

精索静脉曲张致男性不育机制研究进展

班 森

广西钦州市第二人民医院泌尿外科 535000

【摘要】精索静脉曲张 (varicocele) 是精索内蔓状静脉丛的异常扩张、伸长和迂曲性血管病变, 为男性不育的常见诱因之一。本文概述了精索静脉曲张和男性不育的特点, 进一步分析了精索静脉曲张致男性不育机制, 综述了前人在本论题的研究进展, 以为后续临床诊疗本病提供可行性借鉴。

【关键词】精索静脉曲张; 男性不育; 机制

【中图分类号】R698.2

【文献标识码】A

【文章编号】1671-4083 (2021) 02-188-02

引起不孕不育的原因复杂多样, 涉及男女双方, 对于男性而言, 性欲减退、勃起功能障碍、早泄、不射精或逆行射精等性功能障碍引起的原因居多; 此外, 还包括生殖道感染、精索静脉曲张 (VC)、免疫学因素等影响。据流行病学的相关研究表明, 精索静脉曲张引起的男性不育占 6%—12.1%。由此, 本文为分析精索静脉曲张致男性不育机制研究进展, 现就相关学者的研究成果综述如下:

1 精索静脉曲张和男性不育

精索静脉曲张是导致男性不育的常见原因, 为继发性男性不育的首要因素; 静脉压力升高 / 静脉血回流受阻所产生的一系列病理生理变化^[1]。VC 患者精子密度、精子总活力、前向运动精子水平降低, 精浆中 HE4 水平升高; 精浆 HE4 水平与精子密度、精子总活力、前向运动精子水平呈负相关^[2]。

2 精索静脉曲张致男性不育机制

精索静脉曲张所致不育症患者的精子 DNA 完整性、精子顶体酶活性普遍受损, 可能是精索静脉曲张引起不育的原因之一, 经精索静脉高位结扎术后可有效改善患者的精子 DNA 完整性和顶体酶活性^[3]。精索静脉曲张模型大鼠生精细胞凋亡率明显升高^[4], 线粒体超微结构改变, 线粒体损伤明显, 生精细胞 Cyt-c 蛋白表达升高, 通精灵可能是通过保护生精细胞线粒体超微结构, 抑制生精细胞 Cyt-c 蛋白表达, 从而调节线粒体途径引起的精索静脉曲张大鼠生精细胞过度凋亡^[5]。精索静脉曲张常为单发, 且较多见于左侧, 其原因可能与乙状结肠压迫精索内静脉, 左精索内静脉与左肾静脉以直角相连 (右侧与下腔静脉以锐角相连) 静脉回流阻力大, 肠系膜上动脉与左肾动脉压迫左肾静脉 (胡桃夹现象) 等因素相关。目前所知, VC 引发男性不育的机理相对复杂, 可能与精子异常、睾丸萎缩、睾丸血液灌注减少及睾丸功能障碍等方面相关^[6]。从相关病理分子生物学机制、临床研究、中西医实验研究等方面都取得了一定的进展, 尤其, 目前在氧化应激与生精细胞凋亡方面机制相关^[7-8]。对 VC 性不育症的研究主要集中于睾丸温度升高、缺氧、氧化应激、毒性物质、NO、细胞凋亡、遗传等因素, 尚未能够阐明 VC 致不育症的机制^[9]。还可能与睾丸微循环、血管活性物质、氧化应激、一氧化氮、缺氧、免疫及凋亡等多种途径共同作用有关^[10]。病因还与炎症、血睾屏障和免疫异常、内分泌变化、血管活性物质毒性作用、相关分子变化等相关^[11]。曲张的精索静脉导致精索静脉抗返流作用减弱或消失, 静脉血返流进入睾丸, 对睾丸引起一系列的损害, 最终导致不育。引起不育的机制尚未完全清楚, 可能与睾丸局部温度升高、睾丸组织缺氧、氧化应激、肾上腺及肾脏代谢产物返流入睾丸、睾丸激素分泌的异常、免疫异常等相关^[12]。

3 精索静脉曲张致男性不育机制研究综述

3.1 基因多态性

基因多态性及基因突变可能是 VC 对生殖表型的影响存在异质性的原因, 生精细胞凋亡增多可以导致少精子症甚至无精子症, 氧化应激可以导致精子活力减弱、顶体反应受损、精子 DNA 损伤等; 精子细胞膜 PS 外翻、线粒体跨膜电位降低、精子细胞 DNA 的断裂、L 型电压依赖钙离子通道 $\alpha 1c$ 的基因微缺失 (甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与男性不育)、同型谷胱甘肽 S 转移酶 M1 基因型阴性、线粒体 DNA977 碱基缺失等, 可以提示睾丸内凋亡和 OS 情况^[13]。

3.2 IL-37 和 IL-18 表达

精索静脉曲张不育症患者精液中 IL-18、活化中性粒细胞和活性氧的增加可能导致精子活力降低; IL-37 和 IL-18R β 之间的相互作用能够降低炎症反应。IL-37 可能是男性不育的潜在的生物标志物和治疗靶点; 凸显在与健康育龄组相比, 精索静脉曲张不育组精液中的 IL-37 和 IL-18 水平均显著升高, 精子浓度、精子活力显著下降, 精液白细胞浓度显著升高^[14]。

3.3 肝郁血瘀论治

VC 在中医里属于“筋瘤”“筋疝”等范畴; 精索静脉曲张 (VC) 在成年男性中的发病率一直维持高水平, 且有逐年上升的趋势; VC 可抑制精子生成及男性激素分泌, 其产生的氧化应激损害了精子生成的睾丸内环境, 致使有害物质在局部聚积, 导致精子质量下降^[15]。

3.4 蛋白质组学机制

与正常生育组相比, 发现了精索静脉曲张不育患者精浆外泌体差异蛋白 175 个, 其中上调 76 个蛋白, 下调 99 个蛋白; 建立正常人精浆外泌体蛋白谱为研究精索静脉曲张不育患者精浆外泌体比较蛋白质组学研究提供参考, 初步描绘精浆外泌体相关蛋白在精索静脉曲张致男性不育的潜在分子功能作用, 发现潜在的精浆外泌体生物标志物, 并进一步构建精索静脉曲张大鼠模型以期研究精索静脉曲张精浆外泌体差异蛋白致男性不育的相关分子机制奠定基础^[16]。选取上调表达的 HSP70, Bax, S100A12 三种蛋白作为验证对象。Western blot 实验结果发现 HSP70、Bax 及 S100A12 三种蛋白在不育合并精索静脉曲张组表达最高, 单纯左侧精索静脉曲张组表达次之, 正常生育组表达最低。HSP70、Bax 及 S100A12 三种蛋白的在精浆中的异常表达与精索静脉曲张影响男性生育具有显著的相关性^[17]。C2CD2、LIM3、EML1 三个蛋白的异常表达与精索静脉曲张并不育具有显著相关性, 可以初步作为精索静脉曲张患者的不育标记物。iTRAQ 技术是筛选精索静脉曲张不育相关蛋白的有效工具^[18]。

3.5 生精功能障碍机制

VC 影响睾丸生精功能障碍机制的研究, 主要着眼于睾

丸温度升高、缺氧、氧化应激、返流、细胞凋亡等诸多环节^[19]。

3.6 分子图谱

正常生育组精子活力高于 VC 不育组获得了分辨率和重复性均较好的 2-DE 图谱; VC 不育患者与正常生育男性的精子蛋白存在差异, 这些差异蛋白质的分离为深入探讨 VC 导致不育的分子机制奠定了基础^[20]。

4 结束语

精索静脉曲张致男性不育机制, 考虑与多因素相关; 在本病的诊疗实践中, 强化采用多元分析方法, 可为后续科学治疗患者提供可行性借鉴。

参考文献

- [1] 陈渝龙, 梁培禾. 精索静脉曲张与男性不育的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(60):41-43, 49.
- [2] 覃天资, 黄敏玉, 黄群. 精浆人附睾分泌蛋白 4 在精索静脉曲张的表达及其与精子质量的相关性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(12):991-995.
- [3] 马征兵. 精子 DNA 完整性与顶体酶活性在精索静脉曲张所致不育患者术前术后的观察[J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(4):289-291.
- [4] 刘冰, 崔云, 杜宝昕, 等. 通精灵对精索静脉曲张模型大鼠生精细胞凋亡及凋亡因子 CytC、caspase-9 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(1):26-33.
- [5] 杜宝昕, 崔云, 郑军状, 等. 通精灵对精索静脉曲张模型大鼠生精细胞凋亡及线粒体超微结构的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2):365-368, 后插 21-后插 22.
- [6] 李锦涛, 陈国俊. 精索静脉曲张的治疗及其效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(5):188.
- [7] 姚晓阳, 刘明华, 马龙, 等. MTHFR 基因多态性与男性不育[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(2):95-99.
- [8] 杨百志, 王志强. 精索静脉曲张致男性不育机制的研究进展[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(6):47-48.
- [9] 陈志威, 赵家有, 宋春生. 精索静脉曲张性男性不育症的机制研究概述[C].// 第十二次全国中西医结合男科学大会暨 2017 上海市中西医结合学会、中医药学会泌尿男科专业委员会学术年会. 2017:1-2.
- [10] 宁金卓, 程帆, 余伟氏, 等. 精索静脉曲张与男性不育的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(13):38-41.
- [11] 朱少明, 程帆. 精索静脉曲张致不育机制的研究进展[J]. 安徽医药, 2017, 21(11):1945-1949.
- [12] 朱少明. 精索静脉曲张致男性不育的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(6):634-639.
- [13] 郑军状, 殷一红, 吴骏, 等. 精索静脉曲张致男性不育症中西医结合研究进展[C].// 世界中联男科专业委员会第九届学术年会、国际中医男科第十一届学术大会、海峡两岸中医男科第六届学术论坛、2017 年世界中医男科学大会. 2017:536-545.
- [14] 施立新, 袁海川, 罗程鹏. 精索静脉曲张不育男性 IL-37 和 IL-18 的表达情况及相关性分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(6):997-1000.
- [15] 朱治亚, 周青, 闵杰, 等. 从肝郁血瘀论治精索静脉曲张不育的探讨[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(5):641-643.
- [16] 杨诚. 精索静脉曲张不育患者精浆外泌体蛋白质组学的初步研究[D]. 广东:南方医科大学, 2017.DOI:10.7666/d.Y3281074.
- [17] 刘凯华. 精索静脉曲张患者精浆中不育相关蛋白的筛选及验证[D]. 山东:青岛大学, 2018.
- [18] 董千. 精索静脉曲张患者不育标记物的蛋白质组学筛选及验证[D]. 山东:青岛大学, 2017.
- [19] 宋景艳, 孙振高. 精索静脉曲张致睾丸生精功能障碍的机制研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(2):186-189.
- [20] 何犇, 李强, 卓晖, 等. 双向电泳分析精索静脉曲张不育患者精子蛋白质的表达差异[J]. 中国男科学杂志, 2014(6):21-24, 29.
- [21] 唐文娟. 小儿肠造口主要照顾者自我效能水平及其影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(4):448-452.
- [22] O' Flynn SK. Peristomal skin damage: assessment, prevention and treatment.Br J Nurs, 2019,28(5):6-12
- [23] 张玉环, 程远娣, 雷晓艳. 小肠造瘘术后护理的健康指导[J]. 实用临床护理学杂志. 2017 年第 2 卷第 18 期:108-110.
- [24] 胡锡芬. 分阶段精细化护理管理在小儿肠造口护理中的应用效果[J]. 现代实用医学, 2019, 31(9):1250-1251.
- [25] 姜楠, 李小寒, 范玲. 以家庭为中心的护理模式在儿科的应用现状[J]. 护理研究, 2016, 30(3):264-270.
- [26] 黄莹, 杨巧玲, 梁丽君, 等. 延续护理服务在肠造口患儿出院早期的应用研究[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(22):2058-2060.
- [27] 黄丽明, 李水梅, 韦海钰, 等. 以造口小组为主的延续护理降低肠造口周围皮肤损伤的研究[J]. 护理研究, 2016, 30(13):1650-1652.
- [28] 李天红, 刘晓文, 胡敏, 甘红霞, 汪淑娟. “以家庭为中心”儿童肠造口护理模式的实践效果[J]. 中国护理管理, 2015, 15(3):357-360.
- [29] 王冷, 胡爱玲主编. 伤口造口失禁专科护理[M]. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 2020:101-103
- [30] Li OM, Wu LJ, Huang YL, et al. Nursing care for infants after enterostomy: experience with 483 cases over a 5-year period. Journal of Nursing Management, 2019,27(8):1614-1619
- [31] 陈禧旒. 应用微信平台对小儿肠造口出院患者行延续护理的效果与睡眠质量研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(12):1446-1449

(上接第 187 页)

[14] Bakal U, Sarac M. Colostomy in children. Firat Tip Derg/ Firat Med J, 2015,20(1):47-50.

[15] 张莹对接受肠造口术后的患儿进行综合性护理的效果研究[J].《当代医药论丛》2018, 16(18):213-214

[16] 阳惠, 徐晓丽, 何秀云, 等. Ahmadi 延续性护理模式在肠造口新生儿父母心理健康中的应用[J]. 现代临床护理, 2019, 18(3):40-45.

[17] 耿守凡, 王月琦, 张丹, 等. 肠造口新生儿母亲照护体验的质性研究[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(3):244-246.

[18] 李天红, 刘晓文, 胡敏, 甘红霞, 汪淑娟“以家庭为中心”儿童肠造口护理模式的实践效果[J]. 中国护理管理, 2015, 15(3):357-360.

[19] Li YD,Zhu WF,Qiao JJ,et al.Enterostomy can decrease the mortality of patients with Fournier gangreneD].World J Gastroenterol,2014,20(24):7950-7954.

[20] 侯兴红. 小儿肠造口的护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(17):2076-2077.

[21] 唐文娟. 小儿肠造口主要照顾者自我效能水平及其影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(4):448-452.

[22] O' Flynn SK. Peristomal skin damage: assessment, prevention and treatment.Br J Nurs, 2019,28(5):6-12