

精索静脉曲张致男性生育力低下的机理研究新进展

庞浩峰, 梁子龙*

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年7月5日; 录用日期: 2024年7月29日; 发布日期: 2024年8月7日

摘要

精索静脉曲张(varicocele, VC)是泌尿生殖系统常见的疾病,也是引起男性不育的主要原因之一,因此是世界范围内一个重要的临床问题。目前人们对于精索静脉曲张致男性生育力低下的研究已经相当深入,其可能的机制包括睾丸微循环障碍、肾和肾上腺代谢物回流、氧化应激、免疫因素、缺氧、NO、凋亡等,但是对于其具体发病机制并未完全阐明。本文根据国内外研究现状,对精索静脉曲张致男性生育力低下的机理研究做一综述。

关键词

精索静脉曲张, 不育, 发病机理

Recent Advances in the Mechanisms of Varicocele-Induced Male Infertility

Haofeng Pang, Zilong Liang*

Department of Graduate Studies, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 5th, 2024; accepted: Jul. 29th, 2024; published: Aug. 7th, 2024

Abstract

Varicocele (VC) is a common disorder of the genitourinary system and a major cause of male infertility, making it a significant clinical issue worldwide. Research into how varicocele impairs male fertility has advanced considerably, exploring mechanisms such as testicular microcirculatory disturbances, reflux of metabolites from the kidney and adrenal glands, oxidative stress, im-

*通讯作者。

文章引用: 庞浩峰, 梁子龙. 精索静脉曲张致男性生育力低下的机理研究新进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 223-228. DOI: 10.12677/acm.2024.1482204

mune factors, hypoxia, nitric oxide, apoptosis, among others. However, the exact pathophysiology remains incompletely understood. This article provides a comprehensive review of current domestic and international research on the mechanisms by which varicocele contributes to reduced male fertility.

Keywords

Varicocele, Infertility, Pathogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

VC 是指精索内静脉丛异常的伸长、扩张和迂曲现象,通常多发生在左侧。一般认为,这是由于精索静脉回流受阻或瓣膜功能低下,导致血液返流并引起血液淤滞,进而导致静脉丛异常迂曲扩张的结果。VC 存在于 20% 的男性人群中,通常在青春期发生,且严重程度可随年龄增长而变大[1]。此外,VC 可引起男性生育力低下,据报道,在 15% 的普通男性人群中,35% 的原发性不育男性中以及高达 80% 的继发性不育男性中存在 VC [2]。男性不育症会给患者带来严重的心理和社会困扰。心理上,不育可能导致失落感、焦虑和抑郁,而社会上的压力和期望可能加重他们的负担,影响其家庭关系和个人认同感。治疗男性不育症的常规治疗方法包括药物、精索静脉曲张手术、宫腔内人工授精、体外受精、卵胞浆内单精注射等,均能在一定程度上恢复生育能力,但疗效不尽如人意。因此,如何帮助男性患者解决不育问题,提高生活质量,成为了当前亟待解决的问题。

目前,精索静脉曲张已被证实在睾丸功能下降中发挥作用,导致睾丸功能改变和睾酮水平降低[3]。引起精索静脉曲张患者生育力下降的主要因素被认为是阴囊温度过高和睾丸组织缺氧等,从而引起血管和实质的变化,改变睾丸中的分子结构,增加睾丸细胞(支持细胞、间质细胞和生精细胞)对氧化应激的易感性,并增加细胞凋亡。在男性不育研究中,世界卫生组织(WHO)已将 VC 列为首要关注的问题。尽管如此,迄今为止其所致不育的机理仍未完全阐明,一般主要认为可分为以下几点。

2. 睾丸微循环障碍

绝大多数男性生殖系统疾病都存在不同程度的睾丸微循环问题,其中 VC 最为普遍。在 VC 的病理生理过程中,睾丸血流的变化与睾丸温度密切相关[4]。精索静脉的迂曲扩张导致血液回流减缓,进而影响了逆流热交换的效率。这会导致睾丸局部温度升高,损伤了睾丸生殖细胞 DNA 聚合酶和精子细胞蛋白质的作用,从而影响精子的正常发育[5];同时,精索静脉内压增加可能会影响睾丸的血液供应和微循环,一般可以通过下调动脉血流来维持睾丸内压力的稳态[6]。然而,精索静脉曲张引起静脉内压升高,导致睾丸的小动脉和微动脉收缩,阻碍了营养物质的及时供应。这种情况导致了睾丸间质的纤维化,以及间质细胞的肿胀变性,进而影响了雄激素的合成[5]。此外,由于微循环障碍存在,睾丸可能表现出明显的“斑点样”病理生理变化,即病变区域与正常的生精小管相互交错存在[7]。目前认为,这种变化是由于睾丸血流重新分布所致。因此,睾丸微循环障碍与少精、弱精等生精障碍性疾病的发生和发展密切相关。

3. 肾和肾上腺代谢物回流

大约 50% 的男性左侧精索静脉有逆行性血流。因为存在精索内静脉瓣膜功能低下等因素, 导致肾上腺和肾脏的代谢毒性产物可以通过精索内静脉及其交通支反流至睾丸。研究显示, 在精索静脉曲张的男性中存在较高浓度的来自肾脏和/或肾上腺的代谢产物(例如, 5-羟色胺、类固醇激素、儿茶酚胺等), 并且这可能导致慢性睾丸血管收缩, 最终损害睾丸功能[8]。高浓度的代谢物可能通过逆流交换机制在蔓状丛水平从静脉交换到睾丸动脉, 导致睾丸动脉去甲肾上腺素浓度增加, 并引起睾丸内小动脉的血管收缩导致睾丸缺氧[6]。同时, 睾丸肾上腺代谢物反流会加剧静脉淤滞引起的实质性腺损伤, 在导致睾丸形态结构异常损伤的早期发展中起着重要作用, 从而导致精索静脉曲张患者的生育力低下[9]。

4. 氧化应激

氧化应激是组织中活性氧(ROS)积累和清除之间的不平衡, ROS 包括超氧自由基、过氧化氢等, 主要由线粒体在正常生理和异常病理过程中产生[3]。酶包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)通过催化反应将 ROS 转化为无害分子来减少细胞内 ROS [10]。低剂量的氧化应激是精子发生所必需的, 精子的获能、超活化和顶体反应等生理功能都需要少量的活性氧[11]。然而, 睾丸对热应激、缺氧和炎症的反应会产生过量的 ROS, 过量的 ROS 不仅可以通过脂质过氧化或 DNA 损伤, 而且可以通过精子中的酶失活和蛋白质氧化而导致不育[12]。许多研究表明 VC 患者存在局部抗氧化平衡失衡, 导致活性氧(ROS)含量明显增加以及抗氧化能力(TAC)水平降低[13]。影响精子端粒长度和精子 DNA 完整性, 加重精子发生功能障碍, 导致生精细胞增殖减少或凋亡增加, 可能表现为精索静脉曲张男性精子数量减少, 从而影响男性生育能力[14]。

5. 凋亡

细胞凋亡是一种以基因调控和能量依赖为特征的程序性细胞死亡[15]。细胞凋亡在形态学上的特征是核碎裂、形成含有细胞器的膜包裹的凋亡小体和细胞皱缩。正常生精细胞的凋亡在精子发生中起关键作用。Bcl-2 是一组蛋白家族, 包括促凋亡因子(比如 Bax)和抗凋亡因子(如 Bcl-2)。它们在调控细胞凋亡中扮演着重要的角色[16]。一项研究表明, VC 患者可因阴囊局部温度升高、雄激素缺乏、血液中代谢毒物浓度增加、氧化应激损伤以及免疫作用等多种因素导致生殖细胞凋亡[17]。这可能是因为在凋亡发生时, Bcl-2/Bax 蛋白表达的变化直接影响了生殖细胞, 从而导致男性不育。此外, 在患有精索静脉曲张的男性中, 不仅在生殖细胞中, 还在睾丸组织和射出的精子中发现细胞凋亡水平升高[18]。

6. 缺氧

睾丸缺氧是 VC 大鼠和精索静脉曲张不育男性的重要病理生理学特征, 可继发于血管变化和阴囊高热。局部缺血不仅会导致缺氧, 还会导致营养素和生长因子的缺乏[19]。同时, 在缺氧条件下, 线粒体会产生大量的 ROS, 过量的 ROS 会进一步诱导机体产生氧化应激反应。缺氧诱导因子-1 (HIF-1)是一种高度特异性的核转录因子, 在生殖细胞中表达并与血管内皮生长因子(VEGF)结合, 在减轻组织缺氧引起的损伤中起主导作用。HIF-1 α 是 HIF-1 的活性亚基, 其活性和表达是决定 HIF-1 生理活性的重要因素[20]。HIF-1 α 的表达与缺氧程度呈正相关。Zhu 等研究显示, VC 大鼠睾丸中 HIF-1 α 表达增加, 生精细胞凋亡明显高于正常大鼠[21]。Ghandehari 等发现 HIF-1 α 的高表达伴随着 DNA 损伤可诱导 VC 弱精子症患者的细胞凋亡, 这表明缺氧通路可能在弱精子症中发挥作用[22]。沉默 HIF-1 α 基因后, VC 大鼠睾丸生精细胞凋亡减少, 睾丸生精功能明显改善[23]。因此, HIF-1 α 可能参与生殖细胞的凋亡, 在 VC 致男性不育的精子发生过程中起重要作用, 从而引起 VC 男性患者不育。

7. NO

L-精氨酸是人体内的一种重要的营养必须氨基酸, 由谷氨酰胺、谷氨酸和脯氨酸等其他三种氨基酸合成。在精子发生、胎儿和新生儿生长、胚胎存活以及维持血管张力和血流动力学中起关键作用[24]。L-精氨酸在由蛋白质如精氨酸酶(ARG)和一氧化氮合酶(NOS)启动的多种途径中充当底物。NO 在精子发生、精子运动、精子获能和成熟中具有重要作用[25]。研究表明, NO 在较低浓度时提高精子活力。然而, 其在较高浓度下表现出细胞毒性作用[26]。NO 是精索静脉曲张和精子功能障碍的重要原因。Shiraishi 等人的研究发现, VC 患者的睾丸内一氧化氮(NO)浓度和一氧化氮合酶(NOS)表达明显升高, 这可能导致生精障碍[27]。

8. 免疫因素

哺乳动物睾丸存在一个独特的免疫环境, 保护了免疫原性生殖细胞免受免疫反应的不良影响[28]。免疫起着介质的作用, 睾丸免疫环节的任何异常变化都可能产生负面影响, 导致不可逆的睾丸损伤。睾丸免疫微环境由普通免疫细胞和参与睾丸免疫的其他细胞组成。前者包括睾丸巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞(DC)和肥大细胞, 而后者包括间质细胞和支持细胞。一项研究发现, 尽管 VC 患者的白细胞浓度正常, 但 CD 8 + T 细胞和巨噬细胞的比例显著降低, 而 CD 4 + Th 细胞水平显著升高, 导致 VC 患者细胞因子水平升高[29]。另一项研究发现, 在动物模型和 VC 患者中, 抗精子抗体(ASA)水平异常升高[30]。抗精子抗体(ASA)存在于 1%~2%的生育男性和 5%~15%的不育男性中[31]。ASA 通过不同的机制影响男性生育力, 并在很大程度上与精子自身免疫和 ASA 抗原特异性相关, ASA 可引起精子凝集, 降低精子活力, 导致男性不育, 甚至影响早期着床和妊娠[32]。PAN J 等人报道了在 VC 动物模型中血睾屏障(BTB)受到显著破坏[33]。VC 中的免疫因子作用于 BTB 的粘附紧密连接分子, 增加 BTB 的通透性, 免疫因子随后进入曲细精管破坏生精细胞[34]。故在睾丸免疫方面, 主要是由于细胞因子水平升高、ASA 的产生以及 BTB 通透性增加从而破坏生精细胞。

9. 总结

综上, VC 导致男性不育的病理机制相当复杂, 目前主要认为氧化应激损伤与凋亡是 VC 引起不育的主要原因, 但是也不排除其它发病机制共同参与, 不同作用机制之间相互联系, 相辅相成。所以未来需要更多的研究来阐明精索静脉曲张引起男性不育的机制, 以便为精索静脉曲张患者开发新的靶向疗法和治疗方法。

参考文献

- [1] Sasson, D.C. and Kashanian, J.A. (2020) Varicoceles. *JAMA*, **323**, 2210. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0397>
- [2] Zini, A., Alsaikhan, B., Alrabeeah, K. and Delouya, G. (2016) Epidemiology of Varicocele. *Asian Journal of Andrology*, **18**, 179-181. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.172640>
- [3] Kang, C., Punjani, N., Lee, R.K., Li, P.S. and Goldstein, M. (2022) Effect of Varicoceles on Spermatogenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **121**, 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2021.04.005>
- [4] Green, K.F., Turner, T.T. and Howards, S.S. (1984) Varicocele: Reversal of the Testicular Blood Flow and Temperature Effects by Varicocele Repair. *Journal of Urology*, **131**, 1208-1211. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50874-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50874-5)
- [5] 顾磊, 金保方, 张新东. 睾丸微循环结构及功能调控的研究进展[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(3): 65-67.
- [6] Naughton, C.K. (2001) Varicocele and Male Infertility: Part II: Pathophysiology of Varicoceles in Male Infertility. *Human Reproduction Update*, **7**, 473-481. <https://doi.org/10.1093/humupd/7.5.473>
- [7] 宁金卓, 程帆, 余伟民. 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.

- [8] Devoto, C.E., Madariaga, A.M. and Lioi, C.X. (2000) Factores causales de infertilidad masculina: Contribución del factor endocrino. *Revista Médica de Chile*, **128**, 184-192. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872000000200008>
- [9] Camoglio, F.S., Zampieri, N., Corroppo, M., Chironi, C., Dipaola, G., Giacomello, L., *et al.* (2004) Varicocele and Retrograde Adrenal Metabolites Flow. An Experimental Study on Rats. *Urologia Internationalis*, **73**, 337-342. <https://doi.org/10.1159/000081595>
- [10] Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., *et al.* (2017) Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- [11] Barati, E., Nikzad, H. and Karimian, M. (2019) Oxidative Stress and Male Infertility: Current Knowledge of Pathophysiology and Role of Antioxidant Therapy in Disease Management. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 93-113. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03253-8>
- [12] Wang, K., Gao, Y., Wang, C., Liang, M., Liao, Y. and Hu, K. (2022) Role of Oxidative Stress in Varicocele. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 850114. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.850114>
- [13] Wang, K., Gao, Y., Wang, C., Liu, Z., Liang, M., Liao, Y., *et al.* (2022) Is Parthanatos Involved in Varicocele? *DNA and Cell Biology*, **41**, 861-870. <https://doi.org/10.1089/dna.2022.0289>
- [14] Wood, G.J.A., Cardoso, J.P.G., Paluello, D.V., Nunes, T.F. and Cocuzza, M. (2021) Varicocele-Associated Infertility and the Role of Oxidative Stress on Sperm DNA Fragmentation. *Frontiers in Reproductive Health*, **3**, Article ID: 695992. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.695992>
- [15] Fleisher, T.A. (1997) Apoptosis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **78**, 245-250. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)63176-6](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)63176-6)
- [16] 秦文波, 王淑秋, 王淑湘. 精索静脉曲张大鼠睾丸细胞线粒体钙、Bcl-2/Bax 蛋白表达和细胞凋亡的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006(3): 597-599.
- [17] 闫涛, 俞建军, 徐月敏. 精索静脉曲张致男性不育的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2010, 15(4): 324-327.
- [18] Hassanin, A.M., Ahmed, H.H. and Kaddah, A.N. (2018) A Global View of the Pathophysiology of Varicocele. *Andrology*, **6**, 654-661. <https://doi.org/10.1111/andr.12511>
- [19] Jankovic Velickovic, L. and Stefanovic, V. (2013) Hypoxia and Spermatogenesis. *International Urology and Nephrology*, **46**, 887-894. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0601-1>
- [20] Ke, Q. and Costa, M. (2006) Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Molecular Pharmacology*, **70**, 1469-1480. <https://doi.org/10.1124/mol.106.027029>
- [21] Zhu, S., Rao, T., Yang, X., Ning, J., Yu, W., Ruan, Y., *et al.* (2017) Autophagy May Play an Important Role in Varicocele. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 5471-5479. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7253>
- [22] Ghandehari-Alavijeh, R., Tavalae, M., Zohrabi, D., Foroozan-Broojeni, S., Abbasi, H. and Nasr-Esfahani, M.H. (2018) Hypoxia Pathway Has More Impact than Inflammation Pathway on Etiology of Infertile Men with Varicocele. *Andrologia*, **51**, e13189. <https://doi.org/10.1111/and.13189>
- [23] Zhao, W., Liu, J., Wang, D., Wang, Y., Zhang, F., Jin, G., *et al.* (2019) Effect of Silencing HIF-1 α Gene on Testicle Spermatogenesis Function in Varicocele Rats. *Cell and Tissue Research*, **378**, 543-554. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03064-0>
- [24] Wu, G., Meininger, C.J., McNeal, C.J., Bazer, F.W. and Rhoads, J.M. (2021) Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, Berlin, 167-187. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10
- [25] Perera, D.M.D., Katz, M., Heenbanda, S.R. and Marchant, S. (1996) Nitric Oxide Synthase Inhibitor Ng-Monomethyl-L-Arginine Preserves Sperm Motility after Swim-Up. *Fertility and Sterility*, **66**, 830-833. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58645-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58645-2)
- [26] Karthikeyan, V., Vickram, A.S. and Manian, R. (2020) Estimation of Varicocele Associated Human ARG2 and NOS1 Proteins and Computational Analysis on the Effect of Its nsSNPs. *International Journal of Biological Macromolecules*, **164**, 735-747. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.159>
- [27] Shiraishi, K. and Naito, K. (2007) Nitric Oxide Produced in the Testis Is Involved in Dilatation of the Internal Spermatic Vein That Compromises Spermatogenesis in Infertile Men with Varicocele. *BJU International*, **99**, 1086-1090. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.06800.x>
- [28] Chen, Q., Deng, T. and Han, D. (2016) Testicular Immunoregulation and Spermatogenesis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **59**, 157-165. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.01.019>
- [29] Mongioì, L.M., Alamo, A., Calogero, A.E., Compagnone, M., Giaccone, F., Cannarella, R., *et al.* (2020) Evaluation of Seminal Fluid Leukocyte Subpopulations in Patients with Varicocele. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **34**, 1-6. <https://doi.org/10.1177/2058738420925719>

-
- [30] Fang, Y., Su, Y., Xu, J., Hu, Z., Zhao, K., Liu, C., *et al.* (2021) Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 729539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729539>
- [31] Bozhedomov, V.A., Lipatova, N.A., Rokhlikov, I.M., Alexeev, R.A., Ushakova, I.V. and Sukhikh, G.T. (2013) Male Fertility and Varicocoele: Role of Immune Factors. *Andrology*, **2**, 51-58. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00160.x>
- [32] Zhang, H., Yin, Y., Wang, G., Liu, Z., Liu, L. and Sun, F. (2014) Interleukin-6 Disrupts Blood-Testis Barrier through Inhibiting Protein Degradation or Activating Phosphorylated ERK in Sertoli Cells. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 4260. <https://doi.org/10.1038/srep04260>
- [33] Pan, J., Zhu, Z., Xu, G., Niu, L., Yu, L., Luo, Z., *et al.* (2018) Expression of Claudin-11 in a Rat Model of Varicocele and Its Effects on the Blood-Testis Barrier. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 5647-5651. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9603>
- [34] Zhang, H., Li, Y., Zhou, T., Su, Y., Hu, Z., Wei, J., *et al.* (2020) Prokineticin 2 Overexpression Induces Spermatocyte Apoptosis in Varicocele in Rats. *Asian Journal of Andrology*, **22**, 500-506. https://doi.org/10.4103/aja.aja_109_19