

精索静脉曲张患者精浆 TGF- β , IL-2 及 IL-6 水平与精液质量的关系研究

华斌, 王书斌, 陈妍妍 (兴化市第五人民医院检验科, 江苏兴化 225766)

摘要: 目的 探讨精索静脉曲张 (VC) 患者精浆转化生长因子- β (TGF- β), 白介素-2 (IL-2) 和白介素-6 (IL-6) 水平与精液质量的相关性。方法 选取江苏省兴化市第五人民医院 2018 年 1 月~2019 年 12 月收治的 40 例 VC 患者 (观察组), 同时抽取同期体检健康者 40 例为对照组, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测两组研究对象精浆 TGF- β , IL-2 和 IL-6 等指标水平, 同时采集精液进行精液质量常规检查, 评价 TGF- β , IL-2 和 IL-6 等指标水平与 VC 患者精液质量的相关性。结果 观察组患者采集的精液量和精液 pH 值分别为 3.14 ± 0.76 ml 和 7.30 ± 0.15 , 对照组分别为 2.97 ± 0.81 ml 和 7.29 ± 0.16 , 两组比较差异无统计学意义 ($t=0.968, 0.288$, 均 $P > 0.05$), 观察组患者精子密度、精子活动率、IL-2, IL-6 和 TGF- β 分别为 $(34.65 \pm 9.02) \times 10^6$ /ml, $(51.35 \pm 7.21)\%$, 0.43 ± 0.11 ng/ml, 0.53 ± 0.08 ng/ml 和 138.61 ± 24.92 ng/ml; 对照组分别为 $(51.23 \pm 6.23) \times 10^6$ /ml, $(68.04 \pm 5.16)\%$, 1.18 ± 0.15 ng/ml, 1.42 ± 0.16 ng/ml 和 201.64 ± 53.21 ng/ml, 组间比较差异具有统计学意义 ($t=9.566, 11.906, 25.501, 31.466$ 和 6.485 , 均 $P < 0.05$)。精浆中的 IL-2, IL-6, TGF- β 水平和 VC 患者的精子密度、精子活动率呈明显的负相关性 ($r=-0.865 \sim -0.821$, 均 $P < 0.05$), IL-2, IL-6 和 TGF- β 之间呈明显的正相关性 ($r=0.045 \sim 0.051$, 均 $P < 0.05$), 与患者精液量和精液 pH 值无明显相关性。结论 VC 患者 IL-2, IL-6 和 TGF- β 等细胞因子水平高低与精液质量呈明显的负相关, 为阐明 VC 不育机制和临床治疗提供依据。

关键词: 精索静脉曲张; 转化生长因子- β ; 白介素-2; 白介素-6; 精液质量

中图分类号: R697.24; R446.19 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 04-050-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.012

Relationship between TGF- β , IL-2 and IL-6 Levels in Spermatic Plasma and Semen Quality in Patients with Varicocele

HUA Bin, WANG Shu-bin, CHEN Yan-yan

(Department of Clinical Laboratory, the Fifth People's Hospital of Xinghua City, Jiangsu Xinghua 225766, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between TGF- β , IL-2 and IL-6 levels in spermatic plasma and semen quality in patients with varicocele. **Methods** Forty patients with VC treated in the Fifth People's Hospital of Xinghua City from January 2018 to December 2019 (observation group) were collected. At the same time, 40 healthy patients who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. An enzyme linked immunosorbent test (ELISA) was used to detect the levels of TGF- β , IL-2, IL-6 and other indicators in the two groups of subjects, while collecting semen for routine inspection of semen quality, and evaluated the levels of TGF- β , IL-2, IL-6 and other indicators correlation of semen quality in patients with VC. **Results** The semen volume and pH value collected from the patients in the observation group were 3.14 ± 0.76 ml and 7.30 ± 0.15 , respectively, and those of the control group were 2.97 ± 0.81 ml and 7.29 ± 0.16 , respectively. There was no statistical difference between the two groups ($t=0.968, 0.288$, all $P > 0.05$). The sperm density, sperm motility rate, IL-2, IL-6 and TGF- β in the observation group were $(34.65 \pm 9.02) \times 10^6$ /ml, $(51.35 \pm 7.21)\%$, 0.43 ± 0.11 ng/ml, 0.53 ± 0.08 ng/ml and 138.61 ± 24.92 ng/ml, respectively, and those in the control group were $(51.23 \pm 6.23) \times 10^6$ /ml, $(68.04 \pm 5.16)\%$, 1.18 ± 0.15 ng/ml, 1.42 ± 0.16 ng/ml and 201.64 ± 53.21 ng/ml, respectively. There were statistical differences between the groups ($t=9.566, 11.906, 25.501, 31.466$ and 6.485 , all $P < 0.05$). The levels of IL-6 and TGF- β had a significant negative correlation with sperm density and sperm motility in patients with VC ($r=-0.865 \sim -0.821$, all $P < 0.05$). There was a significant positive correlation between IL-2, IL-6 and TGF- β and the difference was statistically significant ($r=0.045 \sim 0.051$, all $P < 0.05$), but there was no significant correlation with semen volume and semen pH. **Conclusion** The levels of cytokines such as IL-2, IL-6 and TGF- β in patients with VC had a significant negative correlation with semen quality, which provides a basis for clarifying the mechanism of infertility and clinical treatment of VC.

作者简介: 华斌 (1967-), 男, 本科, 副主任技师, 研究方向: 临床检验, E-mail: xhhuabin@163.com。

Keywords: varicocele; TGF- β ; IL-2; IL-6; semen quality

精索静脉曲张 (varicocele, VC) 是男性泌尿生殖系统常见的疾病, 也是临床上造成男性不育的主要原因, 其中青壮年男性具有较高的发生率。发病机制是由于包绕精索的静脉和蔓状静脉丛的扩张引起血管性精子发生障碍所致^[1]。近年来研究发现, 细胞因子在男性静脉曲张不育的发病中起着非常重要的作用, 细胞因子是由机体内活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的具有高活性和多功能的小分子蛋白质, 参与介导炎症反应和免疫应答等多种生物效应, 与生殖相关的细胞因子主要包括白介素、干扰素、表皮生长因子和肿瘤坏死因子等^[2]。本研究中收集 VC 患者和正常男性精液标本测定转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-2 (interleukin-2, IL-2) 以及白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等指标的水平, 分析细胞因子对精液质量的影响作用, 旨在为治疗 VC 引起男性不育提高科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集江苏省兴化市第五人民医院 2018 年 1 月~2019 年 12 月收治的 VC 患者 40 例 (观察组), 同时抽取同期体检健康者 40 例为对照组, 其中观察组年龄 22~36 岁, 平均年龄 28.62 ± 3.29 岁; 对照组年龄 24~38 岁, 平均年龄 28.21 ± 3.98 岁; 两组患者一般资料比较差异无统计学意义 (P

> 0.05)。纳入标准: ①患者经常规体检和彩色多普勒超声检查确诊为原发性 VC; ②研究符合伦理道德, 患者知情同意。排除标准: ①生殖道畸形、全身性疾病; ②严重器质性疾病; ③长期接触有毒有害物质; ④遗传病家族史患者排除。

1.2 仪器与试剂 ELISA 试剂盒购自深圳康百德生物科技有限公司, 批号 20180106; En Spire2300 型酶标仪购自铂金埃尔默仪器有限公司。

1.3 方法 按照标准^[3]采集两组研究对象的精液, 在禁欲 2~7 天后留取精液标本, 待液化后立即进行常规分析, 另取一部分精液高速离心后分离精浆, 按照 ELISA 定量试剂盒要求检测 TGF- β , IL-2, IL-6 等指标的水平。

1.4 统计学分析 SPSS25.0 软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 精液常规及精浆中细胞因子各项指标水平比较 见表 1。与对照组相比, 观察组患者精子密度和精子活动率均明显降低, 两组间的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者 IL-2, IL-6 和 TGF- β 等指标水平均显著升高, 两组间的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组精液常规及精浆中细胞因子各项指标水平比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

项 目	观察组	对照组	t	P
精液量 (ml)	3.14 ± 0.76	2.97 ± 0.81	0.968	0.336
pH 值	7.30 ± 0.15	7.29 ± 0.16	0.288	0.774
精子密度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	34.65 ± 9.02	51.23 ± 6.23	9.566	< 0.001
精子活动率 (%)	51.35 ± 7.21	68.04 ± 5.16	11.906	< 0.001
IL-2 (ng/ml)	1.18 ± 0.15	0.43 ± 0.11	25.501	< 0.001
IL-6 (ng/ml)	1.42 ± 0.16	0.53 ± 0.08	31.466	< 0.001
TGF- β (ng/ml)	201.64 ± 53.21	138.61 ± 24.92	6.485	< 0.001

2.2 相关性分析 见表 2。精浆中 IL-2, IL-6 和 TGF- β 水平和 VC 患者的精子密度、精子活动率呈明显的负相关性, IL-2, IL-6 和 TGF- β 之间呈

明显的正相关性, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 与患者精液量和精液 pH 值无明显相关性。

表 2 精浆中 IL-2, IL-6 和 TGF- β 水平和精液质量参数的相关性

指标	精液量		pH 值		精子密度		精子活动率	
	r	P	r	P	r	P	r	P
IL-2	0.038	0.751	0.012	0.890	-0.836	0.000	-0.888	0.000
IL-6	0.051	0.667	0.045	0.681	-0.821	0.000	-0.865	0.000
TGF- β	0.030	0.793	-0.075	0.432	-0.852	0.000	-0.953	0.000

3 讨论

VC 属于一种血管病变, 病情严重的患者出现

不育, 而临床上出现不育的精液异常的患者多数是由 VC 引起的, 对 VC 患者进行精索高位结扎后患

者的精液质量会明显提高^[4]。研究证实,引起患者发生VC的机制主要有:精索内静脉瓣膜发生缺失或发育不全后血液发生返流^[5];5-羟色胺、儿茶酚胺、类固醇等一些反流物质堆积,使患者表现出不育;引起生精细胞过度凋亡^[6];过度产生活性氧使细胞膜脂质层发生破坏,从而影响生精细胞正常功能;睾丸内环境中一氧化氮的浓度持续升高,损伤正常的细胞,使生精细胞的数目减少或功能减弱;睾丸组织中有毒物质蓄积对精子的生成造成干扰。而近年来很多研究证实免疫相关的细胞因子在VC患者所致的不育中具有重要的作用^[7]。

本研究结果显示,发生VC的患者精子密度和精子活动率明显低于健康男性,患者精浆中的IL-2、IL-6和TGF- β 等细胞因子水平明显高于对照组,差异具有统计学意义。患者精子密度、精子活动率等反映精液质量的主要参数与IL-2、IL-6和TGF- β 呈明显负相关性,IL-2、IL-6和TGF- β 之间呈明显正相关性。目前已有研究证实多种IL、TNF、肿瘤坏死因子相关配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)等细胞因子存在于人类的精子中^[8]。生殖系统感染后会刺激内皮细胞分泌IL-6和IL-2,使白细胞透过受损的血-睾屏障进入精浆参与免疫病理过程^[9-10],IL-6可促进VC患者精子生物膜表面的脂质过氧化过程,影响精子细胞的耐受力、受精和着床,降低精子数目从而发生不孕^[11-13]。TGF- β 属于具有多重效应的信号分子,实质是蛋白质,具有独特的免疫调节功能,可调节睾丸间质细胞的类固醇合成,诱导生精细胞凋亡^[14-15]。因此,IL-2、IL-6和TGF- β 水平与精子质量密切相关。

综上所述,VC患者IL-2、IL-6和TGF- β 等细胞因子水平高低与精液质量呈明显的负相关性,为阐明VC不育机制和临床治疗提供依据。

参考文献:

- [1] 毛卫林,刘艳,刘孝华,等.精索静脉曲张患者精浆中IL-2、IL-6与TGF- β 1表达水平与男性生育的关系[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(3):205-208.
MAO Weilin, LIU Yan, LIU Xiaohua, et al. Relationship between the level of IL-2, IL-6, TGF- β 1 and reproduction ability in male seminal plasma with varicocele [J]. Journal of Clinical Urology, 2017, 32(3): 205-208.
- [2] 李杰,唐伟.细胞因子在精索静脉曲张导致男性不育中所起的作用[J].国际泌尿系统杂志,2008,28(4):486-488.
LI Jie, TANG Wei. The role of cytokines in the male sterility who with varicocele[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2008, 28(4): 486-488.
- [3] AL-HUWAIZI A, AL-HADY F, AL-MURSHEDI S. Effect of varicocelectomy on sperm parameters, oxidative stress and Chromatin maturity in seminal fluid of infertile patients with varicocele[J]. Baghdad Science Journal, 2016, 13(2):305-311.
- [4] 钟慧芝,吕福通,谢丹妮,等.精索静脉曲张程度对精子DNA完整性和 α -1,4-葡萄糖苷酶含量的影响[J].内科,2014,9(2):131-135,185.
ZHONG Huizhi, LÜ Futong, XIE Danni, et al. Influence of varicosity degree with varicocele on sperm nuclear DNA Integrity and α -1,4-glucosidase[J]. Internal Medicine of China, 2014, 9(2): 131-135, 186.
- [5] 许永德,雷洪恩,崔万寿,等.精索静脉曲张临床诊疗进展[J].中国男科学杂志,2015,29(2):55-57.
XU Yongde, LEI Hongen, CUI Wanshou, et al. Progress in clinical diagnosis and treatment of varicocele[J]. Chinese Journal of Andrology, 2015, 29(2): 55-57.
- [6] 程丹,熊承良,李洁,等.不同质量精液精浆中细胞因子IL-2、IL-6、TNF- α 水平和氧化应激的关系[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2013,7(2):144-147.
CHENG Dan, XIONG Chengliang, LI Jie, et al. Relationship of level of IL-2, IL-6, TNF- α with oxidative stress in male seminal plasma with different parameters of semen[J]. Chinese Journal of Endourology (Electronic Version) 2013, 7(2): 144-147.
- [7] CIL A S, BOZKURT M, KARA BOZKURT D, et al. Investigating the relationship between persistent reflux flow on the first postoperative day and recurrent varicocele in varicocelectomy patients[J]. Journal of Clinical Medicine Research, 2015, 7(1): 29-32.
- [8] 陈赞,徐志鹏,陈海,等.精索静脉曲张5种术式的疗效及并发症的对比观察[J].中华男科学杂志,2015,21(9):803-808.
CHEN Yun, XU Zhipeng, CHEN Hai, et al. Effects and complications of five surgical approaches to the treatment of varicocele: A comparative study[J]. National Journal of Andrology, 2015, 21(9): 803-808.
- [9] 吴磊,阳宁,刘俊,等.腹腔镜与显微镜下精索内静脉高位结扎术治疗精索静脉曲张的比较[J].实用医学杂志,2016,32(5):764-767.
WU Lei, YANG Ning, LIU Jun, et al. Comparison of high ligation of internal spermatic vein under laparoscope and microscope in the treatment of varicocele[J]. The Journal of Practical Medicine, 2016, 32(5): 764-767.
- [10] ESTEVES S C, MATHEUS R, ASHOK A. Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis[J]. Asian Journal of Andrology, 2016, 18(2): 254-258.
- [11] TEKEOĞLU I, KAMANLI A, SAĞ S, et al. THU0051 the levels of serum pentraxin 3, IL 6, fetuin A and insulin in patients with rheumatoid arthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(Suppl 2): 196.
- [12] CEKMECE S, BARIS R H, UNVER B, et al. AB1103-HPR relationship between physical and mental status and kinesiophobia in patients with arthroplasty during inpatients Period [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(Suppl 2): 1309.