

被忽视的生殖健康杀手——生殖支原体

▲ 中华男科学杂志主编 商学军



商学军 教授

生殖支原体(Mg)是由Tully在1980年首次从男性非淋菌性尿道炎患者的尿道中分离出来的一种新的支原体。生殖支原体是人类泌尿生殖道感染的重要病因之一。但到目前为止,国内的大部分患者甚至医生对Mg都不甚了解,Mg一直处于被忽视的状态。

Mg为何一直被忽视?这得从它的生物学特征说起:Mg是支原体属的一种,没有细胞壁,由3层膜样结构包裹,有一定形

状如梨形、烧瓶状或棒锤状(图1),生殖支原体有最小基因序列,是目前已知的能自我复制的最小的微生物,介于细菌和病毒之间。微生物感染诊断的“金标准”是培养法,然而Mg生长要求很高,培养时间长(需50d以上),成功培养极其困难,直到PCR技术的开发与应用才使得MG的检测成为可能,从此打开了对Mg本身以及其传播的研究之门。但是商用试剂盒的缺乏还是让Mg的检测仅止步于科研,临床尚未常规开展相关的检查。再加上Mg感染后临床表现没有任何特异性甚至没有任何临床表现,给Mg诊断与治疗带来了很大的困难。

Mg在正常人群的感染率为1%~3%,在不育男性中为2%~5%,在性病门诊高危人群可达33%,并具有明显的地区差异性。目前有相关流行病学调查显示,其比沙眼衣原体和淋球菌感

染更为常见。

Mg对生殖健康的影响众多

研究发现,男性感染患者主要导致急性非淋菌性尿道炎,也会导致包皮阴茎头炎、睾丸附睾炎等;女性感染后则更严重、更复杂,除了急性非淋菌性尿道炎外,还可引发宫颈炎、输卵管性不育、异位妊娠及早产等。另外,Mg感染患者HIV感染率增加了2倍多,两种病原体



图1 Mg的透射电镜照片(Tully JG,1983)

感染之间有非常强的相关性,表明Mg感染也是艾滋病感染的一个危险因素。Mg感染后临床可表现为尿道口粘液脓性分泌物、尿痛、尿道搔痒、会阴不适等,也可能没有任何症状。

Mg的防治任重道远

目前,Mg感染的治疗方案为:阿奇霉素1g剂量单次(治愈率82%~100%)或多西环素(治愈率38%),虽然阿奇霉素很有效,

但是很快出现耐药性,而多西环素耐药性出现则较慢;阿奇霉素加强疗法的疗效较好,治愈率达95%,因此对于单剂量阿奇霉素效果不好的患者,延长治疗时间可能会提高治愈率。如果持续有症状,则治疗后需随访检查,并监测耐药菌株发生的可能。Mg的流行性、治疗效果与耐药性均有地区差异,所以需进一步研究确定各区域治疗Mg感染的一线、二线药物与推荐治疗方案。

Mg感染的预防应参照淋球菌和沙眼衣原体等其他性传播病原体的预防,应同时检查性伴侣感染情况,如有感染应同时治疗。应考虑在日后的性传播感染治疗指南中加入Mg防治措施。Mg的防治任重道远,所以仍需进一步加强Mg感染的监控工作,加强Mg检测技术的开发与应用,规范临床相关诊疗服务,加强预防与治疗的结合,促进大众生殖健康教育和防范意识。

遗传因素与男性不育

▲ 中国男科学杂志编辑部主任 戴继灿



戴继灿 教授

不育指的是性生活活跃,未采取避孕措施的夫妻同居一年后仍未能自然受孕,其患病率约15%。约50%的不育夫妇中可发现男方精液异常,这类与男性因素有关的不育即为男性不育。男性不育与多种因素有关,包括先天/后天泌尿生殖系统畸形、恶性肿瘤、泌尿生殖系统感染、精索静脉曲张等,还有30%~40%无法找到相关因素,称为特发性男性不育。

与男性不育相关的遗传因素主要有:染色体异常、遗传缺陷、Y染色体相关因素和囊性纤维化相关突变等。某些遗传学异常可能会传递给下一代,尤其是在使用辅助生殖技术的情况下,故需通过胚胎植入前诊断和产前诊断来避免。

染色体异常约与6%的男性不育相关,包括性染色体异常(即克氏综合征,核型47

XXY或46XY/47XXY嵌合体)、常染色体异常(主要包括各类倒位和异位)和精子染色体异常,需通过染色体核型检测和荧光原位杂交进行诊断。其中克氏综合征主要特征为睾丸小而硬,生殖细胞缺乏,常伴有Leydig细胞功能受损,睾酮水平较低,卵泡刺激素(FSH)水平升高,但性欲正常;通常可通过内分泌治疗和睾丸取精获得精子。

遗传缺陷包括X连锁隐性遗传疾病、卡曼综合征、轻度雄激素不敏感综合征。卡曼综合征特征为促性腺激素分泌不足型性腺机能减退和嗅觉丧失,主要由X染色体上的Kalig-1基因突变引起,一般可通过促性腺激素治疗达到自然受孕。位于X染色体长臂上的雄激素受体基因突变可产生轻度至完全性的雄激素不敏感,表现出不同程度的女性化或以不育作为唯一症状,内分泌治疗效果因症状程度不同而异。

Y染色体相关因素主要指Y染色体微缺失,包括AZFa、AZFb和AZFc三个区段部分或完全缺失。这些区段包含多个与精子发生相关的基因,其缺失是严重少精和无精症的主要分子遗传病因。行Y染色体微缺失检测的指征是精

子密度 $<5 \times 10^6/\text{ml}$,在精子密度更高的人群中,Y染色体微缺失十分罕见。需注意的是,Y染色体微缺失必定会传递给男性后代。另一种Y染色体缺失是位于AZFc区段的gr/gr缺失,在少精症人群中携带率为4%,但这一缺失的携带率及其对于精子的影响取决于Y染色体的遗传背景。在一些族裔中,这一缺失稳定存在,却对生育能力无不良影响。

囊性纤维化是常染色体隐性遗传疾病,由7号染色体CFTR基因突变产生。在男性生殖系统中该突变主要影响射精管、精囊、输精管和远侧附睾,可导致先天性单侧/双侧输精管缺失。对于CFTR突变男性,有必要同时对其配偶进行筛查,若也发现阳性,则二人后代发生囊性纤维化或输精管缺失的概率将达50%。此外,精子DNA断裂也常见于少精症患者,可导致自然受孕率下降。

显微外科和辅助生殖技术,特别是卵细胞内单精子注射技术的进步,使更多既往被认为不能取得精子的男性不育患者看到了受孕的希望。存在遗传异常的男性不育患者,需警惕遗传缺陷传递给下一代的风险,需及时接受遗传咨询、胚胎植入前诊断和产前诊断。

梗阻性无精子症的“无”中生有

▲ 北京大学第一医院男科中心 张志超



张志超 教授

梗阻性无精子症(OA)是指由于双侧的输精管管道梗阻导致在精液中和射精后尿液中没有精子。梗阻性无精子症约占无精子症的40%。附睾梗阻是最常见的梗阻原因,约占30%~67%。笔者团队发现在我国的OA患者中附睾梗阻占62.8%,其中88.9%是找不到明确原因的特发性梗阻。

以往对于OA的治疗都是从睾丸或附睾提取精子,采用卵细胞内单精子注射(ICSI)技术进行辅助生殖。ICSI不仅费用昂贵,而且单次成功率和抱婴回家率相对较低,男女双方均要遭受痛苦尤其女性要接受药物来促进卵巢排卵、穿刺取卵、胚胎移植等过程。自1978年Silber首先报道显微镜下输精管附睾吻合术治疗OA以来,这种显微重建手术逐渐成为辅助生殖技术外的又一重要选择。显微手术可使女性避免药物对卵巢的刺激,并使男性避免反复取精的痛苦;手术复通后可使不少女性自然受孕。

显微重建术是泌尿男科领域的一项全新技术,需在手术显微镜下使用比头发丝还细的针线进行吻合,绕过梗阻的地方,重新建立一个通畅的管道。据报道,显微重建的成功率可达60%~84%,配偶怀孕率最高可达40%。手术效果不亚于试

管婴儿,且夫妻双方承受的经济压力和身体的痛苦远小于辅助生殖技术。显微输精管附睾吻合术/输精管输精管吻合术适用于各种原因造成的附睾梗阻,如感染性、先天性和输精管结扎后继发性的附睾梗阻、输精管绝育后和医源性输精管损伤。

笔者团队经过近10年的探索,建立了一整套的诊断治疗体系和患者资料库,每例患者都要经过筛选、手术治疗、术后随访的标准流程,直至患者配偶怀孕。团队分阶段发表了观察结果,认为显微重建术是治疗以附睾梗阻为主的OA的有效方法。团队近期随访了2011~2013年241例大样本结果,发现手术治疗后精液中出现精子的比例为76.3%,自然怀孕率可达40.2%,抱婴回家率达34.8%,这些数据有力证明了显微重建手术治疗OA的效果。