

• 综 述 •

细菌感染与男性不育相关性的研究进展*

张雲乔¹, 温 锴²综述, 罗 辉^{1△}审校

(1. 荆门市中心医院生殖医学科, 湖北 荆门 448000; 2. 南开大学药学院, 天津 300071)

[摘 要] 目前, 有证据表明男性泌尿生殖系统中细菌感染会对男性生育能力产生不利影响。细菌不仅损伤泌尿生殖系统功能, 还可以通过分泌毒性代谢物或黏附精子表面对精子造成损伤, 如 DNA 断裂、细胞膜过氧化和顶体损伤等。这些由细菌感染所引起的损伤会使精子浓度、活力、形态和 DNA 完整性等降低, 破坏精子质量和功能, 影响精子的受精能力, 从而导致男性不育。

[关键词] 细菌; 感染; 男性不育; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.024 中图法分类号: R715.2

文章编号: 1009-5519(2023)24-4256-05 文献标识码: A

Research progress on the correlation between bacterial infection and male infertility*

ZHANG Yunqiao¹, WEN Kai², LUO Hui^{1△}

(1. Department of Reproductive Medicine, Jingmen Central Hospital, Jingmen, Hubei 448000, China; 2. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China)

[Abstract] At present, evidence shows that bacterial infections in the male genitourinary system can adversely affect male fertility. Bacteria not only damage the function of the genitourinary system, but also cause damage to sperm by secreting toxic metabolites or adhering to the sperm surface, such as DNA breakage, cell membrane peroxidation and acrosome damage. These damage caused by bacterial infection can reduce sperm concentration, motility, morphology and DNA integrity, destroy sperm quality and function, affect sperm fertilization ability, and lead to male infertility.

[Key words] Bacteria; Infection; Male infertility; Review

世界卫生组织(WHO)规定一对夫妇未采用任何避孕措施同居生活 1 年以上, 由于男方因素造成女方不孕者称为男性不育症。在过去的 30 年, 不孕不育症已经成为一个重要的公共卫生问题, 困扰着全世界约 15% 的育龄夫妇, 其中约 50% 是由男性不育引起的^[1]。男性不育症可由遗传和先天性异常、内分泌异常、精索静脉曲张和免疫学、医源性、理化、环境、职业因素等引起。除上述因素外, 泌尿生殖系统感染是男性不育的另一重要因素。有研究报道, 15% 的男性不育症病例与细菌、病毒、真菌和原生动物等微生物引起的男性泌尿生殖系统感染有关。其中, 细菌感染的直接和间接影响都可以降低男性生育能力。细菌感染不仅可以损害男性泌尿生殖系统功能及精子质量和功能导致不育, 还会导致射精过程中污染女性生殖

道使其产生妇科疾病^[2]。随着男性不育症诊断手段的不断进步及对泌尿生殖系统微生物的深入研究, 细菌感染与不育的关系越来越受到人们的重视。在正常情况下, 男性泌尿生殖系统寄居的菌群并不都具有致病性。因此, 本文主要对大肠埃希杆菌、金黄色葡萄球菌、淋病奈瑟菌、铜绿假单胞菌、幽门螺杆菌、厌氧菌等细菌与男性不育的关系作一综述, 以便为细菌感染导致的男性不育治疗提供相关的研究思路。

1 大肠埃希杆菌

大肠埃希杆菌能引起人类多种疾病, 是泌尿生殖系统感染中的常见病原菌之一, 与男性不育有关。有研究报道, 大肠埃希杆菌通过改变精子活力、形态、活性氧(ROS)水平和 DNA 完整性, 对男性生育能力特别是精子质量产生不利影响。NABI 等^[3]收集了

* 基金项目: 荆门市科学技术局科技计划项目(2020YFYB087)。

△ 通信作者, E-mail: 13986964670@163.com。

618 例可育男性和 1 535 例不育男性的精液样本,并对大肠埃希杆菌阳性样本的精子浓度、形态、活力参数进行评估,发现大肠埃希杆菌对不育男性的精液参数有很大的负面影响。有研究将人类精子暴露于大肠埃希杆菌外膜囊泡中,通过暴露不同的时间对精子的活力、形态、ROS 水平和 DNA 完整性进行评估。暴露 30 min 后,外膜囊泡减缓了精子的前向运动,增加了不动精子的数量。此外,精子内 ROS 水平和 DNA 碎片率均显著增加^[4]。LI 等^[5]发现大肠埃希杆菌感染的大鼠模型中睾丸巨噬细胞的促动蛋白 2 (PK2)上调。PK2 诱导激活人隐热蛋白(NLRP3)炎性体途径,促进促炎细胞因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)]分泌。IL-1 β 通过改变线粒体能量代谢、加重氧化应激反应和蛋白质羟基化等机制导致线粒体功能障碍,降低精子活力。射精精子暴露于大肠埃希杆菌后,高线粒体跨膜电位的细胞数量($\Delta\Psi_m$)和线粒体氧化还原功能正常的细胞数量都大幅减少,精子膜稳定性、线粒体活性严重受损,引起精子活力下降,最终导致男性不育。许多学者还认为,大肠埃希杆菌是通过快速附着在精子直接对精子产生有害影响^[6]。电镜发现大肠埃希杆菌是通过 I 型黏附分子附着在精子表面结构上,并导致精子的质膜和其他表面结构受到严重破坏。

2 金黄色葡萄球菌

金黄色葡萄球菌是一种普遍存在的革兰阳性细菌,在 20%健康人的皮肤、鼻腔、腋窝、咽部和泌尿生殖系统中定植,其感染被认为是全世界发病率和死亡率的主要原因。除此之外,金黄色葡萄球菌是不育男性精液中最占优势的微生物,其患病率高于其他细菌。通过减少精子浓度、降低精子活力和增加异常精子形态,金黄色葡萄球菌成为男性生育能力恶化的重要不利因素^[7]。THAPER 等^[8]从金黄色葡萄球菌中分离纯化了精子固定因子(SIF),并报道了浓度为 150 mg/mL 的 SIF 可以使精子完全固定,而杀死精子需要 200 mg/mL。一项体外研究表明,当精子与金黄色葡萄球菌共孵育时,精子活力明显下降。但有趣的是,当细菌被高温、溶菌酶或抗生素杀死时,未发现精子凝集和固定。由此可见,金黄色葡萄球菌能够凝集和固定精子导致精子功能丧失^[9]。LI 等^[10]从不育男性精液样本中获得金黄色葡萄球菌 MJ015 和 MJ163,并通过计算机辅助精子分析仪(CASA)测量精子活力和形态,他们发现金黄色葡萄球菌对精子的活力和形态有抑制作用。DAVID 等^[11]也报道了金黄色葡萄球

菌和大肠埃希杆菌是研究组中最常见的微生物,其中不育男性的精子浓度、活力和形态明显低于可育男性。因此,在男性不育的治疗中不应忽视定植在男性泌尿生殖系统中的金黄色葡萄球菌。

3 淋病奈瑟菌

淋病是由淋病奈瑟菌所致的泌尿生殖系统化脓性炎性疾病,每年约有 1.06 亿人感染淋病。男性感染者会出现无症状的黏膜定植、黏膜炎性疾病(如尿道炎)和组织侵入性的睾丸损伤和导管阻塞,可引发睾丸炎、前列腺炎、附睾炎,并伴有黏液脓性尿道分泌物,从而使生育能力受损。有研究表明,淋病奈瑟菌感染对男性生育有不利影响^[12],但淋病奈瑟菌感染导致精子异常和精子受精率降低的分子机制尚不清楚。一些研究者认为,淋病奈瑟菌可以通过菌毛附着在精子上,也可以直接接触精子。前者通过触发多形核白细胞的流动,产生过高的 ROS,感染其他生殖系统组织。在伊朗一家不孕症中心进行的一项研究中,收集了 200 名不育男性和 150 名生育能力正常男性的精液样本,淋病奈瑟菌是从不育男性精液样本中分离出的第二大流行细菌,与精子异常和精子受精潜力降低相关^[13]。

4 铜绿假单胞菌

铜绿假单胞菌是一种革兰阴性致病菌,是睾丸炎、附睾炎和尿道炎的常见诱导剂,干扰男性生育能力。这种微生物产生一种群体感应信号分子,称为 3-氧十二烷基-1-高丝氨酸内酯,其会导致顶体过早丢失,从而影响受精。也有报道称,铜绿假单胞菌的外毒素 A 对细胞的染色质有毒性作用,这种效应导致了精子的各种缺陷。另外,外毒素 A 靶蛋白主要集中在精子尾部,因此,外毒素 A 对精子尾部的有害影响比其他部位更明显,从而影响精子活力^[14]。CASA 分析了不同泌尿生殖系统致病微生物对人类精子活力的影响,证实了铜绿假单胞菌的试验会导致精子活力进行性下降。有研究检测了 96 份精液样本菌落,铜绿假单胞菌是菌落中最丰富的细菌之一。通过新一代测序技术和生物信息学进一步的分析表明,在乳酸菌含量较少的样品中,铜绿假单胞菌可导致精液体积减少,精子浓度、活力、正常形态率降低,抗精子抗体(ASA)和粒细胞水平升高^[15]。

5 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌是一种革兰阴性细菌,主要定植于胃黏膜、十二指肠黏膜和食管的胃型上皮化生区。幽门螺杆菌感染是人类最常见的慢性感染之一。最近,越

来越多的证据表明幽门螺杆菌是男性不育的危险因素。有研究报道,幽门螺杆菌感染可影响精液中调节睾丸功能的肽浓度,如胃饥饿素和肥胖抑制素,这 2 种激素对泌尿生殖系统发挥不同程度的重要作用。胃饥饿素能够通过减少 cAMP 形成和降低编码类固醇生成途径中几个关键因子的 mRNA 水平,以剂量依赖性方式调控睾酮分泌,还可以直接调节曲细精管功能,从而对精子的生成和活力产生影响。有研究发现,患者感染细胞毒素相关基因(CagA)阳性的幽门螺杆菌菌株,其精液中的胃饥饿素水平显著高于 CagA 阴性菌株患者,同时肥胖抑制素的浓度也会有所增加^[16]。EL-GAREM 等^[17]发现,幽门螺杆菌感染可显著降低精子活力和破坏正常精子形态,而降低精液中幽门螺杆菌的浓度可显著改善精子活力和形态。MORETTI 等^[18]最近证实了 CagA 阳性菌株感染可以通过不同机制对精子的浓度、活力、形态和凋亡产生负面的影响。CagA 阳性菌株导致患者全身肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达水平显著增加,诱导精子发生凋亡,对精子的运动能力也有抑制作用。另外一些研究证实,CagA 阳性菌株还能够诱发局部或全身水平的 IL-6 表达水平增加。IL-6 可以抑制精子生成过程中减数分裂的 DNA 合成,影响支持细胞对转铁蛋白和抑制素 B 的分泌,减少精子浓度并降低精子的运动能力。进一步研究评估了不同组幽门螺杆菌感染与水杨酸类药物的关系,包括幽门螺杆菌引起的胃十二指肠疾病患者、ASA 阳性的不育患者和健康的可生育者作为对照。有研究发现,精子凝集和固定测试显示不同组患者存在显著差异,ASA 阳性的不育患者 ASA 明显较高,幽门螺杆菌引起的胃十二指肠疾病患者较健康的可生育者 ASA 升高。他们认为幽门螺杆菌可能在诱导产生 ASA 中发挥作用^[19]。

6 厌氧菌

厌氧菌是男性尿道正常菌群,约 1% 的尿道感染由其引起。厌氧菌引起的前列腺炎和附睾炎非常罕见,故一直认为厌氧菌不是引起男性不育的原因。但庄东明等^[20]认为男性不育与某些类型厌氧菌有关,他们发现附性腺感染的男性不育患者其前列腺液、精液中分离出的厌氧菌阳性率远高于无感染者,且当厌氧菌数目增至一定数量时就会影响生育。阴道加德纳菌是一种常见的厌氧菌,是从患有细菌性阴道炎的妇女中分离出来的主要微生物,可通过性传播给男性伴侣。其也经常从精液和男性泌尿生殖系统中被发现,但这种病原体在男性泌尿生殖微生物组中的作用尚

未得到很好的确定。在一些研究中,阴道加德纳菌是导致男性不育最常见的分离菌种之一^[21]。KOE-DOODER 等^[22]研究表明,在 696 份精液样本中阴道加德纳菌是第 1 个大量分离的细菌,他们认为阴道加德纳菌的存在会对人精子膜产生负面影响,引起精子质量下降,导致男性不育。

厌氧球菌是另一种常见的厌氧菌,常见于女性阴道和各种化脓性分泌物中,但也存在于男性尿路感染中。在一项由 19 例捐精者和 58 例不育症患者组成的研究中,多项统计显示厌氧球菌可显著降低精子质量,更具体地说是影响精子的活力和形态。因此,研究者认为厌氧球菌是精子质量低的生物标志物^[23]。

7 其他细菌

除了上述细菌外,粪链球菌是慢性前列腺感染中的主要致病菌,可引起严重的男性泌尿生殖系统感染。有研究表明粪链球菌是从不育患者精液样本中分离出的最常见的微生物之一,并被认为是男性不育的潜在原因^[24]。一些研究者认为粪链球菌毒力因子溶血素可损伤精子头部、颈部和中段膜,引起精子形态畸形和活力下降。

肠球菌为肠道微生物群的典型代表之一,有研究表明这种细菌可能是男性生育能力低下或不育的原因。MARETTI 等^[25]发现肠球菌检测呈阳性的患者精子浓度和活力显著下降。ROBERT 等^[26]报道了在 13.8% 的无症状细菌精子症患者精液中发现了肠球菌,与无任何细菌存在的对照组比较,精子浓度、膜完整性、线粒体膜电位和 DNA 完整性等参数均受到负面影响。

乳酸菌是一种无芽孢的杆菌,属革兰阳性菌。一般来说,乳酸菌的存在与疾病无关,很少研究乳酸菌对精子的影响。ZHANG 等^[27]讨论了乳酸菌是否会附着在精子表面,从而影响受精,结果发现乳酸菌的浓度是其对精子致病的关键因素。乳酸菌浓度越高,其对精子的黏附性越强,从而干扰受精过程。

8 小 结

细菌感染被认为是男性不育的重要病因。不同的细菌通过对精子质量和功能、泌尿生殖系统结构和功能产生负面影响,增加男性的生育问题。本文综述了大肠埃希杆菌、金黄色葡萄球菌、淋病奈瑟菌、铜绿假单胞菌、幽门螺杆菌、厌氧菌等不同类型的细菌通过不同病理生理机制影响精子质量和功能,导致男性不育。目前,虽然有研究已经报道了大量关于细菌感染在男性不育症中的可能作用机制,但关于淋病奈瑟

菌、铜绿假单胞菌、幽门螺杆菌、厌氧菌和其他致病菌的潜在机制仍需要进一步充足的研究。与复发性和潜伏性感染相关的无症状感染是控制不育的主要挑战。因此,提高人群的认识、有效的预防措施和积极的检查治疗是预防细菌传播和抑制细菌在人群中流行的最佳方法。了解这些细菌的真正影响,并深入研究其潜在的病理生理机制,将为未来确定合适的生物标志物和提出新的治疗策略铺平道路,从而最大限度地降低细菌感染对男性生殖的风险。

参考文献

[1] CHEN J, CHEN J, FANG Y, et al. Microbiology and immune mechanisms associated with male infertility[J]. *Front Immunol*, 2023, 21(14):1139450.

[2] ALQAWASMEH O, FOK E, YIM H, et al. The microbiome and male infertility: looking into the past to move forward[J]. *Hum Fertil*, 2022, 213(42):2-8.

[3] NABI A, KHALILI MB, ESLAMI G, et al. A comparison of different O-antigen serogroups of escherichia coli in semen samples of fertile and infertile men[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2022, 49(1):33-39.

[4] FOOLIERO V, SANTONASTASO M, ANNUNZIATA F D, et al. Impact of escherichia coli outer membrane vesicles on sperm function[J]. *Pathogens*, 2022, 11(7):782.

[5] LI Y, SU Y, ZHOU T, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome pathway by prokineticin 2 in testicular macrophages of uropathogenic escherichia coli-induced orchitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1872.

[6] FARSIMADANA M, MOTAMEDIFAR M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility[J]. *J Reprod Immunol*, 2020, 114(2):103183.

[7] ESMAILKHANI A, AKHI M T, SADEGHI J et al. Assessing the prevalence of staphylococcus aureus in infertile male patients in Tabriz, northwest Iran[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018, 16(7):469-474.

[8] THAPER D, RAHI D K, PRABHA V. Recep-

tor from streptococcus pyogenes as a potential antidote against sperm immobilization factor-induced sperm impairment and infertility[J]. *Microb Pathogenesis*, 2019, 128:55-62.

[9] I. AL-DAGHISTANI H. Staphylococcus aureus protein A as a means of assessing sperm penetrability in cervical mucus in vitro[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2020, 47(3):186-193.

[10] LI J, DING W Q, CAO J, et al. Characteristic and mechanism of immobilization effect of staphylococcus aureus on human spermatozoa [J]. *Microb Pathog*, 2018, 119:28-34.

[11] DAVID B, CÉLINE P, NICOLAS V, et al. Sperm microbiota and its impact on semen parameters[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:234.

[12] CHEMAITELLY H, MAJED A, ABU-HIJLEH F, et al. Global epidemiology of neisseria gonorrhoeae in infertile populations: systematic review, meta analysis and metaregression [J]. *Sex Transm Infect*, 2021, 97:157-169.

[13] MOTAMEDIFAR M, MALEKZADEGAN Y, NAMDARI P, et al. The prevalence of bacteriospermia in infertile men and association with semen quality in southwestern Iran[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2018, 20(2):198-202.

[14] MARCHIANI S, BACCANI I, TAMBURRINO L, et al. Effects of common Gram-negative pathogens causing male genitourinary-tract infections on human sperm functions [J]. *Sci Rep*, 2021, 11:19177.

[15] WENG S L, CHIU C M, LIN F M, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: Metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e110152.

[16] 谢宁, 蔡思琪, 杜联峰. 幽门螺杆菌与不孕不育的研究进展[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(5):530-532.

[17] EL-GAREM Y, EL-SAWY M, MOSTAFA T. Seminal helicobacter pylori treatment improves sperm motility in infertile asthenozoospermic men[J]. *Urology*, 2014, 84(6):1347-1350.

[18] MORETTI E, FIGURA N, CAMPAGNA M S

et al. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cytokines in helicobacter pylori-infected men[J]. *Urology*,2015,86(1):41-46.

[19] DIMITROVA-DIKANAROVAA D K,LAZAROVA V V,TAFRADJIISKA-HADJIOLOVA R,et al. Association between helicobacter pylori infection and the presence of anti-sperm antibodies[J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*,2017,31(1):1-8.

[20] 庄东明,于爱莲. 泌尿生殖道细菌感染与男性不育的研究进展[J]. *泰山医学院学报*,2007,28(9):758-760.

[21] GLENN T W,SCOTT D L,PETAR B. The microbiome and sexual health[J]. *J Sex Med*,2022,19(11):1600-1603.

[22] KOEDOODER R,MACKENS S,BUDDING A,et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts[J]. *Hum Reprod Update*,2019,25(3):298-325.

[23] SCOTT D L,NASEER S,NEEL V P,et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut,urine,and semen microbiomes in male infertility[J]. *Eur Urol*,2021,79(6):826-836.

[24] PARIDA R. Human MOSPD2:a bacterial Lmb mimicked auto-antigen is involved in immune infertility [J]. *J Trans Autoimmunity*,2019,100002.

[25] MARETTI C,CAVALLINI G. The association of a probiotic with a prebiotic(Flortec,Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoastheno-teratospermia:A pilot study[J]. *Andrology*,2017,5(3):439-444.

[26] ROBERT J B,JONATHAN H D,PUNEET S. Review of guidelines for the evaluation and treatment of leukocytospermia in male infertility[J]. *World J Mens Health*,2019,37(2):128-137.

[27] ZHANG F,DAI J,CHEN T. Role of lactobacillus in female infertility via modulating sperm agglutination and immobilization[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2021,10:620529.

(收稿日期:2023-07-28 修回日期:2023-10-28)

(上接第 4255 页)

主线龋病学研究百年回顾与展望之七[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*,2008,119(1):1-8.

[33] 王首力. 生物活性玻璃和五倍子对乳牙釉质早期龋治疗效果探究[J]. *粘接*,2021,46(6):44-48.

[34] 张华,王首力. 生物活性玻璃和五倍子对釉质及变形链球菌的影响[J]. *粘接*,2021,47(8):58-61.

[35] KILIAN M,CHAPPLE I L,HANNING M,et al. The oral microbiome-an update for oral healthcare professionals[J]. *Br Dent J*,2016,221(10):657-666.

[36] ZHANG L L,LI J Y,ZHOU X D,et al. Role of enamel organic matrix in the remineralization of initial demineralized enamel and artificial hydroxylapatite treated with *Galla chinensis* [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*,2010,41(5):844-848.

[37] 李芳. 绿茶提取物 EGCG 预防大鼠龋病的实验研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2021.

[38] MA L,CHEN J,HAN H,et al. Effects of lemon essential oil and limonene on the progress of early caries: An in vitro study[J]. *Arch Oral Biol*,2020,111:104638.

[39] CARRILHO M,BRETZ W. Red Marine algae lithothamnion calcareum supports dental enamel mineralization [J]. *Mar Drugs*,2023,21(2):456-463.

[40] 李茹芳,李秋艳,崔霞,等. 天然药物苏木对人工脱矿釉质龋的再矿化作用[J]. *昆明医科大学学报*,2023,44(2):23-26.

(收稿日期:2023-04-14 修回日期:2023-07-01)