

惊！HPV 感染还能影响男性精子质量—— HPV 感染影响男性生殖功能之谜

同一高危型人乳头瘤状病毒（HPV）持续感染是女性宫颈癌发生的明确诱因，HPV 筛查和及时清除可成功挽救女性生命。同时尖锐湿疣、口咽癌、肛门癌等疾病的发生也与 HPV 感染密切相关。更有意思的是 HPV 感染可影响精子生理参数和男性生殖健康，同时受染精子类似 DNA 载体可将 HPV DNA 传播给囊胚细胞，进而对胚胎发育造成影响。

精子活力受损及生理参数异常

研究显示 HPV 感染可在一定程度上降低精子活力。Lee 等人^[1]发表在 *Gynecologic Oncology* 上的报道显示，在分别接触 HPV-16, -18, -6b/11, -31, -33 的 E6/E7 片段 24h 后，精子的活力均减弱至 50% 左右（对照组为 74.0%），其中感染 HPV16 型的精子活力损失大半，仅为 38.4%。精细胞的前进运动力也均降至一半左右。在暴露于高危的 16 型及所有低危型中后，头侧摆幅度均减小（见表 1）。Foresta 等人^[2]发表在 *Fertility and Infertility* 上的报道也得出了相似结论，在 HPV 阴性组和阳性组中，精子活力 a+b 分别为 53.7% 和 37.7%，受染组有 70%（7/10）的精子活力受损，而在阴性组中这一比例为 30%（27/90）。此外，也有研究显示 HPV 感染可影响精液的 pH 值^[3]。

表 1 暴露于 HPV E6-E7 DNA 片段 24h 后的精子活力参数

| HPV type | N | Percentage motility (%) | Percentage progression (%) | Curvilinear velocity (μm/s) | Amplitude lateral head (μm) | Percentage hyperactive (%) |
|-----------|-----|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Control | 449 | 74.0 ± 0.6 | 17.3 ± 0.2 | 58.4 ± 0.2 | 3.0 ± 0.0 | 2.3 ± 0.1 |
| HPV 16 | 433 | 38.4 ± 1.1* | 6.0 ± 0.2* | 40.1 ± 0.7 | 1.3 ± 0.1* | 1.4 ± 0.1 |
| HPV 18 | 436 | 56.1 ± 0.5* | 9.1 ± 0.2* | 53.0 ± 0.2 | 2.9 ± 0.0 | 2.3 ± 0.1 |
| HPV 6b/11 | 451 | 47.1 ± 0.5* | 7.0 ± 0.2* | 51.4 ± 0.4 | 2.1 ± 0.0* | 3.3 ± 0.1 |
| HPV 31 | 434 | 53.4 ± 0.6* | 8.6 ± 0.1* | 52.0 ± 0.4 | 2.7 ± 0.0 | 2.4 ± 0.1 |
| HPV 33 | 424 | 46.0 ± 1.3* | 10.8 ± 0.4 | 47.3 ± 1.3 | 3.0 ± 0.0 | 2.9 ± 0.1 |
| DQA1 | 437 | 47.0 ± 0.6* | 6.5 ± 0.1* | 49.6 ± 1.0 | 2.7 ± 0.0 | 4.3 ± 0.3 |

Note. Values are presented as means ± SEM.
* P < 0.05. Different from control.

HPV 感染引发不育

Foresta 等^[4]的另一篇报道显示，PCR 扩增结果中，10.2%（11/108）的不育男性中有 HPV 感染，而在可育男性中，这一比例仅为 2.2%（2/90）；FISH 分析显示，受感染的不育男性中，72.9% 的荧光出现在精子中，而对照组的荧光仅出现在脱落细胞中，即尚未对精子造成影响。具体数据见表 2。在精子受感染的 31 位男性中，21 人（63.6%）患弱精症，而对于阴性组，弱精症患病率为 21%（4/19）。Lai 等人^[5]此前的研究显示，对于检出精子 HPV-18 和-16 阳性的男性，弱精症患病率分别为 83% 和 73%，少精症患病率分别为 33% 和 18%，可见 HPV 感染与弱精症具有较强的相关性。

表 2 不同组别样本的 HPV 感染率及 FISH 实验中精子或脱落细胞阳性率

| | Positive PCR (%) | Positive FISH on sperm (%) | Positive FISH on exfoliated cells (%) |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Genital warts (group A) | 14/26 (53.8) ^a | 6/14 (42.8) | 12/14 (85.7) |
| Partner with HPV (group B) | 27/66 (40.9) ^a | 17/27 (62.9) | 21/27 (77.8) |
| Infertile patients (group C) | 11/108 (10.2) ^a | 8/11 (72.7) | 4/11 (36.4) |
| Fertile controls (group D) | 2/90 (2.2) | 0/2 (0) | 2/2 (100) |

^a $P < .05$ vs. group D.

Foresta. Prevalence and localization of HPV in sperm. Fertil Steril 2010.

受染精子作为载体传播 HPV DNA

1996 年 Lai 等人^[5]首先提出，精子可作为载体传播外源性的基因片段。他们用受 HPV-18 感染的精子渗透正常鼠卵母细胞后，PCR 结果显示，卵母细胞的 DNA 提取物呈 HPV-18 阳性。Foresta 等^[6]的研究对这一观点给予了证据支持。他们将 E6/E7 基因片段与绿色荧光蛋白 (GFP) 基因相连，构建了重组质粒，并随后进行精子孵育、卵母细胞渗透操作。经受染精子渗透的卵母细胞在荧光显微镜下呈现绿色荧光（图 1c），说明 E6/E7 基因的成功表达。而相应的对照组无绿色荧光（图 1b），即无 E6/E7 基因表达。PCR 和 RT-PCR 实验均得出了一致性结果（如图 1a, 1d 所示）。随后的 HEPT 实验中，DAPI 染色结果显示仓鼠卵母细胞可被受染精子渗透，但可渗透的精子数量减少（图 2a, 2c）；免疫荧光实验显示，受染组的卵母细胞中 HPV L1 抗体试验为阳性，即说明衣壳蛋白 L1 可被受染精子携带进入卵母细胞中（图 2d）。此外，Cabrera 等^[7]的研究更进一步发现，被 HPV16、18 感染的精子可将病毒的 DNA 传播至内细胞团和滋养层细胞中，这无疑对后续胎儿的生长发育造成严重威胁。

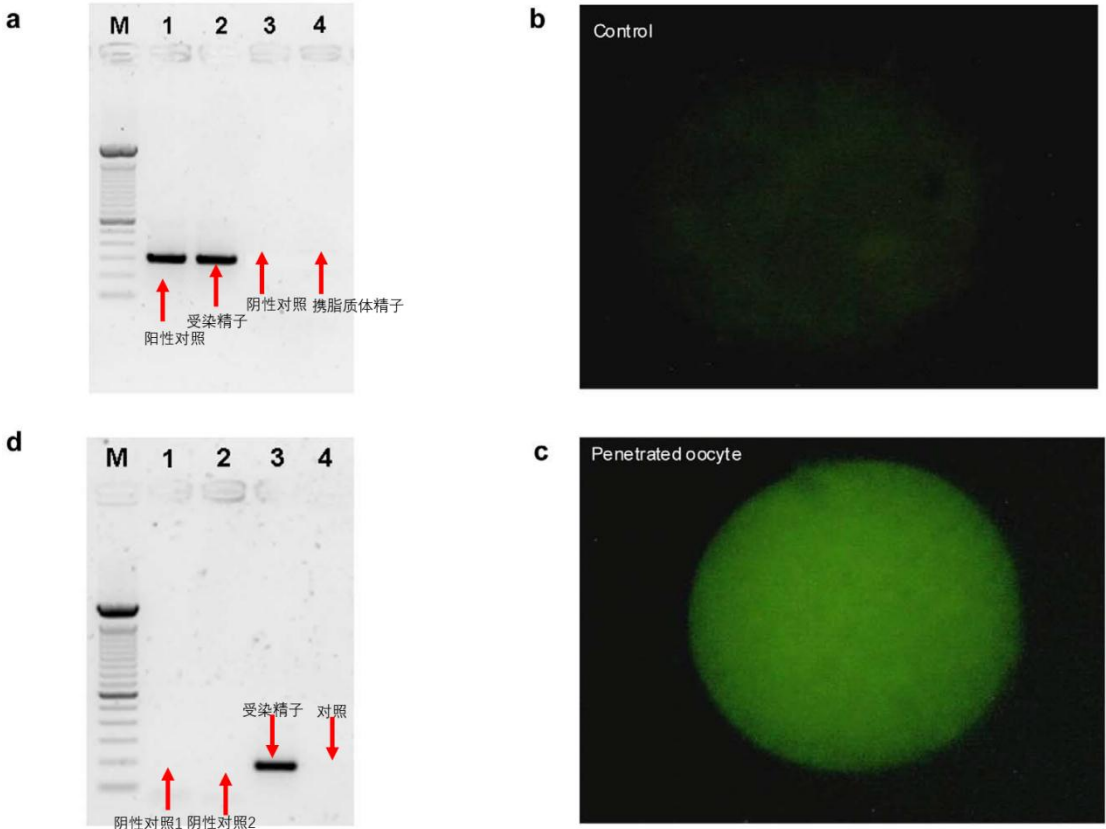


图 1 卵母细胞被受染精子穿透后表达 HPV E6/E7 DNA: a, 单个卵母细胞中的 E6 基因表达 b, GFP-E6 的表达情况 (对照组, 无表达) c, GFP-E6 的表达 (受染精子, 有绿色荧光) d, 单个卵母细胞中的 E6 基因 RT-PCR

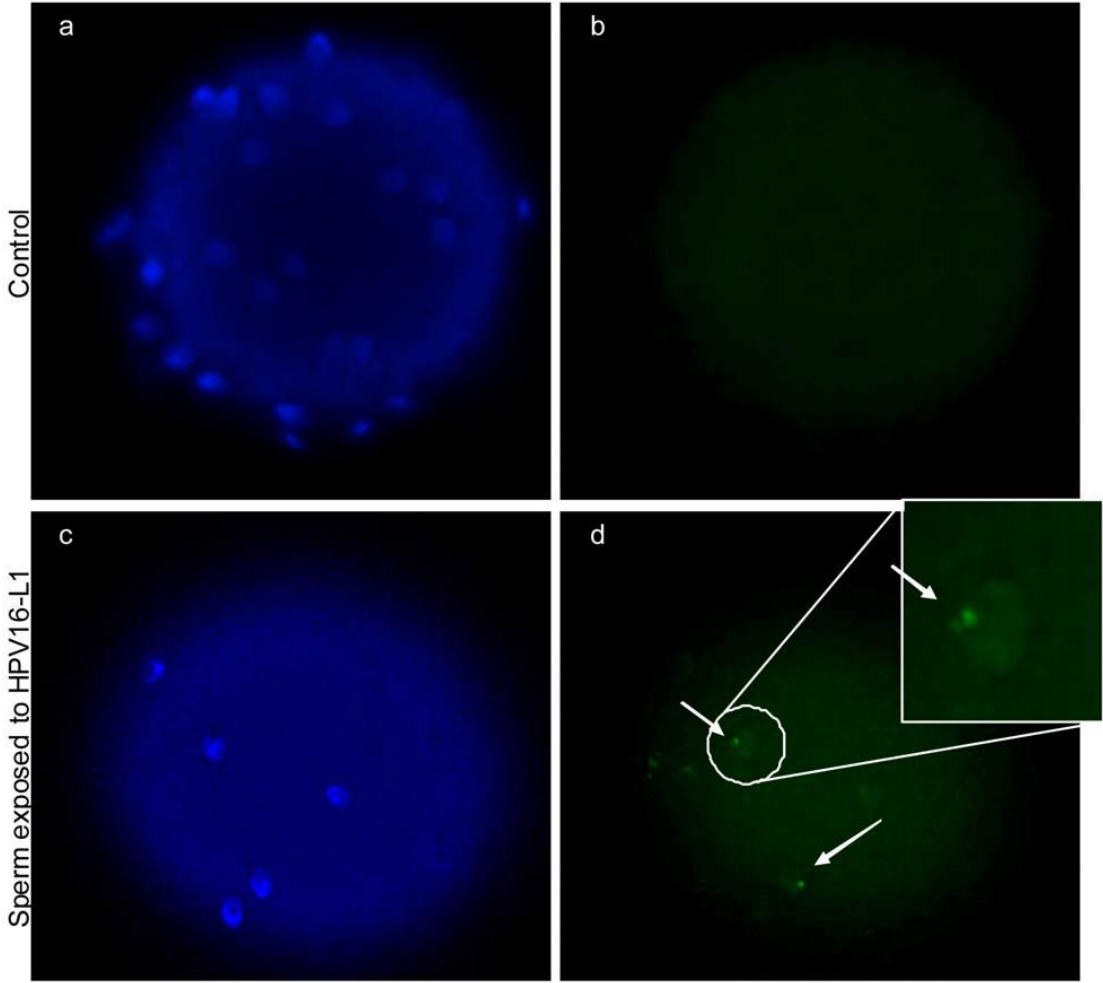


图 2 人精子穿透仓鼠卵试验 (HEPT) a, 对照组精子与卵母细胞结合 (DAPI 显色) b, 对照组的 HPV L1 荧光抗体试验 c, 受染精子与卵母细胞结合 (DAPI 显色) d, 受染精子将 HPV L1 携带进入卵母细胞 (荧光抗体试验)

总结: HPV 与女性宫颈癌的发病受到了越来越广泛的关注。然而相比而言, HPV 感染对男性的影响却被忽略。文献数据显示, HPV 感染可导致精子生理参数异常, 并与男性的弱精、不育等相关。更严重的是, 精子可作为 DNA 载体, 携带 HPV (尤其是 hr-HPV) 的 DNA 进入卵母细胞, 并在内细胞团及滋养层中表达, 从而对胎儿的健康发育造成严重威胁。男性的 HPV 感染亟需引起更广泛的关注!

参考文献

[1] Lee C A, Huang C T, King A, et al. Differential effects of human papillomavirus DNA types on p53 tumor-suppressor gene apoptosis in sperm[J]. Gynecologic Oncology, 2002, 85(3):511-516.

[2] Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility.[J]. Fertility & Sterility, 2010, 93(3):802-806.

[3] Rintala M A, Grénman S E, Pölänen P P, et al. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen[J]. International Journal of Std & Aids, 2004, 15(11):740.

[4] Foresta C, Pizzol D, Moretti A, et al. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors[J]. Fertility & Sterility, 2010, 94(5):1723.

[5] Lai Y M, Lee J F, Huang H Y, et al. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility ☆[J]. Fertility & Sterility, 1997, 67(6):1152.

[6] Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, et al. Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa[J]. Plos One, 2011, 6(3):e15036.

[7] Cabrera M, Chan P J, Kalugdan T H, et al. Transfection of the inner cell mass and lack of a unique DNA sequence affecting the uptake of exogenous DNA by sperm as shown by dideoxy sequencing analogues[J]. Journal of Assisted Reproduction & Genetics, 1997, 14(2):120-124.