

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.009

高血糖对不育男性精液质量的影响及相关性分析^{*}吴霞, 刘雯, 杨斯桀, 高选[△]

山东大学生殖医学研究中心(山东大学附属生殖医院), 山东济南 250012/生殖内分泌教育部重点实验室(山东大学), 山东济南 250012/山东省生殖医学重点实验室, 山东济南 250012/山东省生殖健康临床医学研究中心, 山东济南 250012/山东省生殖健康技术创新中心/国家辅助生殖与优生工程技术研究中心医学检验科, 山东济南 250001

摘要:目的 探讨高血糖对男性不育患者精液质量的影响。方法 回顾性分析 2019 年在山东大学附属生殖医院就诊的 592 例不育患者的临床资料。检测患者空腹血糖水平、精液常规参数、正常形态精子比例及精子顶体酶活性定量。结果 按照空腹血糖检测结果分为正常组 234 例、空腹血糖受损(IFG)组 226 例和糖尿病(DM)组 132 例, 3 组患者的精子浓度、精子活动率、精子总数、活动精子总数、前向运动精子总数、正常形态精子比例、精子顶体酶活性定量比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而精液体积比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关性分析结果显示, 血糖浓度与精子浓度、精子活动率、精子总数、活动精子总数、前向运动精子总数、正常形态精子比例、精子顶体酶活性定量均呈负相关($P < 0.05$)。结论 高血糖可损伤男性生殖系统导致男性精液质量下降。

关键词:糖尿病; 空腹血糖受损; 男性不育; 精液

中图分类号: R698

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)03-0324-04

Influencing and correlation analysis of hyperglycemia on semen quality of infertile men^{*}WU Xia, LIU Wen, YANG Sijie, GAO Xuan[△]

Center for Reproductive Medicine, Shandong University (Hospital for Reproductive Medicine Affiliated to Shandong University), Jinan, Shandong 250012, China/Key Laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education (Shandong University), Jinan, Shandong 250012, China/Shandong Key Laboratory of Reproductive Medicine, Jinan, Shandong 250012, China/Shandong Provincial Clinical Research Center for Reproductive Health, Jinan, Shandong 250012, China/Shandong Technology Innovation Center for Reproductive Health, Jinan, Shandong 250012, China/Medical Laboratory, National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics, Jinan, Shandong 250001, China

Abstract: Objective To study the effect of hyperglycemia on semen quality of male infertility men. **Methods** A retrospective study was conducted on 592 infertility men admitted to the Hospital for Reproductive Medicine Affiliated to Shandong University in 2019. Fasting blood glucose level, routine semen parameters, proportion of normal morphological sperm and sperm acrosomal enzyme quantification were detected. **Results**

According to the test results of fasting blood glucose, 234 patients were divided into normal group, 226 patients in impaired fasting glucose (IFG) group and 132 patients in diabetes mellitus (DM) group. There were statistically significant differences in sperm concentration, sperm motility rate, total sperm count, total motile sperm count, forward motile sperm count, proportion of morphological sperm and sperm acrosomal enzyme quantification among the normal group, IFG group and DM group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in semen volume among the three groups ($P > 0.05$). Correlation analysis results showed that blood glucose concentration was negatively correlated with sperm concentration, sperm motility rate, total sperm count, total motile sperm count, forward motile sperm count, proportion of normal morphological sperm and sperm acrosomal enzyme quantitation ($P < 0.05$). **Conclusion** Hyperglycemia can damage the male reproductive system, decreasing male semen quality.

Key words: diabetes mellitus; impaired fasting glucose; male infertility; semen

^{*} 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS173)。

作者简介: 吴霞, 女, 技师, 主要从事精液质量影响因素方面研究。 [△] 通信作者, E-mail: gaouxuan@sduivf.com。

糖尿病(DM)是以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病,疾病的后期,可能会出现肾脏功能下降、视网膜病变、心血管问题、DM 足及男性不育等问题^[1]。有研究显示,全世界 DM 患者约 4.25 亿,中国患者约占 1.2 亿^[2]。随着的人们生存环境改变、生活压力增加、遗传因素、代谢因素等影响,男性精液参数呈下降趋势。精子浓度和正常形态精子百分率分别从 2001 年的 $68 \times 10^6/\text{mL}$ 和 31.8% 下降至 2015 年的 $47 \times 10^6/\text{mL}$ 和 10.8%。此外,合格捐精者的比例从 2001 年的 55.78% 下降至 2015 年的 17.80%^[3]。随着男性精液质量的不断下降,以及男性 DM 患者数量的不断增加和趋向低龄化,生育问题越来越被重视,有报道显示由 DM 造成的精液质量下降是影响生育问题非常重要的原因^[4]。精液的质量是男性优生优育的重要参考,但血糖对精液质量的影响机制目前尚不清楚,本研究通过分析血糖和不育男性精液质量的关系,为诊治男性部分生育问题提供一些帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析 2019 年在山东大学附属生殖医院就诊的 592 例男性不育患者的临床资料。根据我国 2 型 DM 防治指南(2010 年版)诊断标准。本研究按空腹血糖水平分组。纳入标准:诊断为不育症者。排除标准:(1)无法取得精液标本者;(2)合并其他男性生殖系统疾病者;(3)有家族遗传病史者;(4)染色体异常者;(5)从事影响精液质量的高危职业者。本研究征得了所有患者知情同意并经医院伦理委员会讨论通过。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 西班牙 SCA 计算机辅助精子分析仪;Olympus BX43 光学显微镜;美国 Tecan Sunrise 酶标仪;德国 Eppendorf mini plus 离心机;罗氏 Cobas e601 型电化学发光全自动免疫分析仪。

1.2.2 试剂 苏木素(Harris)染液、橘黄 G 染液、EA50 染液、50% 乙醇、80% 乙醇、95% 乙醇、无水乙醇、0.5%~1% 盐酸乙醇、精子顶体酶活性定量检测试剂盒、葡萄糖检测试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 精液常规分析 严格按《WHO 人类精液检查与处理实验室手册》第 5 版^[5]的精液分析流程,患者禁欲 2~7 d,留取一次射精的全部精液标本,采集后立即放入 37℃ 恒温水浴箱,60 min 内采用精子分

析仪进行精液常规分析,记录每位患者的年龄、禁欲天数、精液体积、精子浓度、活动精子总数、精子总数、前向运动精子总数、精子活动率。

1.3.2 正常形态精子比例 精子形态学分析采用拉薄技术涂片,采用改良巴氏法染色,每张涂片油镜下至少评估 200 个完整精子,计算正常形态精子所占比例。

1.3.3 精子顶体酶活性定量 使用精子顶体酶活性定量检测试剂盒(改良 Kenndy 法,深圳华康生物医学工程有限公司)进行检测。

1.3.4 空腹血糖 使用全自动免疫分析仪,配套葡萄糖检测试剂,采用己糖激酶法检测空腹血糖水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布计数资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis 秩和检验)。血糖浓度和精液参数之间的相关性分析采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况比较 592 例患者空腹血糖检测结果显示,血糖 $\leq 6.1 \text{ mmol/L}$ 234 例(正常组), $6.1 \text{ mmol/L} < \text{血糖} \leq 7.0 \text{ mmol/L}$ 226 例[空腹血糖受损(IFG)组]和血糖 $> 7.0 \text{ mmol/L}$ 132 例(DM 组)。3 组间血糖水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),但年龄、禁欲时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 研究对象一般情况比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	禁欲时间(d)	血糖(mmol/L)
正常组	234	35.57±4.53	4.23±1.55	5.47±0.30
IFG 组	226	36.56±6.01	4.28±1.49	6.44±0.24*
DM 组	132	36.79±6.35	4.14±1.49	9.24±2.39*#
<i>F</i>		2.704	0.353	459.786
<i>P</i>		0.068	0.703	<0.01

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与 IFG 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 3 组精液质量比较 3 组精子浓度、精子活动率、精子总数、活动精子总数、前向运动精子总数、正常形态精子百分率、精子顶体酶活性比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),而精液体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组精液质量比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	精液体积(mL)	精子浓度($\times 10^6/\text{mL}$)	精子活动率(%)	精子总数($\times 10^6/\text{每次射精}$)
正常组	234	3.00(2.50,3.80)	71.00(47.38,85.60)	63.40(50.98,72.28)	206.42(151.43,252.64)
IFG 组	226	3.20(2.40,4.10)	34.90(19.55,51.85)*	49.15(30.60,62.93)*	111.96(56.97,176.65)*
DM 组	132	2.90(2.23,3.90)	35.55(23.15,58.73)*#	47.20(33.45,62.50)*#	112.59(54.42,201.74)*#
<i>U</i>		4.35	142.32	69.15	115.81
<i>P</i>		0.11	<0.01	<0.01	<0.01

续表 2 3 组精液质量比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	活动精子总数($\times 10^6$)	前向运动精子总数($\times 10^6$)	正常形态精子比例(%)	精子顶体酶活性定量($\mu\text{IU}/\times 10^6$)
正常组	234	117.31(87.20, 163.34)	85.56(64.19, 118.38)	5.58(4.29, 7.01)	137.65(101.15, 168.75)
IFG 组	226	46.93(16.48, 99.07)*	39.41(13.87, 77.05)*	4.35(2.43, 6.07)*	108.85(78.70, 152.03)*
DM 组	132	48.86(19.57, 109.35)* [#]	37.99(16.92, 80.92)* [#]	3.90(2.43, 5.85)* [#]	119.60(82.68, 158.50)* [#]
<i>U</i>		136.46	126.89	56.65	22.92
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与 IFG 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 血糖浓度与精液参数相关性分析 血糖浓度与精子浓度、精子活动率、精子总数、活动精子总数、前向运动精子总数、正常形态精子百分率、精子顶体酶活性定量均呈负相关($r = -0.203$ 、 -0.179 、 -0.226 、 -0.237 、 -0.228 、 -0.211 、 -0.087 , $P<0.05$)。

3 讨 论

不孕症是世界上较严重的医学问题之一,男性因素占所有不孕症的 40%~50%,全世界大约 7% 的男性受到不孕症影响^[6]。精液质量是衡量男性生育力水平的重要指标,近年来工作节奏的加快、心理压力的增加及非健康饮食习惯等因素对生育力的影响已引起专业人士广泛关注。如何改善生育力、提高精液质量已成为生殖医学的重点研究方向^[7]。精子由睾丸产生,在附睾内成熟,精浆主要由精囊腺、前列腺和尿道球腺分泌,精子和精浆共同组成精液。精子生成及排出体外受神经调节和内分泌调节,其中下丘脑-垂体-睾丸轴反馈调控系统在精子生成中起重要作用^[8]。高血糖影响内分泌系统的任一环节都将影响精液质量,进而影响男性生育力。国外有研究显示,DM 使精液质量发生改变是男性生育能力降低的重要原因^[9]。有报道发现 DM 组的精液量、精子总数、精子活率比正常组低^[10]。马婧等^[4]发现,DM 组精子浓度、精子总数低于正常组,且这 2 个精液参数与空腹血糖水平呈负相关。本研究所使用的数据均来自通过 ISO15189 认证的男科学实验室,研究发现血糖正常组的精子浓度、精子活动率、精子总数、活动精子总数、前向运动精子总数、正常形态精子百分率均显著高于 IFG 组和 DM 组,且血糖浓度与这些精液参数均呈负相关,与既往研究结果一致^[3,9-10]。同时本研究结果显示,血糖正常组、IFG 组和 DM 组精液体积比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这与 GIALIOTIS 等^[11]的研究一致。有研究报道关于高血糖对精液常规方面的影响可能与以下几个方面相关:(1)血糖升高会导致白细胞介素(IL)-17、IL-18 细胞因子在精液中的异常表达从而降低精液质量^[12];(2)高血糖影响精子线粒体功能,进而影响精子活力,且射精后附睾张力减退或弛缓^[13];(3)高血糖还可通过慢性应激,影响附睾功能蛋白,尤其是睾丸和精囊组织中酪氨酸磷酸化蛋白的表达,导致精液质量低下^[14];(4)高血糖使

不育患者下丘脑-垂体-性腺轴功能受损,DNA 损伤增加,细胞途径的调节功能受损和交感神经紊乱^[15]。

目前,关于 DM 对不育患者精子顶体酶定量活性的影响及其相关机制的研究报道还较少。在受精过程中精子顶体酶充当重要角色,它能使精子穿过透明带与卵子结合,还能使精子活力增强,精子顶体酶活性不足可造成男性不育问题。通过对精子顶体酶活性的定量检测可直接反映精子质量,可作为衡量男性生育能力的重要指标^[16-18]。但目前暂未发现关于血糖对精子顶体酶活性定量影响的具体机制。本研究发现血糖正常组的精子顶体酶活性显著高于 IFG 组和 DM 组,且血糖浓度与精子顶体酶活性定量呈现负相关。有研究结果推测血糖影响精子顶体酶活性的可能原因有:(1)长期高血糖可以增加线粒体活性氧释放进而损害生殖细胞,引起睾丸组织病变,影响顶体酶活性,进而损伤男性生殖功能^[19];(2)DM 患者的精子 DNA 碎片率较高^[20],有研究显示精子 DNA 改变可能影响顶体酶或酶原激活物合成,最终降低顶体酶活性^[21],但具体机制尚无定论。关于高血糖对精子顶体酶活性定量影响的具体机制,还需进一步深入研究。

综上所述,DM 影响男性生殖功能可能表现为精子浓度、精子总数、精子活动率、正常形态精子百分率及精子顶体酶活性定量的降低。高血糖可损伤男性生殖系统导致男性精液质量下降,是导致不育的一个重要原因。故临床上若发现血糖高于正常值的男性患者,应及时进行干预治疗,将血糖控制在正常范围内,减少高血糖对精液质量的影响,改善男性生育能力。

参考文献

- [1] 林媛媛. 2 型糖尿病临床诊断和治疗的研究进展[J]. 中国医学创新杂志, 2021, 18(16): 185-188
- [2] 刘泽兰. 妊娠糖尿病临床筛查诊断与治疗药物的研究进展[J]. 医学信息, 2017, 30(10): 16-17.
- [3] HUANG C, LI B S, XU K R, et al. Decline in semen quality among 30,636 young Chinese men from 2001 to 2015 [J]. Fertil Steril, 2017, 107(1): 83-88.
- [4] 马婧, 邓佩佩, 韩瑞钰, 等. 糖尿病与不育男性精液质量关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2): 1537-1543.
- [5] 世界卫生组织. 人类精液检查与处理实验室手册[M]. 5

- 版. 北京:人民卫生出版社,2011:53-86.
- [6] KURKOWSKA W, BOGACZ A, JANISZEWSKA M, et al. Oxidative stress is associated with reduced sperm motility in normal semen[J]. *Am J Mens Health*, 2020, 14(5):1557-9883.
 - [7] 丁晨媛,童青青,朱飞燕,等. 影响男性精液质量的相关因素分析[J]. *健康研究*, 2021, 41(1):18-21.
 - [8] 徐杰伟,陈美玲,金亚彬,等. 抑制素 B 等参数鉴别诊断梗阻性与非梗阻性无精子症的探讨[J]. *广东医学*, 2019, 40(1):130-136.
 - [9] AGBAJE I M, ROGERS D A, MCVICAR C M, et al. Insulin dependant diabetes mellitus; implications for male reproductive function[J]. *Human Rep*, 2007, 22(7):1871-1877.
 - [10] 邓显忠,廖波,龚志勇,等. 糖尿病对男性精液质量的影响[J]. *实用医学志*, 2010, 26(20):3738-3740.
 - [11] GIALIOTIS V, PRODRAMIDOU A, FROUNTZAS M, et al. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics; a meta-analysis of observational studies[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(6):1167-1176.
 - [12] LU X S, HUANG Y, ZHANG H, et al. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123:1-2.
 - [13] VIGNERA S L, CONDORELLI R A, MAURO M D, et al. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Andrology*, 2015, 3(6):1082-1087.
 - [14] ARUN S, CHAIYAMOON A, LAPYUNEYONG N, et al. Chronic stress affects tyrosine phosphorylated protein expression and secretion of male rat epididymis[J]. *Andrologia*, 2021, 53(3):e13981.
 - [15] CONSTANZE C, DINA C, MARCO G, et al. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(1):86-105.
 - [16] 王箭,吴方贵,邹红艳,等. 精子 DNA 碎片率、精子形态率与精子精子顶体酶活性之间的关系及其对妊娠结局影响的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(22):3845-3847.
 - [17] 王文国. 男性不育患者精液质量与精子精子顶体酶活性活性的关系研究[J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2018, 7(2):229-230.
 - [18] 沈丽燕,王家雄,宋丹,等. 不同顶体精氨酸酰胺酶活性精子的其他精子参数分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(4):426-428.
 - [19] 卢晓芳,梁英杰,廖定准,等. PACAP2 II 型糖尿病诱导的睾丸损伤保护性作用研究[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2020, 29(5):405-410.
 - [20] XIE D, LU C, ZHU Y, et al. Analysis on the association between sperm DNA fragmentation index and conventional semen parameters, blood microelements and seminal plasma ROS in male patients with infertility[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):5173-5176.
 - [21] 郑九嘉,杨旭,张李雅,等. 精子 DNA 损伤、核蛋白组型转换与顶体酶活性及精液参数的相关性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(10):925-929.

(收稿日期:2022-06-23 修回日期:2022-09-23)

(上接第 323 页)

CZA 联合 ATM 产生了较好的体外抗菌活性。

综上所述,佛山市中医院 CRE 以肺炎克雷伯菌检出率最高,主要以携带 KPC 基因型为主,其次是大肠埃希菌,以携带 NDM 基因型为主。CRE 菌株对常用的多种抗菌药物呈多重耐药性,能使用的药物十分有限。在极少抗菌药物能应用时,可以通过检测 CZA 和 MEM、CZA 和 ATM 是否协同作用来制订抗感染策略。面对 CRE 目前世界性的流行和传播,应根据当地 CRE 流行特点,对 CRE 进行早期基因型别检测,尽可能控制 CRE 的感染和流行。同时,下一步准备深入研究 CRE 的耐药机制,对于指导临床合理用药治疗及研发新型抗菌药物具有深远意义。

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [EB/OL]. (2020-07-01) [2022-04-26]. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>.
- [2] ZOWAWI H M, FORDE B M, ALFARESI M, et al. Step-wise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15082.
- [3] FRIEDMAN N D, CARMELI Y, WALTON A L, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: a strategic roadmap for infection control[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38(5):580-594.
- [4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2015:560-646.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S30 Performance standards for antimicrobials susceptibility testing; twenty-first informational supplement [S]. Wayne, PA:CLSI, 2020.
- [6] 周庭银. 临床微生物学诊断与图解[M]. 上海:上海科学技术出版社,2017:41-45.
- [7] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(36):2850-2860.
- [8] 王群,叶梅毅,王芳,等. 携带 blaNDM-1 耐药基因肺炎克雷伯菌的耐药性及分子流行特征研究[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(13):2426-2428.
- [9] 高春海,邱晓丽,张彩凤,等. 临沂地区分离耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌产酶型别与耐药性分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(1):71-76.

(收稿日期:2022-04-26 修回日期:2022-09-18)