

精索静脉曲张导致不孕机制及治疗分析

王 威 罗 志 刚[△]

(南华大学附属第二医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 精索静脉曲张(VC)是男性尤其是生育期男性常见的一种泌尿生殖系统疾病。WHO已将VC作为引起男性不育的首要原因。但目前的研究仍然没有明确其发病机制,因此探讨精索静脉曲张致男性不育的机制具有重要意义。其发病机制虽不明确,但手术治疗可以明确改善VC患者的不孕状况。这个结论已在临床上得到了大多数学者的认可。

关键词 精索静脉曲张 男性不育 发病机制 治疗

中图分类号 R697.24 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)04-762-03

Mechanism of Varicocele Infertility and Treatment Analysis

WANG Wei, LUO Zhi-gang[△]

(The Second Affiliated Hospital, nanhua University, Hengyang, Hunan 421001, China)

ABSTRACT: Varicocele (VC), especially the male fertility of male urogenital system of a common disease. WHO has caused VC as the primary cause of male infertility. However, the current study the pathogenesis still not clear, so of male infertility caused by varicocele mechanism of great significance. Its pathogenesis although not clear, but it can clearly improve the surgical treatment of patients with infertility condition VC. This conclusion has been clinically recognized by most scholars.

Key words: Varicocele; Male infertility; Pathogenesis; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R697.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)04-762-03

精索静脉曲张是指由于精索静脉受阻或是瓣膜功能丧失、减弱等各种原因使精索静脉变形、屈曲、伸长变化。VC好发于生育期男性,人群发病率约为15%,其在男性不育患者中的比重约为37%^[1],由此可见其在男性不育中扮演着重要角色。VC多见于左侧,约有5%~20%为双侧^[2],仅发生于右侧的在临床上比较少见。

1 精索静脉曲张导致不孕机制

1.1 血管代谢产物的毒性作用

VC患者通常伴有精索内静脉瓣膜发育不全,这导致静脉血液逆流,使得肾上腺、肾脏的代谢产物如前列腺素、儿茶酚胺类物质、皮质醇及毒性代谢产物逆流至睾丸影响精子功能导致不孕。目前研究认为在这些代谢产物中前列腺素F_{2A}(PGF_{2A})及52羟色胺(52HT)对睾丸生精功能有较大影响。

VC时睾丸中的PGF_{2A}升高,有研究表明PGF_{2A}升高会导致睾丸重量减轻。这表明PGF_{2A}对睾丸有很大的影响。也有研究显示,PGF_{2A}可造成蔓状静脉丛的热交换系统障碍,从而使睾丸温度升高影响生精^[3];且PGF_{2A}局部浓度过高也会抑制精子生成影响生育。

52HT是一种重要的神经递质,其作用主要是引起受体周围血管收缩。Devoto等^[4]研究发现VC时由于血流反流导致睾丸中52HT浓度升高,从而使睾丸中的微血管强烈收缩,使睾丸的血供受到影响,并影响睾丸合成雄激素,影响生精。

1.2 阴囊高温

睾丸生精过程需要在低于躯体平均温度1摄氏度的环境下才能正常进行。早在1980年Nakamura等^[5]利用热敏电阻探针插入睾丸中心,证实VC睾丸温度升高。国内郑骏年等^[6]通过远红外阴囊测温也证实VC患者阴囊温度显著高于生育者,且健侧、患侧温度无差异。有研究表明VC患者睾丸温度升高约0.6~0.8摄氏度,这一变化会影响正常生精导致不孕^[7]。

1.3 血流机制

VC可以导致精索静脉和精索静脉丛血液淤积,使睾丸内流体静力压升高,当其超过动脉压力(18~20mmHg)时睾丸组织内呈现相对缺氧状态,并使二氧化碳潴留、乳酸蓄积和PH值改变影响睾丸正常功能,最终导致精子数量及质量下降^[8]。Cozzolino^[9]等认为VC可至组织水肿和睾丸间质小血管病变,进一步引起睾丸微循环改变,妨碍生精小管正常物质交往,促使生精上皮破坏,从而影响生育。Sa lama等^[10]用激光多普勒流量计观察VC大鼠的睾丸微血管血流变化,结果发现其睾丸微血管血流下降,进一步结扎左肾静脉后上述改变更加明显,且与时间呈正比。研究表明血液中的氧自由基对于精子获能、顶体反应等生理功能起着至关重要的作用,但氧自由基在一定的生化条件下会对身体的健康有害,所以血液中存在天然氧自由基清除剂,正常生理下氧自由基的代谢与清除是处于动态的平衡的,但VC时由于血液受阻导致睾丸局部缺氧破坏了氧自由基的代谢平衡,影响精子正常代谢。Shiraish等^[11]研究发现,VC时睾丸组织内42醛基22羟基壬烯(42HNE)含量明显增高,而42HNE又是常见的氧自由基产生物,从而证实了在VC时睾丸中氧化应激确实存在。最近,金毅等^[12]在传统精索静脉曲张高位结扎手术同时联合应用高压氧,发现能够明显改善睾丸

作者简介 王威(1985),男,硕士研究生,主要研究方向 泌尿系统
△通讯作者 罗志刚,男,博士,主任医师,0734-8899691, E-mail: 1184849117@qq.com

(收稿日期 2011-06-09 接受日期 2011-07-07)

生精功能,较单纯手术更为有效,能够治疗一些单纯手术疗效不明显的患者,提示缺氧在 VC 致不育的机制中扮演了一个不可忽视的角色。

1.4 肉毒碱浓度

Mazzilli 等^[13]研究发现肉毒碱浓度的高低与精子生存活力明显相关,随着精子内肉毒碱浓度的下降,精子生存活力显著降低。在男性的附睾中存在高浓度的肉毒碱,附睾本身并不能生成肉毒碱,所有肉毒碱全部来自血浆。尹静^[14]等研究发现实验性 VC 动物的附睾肉毒碱浓度降低,从而影响精子活力。

1.5 一氧化氮机制

在男性的生殖系统存在着一定浓度的 NO,有研究已经证明低浓度的 NO 可以有助生精及提高精子活力,但高浓度的 NO 却抑制精子运动^[15]。VC 时由于血液淤积及各种代谢产物刺激使睾丸细胞和血管内皮细胞产生大量的 NO 合酶,从而导致生殖系统的 NO 浓度持续超高,从而影响生精及精子活力造成不孕。

1.6 免疫因素

人体在生理情况下受机体主动免疫调节机制及血-睾屏障的隔离作用等因素制约,机体不会产生自身免疫反应,但当免疫功能降低时使机体抵抗能力受到影响,使上述生理保护机制遭到破坏,使精子在与机体自身免疫系统接触时有一定几率产生抗精子抗体(AsAb),影响精子的生成,导致无精或少精。常江平等^[16]研究显示 VC 患者精索静脉血和外周静脉血多项免疫指标值均低于对照组,其中 CD4、CD4/CD8、B 细胞等指标显著下降,这说明 VC 可使体液免疫和细胞免疫下降,这也说明了往往是单侧的精索静脉曲张却造成双侧睾丸损害的原因。

Isitmangil 等^[17]研究认为 AsAb 产生的原因可能是血液毒性物质及微血管病变损害了睾丸支持细胞和附睾上皮细胞之间的连接,导致血-睾屏障破坏,使精子遭受免疫因子的攻击而产生自身抗体。也有可能是因为睾丸温度升高使 Sertoli 细胞变性使血-睾屏障破坏,精子进入血液产生自身抗体,破坏精子的正常生成。

1.7 其他

Yigal 等认为 VC 是一种双侧性疾病^[18],有研究表明 84% 的 VC 患者是双侧性的。只是右侧相对而言具有一定的隐蔽性^[19]。且常规的检查很难发现,这导致临床上通常只对左侧的 VC 做了处理,往往导致术后不孕情况改善不明显,使人们错误的认为不孕与 VC 的直接关系不大。

Sahin 等^[20]研究发现睾丸组织中存在一种与精原干细胞分化、增值的有关的 notch 基因,在 VC 时 notch1 及 notch 2 含量较正常降低,从而影响精原干细胞的分化、增值导致不孕。

2 治疗分析

精索静脉曲张是导致男性不孕的重要原因。目前对其的治疗手段主要是手术治疗,但根据其临床表现的轻重、影像学资料显示的静脉曲张程度等,临床上要分别处理。

2.1 轻度 VC 患者的治疗

如无明显的临床症状我们可以不采取治疗并动态观察,有临床症状但没有影响生育的 VC 患者可以采用局部冷敷、阴囊托及减少性刺激等方式处理。

2.2 重度 VC 患者的治疗

重度 VC 患者症状明显且对生育造成影响的应积极采取手术治疗^[21]。目前使用最多的手术方式有传统的开放式手术和现在使用较多的腹腔镜手术,及随着影像技术发展而出现的精索静脉造影血管栓塞硬化治疗,以及目前国际上兴起的显微外科精索静脉曲张切除术。

精索静脉造影血管栓塞是指在 X 线引导下注入硬化剂栓塞硬化精索静脉,但这种术式受限于解剖异常,成功率通常只有 70% 左右^[22],所以目前临床上应用不多。

腹腔镜手术治疗 VC 时,其无论是在手术时间上,还是术后的出血量和术后精液异常的改善率上都优于传统的开放式手术,这已经得到了广大临床医生的认可。

腹腔镜精索静脉结扎术最先由 Sanchez^[23]应用,目前条件稍好的医院基本上已经具备了这种技术。该手术结扎位置同开放式 Palomo 途径一样。结扎过程中不分离精索动脉,一并结扎精索动静脉,这样能防止漏扎静脉而导致术后复发^[24]。

但无论是传统的手术方式还是腹腔镜精索静脉高位结扎术,相对显微外科精索静脉曲张切除术来说,在睾丸动脉及精索淋巴管得分离保护上都有所欠缺。传统手术及腹腔镜精索静脉高位结扎术常因分离不彻底,导致睾丸动脉与淋巴管被一并结扎,且容易漏扎变异的精索静脉,这些都导致术后睾丸出现萎缩、鞘膜积液及 VC 复发率升高。而 MV 却可有效的保护精索淋巴管及睾丸动脉,彻底结扎除输精管静脉外的所有精索静脉,使并发症及复发率大为降低。疗效上 MV 相对传统手术及腹腔镜精索静脉高位结扎术更能有效改善精索静脉曲张不育患者的精液质量,提高妊娠率,目前已成为治疗精索静脉曲张的"金标准"。

MV 切口可选择腹股沟切口,也可行外环下切口。依次切开精索外筋膜、提睾肌、精索内筋膜,在显微镜下辨别睾丸动脉及其周围的伴行静脉、淋巴管。仔细分离精索动脉周围的伴行静脉并结扎,保留动脉及淋巴管,结扎精索内静脉、精索外静脉、及引带静脉,保留输精管静脉以便睾丸静脉回流。

3 展望

综上所述,随着生物医学的发展,VC 导致不孕的发病机制已经到了分子水平,为明确其具体机制提供了良好的理论基础。VC 导致不孕是由多种因素的共同作用所造成的,虽然手术治疗的确可以明显改善精子质量提高生育率,但就其发病机制的研究,我们有必要在手术基础上辅以氧疗、抗凋亡、免疫治疗等,借以提高治疗不孕的效果。我们可以展望,随着生命科学研究的不断发展使我们不断的明确其发病机制,VC 治疗将会有广阔的前景。

参考文献(References)

- [1] Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, et al. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography[J]. J Urol, 1994, 151(6): 1535
- [2] Ficola F, Ciaccio V. Bilateral and subclinical varicocele: clinical experience[J]. Minerva Chir, 1995, 50(11): 999
- [3] Abayasekara DR, Kurlak LO, Jeremy JY, et al. The levels and possible

- involvement of leukotriene B₄ and prostaglandin in F₂ alpha in the control of interstitial fluid volume in the rat testis [J]. Int J Androl, 1990,13(5): 408-418
- [4] Devoto E, Madariaga M, Lioi X. Causes of male infertility. The contribution of the endocrine factor [J]. Rev Med Chil, 2000,128(2): 184-192
- [5] Nakamura M, Hall PF. The mechanism by which body temperature inhibits protein biosynthesis in spermatids of rat testes [J]. J Biol Chem, 1980, 255(7): 2907-2913
- [6] 郑骏年, 谢叔良, 连保罗, 等. 阴囊温度升高与男性不育的关系[J]. 男性学杂志, 1997, 11(4): 216-218
Zhen Jun-Nian, Xie Shu-Liang, Lian Bao-Luo, et al. Scrotal temperature and the relationship between male infertility [J]. Journal of Andrology, 1997, 11(4): 216-218
- [7] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1951
Wu Jie-Ping. Wu Jie Ping Urology [M]. Ji Nan: Shandong Science Technology Publishing House, 2004: 1951
- [8] 丁强, 孙长华, 黄永刚, 等. 精索静脉曲张患者精索内静脉腹壁下静脉转流术疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(2): 181-182.
Ding Qiang, Song Chang-Hua, Huang Yong-Gang, et al. Varicocele, spermatic vein abdominal vein bypass Efficacy [J]. National Journal of Andrology, 2006, 12(2): 181-182
- [9] Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair [J]. Hum Reprod Update, 2001, 7(1): 55-58
- [10] Salama N, Bergh A, Damber JE. Microvascular testicular blood flow as evaluated by laser Doppler flowmetry after the surgical induction of varicocele [J]. Arch Androl, 2001, 46(3): 197-204
- [11] Shiraishi K, Naito K. Increased expression of Leydig cell haem oxygenase 1 preserves spermatogenesis in varicocele [J]. Hum Reprod, 2005, 20(9): 2608-2613
- [12] 金毅, 吕丽飞, 李德超. 精索内静脉高位结扎联合高压氧治疗精索静脉曲张伴精液质量异常的疗效观察 [J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(1): 78-79
Jin Yi, Lv Li-Fei, Li De-Chao. Efficacy of spermatic vein ligation combined hyperbaric oxygen treatment of varicocele with abnormal semen quality [J]. National Journal of Andrology, 2007, 13(1): 78-79
- [13] Mazzilli F, Rossi T, Ronconi C, et al. Intra-spermatic L-carnitine and survival of sperm motility [J]. Minerva Ginecol, 1999, 51(4): 129-134
- [14] 尹静, 曲晓伟, 郭凯, 等. 前列安通片对精索静脉曲张大鼠附睾α-糖苷酶、L-肉毒碱的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(28): 3416-3418
Yi Jing, Qu Xiao-Wei, Guo Kai, et al. Qianlian Tablets of varicocele rat epididymal α-glucosidase, L-carnitine effects [J]. Modern Journal Of Integrated Chinese Traditional And Western Medicine, 2009, 18(28): 3416-3418
- [15] 郑航, 郑新民, 李世文, 等. 一氧化氮、一氧化氮合酶对精索静脉曲张患者精子功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2002, 26(1): 25-26
Zhen Hang, Zhen Xin-Ming, Li Shi-Wen, et al. Nitric oxide, nitric oxide synthase in patients with varicocele affect sperm function [J]. Central China Medical Journal, 2002, 26(1): 25-26
- [16] 常江平, 许四虎, 张忠林, 等. 精索静脉曲张不育患者免疫学和性激素的研究[J]. 临床医学药实践杂志, 2006, 15(11): 808-810
Chang Jiang-Ping, Yu Si-Hu, Zhang Zhong-Lin, et al. Infertile patients with varicocele and immunological study of sex hormones [J]. Journal of Clinical Pharmacy Practice, 2006, 15(11): 808-810
- [17] Isitmagil G, Yildirim S, Orhan I, et al. A comparison of the sperm mixed agglutination reaction test with the peroxidase-labeled protein A test for detecting antisperm antibodies in infertile men with varicocele [J]. BJU Int, 1999, 84(7): 835-838
- [18] Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, et al. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system [J]. Hum Reprod, 2005, 20(9): 2614-2619
- [19] Fujisawa M, Ishikawa T, Takenaka A. The efficacy of bilateral varicoectomy in patients with palpable bilateral varicoceles: comparative study with unilateral varicocele [J]. Urol Res, 2003, 31(6): 407-409
- [20] Sahin Z, Bayram Z, Celikzenci C, et al. Effect of experimental varicocele on the expressions of notch 1, 2, and 3 in rat testes: an immunohistochemical study [J]. Fertil Steril, 2005, 83(1): 86-94
- [21] Hadziselimovic F, Herzog B, Liebundgut B, et al. Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele [J]. J Urol, 1989, 142(2 Pt 2): 583-585, 603-605
- [22] Sanchez de Badajev, Diaz Ramir F, Vara Thorbeck C. Laparoscopic treatment of varicocele [J]. Arch Esp Urol, 1991, 44(5): 623
- [23] Sivanathan C, Abernethy LJ. Retrograde embolisation of varicocele in the paediatric age group: a review of 10 year practice [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2003, 85(1): 50
- [24] Pintus C, Rodriguez Matas MJ, Manzoni C, et al. Varicocele in pediatric patients: comparative assessment of different therapeutic approaches [J]. Urology, 2001, 57(1): 154