



感染及免疫相关的男性不育

王菲, 韩代书*

中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院, 北京 100730

* 联系人, E-mail: dshan@ibms.pumc.edu.cn

收稿日期: 2016-12-22; 接受日期: 2016-01-16; 网络版发表日期: 2017-02-17

国家自然科学基金(批准号: 31261160491, 31371518)和国家重大基础研究计划(批准号: 2015CB943001, 2016YFA0101001)资助

摘要 男性生殖系统微生物感染及免疫疾病是导致不育的重要病因。睾丸和附睾是精子产生与成熟的器官, 具有特殊的免疫环境, 既可以防止精子诱导免疫反应, 又能有效抵御微生物感染。然而, 某些病理状态(包括微生物感染、环境毒素及组织损伤等)可能破坏睾丸免疫平衡, 引发感染或自身免疫睾丸炎及附睾炎, 并可导致男性不育。微生物感染还会引起前列腺炎、精囊炎与尿道炎, 可干扰精子功能而影响男性生育能力。认识感染和免疫引起的男性不育机制可为预防和治疗相关疾病提供线索, 本文重点综述男性生殖系统微生物感染、免疫微环境调节及免疫疾病导致男性不育的机制。

关键词 男性不育, 微生物感染, 免疫调节, 生殖道炎, 精子抗体

不育已成为严重影响人类生活质量的公共健康问题。不育是指夫妻双方在没有避孕条件下同居1年以上而不能受孕, 全球约15%的育龄夫妻面临不育, 其中男性不育占45%。多种因素, 包括先天生殖道畸形、环境毒素、基因突变、内分泌紊乱及免疫异常, 均可能导致男性不育。在发达国家, 10%的男性不育与感染和免疫因素有关^[1], 而在卫生与医疗条件较差的发展中国家, 这一比例高达50%^[2]。男性生殖系统中微生物感染及其诱导的免疫反应是男性不育的重要病因, 本文将综述微生物感染及免疫反应相关的男性不育。

多种微生物, 包括细菌、病毒与寄生虫, 可以感染男性生殖系统(图1), 并诱导炎症反应, 从而损伤男性生育力, 本文首先综述感染男性生殖系统的主要微生物及其对生殖的影响。由于生殖系统各器官的功能不同, 其感染与免疫反应对生育的影响也不一样, 附睾

炎和睾丸炎可能会严重损伤生育力, 因为它们是精子发生及成熟的器官。附睾炎比睾丸炎容易发生, 大多数睾丸炎都伴随着附睾炎, 并被诊断为附睾/睾丸炎, 而单独的睾丸炎比较少见, 这种现象与两种器官不同的免疫调节机制和感染途径有关。化学毒素和组织损伤会导致非感染性睾丸炎与附睾炎, 往往会发展为慢性炎症而导致男性不育^[3,4]。某些病理状态可引起针对生精细胞的自身免疫反应, 诱导自身免疫性睾丸炎与附睾炎, 并产生抗精子抗体。本文主要讨论睾丸和附睾的免疫反应与男性不育之间的关系, 以及睾丸与附睾免疫微环境的调节机制。

男性生殖系统的其他器官, 如前列腺、精囊、输精管与尿道, 也会被微生物感染, 并诱导免疫反应。这些器官的炎症环境可损害精子质量和破坏生殖道结构, 从而干扰男性生育力。本文将涉及这些器官的免

引用格式: 王菲, 韩代书. 感染及免疫相关的男性不育. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 180-189
Wang F, Han D S. Male infertility caused by microbial infection and immunological disorder. *Sci Sin Vitae*, 2017, 47: 180-189, doi: [10.1360/N052016-00350](https://doi.org/10.1360/N052016-00350)

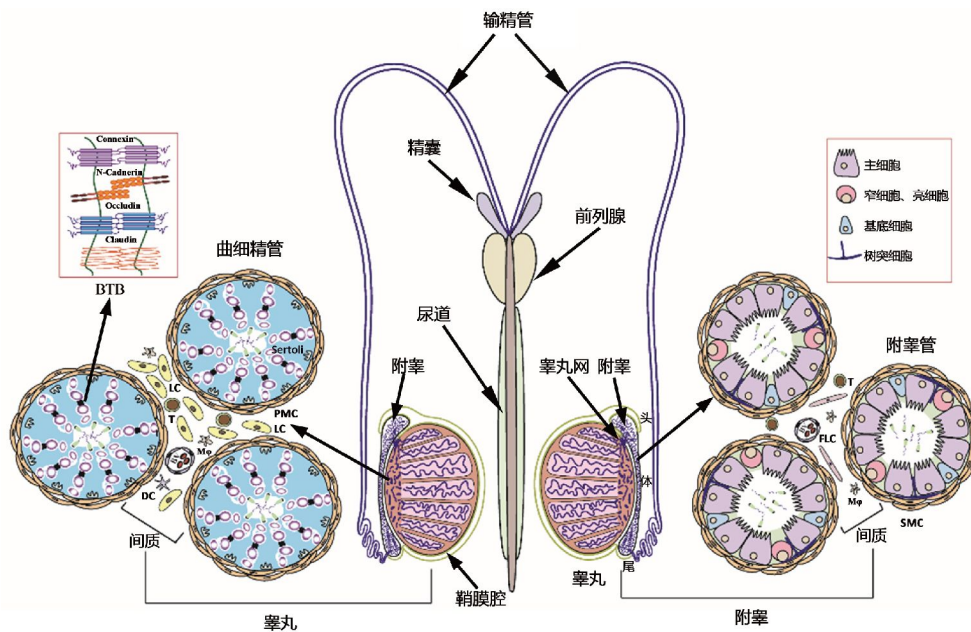


图1 男性生殖系统示意图(网络版彩图)

男性生殖系统由睾丸、附睾、输精管、精囊、前列腺及尿道组成(中图)。睾丸与附睾是精子产生及成熟的场所, 睾丸可分为两部分(左图): 曲细精管和间质。曲细精管由管周肌样细胞(peritubular myoid cells, PMC)和生精上皮组成, 柱状Sertoli细胞包绕不同发育阶段的生精细胞形成生精上皮, 相邻的两个Sertoli细胞通过多种连接形成血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)。睾丸间质主要包括Leydig细胞(LC)和少量免疫细胞, 免疫细胞包括巨噬细胞(macrophage, M ϕ)、T淋巴细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC), 睾丸内的血管(blood vessel, BV)也位于间质中。附睾可分为头、体、尾3部分(右图), 由卷曲的附睾管和间质组成。附睾管由主细胞、窄细胞、亮细胞及基底细胞组成。一些树突状细胞也位于附睾上皮的基底部。附睾间质包括BV, M ϕ , T细胞和纤维样细胞(fibroblast-like cell, FLC)。精囊和前列腺位于尿道起始端, 分泌液体, 维持精子活力与功能

疫反应及其对男性生育的影响。

1 微生物感染

多种微生物可以感染男性生殖系统, 从而损害男性生育力(表1)。细菌常通过生殖道逆行感染尿道、前列腺、精囊、输精管、附睾及睾丸, 而病毒主要通过血液循环途径感染睾丸。微生物感染可以通过诱导局部炎症反应影响男性生育。

1.1 细菌感染

不同细菌感染男性生殖系统与年龄相关。常见的性传播细菌包括沙眼衣原体和淋病奈瑟氏菌, 主要感染35岁以下男性, 而较大年龄的男性生殖系统主要可被大肠杆菌感染。沙眼衣原体是全球最普遍的性传播细菌, 可导致尿道炎、前列腺炎、附睾炎及附睾/睾丸炎, 从而损害男性生育力[5]。另外, 沙眼衣原体可能直接诱导精子凋亡。大约50%的沙眼衣原体感染没有明

显症状, 但隐性沙眼衣原体感染会传染给性伴侣, 主要是从男性到女性, 从而影响女性生育。因此, 当提及沙眼衣原体干扰生育时, 应考虑到它的传染性。

淋病奈瑟氏菌是另一种较普遍的性传播细菌[6], 主要感染女性宫颈或者男性尿道, 并引起宫颈炎和尿道炎, 大约50%感染个体并不表现出疾病症状。与沙眼衣原体感染相似, 淋病奈瑟氏菌传播也主要是从男性到女性。淋病奈瑟氏菌也可诱导附睾/睾丸炎。由感染引起的炎症会破坏生殖管道结构并导致阻塞, 从而影响男性生育力[7]。淋病奈瑟氏菌通过激活Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)和TLR4诱导天然免疫应答, 也可以诱导表达IL-10和Th1细胞应答, 从而抑制获得性免疫应答, 有助于其逃避免疫反应[8]。淋病奈瑟氏菌抑制适应性免疫应答的机制值得深入研究, 可能为防治淋病奈瑟氏菌感染提供新的线索。

除了沙眼衣原体和淋病奈瑟氏菌, 还有几种其他的性传播细菌能够感染生殖道并干扰生育力。例如, 生

表1 感染生殖道的常见微生物及其对男性生殖的影响

	微生物	主要感染位点	对生殖的影响
细菌	沙眼衣原体(<i>Chlamydia trachomatis</i>)	尿道、前列腺、精囊、附睾、睾丸	精子发生, 精子质量
	淋病奈瑟氏菌(<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	尿道、精囊、附睾、睾丸	精子发生, 生殖道阻塞
	支原体	尿道	不详
病毒	腮腺炎病毒	睾丸、附睾	精子发生, 睾酮合成, 男性不育
	人类免疫缺陷病毒	睾丸	精子发生, 睾酮合成
	单纯疱疹病毒	睾丸	精子发生
	肝炎病毒	睾丸	精子发生, 精子质量
	塞卡病毒	睾丸、附睾(小鼠(<i>Mus musculus</i>)模型)	精子发生, 雄性不育
寄生虫	阴道毛滴虫	尿道、前列腺、附睾、睾丸	不详
	刚地弓形虫	睾丸(小鼠模型)	精子发生

殖支原体(*Mycoplasma genitalium*)和人支原体(*Mycoplasma hominis*)感染男性生殖道, 但不影响男性生殖能力, 然而支原体可以通过性传播至女性伴侣, 而损害女性生育力. 解脲支原体感染男性可导致尿道炎, 并影响男性生育, 其机制尚不清楚.

1.2 病毒感染

男性生殖系统的病毒感染不仅损伤生育能力, 而且可能会传染给伴侣和胎儿^[9]. 腮腺炎病毒(mumps virus, MuV)常导致男性不育, 40% MuV感染的男性可产生睾丸炎, 影响睾丸的正常功能, 部分病人会发生永久性不育. 然而, 在体外MuV并不会直接杀伤生精细胞, 表明MuV间接影响精子发生. 推测MuV感染可通过以下机制干扰生育能力: (i) MuV感染时体温升高会导致睾丸温度上升, 从而导致生精细胞死亡; (ii) MuV睾丸炎患者睾酮水平降低, 可能抑制精子发生; (iii) MuV会诱导Leydig和Sertoli细胞产生炎症因子, 其中一些炎症因子会损伤睾丸功能^[10]. 由于全球范围内MuV睾丸炎病例出现复发趋势^[11], MuV导致不育的机制迫切需要研究. MuV可以在睾丸内复制, 并且干扰素(interferon, IFN)治疗可减轻MuV对睾丸功能的影响^[12], 因此MuV感染睾丸细胞及细胞的固有防御机制值得澄清.

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)常会损害男性生育力. 艾滋病患者通常会呈现睾丸炎、内分泌紊乱、少精或无精症^[13]. 约53%的艾滋病病例会出现睾丸炎, 经常发现“唯Sertoli细胞”综合征^[14]. 艾滋病患者睾酮水平会降低, 可能是由于白

细胞浸润和Leydig细胞数量减少引起的. 有研究发现艾滋病人的生精细胞中存在HIV-1的DNA, 表明HIV可以感染生精细胞, 并可以逆转为DNA^[15]. HIV感染生精细胞的机制尚不清楚, 因为生精细胞并不表达CD4受体. 值得注意的是血/睾屏障将大部分生精细胞与免疫系统隔离, 而且血/睾屏障可阻止抗病毒抗体和治疗药物进入管腔. 因此, 管腔内生精细胞中的HIV可以逃避免疫反应与药物的攻击, 可能成为HIV的避护所. HIV感染者精液中炎症因子和趋化因子水平增高, 表明HIV感染可以诱导生殖管道的固有免疫应答, 但其机制尚不明确.

单纯疱疹病毒(herpes simplex viruses, HSV)包括HSV-1和HSV-2, 是感染人类最常见的病毒. 通常情况下只有HSV-2会引起生殖道疱疹, HSV-1主要引起口腔溃疡. 然而, 在小鼠体内接种HSV-1可损伤精子发生^[16], 并且在转基因大鼠(*Rattus norvegicus*)精子细胞中过表达HSV-1腺苷激酶会引起精子损伤, 并导致不育^[17]. HSV对男性生育的影响有待进一步澄清.

感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus)也会影响男性生育能力^[1], 主要是损害精子运动力、形态和数量, 其机制有待深入研究.

最近发现, 塞卡病毒(zika virus)感染小鼠可诱导睾丸炎与附睾炎, 破坏睾酮合成与精子发生, 并导致雄性不育^[18,19]. 塞卡病毒可在Leydig, Sertoli与附睾上皮细胞中诱导天然免疫反应, 促进分泌炎症因子, 这些组织特异细胞可能参与炎症反应. 塞卡病毒感染Leydig、Sertoli、精原与初级精母细胞, 可导致细胞死亡或干扰细胞功能. 塞卡病毒在不同睾丸细胞中的扩增及细

胞特异性的抗病毒反应值得进一步研究.

1.3 寄生虫感染

寄生虫感染相对于细菌和病毒感染比较少见,但某些寄生虫感染也会影响男性生育能力^[20]. 阴道毛滴虫是最常见的性传播寄生虫^[21],大多数男性感染阴道毛滴虫并不出现症状,在少数有症状的感染者中,常出现附睾/睾丸炎、前列腺炎和尿道炎. 在男性不育患者中筛查阴道毛滴虫感染可进一步明确二者的关系. 刚地弓形虫是全球范围传播的寄生虫,可以感染人类和动物^[22]. 啮齿类动物急性感染刚地弓形虫会侵袭睾丸,并诱导生精细胞凋亡^[23],然而尚没有发现弓形虫感染人类睾丸. 尽管有报道显示刚地弓形虫感染与男性生育力降低有关,但其机制尚不清楚.

2 睾丸免疫环境

哺乳动物睾丸具有特殊的免疫微环境(图2),即免疫豁免与局部天然防御系统^[24]. 睾丸的免疫环境必须

受到严格调控来维持免疫平衡. 某些病理状态可以破坏睾丸免疫平衡,诱发睾丸炎,损伤精子发生. 研究睾丸免疫豁免和天然防御机制不仅可以为防治睾丸炎提供理论依据,也可能为抑制器官移植中免疫排斥与诱导组织天然防御能力提供线索.

2.1 免疫豁免

睾丸是一个典型的免疫豁免器官,其组织结构、局部免疫抑制与系统性免疫耐受共同维持睾丸豁免环境^[25]. 哺乳动物睾丸组织可分为两部分: 曲细精管和间质. 曲细精管由Sertoli细胞与不同阶段的生精细胞组成,相邻的两个Sertoli细胞在靠近曲细精管基底部形成BTB. BTB可将分化后期的生精细胞和间质中的免疫细胞隔离,以防止诱导自身免疫反应.

除了BTB,睾丸中的多种免疫抑制因子在维持睾丸免疫豁免环境中行使重要功能. 多种内分泌及旁分泌物质抑制睾丸免疫反应环境, Leydig细胞产生的睾酮除了调节精子发生外,还可以抑制实验性自身免疫

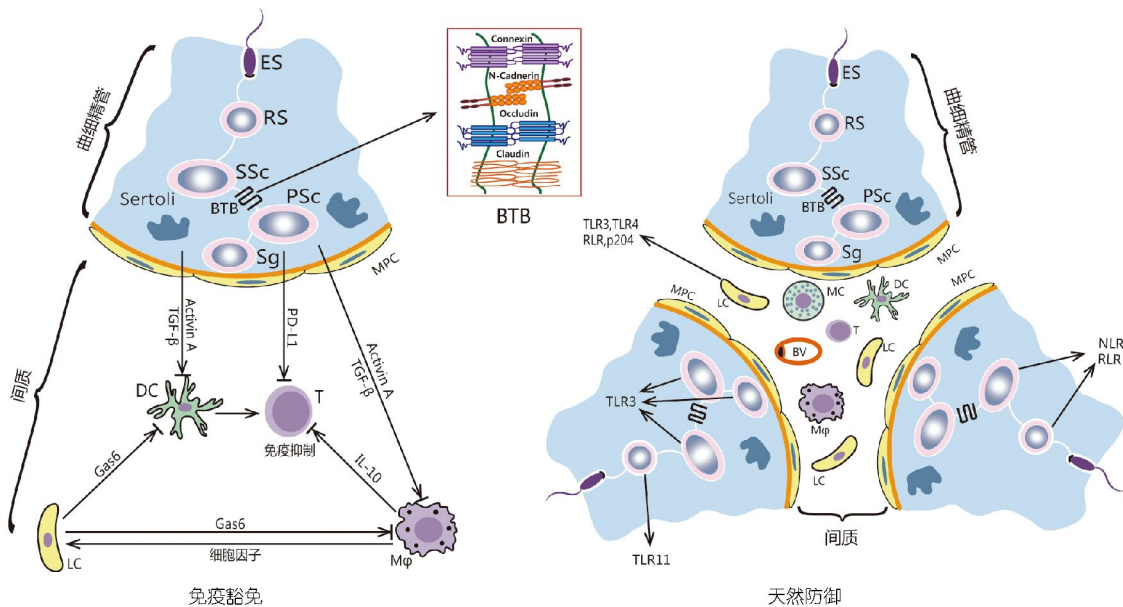


图2 睾丸免疫环境示意图(网络版彩图)

哺乳动物睾丸由曲细精管与间质两部分组成. 睾丸免疫微环境包括免疫豁免(左图)与天然防御系统(右图): (i) 免疫豁免受组织结构, 免疫抑制的共同调节, BTB将分化后期生精细胞抗原与间质中的免疫细胞分离. 睾丸细胞分泌多种抑制免疫反应的因子, 主要包括转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β), 激活蛋白A(Activin A), 白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和生长抑制特异基因6(growth arrest-specific gene 6, Gas6). 这些因子可以抑制抗原递呈细胞的免疫应答, 从而抑制淋巴细胞激活. 程序性死亡受体-配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)则可直接诱导T细胞的凋亡. (ii) 天然防御系统除了间质中的免疫细胞外, 睾丸特异细胞包括Sertoli, Leydig细胞及不同分化阶段的生殖细胞, 可表达多种模式识别受体, 可启动天然免疫应答, 抵御微生物感染. Sg: spermatogonium, 精原细胞; PSc: primary spermatocyte, 初级精母细胞; SSc: secondary spermatocyte, 次级精母细胞; RS: round spermatid, 圆形精子细胞; ES: elongated spermatid, 长形精子细胞; MPC: myoid peritubular cell, 管周肌样细胞

性睾丸炎(experimental autoimmune orchitis, EAO), 参与维持免疫豁免环境^[26]。睾丸细胞可以分泌多种抗炎因子, Sertoli和Leydig细胞可分泌TGF- β , TGF- β 可抑制睾丸内移植物的免疫排斥^[27]。Sertoli细胞还分泌一种TGF- β 的同源物——Activin A, 并抑制睾丸免疫应答^[28]。IL-10是典型的抗炎因子, 由睾丸巨噬细胞产生, 抑制EAO^[29]。这些免疫抑制因子在维持睾丸免疫豁免环境中起重要作用。

几种免疫负调节系统参与维持睾丸免疫豁免环境。Fas/Fas配体(Fas/FasL)系统与程序死亡性受体-1及其配体(PD-1/PD-L1)系统可以诱导淋巴细胞凋亡, 是机体免疫耐受的重要机制^[30,31]。一项早期的研究发现Sertoli细胞表达FasL, 在维持睾丸免疫豁免中起着重要作用^[32]。也有研究显示, FasL表达于生精细胞^[33], 然而生精细胞中FasL的功能尚不明确。PD-L1表达于生精细胞, 并参与维持睾丸免疫豁免环境^[34]。近年来, 对3种酪氨酸激酶受体, Tyro3, Axl和Mer (TAM), 以及它们共同的配体——Gas6在调节睾丸免疫豁免中的功能进行了系统研究^[35]。TAM受体表达于Sertoli和Leydig细胞, 而Gas6只表达于Leydig细胞, 生精细胞不表达TAM与Gas6。TAM/Gas6系统促进Sertoli细胞吞噬凋亡的生精细胞^[36], 及时清除凋亡的生精细胞可阻止内源性炎症反应, 因为损伤的生精细胞可诱导Sertoli细胞表达促炎症因子^[37]。此外, TAM/Gas6系统抑制Sertoli和Leydig细胞中模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)介导的天然免疫应答^[38,39]。TAM敲除小鼠产生自身免疫性睾丸炎^[40]。这些研究表明, TAM/Gas6系统通过不同的机制抑制睾丸细胞的免疫应答。

除了睾丸局部的免疫调节外, 系统性免疫耐受机制也会参与调节睾丸免疫豁免环境, 这方面的研究比较少。最近利用EAO模型发现, Axl和Mer受体抑制生精细胞诱导的自身免疫反应, Axl和Mer敲除小鼠容易产生EAO^[41]。相反, TLR2和TLR4则会介导EAO的发生, 因为TLR2和TLR4敲除鼠不能产生EAO^[42]。这些研究表明, 系统性免疫调节机制参与维持睾丸免疫豁免, 为认识睾丸免疫豁免机制提供了新线索。

2.2 睾丸天然免疫系统

尽管睾丸是免疫豁免器官, 但可被多种微生物病原体感染。为了克服免疫豁免环境, 睾丸建立了有效的天然防御系统, 抵抗微生物感染。多种免疫细胞存在

于睾丸间质中, 其中巨噬细胞占睾丸免疫细胞的80%, 组成了抵抗来自血液循环微生物的第一道防线。然而, 睾丸巨噬细胞表现出免疫抑制活性, 表达抗炎因子, 有利于睾丸的免疫豁免环境^[43], 因此, 睾丸巨噬细胞抵抗微生物的能力仍存在争议。在生理状态下睾丸间质中还有少量其他类型的免疫细胞, 包括树突细胞、淋巴细胞、肥大细胞和自然杀伤细胞, 这些免疫细胞在抵御微生物感染中的作用尚不明确。但是免疫细胞的数量在炎症状态下会增加, 并且参与睾丸的病理形成^[44]。

睾丸含有多种组织特异细胞, 主要包括Leydig, Sertoli和生精细胞。这些睾丸细胞具有天然防御能力, 参与睾丸抵抗微生物病原体^[24]。20年前就报道了大鼠睾丸细胞中的天然抗病毒反应^[45], 近年发现, 小鼠睾丸细胞表达多种PRR, PRR可启动睾丸细胞的固有免疫应答^[46]。PRR属于一类受体家族, 可以被病原体保守分子激活, 启动固有免疫应答, 并可调节获得性免疫, 抵抗微生物感染^[47]。目前已鉴定多个PRR亚家族, 包括TLR、维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)样受体(RIG-I-like receptors, RLR)和胞内DNA感受器^[48]。TLR在Sertoli细胞的表达及功能首先被发现, 表明Sertoli细胞参与睾丸抵抗微生物感染的天然免疫防御^[49]。另外, 小鼠Leydig细胞也表达TLR, Leydig细胞中TLR的激活可诱导表达促炎症因子并抑制合成睾酮, 表明睾丸细胞中固有免疫应答可能干扰睾丸功能^[38]。RLR包含两个成员: RIG-I和黑色素分化相关蛋白5(melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)。RIG-I和MDA5识别病毒双链RNA, 并启动天然抗病毒反应。RIG-I和MDA5在小鼠Leydig细胞中表达, 并诱导I型干扰素和抗病毒蛋白^[50]。胞内DNA感受器p204也在Leydig细胞中表达, 启动天然抗病毒反应^[51]。RIG-I和MDA5通路会抑制Leydig细胞合成睾酮, 而p204信号通路则不影响睾酮合成。因此, 激活DNA感受器信号通路是诱导睾丸抗病毒反应, 而不损伤睾丸功能的理想策略。

2.3 睾丸炎与男性不育

精子发生与合成睾酮是睾丸的两个主要功能, 睾丸免疫稳态在维持睾丸功能中具有重要作用, 破坏免疫稳态可导致睾丸炎, 从而损害睾丸功能, 并可导致男性不育。系统性的病毒感染、生殖道细菌感染及组

织损伤可引起睾丸炎^[4]. 细菌感染可诱发附睾/睾丸炎和附睾炎, 而单独睾丸炎则主要由系统性病毒感染所致. 感染性睾丸炎多数为急性免疫反应, 而组织损伤等非感染性因素通常导致慢性睾丸炎. 睾丸炎可引起免疫细胞浸润, 产生多种炎症因子, 包括TNF- α , IL-6和IL-1. 这些炎症因子可以抑制Leydig细胞合成睾酮, 而且高水平的TNF- α 与IL-6还会直接诱导生精细胞的凋亡. TNF- α 也可改变BTB的通透性, 这可能会导致生精细胞抗原释放到间质而诱导自身免疫反应. 急性睾丸炎症状明显, 可用抗菌治疗. 慢性睾丸炎通常无明显症状, 缺乏有效治疗手段, 因此对男性生育的影响可能被低估了, 应该受到重视.

3 附睾免疫调节

附睾是精子成熟与储存的场所, 附睾具有特殊的免疫环境, 可以耐受精子, 抵抗微生物感染^[52]. 附睾免疫调节机制与睾丸有较大差别, 这也是为什么经常发生附睾炎的原因. 附睾炎可损害精子质量和男性生育.

3.1 附睾免疫环境

附睾由卷曲的附睾管和间质组成, 可分为头、体、尾3部分(图1). 附睾管壁为假复层上皮, 由主细胞、基底细胞、窄细胞及亮细胞组成, 外周包裹一层管周肌样细胞. 附睾中还存有巨噬细胞和树突细胞, 巨噬细胞主要位于间质和管周区域, 而树突细胞位于附睾管壁的基底部, 这些发现打破了传统认为附睾缺乏抗原递呈细胞的观点. 尽管附睾头、体、尾部都有免疫细胞, 但头部的免疫细胞比较多且更容易被激活, 这可能有利于限制病原体从附睾扩散至睾丸.

附睾也是一个免疫豁免器官, 然而, 血/附睾屏障由相邻主细胞顶部的紧密连接组成, 不如BTB有效, 因此, 附睾比睾丸更容易引起炎症与自身免疫反应. 附睾存在着自身的免疫调节机制. Activin A在附睾头部表达并抑制对精子抗原的免疫反应^[53]. 附睾中有大量防御素, 具有抗微生物活性^[54]. 另外, 附睾上皮细胞表达多种PRR, 可以诱导附睾天然免疫应答, TLR2和TLR4启动针对金黄色葡萄球菌感染的天然免疫应答^[55], 在附睾上皮细胞中, TLR4和TLR5协同介导大肠杆菌诱导的天然免疫应答^[56], RLR和DNA感受器可启动附睾上皮细胞天然抗病毒反应^[57]. 附睾对精子抗原的

免疫耐受机制仍需进一步研究.

3.2 附睾炎

附睾炎是门诊病人最普遍的阴囊内炎症. 急性附睾炎主要由逆行细菌感染引起, 沙眼衣原体、淋病奈瑟氏菌和大肠杆菌是导致附睾炎的主要病原体. 而非感染性刺激, 例如, 组织创伤、输精管切除、肿瘤及自身免疫反应可引起慢性附睾炎. 附睾炎发病率高于睾丸炎, 这可能与两个器官不同的免疫调节机制与感染不同病原体有关. 附睾炎与男性不育的关系尚不明确, 一般情况下附睾炎不会导致男性不育, 但附睾炎通常会短时间内影响精子质量^[3]. 附睾炎对男性生育的影响有待进一步澄清.

实验诱导动物附睾炎常用来研究病理机制. 与临床病人相似, 动物附睾炎也会导致附睾肿胀, 可观察到白细胞浸润^[58]. 动物附睾炎常会影响睾丸并导致附睾/睾丸炎, 从而损伤睾丸功能, 导致不育. 细菌和病毒可以诱导附睾上皮细胞天然免疫应答, 表明附睾细胞参与炎症形成^[56,57]. 附睾组织特异性细胞的免疫调节功能值得深入研究.

4 前列腺炎

前列腺炎对男性生育的影响存在争议. 早期研究报道前列腺炎病人的精子质量、运动力和形态并没有明显的改变^[59], 而同年另一项研究发现, 前列腺炎患者精子浓度和运动力降低, 精子形态也发生改变^[60]. 也有研究报道前列腺炎病人精子的运动力降低和形态异常, 而精子数量未有明显改变. 因此, 前列腺炎对精子的影响可能存在较大的个体差异.

5 精囊炎

精囊分泌70%的精液成分, 在维持精子正常功能中具有重要作用. 然而一些细菌(如大肠杆菌、变形杆菌及假单胞菌等)可感染精囊并引起精囊炎, 精囊炎可导致分泌功能异常、酸碱度改变、精浆中营养成分减少. 这些变化可引起精子数量减少与活力下降, 从而影响男性生育力, 并可导致不育. 而且由于精囊与尿道、膀胱、输精管、前列腺紧密相连, 形成共同通道, 因此精囊中的细菌易于继发感染相邻管道, 加

重影响生育。

6 尿道炎

尿道是成熟精子短暂通过的管道。尿道炎通常由性传播病原体引起, 但不会明显影响精子质量。然而, 感染尿道的微生物可能会扩散至附睾与睾丸, 从而导致附睾炎和睾丸炎^[61]。另外, 慢性尿道炎可能会导致尿道阻塞, 干扰正常射精而影响生育能力。

7 自身免疫反应

第一批精子发生完成于青春期, 在此之前机体对自身的免疫耐受已经建立。因此, 大多数生精细胞及成熟精子对免疫系统如同外来物, 然而在生理状态下生殖细胞并不诱导免疫反应。但在某些病理状态下生精细胞抗原可诱导自身免疫反应, 导致自身免疫性睾丸炎, 并产生抗精子抗体(anti-sperm antibody, ASA), 是影响男性生育的重要病因。

7.1 自身免疫性睾丸炎

尽管哺乳动物睾丸是一个典型的免疫豁免器官, 但在某些病理状态下, 如组织损伤、微生物感染、隐睾症和肿瘤等因素, 会引起自身免疫性睾丸炎^[62]。自身免疫性睾丸炎分为原发性和继发性两类, 继发性自身免疫性睾丸炎常伴随系统性自身免疫疾病, 例如, 系统性红斑狼疮和慢性类风湿性关节炎。利用EAO模型对自身免疫性睾丸炎的病理机制进行了广泛研究^[63]。EAO主要表现为巨噬细胞浸润, 并产生大量的促炎性因子, 从而破坏睾丸的组织结构与精子发生。值得注意的是, 除了免疫细胞, 睾丸组织特异细胞也会产生免疫调节因子。表明睾丸组织细胞也具有免疫调节功能, 这些细胞在睾丸炎中的作用值得关注。

7.2 精子抗体

虽然精子在生理状态下不诱导免疫反应, 但某些

病理状态下, 可产生ASA。ASA可在男、女体内产生, 约10%~30%的不育与ASA有关^[64]。在经历睾丸扭转、睾丸癌、输精管切除术及睾丸炎的病人中, 往往能检测到ASA。ASA与精子结合后可干扰精子运动与受精, 另外, 有些ASA也会诱导精子凋亡, 并促进吞噬细胞清除精子。

在生理状态下, BTB可将精子抗原与免疫系统隔离, 从而阻止诱导免疫反应, 在附睾中也存在着结构屏障隔离免疫系统与精子抗原。然而, 当屏障被破坏时, 精子抗原可与免疫系统接触, 并诱导产生抗精子抗体。在女性体内, 精子完全属于外来者, 具有免疫原性。然而, 尽管女性一生会经历大量的精子, 但很少会产生ASA。阴道结构可能组成了避免精子诱导免疫反应的屏障, 也有人认为阴道内及精液中存在免疫抑制分子。现有证据并不能充分解释这一现象, 精子在女性体内逃避免疫攻击的机制有待深入研究。

8 结语

微生物感染与自身免疫反应可破坏男性生殖系统免疫稳态, 是男性不育的重要病因。深入认识微生物感染和生殖系统免疫调节机制可以为相关不育的防治提供新线索。以下5方面的问题值得优先研究: (i) 目前临床上对精液中微生物的检测不能准确反映男性生殖道感染, 因为在取样时可能发生污染。精液中炎性因子水平也应该作为检测生殖道感染的指标。(ii) 睾丸与附睾组织特异性细胞表达PRR并启动天然免疫反应, 然而组织特异细胞在局部抵抗微生物的功能有待阐明。(iii) 多数睾丸细胞在受到病原体感染时会产生促炎性因子, 这些因子对精子发生的影响及其在局部炎症反应中的作用需要进一步研究。(iv) 精子表面存在着丰富的FasL, 是否可以帮助精子逃避免疫攻击值得研究。(v) 睾丸对许多系统性感染很敏感, 说明系统性的炎症因子可能参与睾丸的病理形成, 鉴定关键致病因子可为相关疾病的防治提供新线索。

参考文献

- 1 Bachir B G, Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility. *Urol Clin North Am*, 2014, 41: 67-81
- 2 Ekwere P D. Immunological infertility among Nigerian men: incidence of circulating antisperm auto-antibodies and some clinical observations: a preliminary report. *Br J Urol*, 1995, 76: 366-370

- 3 Haidl G, Allam J P, Schuppe H C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia*, 2008, 40: 92–96
- 4 Schuppe H C, Meinhardt A, Allam J P, et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia*, 2008, 40: 84–91
- 5 Cunningham K A, Beagley K W. Male genital tract *Chlamydial* infection: implications for pathology and infertility. *Biol Reprod*, 2008, 79: 180–189
- 6 Domes T, Lo K C, Grober E D, et al. The utility and cost of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* screening of a male infertility population. *Fertil Steril*, 2012, 97: 299–305
- 7 Ochsendorf F R. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia*, 2008, 40: 72–75
- 8 Liu Y, Liu W, Russell M W. Suppression of host adaptive immune responses by *Neisseria gonorrhoeae*: role of interleukin 10 and type 1 regulatory T cells. *Mucosal Immunol*, 2014, 7: 165–176
- 9 Dejuq N, Jégou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2001, 65: 208–231
- 10 Wu H, Shi L, Wang Q, et al. Mumps virus-induced innate immune responses in mouse Sertoli and Leydig cells. *Sci Rep*, 2016, 6: 19507
- 11 Davis N F, McGuire B B, Mahon J A, et al. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU Int*, 2010, 105: 1060–1065
- 12 Ku J H, Kim Y H, Jeon Y S, et al. The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. *BJU Int*, 1999, 84: 839–842
- 13 Poretzky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus—infected men. *Metabolism*, 1995, 44: 946–953
- 14 Chabon A B, Stenger R J, Grabstald H. Histopathology of testis in acquired immune deficiency syndrome. *Urology*, 1987, 29: 658–663
- 15 Muciaccia B, Uccini S, Filippini A, et al. Presence and cellular distribution of HIV in the testes of seropositive subjects: an evaluation by *in situ* PCR hybridization. *FASEB J*, 1998, 12: 151–163
- 16 Malolina E A, Kulibin A Y, Naumenko V A, et al. Herpes simplex virus inoculation in murine rete testis results in irreversible testicular damage. *Int J Exp Path*, 2014, 95: 120–130
- 17 Cai L Y, Kato T, Nakayama M, et al. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cells. *Reprod Toxicol*, 2009, 27: 14–21
- 18 Ma W, Li S, Ma S, et al. Zika virus causes testis damage and leads to male infertility in mice. *Cell*, 2016, 167: 1511–1524.e10
- 19 Govero J, Esakky P, Scheaffer S M, et al. Zika virus infection damages the testes in mice. *Nature*, 2016, 540: 438–442
- 20 Shiadeh M N, Niyiyati M, Fallahi S, et al. Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review. *Parasitol Res*, 2016, 115: 469–477
- 21 McClelland R S. *Trichomonas vaginalis* infection: can we afford to do nothing? *J Infect Dis*, 2008, 197: 487–489
- 22 Dubey J P, Jones J L. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*, 2008, 38: 1257–1278
- 23 Abdoli A, Dalimi A, Movahedin M. Impaired reproductive function of male rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Andrologia*, 2012, 44: 679–687
- 24 Zhao S, Zhu W, Xue S, et al. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11: 428–437
- 25 Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Front Immunol*, 2012, 3: 152
- 26 Fijak M, Schneider E, Klug J, et al. Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. *J Immunol*, 2011, 186: 5162–5172
- 27 Pöllänen P, von Euler M, Jahnukainen K, et al. Role of transforming growth factor β in testicular immunosuppression. *J Reprod Immunol*, 1993, 24: 123–137
- 28 de Kretser D, Hedger M P, Phillips D J. Activin A and follistatin: their role in the acute phase reaction and inflammation. *J Endocrinol*, 1999, 161: 195–198
- 29 Winnall W R, Muir J A, Hedger M P. Rat resident testicular macrophages have an alternatively activated phenotype and constitutively produce interleukin-10 *in vitro*. *J Leukocyte Biol*, 2011, 90: 133–143
- 30 Green D R, Ferguson T A. The role of Fas ligand in immune privilege. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 917–924
- 31 Keir M E, Butte M J, Freeman G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677–704
- 32 Bellgrau D, Gold D, Selawry H, et al. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature*, 1995, 377: 630–632
- 33 D'Alessio A, Riccioli A, Lauretti P, et al. Testicular FasL is expressed by sperm cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 3316–3321
- 34 Cheng X, Dai H, Wan N, et al. Interaction of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 contributes to testicular immune privilege. *Transplantation*, 2009, 87: 1778–1786
- 35 Deng T, Chen Q, Han D. The roles of TAM receptor tyrosine kinases in the mammalian testis and immunoprivileged sites. *Front Biosci*, 2016, 21: 316–327
- 36 Xiong W, Chen Y, Wang H, et al. Gas6 and the Tyro 3 receptor tyrosine kinase subfamily regulate the phagocytic function of Sertoli cells.

- [Reproduction](#), 2008, 135: 77–87
- 37 Zhang X, Wang T, Deng T, et al. Damaged spermatogenic cells induce inflammatory gene expression in mouse Sertoli cells through the activation of Toll-like receptors 2 and 4. [Mol Cell Endocrinol](#), 2013, 365: 162–173
- 38 Shang T, Zhang X, Wang T, et al. Toll-like receptor-initiated testicular innate immune responses in mouse Leydig cells. [Endocrinology](#), 2011, 152: 2827–2836
- 39 Sun B, Qi N, Shang T, et al. Sertoli cell-initiated testicular innate immune response through Toll-like receptor-3 activation is negatively regulated by Tyro3, Axl, and Mer receptors. [Endocrinology](#), 2010, 151: 2886–2897
- 40 Zhang Y, Li N, Chen Q, et al. Breakdown of immune homeostasis in the testis of mice lacking Tyro3, Axl and Mer receptor tyrosine kinases. [Immunol Cell Biol](#), 2013, 91: 416–426
- 41 Li N, Liu Z, Zhang Y, et al. Mice lacking Axl and Mer tyrosine kinase receptors are susceptible to experimental autoimmune orchitis induction. [Immunol Cell Biol](#), 2015, 93: 311–320
- 42 Liu Z, Zhao S, Chen Q, et al. Roles of Toll-like receptors 2 and 4 in mediating experimental autoimmune orchitis induction in mice. [Biol Reprod](#), 2015, 92: 63–63
- 43 Kern S, Robertson S A, Mau V J, et al. Cytokine secretion by macrophages in the rat testis. [Biol Reprod](#), 1995, 53: 1407–1416
- 44 Pérez C V, Theas M S, Jacobo P V, et al. Dual role of immune cells in the testis. [Spermatogenesis](#), 2013, 3: e23870
- 45 Dejuq N, Dugast I, Ruffault A, et al. Interferon-alpha and -gamma expression in the rat testis. [Endocrinology](#), 1995, 136: 4925–4931
- 46 Chen Q, Deng T, Han D. Testicular immunoregulation and spermatogenesis. [Semin Cell Dev Biol](#), 2016, 59: 157–165
- 47 Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. [Nat Immunol](#), 2015, 16: 343–353
- 48 Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. [Int Rev Immunol](#), 2011, 30: 16–34
- 49 Wu H, Wang H, Xiong W, et al. Expression patterns and functions of Toll-like receptors in mouse Sertoli cells. [Endocrinology](#), 2008, 149: 4402–4412
- 50 Zhu W, Chen Q, Yan K, et al. *RIG-I*-like receptors mediate innate antiviral response in mouse testis. [Mol Endocrinol](#), 2013, 27: 1455–1467
- 51 Zhu W, Liu P, Yu L, et al. p204-initiated innate antiviral response in mouse Leydig cells. [Biol Reprod](#), 2014, 91: 8–8
- 52 Guiton R, Henry-Berger J, Drevet J R. The immunobiology of the mammalian epididymis: the black box is now open! [Basic Clin Androl](#), 2013, 23: 8
- 53 Winnall W R, Wu H, Sarraj M A, et al. Expression patterns of activin, inhibin and follistatin variants in the adult male mouse reproductive tract suggest important roles in the epididymis and vas deferens. [Reprod Fertil Dev](#), 2012, 25: 570
- 54 Dorin J R, Barratt C L R. Importance of β -defensins in sperm function. [Mol Human Reprod](#), 2014, 20: 821–826
- 55 Zhao Y T, Guo J H, Wu Z L, et al. Innate immune responses of epididymal epithelial cells to *Staphylococcus aureus* infection. [Immunol Lett](#), 2008, 119: 84–90
- 56 Cheng L, Chen Q, Zhu W, et al. Toll-like receptors 4 and 5 cooperatively initiate the innate immune responses to uropathogenic *Escherichia coli* infection in mouse epididymal epithelial cells. [Biol Reprod](#), 2016, 94: 58–58
- 57 Zhu W, Zhao S, Liu Z, et al. Pattern recognition receptor-initiated innate antiviral responses in mouse epididymal epithelial cells. [J Immunol](#), 2015, 194: 4825–4835
- 58 Ludwig M, Johannes S, Bergmann M, et al. Experimental *Escherichia coli* epididymitis in rats: a model to assess the outcome of antibiotic treatment. [BJU Int](#), 2002, 90: 933–938
- 59 Weidner W, Jantos C, Schiefer H G, et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. [Arch Androl](#), 1991, 26: 173–183
- 60 Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic bacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. [Urology](#), 1991, 38: 545–549
- 61 Ness R B, Markovic N, Carlson C L, et al. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. [Fertil Steril](#), 1997, 68: 205–213
- 62 Jacobo P, Guazzone V A, Theas M S, et al. Testicular autoimmunity. [Autoimmun Rev](#), 2011, 10: 201–204
- 63 Naito M, Terayama H, Hirai S, et al. Experimental autoimmune orchitis as a model of immunological male infertility. [Med Mol Morphol](#), 2012, 45: 185–189
- 64 Restrepo B, Cardona-Maya W. Anticuerpos antiespermatozoides y su asociación con la fertilidad. [Actas Urológicas Españolas](#), 2013, 37: 571–578

Male infertility caused by microbial infection and immunological disorder

WANG Fei & HAN DaiShu

Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Microbial infection and immunological disorder in the male genital tract are among the etiological factors of male infertility. The testis and epididymis possess special immune environments for protecting the sperm from detrimental immune responses and counteracting invading microbial pathogens. However, specific pathological conditions, such as infection, chemical toxins, and tissue injury, may lead to infectious or autoimmune orchitis and epididymitis, resulting in male infertility. Moreover, infectious prostatitis, seminal vesiculitis, and urethritis may impair sperm quality and male fertility. Understanding the mechanisms underlying infectious and immunological infertility can aid in the development of novel preventive and therapeutic strategies. This review describes the mechanisms underlying male infertility caused by infectious and immunological diseases in the male genital tract.

male infertility, microbial infection, immunoregulation, genital tract inflammation, anti-sperm antibody

doi: [10.1360/N052016-00350](https://doi.org/10.1360/N052016-00350)