

离子通道与男性生殖：从生理调控到不孕诊疗

黄瑾熙¹, 檀 军², 张继东¹

(1. 遵义医科大学 免疫学教研室, 贵州 遵义 563006; 2. 遵义医科大学 组织胚胎学教研室, 贵州 遵义 563006)

[摘 要] 全球不孕症患病率升高, 其中由男性因素引起的不孕约占 50% 以上。男性不育的重要原因之一是精子功能或形态异常, 而一枚健康精子的生发、成熟与功能的发挥高度依赖离子通道蛋白。本文回顾了精子发生、成熟、活化过程中直接或间接参与的离子通道, 重点总结了 Catsper、碳酸氢盐转运体 (SLC4/SLC26)、钠氢交换体 (NHEs) 以及 HVCN1 等通道蛋白在胞内碱化、 Ca^{2+} 内流等过程中发挥的作用, 并归纳了间接参与精子发生、成熟的通道蛋白, 如水通道蛋白 (AQP3/7/8/9)、CFTR、CLC-2 等。它们通过调节生精小管液体分泌、睾酮合成, 为精子成熟、获能提供微环境, 间接支持精子成熟。各通道相互协作又互为制衡, 构成了一张精密的调控网。近年来, 电生理、结构生物学等领域的发展, 学者们对 Catsper 复合体、sNHE 双重门控机制、HVCN1 “锌假说” 等理论有了更深入地发现。有关于 Catsper、sNHE 及 HVCN1 等精子相关离子通道的研究也许能够广泛地应用于不育症基因筛查、男性不育的精准治疗、非激素类避孕等领域, 为全球不孕不育难题开拓新的解决方向。

[关键词] 离子通道; 男性生殖; 精子发生; 精子获能

[中图法分类号] R339.2⁺1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-8159(2026)07-0797-12

Ion channels and male reproduction: from physiological regulation to diagnosis and treatment of infertility

Huang Jinxi¹, Tan Jun², Zhang Jidong¹

(1. Department of Immunology, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563006, China; 2. Department of Histology and Embryology, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563006, China)

[Abstract] The global prevalence of infertility has increased significantly, with male factors accounting for approximately 50% of cases. A primary etiology of male infertility involves abnormalities in sperm function and/or morphology; notably, spermatogenesis, maturation, and functional execution are highly dependent on ion channel proteins. In this review, we systematically summarize the ion channels directly or indirectly involved in spermatogenesis, maturation, and activation. We highlight the roles of key channel and transporter proteins—including CatSper, bicarbonate transporters (SLC4/SLC26), sodium-hydrogen exchangers (NHEs), and HVCN1—in mediating crucial processes such as intracellular alkalinization and Ca^{2+} influx. Furthermore, we outline channel proteins that indirectly participate in sperm development and maturation, such as aquaporins (AQP3/7/8/9), CFTR, and CLC-2. Together, these ion channels cooperate and counterbalance one another, establishing a sophisticated and precise regulatory network. In recent years, rapid advancements in electrophysiology and structural biology have provided deeper insights into the molecular architecture of the CatSper complex, the dual-gating mechanism of sNHE, and the “zinc hypothesis” of HVCN1. Looking ahead, insights into these sperm-associated ion channels hold great potential for broad clinical applications, ranging from genetic screening for infertility and precision therapeutics for male infertility to the development of non-hormonal male contraceptives, thereby offering novel paradigms to address global reproductive health challenges.

[Key words] ion channel; male reproduction; spermatogenesis; sperm capacitation

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (NO:82460290)。

[通信作者] 张继东, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤免疫和生殖免疫; E-mail: jdzhang0815@163.com。

全球不孕症患病率升高,其中由男性因素引起的不孕症约占 50%。男性不育是由多因素引起的,男性不育的病因复杂多样,包括内分泌紊乱、精子运输障碍、原发性睾丸缺陷等,但仍有大量病例无法明确病因^[1-2]。精子是经过减数分裂产生的高度分化的特化细胞,其蛋白质合成能力有限,功能发挥高度依赖预先存在的离子通道蛋白。这些通道蛋白通过调控离子跨膜运输,维持精子膜电位、胞内 pH 和钙离子稳态等,进而控制精子运动、获能、顶体反应及精卵融合等关键生理过程^[3]。

精子在睾丸中发生、在附睾中成熟、获能的全过程,除了依赖于精子自身的离子通道外,还离不开支持细胞、间质细胞和附睾上皮细胞构成的特殊微环境。这些体细胞表达大量离子通道,通过调控液体分泌与重吸收、睾酮合成与分泌、以及附睾微环境稳态等,间接影响精子的发生与成熟。因此,若要全面理解离子通道在男性生殖中的重要作用,必须将精子自身通道与体细胞通道作为一个整体进行考量。

近年来,随着电生理技术、基因敲除动物模型和结构生物学的快速发展,与精子发生相关的特异性离子通道鉴定和功能解析取得了突破性进展。精子的阳离子通道(cation channel of sperm, Catsper)是一种特异的多亚基 Ca^{2+} 通道复合体,目前已被广泛认可为精子超活化的扳机^[4]。NHE 家族作为钠氢交换体,在精子获能、调节 pH、顶体形成等环节中扮演重要角色^[5-6]。此外,支持细胞上的离子转运蛋白和水通道蛋白为生精小管管腔环境的建立提供了基础,间质细胞中 ClC-2 氯离子通道在类固醇生成中发挥调节作用^[7-8]。这些离子通道的发现深化了研究人员对精子发生的认知,也为男性不育的诊断与治疗提供了新靶点。本文综述了精子发生、活化、获能过程中的主要离子通道和相关膜转运体,总结了当前的成果、争议与挑战,并对该领域的分子机制、未来前景和临床转化提出了见解。

1 精子发生、获能过程中的离子通道

1.1 Catsper 通道 Catsper 是精子特异性表达的钙离子通道,作为精子超活化运动的核心开关,在男性生育中发挥不可替代的作用。其结构复杂,至少由 14 个亚基组成,包括成孔亚基 Catsper1-4,单跨膜辅助亚基 Catsper β 、 γ 、 δ 、 ε ,以及结构与稳定、浓度感受、物质转运相关的组分^[9]。Catsper 各组分分工明确,共同完成胞外 Ca^{2+} 内流,启动精子

活化。

Catsper 的孔道由 4 个成孔亚基(Catsper1、Catsper2、Catsper3、Catsper4)组成异源四聚体,形成对 Ca^{2+} 具有高度选择性的离子传导孔道,并具有感应膜电位变化的作用^[10]。值得注意的是,4 个成孔亚基的 S4 段(电压感受关键区域)带正电荷残基数存在显著差异,提示不同亚基可能对电压变化具有不同的敏感性^[11]。Catsper1-4 缺一不可,任意亚基的破坏会导致严重的不育结果。Catsper1 缺失会导致精子细胞内 Ca^{2+} 浓度无法正常升高,且胞内 pH 值升高,导致质膜无法超极化,进而影响顶体胞吐作用^[12]。研究显示,Catsper1、Catsper2 的缺失会导致 Ca^{2+} 信使传导受阻,进而遏止精子超活化,且二者存在表达共依赖性^[13-14]。Catsper3 或 Catsper4 的敲除虽不影响精子发生或初始运动,但会影响精子的超活化和男性生育能力^[15]。

另外,Catsper 有一巨大“胞外冠”,由 Catsper β 、 γ 、 δ 、 ε 等辅助亚基组成,这一结构在离子通道中十分罕见,目前仅少量研究阐明它们在复合体中的作用^[16-17]。Catsper β 是首次鉴定出的 Catsper 通道辅助蛋白,仅在睾丸中表达,定位于精子尾部的主段。有研究发现,Catsper1 敲除后,Catsper β 蛋白完全缺失;而通过转基因回补 Catsper1 后,精子中的 Catsper β 重新出现,这表明 Catsper β 在精子中的稳定存在或正确运输依赖于 Catsper1^[16]。另一辅助亚基 Catsper γ 在体外获能过程中 mRNA 水平升高,提示其可能参与精子获能调控^[18]。近年一新的研究发现 Catsper ε 缺乏会损害精子过度活化而丧失运动能力,其胞外 Ig 样结构域与邻近亚基相互作用,参与“胞外冠”的稳定^[19]。Catsper δ 失活会降低精子生成过程中 Catsper1 的稳定性,且在 Catsper 复合物组装、稳定性或运输中有潜在作用^[17]。现阶段对 Catsper 辅助亚基的功能研究颇多,但其中具体机制和蛋白水平的生理意义尚需进一步探索。

同时科学家们也关注到了其他亚基在 Catsper 功能发挥的作用。例如,单跨膜辅助亚基 Catsper θ 通过自我相互作用,从而促成 Catsper 二聚体的形成,维护精子的运动能力^[20]。Chung 等报道了 Catsper ζ 作为 Catsper 钙通道复合物的第九个辅助亚基,Catsper ζ 敲除会使 Catsper 通道电流减少约 60%(-683 pA 至 -426 pA),且在精子超活化运动中,Catsper ζ 缺失会影响精子鞭毛的摆动和旋转,Catsper 复合物在鞭毛上的线性结构域出现周

期性断裂^[17, 21-22]。另一种含 EF-手钙结合结构域的蛋白 9 (EF-hand calcium-binding domain-containing protein 9, EFCAB9) 被鉴定出参与 Catsper 复合体形成, EFCAB9 与 Catsper ζ 复合, 参与 Catsper 复合体的 Ca^{2+} 敏感性激活, 维持精子的细胞内 Ca^{2+} 稳态, 保障精子游泳路径的顺时针手性^[23-24]。

Catsper 在精子的受精能力中的核心作用离不开各组分之间的相互作用, 同时也依赖于与其他离子通道、交换体和转运体的合作。Catsper 在行使功能时, 极易收到外界因素影响 (pH、激素等)。精子细胞中 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换体和 HVCN1 通道, 负责将 H^+ 转运至胞外, 创造碱性环境, 协同 Catsper 的精

子超活化功能^[5, 25]。同时, 处于通路下游的 Ksper 又受到 Catsper 介导的 Ca^{2+} 内流的调控, Ksper 的激活反过来可能通过膜电位变化调节 Catsper 的活性。两者形成精密的调控网络, 共同影响精子功能与受精能力 (图 1)^[26]。另外, 有学者探讨了不同化学物质对 Catsper 通道的作用, 其中包括孕酮、睾酮、氢化可的松等物质, 它们都表现出对 Catsper 的激动作用^[27]。而 Catsper 在男性生殖功能当中重要又复杂的作用网也提示男性不育需要从多角度考虑, 某些蛋白的缺失可能并不是病因而是现象, 需要谨慎考虑。

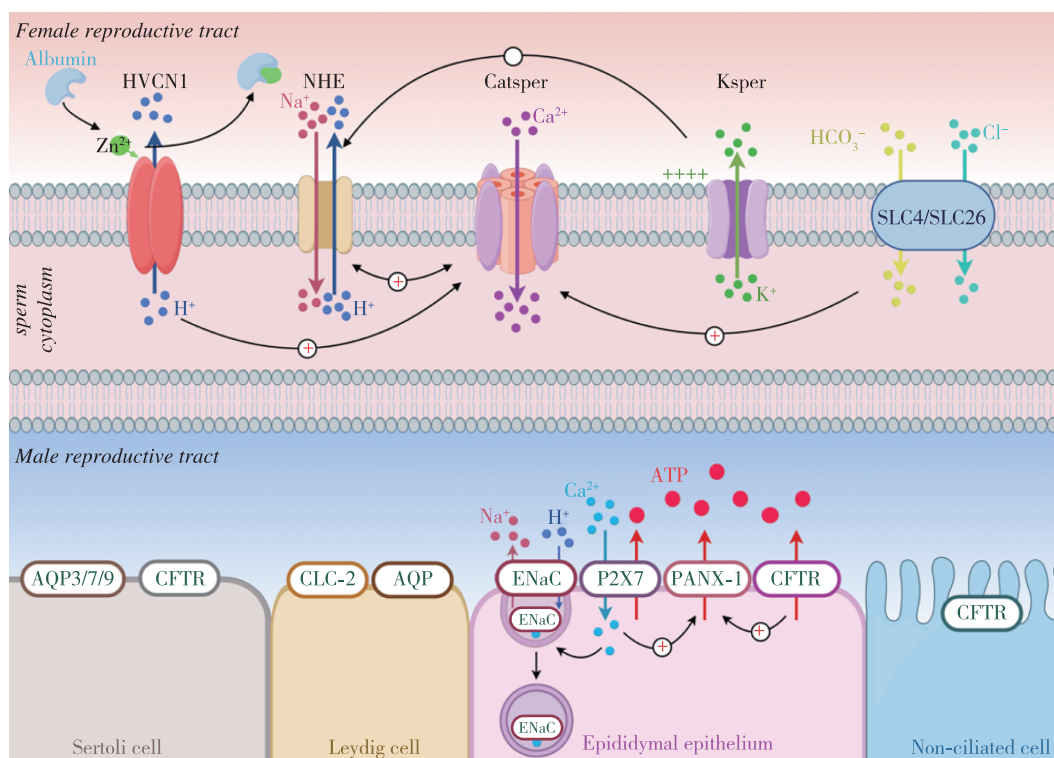


图 1 精子发生、活化及获能过程中的离子通道及相互作用

1.2 Ksper 通道 与 Catsper 具有协同作用的 Ksper 电压门控质子通道在精子细胞的超极化过程中起重要作用^[28]。KSper 是一个多亚基蛋白复合体, 其结构和功能依赖于各亚基间的精密协作。目前关于 Ksper 的结构研究主要集中于: SLO3、LRRC52、KCNMB。其中 SLO3 亚基被鉴定为精子特异性蛋白, 由 SLO3/KCNU1 基因编码。Ksper/SLO3 是精子中唯一的 pH 依赖性 K^+ 通道, 其胞质侧存在特殊的“门控环”结构, 是 pH 变化感受的关键区域^[29]。当胞内 $\text{pH} > 6.0$ (碱化) 时, 精子膜电位迅速超极化 (从约 0 mV 降至 -45 mV 以下), 而胞内

酸化则使膜电位去极化^[30]。有学者研究发现, 小鼠精子碱化后的 SLO3 敲除小鼠的细胞膜发生去极化 (可能与 Catsper 介导的 Ca^{2+} 内流有关), 这与野生型小鼠的超极化产生极大差异, 且 SLO3 敲除小鼠精子畸形率显著上升、运动功能受损, 并最终引起雄性小鼠不育^[31-32]。另外研究者注意到 SLO3 不仅受胞内的 Ca^{2+} 和 pH 调节, 还受卵泡液中的白蛋白和类固醇的调控。在非洲爪蟾卵母细胞中, 高浓度的 PIP2 可以增加 SLO3 的电流密度, 提示 SLO3 可能参与精子在雌性生殖道中的化学信号感知^[26, 33-34]。

与 SLO3 功能相关的辅助亚基 LRRC52 负责精细调控主亚基 SLO3 的“门控”特性,与 Ksper 功能正常行使密切相关^[35]。LRRC52 基因敲除会导致小鼠生育力下降,单独表达的 SLO3 通道在生理 pH 和负膜电位下激活较弱,而与 LRRC52 共表达后,通道的电压依赖性向更负的方向移动,使其更接近精子中天然 Ksper 电流的特性^[36-37]。另外,当 LRRC52 缺失时,人类精子中 Ca^{2+} 信号传导也会受到损害,从而损害精子活力和顶体反应,提示 Ksper/LRRC52 与 Catsper 之间存在双向调节网络,帮助研究人员理解精子活化或不育^[35]。同时,在 SLO3 基因敲除小鼠中,睾丸内 LRRC52 蛋白水平显著降低,而附睾尾部精子中 LRRC52 完全缺失,且精子顶体形成、线粒体鞘组装均受影响,提示 SLO3 对 LRRC52 蛋白的稳定或运输至关重要,二者具有表达依赖性,并与男性不育有关^[36, 38]。

另一种辅助亚基 KCNMB 家族 $\beta 4$ 亚基于 2009 年被首次揭示为 SLO3 的功能性辅助亚基。研究

显示, $\beta 4$ 能够增加 SLO3 在质膜上的表达,并显著提高 SLO3 的电流幅度(8 ~ 10 倍),但 $\beta 4$ 敲除小鼠未表现出不育,提示 KCNMB 组分非精子发挥生育功能所必需^[39]。但目前关于 KCNMB 与精子活性相关的研究尚少,但仍不可忽视其在 Ksper 功能发挥中的重要辅助作用。

Ksper 在精子活化获能过程中发挥承上启下的作用。Ksper 的启动依赖于 NHE 和 HV1 介导的胞内碱化,也受到 Catsper 介导的 Ca^{2+} 浓度调节,活化后的 Ksper 又改变质膜电压,建立有利于 Ca^{2+} 内流的膜电位基础,优化了 CatSper 的 Ca^{2+} 内流效率,这些复杂的生理关联与上述亚基的功能密切相关^[40-42]。

1.3 碳酸氢盐转运体 精子上分布的碳酸氢盐转运体主要是 SLC4 和 SLC26,但二者在离子选择性、转运功能、分布以及与其他蛋白的相互作用等方面均有差别(表 1)。

表 1 SLC4 家族与 SLC26 家族的比较

特征	离子选择性	分布	功能	蛋白相互作用
SLC4 家族	较窄(Cl^- 、 HCO_3^- 、 Na^+)	精子头、尾部	介导初始快速 HCO_3^- 内流,触发 cAMP/PKA 通路	与碳酸酐酶(CA)相互作用,调节 HCO_3^- 稳态
SLC26 家族	较广泛(Cl^- 、 HCO_3^- 、 I^- 、硫酸盐、草酸盐、甲酸盐等)	精子中段	介导初始持续 HCO_3^- 内流,维持 cAMP/PKA 通路;与超活化相关	与 CFTR 物理及功能相互作用,形成复合物,增强转运活性

SLC4 家族由 10 个不同的成员组成,分别是 AE1\2\3、NBCe1\2\3、NDCBE、NCBE、SLC4A9。它们均具有转运 HCO_3^- 的能力,但由于其转运 Cl^- 能力和 Na^+ 依赖性不同,科学家们将他们分为两个功能团进行研究^[43]。 Na^+ 非依赖性 HCO_3^- 转运体以 AE1\2\3 为代表,其中 AE2 在哺乳动物中表达广泛,被认为是精子 Cl^- 转运的主力军。AE2 对 pH 敏感,在碱性环境下被激活,但在酸性环境下 NH_4^+ 仍然能诱导 AE2 产生活性^[44-46]。在 AE2 的 3 个主要结构域当中,N-端参与 pH 调节,并与跨膜结构域共同介导 NH_4^+ 的急性刺激^[47-48]。另外,AE2 的缺失会导致细胞内微管组织中心(MTOC)的破坏,并使核旁高尔基体碎裂和高尔基堆的结构紊乱^[49]。这一系列现象体现了其在维持细胞高尔基体形态功能完整的重要作用。有研究观察到,减数分裂后,分散的高尔基体在精子细胞核的顶端组装形成顶体^[50-51]。此外,高尔基体加工来自内质网的蛋白质,如猪前顶体酶、豚鼠顶体基质蛋白 AM50、鼠精子 sp56 等^[52-54]。部分蛋白经高尔基体

加工后,随着精子不断成熟,逐步迁移至特定亚区^[55]。这些证据体现了高尔基体在精子发生中的重要作用,没有高尔基体的正常功能,顶体将无法形成,精子将丧失受精能力。然而,目前未有研究直接证明精子细胞的高尔基体破坏如何导致男性不育,有待后续讨论。另有学者在附睾中鉴定出参与 pH 调节的 AE2 转运体,提示 AE2 可能参与碳酸氢盐重吸收和附睾管腔酸化进而影响精子成熟^[56]。有研究显示,碳酸酐酶(CA)与碳酸氢根转运体存在相互作用,促进 HCO_3^- 的转运,但 CA 与转运体之间是否存在直接结合尚有争议,需要进一步探讨^[57-58]。 Na^+ 依赖性 HCO_3^- 转运体数量众多,它们之间的作用机制有待深入研究。NBCe1 的激活有赖于细胞内外电势,胞质侧负电荷累积和/或 IP3 受体结合蛋白的释放均可使 NBCe1 完全激活^[59-60]。NDCBE 在睾丸,尤其是在睾丸支持细胞(SCs)、附睾、输精管、前列腺等组织中显著表达^[61-62]。NDCBE 在人体内将 1Cl^- 交换为 1Na^+ 和 2HCO_3^- ,以此调节胞内 pH^[63]。2016 年的一项研

究显示,暴露于高水平雌二醇的 SCs 会使 Na^+ 依赖性 HCO_3^- 转运体表达上调,并使胞内 pH 升高,影响男性生育能力^[64]。

SLC26 家族是一类多功能阴离子交换器,能够广泛运输 Cl^- 、 HCO_3^- 、 I^- 、硫酸盐、草酸盐和甲酸盐等物质^[65]。SLC26a3 在精子质膜上表达,而缺失会导致附睾严重病变,并对精子的数量、形态和功能造成影响^[66-67]。有学者研究发现,SLC26a3 与 CFTR 相互作用,使精子细胞 Cl^- 水平升高,与精子活化有关,而 SLC26a6 并未表现出这一特性^[68]。SLC26 家族的另一成员 SLC26a8 与男性弱精子症密切相关。SLC26a8 纯合突变会导致精子鞭毛轴丝严重异常,并伴有环的缺失和线粒体鞘的紊乱^[69]。此外,与精子运动、获能相关的 CFTR 与 SLC26a9 形成复合体,参与精子获能过程中 Cl^- 与 HCO_3^- 的交换^[70]。同时,SLC26a8 和 SLC26a9 突变与 CFTR 转运活性失调有关,证实其与囊性纤维化的相关性^[71]。但有学者提出 SLC26a8 的杂合变性可能与隐性遗传有关,与弱精子症的致病联系需要进一步深入研究^[72]。

1.4 质子转运体

1.4.1 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换器 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换器(NHE/SLC9)广泛表达于人体各部,它分为 3 个亚家族:SLC9A (NHE1-9)、SLC9B (NHA1/2)、SLC9C (sNHE、NHE11),它们均参与细胞内腔室间的 pH 调控(表 2)。精子细胞的正常功能依赖于 pH 的变化,因此每一种 NHE 亚型对男性生育的意义都值得探讨。NHE 在体内的分布情况如下^[73]。

表 2 NHE 在体内的分布

名称	分布	名称	分布
NHE1	质膜基底侧	NHE7	反式高尔基网
NHE2	肠道、结肠、胃、肾	NHE8	高尔基体、内体、新生刷状缘
NHE3	肠道、肾刷状缘	NHE9	晚期内体/溶酶体、质膜
NHE4	胃、肾髓质	NHA1/2	肾、破骨细胞等
NHE5	脑、精子	sNHE	精子
NHE6	质膜		

精子特异性 NHE (sNHE) 由 SLC9C1 基因编码,仅表达于睾丸中^[74]。与其他 NHE 相比,sNHE 具有独特的嵌合结构:N-端跨膜结构域、电压感受结构域(VSD)、环核苷酸结合结构域(CNBD)等^[75]。细胞 cAMP 与 CNBD 结合,降低 VSD 激活的能障,使 S4 位移,从而实现 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换^[76]。SLC9C1 缺失会导致绝对男性不育,并伴有精子活

力的完全丧失,有趣的是,添加 NH_4^+ 和 cAMP 类似物可部分抵消不育症状^[77]。Wang 等^[74]实验中发现,敲除 SLC9C1 基因后,细胞中可溶性腺苷酸环化酶(sAC)全长表达缺失、活性丧失,进而导致精子中 cAMP 代谢紊乱,引起男性不育。近年来,与 sNHE 同属一亚型的 NHE11 被鉴定可能表达于精子头部的质膜上,成为唯一已知的定位于头部顶体区域的 NHE^[78]。与 NHE 家族成员一样,NHE11 可以调节精子头部的胞内 pH 值,但其确切生理功能仍未有报道,由于其精子特异性表达,可能成为治疗男性不育或避孕的良好靶点。在一项体外研究当中,NHEs 的抑制导致了精子鞭毛酸化,但有趣的是精子顶体内 pH 变化较小,提示在顶体上仍存在其他参与 pH 调节的通道^[40]。

其余精子非特异性 NHE 可独立或协同于 sNHE,参与精子成熟、活化或获能。有学者在 2018 年发现,抑制公羊的 NHE1 会导致精子活性降低,且可能影响精子正常功能^[6]。随后研究者们通过后续研究,补充该现象发生的内在机制是 cAMP 介导的 sNHE 激活,启动胞内碱化和膜超极化;同时,Catsper 介导的 Ca^{2+} 内流会激活 NHE1,进一步协助碱化。两者协同作用,使细胞碱化,引起 SLO3 通道(精子特异性钾通道)开放^[5]。Priego-Espinosa 等^[79]在研究海胆精子鞭毛中出现的 Ca^{2+} 尖峰时,同样揭示了精子细胞碱化与各离子通道间的关联:精子激活肽诱导 K^+ 外流,使膜超极化,进而激活 NHE 完成胞内碱化;碱化使 Catsper 通道开放, Ca^{2+} 内流,胞膜去极化,反过来又抑制 NHE 开放,最终 Catsper 关闭,完成此次活化。

另外,关注到与精子获能相关的 SLC9B 定位于小鼠精子鞭毛上,敲除 NHA1 会使小鼠 sAC 合成 cAMP 受阻,导致精子活性降低,而同时敲除 NHA1/NHA2 的小鼠绝对不育,推测其与 sAC-cAMP 信号传导有关^[80]。而在果蝇中,NHA1 或 NHA2 的敲除均会导致果蝇存活率降低,甚至完全不育^[81]。相较于敲除 sNHE,NHA1 的敲除并非通过改变 sAC 活性而降低 cAMP 水平,这提示二者导致不育的机制有所不同。

1.4.2 电压门控质子通道(HVCN1) HVCN1 是由 S1-S4 组成的同源二聚体电压门控质子通道,其中含有多关键结构:Asp¹¹² 与 Arg²⁰⁸ 相互作用形成的质子选择性过滤器、S4 上 3 个精氨酸和 Trp²⁰⁷ 形成的电压感受器与门控电荷、His¹⁴⁰ 和 His¹⁹³ 形成的 Zn^{2+} 结合位点等^[82]。HVCN1 在精子鞭毛上高

表达,Lishko 等^[83]证实了 HVCN1 介导 H⁺外排,使胞内碱化,从而使精子获能。而精液中含有的 Zn²⁺对 HVCN1 通道有抑制功能,确保精子在进入雌性生殖道前保持静止状态。当精子进入雌性生殖道后,白蛋白等蛋白质结合/缓冲 Zn²⁺,解除对 HVCN1 的抑制,促进精子获能,即“锌假说”。HVCN1 的功能与细胞内碱化有关,同时也受到 pH 的调控。跨膜 pH 梯度(ΔpH)精确调控 HVCN1 的开放,其开放阈值电压满足,在生理条件下,这种机制确保其仅在 H⁺外排时开放^[84]。

精子的超活化与 ROS 密切相关,NOX5 是一种在睾丸中高表达的 Ca²⁺依赖性 NADPH 氧化酶,是精子 ROS 的主要来源^[85]。免疫共沉淀实验表明,NOX5 与 HVCN1 在精子中相互作用:NOX5 产生电子和 H⁺,使膜去极化和胞内 pH 降低,同时 HVCN1 通过排出 H⁺和电荷补偿,维持 NOX5 的活性^[86]。此外,HVCN1 介导的胞内碱化可激活 Catsper,使 Ca²⁺内流,进一步激活 NOX5,而 NOX5 产生的 H₂O₂也可能通过氧化修饰增强 Catsper 活性^[87]。

此三者(HVCN1、NOX5、Catsper)共同构成一个正反馈调控网络,共同调控精子内的 pH、ROS 和 Ca²⁺信号,最终调控精子运动、获能和受精。

2 体细胞中的离子通道

以往在男性不育的研究中,大部分都集中于对精子结构和功能的阐述,但体细胞在精子发生、获能等过程中仍起到不可忽视的作用。与精子发生、成熟相关的体细胞主要是支持细胞、睾丸间质细胞以及附睾上皮细胞,它们主要为精子发生提供微环境和激素调控。生精小管液对于精子的正常发生、运输至关重要,其主要成分是电解质和水,这就需要大量离子通道的作用来实现。

2.1 水通道蛋白 哺乳动物体内有 13 种水通道蛋白(AQP),包括 AQP0-12^[88-89]。AQP 大多仅允许水通过,少部分允许甘油、尿素等溶质通过,这也决定其在生殖系统中的主要功能:参与水和甘油的跨膜转运,为精子发生提供微环境(表 3)。

表 3 睾丸体细胞中 AQP 亚型的分布及功能

体细胞	AQP 亚型	分布	功能
支持细胞	AQP3	基底室中与 vimentin 共定位	参与支持细胞分泌营养液和水分,为生精细胞提供支持;可能调节局部水和小分子溶质转运
	AQP7	基底室中与 vimentin 共定位	睾丸中最丰富的 AQP,参与支持细胞与生精细胞之间的水分和甘油转运;可能协助精子发生过程中的体积调节和营养供应
	AQP9	表达于支持细胞	与 CFTR 相互作用,控制生精小管分泌
间质细胞	AQP1	间质细胞弱表达	可能参与间质细胞局部水转运
	AQP3	表达于间质细胞	参与间质细胞的水和可能的小分子溶质转运,可能间接支持激素分泌或局部微环境调节
	AQP7	间质细胞中高表达(显著强于 AQP3、AQP8)	最丰富的 AQP,可能介导间质细胞中水、甘油等溶质转运,参与睾酮合成或分泌过程中的物质交换
	AQP8	表达于间质细胞	可能参与间质细胞的水/甘油转运
	AQP9	间质细胞弱表达	可能参与间质细胞中水/甘油转运

有学者研究发现,AQP9 缺乏会导致乳酸缺乏并随后影响精子发生^[90]。输出小管中 AQP1 和 AQP9 的表达在切除睾丸后表达水平无变化,提示这两种蛋白不受雄激素或睾丸来源因子的调节^[91]。另有研究发现 AQP1 参与睾丸微血管内皮细胞膜液体转运的调节,但其机制仍需探究^[92]。目前水通道蛋白在生殖方面的研究大多阐述其功能,但也许因为 AQPs 简单的功能,AQPs 在病理状态下发挥的作用少有阐明,而 AQPs 在男性不育方面的研究是否具有价值还需进一步探讨。

2.2 其他离子通道 CFTR 是一类 ATP 结合转运蛋白,负责由 cAMP 激活的 Cl⁻的跨膜运输,在附

睾上皮细胞和支持细胞中广泛表达。有研究表明,CFTR 突变与少精子症、附睾梗阻、先天性双侧输精管缺失和特发性射精管梗阻之间存在关联^[93]。CFTR 缺陷可导致 CREB 磷酸化不足,影响精子发生,与非梗阻性无精子症相关^[94]。

在支持细胞中,学者通过免疫荧光将 CFTR 定位于细胞核内,因此推断其除了作为离子通道,还可能与细胞核内的基因调控有关^[95]。有研究发现,CFTR 通过负调控 NF-κB/COX-2/PGE₂ 通路,抑制紧密连接蛋白(如 ZO-1、occludin)的破坏,维持血睾屏障完整性^[96-97]。同时,CFTR 在支持细胞中与 AQP4 相互作用,通过血睾屏障干预水分子转

运^[98]。此外,CFTR 除了与 Cl^- 的跨膜运输有关,研究人员还注意到 CFTR 介导的 HCO_3^- 内流激活可溶性腺苷酸环化酶,进而启动 cAMP/PKA/CREB 通路,该通路对于 FSH 诱导的基因表达和精子发生至关重要^[99]。另外一项研究发现,CFTR 会影响支持细胞中肌动蛋白和微管蛋白的合成,参与其细胞骨架的形成,该蛋白的缺失可能会导致支持细胞功能紊乱,从而影响睾丸的生精功能^[100]。

近年有一项研究揭示了附睾上皮中 CFTR、PANX-1、P2X7 等通道蛋白协同释放 ATP,进而激活细胞内钙信号,促进 NHE3 内吞,减少 Na^+ 重吸收和 H^+ 排出,从而调节管腔 pH 和离子组成^[101]。这一机制对于精子在附睾中的成熟、储存和获能至关重要。此外,ENaC 通道蛋白被定位与附睾上皮细胞的顶膜,参与从附睾管腔中吸收 Na^+ ,而附睾液 Na^+ 浓度从头部到尾部逐渐下降也许与 ENaC 的分布有关。与此同时,ENaC 吸收 Na^+ 后产生的渗透压能够驱动水的被动重吸收,从而浓缩管腔内的精子^[102]。另有科学家在睾丸输出小管中也鉴定出 CFTR 通道,并在 β -arrestin-1 的协助下与 ADGRG2-Gq 复合体共同形成区域性信号转导复合物,精确调控非纤毛细胞的 Cl^- 电流以及小管的重吸收过程^[103]。

在睾丸间质细胞中存在另一种氯离子通道 CLC-2,它的缺失会导致支持细胞形态和功能异常,并影响间质细胞合成睾酮的通路^[104]。与精子 NHEs 相似的,CLC-2 的缺失并不直接导致小鼠不育,而是通过 cAMP- Ca^{2+} 通路间接影响精子生成。

3 展望

离子通道在男性生殖中发挥着不可替代的核心作用,其功能可从“精子自身调控”与“体细胞微环境支持”两个层面加以理解。在精子层面,Catsper、Ksper、碳酸氢盐转运体 (SLC4/SLC26 家族)、质子转运体 (NHEs、HVCN1) 与 NHEs 分工协作,共同完成精子成熟、活化的关键阶段。在体细胞层面,支持细胞、间质细胞等通过表达多种水通道蛋白 (如 AQP3、AQP7、AQP8、AQP9) 及离子通道 (如 CFTR、CLC-2),参与生精小管液体分泌、睾酮合成与分泌、pH 调节等,从而为精子发生、成熟与储存提供适宜的微环境。

各通道间相互协调、相互合作,共同完成精子发生、成熟与获能的任务。细胞内碱化是精子获能与超活化的前提,pH 的精密调控依赖于 Catsper 的

激活、Ksper 的调控、NHEs 与 HVCN1 的协同。此外,在精子活化过程中,sNHE 与 NHE1 协同促进碱化,HVCN1 与 NOX5 及 Catsper 形成正反馈回路,共同调控 pH、ROS 和 Ca^{2+} 信号。体细胞通道 (AQP、CFTR、CLC-2) 则通过影响管腔液体成分及激素水平间接支持精子发生,与精子自身通道形成“内外协同”的整体调控体系。

展望未来,随着结构生物学及电生理等技术的快速进步,科学家们对 Catsper、Ksper、sNHE 及 HVCN1 等精子相关离子通道的了解愈发深入,为药物设计提供了坚实基础,开发高选择性、高亲和力的小分子激动剂用于不育治疗或避孕前景可期。在疾病诊断方面,对于一些不明原因的不育症,未来是否可以考虑将 *Catsper*、*SLC9C1*、*SLC26A8* 等基因纳入男性不育基因组,而基于离子通道的精准治疗也许能够成为不育患者治愈的良机。北京大学一团队报道了弱精症大鼠精子经针灸电疗后 Catsper 通道表达功能改善,精子活力得到提升^[105]。另有一项研究发现,N-乙酰半胱氨酸能够调节 *Catsper1* \2 的表达,进而缓解精索静脉曲张导致的不育^[106]。与之相似的槲皮素在改善精子的抗氧化能力、细胞内钙浓度、上调 *Catsper* 基因表达等方面有重要作用^[107]。对于 sNHE 突变的患者,cAMP 类似物的干预或许能缓解精子活性的丧失^[77]。但在患者身上是否有类似的效果还需要更多的临床验证,并且考虑到 HVCN1、NHE、AQPs 等通道蛋白家族成员在全身均广泛分布,药物研究时应谨慎考虑其副反应和长期使用的安全性。在避孕方面,直接或间接阻断离子通道或许能够成为避孕药物开发的可行方案。例如,根据 HVCN1 的“锌假说”,局部应用 Zn^{2+} 螯合剂或 HVCN1 抑制剂或许可实现可逆、非激素的男性避孕。此外,考虑到精子功能依赖于多通道协同,单一靶点效果可能有限,联合靶向 Catsper 与 sNHE,或同时调控 HVCN1 与 NOX5,可能实现更高效的功能抑制。总之,离子通道在男性生殖中发挥着不可替代的核心作用,未来随着结构生物学、基因编辑及药物递送技术的进步,靶向离子通道的男性不育治疗与避孕策略将展现出更加广阔的前景。

[参考文献]

- [1] Dhikhirullahi O, Zhang Z. Male infertility [J]. Syst Biol Reprod Med, 2025, 71 (1):416-438.

- [2] Conti Nibali S, Battiato G, Pappalardo X G, et al. Voltage-dependent anion channels in male reproductive cells: players in healthy fertility? [J]. *Biomolecules*, 2024, 14 (10):1290.
- [3] Wang H, McGoldrick L L, Chung J J. Sperm ion channels and transporters in male fertility and infertility [J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18 (1):46-66.
- [4] Young S, Schiffer C, Wagner A, et al. Human fertilization in vivo and in vitro requires the CatSper channel to initiate sperm hyperactivation [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134 (1):e173564.
- [4] Novero A G, Torres Rodríguez P, De la Vega Beltrán J L, et al. The sodium-proton exchangers sNHE and NHE1 control plasma membrane hyperpolarization in mouse sperm [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300 (12):107932.
- [6] Muzzachi S, Guerra L, Martino N A, et al. Effect of cariporide on ram sperm pH regulation and motility: possible role of NHE1 [J]. *Reproduction*, 2018, 155 (5):433-445.
- [7] Rato L, Socorro S, Cavaco J E, et al. Tubular fluid secretion in the seminiferous epithelium: ion transporters and aquaporins in Sertoli cells [J]. *J Membr Biol*, 2010, 236 (2):215-224.
- [8] Fu S J, Syu M S, Tang C Y, et al. Regulation of testosterone synthesis in leydig cells by CIC-2 chloride channel [J]. *Reproduction*, 2025, 170 (2):e240432.
- [9] Zhao Y, Wang H, Wiesehöfer C, et al. 3D structure and in situ arrangements of CatSper channel in the sperm flagellum [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1):3439.
- [10] Hwang J Y. Sperm hyperactivation and the CatSper channel: current understanding and future contribution of domestic animals [J]. *J Anim Sci Technol*, 2024, 66 (3):443-456.
- [11] Lin S, Ke M, Zhang Y, et al. Structure of a mammalian sperm cation channel complex [J]. *Nature*, 2021, 595 (7869):746-750.
- [12] Gomez-Olivieri L R, Jabłoński M, Griguoli M, et al. Acrosomal exocytosis is compromised in CATSPER1 KO mouse sperm [J]. *Reproduction*, 2025, 170 (2):e240486.
- [13] Carlson A E, Quill T A, Westenbroek R E, et al. Identical phenotypes of CatSper1 and CatSper2 null sperm [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (37):32238-32244.
- [14] Quill T A, Sugden S A, Rossi K L, et al. Hyperactivated sperm motility driven by CatSper2 is required for fertilization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (25):14869-14874.
- [15] Jin J, Jin N, Zheng H, et al. Catsper3 and Catsper4 are essential for sperm hyperactivated motility and male fertility in the mouse [J]. *Biol Reprod*, 2007, 77 (1):37-44.
- [16] Liu J, Xia J, Cho K H, et al. CatSperbeta, a novel transmembrane protein in the CatSper channel complex [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (26):18945-18952.
- [17] Chung J J, Navarro B, Krapivinsky G, et al. A novel gene required for male fertility and functional CATSPER channel formation in spermatozoa [J]. *Nat Commun*, 2011, 2:153.
- [18] Lacalle E, Consuegra C, Martínez C A, et al. Bicarbonate-triggered in vitro capacitation of boar spermatozoa conveys an increased relative abundance of the canonical transient receptor potential cation (TRPC) channels 3, 4, 6 and 7 and of CatSper- γ subunit mRNA transcripts [J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12 (8):1012.
- [19] Hwang J Y, Wang H, Oh J N, et al. CATSPER ϵ extracellular domains are essential for sperm calcium channel assembly and activity modulation [J]. *Sci Adv*, 2026, 12 (5):eadw3414.
- [20] Huang X, Miyata H, Wang H, et al. A CUG-initiated CATSPER θ functions in the CatSper channel assembly and serves as a checkpoint for flagellar trafficking [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120 (39):e2304409120.
- [21] Chung J J, Miki K, Kim D, et al. CatSper ζ regulates the structural continuity of sperm Ca^{2+} signaling domains and is required for normal fertility [J]. *Elife*, 2017, 6:e23082.
- [22] Chung J J, Shim S H, Everley R A, et al. Structurally distinct Ca^{2+} signaling domains of sperm flagella orchestrate tyrosine phosphorylation and motility [J]. *Cell*, 2014, 157 (4):808-822.
- [23] Hwang J Y, Mannowetz N, Zhang Y, et al. Dual sensing of physiologic pH and calcium by EFCAB9 regulates sperm motility [J]. *Cell*, 2019, 177 (6):1480-1494.
- [24] Wiesehöfer C, Wiesehöfer M, Dankert J T, et al. CatSper and its CaM-like Ca^{2+} sensor EFCAB9 are necessary for the path chirality of sperm [J]. *FASEB J*, 2022, 36 (5):e22288.
- [25] Keshtgar S, Ghanbari H, Ghani E, et al. Effect of catsper and Hv1 channel inhibition on progesterone stimulated human sperm [J]. *J Reprod Infertil*, 2018, 19 (3):133-139.
- [26] Kang H, Wang H, Wu J, et al. Human sperm KSper is physiologically activated by intracellular pH alkalization and CatSper-mediated Ca^{2+} signaling [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301 (11):110752.
- [27] Brenker C, Schiffer C, Wagner I V, et al. Action of steroids and plant triterpenoids on CatSper Ca^{2+} channels in human sperm [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115

- (3):e344-e346.
- [28] Brown S G, Publicover S J, Barratt C L R, et al. Human sperm ion channel (dys) function: implications for fertilization [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25 (6):758-776.
- [29] Leonetti M D, Yuan P, Hsiung Y, et al. Functional and structural analysis of the human SLO3 pH- and voltage-gated K^+ channel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (47):19274-19279.
- [30] Navarro B, Kirichok Y, Clapham D E. KSper, a pH-sensitive K^+ current that controls sperm membrane potential [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (18):7688-7692.
- [31] Zeng X H, Yang C, Kim S T, et al. Deletion of the Slo3 gene abolishes alkalization-activated K^+ current in mouse spermatozoa [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (14):5879-5884.
- [32] Santi C M, Martínez-López P, de la Vega-Beltrán J L, et al. The SLO3 sperm-specific potassium channel plays a vital role in male fertility [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584 (5):1041-1046.
- [33] Lorenz J, Eisenhardt C, Mittermair T, et al. The sperm-specific K^+ channel Slo3 is inhibited by albumin and steroids contained in reproductive fluids [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1275116.
- [34] Tang Q Y, Zhang Z, Xia J, et al. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate activates Slo3 currents and its hydrolysis underlies the epidermal growth factor-induced current inhibition [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (25):19259-19266.
- [35] Zhang J, Zheng L, Chen Y, et al. LRRC52 is likely a functional component of human KSper [J]. *Biol Reprod*, 2024, 110 (4):711-721.
- [36] Yang C, Zeng X H, Zhou Y, et al. LRRC52 (leucine-rich-repeat-containing protein 52), a testis-specific auxiliary subunit of the alkalization-activated Slo3 channel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (48):19419-19424.
- [37] Zeng X H, Yang C, Xia X M, et al. SLO3 auxiliary subunit LRRC52 controls gating of sperm KSPER currents and is critical for normal fertility [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (8):2599-2604.
- [38] Lv M, Liu C, Ma C, et al. Homozygous mutation in SLO3 leads to severe asthenoteratozoospermia due to acrosome hypoplasia and mitochondrial sheath malformations [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20 (1):5.
- [39] Yang C T, Zeng X H, Xia X M, et al. Interactions between beta subunits of the KCNMB family and Slo3: beta4 selectively modulates Slo3 expression and function [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (7):e6135.
- [40] Liang M, Ji N, Song J, et al. Flagellar pH homeostasis mediated by Na^+/H^+ exchangers regulates human sperm functions through coupling with CatSper and KSper activation [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39 (4):674-688.
- [41] Kang H, Liu M, Zhang W, et al. Na^+/H^+ exchangers involve in regulating the pH-sensitive ion channels in mouse sperm [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4):5678.
- [42] Zeng X H, Navarro B, Xia X M, et al. Simultaneous knockout of Slo3 and CatSper1 abolishes all alkalization- and voltage-activated current in mouse spermatozoa [J]. *J Gen Physiol*, 2013, 142 (3):305-313.
- [43] Bernardino R L, Martins A D, Socorro S, et al. Effect of prediabetes on membrane bicarbonate transporters in testis and epididymis [J]. *J Membr Biol*, 2013, 246 (12):877-883.
- [44] Humphreys B D, Jiang L, Chernova M N, et al. Hyper-tonic activation of AE2 anion exchanger in *Xenopus* oocytes via NHE-mediated intracellular alkalinization [J]. *Am J Physiol*, 1995, 268 (1 Pt 1):C201-C209.
- [45] Humphreys B D, Chernova M N, Jiang L, et al. NH_4Cl activates AE2 anion exchanger in *Xenopus* oocytes at acidic pH [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272 (4Pt1):C1232-C1240.
- [46] Shmukler B E, Kurschat C E, Ackermann G E, et al. Zebrafish slc4a2/ae2 anion exchanger: cDNA cloning, mapping, functional characterization, and localization [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289 (4):F835-F849.
- [47] Stewart A K, Kurschat C E, Vaughan-Jones R D, et al. Acute regulation of mouse AE2 anion exchanger requires isoform-specific amino acid residues from most of the transmembrane domain [J]. *J Physiol*, 2007, 584 (Pt 1):59-73.
- [48] Stewart A K, Kurschat C E, Vaughan-Jones R D, et al. Putative re-entrant loop 1 of AE2 transmembrane domain has a major role in acute regulation of anion exchange by pH [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (10):6126-6139.
- [49] Holappa K, Muñoz M T, Egea G, et al. The AE2 anion exchanger is necessary for the structural integrity of the Golgi apparatus in mammalian cells [J]. *FEBS Lett*, 2004, 564 (1-2):97-103.
- [50] Moreno R D, Ramalho-Santos J, Sutovsky P, et al. Vesicular traffic and golgi apparatus dynamics during mammalian spermatogenesis: implications for acrosome architecture [J]. *Biol Reprod*, 2000, 63 (1):89-98.
- [51] Yasuno Y, Kawano J, Inoue Y H, et al. Distribution and

- morphological changes of the Golgi apparatus during *Drosophila* spermatogenesis [J]. *Dev Growth Differ*, 2013, 55 (6):635-647.
- [52] Bozzola J J, Polakoski K, Haas N, et al. Localization of boar sperm proacrosin during spermatogenesis and during sperm maturation in the epididymis [J]. *Am J Anat*, 1991, 192 (2):129-141.
- [53] Kim K S, Cha M C, Gerton G L. Mouse sperm protein sp56 is a component of the acrosomal matrix [J]. *Biol Reprod*, 2001, 64 (1):36-43.
- [54] Westbrook-Case V A, Winfrey V P, Olson G E. Sorting of the domain-specific acrosomal matrix protein AM50 during spermiogenesis in the guinea pig [J]. *Dev Biol*, 1995, 167 (1):338-349.
- [55] Martínez-Menárguez J A, Abascal I, Aviles M, et al. Cytochemical and western blot analysis of the subcompartmentalization of the acrosome in rodents using soybean lectin [J]. *Histochem J*, 1999, 31 (1):29-37.
- [56] Jensen L J, Stuart-Tilley A K, Peters L L, et al. Immunolocalization of AE2 anion exchanger in rat and mouse epididymis [J]. *Biol Reprod*, 1999, 61 (4):973-980.
- [57] Piermarini P M, Kim E Y, Boron W F. Evidence against a direct interaction between intracellular carbonic anhydrase II and pure C-terminal domains of SLC4 bicarbonate transporters [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (2):1409-1421.
- [58] Morgan P E, Pastoreková S, Stuart-Tilley A K, et al. Interactions of transmembrane carbonic anhydrase, CAIX, with bicarbonate transporters [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293 (2):C738-C748.
- [59] Su P, Wu H, Wang M, et al. IRBIT activates NBCe1-B by releasing the auto-inhibition module from the transmembrane domain [J]. *J Physiol*, 2021, 599 (4):1151-1172.
- [60] Wang M, Wu H, Liu Y, et al. Activation of mouse NBCe1-B by *Xenopus laevis* and mouse IRBITs: Role of the variable Nt appendage of IRBITs [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862 (6):183240.
- [61] Bernardino R L, Martins A D, Jesus T T, et al. Estrogenic regulation of bicarbonate transporters from SLC4 family in rat Sertoli cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 408 (1-2):47-54.
- [62] Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L, et al. Towards a knowledge-based human protein atlas [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28 (12):1248-1250.
- [63] Thornell I M, Bevensee M O. Regulators of Slc4 bicarbonate transporter activity [J]. *Front Physiol*, 2015, 6:166.
- [64] Bernardino R L, Costa A R, Martins A D, et al. Estradiol modulates Na⁺-dependent HCO₃⁻ transporters altering intracellular pH and ion transport in human sertoli cells: a role on male fertility? [J]. *Biol Cell*, 2016, 108 (7):179-188.
- [65] Alper S L, Sharma A K. The SLC26 gene family of anion transporters and channels [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 (2-3):494-515.
- [66] El Khouri E, Whitfield M, Stouvenel L, et al. Slc26a3 deficiency is associated with epididymis dysplasia and impaired sperm fertilization potential in the mouse [J]. *Mol Reprod Dev*, 2018, 85 (8-9):682-695.
- [67] Rapp C, Bai X, Reithmeier R A F. Molecular analysis of human solute carrier SLC26 anion transporter disease-causing mutations using 3-dimensional homology modeling [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2017, 1859 (12):2420-2434.
- [68] Chávez J C, Hernández-González E O, Wertheimer E, et al. Participation of the Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers SLC26A3 and SLC26A6, the Cl⁻ channel CFTR, and the regulatory factor SLC9A3R1 in mouse sperm capacitation [J]. *Biol Reprod*, 2012, 86 (1):1-14.
- [69] Mao B, Zhang S S, Zhao L T, et al. The role of SLC26A8 homozygous variants in male infertility and flagellum abnormalities [J]. *Asian J Androl*, 2024, 26 (5):544-546.
- [70] Rode B, Dirami T, Bakouh N, et al. The testis anion transporter TAT1 (SLC26A8) physically and functionally interacts with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel: a potential role during sperm capacitation [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21 (6):1287-1298.
- [71] El Khouri E, Touré A. Functional interaction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with members of the SLC26 family of anion transporters (SLC26A8 and SLC26A9): physiological and pathophysiological relevance [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 52:58-67.
- [72] Liu M, Li J, Li Y, et al. The heterozygous mutations of SLC26A8 are not the main actors for male infertility [J]. *Hum Mutat*, 2022, 43 (5):604-612.
- [73] Donowitz M, Tse C M, Fuster D. SLC9/NHE gene family, a plasma membrane and organellar family of Na⁺/H⁺ exchangers [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 (2-3):236-251.
- [74] Wang D, King S M, Quill T A, et al. A new sperm-specific Na⁺/H⁺ exchanger required for sperm motility and fertility [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5 (12):1117-1122.

- [75] Windler F, Bönigk W, Körschen H G, et al. Author correction: the solute carrier SLC9C1 is a Na^+/H^+ -exchanger gated by an S4-type voltage-sensor and cyclic-nucleotide binding [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4210.
- [76] Kalienkova V, Peter M F, Rheinberger J, et al. Structures of a sperm-specific solute carrier gated by voltage and cAMP [J]. *Nature*, 2023, 623 (7985):202-209.
- [77] Wang D, Hu J, Bobulescu I A, et al. A sperm-specific Na^+/H^+ exchanger (sNHE) is critical for expression and in vivo bicarbonate regulation of the soluble adenylyl cyclase (sAC)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (22):9325-9330.
- [78] Gardner C C, James P F. The SLC9C2 gene product (Na^+/H^+ exchanger isoform 11; NHE11) is a testis-specific protein localized to the head of mature mammalian sperm [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6):5329.
- [79] Priego-Espinosa D A, Darszon A, Guerrero A, et al. Modular analysis of the control of flagellar Ca^{2+} -spike trains produced by CatSper and CaV channels in sea urchin sperm [J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16 (3): e1007605.
- [80] Chen S R, Chen M, Deng S L, et al. Sodium-hydrogen exchanger NHA1 and NHA2 control sperm motility and male fertility [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7 (3):e2152.
- [81] Chintapalli V R, Kato A, Henderson L, et al. Transport proteins NHA1 and NHA2 are essential for survival, but have distinct transport modalities [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112 (37):11720-11725.
- [82] DeCoursey T E, Morgan D, Musset B, et al. Insights into the structure and function of HV1 from a meta-analysis of mutation studies [J]. *J Gen Physiol*, 2016, 148(2): 97-118.
- [83] Lishko P V, Botchkina I L, Fedorenko A, et al. Acid extrusion from human spermatozoa is mediated by flagellar voltage-gated proton channel [J]. *Cell*, 2010, 140 (3): 327-337.
- [84] Capasso M, DeCoursey T E, Dyer M J. pH regulation and beyond: unanticipated functions for the voltage-gated proton channel, HVCN1 [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(1):20-28.
- [85] de Lamirande E, Gagnon C. Human sperm hyperactivation and capacitation as parts of an oxidative process [J]. *Free Radic Biol Med*, 1993, 14 (2):157-166.
- [86] Musset B, Clark R A, DeCoursey T E, et al. NOX5 in human spermatozoa: expression, function, and regulation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (12):9376-9388.
- [87] Seredenina T, Demareux N, Krause K H. Voltage-gated proton channels as novel drug targets: from NADPH oxidase regulation to sperm biology [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23 (5):490-513.
- [88] Echevarría M, Ilundáin A A. Aquaporins [J]. *J Physiol Biochem*, 1998, 54(2):107-118.
- [89] Ishibashi K. New members of mammalian aquaporins: AQP10-AQP12 [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009 (190): 251-262.
- [90] Arena S, Arena F, Maisano D, et al. Aquaporin-9 immunohistochemistry in varicocele testes as a consequence of hypoxia in the sperm production site [J]. *Andrologia*, 2011, 43(1):34-37.
- [91] Badran H H, Hermo L S. Expression and regulation of aquaporins 1, 8, and 9 in the testis, efferent ducts, and epididymis of adult rats and during postnatal development [J]. *J Androl*, 2002, 23(3):358-373.
- [92] Nicòtina P A, Romeo C, Arena S, et al. Immunohistology of aquaporin-1 and stem cell factor-receptor in human undescended testes [J]. *Pediatr Surg Int*, 2004, 20 (4):271-275.
- [93] Bieniek J M, Lapin C D, Jarvi K A. Genetics of CFTR and male infertility [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10 (3):1391-1400.
- [94] Xu W M, Chen J, Chen H, et al. Defective CFTR-dependent CREB activation results in impaired spermatogenesis and azoospermia [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (5): e19120.
- [95] Sharma S, Hanukoglu A, Hanukoglu I. Localization of epithelial sodium channel (ENaC) and CFTR in the germinal epithelium of the testis, Sertoli cells, and spermatozoa [J]. *J Mol Histol*, 2018, 49 (2):195-208.
- [96] Chen J, Jiang X H, Chen H, et al. CFTR negatively regulates cyclooxygenase-2-PGE (2) positive feedback loop in inflammation [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227 (6): 2759-2766.
- [97] Chen H, Ruan Y C, Xu W M, et al. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18 (6):703-713.
- [98] Jesus T T, Bernardino R L, Martins A D, et al. Aquaporin-4 as a molecular partner of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in rat Sertoli cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446 (4): 1017-1021.
- [99] Chen Y, Cann M J, Litvin T N, et al. Soluble adenylyl cyclase as an evolutionarily conserved bicarbonate sensor [J]. *Science*, 2000, 289 (5479):625-628.
- [100] 张洪亮, 张哲, 姜辉, 等. 囊性纤维化转运调节因子氯离子通道功能障碍影响小鼠睾丸支持细胞细胞骨

- 架[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22 (2):110-115.
- [101] Brochu K, Minas A, Berloff Belardin L, et al. Role of pannexin 1, P2X7, and CFTR in ATP release and autocrine signaling by principal cells of the epididymis [J]. *Function (Oxf)*, 2025, 6 (2):zfac020.
- [102] Sharma S, Hanukoglu I. Mapping the sites of localization of epithelial sodium channel (ENaC) and CFTR in segments of the mammalian epididymis [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50 (2):141-154.
- [103] Zhang D L, Sun Y J, Ma M L, et al. Gq activity- and β -arrestin-1 scaffolding-mediated ADGRG2/CFTR coupling are required for male fertility [J]. *Elife*, 2018, 7: e33435.
- [104] Bösl M R, Stein V, Hübner C, et al. Male germ cells and photoreceptors, both dependent on close cell-cell interactions, degenerate upon CLC-2 Cl^- channel disruption [J]. *EMBO J*, 2001, 20 (6):1289-1299.
- [105] Jin Z R, Fang D, Liu B H, et al. Roles of CatSper channels in the pathogenesis of asthenozoospermia and the therapeutic effects of acupuncture-like treatment on asthenozoospermia [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (6):2822-2844.
- [106] Shokoohi M, Nasr Esfahani M H, Khaki A A, et al. N-acetylcysteine improved expression of FSHR, LHCGR, Catsper-1, Catsper-2, and SF-1 genes in testis of rats with varicocele [J]. *Reprod Sci*, 2026, 33 (1):150-160.
- [107] Kumar A, Prasad J K, Kumar N, et al. Quercetin modulates transcription of the apoptotic and CatSper genes and optimises post thaw viability and kinematics of buck spermatozoa [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1):22818.
- [收稿 2026-04-24;修回 2026-06-06]
(编辑:王福军)