

COVID-19 对人类生育力影响及作用机制的研究进展

张广新¹, 史逸凡¹, 高明霞^{2*}

基金项目: 兰州大学创新创业行动计划项目(项目编号: 20230060153)

作者单位: 730000 甘肃 兰州, 1. 兰州大学第一临床医学院; 2. 兰州大学第一医院生殖医学中心

作者简介: 张广新, 兰州大学第一临床医学院本科在读, 主要研究方向为女性生殖内分泌疾病

* 通信作者, E-mail: gaomx05@163.com

【关键词】 生殖; COVID-19; 生育力

【中图分类号】R 339.2; R 373.1 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2024)05-022-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.05.04

COVID-19 是一种由 2019 新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病, 传播力极强, 主要经呼吸道飞沫传播和密切接触传播。起病初期主要表现为干咳、发热、乏力, 严重者出现呼吸困难。随着研究进展, 人们发现 SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 主要攻击广泛表达血管紧张素转化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体的器官, 如心脏、肾脏、肝脏、生殖器官等。SARS-CoV-2 是否会对生殖器官造成损害从而影响人类的生育能力, 引起了生殖医学界的广泛关注。本文从 SARS-CoV-2 影响人类生殖系统的潜在机制, 对男、女性生殖系统的影响, 以及对辅助生殖技术助孕过程的影响等方面进行综述, 为生殖医生制定助孕策略提供一定依据。

1 SARS-CoV-2 对生殖系统感染机制概述

SARS-CoV-2 主要编码 4 种蛋白, 即尖峰蛋白(又称 S 蛋白)、膜蛋白、包膜蛋白和核衣壳蛋白, 进入细胞需通过表面的 S 蛋白识别胞膜上表达的 ACE2 并与之结合, 再通过跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2) 水解 S 蛋白使病毒包膜与细胞膜融合, 病毒遗传物质随之进入靶细胞整合在靶细胞的基因组上, 通过靶细胞对整合后的基因进行复制而达到病毒繁殖的目的^[1]。宿主细胞上的单链 RNA 感应 Toll 样受体可识别 SARS-CoV-2 并诱导产生大量促炎因子促使局部免疫细胞的聚集, 然而 SARS-CoV-2 编码的其他蛋白可促使病毒逃避免疫识别与杀伤, 由于 SARS-CoV-2 可逃避免疫杀伤而存活并可不断促使免疫细胞及炎症因子的聚集, SARS-CoV-2 可导致十分严重的临床症状^[2]。

ACE2 在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中发挥重要作用, 主要是将血管紧张素 II 分解为血管紧张素(1-7), 发挥血管扩张、抗炎和抗纤维化的作用^[3]。SARS-CoV-2 还可诱导 ACE2 的表达下调, 阻碍局部血管紧张素 II 的清除, 导致局部血管收缩缺氧加剧, 炎症损害加重, 这可能是感染新冠病毒的孕期女性最终发生早产流产等的原因之一。另一方面, 下调 ACE2 可能会限制病毒进入细胞, 这可能是一些临床症状具有自限性的原因^[4]。在基因表达谱中, ACE2 基因在睾丸中的精原细胞、睾丸间质细胞、生精小管上皮细胞中高表达, 因此 SARS-CoV-2 主要通过以上细胞对男性生殖产生损害。在 ACE2 与 TMPRSS2 表达较低的细胞上, 高度表达的 CD147 及跨膜丝氨酸蛋白酶 4 等蛋白酶可分别代替 ACE2 与 TMPRSS2 发挥与 S 蛋白结合和水解的作用, 这可能是 SARS-CoV-2 入侵子宫内膜上皮细胞的一种新途径^[5]。

此外, 近期研究表明神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP1)可通过协助对 S 蛋白的水解增强病毒感染能力^[6], 而细胞上的淋巴细胞抗原 6 复合位点 E (lymphocyte antigen 6 complex, locus E, LY6E)可干扰病毒 S 蛋白介导的融合过程, 保护细胞不受感染^[7]。探究人生殖细胞上 NRP1 与 LY6E 的表达水平似乎可以为 SARS-CoV-2 能否对人生殖系统造成影响提供理论依据。

不仅如此, SARS-CoV-2 可通过各种机制造成患者生殖内分泌的紊乱, 直接因素包括 SARS-CoV-2 可直接导致患者垂体或下丘脑发生病理性改变^[8], 发热状态下, SARS-CoV-2 能够越过血脑屏障引起性激素水平下降^[9]; 间接因素包括 SARS-CoV-2 导致患者体内免疫环

境失衡,从而引起内分泌紊乱;疫情影响下患者较大的精神压力会激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,肾上腺来源的甾体激素负反馈抑制了促性腺激素释放激素的释放,可使下丘脑-垂体-性腺轴失衡^[9]。SARS-CoV-2 感染所引起的内分泌紊乱可导致女性患者月经周期失调,还可致女性卵巢功能、男性睾丸功能下降,从而影响生殖细胞的质量。

2 COVID-19 对女性生殖系统的影响

2.1 对女性生殖管道的影响

Boudry 等^[10]在新冠女性患者的子宫内膜上皮细胞中没有发现 SARS-CoV-2 RNA, Demirel 等^[11]研究对少数新冠患者进行子宫内膜活检也并未发现异常。因此子宫内膜上皮细胞受到 SARS-CoV-2 感染的概率似乎很小。虽然女性阴道上皮、输卵管上皮表达 ACE2 和 TMPRSS2^[12],有少量研究在新冠患者阴道样本中发现存在少量病毒^[13],但多数研究^[14-16]在新冠女性患者阴道和宫颈分泌物、宫颈角质细胞、输卵管上皮中没有发现 SARS-CoV-2。另外,子宫内膜上皮细胞 ACE2 受体表达量低、ACE2 与 TMPRSS2 共表达有限,研究报道子宫内膜上皮细胞 RNA 测序显示 ACE2 受体与蛋白酶 TMPRSS2 呈低水平表达, TMPRSS4、组织蛋白酶 (recombinant cathepsin L, CTSL)、组织蛋白酶 B (recombinant cathepsin B, CTSB)、成对碱性氨基酸裂解酶 (paired basic amino acid cleaving enzyme)、黏病毒耐药蛋白 1 (recombinant myxovirus resistance 1, MX1)、CD147 和 NRP1 等基因在整个月经周期中高表达^[7]。因此, SARS-CoV-2 可能会通过 CD147 介导的途径入侵女性子宫内膜,从而对子宫内膜容受性造成影响,而 LY6E 主要在子宫内膜基质细胞上高度表达,提示可一定程度限制 SARS-CoV-2 的感染。但这一机制并未受到一致认可。

综上,研究提示 SARS-CoV-2 对阴道、宫颈上皮细胞攻击性并不强,因此推测 COVID-19 通过性传播的风险可能较低。

2.2 对月经周期的影响

SARS-CoV-2 感染引起的月经周期失调与其造成女性内分泌紊乱有密切联系。但目前关于 SARS-CoV-2 导致下丘脑-垂体-性腺轴紊乱的机制研究依旧不足,多数研究仅对新冠感染女性的生殖系统症状进行了描述。女性新冠其的内分泌紊乱易导致其子宫内膜功能性脱落异常,表现为月经失调、月经期间腹痛加剧、出现背痛、经血增多和经前综合征加重等^[17]。Li 等^[18]对 177 例中国女性新冠患者的回顾性研究发现,反复住院、症状严重的患者,其月经周期更长;但在为期三个月的随访中发现大多数患者逐渐恢复了正常的月经周期。因此,根据目前的研究,COVID-19 对女性月经量及周期的影响可能是短期的。

2.3 对卵巢的影响

卵巢储备功能的评价主要通过抗苗勒氏管激素

(anti-Müllerian hormone, AMH) 水平、基础窦卵泡数 (antral follicle counting, AFC) 和卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 水平等指标。有学者通过对照研究观察了 65 例进行体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 的 COVID-19 女性患者的 FSH、AMH 水平和卵巢中的 AFC 并未发现异常^[19]。然而,也有少数研究发现 COVID-19 女性的 AMH 水平较低、FSH 水平升高,提示其卵巢储备功能下降^[20]。Rajput 等^[21]研究发现 SARS-CoV-2 检测阳性的女性其目标卵泡数、获卵数、M II 卵数并未受影响,其成熟卵母细胞中也未检测到 SARS-CoV-2,仅在卵泡膜细胞上有较少的 BSG 和 CTSL mRNA 的共表达。但有研究发现在与 SARS-CoV-2 共培养之后的颗粒细胞、卵丘细胞易受 SARS-CoV-2 的感染^[22]。也有研究报道卵巢上皮与髓质细胞、卵母细胞膜上共表达 ACE2 和 TMPRSS2^[23];感染新冠的女性卵泡微环境发生改变,其中血管内皮生长因子水平降低可影响卵巢血管生成及营养供应^[24],同时, SARS-CoV-2 可致卵巢发生免疫炎症失衡,导致卵泡液炎症因子表达异常^[25]。此外,还与女性体内生殖内分泌紊乱有关,紊乱的生殖内分泌可造成患者性激素水平下降,影响患者卵巢功能。以上研究^[23-25]均提示, COVID-19 对女性卵巢储备功能的影响仍存在争议, SARS-CoV-2 可使卵母细胞发育环境异常,可能导致卵巢中的卵子质量下降、数量减少。

2.4 对妊娠结局的影响

研究发现处于囊胚期晚期的胚胎可共表达 ACE2 与 TMPRSS2,提示病毒有入侵胚胎的可能性,不排除这也是造成早产的原因之一^[26]。由此推测在孕母新冠感染严重的情况下, SARS-CoV-2 可能通过越过母胎屏障影响胎儿,从而导致流产、早产等不良妊娠结局。但是否会因为母胎垂直传播造成孕期 SARS-CoV-2 感染者早产率升高的研究结论并不一致^[27-28]。Khalil 等^[28]总结了 2 567 例 SARS-CoV-2 感染孕妇的妊娠结局,发现早产是这些患者最常见的产科并发症,其中约 1.5% 的新生儿检测出 SARS-CoV-2 mRNA 阳性。Chen 等^[29]一项队列研究发现,有 5% 的新生儿在出生后 12 小时内 SARS-CoV-2 mRNA 阳性,同时在 SARS-CoV-2 感染者分娩的胎盘中检测到 SARS-CoV-2 mRNA 表达,因此,不能排除 SARS-CoV-2 母胎垂直传播的可能性。目前的研究提示, SARS-CoV-2 可能造成胎盘的严重感染并通过垂直传播感染胎儿,导致孕妇早产、流产和死胎等不良妊娠结局发生率增加。

3 COVID-19 对男性生殖系统的影响

3.1 睾丸

尸体解剖发现 COVID-19 患者尸体睾丸组织细胞中存在 SARS-CoV-2,并有睾丸组织损伤^[30-31]。这可能与睾丸支持细胞、间质细胞与精原细胞表达高水平 ACE2 与 TMPRSS2 有关。Yang 等^[32]对 12 例 COVID-19 患者的研究发现其睾丸组织中存在炎症细胞浸润、睾丸间质

细胞、生精小管等发生损害,这提示 SARS-CoV-2 感染后造成睾丸组织产生炎症环境是睾丸组织受损的一种机制。同时,睾丸激素水平与 SARS-CoV-2 感染具有相关性。在对前列腺癌患者进行雄激素去势治疗后发现其感染 SARS-CoV-2 的概率明显降低^[33],可能与雄激素可上调 ACE2 和 TMPRSS2 的表达^[34]及免疫抑制作用^[35]有关,提示雄激素可提高 COVID-19 的易感性并加重感染后症状。男女性激素水平的差异可能是导致 COVID-19 感染症状存在性别差异的重要原因。不论正在感染 SARS-CoV-2 还是康复后的男性,雄激素水平均显著下降,但康复者的雄激素与感染期间相比有所恢复^[36]。在 152 例 COVID-19 患者的队列研究中发现雄激素水平与患者体内炎症细胞、炎症因子水平呈负相关^[37],而雄激素处于低水平的 COVID-19 患者往往住院时长超过两周,呈较高的 ICU 转入率和死亡率^[38-39]。因此,睾丸激素水平可作为临床预测新冠感染严重程度及结局预后的重要指标之一,但仍需更多研究证实二者之间的具体关联。

3.2 精液质量

在 COVID-19 感染期间睾丸组织受到损伤后会对精子生成、精液质量造成不利影响^[40]。其中,精液质量下降主要表现为精子活力降低、精液浓度下降和精子 DNA 碎片化^[41]。在 20 例仅存在轻度症状不需住院的中度 COVID-19 感染者的精液分析中发现,其精液质量显著下降,但之后的三个月内逐渐恢复正常^[42],这表明感染新冠肺炎后精液质量仅存在暂时下降,但在无症状感染的患者中却并未发现精液质量有任何异常^[43]。Ali 等^[44]研究提示症状越严重的 COVID-19 患者精液浓度越低,精子畸形程度越高。此外,仅在反复住院、ICU 转入、症状严重的重度感染患者的精液中检测到 SARS-CoV-2^[45]。根据目前研究,我们认为,COVID-19 对男性精液存在短期影响,且影响程度与感染症状相关,随着康复时间超过 3 月,精液质量可逐渐恢复。

4 COVID-19 对辅助生殖技术的影响

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)指采用医疗辅助手段使不育夫妇妊娠的技术,包括人工授精(artificial insemination, AI)、体外受精(in vitro fertilization, IVF)与胚胎移植(embryo transfer, ET)及其衍生技术两大类。由于 SARS-CoV-2 对人类生殖系统存在影响,在新冠大流行期间多数国家暂停对不孕夫妇的 ART 治疗。目前关于 COVID-19 对 ART 影响的研究结论尚存在争议^[46-49]。Aizer 等^[46]对比康复后、感染 SARS-CoV-2、新冠流行前人群的妊娠率与胚胎种植率发现 COVID-19 对 ART 周期的妊娠率、流产率和胚胎种植率无明显影响。胚胎学指标方面, Bentov 等^[47]对接种过 COVID-19 疫苗后又感染新冠的 9 例女性、新冠康复后的 9 例女性以及未接种疫苗且未感染新冠的 14 例女性进行了研究,发现这 3 组女性 IVF 周期的预期卵泡数、

获卵数、M II 卵数无明显差异,且 3 组卵泡液中硫酸乙酰肝素蛋白多糖 2 (heparan sulfate proteoglycan 2, HSPG2) 的表达也无差异,提示新冠感染可能并不影响 IVF 患者的胚胎学指标,但该研究样本量小,结论尚有待大样本研究进一步明确。Orvieto 等^[48]评估了 9 例行 IVF 的女性患者感染 SARS-CoV-2 前与康复后的指标,结果发现除优质胚胎率有所降低外,在获卵数、M II 卵数、受精率、注射 hCG 日的血清雌二醇、孕酮水平等均未受到影响。另一项研究支持以上观点并提出在 SARS-CoV-2 感染 180 天后可能会对卵母细胞数量带来长期负面影响,该研究还指出,在感染后 60 天内进行冻胚移植的女性,其妊娠率下降^[49]。此外, SARS-CoV-2 造成男性精液质量下降,同样也会影响 IVF 的胚胎质量。因此,一些学者建议在新冠肺炎康复至少 3 个月后再进行 ART 治疗,以便患者生殖功能恢复,但目前尚无大样本研究支持。

5 总结与展望

本文总结了 COVID-19 对人类生育力的影响并且探讨了可能的作用机制。SARS-CoV-2 损伤人类生殖系统最主要的机制为病毒通过与 ACE2 受体结合,并在蛋白酶 TMPRSS2 水解作用下入侵生殖细胞产生损伤。在女性子宫内膜中还可以通过替代受体 CD147 和蛋白酶 TMPRSS4 介导产生损伤。COVID-19 对女性生殖系统的影响主要表现在月经失调、早产率增加;对男性主要影响精液质量且可引起睾丸组织炎症。此外, SARS-CoV-2 引起体内的炎症与氧化应激反应可造成人类生殖细胞损伤、下丘脑-垂体-性腺轴失衡、生殖内分泌紊乱等,最终造成人类生育力下降。但目前仍缺少关于 COVID-19 影响女性生殖、生育方面高质量大样本的相关研究,尤其在关于 COVID-19 是否会造成女性子宫内膜容受性下降、卵巢组织与卵母细胞损伤等方面,需要进一步明确,对于 SARS-CoV-2 导致下丘脑-垂体-性腺轴失衡的机制也尚未明确,均有待未来研究进一步阐明。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion [J]. *Nature*, 2020, 588:327-330.
- [2] Xia H, Cao Z, Xie X, et al. Evasion of type I interferon by SARS-CoV-2 [J]. *Cell Rep*, 2020, 33:108234.
- [3] Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease [J]. *J Pathol*, 2007, 212: 1-11.
- [4] Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) [J]. *The Journal of Pathology*, 2020, 251(3): 228-248.
- [5] Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of Azithromycin and stem cell engagement [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 434-440.

- [6] Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity [J]. *Science*, 2020, 370(6518):856-860.
- [7] Pfaender S, Mar KB, Michailidis E, et al. LY6E impairs coronavirus fusion and confers immune control of viral disease [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(11):1330-1339.
- [8] Pascual-Goñi E, Fortea J, Martínez-Domeño A, et al. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5): e823.
- [9] Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, et al. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(27): 11324-11329.
- [10] Boudry L, Essahib W, Mateizel I, et al. Undetectable viral RNA in follicular fluid, cumulus cells, and endometrial tissue samples in SARS-CoV-2-positive women [J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(4):771-780.
- [11] Demirel C, Tulek F, Celik HG, et al. Failure to detect viral RNA in follicular fluid aspirates from a SARS-CoV-2-positive woman [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(8):2144-2146.
- [12] Qi J, Zhou Y, Hua J. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(1):284.
- [13] Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study [J]. *BJOG*, 2021, 128(1):97-100.
- [14] Cui P, Chen Z, Wang T, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(1):131-134.
- [15] Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15):813-817.
- [16] Agarwal M, Basumatary S, Bhushan D, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome corona virus 2 in cervico-vaginal secretion of COVID-19-affected female: a prospective observational study from India [J]. *SAGE Open Med*, 2021, 9:20503121211022993.
- [17] Khan SM, Shilen A, Heslin KM, et al. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2): 270-273.
- [18] Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 260-267.
- [19] Wang M, Yang Q, Ren X, et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: a retrospective cohort study [J]. *E Clinical Medicine*, 2021, 38: 101013.
- [20] Ding T, Wang T, Zhang J, et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 635255.
- [21] Rajput SK, Logsdon DM, Kile B, et al. Human eggs, zygotes, and embryos express the receptor angiotensin 1-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 protein necessary for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection [J]. *F S Sci*, 2021, 2(1):33-42.
- [22] Luongo FP, Dragoni F, Boccuto A, et al. SARS-CoV-2 infection of human ovarian cells: a potential negative impact on female fertility [J]. *Cells*, 2022, 11(9):1431.
- [23] Stanley KE, Thomas E, Leaver M, et al. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(1):33-43.
- [24] Herrero Y, Pascuali N, Velázquez C, et al. SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(1): 166295.
- [25] Wu YT, Wu Y, Zhang JY, et al. Preliminary proteomic analysis on the alterations in follicular fluid proteins from women undergoing natural cycles or controlled ovarian hyperstimulation [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(3): 417-427.
- [26] Cheng GP, Guo SM, Zhou LQ. Suggestions on cleavage embryo and blastocyst vitrification/transfer based on expression profile of ACE2 and TMPRSS2 in current COVID-19 pandemic [J]. *Mol Reprod Dev*, 2021, 88(3):211-216.
- [27] Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020, 2(2): 100107.
- [28] Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes [J]. *E Clinical Medicine*, 2020, 25: 100446.
- [29] Chen S, Liao E, Cao D, et al. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9): 1556-1561.
- [30] Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis [J]. *World J Mens Health*, 2021, 39(1): 65-74.
- [31] Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, et al. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19 [J]. *Andrology*, 2022, 10(6): 1047-1056.
- [32] Yang M, Chen S, Huang B, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications [J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(5): 1124-1129.
- [33] Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:1040-1045.
- [34] Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(7):e13168.
- [35] Ghare Naz MS, Banaei M, Dashti S, et al. An overview of sex hormones in relation to SARS-CoV-2 infection [J]. *Future Virol*, 2021, 16:555-564.
- [36] Apaydin T, Sahin B, Dashdamirova S, et al. The association of free testosterone levels with coronavirus disease 2019 [J]. *Andrology*, 2022, 10(6):1038-1046.