

# 病毒感染对睾丸结构与功能的影响及其机制

连静瑶, 康祥锦\*

(广州医科大学附属第三医院, 广东 广州 510145)

**【摘要】** 睾丸是精子发生的主要场所, 已证实寨卡病毒、腮腺炎病毒、人类免疫缺陷病毒等多种病毒感染后, 可造成男性感染者生育力下降, 甚至不育。睾丸具有免疫豁免及固有免疫防御特性, 在维持生精微环境平衡及正常的精子发生过程中具有重要作用。病毒感染可破坏睾丸免疫平衡, 引发感染或睾丸炎, 损害生育能力。本文从免疫学角度就病毒感染对睾丸结构与功能的影响及其机制进行综述, 旨在为病毒感染者生育力改善措施的研究提供新的思路。

**【关键词】** 病毒感染; 男性不育; 免疫反应; 血睾屏障

中图分类号: R392

文献标志码: A

文章编号: 1004-616X(2021)02-0153-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-616x.2021.02.012

不孕不育影响全球大约15%的育龄夫妇, 其中男性不育占50%左右。生殖系统的感染和炎症是导致男性不育的主要病因之一。各种微生物包括病毒、细菌和寄生虫等可通过诱导炎症反应, 间接损害生殖器官的功能和精子发生, 从而影响男性的生殖能力。哺乳动物的睾丸具有特殊的免疫特性。一方面, 睾丸是一个典型的免疫豁免组织, 通过抑制睾丸内系统性免疫反应, 防止生殖细胞免受自身抗原的免疫攻击; 另一方面, 睾丸特异性的建立了有效的天然免疫防御机制, 以抵抗入侵的病原体。睾丸内部的特殊组织结构、局部免疫抑制微环境和系统免疫耐受等多种机制协同调节睾丸的免疫功能状态, 以保持睾丸组织结构和功能的完整性。血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)是睾丸免疫豁免的关键。BTB的完整性直接关系到精子发生能否正常进行。BTB是由相邻的支持细胞形成的特殊屏障结构, 由多种类型的连接形成, 包括支持细胞之间的紧密连接、基底胞质特化、间隙连接和桥粒样连接。它使曲细精管内形成局部免疫豁免区域, 免受病原体及免疫细胞的侵袭, 为精子的发生提供合适的微环境, 睾丸组织免疫平衡受损可能导致睾丸炎并损害生育能力。本文从免疫学角度就病毒感染对睾丸结构与功能的影响及其机制进行综述, 阐述病毒在感染睾丸组织过程中, 免疫系统介导的保护和致病之间的平衡调节机制, 旨在为病毒感染者生育力改善措施的研究提供新的思路。

## 1 寨卡病毒

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)属于黄病毒属和黄病毒科, 为单链正向RNA病毒。目前已知该病毒的传播途径有: 被感染的伊蚊叮咬; 母婴传播, 包括宫内感染和产道感染; 血液; 性传播等。已有文献报道, ZIKV感染可引起严重的神经系统疾

病, 如格林-巴利综合征和小头畸形<sup>[1]</sup>。Musso等<sup>[2]</sup>在人类精液中检测到ZIKV的存在。感染ZIKV病毒的男性可出现泌尿生殖系统疾病症状, 如血精、前列腺炎、射精痛等。此外, ZIKV感染小鼠睾丸, 可导致睾丸结构及功能改变, 甚至不育<sup>[3]</sup>。然而, 关于ZIKV感染导致男性生育下降的机制却鲜见报道。

### 1.1 ZIKV对睾丸结构与功能的影响

已有研究表明睾丸可以作为ZIKV的病毒库, 支持病毒的长期复制与表达。Robinson等<sup>[4]</sup>发现小鼠睾丸内多种细胞均易受ZIKV感染, 表明睾丸内各细胞亚群能选择性地支持ZIKV在小鼠体内的持续增殖。ZIKV感染可导致小鼠睾丸炎, 进而睾酮和抑制素B分泌减少, 影响睾丸中生殖细胞和体细胞的增殖和凋亡过程, 引起睾丸组织进行性萎缩, 最后造成小鼠生育能力下降或不育<sup>[5]</sup>。

### 1.2 免疫反应在ZIKV感染睾丸过程中的作用

睾丸实质主要是由睾丸间质和生精小管组成。睾丸间质含有血管、免疫细胞和睾丸间质细胞。生精小管由管周细胞、支持细胞和处于不同发育阶段的生殖细胞组成。睾丸不但具有保护减数分裂后生殖细胞免受免疫损伤的免疫豁免特性, 而且具有抵抗外界病原体感染的局部免疫能力。因此, ZIKV要在睾丸中持续存在, 需要操纵睾丸细胞功能, 在不断完成自身的复制与表达的同时逃避宿主的免疫反应。

毛细血管内皮细胞含有多种黄病毒受体。血液中的ZIKV颗粒通过黄病毒受体吸附并进入睾丸毛细血管内的内皮细胞。随后, ZIKV通过改变血管内皮屏障的结构与功能以促进病毒进入睾丸间质<sup>[6]</sup>。ZIKV通过甘露糖受体感染睾丸间质细胞后, 诱导睾丸间质细胞中趋化因子CXCL10的表达水平升高, 进而导致间质细胞出现坏死、巨噬细胞和白细胞浸润<sup>[7]</sup>。ZIKV并不

收稿日期: 2020-10-16; 修订日期: 2021-03-13

基金项目: 广东省自然科学基金(2019A1515010755); 广州市科技计划项目(201904010024); 广州市卫生健康科技引导项目(20191A011087)

作者信息: 连静瑶, E-mail: 1186227858@qq.com。\*通信作者, 康祥锦, E-mail: kangxiangjin@163.com

直接改变紧密或粘附的连接,而是通过降低VCAM-1的表达,促进单核细胞的迁移。睾丸巨噬细胞参与组成生精小管的第一道防线。在感染早期,睾丸巨噬细胞分泌TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-8等促炎因子,这些炎症因子可导致相邻支持细胞间紧密连接蛋白ZO-1等蛋白降解,破坏BTB的结构与功能<sup>[4]</sup>。ZIKV感染支持细胞后,可导致细胞中TNF- $\alpha$ 和IL-6表达增加,进一步引起支持细胞功能障碍、基底膜脱离及BTB的溶解。同时,ZIKV还可促进支持细胞中TAM受体酪氨酸激酶的表达,尤其是AX1。AX1受体表达水平升高后,进一步促进病毒进入支持细胞且抑制支持细胞的抗病毒反应。此外,TAM受体还可与 $\alpha/\beta$ 干扰素受体亚单位1(interferon-alpha receptor 1, IFNAR1)结合并形成TAM-IFNAR复合物,该复合物与TAM配体相互作用后,促进信号转导和转录激活因子1同二聚体的磷酸化及核转位。细胞因子信号传导抑制分子1、3还可通过抑制Janus激酶和Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)信号进一步抑制I型IFN的产生。因此,在ZIKV感染睾丸的早期,不诱导IFN的生成,病毒逃逸睾丸中的抗病毒反应,得以持续存在<sup>[5]</sup>。随着睾丸中病毒滴度的升高,炎症因子IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 的表达水平不断升高。炎症因子的浸润引发小鼠发生急性睾丸炎,睾丸组织充血和免疫细胞浸润,进而导致大量的生殖细胞和间质细胞退行性坏死,生精小管破裂。在感染后期,支持细胞启动IRF3, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ 等因子参与的抗病毒反应,调节支持细胞的免疫微环境,以利于病毒的复制与表达,确保ZIKV的持续性感染<sup>[6]</sup>。

## 2 流行性腮腺炎病毒

流行性腮腺炎病毒(Mumps virus, MuV)属于副黏液病毒科,是一类有包膜、单负链RNA病毒。流行性腮腺炎可通过直接接触、飞沫、唾液传播。感染MuV 15~20 d后可引起全身性感染疾病,患者多表现腮腺肿痛,常见并发症为脑炎、胰腺炎及卵巢炎、睾丸炎等<sup>[9]</sup>。

### 2.1 流行性腮腺炎病毒对睾丸结构与功能的影响

MuV对睾丸有高度的感染趋向性。据统计,在成年男性腮腺炎感染者中约40%感染者并发睾丸炎。MuV诱发的睾丸炎大部分发生于单侧睾丸,15%~30%男性双侧睾丸受累,50%男性出现睾丸萎缩现象,导致生育力下降,甚至不育<sup>[10]</sup>。目前的研究表明,MuV并不直接损伤生精小管中的各级生精细胞,主要通过引起睾丸内炎症细胞浸润、诱导支持细胞和间质细胞产生促炎因子和趋化因子影响精子发生;高水平的TNF- $\alpha$ 和IL-6还可干扰类固醇生成,进一步抑制人睾丸间质细胞睾酮合成;此外,TNF- $\alpha$ 还可导致生殖细胞凋亡,造成生精上皮退化,生精小管坏死<sup>[11]</sup>。在感染后期,睾丸发生纤维化、萎缩及生精细胞的退化,多达50%的患者会发生精子数量、精子活力和精子形态异常。但MuV损害睾丸和男性的生育能力的机制尚待深入研究。

### 2.2 免疫反应在MuV感染睾丸过程中的作用

研究发现MuV可通过参与细胞中天然免疫反应过程调控自身的复制。MuV激活模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)后,特异性PRRs对配体的识别和结合启动细

胞内信号放大的级联反应,最终形成一个协调的细胞内先天免疫反应。PRRs包括TLR、RIG-I样受体(RIG-I like receptors, RLRs)、NOD样受体和C型凝集素受体。一方面,MuV通过激活TLR2介导TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1和CXCL10等炎症因子的生成,这些炎症因子再招募和激活白细胞以促进炎症反应;另一方面,白细胞迁移和激活又可提高促炎因子表达水平,扰乱睾丸内的免疫豁免特性,造成occludin和ZO-1等BTB相关蛋白的表达下调,导致BTB的结构与功能损伤及精子发生停止<sup>[12]</sup>。RIG-I识别MuV病毒核酸后,引起下游信号激活干扰素调节因子IRF3和NF- $\kappa$ B的活化,诱导间质细胞和支持细胞产生大量I型干扰素,诱导ISG15、OAS1和MX1的表达,以扩增抗病毒信号、降解病毒RNA和抑制病毒基因转录的作用,抑制病毒的复制,以抵抗病毒的感染,并促进对病毒感染的适应性免疫反应<sup>[13]</sup>。

## 3 人类免疫缺陷病毒

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是一种RNA逆转录病毒,属逆转录病毒科慢病毒属。根据血清型,分为HIV-1、HIV-2两种。而HIV-1是大多数HIV感染的罪魁祸首。目前已知的HIV传播途径有性传播、血液传播、母婴垂直传播、父婴垂直传播<sup>[14]</sup>。Baccetti等<sup>[15]</sup>将HIV病毒感染健康男性的精子后,在被感染的精子中检测到HIV抗原和RNA。Shevchuk等<sup>[16]</sup>发现HIV男性感染者的精原细胞、精母细胞和精子细胞均存在HIV,且HIV能将病毒片段整合到精原细胞和各个分化阶段的生殖细胞的细胞核。但HIV进入男性生殖细胞的途径目前仍不清楚。

### 3.1 人类免疫缺陷病毒对睾丸结构与功能的影响

临床研究表明,HIV感染者精液参数较正常健康男性相比显著下降。HIV患者的睾丸常表现为无精子症,间质组织纤维化,间质细胞数量减少,淋巴细胞浸润,生精小管基底膜增厚以及管状玻璃样变等<sup>[17]</sup>。研究发现,HIV-1感染男性睾丸后,可导致睾丸功能发生严重障碍,且睾丸的损伤程度与疾病发展的阶段密切相关。在感染的早期,睾丸中睾酮水平呈高水平状态;随着感染的进程的推移,睾酮水平不断下降,并且伴随性腺机能减退,睾丸炎、少精症或无精症等<sup>[18]</sup>。然而,HIV感染导致患者睾丸炎原因尚不明确,可能与患者自身免疫缺陷状态相关。

### 3.2 免疫反应在HIV感染睾丸过程中的作用

睾丸间质由莱迪希细胞及巨噬细胞、T淋巴细胞、树突状细胞及肥大细胞等免疫细胞组成,是睾丸抵御病原体感染的重要防线。生理状态下,存在于睾丸于白膜、间质和管周区域的免疫细胞和睾丸各细胞分泌的免疫抑制因子共同维持睾丸免疫平衡状态。已有研究表明:HIV患者睾丸间质中浸润的炎症细胞主要为巨噬细胞和T淋巴细胞<sup>[19]</sup>。随着感染的进行,巨噬细胞和T细胞侵袭生精小管管壁和管腔,导致生精小管壁腔玻璃化及透明化,生精小管增厚,BTB结构受损,病毒侵入生精小管。此外,还在HIV感染者睾丸中直接检测到了HIV病毒颗粒,说明HIV可直接作用睾丸组织。T淋巴细胞和巨噬细胞均表达CD4及其共受体,HIV可通过睾丸组织局部抗病毒天然免疫反应促进HIV感染免疫细胞,并增强病毒的复制与表达<sup>[20]</sup>。

## 4 其他病毒

### 4.1 单纯疱疹病毒

单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)是疱疹病毒科的一员。其中单纯病毒1和单纯疱疹病毒2(HSV-1和HSV-2)是严重害人类健康的病原体。HSV-1感染通常引起口面部感染和脑炎,而HSV-2感染可导致生殖系统感染。目前已在男性睾丸组织和精液中发现HSV-2。HSV的存在与精子密度降低、精子活力下降相关。低病毒载量的HSV可以导致小鼠支持细胞结构与功能破坏,睾丸萎缩,甚至可导致雄性小鼠不育。在HSV感染小鼠睾丸早期,大量白细胞浸润睾丸间质,巨噬细胞可穿透生精小管基底膜。白细胞介素IL-1a、IL-6、干扰素、肿瘤坏死因子和激活素等炎症相关因子表达上调。在感染10 d后,睾丸中的T淋巴细胞和巨噬细胞的数量显著增加。CD4<sup>+</sup> T细胞数量较CD8<sup>+</sup> T细胞显著增加。在HSV感染睾丸整个过程中,小鼠支持细胞中均可检测到HSV DNA、蛋白和病毒衣壳的存在。感染HSV的支持细胞功能受损、数量减少,睾丸组织萎缩,最后导致睾丸组织不可逆的损伤<sup>[21]</sup>。但是HSV感染是否可导致人类睾丸组织不可逆损伤尚不清楚。

### 4.2 肝炎病毒

肝炎病毒主要包括两种类型:HBV病毒和HCV病毒。目前已经证实感染者精液中存在HBV、HCV病毒。HBV属于嗜肝DNA病毒科,是一种双链DNA病毒。HBV不仅具嗜肝性,也存在于肝脏和血液以外的组织。1985年,Hadchouel等<sup>[22]</sup>发现HBV感染者的精子基因组中存在HBV DNA序列整合。随后大量研究表明,HBV不但能够穿越血睾屏障,还能够进入且整合到到人精子染色体中。HBV男性感染者精液中精子密度、活力降低且存在高比例凋亡与坏死精子,受精率下降、流产率升高<sup>[22-23]</sup>。

HCV是单股正链RNA病毒,与HBV病毒患者相比,在HCV病毒患者精液中检测到的病毒量较低<sup>[24]</sup>。大量研究证实HCV病毒感染会引起精子参数的改变包括精子形态异常,精子数量减少及精子活力下降。Hofny等<sup>[25]</sup>发现在精液中可以检测到HCV病毒粒子,但并未在精子中发现。HCV感染者精液中凋亡和坏死精子比例显著升高,生育力较正常健康男性下降。HCV感染者的精子细胞内线粒体膜的通透性改变,DNA损伤水平升高,活性氧水平升高,且精子染色体的非整倍性与HCV病毒水平相关<sup>[26]</sup>。但免疫反应在肝炎病毒感染睾丸过程中的作用仍需进一步深入研究。

### 4.3 马尔堡病毒

马尔堡病毒(Marburg virus, MARV)属于丝状病毒科,是一种负链RNA病毒。MARV主要通过体液传播。在MARV症状出现数周至数月后仍可以在精液中检测到病毒的存在,但MARV在睾丸中建立持续感染的机制仍然未知。最近Coffin等<sup>[27]</sup>的研究表明:MARV可在非人灵长类猕猴幸存者睾丸组织中持续存在。MARV主要存在于支持细胞,在少数生殖细胞和巨噬细胞、单核细胞中也检测到了MARV。感染MARV的食蟹猕猴生精小管周围的间质组织因淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的浸润而显著扩张。MARV感染可导致睾丸组织中ZO-1和TJP2表达水平下降,支持细胞间的BTB结构完整性受损,炎性细胞

入侵。睾丸间质组织中的MARV逐渐扩散到生精小管。睾丸组织生精小管的正常结构被破坏,并伴有碎片状坏死。大量的白细胞、巨噬细胞、T细胞、B细胞浸润至生精小管。在MARV睾丸持续感染过程中,可检测到大量的CD4<sup>+</sup> T细胞,尤其是CD4<sup>+</sup> Treg细胞,而CD8<sup>+</sup>细胞数量较少,表明CD4<sup>+</sup> T细胞在介导对MARV的适应性免疫过程中起重要作用。此外,在感染MARV的睾丸组织中,抑制性受体CTLA-4和TGF- $\beta$ 的表达升高。CD4<sup>+</sup> Treg细胞可能通过调节抑制性受体CTLA-4和TGF- $\beta$ 维持睾丸的局部免疫抑制环境,导致MARV在睾丸中的持续感染<sup>[27]</sup>。

### 4.4 2019新型冠状病毒

2019新型冠状病毒(2019-nCoV)是一种新发现的冠状病毒,感染2019-nCoV的患者以呼吸困难和低氧血症为特征,可发展为急性呼吸窘迫综合征。2019-nCoV的Spike糖蛋白可能与血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体结合紧密<sup>[28]</sup>。Chen等<sup>[28]</sup>发现睾丸中ACE2表达水平较高,主要集中在睾丸精原细胞和支持细胞。随后Achua等<sup>[29]</sup>发现,与正常健康男性相比,精子发生受损的COVID-19感染者睾丸内ACE-2受体表达水平显著升高,且病理显示生精小管功能减退,硬化。因此2019-nCoV感染可能导致男性出现生殖健康问题,随访中应考虑加强生育力评估以及针对性治疗。

## 5 结语

在男性生殖系统中除了以上几种常见的病毒外,还有柯萨奇、登革热等其他病毒,它们不仅能通过损害生殖器结构与功能以及精液质量导致生育能力下降,还会导致病毒引起的突变向后代传播。虽然目前在阐明病毒感染导致生育力下降甚至不育表象方面取得一定的进展,但病毒感染导致男性生育力下降的机制尚不清楚。因此,深入探究病毒感染睾丸细胞及损伤精子发生的机制,可为病毒感染者生育力改善措施的研究提供新的思路。

## 参考文献

- [1] SHARMA V, SHARMA M, DHULL D, et al. Zika virus:an emerging challenge to public health worldwide[J]. Can J Microbiol, 2020, 66(2): 87-98.
- [2] MUSSO D, ROCHE C, ROBIN E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus[J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(2): 359-361.
- [3] GOVERO J, ESAKKY P, SCHEAFFER S M, et al. Zika virus infection damages the testes in mice[J]. Nature, 2016, 540(7633): 438-442.
- [4] ROBINSON C L, CHONG A C N, ASHBROOK A W, et al. Male germ cells support long-term propagation of Zika virus[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2090.
- [5] URAKI R, HWANG J, JURADO K A, et al. Zika virus causes testicular atrophy[J]. Sci Adv, 2017, 3(2): e1602899.
- [6] DA SILVA L R C. Zika virus trafficking and interactions in the human male reproductive tract[J]. Pathogens, 2018, 7(2): E51.
- [7] TSETSARKIN K A, ACKLIN J A, LIU G P, et al. Zika virus tropism during early infection of the testicular interstitium and its role in viral pathogenesis in the testes[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(7): e1008601.



- [8] STRANGE D P, JIYAROM B, POURHABIBI ZARANDI N, et al. Axl promotes zika virus entry and modulates the antiviral state of human Sertoli cells[J]. *mBio*, 2019, 10(4): e01372–e01319.
- [9] LAU R K, TURNER M D. Viral mumps:Increasing occurrences in the vaccinated population[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2019, 128(4): 386–392.
- [10] HVIID A, RUBIN S, MUHLEMANN K. Mumps[J]. *Lancet*, 2008, 371(9616): 932–944.
- [11] WU H, SHI L L, WANG Q, et al. Mumps virus-induced innate immune responses in mouse Sertoli and Leydig cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19507.
- [12] WU H, JIANG X, GAO Y X, et al. Mumps virus infection disrupts blood–testis barrier through the induction of TNF- $\alpha$  in Sertoli cells[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12528–12540.
- [13] WU H, ZHAO X, WANG F, et al. Mouse testicular cell type-specific antiviral response against mumps virus replication[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 117.
- [14] KALICHMAN S C, DI BERTO G, EATON L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen:review and implications of empirical findings[J]. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(1): 55–60.
- [15] BACCETTI B, BENEDETTO A, BURRINI A G, et al. HIV-particles in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocyte[J]. *J Cell Biol*, 1994, 127(4): 903–914.
- [16] SHEVCHUK M M, NUOVO G J, KHALIFE G. HIV in testis: quantitative histology and HIV localization in germ cells[J]. *J Reproductive Immunol*, 1998, 41(1/2): 69–79.
- [17] PORETSKY L, CAN S, ZUMOFF B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men[J]. *Metabolism*, 1995, 44(7): 946–953.
- [18] SHEHU-XHILAGA M, KENT S, BATTEN J, et al. The testis and epididymis are productively infected by SIV and SHIV in juvenile macaques during the post-acute stage of infection[J]. *Retrovirology*, 2007, 4: 7.
- [19] PHILIP V NGUYEN JESSICA K KAFKA VICTOR H FERREIRA KRISTY ROTH CHARU KAUSHIC. Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection[J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(5): 410–427.
- [20] PUDNEY J, ANDERSON D. Orchitis and human immunodeficiency virus type 1 infected cells in reproductive tissues from men with the acquired immune deficiency syndrome[J]. *Am J Pathol*, 1991, 139(1): 149–160.
- [21] MALOLINA E A, KULIBIN A Y, NAUMENKO V A, et al. *Herpes simplex* virus inoculation in murine rete testis results in irreversible testicular damage[J]. *Int J Exp Pathol*, 2014, 95(2): 120–130.
- [22] HADCHOUEL M, SCOTTO J, HURET J L, et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa:a possible vertical transmission of HBV via the germ line[J]. *J Med Virol*, 1985, 16(1): 61–66.
- [23] HUANG J M, HUANG T H, QIU H Y, et al. Studies on the integration of hepatitis B virus DNA sequence in human sperm chromosomes[J]. *Asian J Androl*, 2002, 4(3): 209–212.
- [24] CASSUTO N G, SIFER C, FELDMANN G, et al. A modified RT-PCR technique to screen for viral RNA in the semen of hepatitis C virus-positive men[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(12): 3153–3156.
- [25] HOFNY E R, ALI M E, TAHA E A, et al. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8): 2557–2559.
- [26] LA VIGNERA S, CONDORELLI R A, VICARI E, et al. Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(1): e19–e24.
- [27] COFFIN K M, LIU J, WARREN T K, et al. Persistent Marburg virus infection in the testes of nonhuman primate survivors[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(3): 405–416.e3.
- [28] CHEN Y, GUO Y, PAN Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
- [29] ACHUA J K, CHU K Y, IBRAHIM E, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis[J]. *World J Mens Health*, 2021, 39(1): 65–74.

## 《癌变·畸变·突变》期刊订阅和购买渠道

2021年定价10元/册，全年刊期6期，全年定价60元。

①各地邮局订阅 邮发代号80-285

②科学出版社期刊发行部 联系电话010-64017032 / 64017539

③网上购买 搜淘宝店、微店，店铺名称：中科期刊（订阅及销售过刊）；或扫描右方二维码

