

流行性腮腺炎性睾丸炎的无精子症与防治策略

冯铁柱 唐中权

【摘要】 睾丸炎是青春期、成人男性流行性腮腺炎(EM)患者的常见并发症, 已往认为流行性腮腺炎性睾丸炎(EMO)一般不引起或很少引起男性不育症。近年来, 随着青少年、成人EM发病率的上升和相关研究的深入, EMO所致的无精子症病例日渐增多, 成为临床无精子症最常见的原因之一。本文通过国内外文献, 就EMO睾丸萎缩、无精子症发病率、临床检测、预后和防治策略等进展进行阐述。

【关键词】 流行性腮腺炎; 睾丸炎; 无精子症

Azoospermia of epidemic mumps orchitis and prevention strategy Feng Tiezhu, Tang Zhongquan.

Department of Five Ward, The Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China

Corresponding author: Tang Zhongquan, Email: tzq3ts@163.com

【Abstract】 Orchitis is a common complication of epidemic mumps (EM) in adolescent and adult males. It had been thought that epidemic mumps orchitis (EMO) generally not or seldom causes male infertility. In recent years, with the increasing incidence of EM in adolescents and adults and in-depth clinical research, EMO had become one of the most common cause of azoospermia. Through domestic and foreign literatures, the research progress of testicular atrophy of EMO, the incidence of azoospermia, clinical detection, prognosis and prevention strategies were elaborated in detail.

【Key words】 Epidemic mumps; Orchitis; Azoospermia

流行性腮腺炎(epidemic mumps, EM)是由腮腺炎病毒引起的一种常见的呼吸道传染病, 易发于儿童。自1968年麻疹-腮腺炎-风疹疫苗问世以来, 儿童腮腺炎发病率显著下降, 但青少年、成人EM发病率则呈上升趋势^[1-2]。睾丸炎是青春期、成年男性EM患者最常见的并发症^[3-4], 已往认为流行性腮腺炎性睾丸炎(epidemic mumps orchitis, EMO)一般不引起或很少引起男性不育症^[4-5]。近年来, 随着青少年和成人男性EM发病率的上升和相关研究的深入, EMO所致的无精子症病例日渐增多, 有资料显示EMO引起的无精子症患者占临床无精子症患者的17.4%(8/46)^[4]。为进一步了解EMO致无精子症的现状与临床特点, 现结合国内外文献综述如下。

一、EMO无精子症

1. EMO发病率与发病时间: 在已知病原微生物中, 腮腺炎病毒是目前最易引发睾丸炎的病原微生物^[6]。国外文献显示EM患者中合并睾丸炎达40%^[6-7], 国内李俊香^[8]报道210例EM患者中出现EMO者39例。EMO患者中单侧睾丸

感染为66.7%~70.4%, 双侧感染者占29.6%~33.3%^[9-10]。关于EMO易发年龄, Philip等^[11]回顾性分析2482例EMO患者显示, 11岁以下者占0.4%、11~14岁者占16%、15~40岁患者达40%, 提示EMO的发病率随着患者年龄增长而增高。睾丸炎多出现EM后3~10 d, 最长可发生于EM急性期后6周^[12], 提示EM急性期后仍有部分患者可能发生睾丸炎, 故对男性患者EM急性期后需进一步追踪监测, 及时发现EMO并给予合理诊治, 以减少或避免不育症的发生。

2. 无精子症与睾丸萎缩: 全球不孕不育夫妇中, 至少50%由男性精子异常引起^[13-14]。引发男性精子异常的病因, 包括遗传性疾病、生殖道感染和生殖系外伤手术等, 其中睾丸感染是导致男性不育的最主要病因^[15]。

在男性精子异常中, 无精子症是男性不育最严重的临床表现^[16-17]。腮腺炎病毒感染睾丸的主要危害是引发睾丸萎缩, 导致生精功能下降, 导致无精子症, 引起不育。资料显示, 腮腺炎病毒感染睾丸后, 30%~50%患者出现不同程度的睾丸萎缩^[12]。睾丸萎缩多发生在EMO急性期后1~6个月, 其中33.3%患者呈单侧萎缩, 10%患者呈双侧萎缩, 且萎缩程度与EMO病情轻重无明显的相关性^[18]。以往认为, 单侧睾丸炎一般不引起生育障碍, 双侧睾丸受累时, 30%~87%患者出现不育^[19]。Belma等^[12]对54例EMO患者急

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.02.001

基金项目: 内蒙古感染病地方病科技项目(No. 201800509)

作者单位: 010031 呼和浩特市, 呼和浩特市第二医院五病区

通信作者: 唐中权, Email: tzq3ts@163.com

性期后1个月进行追踪观察,结果显示17.9% (7/39) 单侧睾丸炎患者发生无精子症, 60.0% (9/15) 双侧睾丸炎出现无精子症, 提示EMO患者无论单侧睾丸感染, 还是双侧感染, 均存在发生无精子症的风险。

3. 发病机制: EM是一种系统性、多脏器损害的疾病^[5]。青春期后EMO的发生率远高于儿童, 其机制与腮腺炎病毒所致二次病毒血症和睾丸成熟度^[9, 20]相关。

腮腺炎病毒侵入机体后, 在局部黏膜上皮细胞和局部淋巴细胞中复制增殖, 进入血液循环, 扩散至腮腺, 引起腮腺炎。病毒在腮腺中进一步繁殖后, 再次进入血液循环, 形成二次病毒血症。因腮腺的基膜与成熟睾丸基膜的相似度高, 使二次入血的腮腺炎病毒对成熟睾丸更具亲和力和攻击性^[9-10, 20]。腮腺炎病毒通过血液循环进入睾丸组织, 破坏睾丸免疫豁免环境^[21], 侵犯睾丸的间质细胞和曲细精管。由于睾丸存在白膜屏障, 病毒本身的毒性和(或)炎症水肿导致睾丸内压升高, 使曲细小管上皮缺氧缺血, 变性坏死, 最终出现睾丸纤维化和玻璃样变, 使睾丸生精功能发生不可逆性损害, 引发睾丸萎缩^[19]。有学者曾在炎症早期行睾丸白膜切开术, 以减轻睾丸内压力, 阻止睾丸萎缩, 但后期仍有12%~30%患者出现不育^[22]。

4. 诊断与监测: EMO无精子症是临床常见病、多发病^[23]。精液检测是诊断无精子症的最简单、最直接的方法, 但受传统因素的影响, 临床常规采集精液异常困难^[9]。大量研究显示, 无精子症与睾丸萎缩和高促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)血症显著相关; 目前睾丸体积和FSH水平是评估患者睾丸生精功能的最常用、最简便的方法^[24-26], 也是外科领域预判无精子症患者睾丸取精成功概率的指标^[26]。

超声检查: 睾丸体积是反映男性性腺发育水平及生精能力的可靠指标, 成人正常值 ≥ 12 ml。彩色多普勒超声(colour doppler ultrasonography, CDUS)检查可清晰显示睾丸形态结构、血流变化和萎缩状态, 为早期诊治提供可靠依据, 其敏感度达100%^[27-28], 更加客观和准确^[13, 25, 29]。

无精子症是指精液体外检测完全没有精子, 但并非睾丸内无精子^[16]。文献显示, EMO无精子症因输精管变性、纤维化堵塞而不能排出精子所致^[23]。杨竣等^[30]对13例EMO无精子症患者施行睾丸显微取精术, 活性精子提取成功率为100%, Fakahany等^[20]通过31例不同病因所致的无精子症患者施行睾丸显微取精术, 结果显示EMO无精子症患者的精子提取率显著高于其他原因所致的无精子症患者(81.8% vs. 35.0%), 提示EMO患者睾丸内精子存在率高于其他病因引起者。有研究显示, 睾丸体积越小, 生精能力越差, 睾丸内无精子症可能性越大^[26, 31]。张水文等^[26]报道38例EMO无精子症患者, 通过睾丸切开、显微镜下寻找精子方法, 对获取活性精子的38例患者与睾丸体积进行对比, 结果睾丸体

积 ≥ 6 ml, 获取精子率为92.1% (30/38), < 6 ml者为7.9% (3/38), 更有文献将睾丸体积6 ml直接定义为睾丸切开取精术的下限^[25, 32]。但也有文献通过大样本观察得出了不同观点, 如Bryson等^[33]依据睾丸体积大小, 按 < 2 ml、2~10 ml和 > 10 ml分组观察了多病因所致的1 127例非梗阻性无精子症患者的显微取精结果, 3组患者精子获取率分别为54.7% (58/106)、56.0% (321/573)和54.9% (246/448), 提示睾丸大小对精子获取率无预测价值, 但CDUS检查仍不失对EMO的诊断、监测、治疗和评估预后的有效手段。

实验室检查: FSH是生殖激素的常规检测项目, 也是目前判别无精子症患者生殖能力的最敏感指标^[27, 34]。FSH主要靶点是通过作用于睾丸曲细精管和支持细胞, 促进生精细胞分化为成熟精子^[35]。研究显示, 睾丸功能障碍, 受损的首先是睾丸支持细胞-曲细精管嵌合体, 机体通过下丘脑-垂体-睾丸轴的负反馈引起FSH升高, 升高程度与支持细胞-曲细精管嵌合体受损程度呈正相关^[34, 36]。有研究显示FSH高于正常值上限(normal upper limit, NUL) 2倍, 提示患者睾丸内无成熟精子^[30, 34]。邓志华等^[37]根据FSH检测水平回顾性分析了373例无精子症患者, 按FSH正常、轻度升高和重度升高进行分组研究, 3组取精成功率分别为70.8% (131/185)、22.2% (24/108)和0.0% (0/80), 提示FSH水平与精子获取率呈显著负相关。另有研究也依据FSH检测水平 < 15 mIU/ml、15~30 mIU/ml、31~45 mIU/ml以及 > 45 mIU/ml分组回顾性分析792例无精子症患者的显微取精情况, 结果4组精子获取率分别为51.0%、60.0%、67.0%和60.0%^[22], 提示FSH水平对精子获取率并无预测价值。尽管FSH检测水平对预测睾丸中能否获取精子尚无统一意见, 但外周血FSH水平检测仍不失为常规评估睾丸生精功能的简便而有效指标。

5. 预后: 无精子症患者无法常规实现孕育。随着医疗辅助生殖技术发展, 包括睾丸切开取精术、睾丸精子抽吸术、显微睾丸切开取精术和胞浆内精子注射术等, 使无精子症患者孕育出具有自己生理特征的后代成为了可能。研究显示, 辅助生殖技术安全可靠, 无先天性畸形、常染色体异常、性染色体异常等风险^[38]。杨竣等^[30]对13例EMO非梗阻性无精子症患者, 通过睾丸显微取精术提取精子后, 采用卵泡内单精子注射, 患者配偶妊娠率为69.2%。Zhang等^[32]对24例EMO无精子症中16例获得活性精子的患者, 同样采用卵泡内单精子注射, 其中9例患者配偶实现妊娠, 妊娠率为56.3% (9/16), 说明尽管现代辅助生殖技术的广泛应用, EMO无精子症患者睾丸取精率也高于其他病因者, 最终仍有30.8%~43.7%患者不育^[30, 32]。

二、EMO无精子症的防治策略

早期防治EM是减少EMO无精子症的根本措施^[9]。依据相关文献, 结合临床实际, 宜采取多种措施进行防治。

1. 免疫接种: 对易感人群, 包括青少年和成年的男性, 目前最好的预防策略是腮腺炎疫苗的强化接种^[3, 22, 39]。接种前无需检测抗体, 直接皮下注射腮腺炎疫苗进行预防^[28], 以降低EM整体发病率, 从根源上减少或消除EMO的发生。

2. 药物防治: EMO防治目前尚无标准化方案^[12]。早期诊断、及时给予有效治疗, EMO生精功能障碍可以逆转, 不影响生育能力^[9, 40]。有研究主张成人一旦确诊EM, 应提前干预, 早期口服乙炔雌酚1 mg、3次/d, 以预防睾丸炎的发生^[5]。也有研究主张EM急性期静脉滴注丙球蛋白, 可有效防止睾丸萎缩^[41]。另有研究主张早期使用干扰素 α -2b 300万IU (1次/d皮下注射, 疗程为7 d), 通过抑制患者体内的病毒复制以降低睾丸炎的风险和预防睾丸萎缩^[42], 但干扰素治疗后的睾丸组织活检资料显示, 其睾丸萎缩率为38.9% (21/54)^[12], 故有文献明确指出干扰素不宜作为治疗EM的常规用药^[3]。

3. 加强随访: EMO多发生在EM急性期后的3~10 d, 有文献显示EMO最长可发生于EM后6周^[12, 18], 故对男性EM患者急性期后需定期检查^[9], 且至少持续6周以上^[18], 以避免迟发患者临床诊治的延误。

4. 专业沟通: EMO患者出现生育障碍时, 多就诊于泌尿外科、生殖科、内分泌科或中医科等专业科室^[44]。科室间缺乏技术上的沟通, 致使急诊医师、全科医生和其他临床医师对EM致无精子症普遍认识不足^[3], 故扩大专业间沟通, 增加临床认知度, 也是改善患者预后的有效途径之一。

5. 健康宣教: 因受家庭、社会和文化等各方面影响, 患者心理压力巨大^[17], 甚至面临婚姻、家庭破裂等社会问题。对潜在易感人群, 特别是青春男性人群及其父母加强健康宣教, 共同提高EM防范意识^[23, 27], 从源头上预防EM无精子症的发生。

三、小结与展望

无精子症是男性不育症最严重的临床表现。近年来随着青少年、成人EM发病率的上升, EMO所致的无精子症成为无精子症患者的重要病因^[4]。尽管现代辅助生殖技术日臻完善, 但EMO无精子症患者的预后仍然较差。故加强健康宣教, 在提高患者家属对EM的防范意识^[23]基础上, 对已感染腮腺炎病毒的患者, 临床宜加强随访, 重视CDUS和FSH检测, 早期给予有效诊治以逆转睾丸功能障碍^[9, 40]。随着相关研究的深入和相关人群防范意识的加深, EMO所致的无精子症发病率将有望降低。

参 考 文 献

- Westphal DW, Eastwood A, Levy A, et al. A protracted mumps outbreak in Western Australia despite high vaccine coverage: a population-based surveillance study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(2): 177-184.
- Ma R, Lu L, Zhou T, et al. Mumps disease in Beijing in the era of two-dose vaccination policy, 2005-2016[J]. *Vaccine*, 2018, 36(19): 2589-2595.
- Doyle JS, Paige EK, Spelman DW. Mumps presenting as epididymo-orchitis among young travellers: under-recognition, missed diagnoses and transmission risks[J]. *Med J Aust*, 2011, 194(6): 317-318.
- 刘凯峰, 刘睿智, 那万里, 等. 无精子症病因及临床诊断探讨: 附46例报告[J]. *中国男科学杂志*, 2008, 22(7): 46-48.
- 李兰娟, 任红主编. 传染病学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 89-92.
- Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility?[J]. *Andrologia*, 2008, 40(2): 84-91.
- Joe P, David S, Anthony DD. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility?[J]. *BJU International*, 2006, 97(1): 138-141.
- 李俊香. 流行性腮腺炎的流行病学分析及防治对策[J]. *当代临床医刊*, 2018, 31(4): 3982-3983.
- 董希智, 王松, 孟青, 等. 成人腮腺炎性睾丸炎27例治疗分析[J/CD]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2015, 7(3): 47-49.
- 何红迅. 流行性腮腺炎合并睾丸炎的临床分析[J]. *中医临床研究*, 2014, 6(36): 120-121.
- Philip J, Selvan D, Desmond AD. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility[J]. *BJU Int*, 2006, 97(1): 138-141.
- Belma G, Refet G, Alija D, et al. Spermiogram part of population with the manifest orchitis during an ongoing epidemic of mumps[J]. *Med Arch*, 2012, 66(Suppl 1): 27-29.
- Lee LK, Foo KY. Recent insights on the significance of transcriptomic and metabolomic analysis of male factor infertility[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47: 973-982.
- 中国中西医结合学会男科专业委员会. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9): 1034-1038.
- Fox KK, Thomas JC, Weiner DH, et al. Longitudinal evaluation of serovar-specific immunity to neisseria gonorrhoeae[J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(4): 353-358.
- 中国医师协会男科学分会无精子症诊疗专家共识编写委员会. 无精子症规范化诊疗专家共识精要[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(46): 3732-3736.
- 罗丽燕, 史莉. 无精子症患者生育压力对生活质量的影响及相关性研究[J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(5): 425-430.
- Green GF. Mumps orchitis in childhood[J]. *Practitioner*, 1964, 192: 550-552.
- Casella R, Leibundgut B, Lehmann K, et al. Mumps orchitis: report of a mini-epidemic[J]. *J Urol*, 1997, 158(6): 2158-2161.
- Fakahany H, Medhat W, Ahwany A. Microscopic testicular sperm extraction can be beneficial in nonobstructive azoospermia patients with history of mumps orchitis even if previous conventional biopsies were unsuccessful[J]. *Hum Androl*, 2014, 4(1): 19-21.
- 吴晗. 腮腺炎病毒诱导小鼠睾丸天然免疫反应的机制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- Lane TM, Hines J. The management of mumps orchitis[J]. *BJU Int*, 2006, 97(1): 1-2.
- Masuda H, Inamoto T, Azuma H, et al. Successful testicular sperm extraction in an azoospermic man with postpubertal mumps orchitis[J]. *Hinyokika Kiyo*, 2011, 57(9): 529-530.
- Ramasamy R, Lin K, Wosden LV, et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(2): 590-593.

- [25] 李定明, 蒋小辉, 岳焕勋, 等. 非梗阻性无精子症患者睾丸体积、生殖激素水平对睾丸细针穿刺取精结果的预测[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(4): 436-438.
- [26] 张水文, 辛楠, 刘军文, 等. 腮腺炎致无精症患者睾丸切开取精结果与性激素水平和睾丸大小关系的研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(11): 848-850.
- [27] Tarantino L, Giorgio A, de Stefano G, et al. Echo color Doppler findings in postpubertal mumps epididymo-orchitis[J]. J Ultrasound Med, 2001, 20(11): 1189-1195.
- [28] 许先有, 陈震, 刘佳, 等. 流行性腮腺炎并睾丸炎致男性不育的诊治现状[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(5): 12-13.
- [29] Azam D. Epididymo-orchitis in children: A review of 35 cases[J]. J Kirikkale Univ Facul Med, 2018, 20(1): 62-67.
- [30] 杨竣, 任新玲, 孙雪娇, 等. 青春期后睾丸炎致非梗阻性无精子症睾丸显微取精结局分析[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(4): 9-12, 16.
- [31] Malaspina TS, Gasparoto TH, Costa MR, et al. Enhanced programmed death 1 (PD-1) and PD-1 ligand(PD-L1) expression in patients with actinic and oral squamous cell carcinoma[J]. Car Immunol Immunother, 2011, 60(7): 965-974.
- [32] Zhang SW, Li JH, Zhou GP, et al. Infertility treatment for azoospermic patients with a history of infectious parotitis (mumps) using combined techniques[J]. Hum Fertil, 2013, 16(4): 266-268.
- [33] Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, et al. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction[J]. J Urol, 2014, 191(1): 175-178.
- [34] 廖黎黎, 黄永汉, 何磊, 等. 无精子症患者睾丸生精功能与血清性激素水平的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(2): 108-109.
- [35] Wdowiak A, Racziewicz D, Stasiak M, et al. Levels of FSH, LH and testosterone, and sperm DNA fragmentation[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(1): 73-79.
- [36] 张雅君, 卢实, 刘琳, 等. 男性无精子症患者血清生殖激素水平与睾丸生精功能的相关分析[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(11): 913-915.
- [37] 邓志华, 罗开玲, 邓李文, 等. FSH和睾丸体积对373例无精子症患者病因诊断的临床研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(5): 633-637.
- [38] Silber SJ. Intracytoplasmic sperm injection today: a personal review [J]. Human Reproduction, 1998, 13(Suppl 1): 208-218.
- [39] Bum ST, Byeong KH, Jae HK, et al. Clinical features of mumps orchitis in vaccinated postpubertal males: A single-center series of 62 patients[J]. Korean J Urol, 2012, 53(12): 865-869.
- [40] Takeshima T, Yumura Y, Iwasaki A, et al. Clinical review of hypospermatogenesis in patients with a previous episode of mumps orchitis[J]. Hinyokika Kiyo, 2015, 61(6): 227-233.
- [41] 李素华, 陈均亚. 静脉丙种球蛋白治疗流行性腮腺炎性睾丸炎[J]. 儿科药理学杂志, 2007, 13(1): 41-42.
- [42] Turgut Y, Huseyin K, Yilmaz A, et al. Long-term efficacy and safety of interferon-alpha-2B in patients with mumps orchitis[J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42(4): 867-871.
- [43] 李俊香. 流行性腮腺炎的流行病学分析及防治对策[J]. 当代临床医刊, 2018, 31(4): 3982-3983.
- [44] 刘增钦, 江洪涛, 袁谦, 等. 无精子症的分类诊断和外科治疗策略(467例报告)[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(11): 1047-1050.
- [45] Joe P, David S, Anthony DD. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility?[J]. BJU Int, 2006, 97(1): 138-141.

(收稿日期: 2019-06-19)

(本文编辑: 孙荣华)

冯铁柱, 唐中权. 流行性腮腺炎性睾丸炎的无精子症与防治策略[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(2): 89-92.