

· 国际会议综述 ·

## 2013年欧洲泌尿科学会男性不育指南介绍

王万荣 谭艳\* 谢胜 谢子平 王澍弘

湖北医药学院附属人民医院男科(十堰 442000)

2013年欧洲泌尿科学会(EAU)男性不育指南介绍如下。

### 一、不育症

WHO将不育症定义为夫妻同居有正常的性生活,未避孕超过1年,女方仍未能自然怀孕。在1年内约15%夫妇有不育并寻求治疗。生育第一胎有1/8夫妇不育,生育第二胎有1/6夫妇不育。有生育力的女方可弥补男性生育问题。30%~40%男性不育患者找不到相关不育因素称特发性男性不育症。少精症、弱精症、畸精症常常共存,称少、弱、畸精症(OAT)。男性不育的预后因素有:不育持续时间、原发或继发性不育、精液分析结果以及女方年龄和生育状况。少精子症不育夫妇2年随访累积怀孕率是27%。女方年龄是影响辅助生殖结果最重要的单变量。与25岁女性相比,35岁女性生育力下降到50%,38岁女性下降到25%,40岁以上女性下降到不足5%。

### 二、精液分析

如果精液分析结果按照WHO标准是正常的,检查一次就足够了。如果精液分析结果有异常,则至少检查两次,并进行全面的男科学检查。极度少精子症(精子密度 $<1 \times 10^6/\text{ml}$ )患者的生殖道梗阻及遗传异常发生率升高。

### 三、睾丸功能不全(Testicular deficiency)(原发性生精障碍,Primary Spermatogenic Failure)

睾丸功能不全是指除外下丘脑-垂体疾病和生殖道梗阻引起的原发性生精障碍,是导致男性生育力下降的最常见形式。临床上可见的睾丸功能不全是严重OAT或非梗阻性无精子症(NOA)。睾丸功能不全常规检查包括精液分析和性激素测定。睾丸功能不全患者通常伴高促性腺激素性腺功能减退症,滤泡刺激激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平升高,睾酮有时降低。40%原发性精子发生障碍患者的FSH正常。一般来说,FSH的水平和精原细胞数量有关:当精原细胞缺乏或显著减少时,FSH值常常升高;当精原细胞数正常,但精母细胞及精子细胞成熟停止时,FSH值在正常范围。精子

发生受损经常和FSH浓度升高相关。对于个体患者来说,FSH水平不能准确地预测精子发生状态。大约50%NOA患者能找到精子并用来做卵泡浆内单精子注射(ICSI)。精子发生或许是局灶性的,推荐进行多处睾丸活检取样。为了增加NOA患者精子提取阳性率,应使用睾丸精子抽吸术(TESE)(单处、多处或显微手术),而不是经皮附睾精子抽吸术(PESA)。FSH、抑制素B和睾丸体积等与成功获得精子之间没有相关性。抑制素B对正常精子发生可能有一个较高的预测价值。与传统TESE相比,显微TESE能够增加精子提取率,切开睾丸以后,用显微剪或镊子切除增大的小管。与显微TESE比较,PESA抽吸率较低,不能发现原位癌和睾丸恶性肿瘤。与TESE相比,PESA也能造成更多的小管和血管损伤。与使用射出精液中的精子和梗阻性无精子症(OA)精子相比,NOA患者抽吸精子做ICSI结果较差。NOA子代出生率比OA更低(19%:28%),NOA流产率较OA明显高(11.5%:2.5%)。睾丸活检发现精子时,30%~50%NOA夫妇能够怀孕并生下孩子。OA患者用睾丸精子和附睾精子做ICSI无明显差异。用新鲜精子和冷冻-解冻精子做ICSI也没有明显差异。

### 四、不育的遗传疾病

男性不育患者染色体异常发生率是5.8%,其中性染色体异常占4.2%,常染色体异常占1.5%。无精子症、少精子症(精子密度 $<10 \times 10^6/\text{ml}$ )要做核型分析。如果有反复自然流产、畸形和精神发育迟滞的家族史时,不管精子密度如何,均要做核型分析。使用多色的荧光原位杂交(FISH)能够检测精子染色体正常核型及异常。精子FISH分析仍是一种研究性检查。Yq微缺失临床意义如下:精子正常男性没有发现缺失。无精子症中Y缺失频率最高(8%~12%),其次是少精子症(3%~7%)。精子密度 $>5 \times 10^6/\text{ml}$ 时,缺失极其罕见(大约0.7%)。AZFc缺失最常见(65%~70%),其次是AZFb、AZFb+c或AZFa+b+c区域(25%~30%)。AZFa区域缺失少见(5%)。AZFa区域完全缺失和

\*通讯作者, E-mail: coolingtan@yahoo.com.cn

严重睾丸表型（唯支持细胞综合征）相关，AZFb区域完全缺失和精子发生停滞相关。AZFc区域完全缺失可导致从无精子症到少精子症的可变表型。AZF缺失的筛选指征以精子数为基础，包括无精子症和严重少精子症（精子密度 $< 5 \times 10^6/\text{mL}$ ）。大约4%少精子症患者有AZFc区域的gr/gr缺失。在下一代，AZFc部分缺失（gr/gr、b2/b3）可诱发AZFc完全缺失。FSH正常的OA患者由于精子发生是正常的，所以做ICSI不必进行微缺失检测。如果发现AZFa或AZFb完全缺失时，不必做显微睾丸取精（micro-TESE）。精子发生严重受损（精子密度 $< 5 \times 10^6/\text{ml}$ ）者，为了诊断和预后目的，建议Yq缺失检测。囊性纤维化（Cystic fibrosis, CF）是致死性常染色体隐性遗传疾病。囊性纤维化（Cystic fibrosis, CF）是白种人最常见的遗传疾病。先天性双侧输精管缺如（CBAVD）和CF跨膜传导调节蛋白基因（CFTR）突变有关。输精管缺如容易漏诊，对所有无精子症患者都应当仔细检查，以排除CBAVD，尤其是那些精液体积 $< 1.5 \text{ ml}$ 、pH小于7.0患者。单侧输精管缺如常和同侧肾脏缺如相关。单侧或双侧输精管缺如患者要做腹部超声，可发现肾异常。ICSI婴儿新形成性染色体异常症的风险较高（和自然受孕相比，大约增加3倍）。辅助生殖技术治疗和心血管、肌肉骨骼、泌尿生殖、胃肠道缺陷以及脑瘫风险增加相关。少精子症患者精子DNA损伤增加。DNA损伤增加和自然受孕机会减少以及早期流产相关。

### 五、梗阻性无精子症（OA）

OA是指由于双侧精道（seminal ducts）梗阻，精液及射精后尿液中没有精子和生精细胞。OA没有非梗阻性无精子症（NOA）常见，无精子症中OA发生率是15%~20%。附睾梗阻或分离是OA最常见原因，占FSH小于正常值上限2倍的无精子症患者30%~67%。睾丸内梗阻占OA15%。输精管梗阻可造成生殖细胞损害和纤维化。大约1%~3%OA病人有射精管梗阻，将其分为囊肿性梗阻或炎性梗阻。局部的神经病变可能造成远端精道功能性梗阻。OA患者FSH正常、睾丸大小正常、附睾增大。间隔2~3个月，至少进行2次精液分析检查。如果精液量小于1.5 mL、pH呈酸性和果糖水平低，则考虑射精管梗阻或CBAVD。当精液量少时，一定要检查射精后尿液中是否有精子。阴囊超声有助于发现梗阻、睾丸发育不全征象以及和睾丸原位癌相关征象。对精液量少并怀疑有远端梗阻的病人

要进行经直肠超声（TRUS）检查。睾丸内梗阻推荐TESE。CBAVD患者可进行显微附睾精子抽吸术（MESA）和PESA。对于后天性附睾梗阻的无精子症患者，推荐显微外科输精管附睾端-端或端-侧吻合术，首选的显微技术是套叠输精管附睾吻合术。术后可能需要3~18月才能达到解剖上的再通。通畅率为60%~87%，累积怀孕率为10%~43%。术中发现输精管液中无精子可能提示继发性附睾梗阻的存在，特别是近端输精管液呈稠密的牙膏样，应当进行显微输精管小管吻合术（Microsurgical tubulovasostomy）。幼童时期疝气手术或以前的睾丸固定术时无意中切除输精管，由于这样大的双侧输精管缺陷通常不可能纠正，因此可行近端输精管精子抽吸或TESE/MESA。大的炎症后射精管梗阻以及单侧或双侧射精管与前列腺内正中囊肿相通时可行经尿道射精管切除术（TURED）。中线前列腺内囊肿所致梗阻者，可行囊肿切除或去顶术。TURED的替代治疗有MESA、TESE、近端输精管精子抽吸术、超声引导下精囊抽吸和直接囊肿抽吸。对于功能性远端精道梗阻患者，通过顺行精道冲洗能够抽吸精子。伴睾丸大小正常、内分泌参数正常的无精子症或严重少精子症患者要怀疑有精道的梗阻损害。附睾梗阻所致的无精子症，标准手术有输精管输精管吻合术和输精管小管吻合术，也可使用MESA、TESE和PESA等精子抽吸技术。进行精道修复时一定要考虑远端输精管长期梗阻引起的附睾梗阻。

### 六、精索静脉曲张

成年男性精索静脉曲张发病率是11.7%，而在精液分析异常者中发病率是25.4%。精索静脉曲张和精子DNA损害增加有关。精索静脉曲张介导的氧化应激可能导致精子DNA损害增加。精索静脉曲张手术能逆转精子DNA损害。手术后精液质量常常改善。不育持续时间也很重要：与非治疗组相比，超过2年不育的治疗组有明显较高的怀孕率。有研究显示亚临床型精索静脉曲张手术是无效的。与观察组比较，伴精液分析正常的精索静脉曲张的治疗也没有显示患者受益。可扪及的精索静脉曲张、少精子症、不育至少2年以及其他原因不能解释的不育夫妇要考虑进行精索静脉曲张手术。青少年精索静脉曲张患者有渐进的睾丸发育障碍者推荐治疗。

### 七、性腺功能减退

#### （一）性腺功能减退症

性腺功能减退症以睾丸功能受损[即影响精子发

生和（或）睾酮合成]为特征，有3个主要类型：睾丸衰竭所致的原发性（促性腺激素过多的）性腺功能减退、促性腺激素释放激素（GnRH）和（或）促性腺激素（FSH, LH）分泌不足所致的继发性（促性腺激素分泌不足的）性腺功能减退和雄激素不敏感。

#### （二）促性腺激素分泌不足的性腺功能减退

特发性促性腺激素分泌不足性腺功能减退（IHH）以下丘脑-垂体-性腺轴解剖缺乏或功能异常所致促性腺激素、性激素低下为特征。IHH可能为孤立的情况或者和嗅觉丧失症/嗅觉减退（卡尔曼综合征）有关。刺激精子产生需要人绒毛膜促性腺激素（hCG）与重组FSH或尿FSH或人绝经促性腺素（HMG）联用。在青春期前形成性腺功能减退且没有用促性腺素或GnRH治疗的患者，为了获得精子产生，可能需要1~2年治疗。

#### （三）促性腺激素过多的性腺功能减退

不育男性有Leydig 细胞功能不断受损的较高风险。在TESE/ICSI背景下，广泛的睾丸活检之后血睾酮浓度减少。促性腺激素过多的性腺功能减退的实验室诊断以高水平FSH、血清睾酮减低和LH水平增加为基础。对男性不育治疗来说严禁睾酮替代。

### 八、隐睾

隐睾可能是睾丸发育不全综合征（testicular dysgenesis syndrome, TDS）的一部分。隐睾患者1岁以后生殖细胞退化明显，退化程度取决于睾丸位置。2岁时生殖细胞数目减少。10%~45%隐睾患者生殖细胞完全缺失。单侧隐睾患者有亲生后代的几率几乎和那些没有隐睾的人相等。双侧隐睾病例，有亲生后代的几率仅为35%~53%。单侧隐睾病史有生育力下降可能性，需要较长时间才能获得怀孕。在双侧隐睾男性中，31%为少精子症，42%为无精子症。过去广泛使用hCG或GnRH治疗隐睾。虽然在激素治疗期间有15%~20%隐睾下降，但这些隐睾在以后还会再上升。用hCG 治疗通过生殖细胞凋亡增加可能损害未来的精子发生。现在不再推荐激素治疗。手术治疗是将睾丸降入阴囊最有效和可靠的方法。早期睾丸固定术（6~12个月）对成人期睾丸发育可能有益。如果成人期隐睾没有纠正，不要切除隐睾，因为其还能产生睾酮。无精子症男性在成年期进行双侧隐睾纠正可能导致精子生成。推荐在成人期睾丸固定术同时行睾丸活检。

### 九、特发性男性不育症

至少有44%男性不育查不到原因。雄激素类、hCG/HMG、溴隐亭、 $\alpha$ -受体阻滞剂、全身皮质类固醇和补充镁对OAT 综合征无效。建议对正处辅助生殖技术（ART）周期的夫妇，低生育力男性补充抗氧化剂可能改善出生率和怀孕率结果。没有研究报告抗氧化治疗有有害副作用。

### 十、男性避孕

输精管结扎术后附睾管损害常见，与后来精子肉芽肿的进展、时间相关的继发性附睾梗阻有关。输精管结扎术后继发附睾梗阻随时间而增加，间隔10年后有25%男性有附睾梗阻。

### 十一、男性附属性腺感染和不育

WHO将尿道炎、前列腺炎、睾丸炎和附睾炎称作男性附属性腺感染（male accessory gland infections, MAGIs）。没有证据表明MAGIs对精子质量和男性生育有负面影响。虽然MAGI抗生素能改善精子质量，但是没有证据表明能增加受孕可能性。白细胞精子症（leukocytospermia）是一种炎症征象，但其不是必需和细菌或病毒感染相关。精液中白细胞增多病例，建议精液培养或生化感染标记物检测。

### 十二、生殖细胞恶性肿瘤和睾丸微钙化

睾丸生殖细胞肿瘤（TGCT）甚至在诊断癌之前就有精液质量下降。隐睾、尿道下裂和睾丸癌风险增加相关。发育不全睾丸在成人期发展为睾丸癌风险增加。0.6%~9%做睾丸超声的男性可发现睾丸实质里的微钙化。超声发现睾丸微石症（TM）在TGCT、隐睾、睾丸发育不全、不育、睾丸扭转及萎缩、克氏综合征、性腺功能减退、男性假两性畸形、精索静脉曲张、附睾囊肿、肺微石症和非霍奇金淋巴瘤患者中常见。TM和不育之间的关系尚不清楚，但是可能和睾丸发育不全有关，梗阻的生精小管里退化细胞脱落、支持细胞吞噬碎片障碍，随后钙化发生。TGCT患者的TM发生率是6%~46%，TM病人的睾丸活检原位癌发生率较高，特别是在那些双侧微石症病人。有TM且有下列高风险者（不育、双侧TM、睾丸萎缩、隐睾、有TGCT病史或对侧TM）要行睾丸活检。对那些没有相关危险因素（如不育、隐睾、睾丸癌、睾丸萎缩）的孤立TM患者来说，睾丸活检、随访的阴囊超声、日常使用的生化肿瘤标记物、腹部CT或骨盆CT等不能算是合理检查。

### 十三、射精障碍

射精障碍是男性不育不常见的但是重要的原

（下转第72页）

- 17(5): 1399-1403
- 40 Rothman KJ, Wise LA, Sorensen HT, *et al. Fertil Steril* 2013; 99(7): 1958-1964
- 41 Matorras R, Matorras F, Exposito A, *et al. Gynecol Obstet Invest* 2011; 71(4): 229-235
- 42 Klonoff-Cohen HS, Natarajan L. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 504-514
- 43 de La Rochebrochard, de Mouzon J, Thepot F, *et al. Fertil Steril* 2006; 85(5): 1420-1424
- 44 Frattarelli JL, Millier KA, Millier BT, *et al. Fertil Steril* 2008; 90(1): 97-103
- 45 Whitcomb BW, Turzanski-Fortner R, Richter KS, *et al. Fertil Steril* 2011; 95(1): 147-151
- 46 Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. *Fertil Steril* 2011; 95: 1-8
- 47 Kovac JR, Addai J, Smith RP, *et al. Asian J Androl* 2013; 15(6): 723-728
- 48 Kong A, Frigge ML, Masson G, *et al. Nature* 2012; 488(7412): 471-475
- 49 Jenkins TG, Carrell DT. *Asian J Androl* 2011; 13(1): 76-80
- 50 Kovac JR, Pastuszak AW, Lamb DJ. *Fertil Steril* 2013; 99(4): 998-1007
- 51 Colin A, Barroso G, Comez-Lopez N, *et al. Fertil Steril* 2010; 94(7): 2609-2614

(2013-10-13收稿)

(上接第67页)

因。治疗通常包括为ART提取精子。射精障碍患者在收集精子和ART之前要进行病因治疗。要治疗泌尿生殖器感染，纠正任何基础的尿道病状或糖尿病等。射精痛患者在抗抑郁药治疗期间可同时服用坦洛新。射精障碍的对症治疗包括：用局部麻醉剂软膏或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）治疗早泄；逆行射精患者可用药物诱导顺行射精，也可从尿液收集精子；不射精症及脊髓损伤男性首选震动刺激，其次是电射精法提取精子。逆行射精或不射精症患者也可考虑睾丸、附睾或输精管精子抽吸技术做辅助生殖。

#### 十四、精子低温保存

低温保存是指将生物材料保存在零下温度（如-80℃或-196℃），在此温度下细胞新陈代谢的生化过程变慢或中止。在-196℃，导致细胞死亡的生化反应停止。人类精子低温保存时间可达10年。在低

温保存和延长保存过程中发生对细胞的损害。大多数损害发生在冻融过程中。反复冻融可使精子存活可能性减少。低温保存诱导精液质量下降，增加对精子DNA损害。标本被微生物和高水平超氧化物自由基污染能造成进一步损害。精子洗涤技术约有5%失败率。标本融化后，运动性和形态更差，包括线粒体的顶体和精子尾部损害。精子冷冻使运动性减少31%，线粒体活性减少36%，37%精子有形态破坏。运动性和融化标本的IVF能力最相关。为了改善IVF能力，要选择最好运动性和DNA完整性的精子亚群以及在精浆中冷冻这些精子。精原干细胞（SSC）的保存和移植可作为正面对SSC丧失的年轻男孩保存生育力的策略。

关键词 不育, 男性; 指南; 欧洲

doi:10.3969/j.issn.1008-0848.2014.01.019

中图分类号 R 698.2

(2013-11-11收稿)

## 2013年欧洲泌尿科学会男性不育指南介绍

作者: [王万荣](#), [谭艳](#), [谢胜](#), [谢子平](#), [王澍弘](#)  
作者单位: [湖北医药学院附属人民医院男科 十堰 442000](#)  
刊名: [中国男科学杂志](#)

ISTIC

英文刊名: [Chinese Journal of Andrology](#)

年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgnkxzz201401022.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgnkxzz201401022.aspx)