

• 论 著 •

VC 患者 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精子质量的关系及 对术后恢复情况的评估价值^{*}

艾热提·阿皮孜¹, 阿不来提·买买提明¹, 布海丽且木·阿布都海拜尔², 斯迪克江·尼亚孜¹, 李晓东^{1 Δ}
新疆医科大学第一附属医院: 1. 泌尿外三科; 2. 泌尿外二科, 新疆乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 探讨精索静脉曲张(VC)患者血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、白细胞介素(IL)-1 β 水平与精子质量的关系及对术后恢复情况的评估价值。 **方法** 选取 2020 年 2 月至 2021 年 4 月该院接受显微镜下精索静脉曲张结扎术(MCV)治疗的 VC 患者 128 例作为研究组, 根据术后 1 年内配偶受孕情况分为配偶受孕组和配偶未孕组, 选取同期该院生育功能正常的体检者 64 例作为对照组。比较各组血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平、精子质量(精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率), 分析血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精子质量的相关性, 采用多因素 Cox 回归分析配偶未孕的独立影响因素, 采用受试者工作特征曲线分析血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平对配偶未孕的评估价值。 **结果** 研究组术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平低于术前, 精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率高于术前($P<0.05$); 研究组术前、术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平高于对照组, 精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率低于对照组($P<0.05$); 术前血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度呈强负相关($P<0.05$); 术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度呈弱负相关($P<0.05$); 校正抗精子抗体阳性、临床分度后, 术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平升高均为配偶未孕的独立危险因素($P<0.05$); HIF-1 α 、IL-1 β 联合评估配偶未孕的曲线下面积(AUC)大于单独指标评估的 AUC($P<0.05$)。 **结论** VC 患者 MCV 术后精液质量明显升高, 血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平降低, 且血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液质量密切相关, 临床可根据 HIF-1 α 、IL-1 β 检测结果判断 VC 患者术后恢复情况。

关键词: 精索静脉曲张; 低氧诱导因子-1 α ; 白细胞介素-1 β ; 精子质量

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.017 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2023)12-1496-06 **文献标志码:**A

The relationship between HIF-1 α , IL-1 β and sperm quality in VC patients and their evaluation value for postoperative recovery^{*}

AIHAITI · Apizi¹, ABULAITI · Maimaitiming¹, BUHAILIQIEMU · Abuduhaibaier²,
SIDIKEJIANG · Niyazi¹, LI Xiaodong^{1 Δ}

1. Third Department of Urology; 2. Second Department of Urology, the First Affiliated Hospital of
Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and interleukin (IL) -1 β levels and sperm quality in patients with varicocele (VC) and their value in evaluating the postoperative recovery. **Methods** A total of 128 VC patients who underwent microsurgical varicocelectomy (MCV) in the hospital from February 2020 to April 2021 were selected as the study group, and they were divided into pregnant spousal group and non-pregnant spousal group according to the pregnancy of their spouses within one year after the operation. Totally 64 subjects with normal reproductive function in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum HIF-1 α , IL-1 β and sperm quality (semen volume, sperm concentration, sperm motility and sperm viability) were compared in each group, and the correlation between the levels of serum HIF-1 α , IL-1 β and sperm quality were analyzed. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the independent influencing factors of non-pregnant spouse. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum HIF-1 α and IL-1 β levels in evaluating the spouse's non-pregnancy. **Results** The serum levels of HIF-1 α and IL-1 β in the study group were lower than those before operation, and the semen volume, sperm concentration, sperm motility and sperm viability were higher than those before operation ($P<0.05$). The serum levels of HIF-1 α and IL-1 β in the study group were

^{*} 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C412)。

作者简介: 艾热提·阿皮孜, 男, 主治医师, 主要从事男科疾病的诊治相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: 371099077@qq.com。

higher than those in the control group before and 3 months after surgery, and the semen volume, sperm concentration, sperm motility and sperm viability were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of HIF-1 α and IL-1 β were strongly and negatively correlated with the semen volume, sperm motility, sperm viability and sperm concentration before surgery ($P < 0.05$), and were weakly and negatively correlated with the semen volume, sperm motility, sperm viability and sperm concentration at 3 months after surgery ($P < 0.05$). After adjusting for positive antisperm antibody and clinical grading, increased serum HIF-1 α and IL-1 β levels at 3 months after surgery were independent risk factors for nonpregnancy of the spouse ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combination of HIF-1 α and IL-1 β was larger than that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The semen quality of VC patients after MCV is significantly increased, and the serum levels of HIF-1 α and IL-1 β are decreased, and the serum levels of HIF-1 α and IL-1 β are closely related to semen quality. The postoperative recovery of VC patients can be judged according to the detection results of HIF-1 α and IL-1 β .

Key words: varicocele; hypoxia-inducible factor-1 α ; interleukin-1 β ; sperm quality

精索静脉曲张(VC)是泌尿男科常见疾病,普通人群发病率约为 15%,不育人群发病率约为 35%,且 75%~85% 的 VC 患者可继发不育^[1]。VC 轻症者无需治疗,但症状严重时可致生精能力不可逆损伤,甚至导致睾丸萎缩^[2]。目前显微镜下精索静脉曲张结扎术(MCV)是临床治疗 VC 的主要术式,不同患者术后恢复情况不同,有研究表明,术后仍有部分患者未能如期恢复生育能力^[3]。有研究提出,睾丸低氧及免疫异常不仅与 VC 发生有关,还可能参与 VC 继发不育的发病过程^[4-5]。因此,有必要探索 VC 患者睾丸免疫反应与精子质量间的关系,以制订干预措施改善患者预后。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是高特异性核转录因子,既往认为其主要在低氧过程中发挥作用,但有研究发现, HIF-1 α 与异常免疫反应的早期活化有关,通过抑制小鼠 HIF-1 α 表达可阻断异常免疫的发生^[6]。白细胞介素(IL)-1 β 是参与先天免疫的一种重要促炎细胞因子,参与多种自身免疫性炎症反应及细胞活动,路保赛等^[7]研究显示,附睾炎小鼠血清 IL-1 β 水平升高,通过抑制 IL-1 β 生成能显著改善小鼠精子活力。本研究旨在探讨 VC 患者血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精子质量的关系,为临床早期评估术后恢复情况提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2021 年 4 月于本院接受 MCV 治疗的 VC 患者 128 例作为研究组,同期选取于本院进行体检的生育功能正常者 64 例作为对照组。纳入标准:(1)研究组符合 VC 诊断标准^[8],且药物治疗 3 个月以上症状未改善;(2)规律性生活至少 1 年配偶未孕;(3)有生育意愿,可配合随访;(4)VC 程度达 II 度以上;(5)配偶经体检显示生育功能正常;(6)知情研究内容,签署同意书。排除标准:(1)肿瘤压迫等导致的继发性 VC;(2)有 VC 病史;(3)有遗传、先天发育异常、神经、精神疾病;(4)勃起功能障碍、逆行射精;(5)无精子症;(6)睾丸萎缩。本研究通过本院伦理委员会审核批准。

研究组年龄 23~42 岁,平均(32.38 $\pm$ 3.86)岁;体重指数 17~28 kg/m²,平均(23.65 $\pm$ 1.97)kg/m²;饮食习惯:喜肥甘 44 例,喜清淡 40 例,均衡 44 例;工作性质:脑力 55 例,体力 41 例,混合型 32 例。对照组年龄 24~43 岁,平均(33.04 $\pm$ 3.91)岁;体重指数 17~28 kg/m²,平均(23.86 $\pm$ 1.54)kg/m²;饮食习惯:喜肥甘 21 例,喜清淡 22 例,均衡 21 例;工作性质:脑力 24 例,体力 19 例,混合型 21 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 研究组均常规进行 MCV 治疗,术后常规抗炎,嘱患者多休息,避免剧烈运动,定期复查。

1.2.1 血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平检测 研究组术前、术后 3 个月,对照组体检当日,采用非抗凝真空管采集研究对象清晨空腹肘静脉血 4 mL,离心(15 min、3 500 r/min)取上层血清保存至液氮,采用酶联免疫吸附试验检测 HIF-1 α 、IL-1 β 水平。具体步骤:取出冰冻血清及冷藏试剂盒自然复温至室温,振荡混匀血清,取试剂盒原装液 30 mL 用蒸馏水稀释至 1 200 mL,各取标准品、血清 25 μ L 加至对应孔,每孔加抵抗素 25 μ L,混匀 30 s,室温避光孵育 30 min;甩尽板中液体,每孔加 350 μ L 洗涤液洗板,去水滴,重复 3 次;每孔加 50 μ L 辣根过氧化物酶,混匀 30 s,室温孵育 30 min,洗板;每孔加显色液 50 μ L,混匀 10 s,室温孵育 15 min;每孔加 50 μ L 终止液,混匀 30 s,30 min 在 450 nm 处读取吸光度值,参照标准曲线获得所测指标水平。操作均由资深的检验科技师参照操作步骤规范完成。

1.2.2 精子质量 研究组术前、术后 3 个月,对照组体检当日检查精子质量(检查前 5 d 内无排精),自慰法获得精液保存至干燥清洁瓶子即刻送检,记录精液量,取 10 μ L 完全液化精液加至红宝石 MACRO 精子计数板通过西班牙 SCA-H-01 型全自动精子质量分析仪分析得到精子浓度、精子活力、精子存活率等参数。

1.2.3 观察指标 (1)比较对照组、研究组术前及术

后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平和精子质量(精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率)。(2)分析术前及术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率的相关性。(3)比较研究组配偶不同受孕情况的临床资料。(4)分析研究组未孕的独立影响因素。(5)分析血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平对配偶未孕的评估价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理和分析。计量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验确认符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 Bartlett 方差齐性检验若具备方差齐性,组间比较采用独立样本 t 检验,若不具备方差齐性则需采用 t' 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,有序变量比较采用秩和检验;采用 Pearson 相关分析血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率的相关性;对单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素进行多重共线性检验,方差膨胀因子

(VIF) < 5 及容差 > 0.2 时认为不存在多重共线性,纳入多因素 Cox 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HIF-1 α 、IL-1 β 评估配偶未孕的价值,获取曲线下面积(AUC),Delong 非参数法比较不同 AUC 差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平及精子质量比较 研究组术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平低于术前,精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率高于术前($P < 0.05$)。研究组术前、术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平高于对照组,精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精子质量的关系 术前血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度呈强负相关($P < 0.05$),术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度呈弱负相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平及精子质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α ($\mu\text{g/L}$)	IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)	精液量 (mL)	精子活力 (%)	精子存活率 (%)	精子浓度 ($\times 10^6/\text{mL}$)
对照组	64	5.68 $\pm$ 1.72	3.45 $\pm$ 1.08	3.82 $\pm$ 0.53	73.65 $\pm$ 4.36	86.65 $\pm$ 5.36	89.68 $\pm$ 10.71
研究组	128						
术前		34.59 $\pm$ 8.64 ^a	15.67 $\pm$ 4.86 ^a	3.36 $\pm$ 0.41 ^a	30.59 $\pm$ 5.71 ^a	42.68 $\pm$ 8.51 ^a	61.38 $\pm$ 16.59 ^a
术后 3 个月		18.97 $\pm$ 5.87 ^{ab}	8.67 $\pm$ 2.11 ^{ab}	3.56 $\pm$ 0.38 ^{ab}	69.58 $\pm$ 5.84 ^{ab}	82.59 $\pm$ 6.74 ^{ab}	85.83 $\pm$ 12.71 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与同组术前比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精子质量的关系

时间	指标	精液量		精子活力		精子存活率		精子浓度	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
术前	HIF-1 α	-0.809	< 0.001	-0.826	< 0.001	-0.833	< 0.001	-0.811	< 0.001
	IL-1 β	-0.825	< 0.001	-0.841	< 0.001	-0.856	< 0.001	-0.817	< 0.001
术后 3 个月	HIF-1 α	-0.498	< 0.001	-0.501	< 0.001	-0.522	< 0.001	-0.510	< 0.001
	IL-1 β	-0.518	< 0.001	-0.527	< 0.001	-0.534	< 0.001	-0.529	< 0.001

2.3 配偶不同受孕情况患者的临床资料比较 对 VC 患者随访 1 年无脱落,配偶受孕 74 例,未孕 54 例。配偶不同受孕情况患者的年龄、配偶年龄、体重指数、饮食习惯、工作性质、吸烟、饮酒、熬夜、高血压史、VC 患侧比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。配偶未孕患者抗精子抗体阳性率、临床分度、术前及术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平高于配偶受孕患者,术前及术后 3 个月精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度低于配偶受孕患者($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 配偶未孕的独立因素分析 将抗精子抗体阳性、临床分度、术前及术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平、精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度进行多重共线性检验,发现术前、术后 3 个月精液量、精子

活力、精子存活率、精子浓度及术前血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平存在多重共线性($VIF > 5$),故手动移除术前、术后 3 个月精液量、精子活力、精子存活率、精子浓度及术前血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平。将抗精子抗体阳性、临床分度、术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平作为自变量,配偶受孕情况作为因变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果发现,校正抗精子抗体阳性、临床分度后,术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平升高均为配偶未孕的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 HIF-1 α 、IL-1 β 对配偶未孕的评估效能 HIF-1 α 、IL-1 β 评估配偶未孕的 AUC 分别为 0.791、0.826,二者联合评估的 AUC 为 0.908,大于 HIF-1 α ($\chi^2 = 2.646, P = 0.008$)、IL-1 β ($\chi^2 = 2.135, P =$

0.043)单独评估的 AUC($P<0.05$)。见表 5。

表 3 配偶不同受孕情况的临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
资料	配偶受孕 ($n=74$)	配偶未孕 ($n=54$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	32.01±3.91	32.89±3.49	1.315	0.191
配偶年龄(岁)	31.25±3.46	32.16±3.75	1.418	0.159
体重指数			1.355	0.716
偏瘦	14(18.92)	13(24.07)		
正常	31(41.89)	25(46.30)		
超重	15(20.27)	8(14.81)		
肥胖	14(18.92)	8(14.81)		
饮食习惯			0.049	0.976
喜肥甘	26(35.14)	18(33.33)		
喜清淡	23(31.08)	17(31.48)		
均衡	25(33.78)	19(35.19)		
工作性质			0.088	0.957
脑力	31(41.89)	24(44.44)		
体力	24(32.43)	17(31.48)		
混合型	19(25.68)	13(24.07)		
吸烟			0.981	0.322
是	15(20.27)	15(27.78)		
否	59(79.73)	39(72.22)		
饮酒			1.034	0.309
是	25(33.78)	23(42.59)		
否	49(66.22)	31(57.41)		
熬夜			0.495	0.482
是	31(41.89)	26(48.15)		
否	43(58.11)	28(51.85)		
高血压史			0.426	0.514
是	8(10.81)	4(7.41)		
否	66(89.19)	50(92.59)		

续表 3 配偶不同受孕情况的临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
资料	配偶受孕 ($n=74$)	配偶未孕 ($n=54$)	t/χ^2	P
VC 患侧			0.035	0.851
单侧	69(93.24)	49(90.74)		
双侧	5(6.76)	5(9.26)		
临床分度			3.967	0.049
Ⅰ度	15(20.27)	8(14.81)		
Ⅱ度	36(48.65)	18(33.33)		
Ⅲ度	23(31.08)	28(51.85)		
抗精子抗体阳性			6.049	0.014
是	20(27.03)	26(48.15)		
否	54(72.97)	28(51.85)		
HIF-1 α ($\mu\text{g/L}$)				
术前	31.56±8.30	38.74±9.28	4.598	<0.001
术后 3 个月	16.73±5.92	22.04±5.31	5.231	<0.001
IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)				
术前	13.89±4.69	18.11±5.02	4.880	<0.001
术后 3 个月	7.78±1.94	9.89±2.16	5.792	<0.001
精液量(mL)				
术前	3.50±0.43	3.17±0.40	4.415	<0.001
术后 3 个月	3.74±0.40	3.31±0.37	6.198	<0.001
精子活力(%)				
术前	32.72±5.84	27.67±5.28	5.029	<0.001
术后 3 个月	72.17±5.96	66.03±5.69	5.866	<0.001
精子存活率(%)				
术前	45.19±8.29	39.24±9.72	3.727	<0.001
术后 3 个月	85.51±6.93	78.59±6.58	5.699	<0.001
精子浓度($\times 10^6/\text{mL}$)				
术前	67.02±17.81	53.65±15.49	4.427	<0.001
术后 3 个月	91.07±14.25	78.65±10.97	5.350	<0.001

表 4 配偶未孕的独立因素分析						
项目	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	HR	95% CI
抗精子抗体阳性	0.642	0.359	3.195	0.061	1.900	0.601~6.005
临床分度	0.553	0.382	2.094	0.082	1.738	0.422~7.159
术后 3 个月血清 HIF-1 α 水平	1.194	0.372	10.301	<0.001	3.300	1.835~5.935
术后 3 个月血清 IL-1 β 水平	1.183	0.341	12.042	<0.001	3.265	1.704~6.257

表 5 HIF-1 α 、IL-1 β 评估配偶未孕的价值							
指标	AUC	95% CI	χ^2	最佳临界值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
HIF-1 α	0.791	0.710~0.857	7.375	21.29 $\mu\text{g/L}$	0.471	59.26	87.84
IL-1 β	0.826	0.749~0.887	8.749	9.09 $\mu\text{g/L}$	0.565	74.07	82.43
联合	0.908	0.845~0.952	16.283	—	0.707	81.48	89.19

注:—为此项无数据。

3 讨 论

VC 主要病因是肾脏血液回流障碍转而向下进入精索静脉,同时精索静脉瓣膜功能缺陷造成肾脏血流向精索并诱发睾丸进行性功能减退^[9]。目前 MCV 尽管可治疗 VC,但如何通过量化指标判断患者术后生育情况,及早实现个体化干预,促使患者尽早康复仍是临床亟须解决的问题之一。

本研究发现,VC 患者精液量、精子浓度、精子活力、精子存活率均降低,且 MCV 术后仍有部分患者精子质量未实现预期改善目标。与相关研究结果中 VC 患者精子质量普遍低下,干预后不同患者术后恢复情况存在个体化差异一致^[10-11]。鉴于 VC 患者发病及术后睾丸功能恢复过程均涉及睾丸血液循环,同时有研究提出,VC 时睾丸血液循环阻滞长期处于慢性缺氧状态可造成精原细胞、支持细胞的损伤和凋亡、坏死,继而影响睾丸生精功能及患者术后恢复^[12]。本研究推测从“缺氧”层面进行研究或可为临床评估 VC 患者 MCV 预后提供参考。HIF-1 α 是重要的缺氧细胞应答因子,能促进细胞增殖、抑制细胞凋亡^[13]。李宏军等^[14]研究证实,VC 患者血清 HIF-1 α 水平升高,通过 MCV 干预可降低 HIF-1 α 水平,改善精子质量。本研究也发现,VC 患者 MCV 术后 HIF-1 α 水平降低,但配偶不同受孕情况的患者术前 HIF-1 α 水平及术后降低程度不同。进一步分析发现,术前血清 HIF-1 α 水平与精子质量呈强负相关,术后呈弱负相关($P<0.05$)。原因可能是 HIF-1 α 主要生物学作用是与缺氧应答基因结合后参与促进血管生成、葡萄糖转运及细胞增殖等多种细胞生命活动,但在 VC 患者中 HIF-1 α 过度表达时可能会造成局部血管异常生成加重静脉迂曲,继而加重组织缺氧及炎症反应,从而影响精子产生,表现为 HIF-1 α 水平越高精子质量越差^[15]。也有研究提出,HIF-1 α 过表达时可致巨噬细胞表面受体及炎症介质表达增加^[16]。由此说明,血清 HIF-1 α 水平可能与患者 MCV 术后恢复情况有关,但也反映炎症与 VC 患者精子损伤过程关系密切,可联合炎症指标检测评估和改善 MCV 术后恢复情况^[15-16]。

IL-1 家族细胞因子在炎症免疫学中的作用具有唯一性,其与同类细胞因子家族对比,IL-1 家族细胞因子与先天免疫有关,95% 以上的生物体生存需依赖先天免疫,而先天免疫表现为炎症^[17]。IL-1 β 是先天免疫系统前哨细胞,其通过系统分泌或旁分泌形式生成一种炎症始动因子^[18]。胡素芹等^[19]研究显示,IL-1 β 能遏制生成睾酮的蛋白酶基因转录、表达,继而阻碍精子产生,影响精子质量。本研究发现,MCV 患者血清 IL-1 β 水平升高,且与精子质量有关,与上述研究一致。但血清 IL-1 β 水平是否能为临床早期评估

MCV 术后恢复情况提供参考尚无定论。本研究发现,配偶未孕患者血清 IL-1 β 水平升高更明显,提示 IL-1 β 高水平可能与配偶未孕有关。分析认为 IL-1 β 可能一方面作为旁分泌因子遏制睾丸间质细胞生成睾酮,从而影响精子产生^[20],另一方面可能会破坏睾丸内正常免疫反应,甚至转成免疫损伤,继而造成睾丸间质细胞、支持细胞的功能异常^[21]。有研究表明,左侧 VC 的小鼠睾丸支持细胞内富含空泡,溶酶体数量增加,腔内大量存在黏液状物质^[22]。因支持细胞是精子产生最适微环境的重要组成部分,而间质细胞可生成睾酮并促使精子产生及维持正常活性^[23],由此说明 IL-1 β 可能会通过损伤睾丸间质细胞及支持细胞,影响精子产生至成熟的各阶段。但 VC 患者 MCV 术后受多重因素影响。本研究 Cox 回归分析结果发现,校正抗精子抗体阳性、临床分度后,术后 3 个月血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平升高仍会增加配偶未孕风险,进一步行 ROC 曲线分析,HIF-1 α 、IL-1 β 联合评估配偶未孕的 AUC 大于单独指标的 AUC,可为 VC 患者的预后情况提供判断依据。

综上所述,VC 患者血清 HIF-1 α 、IL-1 β 水平与精液质量密切相关,联合检测 HIF-1 α 、IL-1 β 有助于评估 VC 患者 MCV 术后恢复情况。

参考文献

[1] BOZHEDOMOV V A, SHOMARUFOV A B, BOZHEDOMOVA G E, et al. Varicocele and reproductive function: epidemiology and infertility risk (the examination of 3632 patients)[J]. Urologia, 2021, 3: 122-128.

[2] WICKHAM A, VU D, EL-ARABI A, et al. Adolescent varicocele: success at what cost? Clinical outcome and cost comparison of surgical ligation and percutaneous embolization[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2021, 31(8): 942-946.

[3] LI F H, ZHANG S, YAO H Y, et al. Efficacy of microsurgical varicocele in the treatment of premature ejaculation: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(31): e21308.

[4] FANG Y W, SU Y F, XU J, et al. Varicocele-mediated male infertility: from the perspective of testicular immunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12(1): 729539.

[5] ATA-ABADI N S, MOWLA S J, ABOUTALEBI F, et al. Hypoxia-related long noncoding RNAs are associated with varicocele-related male infertility[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0232357.

[6] ZHENG F, CHEN J N, ZHANG X Q, et al. The HIF-1 α antisense long non-coding RNA drives a positive feedback loop of HIF-1 α mediated transactivation and glycolysis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1341.

[7] 路保赛, 国平英, 刘凯隆, 等. 核因子- κ B/白细胞介素 1β 在脂多糖诱导小鼠附睾炎中的作用研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(12):1232-1236.

[8] 邓春华, 商学军. 精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华男科杂志, 2015, 22(11):1035-1042.

[9] BERTOLOTTO M, CANTISANI V, DRUDI F M, et al. Varicocele. Classification and pitfalls [J]. Andrology, 2021, 9(5):1322-1330.

[10] COLLODEL G, MORETTI E, NOTO D, et al. Fatty acid profile and metabolism are related to human sperm parameters and are relevant in idiopathic infertility and varicocele[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020:3640450.

[11] 袁启龙, 蒋满波, 陆杉, 等. 轻中度精索静脉曲张所致精子 DNA 碎片异常行保守干预对体外受精胚胎质量的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(12):1644-1648.

[12] 聂载辉, 宁金卓, 余伟民, 等. 大黄素对精索静脉曲张缺氧模型精原细胞的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(3):500-502.

[13] REZAEIAN A H, LI C F, WU C Y, et al. Author correction; a hypoxia-responsive TRAF6-ATM-H2AX signaling axis promotes HIF1 α activation, tumorigenesis and metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(7):907.

[14] 李宏军, 王裕中, 张志超. MSV 术结合葡萄糖酸锌治疗精索静脉曲张性不育症效果及对血清 INHB、HIF-1 α 影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(8):1204-1207.

[15] WANG D F, ZHAO W, LIU J R, et al. Effects of HIF-1 α on spermatogenesis of varicocele rats by regulating VEGF/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Reprod Sci, 2021, 28(4):1161-1174.

[16] WU Y H, WANG J K, ZHAO T X, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure leads to ferroptosis via the HIF-1 α /HO-1 signaling pathway in mouse testes[J]. J Hazard Mater, 2022, 426(1):127807.

[17] LIU Y, MO C F, LUO X Y, et al. Activation of toll-like receptor 3 induces interleukin-1 receptor antagonist expression by activating the interferon regulatory factor 3 [J]. J Innate Immun, 2020, 12(4):304-320.

[18] CUI Z W, KONG L L, ZHAO F, et al. Bacteria-induced IL-1 β and its receptors in snakehead (channa argus): evidence for their involvement in antibacterial innate immunity[J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 100(1):309-316.

[19] 胡素芹, 胡珂, 刘殿龙, 等. 急性热应激对睾丸免疫微环境相关蛋白的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(5):521-524.

[20] KIZILAY G, BAYRAM S, ERSOY O, et al. Role of JNK, TGF- β 1, Akt, IL-1 β and INSL-3 in proanthocyanidin protection against apoptosis in diabetic rat testis[J]. Biotech Histochem, 2022, 97(5):363-371.

[21] PAIRA D A, SILVERA-RUIZ S, TISSERA A, et al. Interferon γ , IL-17, and IL-1 β impair sperm motility and viability and induce sperm apoptosis [J]. Cytokine, 2022, 152:155834.

[22] VAZ A D C, PACCOLA C C, MENDES T B, et al. Sertoli cell alterations in peripubertal varicocele rats: evidence of primary damage on spermatogenesis [J]. J Histochem Cytochem, 2020, 68(3):185-198.

[23] WANG M M, CHEN Y, PAN Q J, et al. Co-culture of sperm with sertoli cells can improve IVF outcomes by increasing sperm motility in mice[J]. Theriogenology, 2021, 172(1):20-26.

(收稿日期:2022-10-13 修回日期:2023-02-17)

(上接第 1495 页)

[11] HARTOPO A B, SUKMASARI I, PUSPITAWATI I, et al. Serum endothelin-1 correlates with myocardial injury and independently predicts adverse cardiac events in non-ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Int J Vasc Med, 2020, 2020:9260812.

[12] JENKINS H N, RIVERA-GONZALEZ O, GIBERT Y, et al. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance[J]. Obes Rev, 2020, 21(12):e13086.

[13] 林先萍, 林丽霞, 陈耿仟, 等. 血浆内皮素-1、D-二聚体水平与老年急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5):1050-1053.

[14] ZYMLINSKI R, SIERPINSKI R, METRA M, et al. Elevated plasma endothelin-1 is related to low natriuresis, clinical signs of congestion, and poor outcome in acute heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6):3536-3544.

[15] CASTIGLIONE V, AIMO A, VERGARO G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2):625-643.

[16] ZHANG C L, XIE S, QIAO X, et al. Plasma endothelin-1-related peptides as the prognostic biomarkers for heart failure: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50):e9342.

[17] ZHANG C, TIAN J, JIANG L, et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 level among patients with three-vessel disease: a cohort study[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(11):959-969.

[18] WU S, YANG Y M, ZHU J, et al. The association between plasma big endothelin-1 levels at admission and long-term outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. Atherosclerosis, 2018, 272:1-7.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-01-29)