

抗精子抗体引起不孕不育的机制研究*

孙 莉¹综述, 武军驻²审校(1. 襄阳职业技术学院, 湖北襄阳 441021; 2. 武汉大学基础医学院, 武汉 441000)

【关键词】 不孕不育; 免疫; 抗精子抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.054 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)01-0109-02

WHO 将不孕不育定义为有正常性生活、不采取避孕手段 1 年而未能受孕或生育^[1]。而我国将时间界限规定为两年, 据统计, 在我国已婚夫妇中不孕不育约占 15%。引起不孕不育的原因众多^[2], 主要包括生殖器官畸形等器质性病变、微生物感染和免疫因素三大方面。近年来, 免疫性不孕不育逐渐受到重视, 其中又以抗精子抗体 (AsAb) 和抗子宫内膜抗体 (EmAb) 研究为多。据报道, 70%~80% 子宫内膜异位症 (EMT) 患者血清中 EmAb 阳性^[3], 因此 EmAb 与 EMT 密切相关, 但也可导致女性不孕。本文现就不孕不育与 AsAb 的关系作一综述。

生殖免疫学研究发现, 人类的生殖腺与生殖细胞及其所产生的激素都具有抗原性, 可以引起免疫反应, 从而影响人类正常生殖过程^[4]。精子抗原性较强, 种类较多, 包括特异性抗原、非特异性抗原和其他抗原。在一定条件下, 精子能够充分发挥其抗原性, 刺激男女机体发生免疫应答, 产生 AsAb。AsAb 对男性而言, 属于自身抗体, 它通过降低精子的活率和活动力, 影响受精。对女性来说, AsAb 属于同种异体抗体, 也可引起女性免疫性不孕。根据结构和理化性质, AsAb 有 IgG、IgM、IgA 和 IgE 4 种型别, AsAb 可存在于血清、宫颈分泌物、精浆和精子表面, 其中, 生殖道分泌物中主要为分泌型 IgA, 血清中以 IgG 和 IgM 为主, IgM 最先出现, 而后转为 IgG, 并可长期存在, 故临床上通常检测血清中的 IgG。

1 AsAb 与男性不育

1.1 机体的正常防御机制 男性生殖道分泌物如精液具有较强的抗原性, 但在正常情况下, 机体本身并没有因精子抗原的存在发生免疫应答, 是由于机体本身具有防御抗精子免疫反应的机制。

1.1.1 免疫隔离机制 精子产生于男性睾丸生精小管, 男性发育到青春期内才开始出现精子, 虽然精子为其自身成分, 但是在胚胎时期与机体并没接触, 精子与机体免疫活性细胞相隔绝, 即为隐蔽抗原, 正常情况下并不刺激机体产生 AsAb。正常生理状态下, 精子随精浆一起排射在男性生殖道中, 虽然精子对男性本身来说是一种隐蔽抗原, 但男性生殖道内有生殖道黏膜屏障、血-睾屏障和血-附睾屏障的天然保护, 精子抗原并不能直接与机体循环系统中的 T、B 淋巴细胞接触, 因此, 不会刺激机体产生抗体及发生自身免疫反应。

1.1.2 免疫抑制机制 精液由 95% 的精浆和 5% 的精子组成, 精浆中含有多种免疫抑制物, 如锌类结合物、多肽、多胺、前列腺素、乳铁传递蛋白等, 这些物质主要来源于前列腺等生殖道附属腺体。正常情况下, 一方面能够抑制生殖道内的局部免疫反应, 保护精子性抗原不被免疫系统所清除; 另一方面抑制女性生殖道对精子的敏感性, 从而保证正常的受精运行。

1.2 男性 AsAb 产生的原因 AsAb 通常是因机体的正常防御机制遭到破坏而产生, 其常见原因如下。

1.2.1 生理屏障遭到破坏 当男性体内固有免疫的屏障结构

受物理、化学或感染因素遭到破坏时, 体内吞噬细胞迅速趋化至生殖道受损处发挥非特异性免疫吞噬精子, 并成为抗原刺激机体产生 AsAb^[5]。

1.2.2 微生物感染 一方面微生物感染易引起前列腺炎, 使前列腺分泌的蛋白分解酶如纤溶酶的水平 and 活性均降低, 导致精液液化不完全或不液化^[6], 造成精子数量减少, 密度降低, 易使男性生育能力低下, 甚至不育。支原体感染时, 其细胞膜可与精子融合, 并释放有毒性的蛋白质和类脂成分破坏精子, 使精子活动力和活动率下降^[7]; 衣原体可侵犯精子细胞膜破坏精子膜和顶体^[8]。另一方面, 溶脲脲原体、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和肺炎链球菌等男性生殖道致病微生物与人精子存在共同抗原, 可出现交叉反应, 使机体产生 AsAb。

1.2.3 免疫抑制功能障碍 包括抑制性 T 淋巴细胞功能降低、精液中抗补体物质的活性明显下降及精浆免疫抑制物的水平或活性降低^[9]。

1.2.4 环境因素 随着工业化的大力发展, 环境污染逐渐严重, 环境中产生的生殖毒性物质越来越多, 如重金属、农药、食品添加剂、食品着色剂、有些药物如抗肿瘤药物等可直接或间接损害睾丸的功能^[10]。

1.3 AsAb 导致男性不育的机制 归纳为以下几个方面: (1) 妨碍正常精子发生, 即超敏反应性睾丸炎^[11]。(2) 引起精子凝集与制动: 抗体直接作用于精子, 导致精子活动率和活动力均下降, 精液液化不全, 但精子密度及形态正常, 只影响精子功能。(3) 干扰精子获能: Korot 等^[12]认为 AsAb 可通过干扰顶体反应而阻碍精子获能。精子主要在女性子宫和输卵管内获能, 精子核前部的顶体内含有多种与受精有关的酶, 而 AsAb 可抑制酶的活性, 影响精子与卵子结合, 从而干扰受精过程。(4) 补体介导的细胞毒作用: 补体通过黏膜破损处渗出到生殖道, AsAb 与精子结合后补体系统被激活, 发挥其溶解细胞及调理作用, 从而导致精子死亡。

2 AsAb 与女性不孕不育

2.1 机体的正常防御机制 一方面, 女性生殖道黏膜形成天然屏障, 能使外来的精子抗原不能直接接触及体内免疫系统, 避免发生免疫应答; 另一方面, 精浆免疫抑制物随精子一起进入女性生殖道, 可以干扰女性体内 T、B 淋巴细胞对外来精子抗原的识别, 进而保证精子和卵子的正常受精过程。且女性生殖道具有酶系统, 能够降解进入生殖道的精子, 使其同样不能与女性循环系统中的免疫细胞接触, 机体并不产生 AsAb^[13]。

2.2 女性产生 AsAb 的原因 当生殖道炎症、损伤时, 机体的天然保护屏障遭到破坏, 精子可通过女性破损的生殖道黏膜与机体免疫系统接触, 精子抗原刺激 B 淋巴细胞进一步产生 AsAb, 从而影响精子活动、受精过程及受精卵着床等导致不孕。(1) 女性生殖道内环境发生变化, 固有免疫屏障遭到破坏, 体内独特型抗体和抗独特型抗体的网络功能紊乱, 精子生存条件改

* 基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目 (B20129401)。

变,存活率低^[2]。(2)生殖道损伤或感染:是女性产生 AsAb 的最主要原因。因物理、化学、感染或创伤因素造成女性生殖道黏膜损伤,外来精子抗原可通过损伤处进入女性循环系统,精子对女性而言是一种异己蛋白,诱发免疫应答。(3)微生物感染:主要是支原体、衣原体等病原体与精子具有相同的抗原表位,可刺激机体发生交叉免疫应答。解脲脲原体(UU)、沙眼衣原体(CT)可通过性传播造成广泛的生殖道感染,并与不孕不育密切相关^[14]。(4)女性对配偶精子过敏。

2.3 AsAb 导致女性不孕不育的机制 AsAb 可从多环节影响女性不孕不育,其主要机制归纳如下。(1)干扰精子获能、顶体反应及受孕:宫颈黏液中含有抗凝血酶和蛋白酶抑制剂,可抑制精子顶体酶系的活性,影响精子获能。表面带有免疫球蛋白的精子,在通过宫颈黏液时,可与黏液中的受体片段结合,发挥作用,从而阻碍精卵结合^[2]。(2)清除女性生殖道精子:通过补体介导,AsAb 激活巨噬细胞发挥对精子的吞噬作用,加速清除女性生殖道内精子,降低精子密度,影响受精。(3)影响胚胎的发育:早期胚胎可获得时相特异性抗原,可与 AsAb 结合,即使完成受精,也可导致流产或死亡^[15]。

3 小 结

目前国内对 AsAb 的检测,普遍采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血液标本,血清标本获取容易,实验操作简单、快捷,且实验敏感度高,重复性好。因此,可将血清 AsAb 检测(ELISA)作为不孕不育的一项初筛试验。

值得注意的是,ELISA 检测 AsAb 仅为定性检测,只能作为初筛试验进行参考,而不能最终诊断。但是,因免疫性抗体种类较多,除应用较广的 AsAb 外,还有抗子宫内抗体、抗心磷脂抗体等多种抗体也与免疫性不孕不育相关;因此,若血清 AsAb 阴性,并不能完全排除免疫因素,条件允许时,可对不明原因患者进行多种抗体检测。

同时,国内不同省市临床研究表明,AsAb 阳性患者输卵管和宫颈病变的发病率明显高于 AsAb 阴性者^[16];且发生支原体、衣原体感染者血清 AsAb 阳性率明显高于白色念珠菌、阴道毛滴虫感染及细菌性阴道病患者^[17],远高于正常对照组^[18-21]。白色念珠菌、阴道毛滴虫感染多引起阴道炎,患者不适感明显,影响性生活,减少机体接触精子抗原,患者常能得到及时诊治,而支原体衣原体感染主要引起上生殖道如宫颈、输卵管炎症,临床症状多不明显,易被忽视,不能及时治愈。支原体衣原体感染大多患者无临床症状,且二者均可引起新生儿感染。

因此,今后将进一步研究生殖道感染这类妇科常见病的病原体与不孕不育的关系,并分析其与 AsAb 产生的相关性。

参考文献

[1] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:394.
 [2] 张丽珠. 临床生殖内分泌与不育症[M]. 北京:科学出版社,2005.

[3] Mathur S, Garza DE, Smith LF. Enolometrial autoantigens eliciting immumoglobulin(Ig) G, IgA, and IgM responses in endometriosis[J]. Fertil Steril, 1990, 54(1): 56-58.
 [4] 罗丽兰. 生殖免疫学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 1998:189-191.
 [5] 蔡群英,王继荣. 不孕症原因临床调查[J]. 齐鲁医学检验, 2003, 14(3): 65.
 [6] 罗春丽. 临床检验基础[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 226.
 [7] 宋秀兰,雷春红,姚巍,等. 解脲支原体对精子活动力的影响[J]. 中国男科学杂志, 2004, 18(6): 47.
 [8] 白文俊,朱积川. 生殖道感染与男性不育[J]. 中华男科学, 2001, 7(2): 105-108.
 [9] Mader U, Chaloupkova A. Role of sperm-antibodies and cell uaroultolnmunity to sperm in the pathogenesis of male infertility[J]. Ceska Gy nekol, 2002, 67(1): 3-7.
 [10] 倪语星,尚红. 临床微生物学与检验[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:304.
 [11] 郭应禄,胡礼泉. 男科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:952.
 [12] Korotkova IV, Nikolaeva MA, Bozhedomov VA, et al. Free radical generation in ejaculate samples from infertile patients[J]. Bull Exp Biol Med, 2001, 131(6): 555-557.
 [13] 吴健民,刘辉. 免疫学检验理论与临床[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:313.
 [14] 叶顺章. 性传播疾病实验诊断[M]. 北京:科学出版社, 2001:82.
 [15] 林晶. 抗精子抗体检测对不孕不育的诊断意义[J]. 中国当代医药, 2009, 16(4): 54.
 [16] 赵晶石,徐俊,赵晶平. 输卵管性不孕与抗精子抗体的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(12): 1767-1768.
 [17] 杨端玉,桂桂艳,劳金美. 不孕症妇女生殖道不同病原体感染与 AsAb 关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002, 10(1): 115, 134.
 [18] 陈红香,玛依努尔·尼亚孜. 不孕女性 UU、CT 感染与 AsAb 的关系[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(15): 1755-1757.
 [19] 吴永健. AsAb、EmAb、UU 和 CT 检测 77 例分析[J]. 临床医学, 2009, 29(9): 63-64.
 [20] 余琦,罗颂平,邓高丕. 女性慢性生殖道炎症与抗精子免疫的相关研究[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(9): 621-624.
 [21] 邓超干,沈彦珍,林小丹. 女性不孕与 UU、CT 感染和 As-Ab 的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(10): 122-123.

(收稿日期:2013-06-19 修回日期:2013-08-27)

非心源性重症患儿心肌损伤的早期诊断

张阳阳 综述,王兴勇 审校(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

【关键词】 危重症; 心肌损伤; 早期诊断; 儿童

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 01. 055 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)01-0110-03

在重症肺炎、重症手足口病、脓毒症、颅内出血、脓毒性休克、多器官功能衰竭等儿童危重症病程中常可见心肌损伤,其