

· 学科进展与展望 ·

男性生殖生理学研究进展

——本课题组研究成果回眸

石其贤 陈文颖 袁玉英 倪崖 李坤 陈璋辉 钟翠玲 桑国卫*

(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

[摘要] 本文阐述了本课题组在国家自然科学基金和美国洛氏基金会及国家“973”计划等基金资助下,在男性生殖生理学基础研究方面,特别是围绕受精生物学方面取得的一些重要进展。对此期间获得的主要研究成果,从内容及其意义、基金资助、获奖情况等几个方面分别进行综述。

[关键词] 男性生殖生理学,研究进展,国家自然科学基金,美国洛氏基金(Rockefeller Foundation),国家“973”计划

自上世纪中后叶至本世纪初,我国人口问题面临三大挑战:一是人口基数大,总数约 13 亿 4 千万,每年出生新生儿 1500 多万,控制人口过快增长,仍是当务之急;二是出生缺陷居高不下,每年新增缺陷婴儿达 80 万,我国出生缺陷患者总数已达 6000 万;三是不孕不育夫妇已有 1250 多万对,急于寻求医疗服务。课题组自 1986 年以来,围绕上述三大人口问题,顺应国家重大需求,以“降低人口数量,提高人口素质”为目标,在国家自然科学基金和美国洛氏基金以及国家“973”计划、浙江省自然科学基金等的资助下,开展了男性生殖生理学方面的基础研究。我们以受精这一新生命为起点,作为主要研究目标。受精标志着个体发育的伊始,包括精子获能、顶体反应、卵子激活、精卵融合等一系列复杂的步骤。它不仅涉及到生殖医学及畜牧业等诸多重大问题,而且与当今人类生育调节,不孕不育的诊断和治疗密切相关。我们的研究旨在寻找控制精卵受精过程的重要环节(精子获能、顶体反应、精卵融合等)的调控因子,试图阐明他们的信号转导通路及其作用机制,从而为临床应用奠定基础。我们的具体研究成果主要在 7 个方面,现综述如下:

1 男性避孕药棉酚的研究

本项目获卫生部(1978—1983)、省卫生厅

(1972—1986)和美国洛氏基金(RA PS 8829)资助。

1971 年,我国科学家发现棉籽中的棉酚(Gossypol)具有抗男性生育作用。棉酚系多酚类化合物,啮鼠类动物连续口服 5—12 周(12—40 mg/kg),可显著地抑制睾丸精子发生,导致大鼠、仓鼠及猴等不育,停药后抗生育作用可持续 4—6 周。临床使用结果表明:14 750 例生育男子每日口服 20 mg 棉酚,连续口服 6 个月有效率可达 98.5%(精子数量降低至 400 万/mL 以下,精子活力小于 25%),但长期服用(2 年以上)人群中约有 0.68% 的人产生低钾血症,且有 25%—28% 的人停药后生育力不可逆(相当于绝育)。棉酚在上世纪 70—80 年代中期一度成为国内外男性避孕药研究的领头羊。

自 1972—1986 年,我课题组在桑国卫研究员领导下参加了全国棉酚协作组,对棉酚抗生育作用的药效学、药理学、毒理学和代谢(与中国科学院上海药物所唐希灿研究员合作)等方面进行系统研究。我们首次报道了棉酚不仅干扰附睾精子成熟、获能和受精,而且它可抑制若干种重要的精子顶体酶类^[1-9]。1986 年,我课题组石其贤研究员应第五届国际精子学会大会主席日本东京大学教授 H Mohri 邀请,作大会特邀报告“棉酚抑制精子发生、精子活力及代谢”,受到与会者关注。翌年出版专著^[10],在纽约、伦敦、巴黎、蒙特里尔和东京同时发行。专著

* 第十一届全国人大常委会副委员长。

本文于 2010 年 6 月 25 日收到。

和论文被国内外同行引用 40 余次。

1978 年,“男性避孕药棉酚研究”获全国科技大会奖(集体奖,参加单位之一);同年获全国卫生科技大会奖(集体奖,参加单位之一)。

2 发现精胺是人精子体外获能和受精的抑制剂

本研究获国家自然科学基金(No. 38671213)、中国科学院生物科学和技术局(87-49-01)和美国洛氏基金(RF 85049-22)资助。

早在上世纪 50 年代,生殖医学工作者就发现含有精浆的精子不能与卵子受精。1958 年张明觉博士发现精浆可抑制精子获能。精子获能是受精的前提。如果采用上游法或离心法,将精子与精浆分离,精子即可与卵子受精。那么精浆中存在什么物质抑制精子获能?

我们研究发现,在人精浆中存在一种多胺类化合物抑制精子体外受精,包括精胺(Spermine)、亚精胺和腐胺。精胺存在于人及哺乳动物组织和体液中,可促进细胞的生长,也是细胞膜的稳定因子。精胺在人精浆中含量颇高(5—15 mM)。我们还发现在精子获能前精浆中精胺含量较高,而获能后明显下降。从获能前后精浆所含精胺浓度的变化以及其对顶体反应的抑制,表明精胺是一种获能抑制剂,它可随获能进程逐渐消失,以防止精子过早获能。我课题组在国际上首次报道了精胺是豚鼠^[11,12]、仓鼠^[13]及人^[14]精子体外获能的抑制剂,它对精子获能、顶体反应和受精等环节具有明显的抑制作用,并进一步阐明了该作用是通过阻断钙离子通道,抑制外钙内流,使胞内环腺苷酸(cAMP)水平降低,从而导致受精抑制^[15]。在此之前精胺在哺乳动物生殖过程中的作用尚不完全了解,特别是对精子获能和受精的作用机制更不清楚。这一发现为人类辅助生殖技术提供科学依据,而且比英国人 S Rubinstein 和 H Breitbart (1991)^[16]报道早 6 年。

1992 年,“哺乳动物受精机理研究”获浙江省科技进步奖二等奖 1 项。

3 卵丘细胞及其基质(COM)诱发精子顶体反应因子的研究

本研究获国家自然科学基金(No. 39170411)和美国洛氏基金(GA PS 9206)资助。

在体内受精期间,当获能的精子穿透卵子外周包绕的卵丘细胞及其胞外基质(COM)与卵透明带(ZP)结合时,精子被激活,其头部发生顶体反应,促

使精子穿过卵透明带,导致精卵融合即受精^[17]。虽然单独的卵丘细胞及其胞外基质不能完全诱发仓鼠精子发生顶体反应,但它可引起精子顶体发生膨胀,并能协同卵透明带促进获能精子完成顶体反应。那么在卵丘细胞及其胞外基质中存在何种因子促进精子顶体发生膨胀以及其与卵透明带之间的关系如何呢?

我们从超排卵的中国仓鼠卵丘细胞及其胞外基质中分离到较高浓度的孕酮(P_4 , 1.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、透明质酸(HA)和肝素(HE),它们均可显著地激发中国仓鼠精子发生顶体反应和提高受精率。如果两者合并($P_4 + \text{HA}$)应用,则具有协同或加强作用^[18]。因此中国仓鼠的卵丘细胞及其胞外基质中存在多种诱发精子顶体反应的因子。随后,我们与英国 ERS Roldan 博士合作,进一步证明孕酮与卵透明带不仅可分别诱发获能小鼠精子顶体反应,而且两者存在着一定的顺序关系,即当精子首先接触孕酮,然后结合可溶性卵透明带蛋白($P_4 \rightarrow \text{ZP}$),则顶体反应率和胞内第二信使甘油二酯(DAG)明显高于两者相加($P_4 + \text{ZP}$)和相反顺序作用的结果($\text{ZP} \rightarrow P_4$)。同时,膜磷脂酰二磷酸肌醇(PIP_2)的降解与甘油二酯的产生和顶体反应率升高相一致,表明孕酮在精子顶体反应中扮演着一个“启动因子”的角色。论文发表于 *Science* 期刊上^[19]上,被国内外同行引用 223 次。

4 γ -氨基丁酸激发哺乳动物精子获能和顶体反应及其信号转导通路

本项目获国家自然科学基金(No. 39470281)、美国洛氏基金(GA PS 88 29)和“九五”国家攀登计划资助。

虽然 γ -氨基丁酸(GABA)是大脑的主要抑制性神经递质,但它在大鼠及人输卵管粘膜中的含量比大脑高 2 倍。输卵管是体内受精部位。在此之前, γ -氨基丁酸在人精子受精,特别是在获能和顶体反应中的作用并不清楚。

我们首先证明 γ -氨基丁酸和孕酮不仅可激发豚鼠及人精子获能^[20],而且也可刺激获能小鼠及人精子顶体反应^[21-23],进而证明精子质膜表面存在两类不同受体。一类是 GABA_A 受体/ Cl^- 通道;另一类是钙离子通道,受体和离子通道以独立功能单位共存于通道中。这一发现,对受精生物学具有重要意义,被国内外同行引用 160 多次。

5 发现阴离子碳酸氢根和氟离子是精子获能的关键因子

本课题获国家自然科学基金(Nos. 39170411 和 30270513)和美国洛氏基金(GA90034-allocation

77)资助。

碳酸氢根(HCO_3^-)和氯离子(Cl^-)是哺乳动物精子体外受精培养基中的两种基本成分。1995年前,精子体外获能是否需要碳酸氢根,存在颇多争议。为了解决上述矛盾,我们把小鼠精子分别在含25 mM 碳酸氢根和无碳酸氢根(以25 mM HEPES替代碳酸氢根)的培养基中预培养1.5 h,以Percoll密度梯度离心洗涤精子。然后,在顶体反应阶段互换培养基,将原先含25 mM 碳酸氢根培养基培养的精子洗涤后置换到无碳酸氢根培养基中继续培养15 min。反之亦然。接着采用孕酮和卵透明带分别诱发获能精子顶体反应,以金霉素荧光染色法(CTC)为指标,评价碳酸氢根在体外获能和顶体反应中的作用。结果表明,小鼠精子在含25 mM 碳酸氢根和无碳酸氢根培养基中获能率分别达到 $48.2 \pm 3.1\%$ 和 $14.0 \pm 3.6\%$;诱发性(孕酮和卵透明带)和自发性顶体反应率分别为 $67.3\%—77.3\%$ 和 $18.0\%—23\%$ 。两者差异非常显著。由此可得出结论,小鼠精子获能需要碳酸氢根,而顶体反应不需要碳酸氢根。我们的结果发表在*Biol Reprod*期刊上^[24]上,被国内外同行引用60余次。同年,美国著名生殖生物学家P E Visconti等^[25]在*Development*期刊上也独立发表了类似结果。

然而,精子获能是否需要氯离子,前人没有报道。我们于2004—2009年采用豚鼠精子在全氯离子和无氯离子培养基中分别培养6 h,洗涤后在精子顶体反应阶段互换培养基的方法,证明精子获能不仅需要碳酸氢根,而且需要氯离子,两者缺一不可。论文发表在*Biol Reprod*^[26—28]上。这一发现比美国人E V Wertheimer等(2008)^[29]在*J Biol Chem*期刊上的报道早4年,对受精生物学研究具有重要意义。

1999年,“男性生育调节因子及其作用方式的研究”获国家计划生育委员会科技进步奖一等奖1项(包括以上3、4、5项研究成果)。

6 孕酮和透明带激发精子顶体反应及其信号转导通路的研究

本课题获国家自然科学基金(No. 39870364和30670788)和国家“973”计划(G199905590)子课题(G199905592)资助。

精子顶体反应是精卵融合的前提。因此,精子顶体反应及其反应过程中产生的各种活性物质以及信号转导通路,是受精生物学研究的热点之一。

我们首先阐明 γ -氨基丁酸和孕酮激活精子顶体

质膜上磷脂酶C(PLC),通过 Ca^{2+} 介导,激活精子表面非基因型GABA_A受体/ Cl^- 通道,促进聚磷酸肌醇(PPI)降解为二磷酸磷脂酰肌醇,一磷酸肌醇(PIP)和磷脂酰胆碱(PC),而磷脂酸(PA)增加,从而完成顶体反应^[30]。二磷酸磷脂酰肌醇降解产生两个胞内信使物质,即甘油二酯和三磷酸肌醇(IP_3), γ -氨基丁酸和孕酮联合应用具有加强顶体反应作用,从而提高受精率^[31]。

但卵透明带是否参与激活磷脂酶A₂(PLA₂)从而引起顶体反应,未见报道。(1)该酶的激活是否依赖于钙离子?(2)磷脂酶A₂在精子顶体反应过程中通过何种信号转导通路发挥作用?(3)磷脂酶A₂与磷脂酶C两条信号通路是如何发生联系?结果表明卵透明带可显著激活磷脂酶A₂,使磷脂水解,释放花生四烯酸(AA)和溶血磷脂酰胆碱(Lyso PC),从而引起精子顶体反应^[32]。该酶的激活是通过钙离子介导,进而为研究磷脂酶A₂信号通路及其调节开辟新领域。我们进一步发现卵透明带蛋白、 γ -氨基丁酸和孕酮激发精子顶体反应期间,引起磷脂酶A₂激活受3条信号通路的调节^[33,34]:(1)受可溶性腺苷酸环化酶-环腺苷酸-蛋白激酶A(sAC-cAMP-PKA)的调节;(2)受磷脂酶C激活产生的甘油二酯直接或间接通过蛋白激酶C(PKC)调节;(3)受丝裂原蛋白激酶(MEK-ERK1/2)的调节。因而我们提出了在顶体反应天然激动剂作用下,激活磷脂酶C产生的信号分子甘油二酯将两条信号通路磷脂酶A₂和磷脂酶C串联,产生串话,从而增强顶体反应^[35,36]。

上述研究为人类认识受精过程提供科学依据,同时为探索激活或抑制精子顶体反应的关键因子,进而为寻找可控的靶酶磷脂酶A₂和磷脂酶C信号转导中的薄弱环节以达到控制受精之目的,为男性生育调节药物的设计提供新的靶点。论文被国内外同行引用66次。

7 囊性纤维化跨膜传导调节因子是啮鼠类动物及人精子受精所必需的并与精子质量相关

本研究获国家自然科学基金(Nos. 30270513和30600217)、国家“973”计划(Nos. G199905592和2006CB504002)以及浙江省自然科学基金(No. Y2090236)的资助。

囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)是一种环腺苷酸激活的三磷酸腺苷(ATP)门控性氯离子通

道,主要转运氯离子和碳酸氢根,广泛分布于人体具有分泌功能的器官和组织,如肺,胰腺,肝脏,胆囊,汗腺,生殖道等。它通过促进水盐转运而控制上皮细胞分泌物的数量与成分。CFTR基因的突变及多态性主要影响细胞表面CFTR通道的活性或减少正常表达的CFTR蛋白的数量,使碳酸氢根、氯离子、钠离子和水的出入受到影响,细胞外水分缺失,黏液积累增多,同时不能及时清除,大量积滞于导管及腺泡中,造成梗阻及感染而发病。

虽然CFTR参与分泌和转运碳酸氢根,但它介导分泌和转运碳酸氢根的生理学意义,在2003年之前并不清楚。我课题组与香港中文大学陈小章教授合作研究,发现CFTR通道蛋白参与小鼠子宫内膜上皮细胞碳酸氢根分泌和转运。采用小鼠精子与CFTR反义寡核苷酸(antisense)或与缺乏碳酸氢根分泌的囊性纤维化(CF)患者子宫内膜上皮细胞系共培养,发现精子获能及其与卵子的受精能力明显下降。本研究提供了囊性纤维化女性患者由于损伤子宫内膜上皮细胞碳酸氢根分泌,从而导致囊性纤维化妇女生育力降低的实验依据。这一研究改变了以往认为囊性纤维化女性不孕原因是因为宫颈粘液过于粘稠,致使精子不能穿过宫颈进入宫腔的传统观念,该论文在*Nat Cell Biol*^[37]发表后,引起国内外强烈反响。著名生殖生物学家HM Florman教授等为*Nat Cell Biol*撰写评论,给予高度评价。他们指出“CFTR很可能是体内转运碳酸氢根的调节因子”。该研究是将精子体外获能与体内获能紧密联系的范例。美国*The Scientists, Newswise*和法国*Information Medical*驻纽约记者报道称“囊性纤维化妇女不孕原因有了新解”。中国科学家首次发现囊性纤维化妇女由于子宫内膜上皮细胞分泌和转运碳酸氢根发生障碍,继而影响精子获能和受精,这是生殖生物学的一项重要发现。论文已被同行引用50多次。

2006年,“男性生育关键因子及其调节机制的研究”获浙江省科技进步奖二等奖1项(包括以上6、7项研究成果)。

已知95%以上囊性纤维化男性患者不育是基于先天性两侧输精管缺如(CBAVD),但问题是CFTR基因突变是否参与其他类型的男性不育。这一问题直到2007年仍在争议之中。我课题组首次报道了生育男子及成熟小鼠精子存在CFTR通道蛋白,其定位于精子头部赤道板上,分子量为170 kDa。我们采用CFTR的特异抑制剂(CFTRinh-

172)及其抗体,发现阻断CFTR通道蛋白,干扰精子获能及其与碳酸氢根依赖的获能相关事件。同时,发现CFTR(+/-)杂合子小鼠精子转运碳酸氢根能力亦明显下降,从而导致其精子受精率显著降低,产仔率减少,死胎率增加。这些结果表明CFTR对精子的受精能力及男性生育至关重要。论文发表在美国科学院院刊*PNAS*^[38]上,引起国际社会关注。著名生殖生物学家HM Florman教授也在该刊上发表评论:CFTR将胞外碳酸氢根转运进入精子刺激可溶性腺苷酸环化酶活性,使胞内环腺苷酸含量增加,激活蛋白激酶A(PKA)信号转导通路,导致下游诸多效应器激活,最后引起精子获能和受精,开拓了CFTR在生殖生物学研究的新领域。论文已被同行引用37次。

上述研究证明CFTR参与碳酸氢根转运是精子获能和受精所必需的,但是CFTR转运碳酸氢根是精子直接转运还是间接转运尚未被证明。我课题组Chen等^[28]证明阴离子交换子SLC26A₃和CFTR相互作用,在胞外氯离子的参与下,将碳酸氢根转运入豚鼠精子,从而引起精子获能。SLC26A₃是定位于精子头部顶体前区的一种分子量为75 kDa蛋白,其与相邻的赤道板上的CFTR发生碳酸氢根/氯离子交换,为氯离子提供再循环通路。

以上研究证明CFTR是男性生育及小鼠和豚鼠精子获能和受精的关键因子,但CFTR在人精子受精能力的确切功能及其与精子质量是否有关仍不清楚。我课题组Li等^[39]证明CFTR对人精子受精能力也是必需的,而且它在不同人群精子的表达率有明显差异。其中生育男子(15例)CFTR的表达率(87.9±3.9%)明显高于健康男子(30例,56.5±20.8%)和不育男子(161例,33.6±12.5%)。这些结果表明CFTR在人精子上的表达率降低可能导致精子受精能力及精子质量下降的原因之一。本项研究是与浙江大学附属邵逸夫医院生殖中心张松英主任医师合作完成的。

在此期间,我们还培养了5名硕士研究生,2010年《补肾增精颗粒剂》发明专利得到了授权(专利号:ZL 200610050874.3)。

致谢 以上成果的取得,除了与本课题组工作人员的刻苦钻研密不可分外,国家自然科学基金和美国洛氏基金(RF)以及国家“973”计划、浙江省自然科学基金等基金对本课题组的支持是我们前进和发展的坚强后盾。在此我们谨对国家自然科学基金委员会、美国洛氏基金会和国家“973”项目以及其他

基金对本课题组男性生殖生理学研究领域的关注和支持表示衷心感谢,并对国家自然科学基金委员会成立25周年表示热烈祝贺。

参 考 文 献

- [1] Shi Q X, Friend D S. Effect of gossypol acetate on guinea pig epididymal spermatozoa in vivo and their susceptibility to capacitation in vitro. *J Androl*, 1985, 6: 45—52.
- [2] Shi Q X, Friend D S. Gossypol-induced inhibition of guinea pig sperm capacitation *in vitro*. *Biol Reprod*, 1983, 29: 1027—1032.
- [3] Sang G W, Zhang Y G, Shi Q X et al. Chronic toxicity of gossypol and the relationship its metabolic fate in dogs and monkeys. *Acta Pharmacol Sin*, 1980, 1: 39—43.
- [4] Tang X C, Zhu M K, Shi Q X. Comparative studies on the absorption, distribution and excretion of C^{14} -gossypol in four species of animals. *Acta Pharmaceut Sin*, 1980, 15: 212—217.
- [5] Yuan Y Y, Shi Q X, Srivastava P N. Inhibition of rabbit sperm acrosomal enzymes by gossypol. *Mol Reprod Dev*, 1995, 40: 228—232.
- [6] Yuan Y Y, Zhang Y L, Shi Q X. Inhibition of hamster sperm acrosomal enzyme by gossypol is closely associated with the decrease in fertilization capacity. *Contraception*, 2000, 62: 203—209.
- [7] Shi Q X, Zhang Y G. Studies on antifertility effect of gossypol. I. Effect of gossypol on androgen-dependent organs in mice and rats. *Acta Zool Sin*, 1980, 26: 311—316.
- [8] Shi Q X, Zhang Y G, Yuan Y Y. Studies on antifertility effect of gossypol. II. The effect of gossypol acetic acid on the spermatogenesis in rats. *Acta Zool Sin*, 1981, 27: 22—28.
- [9] Shi Q X, Qiu J X, Zhang G Y. Studies on antifertility effect of gossypol III. Analysis of human semen exfoliated cells following the administration of gossypol acetic acid. *Acta Pharmacol Sin*, 1981, 2: 262—265.
- [10] Shi Q X, Tso W W, Friend D S. Gossypol inhibition of spermatogenesis, Sperm motility and Metabolism. In: *New Horizons in sperm cell research* (H Mohri, ed), 1987, 389—408. Japan Scientific Societies Press, Tokyo; Gordon and Breach Science Publishers, New York, London, Paris, Montreux, Tokyo.
- [11] Shi Q X, Friend D S, Marton S J. Effects of spermine on capacitation and fertilization of guinea pig spermatozoa *in vitro*. In: *Advances in Fertility Regulation in the Male* (Eds by Qian, S Z and Waites, GMH): 189, PMPH, Beijing, China, 1985.
- [12] Shi Q X, Yuan Y Y, Friend D S et al. Effect of spermine on sperm capacitation of guinea pig in vitro. *Arch Androl*, 1992, 29: 33—42.
- [13] Shi Q X, Zhang C L, Ye Z et al. Spermine—an inhibitor of in vitro capacitation and fertilization in hamster sperm. *Chinese Sci Bull*, 1989, 34: 1820—1825.
- [14] Shi Q X, Zhong C L, Ye Z et al. Spermine inhibition of in vitro fertilization ability in human spermatozoa and its possible mode of action. *Acta Physiol Sin*, 1991, 43: 480—488.
- [15] Zhong C L, Xin X H, Shi Q X. Inhibition of spermine on calcium influx during capacitation of guinea pig spermatozoa in vitro. *Acta Pharmacol Sin*, 1993, 14: 141—144.
- [16] Rubinstein S, Breitbart H. Role of spermine in mammalian sperm capacitation and acrosome reaction. *Biochem J*, 1991, 278 (Pt 1): 25—28.
- [17] 石其贤, 陈大元, 任涌等. 精卵相互作用: 诱发仓鼠精子顶体反应的部位. *动物学报*, 1991, 37: 305—312.
- [18] Yuan Y Y, Zhang Z H, Shi Q X. Initiation of the acrosome reaction in Chinese hamster sperm by cumulus oophorus and matrix. *Acta Anat Sin*, 1998, 29: 404—409.
- [19] Roldan E R S, Murare T, Shi Q X. Exocytosis in spermatozoa in response to progesterone and zona pellucida. *Science*, 1994, 266: 1578—1581.
- [20] 张振汉, 陈文颖, 石其贤等. GABA 诱发人及豚鼠精子体外获能作用. *中国生理学报*, 2000, 52: 179—184.
- [21] Shi Q X, Roldan E R S. Evidence that GABA_A-like receptor is involved in progesterone-induced acrosomal exocytosis in mouse spermatozoa. *Biol Reprod*, 1995, 52: 373—381.
- [22] Shi Q X, Yuan Y Y, Roldan E R S. Gamma-Aminobutyric acid(GABA) induces the acrosome reaction in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod*, 1997, 3: 677—683.
- [23] 袁玉英, 何春娜, 石其贤. γ -氨基丁酸诱发人精子顶体反应及其受精能力. *中国生理学报*, 1998, 50: 326—332.
- [24] Shi Q X, Roldan E R S. Bicarbonate/ CO_2 is not required for zona pellucida-or progesterone-induced acrosome exocytosis of mouse spermatozoa but is essential for capacitation. *Biol Reprod*, 1995, 52: 540—546.
- [25] Visconti P E, Bailey J L, Moore G D et al. Capacitation of mouse spermatozoa. I. Correlation between the capacitation state and protein tyrosine phosphorylation. *Development*, 1995, 121: 1129—1137.
- [26] Chen W Y, Yuan Y Y, Zhou S C et al. Chloride ion is required for sperm capacitation and its channels in guinea pig. *Biol Reprod*, 2004, 71: special issue 184.
- [27] Shi Q X, Chen W Y, Ni Y et al. Chloride-dependency of sperm capacitation in guinea pig spermatozoa and involvement of different in channels. In: *The 10th Int Symposium on Spermatology (Abstract)*. Madrid, 2006, 03—01.
- [28] Chen W Y, Xu W M, Chen Z H et al. Cl^- is required for HCO_3^- entry necessary for sperm capacitation in guinea pig: Involvement of a Cl^-/HCO_3^- exchanger (SLC26A3) and CFTR. *Biol Reprod*, 2009, 80: 115—123.
- [29] Wertheimer EV, Salicioni AM, Liu W et al. Chloride Is essential for capacitation and for the capacitation-associated increase in tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*, 2008, 283: 35 539—550.
- [30] Chen W Y, Yuan Y Y, Shi Q X et al. Effect of protein kinase C on guinea pig sperm acrosome reaction induced by progesterone. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21: 787—791.
- [31] Yuan Y Y, Mao L Z, Shi Q X et al. GABA/Progesterone-induced polyphosphoinositide(PPI) break down and its role in the acrosome reaction of guinea pig spermatozoa in vitro. *Science China*, 2001, 44: 345—355.
- [32] Yuan Y Y, Chen W Y, Shi Q X et al. Zona pellucida induces activation of phospholipase A2 during acrosomal exocytosis in guinea pig spermatozoa. *Biol Reprod*, 2003, 68: 904—913.
- [33] Chen W Y, Ni Y, Pan Y M et al. GABA, Progesterone and zona pellucida activation of PLA2 and regulation by MEK-ERK 1/2 during acrosomal exocytosis in guinea pig spermatozoa. *FEBS Lett*, 2005, 259: 4692—4700.
- [34] Shi Q X, Chen W Y, Yuan Y Y et al. Progesterone primes zona pellucida induced activation of phospholipase A2 during acrosomal exocytosis in guinea pig. *J Cell Physiol*, 2005, 205: 344—354.

- [35] Roldan E R S, Shi Q X. Sperm phospholipases and acrosomal exocytosis. *Frontiers BioScience*, 2007, 12: 89—104.
- [36] Ni Y, Li K, Xu W X et al. Acrosome reaction induced by recombinant human zona pellucida3 peptides rhuZP3a²²⁻¹⁷⁶ and rhuZP3b¹⁷⁷⁻³⁴⁸ and their mechanism. *J Androl*, 2007, 28: 381—387.
- [37] Wang X F, Zhou C X, Shi Q X et al. Involvement of CFTR in uterine bicarbonate recreation and the fertilizing capacity of sperm. *Nat Cell Biol*, 2003, 5: 902—906.
- [38] Xu W M, Shi Q X, Chen W Y et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 9816—9821.
- [39] Li C Y, Jiang L Y, Chen W Y et al. CFTR is essential for sperm fertilizing capacity and is correlated with sperm quality in humans. *Hum Reprod*, 2010, 25: 317—327.

THE PROGRESSES IN MALE REPRODUCTIVE PHYSIOLOGY RESEARCH

— Review of Our Team Research Archives

Shi Qixian Chen Wenying Yuan Yuying Ni Ya Li Kun

Chen Zhanghui Zhong Cuiling Sang Guowei

(Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

Abstract This article illustrates the important progresses of our research group in basic male reproductive physiology, especially in biology of fertilization with the support of the National Natural Science Foundation of China, the Rockefeller Foundation, and the National Program on Key Basic Research Project (973 Program). We summarize these progresses in aspects of contents, significance, grant supports and related awards.

Key words male reproductive physiology, research progress, The National Natural Science Foundation of China, The Rockefeller Foundation, The National Program on Key Basic Research Project “973 Program”

· 资料 · 信息 ·

欢迎订阅 2011 年度《中国科学基金》

《中国科学基金》期刊(双月刊)创刊于1987年,是由国家自然科学基金委员会主办的学术期刊,同时一直是国家科技统计源期刊(国家核心学术期刊),是目前国内惟一全方位展示中国科学基金的综合性学术期刊,是外界了解科学基金信息的重要窗口。

《中国科学基金》以广大国家自然科学基金项目的申请者、承担者、评审者、管理者以及海内外所有关心中国的基础研究和科学基金事业的人士为服务对象,权威刊登国家自然科学基金委员会出台的各种重要的政策和文件通告,授权公布每年的“优先资助领域”和重要信息,授权公布每年重大、重点科学基金资助项目批准情况、重点优秀项目的结题情况等,有重点地介绍国家自然科学基金各类资助项目的研究进展和优秀成果;优先刊载理论与实践相结合的国家自然科学基金管理方面的研究文章,有重点地刊登学科进展与展望综述性论文。

《中国科学基金》坚持“贴近读者、贴近科学基金、贴近科学前沿”的办刊理念,形成了可读性强,并具有较高的权威性、导向性、综合性和史料性的鲜明特色。

本刊常设栏目,包括“科学进展与展望”,“科学论坛”,“成果简介”,“基金纵横”,“资料·信息”等。

《中国科学基金》全年定价¥90元。欢迎订阅。

通信地址:北京市海淀区双清路83号国家自然科学基金委员会科学基金杂志社

邮 编:100085

联系人:刘俐 程宇

银行户名:国家自然科学基金委员会科学基金杂志社

开户银行:中国工商银行北京北太平庄支行

账 号:0200010009200062483

联系电话:010-62327205