

- [8] Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003, 110(1): 66-72.
- [9] Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, et al. Vulvovaginal candidiasis epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178(2): 203-211.
- [10] 章强强, 李莉, 王家春. 病原真菌菌种的五年调查及分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2000, 14(1): 38-42.
- [11] 王秀云, 孙设宗, 邓卫平. 滴虫、霉菌性阴道炎患者白带检验及感染率动态观察[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(7): 1323-1325.
- [12] 孙晓筠, 张爱国, 单宝德, 等. 山东省妇女生殖健康状况及防治对策[J]. 中国妇幼保健, 2003, 9(18): 560-561.
- [13] Sobel JD. Vaginitis [J]. N Engl J Med, 1997, 337(26): 1896-1903.
- [14] Odds FC, Webster CE, Mayuranathan P, et al. Candida concentrations in the vagina and the irassociation with signs and symptoms of vaginal candidosis [J]. J Med Vet Mycol, 1988, 26(5): 277-283.
- [15] Persat F, Topenot R, Piens MA, et al. Evaluation of different commercial ELISA methods for the serodiagnosis of systemic candidosis [J]. Mycoses, 2002, 45(11/12): 455-460.
- [16] Philip A, Odabasi Z, Matiuzzi G, et al. Syscan, a kit for detection of anticandida antibodies for diagnosis of invasive candidiasis[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(9): 4834-4835.

(收稿日期: 2012-03-17)

## 不孕不育症的实验室研究进展

徐文莉, 李康 综述, 罗艺 审校(广东省深圳市龙岗中心医院中心实验室 518116)

**【关键词】** 不孕不育; 免疫抗体; 染色体; 微量元素

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.16.038** 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)16-2042-03

不孕不育是全世界关注的人类自身生殖健康问题。阻碍受孕的因素有女性、男性或男女双方, 据统计女性因素占 60%, 男性因素占 30%, 男女双方因素占 10%, 总发病率为 10%~15%<sup>[1]</sup>。女性因素致不孕在不孕不育患者中所占比例明显高于其他因素, 达到 50%。女性不孕因素主要有排卵异常、盆腔异常、子宫内膜异位等。在国外学者的研究中, 女性不孕因素以排卵异常为主, 包括闭经、排卵稀少及高泌乳素血症, 其次为盆腔因素, 如输卵管阻塞、输卵管缺、子宫内膜异位症等<sup>[2]</sup>。男性因素致不孕在不孕不育患者中的比重达到了 37%。男性不育原因主要为引起精液数量和质量变化的因素, 其中无精子症占大多数, 达 57.39%, 其次是少弱畸精子症/严重少弱畸精子症, 两者占男性不育原因的近 95%。此外, 感染、性功能障碍、死精子症、内分泌因素、免疫因素等均可导致男性不育<sup>[3]</sup>。可见引起不孕不育的原因非常复杂, 临床医生对其诊断也很困难, 除了一些常规的检查, 如: 卵子和精液的常规检查、影像学、腹腔镜、宫腔器等, 还需要借助一些特殊实验室检测进行辅助诊断。目前, 就一些特殊的实验室检验项目做一综述。

### 1 免疫抗体与不孕不育的关系

**1.1 抗精子抗体(AsAb)与免疫性不孕不育** 精液对于女性属同种异体抗原, 当精子进入女性生殖道后, 由于精浆中存在一些免疫抑制因子和酶, 女性生殖道某些蛋白成分包裹精子, 在正常情况下, 一般不会引起免疫反应而产生 AsAb, 只有当感染、外伤或自身免疫功能紊乱时才会使免疫活性细胞有机会接触精子, 刺激女方免疫系统, 产生循环或生殖道局部的 AsAb。产生的 AsAb 可活化巨噬细胞, 破坏配子胚胎而引起不孕及早期流产<sup>[4]</sup>。

**1.2 抗子宫内膜抗体(EmAb)与免疫性不孕不育** EmAb 是一种以子宫内膜为靶细胞并引起一系列免疫病理反应的自身抗体, 产生原因与异位子宫内膜的刺激及机体免疫内环境失衡

有关。因子宫内膜异位症引起的不孕不育患者中 EmAb 的检出率在 52%~86% 之间。EmAb 在男性不育中起到何种作用, 还没有定论。它可以和子宫内膜中的抗原结合, 发生抗原抗体反应, 激活补体系统, 使子宫内膜腺体功能受损, 导致营养胚胎的糖原分泌不足, 干扰和妨碍受精卵的着床和胚囊的发育, 造成不孕及早期流产<sup>[4]</sup>。

**1.3 抗卵巢抗体(AoAb)与免疫性不孕不育** AoAb 是一种位于卵巢颗粒细胞、卵母细胞、黄体细胞和间质细胞内的自身抗体。该抗体的产生原因尚不是很清楚, 在感染、创伤、反复穿刺取卵或促排卵药物的作用下, 造成大量卵巢抗原释放, 刺激机体产生抗卵巢抗体。抗卵巢抗体可能通过阻碍卵母细胞成熟, 使卵母细胞数量减少, 影响胚胎细胞分裂; 透明带的异常改变影响卵子的排出、精子的穿入和胚胎的着床, 同时, 颗粒细胞变性坏死、内卵泡膜细胞和黄体细胞内固醇类物质代谢障碍, 影响雌孕激素的产生, 降低卵巢的生殖内分泌功能, 造成孕卵种植和着床失败<sup>[5]</sup>。

**1.4 抗绒毛膜抗体(HCGAb)与免疫性不孕不育** 绒毛膜促性腺激素(HCG)是合体滋养细胞分泌的糖蛋白激素, 促进卵巢黄体进一步发育形成妊娠黄体, 分泌足够的雌孕激素, 是维持妊娠的必要条件, HCG 可被特异性抗绒毛膜抗体灭活, 引起停育, 因此, HCGAb 有肯定的致不孕作用<sup>[4]</sup>。

**1.5 抗滋养层抗体(ATAb)与免疫性不孕不育** 滋养层具有特殊的免疫特性, 在整个孕期为胎儿提供特殊的植入保护。正常孕妇血清中这种抗滋养层抗体水平很低, 当抗体水平增加后, 存在于血液及生殖道内的抗体活化巨噬细胞对配子及胚胎产生毒性作用, 反映了母体存在免疫功能异常。造成胎盘组织和功能的改变, 最终导致流产的发生<sup>[4]</sup>。

**1.6 抗心磷脂抗体(ACA)与免疫性不孕不育** ACA 是通过作用于胎盘血管内皮细胞的膜磷脂, 使前列环素合成释放减少; 干扰血栓调解素及纤维蛋白溶酶原激活剂的释放, 可抑制

抗凝血酶Ⅲ及抗凝血蛋白 I, 干扰蛋白质 C 系统的活化, 降低蛋白 C 和蛋白 S 对 V 因子的灭活等多种病理机制, 导致血栓形成和滋养层细胞功能改变, 引起子宫内膜蜕膜、胎盘血供不足而形成反复流产、死胎、早产、妊高征、宫内(胎儿)生长迟缓(IUGR)等不良妊娠的发生<sup>[4]</sup>。

**1.7 抗透明带抗体(AzpAb)与免疫性不孕不育** 卵透明带是围绕在哺乳动物卵细胞外的一层透明的非细胞膜性物质。AzpAb 与透明带结合能干扰卵子与卵泡细胞间的信号交流, 卵泡和卵子的闭锁导致排卵障碍进而不孕<sup>[4]</sup>。

**1.8 TORCH 抗体与免疫性不孕不育** TORCH 感染呈世界性分布, 孕妇感染 TORCH 后可能会患 TORCH 综合征, 威胁胎儿和新生儿健康, 感染途径主要通过胎盘、产道、母乳感染 3 种。如果孕妇早期感染则易发生流产、死胎、胎儿畸形等。中晚期感染可导致不同程度胎儿畸形和脏器损害等。其中 CMV 是目前引起孕妇及胎儿宫内感染最常见的一种病毒<sup>[5]</sup>。弓形虫抗体(ToxAb)在反复流产中所占的比率远远高于不孕症, 是反复流产中值得重视的问题, 其血液的弓形体原虫可通过胎盘进入胎儿, 造成胎儿损害, 引起先天发育异常, 如脑畸形、组织器官缺损、流产、死胎等, 所以也是优生优育的大问题<sup>[6]</sup>。

## 2 染色体与不孕不育的关系

**2.1 性染色体数目或结构异常** X 染色体数目或结构异常是导致女性性腺发育不良、不育或低育的主要因素之一, 可导致卵巢发育不良、有卵巢基质但无滤泡、子宫发育不全、原发闭经和外生殖器发育幼稚<sup>[7]</sup>。对男性患者来说 X 染色体或 Y 染色体结构或数目异常, 可导致不育和不同表现的性腺发育不足<sup>[8-11]</sup>。Y 染色体长度变异所占比率较大, 占异常染色体的 33.33%<sup>[12]</sup>。性反转综合征即为 Y 染色体结构异常, 核型为 46,XY 但表型为女性。由于 Y 染色体上 SRY 基因产生突变或缺如, 导致睾丸分化和发育障碍, 或睾酮合成或作用障碍<sup>[13]</sup>。

**2.2 常染色体结构异常** 常见的有易位、倒位、缺失、重复、插入、环状染色体等, 临床可表现为反复自然流产、死胎、畸胎、新生儿异常、女性生殖器发育异常等。

## 3 支原体、衣原体感染与不孕不育的关系

支原体是影响人类生殖道健康的重要病原体之一, 它可造成女性输卵管的粘连、阻塞及子宫内膜炎等, 而导致不孕不育, 且与不良孕产结局有较高相关性。它又可以引起男性泌尿生殖系炎症, 明显影响男性精液质量。支原体、衣原体感染后可直接由感染引起局部炎症导致尿道炎、附睾炎、前列腺炎, 继而引起睾丸组织的病理变化, 造成精子质量和受精功能下降, 精浆的生理成分改变等因素均可导致男性不育; 女性支原体、衣原体感染后引起炎症病变可使输卵管粘连、管腔变窄、阻塞卵子或受精卵通道障碍, 子宫内膜炎干扰受精卵着床、植入及早期胚胎发育, 感染诱发的变态反应、自身免疫改变等是引起女性不孕的重要因<sup>[14-15]</sup>。

## 4 激素与不孕不育的关系

催乳素(PRL)对女性的影响: 过高的 PRL 通过短反馈使下丘脑多巴胺代谢亢进, 促性腺激素释放激素相对分泌不足, 产生促黄体素(LH)脉冲分泌及雌激素的正反馈机制障碍, 致卵泡发育不良或丧失排卵功能; 过高的 PRL 可导致垂体促性腺激素释放激素受体和垂体前叶细胞核雌二醇受体的含量减少而降低其敏感性, 也可导致垂体促性腺激素分泌减少致排卵

障碍; 高 PRL 可直接抑制卵巢细胞分泌合成孕激素, 并降低卵巢对垂体促性腺激素的反应性。对男性的影响: 高 PRL 使垂体促性腺激素释放功能受抑制, 卵泡刺激素(FSH)与 LH 分泌减少, FSH 主要作用于睾丸支持细胞, 是产生精子的基本要素; LH 主要作用于睾丸间质细胞, 使睾酮升高, 是精子生成、成熟和活力提高所必需的物质<sup>[16-18]</sup>。

## 5 微量元素与不孕不育的关系

**5.1 锌对不孕不育的影响** 有研究者于 1993 年研究发现锌与精液的质量有关, 可影响精子代谢。锌治疗精液质量缺陷的男性不育有非常显著的效果, 其机制可能为锌具有抗氧化的薄膜及其通过降低 AsAb 而发挥细胞免疫的作用。对于女性不孕症, 低锌影响卵子质量及卵母细胞的成熟, 即在中期次级卵母细胞中, 退化的卵母细胞数量较正常增加 1 倍, 且异常形态数目增加, 导致排卵障碍引发不孕。机体血清低锌可引起脑垂体合成和分泌 FSH 及 LH 的功能下降, 势必会影响到女性正常月经周期, 导致排卵障碍, 引发不孕<sup>[19-20]</sup>。

**5.2 锰对不孕不育的影响** 锰是生殖必需的元素, 有研究者报道动物缺锰会出现发育迟缓、卵巢和睾丸萎缩、性功能明显障碍等表现。研究者对小鼠采用卵母细胞体外培养、体外受精的方法, 观察锰对卵母细胞成熟和受精能力的影响, 结果显示锰可以明显降低小鼠超排卵数, 抑制卵母细胞成熟, 显著降低卵母细胞第 1 极体释放率、体外受精率和细胞存活率。该研究提示人体过量吸收锰后, 可能会破坏育龄妇女卵母细胞正常成熟, 使受精能力下降, 甚至导致不孕不育<sup>[19]</sup>。

**5.3 铅对不孕不育的影响** 铅对生殖系统的影响表现为直接毒性作用和环境激素样作用, 可通过抑制类固醇激素生物合成有关的酶活性影响睾酮的合成和分泌, 还可通过影响 FSH 及其与受体的结合使得 FSH 的生物活性受到抑制, 导致精子在发生过程中出现数量减少和形态改变<sup>[19]</sup>。

**5.4 镉对不孕不育的影响** 镉也可通过损伤睾丸组织, 还可干扰胎盘的正常结构和功能, 改变卵黄囊的功能, 诱导氧化损伤等途径而影响生育<sup>[19]</sup>。

**5.5 铜对不孕不育的影响** 铜的抗生育作用是氧化铜可减少子宫颈分泌物的黏稠度, 从而影响精子的通过, 铜离子通过抑制分泌期子宫内膜细胞中碱性磷酸酶、碳酸酐酶及 B 透明质酸酶的活性, 提高增生期子宫内膜中酸性磷酸酶的活性, 影响生殖过程。铜能干扰卵巢孕酮受体部位 SH 基线粒体膜的通透性影响输卵管排卵, 又能促使花生四烯酸变为前列腺素, 刺激输卵管纵形和环形平滑肌收缩的振幅和频率; 铜缺乏可抑制输卵管蠕动, 妨碍卵子和受精卵的运行导致不孕<sup>[19]</sup>。

**5.6 其他微量元素对不孕不育的影响** 其他微量元素如钒、镍、氟、砷、汞、铊等均有生殖干扰作用<sup>[20]</sup>。

综上所述, 引起不孕不育的因素很多, 因此在诊断时要综合考虑多种因素的影响, 以明确具体病因。

## 参考文献

- [1] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002; 320-321.
- [2] Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility[J]. Clin Obstet Gynecol, 2011, 54(4): 720-726.
- [3] 白婷, 肖红梅, 卢光琇. 不孕症患者病因调查分析[J]. 生命科学研究, 2008, 12(3): 267-271.

- [4] 陈桂冰,黄绍坤,赵香生,等. 免疫不孕患者自身抗体检测[J]. 职业与健康, 2008, 24(16): 1725-1726.
- [5] Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection—related to male and/or female infertility factors? [J]. Fertil Steril, 2009, 91(1): 67-82.
- [6] Bukia TS, Shanidze LS, Maisuradze KG, et al. Influence of TORCH-infections on the spermatogenesis of men [J]. Georgian Med News, 2010(178): 27-31.
- [7] RoblesValdes C, del Castillo Ruiz V, Oyoqui J, et al. Growth, growth velocity and adult height in Mexican girls with Turner's syndrome [J]. J Pediatr Endocrinol Endocrinol Metab, 2003, 16(8): 1165-1173.
- [8] Walsh TJ, Pera RR, Turek PJ. The genetics of male infertility [J]. Semin Reprod Med, 2009, 27(2): 124-136.
- [9] Yang Y, Zhang SZ. Y chromosome variations and male infertility [J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2010, 27(3): 276-281.
- [10] El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47, XYY: four case reports [J]. Cases J, 2009, 2: 28.
- [11] Catovic A. Phenotype manifestations of polysomy X at males [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2008, 8(3): 287-290.
- [12] 何湘娇, 吴嵩龄, 陈勇, 等. 长沙地区 1 424 例不孕不育症染色体核型分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(4): 48-49.
- [13] Sinclair AH, Palmer MS, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA binding motif [J]. Nature, 1990, 346(6281): 240-244.
- [14] Imudia AN, Detti L, Puscheck EE, et al. The prevalence of ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infections, and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation [J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(1): 43-46.
- [15] Guven MA, Dilek U, Pata O, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in the unexplained infertile women [J]. Arch Gynecol Obstet, 2007, 276(3): 219-223.
- [16] 邵细琴, 廖巧如, 邹智伦. 1 086 例不孕不育及月经异常患者泌乳素(PRL)检测结果分析 [J]. 中国医药导刊, 2008, 10(1): 120-121.
- [17] Wang H, Gorpudolo N, Behr B, et al. The role of prolactin and endometriosis-associated infertility [J]. Obstet Gynecol Surv, 2009, 64(8): 542-547.
- [18] Kliesch S. Testosterone and infertility [J]. Urologe A, 2010, 49(1): 32-36.
- [19] 杨冬梅, 郭晋芳, 李琛, 等. 微量元素与优生优育 [J]. 中国妇幼健康研究, 2008, 19(2): 143-144.
- [20] Kim K, Eibaliz LF, Birger S, et al. Cadmium-induced gene expression changes in the mouse embryo, and the influence of pretreatment with zinc [J]. Reprod Toxicol, 2006, 22(4): 636-646.

(收稿日期: 2012-02-15)

(上接第 2032 页)

有获得适当的指导<sup>[9]</sup>。而在中国, 医疗资源的短缺、城市流动人口的增加、缺乏适当的健康培训均是导致绝大多数孕妇得不到正确健康指导的原因。如何提供正确、有效的孕期指导, 尚需要大样本的研究, 这也是下一步工作的重点。

#### 参考文献

- [1] 张苏江, 单安山, 夏蕾. 母体孕期营养状况对子代后继健康的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 1(26): 112-114.
- [2] Khorram O, Khorram N, Momeni M, et al. Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 1152(10): 1-31.
- [3] Siega Kiz AM, Viswanathan M, Moos MK, et al. A systematic review of outcome of maternal weight gain according to the institution of medicine recommendations: birth weight, fetal growth and postpartum weight retention [J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 201(4): 339.
- [4] Kabali C, Werler MM. Pre-pregnant body mass index, weight gain and the risk of delivering large babies among non-diabetic mother [J]. Inter J of Gynecol and Obstet, 2007, 97(2): 100-104.
- [5] 周敏, 章小维, 渠川琰, 等. 妊娠期适宜增重范围与出生体质量的关系研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(4): 275-277.
- [6] 林青. 孕前体质量指数、孕期体质量变化与妊娠结局的关系 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(6): 972-974.
- [7] 周玲, 于力, 刘海琛, 等. 孕期体质量增长与不良妊娠结局的相关性研究 [J]. 总装备部医学学报, 2011, 13(1): 5-7.
- [8] Phekas S. Pregnancy: a “teachable moment” for weight control and obesity prevention [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(2): 135.
- [9] Kelly CY, Clancy CM. Importance of recommendations for gestational weight gain [J]. J Nurs Care Qual, 2009, 24(2): 96-99.

(收稿日期: 2012-02-15)