

· 综述 ·

抗生素暴露对人类生育力影响的系统综述

高亚亚^{1,2}, 夏骆彬^{1,2}, 潘贵霞¹, 陶芳标^{1,2}, 邵珊珊^{1,2}

1.安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 230032; 2.出生人口健康教育国家重点实验室, 安徽 合肥 230032

摘要: **目的** 探讨抗生素暴露对人类生育力的影响, 为不孕不育危险因素及防治的相关研究提供参考。**方法** 检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、PubMed、Embase和Web of Science数据库建库至2024年3月公开发表的关于抗生素暴露与人类生育力的研究文献。由双人独立进行文献筛选、资料提取和质量评价, 定性分析抗生素暴露对人类生育力的影响。**结果** 共检索相关文献11 623篇, 最终纳入31篇。类实验研究19篇, 其中高质量4篇, 中等质量15篇; 观察性研究6篇, 其中高质量5篇, 中等质量1篇; 随机对照试验6篇, 在实施偏倚和测量偏倚维度上存在高风险。16项类实验研究和5项随机对照试验发现服用多西环素等敏感抗生素治疗生殖系统感染可提高女性妊娠率或男性精液质量; 2项类实验和1项随机对照试验研究发现抗生素(西罗莫司/柳氮磺吡啶)治疗其他系统疾病时可能导致生殖系统方面的不良反应; 4项观察性研究提示磺胺类、大环内酯类和四环素类等抗生素暴露会增加不孕症或前列腺癌风险; 2项观察性研究发现抗生素对不孕症具有双重影响。**结论** 抗生素暴露对人类生育力可表现为有益或有害的双重影响, 可能受抗生素种类、剂量及适应证影响。但这些研究存在样本量少、选择偏倚、无法做到随机和盲法等局限性, 仍需优化研究设计进一步探究抗生素暴露与人类生育力的关系。

关键词: 抗生素; 生育力; 不孕不育; 系统综述

中图分类号: R173 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 08-0687-07

Effects of antibiotic exposure on human fertility: a systematic review

GAO Yaya^{1,2}, XIA Luobin^{1,2}, PAN Guixia¹, TAO Fangbiao^{1,2}, SHAO Shanshan^{1,2}

1.School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2.Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education, Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: Objective To explore the impact of antibiotic exposure on human fertility, so as to provide the reference for related research on risk factors and prevention of infertility. **Methods** Publications pertaining to antibiotic exposure and human fertility were retrieved in CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Embase and Web of Science from inception to March 2024. Two reviewers independently conducted literature screening, data extraction, and quality assessment. A qualitative analysis was performed to investigate the effect of antibiotic exposure on human fertility. **Results** A total of 11 623 articles were retrieved, and 31 of them were finally included. Among them, 19 were quasi-experimental studies (4 high-quality and 15 medium-quality), 6 were observational studies (5 high-quality and 1 medium-quality), and 6 were randomized controlled trials (RCTs) with high risks of implementation bias and measurement bias. Sixteen quasi-experimental studies and five RCTs found that the use of sensitive antibiotics such as doxycycline for the treatment of reproductive system infections improved female pregnancy rates or male semen quality. Two quasi-experimental studies and one RCT suggested that antibiotics (such as sirolimus or sulfasalazine) used to treat other systemic diseases might cause adverse effects on the reproductive system. Four observational studies indicated that exposure to antibiotics such as sulfonamides, macrolides, and tetracyclines increased the risk of infertility or prostate cancer. Two observational studies found a dual effect of antibiotics on infertility. **Conclusions** Antibiotic exposure appears to have either beneficial or harmful effects on fertility, depending on the antibiotic types, doses, and indication. However, these studies have limi-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.08.010

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82273638)

作者简介: 高亚亚, 硕士研究生在读, 公共卫生专业

通信作者: 邵珊珊, E-mail: shanshanshao@ahmu.edu.cn

tations such as small sample size, selection bias, and the inability to achieve randomization and blind methods. Further research with optimized designs is necessary to explore the relationship between antibiotic exposure and fertility.

Keywords: antibiotics; fertility; infertility; systematic review

人群生育力下降已成为重要的公共卫生问题,据估算,我国20~49岁育龄夫妇中,不孕症患病率达25%^[1]。长时间的抗生素暴露可导致抗生素抵抗,破坏生殖系统微生物平衡,增加不孕不育风险^[2]。目前关于抗生素暴露与生育力的研究以动物实验为主,人群相关研究较少且结论不一致;课题组前期研究发现,抗生素暴露与不孕症的关联因抗生素用途、剂量及活性成分而异^[3]。本文收集关于抗生素暴露浓度或处方使用与女性妊娠率或男性精液质量的研究文献,针对抗生素暴露对人类生育力的影响进行系统综述,了解研究现状及局限性,为不孕不育危险因素及防治的相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

采用主题词和自由词相结合的方式,检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、PubMed、Embase和Web of Science数据库建库至2024年3月公开发表的关于抗生素暴露与人类生育力的文献。抗生素检索词包括抗生素(antibiotic)、四环素类(tetracyclines)、喹诺酮类(quinolones)、大环内酯类(macrolides)、磺胺类(sulfonamides)、氨基糖苷类(aminoglycosides)、青霉素类(penicillins)、林可酰胺类(lincosamides)和硝基呋喃类(nitrofurans);生育力检索词包括生育力(fertility)、不孕不育(sterility)、妊娠率(pregnancy rate)、活产率(live birth rate)、妊娠等待时间(time to pregnancy)、精液参数(semen parameters)和性功能障碍(sexual dysfunction)。利用布尔逻辑运算符连接各检索词构成逻辑检索式,同一主题检索词用“OR”连接,不同主题检索词间用“AND”连接。文献检索及筛选由2名研究人员独立进行,遇分歧时请第3名研究人员协助判断。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)有抗生素暴露信息;(2)有生育力相关结局指标;(3)公开发表的原创研究论文;(4)研究类型为随机对照试验、类实验研究、队列研究或病例对照研究。排除标准:(1)无对照组;(2)会议摘要或无全文的文献;(3)动物实验和体外实验;(4)重复报告;(5)研究未发现抗生素暴露与生育力相关的文献;(6)抗生素耐药性分析、畜牧兽医

及中西医结合类文献。

1.3 文献质量评价

采用Cochrane风险偏倚评估工具评价随机对照试验的质量^[4],对随机序列生成、分配隐藏、参与者盲法、结果评估盲法、结局数据完整性、选择性报告和其他偏倚7项指标进行评估,每项指标采用低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚进行判定。采用纽卡斯尔-渥太华量表评价队列研究和病例对照研究的质量^[5],包括研究对象的选择(4个条目)、组间可比性(1个条目)和暴露因素/结果评价(3个条目),共计9分,0~3分为低质量,4~6分为中等质量,7~9分为高质量。采用非随机对照试验方法学评价指标评价类实验研究的质量^[6],共12项指标,每项计0~2分,总分0~12分为低质量,13~18分为中等质量,19~24分为高质量。

1.4 资料提取与分析

提取内容包括作者、研究年份、研究类型、研究对象的基线情况、样本量、抗生素干预或暴露情况、生育力相关结局指标及主要结果。通过系统了解所纳入研究的抗生素暴露和生育力结局评估方法、抗生素暴露和生育力评估指标的关联,定性分析抗生素暴露对人类生育力的影响。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

检索获得相关文献11623篇,最终纳入31篇^[3, 7-36],文献筛选过程见图1。中文文献15篇,英文文献16篇。类实验研究19篇,随机对照试验6篇,病例对照研究4篇,队列研究2篇。最早的研究年份为1979年。以男性为研究对象20篇,其中18篇为生殖系统感染或不育症患者;以女性为研究对象11篇,其中7篇为不孕症患者。纳入研究的基本情况见表1。

2.2 文献质量评价

19篇类实验研究中,4篇评估为高质量,15篇为中等质量。6篇观察性研究中,5篇评估为高质量,1篇为中等质量。6篇随机对照试验均提及随机分组,结果数据完整且无选择性报告,但有2篇未详细描述分配隐藏方案,5篇未对受试者和干预提供者实施盲法,在实施偏倚和测量偏倚维度上存在高风险。

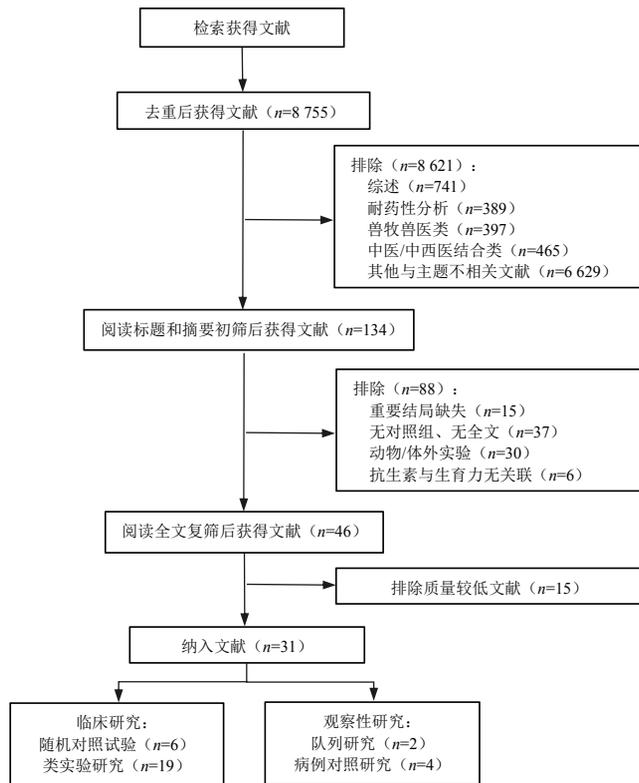


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.3 暴露与结局的评估

随机对照试验和类实验研究中的抗生素暴露是根据所感染病原体种类选择敏感性抗生素药物，包括多西环素、阿奇霉素、环丙沙星和左氧氟沙星等^[12, 35]。观察性研究中的抗生素暴露主要通过问卷调查和病案摘录回顾青霉素、磺胺类、四环素类和喹诺酮类等抗生素处方使用情况进行评估，其中 1 项病例对照研究通过液相色谱串联质谱法检测尿液抗生素及其代谢物浓度评估^[3]。

女性生育力的评价指标为妊娠率、流产率、活产率、妊娠等待时间和胚胎植入率等；男性生育力的评价指标为精液质量参数，包括精液体积、精子总数、精子浓度、精子活力和前向运动精子率等。此外，因女性月经周期紊乱、卵巢囊肿、不孕症及男性前列腺癌也与生育力相关，相关研究也被纳入分析^[7, 19-20]。

2.4 抗生素暴露对生育力的影响分析

2.4.1 有益作用

6 项研究发现某些抗生素可促进女性生育力，研究对象为患有慢性子宫内膜炎/生殖道感染的不孕女性或反复种植失败的女性。其中，4 项类实验研究发现，相比于未服用抗生素组或治疗前，单独或联合服用抗生素组（如口服多西环素）辅助生殖妊娠率、自然妊娠率和正常分娩率明显增加^[12-15]；2 项随机对照

试验发现，口服多西环素或左氧氟沙星联合甲硝唑可提高自然妊娠率^[10-11]。

15 项研究发现某些抗生素可促进男性生育力，研究对象为患有前列腺炎/附睾炎、梅毒或精液质量参数异常的不育男性。其中，12 项类实验研究发现，抗生素（如多西环素、阿奇霉素或左氧氟沙星）治疗后各项精液质量参数或前列腺炎症状改善、自然妊娠率提高^[27-38]；3 项随机对照试验发现，相比于未服用抗生素组或治疗前，抗生素单独或联合治疗后多项精液质量参数或性功能明显改善^[22-24]。

2.4.2 有害作用

3 项研究发现某些抗生素暴露可损害女性生育力。其中，1 项队列研究发现，孕前服用抗生素（特别是磺胺类和大环内酯类）与女性 *FR* 下降有关^[8]；1 项病例对照研究发现，药房助理的抗生素接触史与妊娠等待时间略微延长有关^[9]；1 项随机对照试验发现，相比于标准护理组，西罗莫司治疗遗传性多囊肾病可能增加月经周期紊乱和卵巢囊肿的风险^[7]。

5 项研究发现某些抗生素暴露可损害男性生育力。其中，2 项病例对照研究发现，青霉素、喹诺酮类、磺胺类和四环素类药物使用史与前列腺癌风险增加有关^[19]，呈剂量依赖性^[20]；2 项类实验研究发现，治疗炎症性肠病的柳氮磺吡啶导致精液质量下降，引起可逆性不育^[17-18]；1 项类实验研究发现，支原体感染患者口服多西环素或联合阿奇霉素后，精液质量下降^[21]。

2.4.3 双重作用

1 项病例对照研究显示，尿液氯霉素类和人用抗生素浓度与不孕症发生风险下降相关，但较高浓度的磺胺类、四环素类、喹啉类和兽用抗生素与不孕症风险升高相关^[3]。1 项队列研究显示，过去 4 周有磺胺类和林可酰胺类抗生素处方史与女性 *FR* 轻度上升有关，而大环内酯类抗生素处方史与 *FR* 轻度降低有关，但均无统计学意义^[16]。

3 讨论

本文对 31 项抗生素暴露与人类生育力的研究进行了系统综述，发现抗生素对人类生育力具有双重影响。21 项研究发现抗生素可促进生育力，主要为中等质量的类实验研究和随机对照试验；8 项研究发现抗生素可损害生育力，其中 4 项为高质量观察性研究，3 项为中等质量的类实验研究，1 项为随机对照试验；1 项病例对照研究发现抗生素对不孕症具有双重影响，1 项队列研究发现相似的结果，但无统计学

表 1 抗生素暴露与生育力研究的基本资料 (n=31)

Table 1 Basic information on studies of antibiotic exposure and fertility (n=31)

| 第一作者 | 研究类型 | 研究对象基线情况 | 样本量 | 抗生素暴露 | 生育力结局 | 作用方向 |
|-----------------|--------|----------------|---|--|---|-------|
| BRAUN [7] | 随机对照试验 | 遗传性多囊肾病 | T: 21 C: 18 | T: 西罗莫司 C: 标准护理 | T vs. C: 月经周期异常, 52% vs. 17%; 卵巢囊肿, 57% vs. 28% | 有害 |
| MIK-KELSEN [8] | 队列 | 计划妊娠育龄女性 | T: 1 130 C: 8 332 | 孕前抗生素处方使用 | T vs. C: $FR=0.86$; FR (青霉素类) = 0.97; FR (磺胺类) = 0.68; FR (大环内酯类) = 0.59 | 有害 |
| SHAO [3] | 病例对照 | 不孕症/正常 | T: 302 C: 302 | 尿抗生素水平检测 | T vs. C: OR (氯霉素类) = 0.59; OR (人用抗生素) = 0.55; OR (磺胺类、四环素类、喹啉类和兽用抗生素) = 2.01 ~ 4.73 | 有害、有益 |
| SCHAUM-BURG [9] | 病例对照 | 育龄女性药房助理 | C: 1 449 T: 709 | C: 未接触抗生素 T: 接触抗生素 | OR (妊娠等待时间) = 1.34 | 有害 |
| 罗琼秀 [10] | 随机对照试验 | 不孕症、慢性子宫内膜炎 | T1: 43 T2: 43 | T1: 口服多西环素 T2: 口服多西环素+甲硝唑 | T2 vs. T1: 妊娠率, 67.44% vs. 41.86%; 流产率, 4.65% vs. 23.26% | 有益 |
| 孙擎擎 [11] | 随机对照试验 | 不孕症、慢性子宫内膜炎 | T1: 41 T2: 41 | T1: 口服左氧氟沙星 T2: 口服左氧氟沙星+宫腔灌注甲硝唑 | T2 vs. T1: 自然妊娠率, 53.66% vs. 31.71% | 有益 |
| 李霞 [12] | 类实验 | 反复种植失败、慢性子宫内膜炎 | C: 30 T1: 26 T2: 24 | C: 搔刮微创治疗 T1: 搔刮+多西环素 T2: 多西环素 | T1 vs. T2 vs. C: 临床妊娠率, 61.53% vs. 54.16% vs. 43.33%; 活产率, 53.84% vs. 41.66% vs. 36.66%; 早期流产率, 6.25% vs. 15.38% vs. 23.07% | 有益 |
| 郑圣霞 [13] | 类实验 | 反复种植失败、慢性子宫内膜炎 | C: 16 T1: 25 T2: 25 T3: 16 | C: 未服用抗生素 T1: 口服头孢霉素/克拉霉素/阿奇霉素/左氧氟沙星+甲硝唑 T2: 宫腔灌注甲硝唑+庆大霉素 T3: 口服、宫腔灌注联合 | T2 vs. T3 vs. C: 临床妊娠率, 64.00% vs. 62.50% vs. 26.2%; T1 vs. C: 临床妊娠率, 31.25% vs. 26.20% ($P > 0.05$) | 有益 |
| 陈泽城 [14] | 类实验 | 解脲支原体感染 | C: 33 T: 79 | C: 未服用抗生素 T: 选择敏感抗生素 | T vs. C: 正常分娩率, 62.02% vs. 9.09% | 有益 |
| 任平 [15] | 类实验 | 不孕症、生殖道感染 | 沙眼衣原体感染: 27 解脲支原体感染: 53 人型支原体感染: 13 多重感染: 19 | 患者及配偶口服抗生素 沙眼衣原体感染: 四环素/多西环素/米诺环素 解脲支原体感染: 交沙霉素+克林霉素 多重感染: 四环素+交沙霉素/米诺环素+克林霉素 | 治疗后感染转阴的不孕症患者1年内妊娠率, 44.8%; 妊娠成功率, 84.6%; 不育配偶的精液常规较治疗前明显好转 | 有益 |
| CROWE [16] | 队列 | 计划妊娠育龄女性 | T: 1 432 C: 8 092 | 过去4周抗生素处方使用 | T vs. C: $FR=0.98$; FR (磺胺类) = 1.39; FR (林可酰胺类) = 1.58; FR (大环内酯类) = 0.70 | 不显著 |
| TOOVEY [17] | 类实验 | 炎症性肠病 | 18 | 柳氮磺吡啶 | 治疗2个月后精子密度和活力降低、异常形态精子升高; 停药2个月后精液质量显著改善 | 有害 |
| O'MORÁIN [18] | 类实验 | 炎症性肠病 | C: 9 T1: 39 T2: 16 | C: 未治疗 T1: 服用柳氮磺吡啶 > 3个月 T2: 停用柳氮磺吡啶 > 3个月 | C: 精子量、活力和形态正常; T1: 精子量、活力降低, 异常形态精子升高; T2: 精子量、活力和形态与C无差异 | 有害 |
| BOURSI [19] | 病例对照 | 患/未患前列腺癌 | T: 27 212 C: 105 940 | 过去1年抗生素疗程数 | T vs. C: OR (青霉素使用 > 5个疗程) = 1.2; 青霉素类、喹诺酮类、磺胺类和四环素类抗生素使用与前列腺癌风险小幅增加有关 | 有害 |

表 1 (续) Table 1 (continued)

| 第一作者 | 研究类型 | 研究对象 基线情况 | 样本量 | 抗生素暴露 | 生育力结局 | 作用方向 |
|-------------------------|------------|---------------------------------------|-----------------------|--|---|------|
| TAMIM ^[20] | 病例对照 | 患/未患 前列腺癌 | T: 4 052 C: 16 208 | 过去15年抗生素处方使用(青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、四环素类、磺胺类) | RR (青霉素使用的四分位数) =1.38、1.85、1.91 和 1.82; 抗生素使用(每个种类的处方数量)与前列腺癌风险存在剂量依赖关联 | 有害 |
| 钟恺欣 ^[21] | 类实验 | 支原体 感染 | 445 | 口服多西环素/多西环素+阿奇霉素 | 精子浓度降低、不动精子百分率升高、前向运动精子百分率降低 ($P < 0.01$) | 有害 |
| 唐许 ^[22] | 随机对照 试验 | 梅毒 | T1: 41 T2: 49 | T1: 多西环素 T2: 多西环素+苄星青霉素 | T1、T2两组勃起功能障碍、性欲冷淡及射精障碍患者数量降低; T2 vs. T1: 性功能正常者, 81.63% vs. 63.41% | 有益 |
| 姜卫国 ^[23] | 随机对照 试验 | 前列腺炎、 性功能障碍 | T1: 32 T2: 33 | T1: 左氧氟沙星片 T2: 左氧氟沙星片+西地那非 | T2 vs. T1: 性功能障碍治疗总有效率, 81.82% vs. 68.75% | 有益 |
| 张建国 ^[24] | 随机对照 试验 | 慢性前列腺炎 (非细菌性) | C: 43 T: 43 | C: 吡喹酮、前列安栓或前列通瘀 T: 加用氧氟沙星/环丙沙星/左氧氟沙星+利福平+克拉霉素/米诺环素 | 精子活动率、前向运动精子百分率、正常形态精子改善程度: $T > C$ ($P < 0.05$) | 有益 |
| AHMADI ^[25] | 类实验 | 不育症、沙眼 衣原体感染 | 7 | 口服多西环素 | 精子浓度、精子活力、精子形态均显著改善 | 有益 |
| AHMADI ^[26] | 类实验 | 不育症、 生殖支原体 感染 | 16 | 口服阿奇霉素 (患者及其配偶) | 精子浓度、精子活力和精子形态均显著改善; 43.8%患者配偶成功妊娠 | 有益 |
| AHMADI ^[27] | 类实验 | 不育症、 人型支原体感染 | 24 | 口服多西环素 | 精子浓度、活力和形态均显著改善 | 有益 |
| 胡雷 ^[28] | 类实验 | 不育症、 白细胞精子症 | C: 48 T: 59 | C: 抗氧化剂 T: 抗氧化剂+阿奇霉素/多西环素 | 精液pH值、精子活力、前向运动精子率、正常精子率均显著升高, $T > C$ | 有益 |
| ZHANG ^[29] | 类实验 | 不育症、白细 胞精子症(解 脲支原体感染) | 70 | 口服多西环素 | 精子浓度、前向运动精子率、精子总活力、正常形态精子均升高 | 有益 |
| 刘伟刚 ^[30] | 类实验 | 附睾炎 | 65 | 口服左氧氟沙星 | A级精子百分比、精子活动率、精子密度、A+B级精子百分比均升高 | 有益 |
| 刘鹏 ^[31] | 类实验 | 不育症、解脲 支原体感染 | 46 | 选择敏感抗生素 | 精子浓度、精子存活率升高 | 有益 |
| PAJOVIC ^[32] | 类实验 | 不育症、白细 胞精子症(沙 眼衣原体、解 脲支原体感染) | 60 | 沙眼衣原体感染: 阿奇霉素 解脲支原体感染: 甲硝唑+红霉素 | 精子pH值降低, 射精量升高; 治疗30 d后精子浓度、前向运动精子率升高 | 有益 |
| 钱余 ^[33] | 类实验 | 慢性前列腺炎 | 286 | 选择敏感抗生素 | 精子存活率、精子活力和正常形态精子升高 | 有益 |
| HAMADA ^[34] | 类实验 | 不育症、白细 胞精子症 | C: 27 T: 34 | C: 未服用抗生素 T: 口服多西环素 | T vs. C: 精液参数差异无统计学意义; 自然妊娠率, 47% vs. 20% | 有益 |
| MAGRI ^[35] | 类实验 | 慢性细菌性前 列腺炎 | T1: 97 T2: 170 | T1: 口服环丙沙星750 mg+阿奇霉素 T2: 口服环丙沙星500 mg+阿奇霉素 | 血清前列腺特异性抗原显著减少; 射精痛、血精和早泄显著改善 | 有益 |
| 郑汝强 ^[36] | 类实验 | 慢性细菌性前 列腺炎 | 32 | 选择敏感抗生素 | 精子密度、精子活率、A级精子百分比均显著增加 | 有益 |

注: T表示试验组/暴露组/病例组; C表示对照组/非暴露组; RR表示生育力比。

意义。

抗生素暴露对生育力的双重影响可能与以下机制有关: 一方面, 抗生素具有抑制细菌细胞壁合成、影响核酸的转录和复制等特性^[37], 治疗生殖系统感染或炎症时, 可提高子宫内膜容受性或精液质量, 改善自然受孕或辅助生殖结局; 另一方面, 短期高

剂量(用作其他适应证时)或长期低剂量(经食物链和饮用水等)抗生素暴露可能破坏生殖道微生物群、诱导线粒体功能障碍并引起氧化应激^[38], 从而影响生育力。

支持抗生素有利于生育力的研究大多是以某种生殖系统感染患者为研究对象的临床研究。通过观察不

同治疗组（或治疗前后）的妊娠率、分娩率或精子质量参数之间的差异，得出某些临床用抗生素（如多西环素）可以促进生育力的结论。但这些研究存在研究对象代表性不足（样本量少且有选择偏倚），治疗措施无法做到随机和盲法等局限性。同时，多项临床研究发现抗生素（西罗莫司/柳氮磺吡啶）用于治疗其他系统疾病时会导致生殖系统的不良反应^[7, 18]。基于大样本普通人群的观察性研究提示磺胺类、大环内酯类和四环素类抗生素暴露也会增加不孕症或前列腺癌风险^[16, 19]。但观察性研究主要采用问卷调查^[16]或病案摘录法获取抗生素暴露信息^[8, 19-20]，存在回忆偏倚且无法代表真实剂量。1项研究虽然检测了尿液样本中的抗生素水平^[3]，但由于一些抗生素代谢较快，单个时点的检测数据无法反映长期暴露水平。此外，多数研究未收集抗生素适应证信息，无法判断观察到的关联是否源于潜在感染^[16]。某些抗生素（如磺胺类）对生育力的影响，各研究间结论并不一致^[8, 16]。

抗生素对人类生育力的影响可能因其活性成分、剂量和适应证存在差异，表现为有益或有害的双重影响。虽然认为有益的研究数量多于认为有害的研究，但研究设计局限性明显。抗生素滥用导致的抗生素抵抗及抗性基因对人类生育力的损害作用不容忽视。未来研究应以大样本一般人群为研究对象，精确评估抗生素暴露情况，为预防人类生育力下降提供参考。

参考文献

- [1] ZHOU Z, ZHENG D, WU H, et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study [J]. BJOG, 2018, 125 (4): 432-441.
- [2] BAUD A, HILLION K H, PLAINVERT C, et al. Microbial diversity in the vaginal microbiota and its link to pregnancy outcomes [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 9061-9072.
- [3] SHAO S S, PAN W J, WANG B L, et al. Association between antibiotic exposure and the risk of infertility in women of childbearing age: a case-control study [J/OL]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 249 [2024-05-16]. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114414>.
- [4] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4 (3): 183-185.
- [5] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25 (9): 603-605.
- [6] 曾宪涛, 庄丽萍, 杨宗国, 等. Meta分析系列之七: 非随机实验性研究、诊断性试验及动物实验的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4 (6): 496-499.
- [7] BRAUN M, YOUNG J, REINER C S, et al. Ovarian toxicity from sirolimus [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (11): 1062-1064.
- [8] MIKKELSEN E M, ULRICHSEN S P, JOHANNESSEN B R, et al. Preconception use of antibiotics and fecundability: a Danish prospective cohort study [J]. Fertil Steril, 2023, 120 (3 Pt 2): 650-659.
- [9] SCHAUMBURG I, OLSEN J. Time to pregnancy among Danish pharmacy assistants [J]. Scand J Work Environ Health, 1989, 15 (3): 222-226.
- [10] 罗琼秀, 袁金兰, 杨岚. 多西环素联合甲硝唑对慢性子宫内膜炎合并不孕患者氧化应激指标和免疫功能的影响 [J]. 当代医学, 2023, 29 (16): 59-62.
- [11] 孙擎擎, 曹义娟, 顾娟, 等. 左氧氟沙星联合宫腔灌注甲硝唑治疗不孕症伴慢性子宫内膜炎患者的临床效果 [J]. 中国综合临床, 2023, 39 (3): 228-232.
- [12] 李霞, 依力米努尔·阿布拉, 宁冰雪, 等. 不同治疗方式对合并慢性子宫内膜炎的反反复复种植失败患者妊娠结局的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45 (9): 992-997.
- [13] 郑圣霞, 胡美红, 栾红兵, 等. 宫腔灌注治疗慢性子宫内膜炎对反反复复种植失败患者妊娠结局的影响 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (15): 2434-2437.
- [14] 陈泽城, 吴红梅. 孕期解脲支原体感染状况及妊娠预后分析 [J]. 承德医学院学报, 2017, 34 (5): 373-375.
- [15] 任平, 章晓梅, 马艳萍, 等. 沙眼衣原体、支原体感染的不孕症抗生素治疗后临床观察 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3 (1): 16-18.
- [16] CROWE H M, WESSELINK A K, WISE L A, et al. Antibiotics and fecundability among female pregnancy planners: a prospective cohort study [J]. Hum Reprod, 2021, 36 (10): 2761-2768.
- [17] TOOVEY S, HUDSON E, HENDRY W F, et al. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism [J]. Gut, 1981, 22 (6): 445-451.
- [18] O'MORÁIN C, SMETHURST P, DORE C J, et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat [J]. Gut, 1984, 25 (10): 1078-1084.
- [19] BOURSIS B, MAMTANI R, HAYNES K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation: another step in understanding the role of the human microbiota? [J]. Eur J Cancer, 2015, 51 (17): 2655-2664.
- [20] TAMIM H M, HAJEER A H, BOIVIN J F, et al. Association between antibiotic use and risk of prostate cancer [J]. Int J Cancer, 2010, 127 (4): 952-960.
- [21] 钟恺欣, 张欣宗, 叶桂芳, 等. 捐精志愿者支原体感染后用药对精液质量的影响 [J]. 广东医学, 2021, 42 (8): 888-891.
- [22] 唐许, 龚成, 刘慧. 卞星青霉素联合多西环素治疗对男性早期梅毒患者皮损、免疫功能及性功能的影响 [J]. 中国性科学, 2019, 28 (8): 136-139.
- [23] 姜卫国, 周兵. 西地那非治疗前列腺相关的性功能障碍患者 65 例效果评价 [J]. 中国医药指南, 2012, 10 (11): 152-153.
- [24] 张建国, 王艳丽, 周四维. 慢性非细菌性前列腺炎患者精液质量改变和抗生素治疗效果 [J]. 中华男科学杂志, 2004, 10 (8): 598-600.

- 928-935.
- [12] 张干深, 罗丽莎, 崔芳芳, 等. 1990年与2015年中国心血管病危险因素疾病负担分析 [J]. 中国卫生统计, 2018, 35 (3): 375-379.
- [13] 彭琴, 李海玲, 王媛, 等. 1990—2016年中国人群脑血管疾病负担变化趋势 [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40 (4): 400-405.
- [14] 王璐, 陈海, 钱云, 等. 无锡市2008—2018年主要慢性病过早死亡对期望寿命的影响 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42 (2): 291-296.
- [15] MAGLIANO D J, SACRE J W, HARDING J L, et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus: implications for morbidity and mortality [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16 (6): 321-331.
- [16] 张铁威, 张艳, 刘冰, 等. 2013—2021年杭州市糖尿病死亡及疾病负担分析 [J]. 预防医学, 2023, 35 (9): 752-756.
- [17] 吴洁, 杨华凤, 戚圣香, 等. 成年男性吸烟和身体活动不足与高血压、糖尿病和血脂异常的关联研究 [J]. 中华健康管理学杂志, 2021, 15 (2): 138-143.
- [18] WANG L M, PENG W, ZHAO Z P, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018 [J]. JAMA, 2021, 326 (24): 2498-2506.
- [19] LI Y Z, TENG D, SHI X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J/OL]. BMJ, 2020 [2024-06-17]. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.
- [20] LIU M, LIU S W, WANG L J, et al. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from 1990 to 2016: findings from the 1990 to 2016, Global Burden of Disease Study [J]. Diabetes Metab, 2019, 45 (3): 286-293.
- 收稿日期: 2024-03-25 修回日期: 2024-06-17 本文编辑: 徐亚慧

(上接第692页)

- [25] AHMADI M H, MIRSALEHIAN A, SADIGHI G M, et al. Association of asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infection with male infertility and the effect of antibiotic therapy in improvement of semen quality in infected infertile men [J/OL]. Andrologia, 2018, 50 (4) [2024-05-16]. <https://doi.org/10.1111/and.12944>.
- [26] AHMADI M H, MIRSALEHIAN A, GILANI M, et al. Improvement of semen parameters after antibiotic therapy in asymptomatic infertile men infected with *Mycoplasma genitalium* [J]. Infection, 2018, 46 (1): 31-38.
- [27] AHMADI M H, MIRSALEHIAN A, SADIGHI G M, et al. Asymptomatic infection with *Mycoplasma hominis* negatively affects semen parameters and leads to male infertility as confirmed by improved semen parameters after antibiotic treatment [J]. Urology, 2017, 100: 97-102.
- [28] 胡雷, 王俊豪, 巢杏慧, 等. 短期口服抗生素对伴白细胞精子症畸形精子不育患者的治疗效果 [J]. 中国性科学, 2022, 31 (4): 14-18.
- [29] ZHANG Q F, ZHANG Y J, WANG S, et al. The effect of screening and treatment of *Ureaplasma urealyticum* infection on semen parameters in asymptomatic leukocytospermia: a case-control study [J]. BMC Urol, 2020, 20 (1): 165-172.
- [30] 刘伟刚, 白杰, 张保, 等. 联合应用消痈散结汤与盐酸左氧氟沙星注射液治疗附睾炎患者效果及对精浆中性 α -葡萄糖苷酶和精液质量的影响 [J]. 中国性科学, 2019, 28 (6): 9-13.
- [31] 刘鹏, 孙建明, 练锋, 等. 解脲脲原体感染男性不育症患者精液质量分析 [J]. 临床检验杂志, 2015, 33 (4): 277-278.
- [32] PAJOVIC B, RADOJEVIC N, VUKOVIC M, et al. Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic *Chlamydia*- and *Ureaplasma*-related pyospermia [J]. Andrologia, 2013, 45 (4): 266-271.
- [33] 钱余, 江河, 姜洋. 慢性前列腺炎患者治疗前后精液参数改变 [J]. 吉林医学, 2013, 34 (8): 1426-1428.
- [34] HAMADA A, AGARWAL A, SHARMA R, et al. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients [J]. Urology, 2011, 78: 1320-1325.
- [35] MAGRI V, MONTANARI E, SKERK V, et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction [J]. Asian J Androl, 2011, 13 (6): 819-827.
- [36] 郑汝强, 王新生, 王沛涛. 高压氧配合抗生素治疗慢性细菌性前列腺炎不育的临床观察 [J]. 中国男科学杂志, 2006, 12 (11): 25-28.
- [37] VAZQUEZ-LASLOP N, MANKIN A S. How macrolide antibiotics work [J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43 (9): 668-684.
- [38] MILLER M, SINGER M. Do antibiotics cause mitochondrial and immune cell dysfunction? A literature review [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77 (5): 1218-1227.
- 收稿日期: 2024-03-18 修回日期: 2024-05-16 本文编辑: 徐文璐