

DOI:10.13350/j.cjpb.251113

• 论著 •

解脲支原体感染对男性精液质量的影响研究

于洋, 闫鹏跃, 吴红丽*

(秦皇岛市妇幼保健院, 河北秦皇岛 066000)

【摘要】 **目的** 探讨解脲支原体(UU)感染对男性精液质量的影响及相关机制,为临床治疗提供依据。 **方法** 采用病例对照研究,纳入2023年1月~2024年12月本院就诊的不育症男性患者218例(病例组)及同期健康生育男性150例(对照组)。通过分离培养法检测UU感染情况,比较两组精液常规参数(精子密度、活力、液化时间、畸形率)、精子功能(直线速度、核蛋白组型异常率)、DNA完整性(DFI)及抗精子抗体(AsAb)水平,并进行药敏试验。 **结果** 病例组UU阳性率(38.07%)显著高于对照组(19.33%, $\chi^2=14.739$, $P<0.05$)。UU阳性组精子密度($10.82\pm2.60\times10^6/\text{mL}$)、活力($26.50\pm3.97\%$)、直线速度($12.63\pm3.35\mu\text{m/s}$)显著低于UU阴性组($P<0.05$),液化时间($63.46\pm19.33\text{min}$)、畸形率($67.72\pm9.73\%$)、DFI($31.96\pm6.08\%$)、核蛋白组型异常率(55.42%)及AsAb阳性率(血清33.73%、精浆28.92%)显著升高($P<0.05$)。药敏结果显示,阿奇霉素耐药率最高(28.92%),多西环素和交沙霉素耐药率较低(分别为4.82%和3.61%)。 **结论** UU感染可显著降低精子密度、活力及功能,增加DNA损伤和畸形率,可能通过免疫反应和直接损伤机制影响生育力。临床治疗应优先选择多西环素或交沙霉素,以提高疗效。

【关键词】 解脲支原体;男性不育;精液质量;精子DNA碎片指数;药敏试验

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)11-1450-04

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Nov.;20(11):1450-1453.]

Analysis and research on the influence of *Ureaplasma Urealyticum* infection on male semen quality

YU Yang, YAN Pengyue, WU Hongli (The Maternal and Child care centre of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the influence of *Ureaplasma urealyticum* (UU) infection on male semen quality and the related mechanisms, so as to provide a basis for clinical treatment. **Methods** A case-control study was conducted. 218 male patients with infertility who visited our hospital from January 2023 to December 2024 (case group) and 150 healthy fertile men in the same period (control group) were included. The UU infection was detected by the isolation and culture method. The routine semen parameters (sperm density, motility, liquefaction time, teratogenic rate), sperm function (linear velocity, abnormal rate of nuclear protein pattern), DNA Fragmentation Index (DFI) and anti-sperm antibody (AsAb) level were compared between the two groups, and a drug sensitivity test was carried out. **Results** The positive rate of UU in the case group (38.07%) was significantly higher than that in the control group (19.33%, $\chi^2=14.739$, $P<0.05$). The sperm density ($10.82\pm2.60\times10^6/\text{mL}$), motility ($26.50\pm3.97\%$), and linear velocity ($12.63\pm3.35\mu\text{m/s}$) in the UU-positive group were significantly lower than those in the UU negative group ($P<0.05$), while the liquefaction time ($63.46\pm19.33\text{min}$), teratogenic rate ($67.72\pm9.73\%$), DFI ($31.96\pm6.08\%$), abnormal rate of nuclear protein pattern (55.42%), and positive rate of AsAb (33.73% in serum and 28.92% in seminal plasma) were significantly increased ($P<0.05$). The results of the drug sensitivity test showed that the resistance rate of azithromycin was the highest (28.92%), while the resistance rates of doxycycline and josamycin were relatively low (4.82% and 3.61%, respectively). **Conclusion** UU infection can significantly reduce sperm density, motility and function, increase DNA damage and teratogenic rate, and may affect fertility through immune reaction and direct damage mechanisms. Doxycycline or josamycin should be preferentially selected in clinical treatment to improve the curative effect.

【Keywords】 *Ureaplasma urealyticum*; male infertility; semen quality; sperm DNA fragmentation index; drug sensitivity test

*近年来,随着环境变化和生活压力增加,不孕不育问题日益凸显,目前我国不孕不育患者比例约为育龄人口的13.6%左右,男性不育问题已成为当前全世界范围内重要的公共健康问题之一^[1-2]。由于性观念的转变大大增加了性传播疾病的发生率,严重影响人类

* **【通信作者】** 吴红丽, E-mail: qwerty113FY@163.com

【作者简介】 于洋(1987-),女,山东德州人,硕士,主管检验师,研究方向:生殖障碍性疾病的筛查与诊断。
E-mail: Zhushijieyi113@163.com

的生殖健康,生殖道感染作为可逆性不育因素之一,逐渐受到人们的关注^[3]。解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)是泌尿生殖道常见的一种条件致病菌,属于人-内源性传染菌,可通过性接触感染,其与男性不育性的关系也已被多项报道证实^[4]。UU是一种能独立生活的、缺乏细胞核的原核细胞型微生物,1954年首次从人体分离出来,常引起生殖道炎,影响精子的生产和功能,可导致不育症^[5-6]。UU感染的致病机制较为复杂,可黏附于精子,产生磷脂酶降解精子的细胞膜结构,进而降低精子的活力和穿透能力^[7]。UU感染所引起的局部炎症反应能够刺激 AsAb 产生,进一步影响精子功能。有研究提示,UU 感染可引起精子 DNA 碎片指数(DFI)升高,进而影响胚胎生长发育及妊娠结局^[8]。

本研究采用病例对照研究,全面研究 UU 的感染对男性精液质量的影响,并比较常用抗生素的耐药情况,以期为广大临床诊断 UU 相关不育症及治疗 UU 性不育症提供一定的指导。

对象与方法

1 研究对象

本研究为病例对照研究,纳入 2023 年 1 月~2024 年 12 月于本院就诊的不育症男性患者 218 例(病例组)及同期健康生育男性 150 例(对照组)。病例组纳入标准:①符合世界卫生组织(WHO)男性不育诊断标准,即未采取避孕措施同居 1 年以上未孕,年龄 22~45 岁;②精液常规检查异常(精子密度 $<15 \times 10^6$ /mL 和/或活力 $<32\%$);③无严重心肝肾疾病、遗传性疾病及恶性肿瘤;④近 3 个月未使用抗生素或免疫调节剂。对照组纳入标准:配偶近 2 年内自然受孕,年龄 23~43 岁,精液常规参数正常,无生殖道感染史,肝肾功能正常。排除标准:①合并沙眼衣原体(CT)、淋球菌等其他性传播病原体感染;②精索静脉曲张(临床型);③隐睾、睾丸炎等睾丸损伤病史;④标本采集不合格(如精液量 <1.5 mL 或污染)。

2 样本采集与处理

精液标本采集:所有研究对象禁欲 2~7 d,采用手淫法留取精液于无菌广口容器中,30 min 内送至实验室观察液化状态,记录液化时间(室温 25~30 °C,自然液化 ≤ 60 min 为正常)。病例组患者同时用无菌棉拭子插入尿道 2~4 cm,旋转停留 10 s 后取出,置于含 2 mL 支原体保存液的试管中,立即送检。血清与精浆分离:采集静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心(离心半径 10.5 cm)10 min 分离血清;精液标本液化后,3 000 r/min 离心 15 min,取上层精浆分装于 EP 管,-80 °C 冻存待测。

3 解脲支原体(UU)检测

采用 UU 分离培养及药敏检测试剂盒,操作步骤如下:尿道分泌物拭子或精液 100 μ L 接种于液体培养基,37 °C 培养 24~48 h,观察培养基颜色变化(由橙黄色变为红色判定为 UU 生长)。取培养阳性标本 0.1 μ L 接种于固体鉴别培养基,37 °C 培养 48 h,显微镜下观察典型“油煎蛋样”菌落,经生化反应(葡萄糖发酵试验)确认为 UU。阳性判断:液体培养基变色且固体培养基见典型菌落者判定为 UU 阳性。

4 精液常规参数检测

采用计算机辅助精液分析系统(CASA,武汉益康电子)检测以下指标:①精子密度:取液化精液 10 μ L 注入 Makler 计数板,在 200 倍显微镜下计数 2 个计数池,计算精子浓度($\times 10^6$ /mL)。②精子活力:测定前向运动精子(a 级:快速直线运动;b 级:慢速直线运动)比例,即 a+b 级活力,结果以百分比表示。③精子畸形率:取液化精液制备涂片,自然干燥后经瑞氏-吉姆萨染色,油镜下计数 200 个精子,计算畸形精子百分比(头部、尾部或颈部形态异常均判定为畸形)。所有检测由 2 名经验丰富的检验师双盲法操作,重复检测 2 次,取平均值。

5 精子功能与 DNA 完整性检测

①精子 DNA 碎片指数(DFI):采用精子染色质扩散试验(SCD 法,深圳华康生物),操作如下:精液标本用 PBS 洗涤 2 次,调整精子浓度至 1×10^6 /mL。取 50 μ L 精子悬液与 50 μ L 裂解液混合,室温孵育 10 min,制备单细胞悬液。滴加至载玻片,覆盖琼脂糖凝胶,酸处理后染色,荧光显微镜下观察,无扩散或扩散环小的精子判定为 DNA 碎片阳性,计算 DFI(%)。②精子直线速度(VSL, μ m/s):通过 CASA 系统分析精子轨迹,选取 200 条精子计算平均直线运动速度。③核蛋白组型异常率:采用苯胺蓝染色法,精液涂片固定后,用 10%苯胺蓝染液染色 10 min,显微镜下计数 200 个精子,核未着色(异常)精子百分比即为核蛋白组型异常率。④抗精子抗体(AsAb)检测:采用 ELISA 法,严格按照说明书操作,血清和精浆吸光度(OD)值 $\geq$ 临界值(Cut-off=阴性对照 OD 值 $\times 2.1$)判定为阳性。

6 药敏试验

采用微量稀释法,使用 UU 药敏检测试剂盒,包含阿奇霉素、四环素、左氧氟沙星、多西环素、交沙霉素 5 种抗生素。操作步骤:将 UU 阳性菌株接种于含不同浓度抗生素的液体培养基,37 °C 培养 48 h,以培养基不变色(无细菌生长)的最低药物浓度为最低抑菌浓度(MIC)。耐药判定标准:参照临床和实验室标准协会(CLSI)指南,阿奇霉素耐药 MIC ≥ 16 μ g/mL,四环素 ≥ 1 μ g/mL,左氧氟沙星 ≥ 2 μ g/mL,多西环素 $\geq$

0.5 $\mu\text{g/mL}$, 交沙霉素 $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 。

7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析, 计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 UU 感染率对比

病例组中, 83 例 UU 检测结果为阳性, UU 阳性率为 38.07%(83/218)。对照组中, 29 例 UU 检测结果为阳性, UU 阳性率为 19.33%(29/150)。病例组 UU 感染率显著高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 14.739, P < 0.05$)。

2 UU 阳性组与 UU 阴性组患者精液常规参数对比

UU 阳性组患者精子密度为 $(10.82 \pm 2.60) \times 10^6/\text{mL}$, 活力(a+b级)为 $(26.50 \pm 3.97)\%$, 液化时间为 $(63.46 \pm 19.33) \text{ min}$, 畸形率为 $(67.72 \pm 9.73)\%$ 。UU 阴性组患者精子密度为 $(28.25 \pm 7.00) \times 10^6/\text{mL}$, 活力(a+b级)为 $(47.48 \pm 10.45)\%$, 液化时间为 $(36.80 \pm 12.40) \text{ min}$, 畸形率为 $(44.49 \pm 9.13)\%$ 。两组患者精子密度、活力(a+b级)、液化时间、畸形率差异有统计学意义($t = -26.138, -20.982, 11.226, 17.780$, 均 $P < 0.05$)。

3 UU 阳性组与 UU 阴性组患者精子功能与 DNA 完整性对比

UU 阳性组患者 DFI 为 $(31.96 \pm 6.08)\%$, 精子直线速度为 $(12.63 \pm 3.35) \mu\text{m/s}$, 核蛋白组型异常率为 55.42%(46/83), 血清 AsAb 阳性率为 33.73%(28/83), 精浆 AsAb 阳性率为 28.92%(24/83)。UU 阴性组患者 DFI 为 $(18.69 \pm 5.53)\%$, 精子直线速度为 $(22.93 \pm 4.56) \mu\text{m/s}$, 核蛋白组型异常率为 28.15%(38/135), 血清 AsAb 阳性率为 11.85%(16/135), 精浆 AsAb 阳性率为 9.63%(13/135)。两组患者 DFI、精子直线速度、核蛋白组型异常率、血清 AsAb 阳性率、精浆 AsAb 阳性率差异有统计学意义($t/\chi^2 = 16.548, -19.161, 16.142, 15.279, 13.567$, 均 $P < 0.05$)。

4 药敏结果

83 株 UU 菌株对阿奇霉素的耐药率最高为 28.92%(24/83), 其次为四环素和左氧氟沙星, 分别为 15.66%(13/83)、13.25%(11/83), 对多西环素、交沙霉素的耐药率均低于 5%, 分别为 4.82%(4/83)、3.61%(3/83)。

讨 论

本研究中病例组 UU 阳性率(38.07%)显著高于对照组(19.33%), 结果与国内外多项流行病学调查一致^[9-10]。这种差异提示 UU 感染可能通过直接或间接途径影响男性生育力, 成为重要的可逆性不育因素。

UU 作为条件致病菌, 表面的多胺结合蛋白(PABP)可特异性识别宿主生殖道黏膜上皮细胞的唾液酸受体, 形成生物膜并逃避宿主免疫清除^[11]。定植后释放的尿素酶可分解尿素产生氨, 导致局部 pH 值升高, 破坏生殖道黏膜屏障; 磷脂酶 A2 和 C 则通过水解精子膜磷脂酰胆碱, 诱发膜脂质过氧化反应, 直接损伤精子顶体结构和线粒体功能^[12-13]。本研究中病例组精子活力(a+b级)较对照组降低 44.2%, 直线运动速度下降 45.8%, 正是精子膜功能受损导致能量代谢障碍的直接体现。

UU 感染对精液质量的影响呈现多维度特征: 精子密度降低 61.7%、液化时间延长 72.4%、畸形率升高 52.2%, 均提示感染导致的生殖微环境恶化。精子密度下降可能与 UU 诱导的生精小管炎有关, 炎症细胞浸润破坏支持细胞-生精细胞连接复合体, 导致精子脱落异常。液化时间延长则与 UU 抑制前列腺分泌纤维蛋白溶解酶有关, 该酶的缺乏导致精液凝固-液化平衡失调, 形成胶冻状凝块阻碍精子运动^[14]。

UU 感染导致精浆 DNA 碎片指数 (DFI) 增加 $(31.96\% \text{ vs } 18.69\%)$, 通过氧化应激导致精浆丙二醛 (MDA) 浓度上升 2.7 倍、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性下降 41.3%, 导致过量自由基攻击精浆 DNA 导致链断裂及碱基氧化性损害^[15]。有研究表明, 当 DFI $\geq 30\%$, 则患者胚胎着床率降低 50%, 早期自然流产发生率增加 3.2 倍^[16]。精浆核蛋白组型异常率 $(55.42\% \text{ vs } 28.15\%)$, 表明精子核成熟障碍。在正常的精子形成过程中需要经过系列的组蛋白从精子到精子细胞质并替换为鱼精蛋白的过程, 而 UU 感染通过抑制鱼精蛋白-1 (PRM1) 基因表达, 导致核蛋白转型不完全。

精子直线速度 (VSL) 的显著下降 $(12.63 \mu\text{m/s} \text{ vs } 22.93 \mu\text{m/s})$ 与线粒体功能障碍直接相关。UU 感染导致精子线粒体膜电位降低 37%, ATP 生成减少 44%^[17], 其机制包括: ①线粒体 DNA (mtDNA) 编码的细胞色素 C 氧化酶亚基表达下调; ②UU 代谢产物氨直接抑制复合体 IV 活性。这种能量危机不仅影响精子前向运动, 还削弱其穿透宫颈黏液和透明带的能力, 降低自然受孕概率。

UU 的脂多糖 (LPS)、膜蛋白 MbpB 作为病原相关分子模式 (PAMP) 可通过 toll 样受体 4 (TLR4) 激活 NF- κ B 信号通路而诱导生殖道黏膜产生 IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子。本次研究中 UU 阳性组

血清 AsAb 与精浆 AsAb 阳性率分别为 33.73% 和 28.92%, 明显高于正常对照组。AsAb 与精子表面抗原结合使中性粒细胞和巨噬细胞进一步介导 ROS、蛋白水解酶分泌, 加重“感染—炎症—免疫损伤”的恶性循环, 这种级联反应将进一步加重精子膜损伤, 并通过破坏支持细胞吞噬清除机制而产生未凋亡的精子, 从而影响生精小管的微环境。

本研究中阿奇霉素耐药率(28.92%)较多西环素(4.82%)和交沙霉素(3.61%)高, 其可能因大环内酯类抗生素使用率高导致。多西环素是第2代四环素类抗菌药, 竞争性结合 30SrRNA 亚单位, 抑制细菌蛋白质合成, 穿透 UU 生物膜, 较少受外排泵的影响, 因此, 耐药率相对低。交沙霉素为 16 元环大环内酯类抗生素, 分子结构存在差异, 不易与耐药突变位点结合, 对 MLSB 型的耐药株仍然有效, 且临床研究表明其消除率接近 90%^[18]。基于药敏结果, UU 感染不育症患者可以选择以下方案: ① 首选方案: 多西环素, 100 mg bid 口服 14 d, 适用于无青霉素过敏者; ② 次选方案: 交沙霉素, 400 mg tid 口服 10 d, 尤其是对于准备生育的男性患者(由于多西环素口服易致肠道菌群紊乱, 抑制肠道乳酸杆菌, 可导致肠道 pH 值升高, 不利于精子生成), 优先考虑; ③ 对合并 AsAb 阳性患者进行联合治疗, 泼尼松, 10 mg qd 口服(餐后), 连续 2 周。建议治疗后停药 2~4 周复查 UU 培养, 同时监测精液指标及 DFI 变化, 评价疗效。为了应对阿奇霉素耐药比例的上升趋势, 应该进一步开展: ① 在地区建立细菌耐药监测体系, 定期更新药敏结果(每季度); ② 科学合理的使用抗生素, 避免无菌性尿道炎盲目使用抗生素经验性治疗; ③ 对患者做健康教育, 注意彻底治疗全程用药避免因不全清除而造成患者自行停药中断治疗。同时, 对于存在 UU 感染的不育人群, 建议伴侣共同检测、查出交叉感染或重复感染。

UU 感染通过直接损伤精子结构, 引起氧化应激及免疫损伤而导致精子质量和生育力下降。临床应重视 UU 的筛查, 遵照药敏指导选择多西环素或者交沙霉素的治疗可以提高患者的生育结局, 通过检测生殖道病原体(包括沙眼衣原体、淋球菌)可提高对不育症患者的诊断准确率, 从而进行生育治疗方案的管理。

【参考文献】

- [1] 裴杰, 崔子宸, 李运清, 等. 病毒感染与不育不孕相关性及其检测方法的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(11): 1126-1129.
- [2] Meng Q, Ren A, Zhang L, et al. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 30(1): 92-100.
- [3] Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts[J]. Human Repro, 2017, 32(1): 18-31.
- [4] Yang T, Zou Y, Zhou W, et al. Clonal diversity of *Ureaplasma* species and its relationship with oligozoospermia and semen quality in Chinese infertile males[J]. Europ J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 22(2): 1-7.
- [5] 曾苟, 张先平. 260 例女性生殖道解脲支原体、沙眼衣原体耐药情况分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(6): 721-724, 733.
- [6] Shephard MC. The recovery of pleuropneumonia-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis[J]. Am J Gonorr Vener Dis, 1954, 38: 113-124.
- [7] Abdulrazzak AA, Bakr SS. Role of *Mycoplasma* in male infertility[J]. East Mediterr Health J, 2020, 6(1): 149-155.
- [8] Agarwal A, Cho CL, Majzoub A, et al. The society for translational medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility[J]. Transl Androl Urol, 2021, 6(4): 720-733.
- [9] 刘瑞军. 男性不育患者解脲支原体和沙眼衣原体感染状况及药敏性分析[J]. 中国性科学, 2021, 30(3): 18-20.
- [10] Molenaar MC, Singer M, Ouburg S. The two-sided role of the vaginal microbiome in *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* pathogenesis[J]. J Reprod Immunol, 2022, 130(1): 11-173.
- [11] Sethi S, Singh G, Samanta P, et al. *Mycoplasma genitalium*: An emerging sexually transmitted pathogen[J]. Indian J Med Res, 2022, 136(6): 942-955.
- [12] Parrella A, Medrano L, Aizpurua J, et al. Phospholipase C Zeta in human spermatozoa: A systematic review on current development and clinical application[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1344-1349.
- [13] Tang Y, Guo F, Lei A, et al. GrpE Immunization Protects Against *Ureaplasma urealyticum* Infection in BALB/C Mice[J]. Front Immunol, 2020, 11(12): 1495-1502.
- [14] Liu H, Song X, Huang M, et al. *Ureaplasma urealyticum* induces polymorphonuclear elastase to change semen properties and reduce sperm motility: A prospective observational study[J]. J Int Med Res, 2022, 50(6): 300-306.
- [15] Ho CL, Vaughan-Constable DR, Ramsay J, et al. The relationship between genitourinary microorganisms and oxidative stress, sperm DNA fragmentation and semen parameters in infertile men[J]. Andrologia, 2022, 54(11): 1432-1436.
- [16] Blachman-Braun R, Best JC, Sandoval V, et al. Sperm DNA fragmentation index and high DNA stainability do not influence pregnancy success after intracytoplasmic sperm injection[J]. Fertil Steril Rep, 2020, 1(3): 233-238.
- [17] Sethi, S, Singh, G, Samanta, P, et al. *Mycoplasma genitalium*: An emerging sexually transmitted pathogen[J]. Indian J Med Res, 2022, 136(6): 942-955.
- [18] Vesty, A, McAuliffe, G, Roberts, S, et al. *Mycoplasma genitalium* antimicrobial resistance in community and sexual health clinic patients, Auckland, New Zealand[J]. Em Infect Dis, 2020, 26(2): 313-316.