物可以作为精浆锌硒元素的暴露标志物, 棕榈酰肉碱、乙酰肉碱、(2E)-十六碳烯酰肉碱和癸酰肉碱与精子浓度正相关; 乙酰肉碱和棕榈酰肉碱可能作为少精症代谢生物标志物	[7]
精索静脉曲张组(n=30); 显微外科精索静脉曲张切除术组(n=30); 健康对照(n=30)	LC-MS	非靶向/ 靶向	发现8种代谢物可能有助于区分精索静脉曲张患者和健康可育男性, 可用于早期诊断或预测精索静脉曲张显微手术结果	[33]

表2 精浆代谢组常用技术优缺点比较

	NMR	LC-MS	GC-MS
优点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 检测不损伤样本, 可以用极少量样本进行反复测量。 2. 样本重复测量时, 检测结果可以高度复现。 3. 样本前处理步骤简单, 耗时较短。 4. 可以检测醇类等不宜电离的代谢物。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 根据研究目的可分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学。根据所研究代谢物的性质, 使用不同的分离体系, 检测覆盖面广。 2. 基于多反应检测扫描 (multi reaction monitoring, MRM) 模式的靶向代谢组学检测的定性定量效果最好, 检测的灵敏度特异度最高。 3. 基于高分辨质谱的非靶向代谢组学检测的分辨率较高, 并且一次可以实现对千余种精浆代谢物的检测。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 质谱检测的分辨率高、检测灵敏度高、定性定量效果好。 2. 特别适用于检测氨基酸、脂肪酸类代谢物
缺点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 检测的灵敏度低。 2. 扫描速度慢, 受限于积分时间, 一次分析只能检测 30-60个代谢物。 3. 分辨率较低。 		<ol style="list-style-type: none"> 1. 检测的覆盖面较小, 只能检测特定类型的代谢物。 2. 衍生化处理繁琐且多样, 数据库信息较难统一, 在临床转化方面存在困难。

究目标代谢物的极性确定提取方式，包括一般代谢物和疏水性脂质分子的提取。根据所研究代谢物的性质，可以选用不同类型的色谱柱以实现高效分离，其中反相液相色谱最为常见。根据不同的实验设计，一般分为基于高分辨质谱的非靶向代谢组学技术和基于三重四级杆质谱的靶向代谢组学技术。LC-MS已经成为代谢组学研究的绝对热点，已经用于测定精浆中各种各样的代谢物，包括各种游离肉碱、酰基肉碱、多糖、氨基酸、生物胺以及脂质^[27, 32]，未来有望在精浆代谢组学领域实现更广泛的应用^[36]。

1.3 拉曼光谱

拉曼光谱是 NMR 的良好补充，该技术对极性物质的响应不敏感，一般用于非极性代谢物的鉴定。基于拉曼光谱的精浆代谢组学技术发现，正常男性与弱精症或特发性不育男性的精浆代谢指纹谱存在明显区别^[20-21]，鉴定到的特定官能团表明氧化应激 (oxidative stress, OS) 相关代谢物^[21] 存在差异。但是由于公共数据信息的缺乏，难以对代谢物进行精准定性或定量。相较而言，基于拉曼光谱技术的精浆代谢组研究还较少，总体处于摸索阶段。

2 男性生殖健康领域的精浆代谢组学研究

男性精子质量与精子发生关键窗口期密切相关 (附睾储存、精子运动发育和精子发生)。先天遗传因素 (如先天性双侧输精管缺失、囊性纤维化基因突变、Y 染色体缺失、卡尔曼综合征和染色体异常

导致睾丸功能恶化) 和后天性因素 (男性生殖疾病，如精索静脉曲张等；环境或职业有毒化学品暴露，如重金属、内分泌干扰物暴露等；各种生活方式因素，如吸烟、饮酒等) 可能影响生精过程，从而导致精子质量异常^[2]。

由于精浆在男性生殖系统中的关键作用，利用精浆代谢组探索男性生殖疾病的潜在生物标志物和致病机制具有巨大潜力。男性生殖系统疾病高度复杂，需要联合应用多种生物标志物实现预测、诊断和病因解析。图 1 展示了疾病或环境因素干扰的精浆代谢通路，主要涉及能量代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、类固醇代谢通路。附表 3 具体展示了男性不育症的不同代谢物变化，红色表示代谢物上调，蓝色表示代谢物下调，主要涉及氨基酸和脂质代谢物及其代谢产物的改变。本文将结合表 1 汇总的精浆代谢组学研究，从不同男性生殖疾病和环境暴露因素等角度具体介绍精浆代谢组的应用现状。

2.1 精浆代谢组学应用于男性不育症诊断和机理研究

2.1.1 少精症、弱精症、畸精症与特发性不育症

少精症 (oligospermia) 指精子浓度低于 $1.5 \times 10^7/\text{mL}$ ^[37]，是男性不育中最常见的病症。基于 LC-MS 和 ¹H-NMR 的精浆代谢组学均表明，少精症男性精浆氨基酸和胆碱水平与正常男性存在显著差异^[12, 15, 18, 32]。基于 ¹H-NMR 的精浆代谢组学研究发现，少精症患者的精浆精氨酸和天冬氨酸水平降低，与精子数量

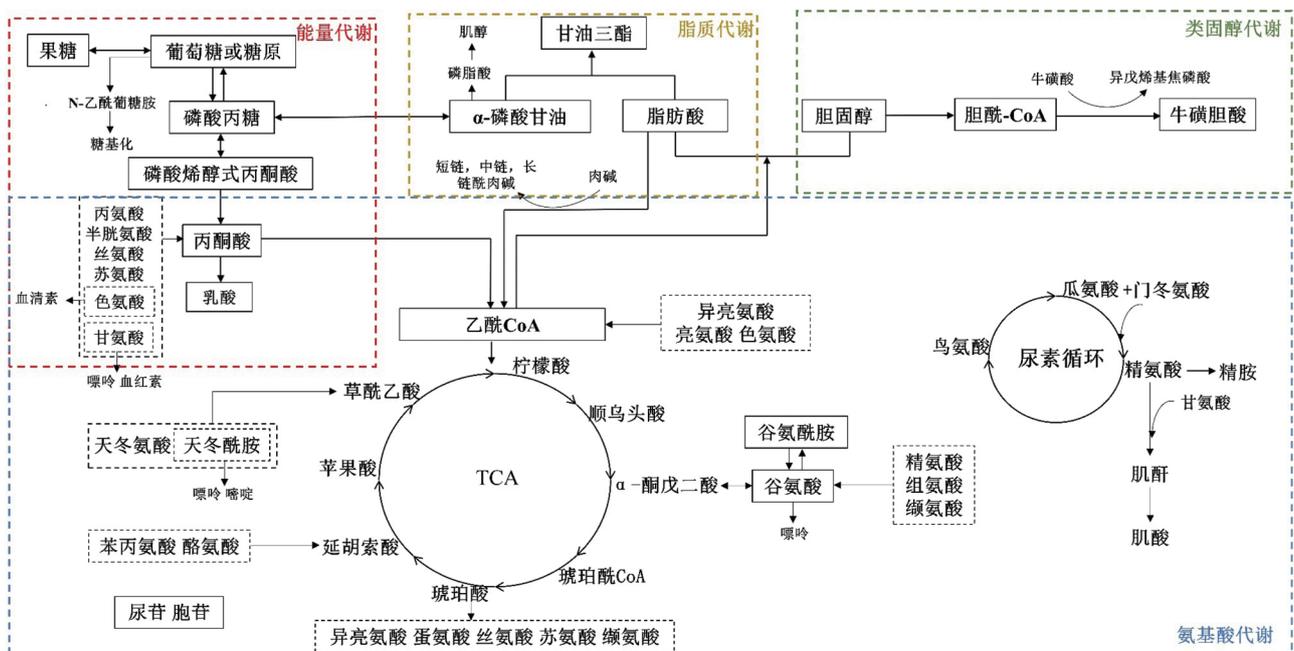


图1 男性生殖相关精浆代谢网络图

下降显著相关^[15, 18, 38]。另一项基于 LC-MS 的研究发现, 除天冬氨酸水平下降外, 少精症患者精浆中谷氨酸、蛋氨酸、色氨酸、脯氨酸和丙氨酸水平也显著降低^[32]。除了氨基酸, 胆碱代谢对精子发生也至关重要, 胆碱相关酶的缺失会导致精子功能下降, 而胆碱补充可能有益于男性生殖健康。然而, 胆碱补充的体内实验对于精子质量的积极作用存在一定的争议, 可能是未设置安慰剂对照组或者胆碱剂量等问题所致^[39], 仍需要进一步的人群研究。

弱精症 (asthenospermia) 也是男性不育的常见原因, 表现为精子活力的显著下降。基于 GC-MS 的精浆代谢组学分析表明, 弱精症患者的精浆油酸、棕榈酸和缬氨酸水平显著升高, 提示脂肪酸代谢过程异常可能影响精子活力^[23]。精子膜含有多种脂肪酸, 精浆中过高的油酸水平可能扰乱精子膜内磷脂代谢过程, 进一步导致精子活力下降^[40]。精子膜中高水平的脂肪酸 (尤其是棕榈酸和花生四烯酸)^[14, 41]也是精子质量低下的重要因素。花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 在脂质代谢中发挥重要作用, 然而 AA 对精液质量的影响仍未有定论^[42-43]。精浆靶向代谢组分析揭示了弱精症患者精浆中 AA 代谢通路的变化^[28], 发现 AA 代谢紊乱可进一步通过脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX)、细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 和环氧酶 (cyclooxygenase, COX) 代谢途径激活 P38 丝裂原活化蛋白激酶, 从而降低精子活力。除精浆脂肪酸外, 弱精症患者精浆中参与能量、嘌呤、蛋氨酸循环和支链氨基酸代谢等多种代谢途径的代谢物也发生显著改变^[14, 30]。精子运动所需的能量来自于糖酵解或三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 等有氧分解途径, 该途径被抑制会导致 ATP 生成减少、能量供应不足, 导致精子活力降低。

畸精症 (teratospermia) 是一种以精液中存在大量异常形态精子为特征的疾病, 发病机制尚不清楚^[44]。基于 ¹H-NMR 的代谢组学研究在畸精症患者精浆中发现 18 种三羧酸循环相关代谢物显著失调^[17], 表明能量代谢可能是精子形态异常的主要原因。畸精症患者精浆氨基酸水平也会发生改变, 尤其是牛磺酸显著降低, 而牛磺酸具有抗氧化作用^[45], 精子形态异常可能与活性氧过度产生或者抗氧化剂的减少有关。

特发性不育症 (idiopathic male infertility) 指常规精液分析结果在正常值范围内, 并且排除了身体和内分泌异常的不明原因男性不育。基于拉曼光谱

的代谢组学分析发现特发性不育男性和可育男性的精浆样品中氧化应激有关代谢物的表达存在差异^[21]。基于 GC-MS 的代谢组研究在特发性不育男性精浆中发现了 44 种差异表达代谢物^[25], 主要涉及氨基酸代谢和氧化应激过程, 与精子质量相关的氨基酸分解代谢增加, 抗氧化相关的代谢物减少。以上研究表明氧化应激对特发性不育的重要作用, 提示可通过相应的补充剂改善代谢状况。

2.1.2 精索静脉曲张

精索静脉曲张 (varicocele) 在不育男性中的发病率非常高, 大约 40% 的原发性不育男性和 80% 的继发性不育男性患有该疾病^[46]。精索静脉曲张患者体内的活性氧产生增加, 氧化应激水平较高^[46], 影响精液中脂质、蛋白质和核酸, 从而导致精子异常^[48]。基于 ¹H-NMR 技术的精浆代谢组分析发现 19 种重要的差异代谢物, 涉及氨基酸、脂质和能量代谢相关的改变, 主要参与氧化应激过程^[16]。另一项基于 LC-MS 的非靶向精浆代谢组学研究也表明, 精索静脉曲张患者精浆中与氨基酸、脂质和能量代谢相关的 8 种代谢物水平发生改变, 如亮氨酸水平下降可能导致抗氧化或抗炎能力下降, 导致精子异常。手术切除能够逆转精索静脉曲张异常的代谢状况, 主要表现在甘油磷脂和鞘脂水平的恢复^[33]。甘油磷脂与线粒体活性密切相关, 而鞘脂是细胞膜的重要组成部分, 参与多种信号通路转导。这两类脂质分子的恢复性上调可能是手术干预后精子形态改善的原因, 同时也证实了精浆代谢物作为精索静脉曲张标志物的可行性^[33]。

2.2 精浆代谢组学用于揭示环境暴露影响精子质量的分子机理

环境中各种有害或有益物质的暴露可以通过干扰精浆代谢过程进而显著影响精子质量。我们先前提出的 MIMA (meet-in-metabolite analysis) 分析方法适用于研究环境暴露导致不良结局的生化通路, 揭示暴露与健康之间的复杂关系^[49]。我们利用该方法首次开展了环境砷暴露与男性生殖疾病关联研究, 发现普通环境浓度的砷暴露不仅和男性不育发病率呈剂量效应关系, 而且与一系列疾病代谢标志物 (酯酰肉碱、天冬氨酸、雌二醇代谢物和尿核苷等) 显著相关^[50], 这为利用精浆代谢组学探究环境暴露导致精子质量下降的分子机理奠定了基础。我们首次分析了内分泌干扰物邻苯二甲酸酯、全氟化合物和多种金属非金属元素的内暴露水平、精浆代谢组及精子质量参数之间的复杂关联^[7, 26, 29]。研究结果表

明, 精浆代谢物是研究环境暴露和精子质量关联的理想研究对象^[7]; 内分泌干扰物邻苯二甲酸酯可以通过影响多不饱和脂肪酸、酰基肉碱和氨基酸含量进而影响精子质量^[26, 29], 而环境锌、硒通过影响酰基肉碱的含量增加精子浓度^[7], 无机砷通过影响脂肪酸和肉碱代谢降低精子浓度^[29]。

3 结论与展望

近年来的精浆代谢组研究表明, 精浆碳水化合物、氨基酸、脂质和肉碱的代谢异常可能是男性生殖系统疾病和环境暴露生殖毒理学的主要作用通路。但是, 该领域的研究仍然面临着巨大的挑战。代谢组学数据的生物学解释高度依赖已发现的分子通路背景知识, 但是目前精浆分子的生理作用还不完全阐明, 因此仍然无法通过代谢组学技术全面、深入解析精浆代谢物发挥生理作用的具体分子通路。另外, 精子发生的关键窗口期敏感且复杂, 个体之间存在巨大差异, 个体代谢组也存在时空差异, 导致很难获得单一的、特异的代谢标志物, 因此采用标志物组合是显著增强疾病预测能力的可行方法^[51]。最后, 亟需有效整合多层次精浆组学数据(包括转录组学、蛋白质组学和脂质组学等)开展生殖相关疾病的深层次的机制研究, 为临床上实施干预措施改善男性精液质量提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, et al. A schematic overview of the current status of male infertility practice. *World J Mens Health*, 2020, 38: 308-22
- [2] Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*, 2021, 397: 319-33
- [3] Bracke A, Peeters K, Punjabi U, et al. A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36: 327-39
- [4] Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*, 2015, 150: R159-74
- [5] Schjenken JE, Robertson SA. Seminal fluid signalling in the female reproductive tract: implications for reproductive success and offspring health. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 868: 127-58
- [6] Robertson SA, Sharkey DJ. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil Steril*, 2016, 106: 511-9
- [7] Xu S, Wu Y, Chen Y, et al. Environmental metal exposure, seminal plasma metabolome and semen quality: evidence from Chinese reproductive-aged men. *Sci Total Environ*, 2022, 838: 155860
- [8] Carrell DT, Aston KI, Oliva R, et al. The "omics" of human male infertility: integrating big data in a systems biology approach. *Cell Tissue Res*, 2016, 363: 295-312
- [9] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 1999, 29: 1181-9
- [10] Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: D608-17
- [11] Wishart DS. Metabolomics for Investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1819-75
- [12] Gupta A, Mahdi AA, Ahmad MK, et al. ¹H NMR spectroscopic studies on human seminal plasma: a probative discriminant function analysis classification model. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 54: 106-13
- [13] Jayaraman V, Ghosh S, Sengupta A, et al. Identification of biochemical differences between different forms of male infertility by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31: 1195-204
- [14] Zhang X, Diao R, Zhu X, et al. Metabolic characterization of asthenozoospermia using nontargeted seminal plasma metabolomics. *Clin Chim Acta*, 2015, 450: 254-61
- [15] Mumcu A, Karaer A, Dogan B, et al. Metabolomics analysis of seminal plasma in patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia using high-resolution NMR spectroscopy. *Andrology*, 2020, 8: 450-6
- [16] Neto FTL, Marques RA, De Freitas Cavalcanti Filho A, et al. ¹H NMR-based metabonomics for infertility diagnosis in men with varicocele. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37: 2233-47
- [17] Mehrparvar B, Chashmian S, Nobakht F, et al. Metabolic profiling of seminal plasma from teratozoospermia patients. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 178: 112903
- [18] Murgia F, Corda V, Serrenti M, et al. Seminal fluid metabolomic markers of oligozoospermic infertility in humans. *Metabolites*, 2020, 10: 64
- [19] Alipour H, Duus RK, Wimmer R, et al. Seminal plasma metabolomics profiles following long (4-7 days) and short (2 h) sexual abstinence periods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 264: 178-83
- [20] Gilany K, Moazeni-Pourasil RS, Jafarzadeh N, et al. Metabolomics fingerprinting of the human seminal plasma of asthenozoospermic patients. *Mol Reprod Dev*, 2014, 81: 84-6
- [21] Jafarzadeh N, Mani-Varnosfaderani A, Minai-Tehrani A, et al. Metabolomics fingerprinting of seminal plasma from unexplained infertile men: a need for novel diagnostic biomarkers. *Mol Reprod Dev*, 2015, 82: 150
- [22] Chen X, Hu C, Dai J, et al. Metabolomics analysis of seminal plasma in infertile males with kidney-yang deficiency: a preliminary study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 892930
- [23] Tang B, Shang X, Qi H, et al. Metabonomic analysis of fatty acids in seminal plasma between healthy and asthenozoospermic men based on gas chromatography mass spectrometry. *Andrologia*, 2017, 49: e12744

- [24] Gilany K, Mani-Varnosfaderani A, Minai-Tehrani A, et al. Untargeted metabolomic profiling of seminal plasma in nonobstructive azoospermia men: a noninvasive detection of spermatogenesis. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31: e3931
- [25] Qiao S, Wu W, Chen M, et al. Seminal plasma metabolomics approach for the diagnosis of unexplained male infertility. *PLoS One*, 2017, 12: e0181115
- [26] Wang YX, Wu Y, Chen HG, et al. Seminal plasma metabolome in relation to semen quality and urinary phthalate metabolites among Chinese adult men. *Environ Int*, 2019, 129: 354-63
- [27] Engel KM, Baumann S, Rolle-Kampczyk U, et al. Metabolomic profiling reveals correlations between spermogram parameters and the metabolites present in human spermatozoa and seminal plasma. *PLoS One*, 2019, 14: e0211679
- [28] Yu L, Yang X, Ma B, et al. Abnormal arachidonic acid metabolic network may reduce sperm motility via P38 MAPK. *Open Biol*, 2019, 9: 180091
- [29] Huang Q, Liu L, Wu Y, et al. Seminal plasma metabolites mediate the associations of multiple environmental pollutants with semen quality in Chinese men. *Environ Int*, 2019, 132: 105066
- [30] Chen L, Wen C W, Deng M J, et al. Metabolic and transcriptional changes in seminal plasma of asthenozoospermia patients. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34: e4769
- [31] Xu YM, Lu HM, Wang Y, et al. Comprehensive metabolic profiles of seminal plasma with different forms of male infertility and their correlation with sperm parameters. *J Pharmaceut and Biomed*, 2020, 177: 112888
- [32] Boguenet M, Bocca C, Bouet PE, et al. Metabolomic signature of the seminal plasma in men with severe oligoasthenospermia. *Andrology*, 2020, 8: 1859-66
- [33] Zhang X, Deng C, Liu W, et al. Effects of varicocele and microsurgical varicocelectomy on the metabolites in semen. *Sci Rep*, 2022, 12: 5179
- [34] Falegan OS, Jarvi K, Vogel HJ, et al. Seminal plasma metabolomics reveals lysine and serine dysregulation as unique features distinguishing between prostate cancer tumors of Gleason grades 6 and 7. *Prostate*, 2021, 81: 713-20
- [35] Emwas AH, Roy R, Mckay RT, et al. Recommendations and standardization of biomarker quantification using NMR-based metabolomics with particular focus on urinary analysis. *J Proteome Res*, 2016, 15: 360-73
- [36] Nordstrom A, Want E, Northen T, et al. Multiple ionization mass spectrometry strategy used to reveal the complexity of metabolomics. *Anal Chem*, 2008, 80: 421-9
- [37] Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th edition[M]. Geneva: World Press, 2010
- [38] Raspa M, Paoletti R, Peltier M, et al. Oral D-aspartate treatment improves sperm fertility in both young and adult B6N mice. *Animals (Basel)*, 2022, 12: 1350
- [39] Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online*, 2004, 8: 376-84
- [40] Khosrowbeygi A, Zarghami N. Fatty acid composition of human spermatozoa and seminal plasma levels of oxidative stress biomarkers in subfertile males. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2007, 77: 117-21
- [41] Garcia BM, Fernandez LG, Ferrusola CO, et al. Membrane lipids of the stallion spermatozoon in relation to sperm quality and susceptibility to lipid peroxidation. *Reprod Domest Anim*, 2011, 46: 141-8
- [42] Andersen JM, Ronning PO, Herning H, et al. Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality. *Andrology*, 2016, 4: 857-65
- [43] Hong CY, Shieh CC, Wu P, et al. Effect of phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, arachidonic acid and docosahexaenoic acid on the motility of human sperm. *Int J Androl*, 1986, 9: 118-22
- [44] Huang ZQ, Wang GX, Jiang XL, et al. Systematic tracking of altered modules identifies disrupted pathways in teratozoospermia. *Genet Mol Res*, 2016, 15: gmr7514
- [45] Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am*, 2002, 29: 817-27
- [46] Chiba K, Fujisawa M. Clinical outcomes of varicocele repair in infertile men: a review. *World J Mens Health*, 2016, 34: 101-9
- [47] Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol*, 2012, 9: 678-90
- [48] Esteves SC, Hamada A, Kondray V, et al. What every gynecologist should know about male infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286: 217-29
- [49] Shen H, Zhang Y, Schramm KW. Analytical aspects of meet-in-metabolite analysis for molecular pathway reconstitution from exposure to adverse outcome. *Mol Aspects Med*, 2022, 87: 101006
- [50] Zhang J, Shen H, Xu W, et al. Urinary metabolomics revealed arsenic internal dose-related metabolic alterations: a proof-of-concept study in a Chinese male cohort. *Environ Sci Technol*, 2014, 48: 12265-74
- [51] Zhang J, Mu X, Xia Y, et al. Metabolomic analysis reveals a unique urinary pattern in normozoospermic infertile men. *J Proteome Res*, 2014, 13: 3088-99