

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190810

## 精索静脉曲张显微手术后抗精子抗体水平与精子质量相关性分析

袁海川, 宋武\*, 顾朝辉, 李连红, 罗程鹏

上海市宝山区仁和医院泌尿外科, 上海 200431

**[摘要]** **目的:**探讨精索静脉曲张(VC)患者行显微精索静脉结扎术后抗精子抗体(AsAb)水平与精子质量的相关性。**方法:**选择2015年1月至2017年12月行经外环口显微精索静脉结扎术的精索静脉曲张患者67例为病例组,同期同年龄层次育前检查未发现精索静脉曲张者67例为对照组。测定记录病例组手术前、术后(3、6、12个月)及对照组的AsAb阳性率、精液量、精子浓度、精子活动率、向前运动精子率以及精子畸形率,分析各项检测指标变化情况。**结果:**对照组与病例组术前AsAb阳性率、精子质量5项指标差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。病例组术后3个月AsAb阳性率与术前差异无统计学意义,术后6、12个月AsAb阳性率均降低,与术前差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病例组手术后各时间点及对照组精液量均无明显变化。病例组术后精子浓度、精子活动率、向前运动精子率、精子畸形率4项精子质量指标均较术前明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病例组术后12个月精子浓度、精子活动率均较术后6个月、3个月进一步改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );病例组术后6个月与术后3个月精子浓度、精子活动率差异无统计学意义。病例组术后各时间点精子畸形率差异无统计学意义。病例组术后12个月、6个月向前运动精子率较术后3个月进一步改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术后12个月与术后6个月向前运动精子率差异无统计学意义。Pearson相关性分析显示,手术前后AsAb阳性率降低与精子浓度、精子活动率改善明显负相关( $P < 0.05$ )。**结论:**显微精索静脉结扎术后患者AsAb阳性率明显降低,精子浓度、精子活动率、向前运动精子率及精子畸形率改善明显,且随时间延长,AsAb水平的降低程度与精子浓度、精子活动率改善明显相关,有助于术后疗效的评估。

**[关键词]** 抗精子抗体;精子质量;精索静脉曲张;显微外科手术

**[中图分类号]** R 318.16 **[文献标志码]** A

### Correlation analysis of antisperm antibody level and sperm quality after varicocele microsurgery

YUAN Hai-chuan, SONG Wu\*, GU Chao-hui, LI Lian-hong, LUO Cheng-peng

Department of Urology, Renhe Hospital of Baoshan District, Shanghai 200431, China

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the anti-sperm antibody (AsAb) and semen quality in microsurgical varicocelectomy. **Methods:** A total of 67 varicocele patients treated by microsurgical varicocelectomy in our hospital from January 2015 to December 2017 were included in the study. At the same time, 67 cases with no varicocele found by pre-natal examination at the same age level were taken as control group. AsAb positive rate, sperm volume, sperm concentration, sperm motility, rate of sperm with forward movement, sperm abnormality rate were comparatively analyzed before surgery, 3 months, 6 months, and 12 months post-operation. **Results:** There was statistical difference in preoperative AsAb positive rate and semen quality between the two groups ( $P < 0.05$ ). The 6- and 12-month postoperative AsAb positive rates reduced compared with the corresponding preoperative rates ( $P < 0.05$ ), but no difference was found regarding the 3-month postoperative rates. There were no significant changes in sperm volume before and after operation between the two group. Sperm concentration, sperm activity rate, forward movement sperm rate, and sperm malformation rate were significantly improved in the case group after operation and before operation, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Sperm concentration and sperm motility rate improved further 12 months after operation compared with 6 months and 3 months after operation, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference between 6 months after operation and 3 months after operation. There was no significant difference in sperm malformation rate between the two groups after operation. The sperm rate of forward movement at 12 months and 6 months after operation is further improved than that at 3 months after operation, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference between 12 months after operation and 6 months after operation. Pearson correlation analysis

**[收稿日期]** 2019-05-23 **[接受日期]** 2019-08-14

**[基金项目]** 上海市宝山区科学技术委员会科研基金(16-E-19). Supported by Foundation of Shanghai Baoshan Science and Technology Committee (16-E-19).

**[作者简介]** 袁海川, 硕士, 主治医师. E-mail: rhyymnwk@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-56731199-6073, E-mail: songwu021@126.com

showed that the decrease of AsAb positive rate before and after operation was significantly negatively correlated with the improvement of sperm concentration and sperm activity rate ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The positive rate of AsAb in patients undergoing microsurgical varicocele ligation was significantly reduced, and the sperm concentration, sperm activity rate, forward motility sperm rate, and sperm malformation rate were significantly improved. With the extension of time, the reduction degree of AsAb level was significantly correlated with the improvement of sperm concentration and sperm activity rate, which was helpful for the evaluation of postoperative efficacy.

[**Key Words**] anti-sperm antibody; semen quality; varicocele; microsurgery

精索静脉曲张(varicocele, VC)在男性人群中广泛存在,其发病率约占成年男性的15%,是男性不育中最常见的可确定因素<sup>[1]</sup>。精索静脉曲张可导致血睾屏障破坏,并激发免疫应答产生抗精子抗体(AsAb),进而干扰精子生成、发育,手术是VC治疗的主要方式<sup>[2-3]</sup>,经外环口显微精索静脉结扎术能清晰辨别精索动脉、静脉、淋巴管和神经,结扎所有曲张的精索静脉,完好地保留睾丸动脉,而其患者住院时间、手术并发症发生率均明显优于传统的开放性精索静脉结扎术和腹腔镜精索静脉高位结扎术<sup>[4-9]</sup>。本研究收集2015年1月至2017年12月我院收治行经外环口显微精索静脉结扎术治疗的VC患者67例,分析抗精子抗体水平与精子质量在精索静脉曲张显微手术中的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2017年12月于我院就诊并行经外环口显微精索静脉结扎术的精索静脉曲张患者67例,术前检查提示有不同程度的精子质量异常,均为未育或有生育需求者。患者年龄19~38岁,平均年龄(28.15±6.08)岁。左侧61例(91.04%),右侧2例(2.99%),双侧4例(5.97%)。另选取同期同年龄层次育前检查未发现精索静脉曲张者67例为对照组,年龄21~35岁,平均年龄(26.33±3.09)岁。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)经临床及超声同时确诊精索静脉曲张,年龄18~40岁,未育或有生育需求,有手术适应证者;(2)术前检查提示精子浓度、精子活动率、向前运动精子率及精子畸形率4项精子质量指标中,有任意1项及以上指标异常,经保守治疗3个月无改善者。

精索静脉曲张临床诊断标准:2014版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》,且为Ⅱ度以上,即静息状态下即可触及曲张静脉者。超声诊断标准:平静呼吸时精索静脉最大内径(DR)≥1.8 mm,Valsalva试验最大内径(DV)≥2.1 mm;Valsalva试验阳性,

即Valsalva试验时彩色多普勒超声能探及反流信号且反流持续时间(TR)≥1 s。超声分级标准:Ⅰ级精索静脉曲张,即DR 2.2~2.7 mm,TR 1~4 s;Ⅱ级精索静脉曲张,即DR 2.8~3.1 mm,TR 4~6 s;Ⅲ级精索静脉曲张,即DR≥3.2 mm,TR≥6 s。

排除标准:(1)因泌尿、生殖道其他疾病导致阴囊坠胀、疼痛等不适的患者;(2)因腹腔内或腹膜后其他疾病压迫引起的继发性精索静脉曲张患者;(3)既往有腹腔、腹膜后、盆腔手术史患者;(4)无法配合标本留取及失访患者。

1.3 手术方法 患者仰卧位,采用外环口局部麻醉联合精索阻滞麻醉。固定精索和睾丸,在阴囊根部的耻骨结节外侧找到腹股沟管外环位置,其下切口长2~3 cm,切开皮肤、皮下组织,分离浅筋膜后,游离精索并将精索完整提出切口。在8~16倍手术显微镜视野下切开提睾肌和精索鞘膜,暴露精索内曲张的静脉,对精索内曲张静脉各分支给予结扎、离断处理<sup>[5]</sup>。操作时注意动作轻柔,仔细分离动脉、静脉和淋巴管;动脉因痉挛而难以辨别时,则以1%利多卡因局部滴注,使动脉扩张、恢复搏动,同时结合微型Doppler超声进行区分鉴别(超声表现:动脉为脉冲式回声,静脉为持续低回声,淋巴管为无回声)。睾丸动脉和淋巴管应尽量分离并牵引标记保护,确保其不受损伤。手术最后,确认无漏扎静脉,无活动性出血,清点纱布、器械无误,4-0可吸收线缝合精索鞘膜,还纳精索并逐层缝合关闭切口。

1.4 检测评价指标 测定对照组患者的AsAb阳性率、精液量、精子浓度、精子活动率、向前运动精子率以及精子畸形率6项指标。所有病例组患者分别测定记录手术前,术后3个月、6个月、12个月的AsAb阳性率、精液量、精子浓度、精子活动率、向前运动精子率以及精子畸形率。采用间接酶联免疫(ELISA)法测定外周血血清和精浆中AsAb,两者中之一检测结果为阳性即认为该患者AsAb阳性。

1.5 统计学处理 数据录入SPSS 19.0统计学软件包进行分析,病例组手术前后计量数据比较采用

重复测量方差分析。病例组术前与对照组计量数据比较采用两样本  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 系数检验。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

### 2.1 病例组手术前后不同时间 AsAb 阳性率比较

AsAb 阳性率病例组术后 6 个月 (19/67,

28.36%)、12 个月 (16/67, 23.88%) 均较术前 (31/67, 46.27%) 降低 ( $P < 0.05$ ), 术后 3 个月 (29/67, 43.28%) 与术前差异无统计学意义。

2.2 对照组与病例组术前及病例组手术前后不同时间精液量比较 结果(表 1、表 2)表明:对照组与病例组术前精液量差异无统计学意义。病例组手术前后及术后各时间点精液量两两比较,差异均无统计学意义。

表 1 两组术前精子质量比较

组别	精液量(mL)	精子浓度( $\times 10^6$ /mL)	精子活动率(%)	向前运动率(%)	精子畸形率(%)
对照组	3.42 ± 0.04	56.12 ± 2.97	46.72 ± 1.63	29.01 ± 1.09	56.40 ± 1.66
病例组	3.50 ± 0.04	100.85 ± 1.94*	75.40 ± 1.25*	50.28 ± 0.88*	15.51 ± 0.89*

\*  $P < 0.05$  与对照组相比

表 2 病例组手术前后精子质量比较

时间点	精液量(mL)	精子浓度( $\times 10^6$ /mL)	精子活动率(%)	向前运动率(%)	精子畸形率(%)
术前	3.42 ± 0.04	56.12 ± 2.97 $\Delta$ ▲#	46.72 ± 1.63 $\Delta$ ▲#	29.01 ± 1.09 $\Delta$ ▲#	56.40 ± 1.66 $\Delta$ ▲#
术后					
3 个月	3.41 ± 0.04	90.70 ± 1.83*#	59.34 ± 0.97*#	41.84 ± 0.97*▲#	40.18 ± 0.95*
6 个月	3.47 ± 0.04	91.21 ± 1.80*#	60.99 ± 1.03*#	43.91 ± 0.96* $\Delta$	38.64 ± 1.23*
12 个月	3.46 ± 0.05	97.67 ± 1.92* $\Delta$ ▲	67.28 ± 1.18* $\Delta$ ▲	42.81 ± 1.21* $\Delta$	38.02 ± 1.20*

\*  $P < 0.05$  与术前相比;  $\Delta$   $P < 0.05$  与术后 3 个月相比; ▲  $P < 0.05$  与术后 6 个月相比; #  $P < 0.05$  与术后 12 个月相比

2.3 对照组与病例组术前及病例组手术前后不同时间精子浓度比较 结果(表 1、表 2)表明:对照组与病例组术前精液量差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多变量方差分析结果表明:病例组手术后及术后 12 个月与 3、6 个月精子浓度差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 术后 3、6 个月差异无统计学意义。

2.4 对照组与病例组术前及病例组手术前后不同时间精子活动率比较 结果(表 1、表 2)表明:对照组与病例组术前精子活动率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多变量方差分析结果表明:病例组术后 6 个月与术后 3 个月精子活动率差异无统计学意义,其余各组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.5 对照组与病例组术前及病例组手术前后不同时间向前运动精子率比较 结果(表 1、表 2)表明:对照组与病例组术前向前运动精子率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多变量方差分析结果表明:病例组术后 12 个月与 6 个月向前运动精子率差异无统计学意义,其余各组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.6 对照组与病例组术前及病例组手术前后不同时间精子畸形率比较 结果(表 1、表 2)表明:对照组与病例组术前精子畸形率差异有统计学意义

( $P < 0.05$ )。多变量方差分析结果表明:病例组术后各组与术前精子畸形率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 术后 3 个月、术后 6 个月、术后 12 个月间精子畸形率差异无统计学意义。

2.7 病例组手术前后 AsAb 阳性率与精子质量的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示:病例组 AsAb 阳性率与精子浓度、精子活动率明显负相关,差异有统计学意义 ( $r = -0.74, r = -0.85, P = 0.02, P = 0.01$ )。

## 3 讨论

精索静脉曲张是由于精索内静脉和精索外静脉在阴囊内相互交通,异常扩张迂曲,形成异常的蔓状静脉丛,是引起男性不育的最常见因素<sup>[5-6]</sup>, 主要与静脉曲张后血液回流受阻瘀滞、局部组织缺氧、代谢产物和有毒物质积聚、灌注损伤等有关<sup>[7]</sup>。国内朱伟等<sup>[8]</sup>研究提示精索静脉曲张时,睾丸组织静脉压增高、温度升高以及睾丸附睾继发病变,血睾屏障破坏使免疫复合物在睾丸组织中沉积,通透性增加使精子入血后激发免疫应答,产生 AsAb, 导致精子凝集或制动,损伤精子穿透宫颈黏液的能力,阻碍获能或穿透卵细胞膜,影响受精卵着床和

发育等,从而导致不育。本研究亦证实正常对照组 AsAb 阳性率明显低于 VC 病例组手术前水平,而精子浓度、精子活动率、向前运动精子率、精子畸形率 4 项精子质量指标则明显优于病例组术前。因此,对于合并精子质量异常的 VC 患者应早期给予手术干预,达到阻止静脉反流,改善局部症状、睾丸生精环境,恢复精子活力,改善生育的目的<sup>[9-10]</sup>。

VC 常用的手术方式有经典的开放性精索内静脉高位结扎术、腹腔镜下精索内静脉高位结扎术、显微精索静脉结扎术等,开放性手术主要有经腹膜后途径的 Paloma 术(包括改良 Paloma 术)及经腹股沟管途径 2 种方式,Paloma 手术术中易误扎动脉、淋巴管,故术后阴囊水肿、鞘膜积液、睾丸萎缩等并发症的发生率均较高,而经腹股沟管途径术式则由于局部静脉细小分支多,肉眼难以全部识别,易漏扎,故术后 VC 复发率较高,且两者都存在创伤大、术后恢复时间长的缺点。腹腔镜手术较开放手术创伤更小,术后恢复更快,但其腹腔脏器损伤及全身麻醉带来的风险无法避免,且医疗费用明显增加,临床应用有所受限<sup>[11]</sup>。精索静脉结扎术最重要的原则是确保结扎除曲张静脉以外的所有精索静脉,并保留所有动脉和淋巴管,显微精索静脉结扎术运用显微外科技术,通过与扩血管药物、超声的有效结合,可清晰分辨睾丸动脉、静脉、淋巴管,特别对细小静脉有较高的分辨率,能最大限度地减少误扎、漏扎等不良事件,因此被推荐为精索静脉曲张修复的金标准<sup>[12-13]</sup>,且该术式可在局部麻醉下完成,不破坏腹股沟管解剖结构,创伤更为微小,因此在确保良好疗效的同时,能有效减少动脉、淋巴管损伤,减少手术创伤和手术并发症的发生。

本研究结果表明:与术前相比,术后患者 AsAb 阳性率明显降低,精子浓度、精子活动率、向前运动精子率以及精子畸形率明显改善,可见显微精索静脉结扎术在 VC 的治疗中,疗效确切、可靠。AsAb 阳性率明显降低主要表现在术后 6 个月后,而精子质量则在术后 3 个月明显改善后即可达到平稳状态。随着时间延长,AsAb 阳性率持续保持在较低水平,精子浓度与精子活动率得到持续性的提高,而向前运动精子率以及精子畸形率则无进一步改善。结果提示精索静脉曲张患者显微手术后 AsAb 水平的降低与精子浓度、精子活动率的改善有明显相关性,对术后远期疗效的评估有一定意义。

## 参考文献

- [1] KIRBY E W, WIENER L E, RAJANAHALLY S, et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106 (6): 1338-1343.
- [2] CHIBA K, FUJISAWA M. Clinical outcomes of varicocele repair in infertile men: a review[J]. *World J Mens Health*, 2016,34(2):101-109.
- [3] THIRUMAVALAVAN N, SCOVELL J M, BALASUBRAMANIAN A, et al. The impact of microsurgical repair of subclinical and clinical varicoceles on total motile sperm count: is there a difference?[J]. *Urology*, 2018,120:109-113.
- [4] PAGANI R L, OHLANDER S J, NIEDERBERGER C S. Microsurgical varicocele ligation: surgical methodology and associated outcomes [J]. *Fertil Steril*, 2019, 111 (3): 415-419.
- [5] ÇAYAN S, AKBAY E. Fate of recurrent or persistent varicocele in the era of assisted reproduction technology: microsurgical subinguinal redo varicocelectomy versus observation[J]. *Urology*, 2018,117:64-69.
- [6] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 415.
- [7] TIAN R H, CHEN H X, ZHAO L Y, et al. Efficacy and safety study of microsurgical varicocelectomy in the treatment of non-obstructive azoospermia with varicocele[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018,98(46):3737-3740.
- [8] 朱伟, 朱庆国, 叶烈夫, 等. 精索静脉曲张不育患者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的检测及临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014,29(8):703-705.
- [9] CHIBA K, FUJISAWA M. Clinical outcomes of varicocele repair in infertile men: a review[J]. *World J Mens Health*, 2016,34(2):101-109.
- [10] FUKUDA T, MIYAKE H, ENATSU N, et al. Niederberger CS. Assessment of time-dependent changes in semen parameters in infertile men after microsurgical varicocelectomy[J]. *Urology*, 2015,86(1):48-51.
- [11] TATEM A J, BRANNIGAN R E. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility[J]. *Transl Androl Urol*, 2017,6(4):722-729.
- [12] 阳军, 黄备建. 超声在精索静脉曲张诊断中的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2017,24(1):145-149.
- [13] LEE J K, RYU H Y, PAICK J S, et al. Anatomical factors affecting the time required for microsurgical subinguinal varicocelectomy[J]. *Springerplus*, 2016,5(1):1031.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军