·专家论坛·

精索静脉曲张致男性不育的机制研究进展

章澳康，陈军

【摘要】 精索静脉曲张（VC）是男性不育常见且相对可纠正的病因之一，VC 相关不育是在静脉反流和血流动力学异常基础上，由局部高温、缺氧、氧化应激、炎症反应及免疫失衡等多种因素共同作用的结果。其中，氧化应激是连接上游微环境异常与下游精子分子损伤的重要枢纽，可进一步导致血睾屏障破坏、支持细胞功能异常、生精细胞凋亡及精子 DNA 损伤。近年来，线粒体功能障碍、内质网应激及表观遗传异常等新机制受到关注，进一步揭示了 VC 相关男性不育的复杂性与异质性。

【关键词】 不育症；男性；精索静脉曲张
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.001
【中图分类号】 R698+.2　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)06-0581-05

精索静脉曲张（varicocele，VC）是男性生殖系统常见的血管性疾病，在普通成年男性中的患病率为 10%～ 20%，在原发性不育男性中达 35%～ 44%，在继发性不育男性中可至 45%～ 81%，被认为是男性不育中最重要的可干预病因之一[1]。研究表明，VC 与精液质量下降、精子功能受损、睾丸组织学异常及生殖内分泌紊乱密切相关，其不仅表现为少弱畸精子症，还涉及精子 DNA 完整性受损、线粒体功能异常及生育结局下降[2]。并非所有 VC 患者都会出现生育力下降，部分患者即使存在临床型 VC 仍可维持正常生育能力，提示 VC 相关不育具有明显异质性，可能与病变严重程度、双侧效应、局部免疫状态、抗氧化能力及睾丸代偿能力等因素有关[3]。

正常生精过程依赖于稳定的睾丸微环境，包括适宜的低温、正常的局部灌注、相对平衡的氧供、完整的血睾屏障（blood-testis barrier，BTB）以及免疫耐受状态[4]。VC 发生后，持续的静脉反流、静脉高压及微循环障碍可破坏蔓状静脉丛的逆流热交换功能，降低局部灌注和代谢产物清除效率，进而导致睾丸微环境失衡。在此基础上，局部高温、相对缺氧及代谢紊乱可进一步诱发氧化应激（oxidative stress，OS）、炎症反应、BTB 损伤及免疫微环境重塑，并继发 Sertoli 细胞和 Leydig 细胞功能异常、生精细胞凋亡以及精子 DNA 损伤。由此可见，VC 致男性不育的关键并不在于静脉扩张本身，而在于其引发的持续性微环境失衡及多层级损伤网络。本文拟围绕 VC 致男性不育的主要机制研究进展展开综述（图 1），以期为机制研究、临床评估及个体化干预提供参考。

1　阴囊高温

阴囊高温是 VC 致男性不育最早提出且证据较充分的机制之一。正常情况下，睾丸局部温度低于核心体温 2 ～ 4 ℃，这一相对低温环境对精原细胞分化、减数分裂及精子成熟至关重要[3]。

VC 发生后，静脉扩张、血液淤滞及反流削弱了蔓状静脉丛的逆流热交换作用，使腹腔方向较高温度的血流更易将热量传递至阴囊和睾丸，导致睾丸长期处于轻度升温状态。由于双侧睾丸之间存在交通支，这种热积聚还可能波及对侧睾丸[5]。与短暂环境性高温不同，VC 相关热损伤是一种慢性、低度且持续存在的热应激。即使温度升高幅度有限，只要长期存在，也足以扰乱生精上皮更新节律，抑制生殖细胞增殖与分化，影响减数分裂进程，表现为精子数量下降、活力减退和形态异常。局部高温还会影响睾丸内蛋白合成及相关酶活性，干扰精母细胞分化，造成精子发育停滞[6]。

2　睾丸缺氧与微循环障碍

睾丸缺氧与微循环障碍是 VC 血流动力学异常

作者单位：310013 杭州，浙江大学医学院附属浙江医院
通信作者：陈军，医学博士，主任医师，博士研究生导师。浙江省卫生高层次领军人才，享受国务院政府特殊津贴。浙江省医学会副会长，浙江省医学会男科学分会候任主任委员，浙江省预防医学会副会长，浙江省预防医学会泌尿疾病预防与控制专业委员会主任委员。Email：zjdxcj@126.com

向组织损伤转化的重要上游环节，也是后续 OS 和细胞功能受损的重要基础。睾丸生精过程对局部灌注和氧供高度敏感[7]。VC 发生后，精索内静脉回流受阻和静脉压持续升高可导致静脉系统淤血和局部低灌注，使睾丸长期处于相对缺氧状态。持续静脉高压不仅削弱毛细血管灌注梯度，还可能诱发微血管收缩，进一步增加血流阻力并降低氧交换效率[8]。缺氧并非单纯结果，还会激活一系列损伤通路。缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）是这一过程中重要的应答分子，其在 VC 患者及动物模型睾丸组织中表达上调，提示局部存在持续性缺氧应激。早期 HIF-1α上调可能有助于启动适应性反应，但在持续低氧背景下，其相关信号又可能转而促进细胞损伤和凋亡[9]。除经典缺氧信号外，VC 相关缺氧还可伴随氧化磷酸化效率下降、能量代谢障碍和线粒体功能受损，从而进一步削弱精子发生和成熟所需的能量供应[10]。

3　有害代谢物反流/有害物质积聚

有害代谢物反流是 VC 较早提出的病理生理假说之一。该假说认为，在精索静脉瓣功能不全和静脉压升高背景下，部分来源于肾脏或肾上腺的生物活性物质可能逆行进入精索静脉及蔓状静脉丛，使睾丸局部暴露于异常代谢和化学环境中[11]。可能涉及的物质包括儿茶酚胺、类固醇代谢产物及其他活性成分，甚至包括某些毒性物质或重金属。这些异常暴露可能通过诱导局部血管收缩、加重微循环障碍、干扰类固醇生成及增加细胞毒性负荷而参与睾丸损伤[12]。部分动物实验提示，肾上腺或肾脏来源代谢物反流可能与 VC 所致睾丸体积缩小、激素异常及组织学损害有关，但现有证据多为间接推断[13]。因此，该机制目前更适合作为补充性解释，其重要性总体弱于高温、缺氧和 OS 等机制。

4　OS

OS 是多种上游异常汇聚后的共同损伤通路，也是目前 VC 相关男性不育中证据最充分、临床相关性最强的关键机制之一。VC 所致高温、缺氧、微循环障碍及局部炎症最终可汇聚为活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成增加与抗氧化防御能力下降，导致睾丸及精液微环境氧化还原稳态失衡[14]。在生理状态下，适量 ROS 参与精子获能、顶体反应及精卵融合等过程，但当 ROS 生成超过清除能力时，即形成持续性氧化损伤[15]。VC 患者 ROS 的主要来源包括异常精子、精液白细胞、受损线粒体及局部炎症细胞；与此同时，超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶及总抗氧化能力相对不足，使精子和睾丸组织更易暴露于过量 ROS 攻击之下[16]。OS 首先损害精子膜结构和能量代谢。精子膜富含多不饱和脂肪酸，对 ROS 高度敏感，过量 ROS 可诱导膜脂质过氧化，降低膜流动性和完整性，影响精子活力、顶体反应及与卵母细胞融合能力[17]。同时，ROS 还可损伤线粒体，导致线粒体膜电位下降、ATP 生成不足及氧化磷酸化效率降低，进一步削弱精子运动能力。更重要的是，OS 与精子 DNA 损伤之间存在稳定联系[10]。OS 不仅是多种机制中的一个环节，更是连接上游血流动力学异常与下游精子分子损伤的重要共同通路。

5　炎症反应、BTB 破坏与睾丸免疫微环境重塑

高温、缺氧和 OS 可进一步诱发局部慢性无菌性炎症，激活多种促炎信号通路。肿瘤坏死因子α（TNF-α）、白介素 1（IL-1）和白介素 6（IL-6）炎症介质不仅可直接干扰生精微环境，还可与 OS 相互促进，持续放大局部损伤[18]。近年来，NOD 样受体热蛋白结

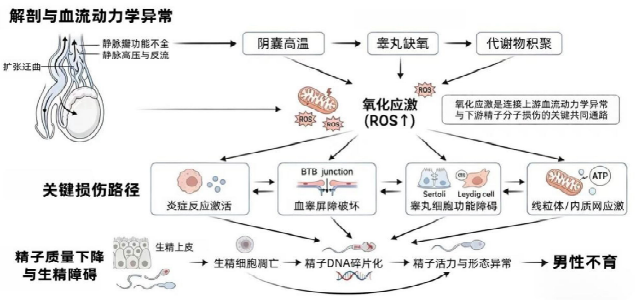


图 1　精索静脉曲张致男性不育的主要机制

构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体被认为是 VC 相关炎症放大的关键节点。动物实验显示，VC 大鼠睾丸中 NLRP3、半胱氨酸蛋白酶-1（caspase-1）及白介素 1β（IL-1β）表达升高，并伴随睾酮下降、TUNEL 阳性细胞增加和组织学损伤加重，提示炎症小体激活可能参与 VC 相关睾丸损伤的进展[19]。

炎症持续存在的重要后果之一是 BTB 完整性受损。一旦 BTB 破坏，原本处于免疫隔离状态的生殖细胞抗原可能暴露于机体免疫系统，继而诱发异常免疫激活并加重生精损害[20]。已有研究提示，Claudin-11、Occludin 和 ZO-1 等关键连接蛋白在 VC 状态下表达异常，提示屏障通透性增加[21]。随着 BTB 受损，睾丸免疫微环境也会发生重塑。在高温、缺氧、ROS 及炎症因子持续刺激下，局部免疫细胞的数量、分布及功能状态均可能改变，表现为促炎表型增强和免疫耐受下降，使睾丸微环境由相对稳定状态转向慢性炎症状态[22]。这种免疫失衡可进一步加剧生精障碍，并可能早于明显精液异常出现。

6　Sertoli/ Leydig 细胞损伤与内分泌障碍

VC 所致持续高温、OS、缺氧及炎症刺激，可同时损害这两类体细胞功能。Sertoli 细胞损伤对生精障碍的影响更为直接。持续热应激和 ROS 积聚可损害其骨架结构、分泌功能和支持能力，使其对生殖细胞的滋养和调控作用下降，并削弱 BTB 稳定性。其结果不仅表现为屏障受损，更重要的是使生殖细胞失去正常发育所需的局部支持条件，从而促进生殖细胞脱落和生精受阻[23]。

相较之下，Leydig 细胞损伤主要表现为类固醇生成能力下降。VC 可降低 Leydig 细胞对局部高温、缺氧和 OS 的耐受能力，进而影响睾酮合成和睾丸内分泌稳态。临床研究提示，精索静脉结扎术后部分患者血清睾酮水平可升高，且术前低正常或偏低者改善更明显，提示 VC 相关损伤并不局限于生精小管，也可能累及 Leydig 细胞及其内分泌调节轴[24]。需要指出的是，VC 相关内分泌障碍并不一定表现为典型全身性低睾酮，更常见的是睾丸局部调控网络失衡。

7　细胞凋亡增加与生精上皮损伤

细胞凋亡增加与生精上皮损伤是 VC 相关睾丸损害在细胞和组织层面的集中表现。正常生精过程本身伴随一定程度的程序性细胞死亡，以维持生殖细胞数量与支持能力之间的动态平衡；但当高温、缺氧、OS、炎症反应及支持细胞功能障碍持续存在时，生理性凋亡可转变为过度激活的病理性凋亡，最终导致生殖细胞大量丢失和生精功能减退。研究提示，VC 患者及动物模型睾丸组织中的凋亡水平明显升高。TUNEL 检测及组织学观察显示，曲细精管内多类生殖细胞凋亡指数增加，不育患者往往更为明显[25]。凋亡增加是多种上游异常共同作用后在细胞命运层面的集中输出。持续性高温和相对缺氧可干扰生殖细胞能量代谢及氧化还原稳态，过量 ROS 则可通过 p53 活化、Bax/Bcl-2 失衡及 caspase 级联反应放大死亡信号，局部促炎因子和死亡受体相关通路也可能参与其中[26]。随着细胞凋亡增加，生精上皮损伤逐渐加重。组织学研究表明，VC 患者或动物模型的曲细精管可出现生精上皮变薄、细胞排列紊乱、生殖细胞脱落和空泡样变等异常。尤其当细胞连接和黏附结构受损时，未成熟生殖细胞更易提前从生精上皮脱落，进一步破坏曲细精管内原有的层次结构和细胞秩序[27]。

8　线粒体功能障碍及内质网应激

线粒体功能障碍和内质网应激是 VC 相关细胞损伤的重要放大机制，在能量代谢紊乱、应激反应失衡及细胞命运转归中具有关键作用。VC 发生后，高温、缺氧、静脉淤滞及 OS 可共同损伤线粒体，使其成为较早受累的敏感靶点。持续应激不仅可抑制呼吸链功能，增加电子泄漏和 ROS 生成，还会形成线粒体损伤与 ROS 持续累积相互促进的恶性循环[28]。临床研究显示，VC 患者精子异常线粒体膜电位比例升高，且与精子 DNA 碎片增加相关，提示线粒体活性下降不仅削弱 ATP 供给和精子运动能力，也与精子遗传物质损伤有关[29]。除膜电位下降外，VC 还可伴随线粒体 DNA 异常、功能蛋白下调及氧化磷酸化效率降低，提示能量代谢网络发生重塑[30]。内质网应激是这一过程中重要的放大机制。高温、缺氧、ROS 蓄积及钙稳态紊乱可诱导错误折叠蛋白堆积并激活未折叠蛋白反应。早期内质网应激具有一定代偿意义，但持续激活则可能转向促凋亡通路，进一步损害 Sertoli 细胞、Leydig 细胞和生精细胞功能[31]。线粒体

功能障碍与内质网应激并非彼此独立，二者可相互促进，共同加重能量代谢障碍和细胞损伤。

9　精子 DNA 损伤、染色质异常与表观遗传改变

精子DNA损伤、染色质包装异常及表观遗传改变，是 VC 相关睾丸损伤在遗传物质层面的重要表现，也可视为高温、缺氧、OS、炎症反应及细胞器功能障碍长期累积后的下游分子结局。与常规精液参数相比，这类异常更能反映精子遗传完整性及潜在受精能力。精子 DNA 碎片化是目前证据最充分、临床相关性最明确的分子损伤表型之一。多项研究表明，VC 患者即使常规精液参数接近正常，仍可出现DNA碎片指数升高，提示遗传物质损伤可能早于传统精液异常而存在[32]。这在一定程度上解释了部分患者虽常规精液分析无明显异常，却仍存在自然受孕困难或辅助生殖结局不佳的现象。

现有研究还提示，VC相关DNA损伤具有较明确的氧化来源特征，说明 OS 可能是其重要上游机制[33]。与 DNA 损伤密切相关的是染色质包装异常。正常精子在形成后期需完成组蛋白向精蛋白的替换，从而形成高度致密且稳定的染色质结构。一旦该过程受损，染色质压缩不足，DNA 对外界不良刺激的敏感性便增加 [34]。VC 相关不育患者可存在精蛋白化不足和染色质成熟不良等改变，这些异常会进一步增加 DNA 碎片化风险[35]。

研究发现，VC 患者可能存在 DNA 甲基化异常及其他表观遗传调控失衡，其变化与精子质量下降及 DNA 损伤之间具有一定关联[36]。部分研究提示，VC 相关精子表观遗传异常在治疗后可出现一定程度逆转，说明其可能具有动态性和一定可逆性[37]。但目前该领域仍处于发展阶段，其与临床结局之间的关系尚需进一步研究证实。

10　结论与展望

VC相关男性不育并非由单一因素所致，而是由解剖学异常及血流动力学紊乱启动，并在多层级损伤网络中逐步放大的连续病理过程。未来研究需要更加重视基础机制与临床表型、生育结局及术后获益之间的联系，围绕 OS、精子 DNA 碎片化、BTB 损伤及免疫炎症网络等方向，筛选更稳定、可重复且具有预测价值的生物标志物，用于患者分层评估和个体化干预。在治疗层面，除显微外科手术外，针对氧化损伤、炎症反应及精子分子损伤的辅助干预策略仍需进一步验证。VC 相关男性不育研究仍需从单一机制描述走向多机制整合，并最终服务于更精准的临床决策。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Cayan S, Pinggera G M, Atmoko W, et al. Global andrology forum (GAF) clinical guidelines on the management of infertile men with varicocele[J]. World J Mens Health, 2026, 44(1): 64-77.

[2] Cannarella R, Shah R, Saleh R, et al. Effects of varicocele repair on sperm DNA fragmentation and seminal malondialdehyde levels in infertile men with clinical varicocele: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Mens Health, 2024, 42(2): 321-337.

[3] Jensen C F S, Ostergren P, Dupree J M, et al. Varicocele and male infertility[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(9): 523-53

[4] Liu W, Du L, Li J J, et al. Microenvironment of spermatogonial stem cells: A key factor in the regulation of spermatogenesis[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 294.

[5] Hassanin A M, Ahmed H H, Kaddah A N. A global view of the pathophysiology of varicocele[J]. Andrology, 2018, 6(5): 654-661.

[6] Abdelhamid M H M, Esquerre-Lamare C, Walschaerts M, et al. Experimental mild increase in testicular temperature has drastic, but reversible, effect on sperm aneuploidy in men: A pilot study[J]. Reprod Biol, 2019, 19(2): 189-194.

[7] 梁树麟,韩凌,袁少英.精索静脉曲张性不育症中缺氧细胞模型的建立与应用研究进展[J].中华男科学杂志,2023,29(5):445-449.

[8] Reyes J G, Farias J G, Henríquez-Olavarrieta S, et al. The hypoxic testicle: Physiology and pathophysiology[J]. Oxid Med Cell Longev, 2012, 2012: 929285.

[9] Zhao W, Liu J R, Wang D F, et al. Effect of silencing HIF-1α gene on testicle spermatogenesis function in varicocele rats[J]. Cell Tissue Res, 2019, 378(3): 543-554.

[10] Elahi M, Hojati V, Hashemitabar M, et al. Negative effect of varicocele on sperm mitochondrial dysfunction: A cross-sectional study[J]. Int J Reprod Biomed, 2023, 21(4): 323-332.

[11] Tian L, Han H, Lei H E, et al. Significant alterations of 6-keto prostaglandin F1a and NO levels in spermatic vein plexus patients with varicocele[J]. Andrologia, 2018, 50(4): e12993.

[12] Jeng S Y, Wu S M, Lee J D. Cadmium accumulation and metallothionein overexpression in internal spermatic vein of patients with varicocele[J]. Urology, 2009, 73(6): 1231-1235.

[13] Camoglio F S, Zampieri N, Corroppolo M, et al. Varicocele and retrograde adrenal metabolites flow. An experimental study on rats [J]. Urol Int, 2004, 73(4): 337-342.

[14] Finelli R, Leisegang K, Kandil H, et al. Oxidative stress: A comprehensive review of biochemical, molecular, and genetic aspects in the pathogenesis and management of varicocele[J]. World J Mens

Health, 2022, 40(1): 87-103.
[15] Serafini S, O'Flaherty C. Redox regulation to modulate phosphorylation events in human spermatozoa[J]. Antioxid Redox Signal, 2022, 37(7/8/9): 437-450.
[16] Sun T C, Li D M, Yu H, et al. Bilateral varicocele leads to ferroptosis, pyroptosis and necroptosis of human spermatozoa and affects semen quality in infertile men[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1091438.
[17] Bravo A, Sánchez R, Zambrano F, et al. Exogenous oxidative stress in human spermatozoa induces opening of the mitochondrial permeability transition pore: Effect on mitochondrial function, sperm motility and induction of cell death[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(6): 739.
[18] Wang L H, Zheng L, Jiang H, et al. Research advances in inflammation and oxidative stress in varicocele-induced male infertility: A narrative review[J]. Asian J Androl, 2025, 27(2): 177-184.
[19] Fallah A H, Jalali M F, Zendedel A, et al. The time course of nod-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome complex expressions in the testis tissue of an experimental varicocele rat model: An experimental study[J]. Int J Reprod Biomed, 2023, 21(7): 577-584.
[20] Fang Y W, Su Y F, Xu J, et al. Varicocele-mediated male infertility: From the perspective of testicular immunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 729539.
[21] Oh Y S, Jo N H, Park J K, et al. Changes in inflammatory cytokines accompany deregulation of claudin-11, resulting in inter-Sertoli tight junctions in varicocele rat testes[J]. J Urol, 2016, 196(4): 1303-1312.
[22] Li S Y, Kumar S, Gu X W, et al. Testicular immunity[J]. Mol Aspects Med, 2024, 100: 101323.
[23] Vaz A D C, Paccola C C, Mendes T B, et al. Sertoli cell alterations in peripubertal varicocelized rats: Evidence of primary damage on spermatogenesis[J]. J Histochem Cytochem, 2020, 68(3): 185-198.
[24] Luo D Y, Yang G, Liu J J, et al. Effects of varicocele on testosterone, apoptosis and expression of StAR mRNA in rat Leydig cells[J]. Asian J Androl, 2011, 13(2): 287-291.
[25] Hassan A, El-Nashar E M, Mostafa T. Programmed cell death in varicocele-bearing testes[J]. Andrologia, 2009, 41(1): 39-45.
[26] He Q Q, Wu X, Liu X P, et al. 14-3-3 Epsilon plays an important role in testicular germ cell apoptosis: A functional proteomic study of experimental varicocele[J]. Andrologia, 2019, 51(6): e13275.
[27] Zhang L H, Zhao X Z, Wang W. Disruption of anchoring junctions in the testes of experimental varicocele rats[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 887.
[28] Karna K K, Choi B R, Kim M J, et al. The effect of Schisandra chinensis baillon on cross-talk between oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial signaling pathway in testes of varicocele-induced SD rat[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5785.
[29] Dieamant F, Petersen C G, Mauri A L, et al. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis[J]. JBRA Assist Reprod, 2017, 21(4): 295-301.
[30] Gabriel M S, Chan S W, Alhathal N, et al. Influence of microsurgical varicocelectomy on human sperm mitochondrial DNA copy number: A pilot study[J]. J Assist Reprod Genet, 2012, 29(8): 759-764.
[31] Zou L Y, Su L, Sun Y F, et al. Nickel sulfate induced apoptosis via -activating ROS-dependent mitochondria and endoplasmic reticulum stress pathways in rat Leydig cells[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(7): 1918-1926.
[32] Ni K, Steger K, Yang H, et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocoele[J]. Andrology, 2016, 4(5): 816-824.
[33] Jeremias J T, Belardin L B, Okada F K, et al. Oxidative origin of sperm DNA fragmentation in the adult varicocele[J]. Int Braz J Urol, 2021, 47(2): 275-283.
[34] Balder P, Jones C, Coward K, et al. Sperm chromatin: Evaluation, epigenetic signatures and relevance for embryo development and assisted reproductive technology outcomes[J]. Eur J Cell Biol, 2024, 103(3): 151429.
[35] Foroozan-boroojeni S, Tavalaee M, Nasr-esfahani M. Comparison of apoptotic markers and protamine deficiency in sperm of infertile individuals with varicocele and fertile men [J]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services,2019;41(4): 64-72.
[36] Rashidi M, Tavalaee M, Abbasi H, et al. Increased de novo DNA methylation enzymes in sperm of individuals with varicocele[J]. Cell J, 2021, 23(6): 722.
[37] Moshari S, Razi M, Nasr-Esfahani M H, et al. Experimental varicocele impairs DNA methylation and demethylation in germ cells, TESE, and epididymal spermatozoa, impacting active DNA demethylation in zygotes[J]. Reprod Sci, 2024, 31(12): 3808-3824.

收稿日期:2026-06-10
(本文编辑:钟美春)

·编读往来·

医学文稿中缩略语使用须知

文题一般不使用缩略语,正文内也尽量不用。必须使用缩略语时,于首次出现出先叙述中文,然后括号注出英文全称及其缩略语,后两者用“,”分开,如该缩略语已公知,也可不注出其英文全称。缩略语不宜移行。

(本刊编辑部)