

男性不育诊断和治疗指南（征求意见稿）

中华医学会男科学分会

第一节 男性不育的定义、流行病学及预后因素

一、男性不育的定义

世界卫生组织（WHO）规定，夫妇未采用任何避孕措施性生活1年以上，由于男方因素造成女方不孕者，称为男性不育。男性不育症不是一种独立的疾病，而是由某一种或很多疾病与因素造成的结果。

二、男性不育的流行病学

据WHO调查，15%的育龄夫妇存在着不育问题，而发展中国家的某些地区可高达30%，男女双方原因各占50%。过去的20年里，西方男子的精子密度以平均每年2.6%的速度下降，正常精子比例和活动力平均每年分别下降了0.7%和0.3%。我国人口和计划生育委员会科学技术研究所对1981年至1996年间公开发表的，来源于北京、上海、天津等39个市、县、256份文献共11726人的精子分析数据进行研究后发现，我国男性的精液质量正以每年1%的速度下降，精子数量降幅达40%以上。在工业化程度越高的地区，精子质量降低越明显。

三、男性不育的预后因素

影响不育的主要预后因素有：

- 1 不育的持续时间：当未采取避孕措施而不能生育的时间超过4年，则每月的怀孕率仅约1.5%。
- 2 是原发还是继发不育：在一方生育力正常的情况下，夫妇双方获得生育的机会主要取决于将有绝对或相对不育的一方治愈。
- 3 精液分析的结果：精液分析是评估男性生育力的重要依据，结果异常提示存在生育能力的减退，精液参数中与生育力关系最密切的是精子数目与活动力，而精子的形态学检查对预测IVF的成功率有重要参考价值。活动精子总数大于等于4千万可以通过双方的性交怀孕；5百万到4千万可以通过IUI怀孕；大于零、小于5百万者可以通过IVF和ICSI怀孕。
- 4 女方的年龄和生育能力：女性在35岁时的生育力仅约25岁时的50%，在38岁时下降到25%，而超过40岁时可能进一步下降到5%以下。在辅助生殖中，女性的年龄是影响成功率的最为主要的因素。

第二节 男性不育的病因

男性不育症是很多疾病或因素造成的结果，通常根据疾病和因素干扰或影响生殖环节的不同，分为睾丸前、睾丸和睾丸后三个环节，但是高达60~75%的患者找不到原因（特发性男性不育）。

一、睾丸前因素

睾丸前因素（Pre-testicular conditions）：男子不育的内分泌性病因，该类患者生育功能的损害系

（二）男性不育症诊断注意事项

根据上述的 WHO 男性不育诊断流程，可把男性不育症简要分为 4 大类 16 小类：

- 1 性功能障碍
- 2 精子和精浆检查异常与否 1) 男性免疫性不育；2) 不明原因性不育；3) 单纯精浆异常。
- 3 病因明确的 1) 医源性因素；2) 全身性原因；3) 先天性异常；4) 获得性睾丸损伤；5) 精索静脉曲张；7) 内分泌原因
- 4 其他病因 1) 特发性少精子症；2) 特发性弱精子症；3) 特发性畸形精子症；4) 梗阻性无精子症；5) 特发性无精子症

第四节 男性不育治疗

一、一般治疗

1 不育夫妇双方共同治疗

不育症是诸多病因作用的结果，生育力与夫妇双方有关。因此，不育症治疗时要特别注意夫妇共同治疗。即使是“绝对不育男性”即不作治疗不能获得生育者，如不射精症、无精子症等，在男方进行治疗前也应对检查女方的生育力。男性生育力降低如特发性或继发性少精子症，精子活力低下症和畸形精子增多症，根据 WHO 多中心临床研究，约 26% 女配偶也同时存在生育问题。

2 宣传教育和预防性治疗

不育症的发生与生活、工作、环境、社会、心理等许多因素有关，而且会影响到患者心理、婚姻、家庭等，因此，治疗时要进行生殖健康知识教育，详情请参阅本指南第五节《男性不育患者教育要点》章节。

为预防男性不育还应着重注意以下几点：（1）预防性传播性疾病；（2）睾丸下降不完全者，应在儿童期作出相应处理；（3）安全的环境、避免对睾丸有害因子及化学物品的接触；（4）采用有损睾丸功能的治疗，包括某些药物如肿瘤化疗等，在治疗前将患者的精子作超低温保存。

二、药物治疗

辅助生殖技术的发展为男性不育症的治疗提供了一片新天地，但是，由于它不是对病因的治疗，存在一定的局限性，如：遗传学方面问题、对不育人群的放大效应等，因此，使得通过药物治疗自然受孕仍然是许多医生和患者的追求。

当病因诊断明确，并且也有针对病因的治疗性措施，治疗效果就将较为满意，如促性腺激素治疗；脉冲式 GnRH 治疗；促进内源性促性腺激素分泌；胰激肽释放酶（pancreatic kallikrein）治疗；睾酮反跳治疗（testosterone rebound therapy）；其他内分泌疾病治疗等。

当引起不育的病因比较明确，但这种病因引起不育机理尚未阐明的，治疗效果往往不够满意。目前临床上治疗男性不育常用的药物简介如下：

- 1 促性腺激素治疗（HCG/HMG）：主要药物为人绒毛膜促性腺激素（HCG）和人绝经期促性腺激素（HMG），适用于：各种促性腺激素分泌不足性腺机能障碍（原发性、继发性）。促性腺激素替代

治疗前应常规行性激素检测，排除高泌乳素血症，对于怀疑垂体肿瘤应行 MRI 检查，激素替代治疗可用外源性促性腺激素或 GnRH。自上世纪六十年代就开始应用 hCG 和 hMG 治疗特发性少精子症。但疗效不确切。

后天性促性腺激素分泌不足的治疗：hCG2000IU，皮下注射，2~3 次/周。原发性（先天性）促性腺激素分泌不足的治疗：上述基础上另加用 FSH，可用 hMG 或纯的重组人 FSH。FSH37.5~75IU，肌注，3 次/周×3 月。当精子密度接近正常时停用 FSH。

单独 LH 缺乏 hCG 治疗可提高睾丸内和血清睾酮。

单独 FSH 缺乏：可用 hMG 或纯的重组人 FSH 治疗，也可用克罗米芬治疗。

- 2 甲状腺素：甲状腺机能减退者补充甲状腺素可能改善生育力。
- 3 糖皮质激素：继发于先天性肾上腺皮质增生的男性不育症可用糖皮质激素治疗。补充糖皮质激素可减少 ACTH 和雄激素水平、促进促性腺激素释放、睾丸内甾类物合成和精子生成。不推荐对抗精子抗体患者使用皮质类固醇治疗，因为可能会导致严重的副作用和其它未知后果。
- 4 多巴胺受体激动剂（如：溴隐亭）：泌乳素过高的排除垂体肿瘤后可采用多巴胺受体激动剂溴隐亭治疗。剂量范围：2.5~7.5mg/d，2~4 次/天，要避免胃肠道副反应。约需 3 个月疗程，效果较好。较新的药物卡麦角林（cabergoline）的疗效与溴隐亭相仿，但服药次数和副反应较少。
- 5 雄激素及睾酮反跳治疗法：雄激素可通过下丘脑~垂体~性腺轴抑制精子生成。临床治疗男性特发性不育存在诸多副作用，并且疗效不肯定。
- 6 促性腺激素释放激素（GnRH）：GnRH 是增加垂体内源性促性腺激素来代替 hCG/hMG 的方法。基于与促性腺激素同样的原因，目前也不推荐该类药物治疗特发性不育。
- 7 抗雌激素类药物（如：克罗米芬、它莫西芬）：最常用于特发性不育的治疗。机制为药物在下丘脑、垂体水平与雌激素受体竞争结合而导致 GnRH、FSH、LH 分泌增加。主要能刺激 Leydig 细胞产生睾酮，其次也促进精子生成。抗雌激素类药物相对便宜、口服安全，然而疗效仍存在争议。

克罗米芬（Clomiphene）是合成的非甾体类雌激素，结构与己烯雌酚相仿，表现出较显著的雌激素效应。常用 50mg/d，口服。剂量过大易抑制精子生成。必须监测血促性腺激素和血睾酮以保证睾酮在正常范围。约 5% 出现副作用但通常程度较轻。疗效不确切。

它莫西芬（Tamoxifen、三苯氧胺）的雌激素效应较克罗米芬弱，剂量范围 10~30mg/d，口服。
- 8 芳香化酶抑制剂：芳香化酶是一种存在于睾丸、皮肤、肝、脑等处，可将睾酮转变成雌二醇和雄烯二酮。其治疗男性特发性不育症的机制为减少雌激素的合成、改变睾酮/雌激素的比值、减少 FSH 和 LH 的量或直接抑制睾酮的合成。常用剂量 1g/d，口服，6~12 月，疗效有限且药物较贵。
- 9 胰激肽释放酶（Kallikreins）：据认为胰激肽释放酶可刺激精子的活动力和精子生成。其他机制还可能包括提高精子代谢、增加睾血供、刺激 Sertoli 细胞功能、提高性腺输出道的功能等。常用剂量：600IU/d，口服，副作用轻微。疗效存在争议。
- 10 重组人生长激素（recombinant human-growth, rh-GH）rh-GH 可以增强睾丸间质细胞功能并增加精液量。国外有该药用于弱精子症报道，rh-GH 可刺激释放胰岛素样生长因子-1(IGF-1)，IGF-1 可作为精子生长过程中自分泌/旁分泌生长因子而发生作用。其剂量为：2-4IU/d，皮下注射。其疗效

目前尚无令人信服的大规模研究。

11 己酮可可碱 (Pentoxifyline): 为磷酸二酯酶抑制剂, 常用于血管疾病的治疗。其用于治疗特发性不育的治疗的机制是可能会改善睾丸的微循环、减少 cAMP 的降解、增加细胞内糖分解和 ATP 的合成并因此增加精子的活力。常用剂量: 1200mg/d。

12 肉碱 (Carnitine): 其可提高精子的活力和附睾功能, 因此用于男性不育的治疗。常用剂量: 1~2g/d, 每日 2~3 次, 口服, 疗程 6 月~2 年, 疗效不确切。

13 其他药物:

氨基酸、抗生素、锌、维生素 A、C、E、前列腺素合成酶抑制剂等均有报道的经验, 可能有助于提高精子的参数和受孕率, 但均缺乏足够的说服力。

14 中医中药治疗:

根据中医脏腑、气血和八纲辨证, 男性不育可分为肾阳不足、肾阴亏虚、脾肾阳虚、气血两虚、肝气郁结、痰湿蕴阻、湿热下注、瘀血阻滞八个证型。

中医中药治疗男性不育历史悠久, 积累了丰富的经验, 但对其疗效仍需作进一步的总结探讨。

三、手术治疗

男性不育是一个复杂而较难解决的问题。在诊断时首先要找到不育的原因, 然后进行治疗, 男性不育症的治疗有病因治疗、内分泌治疗、非特异性治疗等, 有一些男性不育症患者的器质性病变, 无法通过药物解决, 只能采取手术治疗的方法。手术治疗指证主要有以下几类:

1 生殖器畸形或发育异常: 常见的有隐睾、尿道狭窄、尿道瘘、尿道下裂、尿道上裂、严重的阴茎硬结症等。

隐睾或睾丸下降不全者可行睾丸下降固定术。手术最好在 2 岁前完成。当精索或血管太短而不能固定在阴囊位置时, 可以分期实施睾丸固定术 (Fowler-Stephenson 手术)。可应用的技术包括开放手术、腹腔镜手术和微创手术。

尿道上下裂: 尿道下裂是男性下尿路及外生殖器常见的先天性畸形, 治疗目的是一是矫正腹侧屈曲畸形, 使阴茎抬头竖直; 二是重建缺损段之尿道。治疗时机宜在学龄之前完成最好, 即在 5~7 岁时间为宜。手术治疗方法繁多, 基本原则是: ①力求一期完成手术治疗, 即将阴茎下屈矫正与尿道成形两步手术一次完成; ②分期完成手术治疗, 第一期完成阴茎下曲矫正术, 第二期完成尿道成形术。

2 梗阻性无精子症: 包括输精管、精囊先天缺如引起的梗阻性无精子症; 输精管节段性不发育; 输精管医源性损伤或结扎; 炎症后梗阻; 射精管口先天性狭窄等。输精管道梗阻是造成男性不育的常见原因之一。对于输精管结扎等输精管道梗阻者应积极手术治疗。

在所有治疗梗阻性无精子症的方法中, 输精管吻合术和输精管—附睾吻合术是治疗梗阻性无精子症常见和有效的方法。显微外科手术有更高的复通率。

睾丸内梗阻: 常用 TESE 或细针抽取睾丸精子, 获取的精子应立即用于 ICSI 治疗或冷冻保存, TESE 或细针抽吸几乎适合所有梗阻性无精子症。

附睾梗阻: CBAVD 常用经皮附睾精子抽吸术 (PESA) 或显微外科附睾精子抽吸术 (MESA) 获取

苯油漆、香烟烟雾、有毒的装饰材料和涂料、家用煤气等)、其他(如石墨、放射线、高温环境工作)可降低生育能力。一些学者认为接触一些影响激素分泌的物质如类雌激素、多氯联(二)苯、双酚 A、烷基苯酚、邻苯二甲酸盐或者雄激素拮抗剂可以导致生殖道畸形、减少精子数量和影响精子生成。

作用于生殖系统的生殖毒性物质通过遗传或遗传外的方式,能够损害到下几代,烯菌酮和甲氧氟杀虫剂引起男性生殖细胞遗传外的改变,导致下一代高显性的精子发生缺陷,生殖系统的遗传改变在产生突变病理表型中可能不很明显,但不过是重要的。

生活习惯对生育也会存在影响,如:吸烟、酒精、洗桑拿浴等;长期食用粗制棉籽油可以导致不育;对久坐的男性来说,精子产生也会受到影响;生活中的微波对男性生育力影响尚未肯定。

2 影响生育力的药物因素

常用药物影响:如果曾经使用过这些药物,则应考虑是否可以停药,或者寻找不影响性功能和精液质量的替代药物(例如用美沙拉嗪替代柳氮磺吡啶来治疗Crohn氏病和溃疡性结肠炎等肠道疾病),需长期用药并且没有替代品的以及放疗患者可以考虑在在治疗前冷冻保存精液。肿瘤化疗药,安体舒通,柳氮磺胺吡啶,秋水仙碱,别嘌醇,四环素,红霉素,西米替丁,钙离子拮抗剂,敏乐定,激素治疗,呋喃妥英,尼立达唑。

三、精液检查的教育要点

精液分析的真正价值只是方便把前来就诊的患者分为低生育力、不确定的生育力和良好的生育力三类,它只能说明生育可能性的大小。

禁欲时间的长短会对影响精液分析的参数。因此要在禁欲48小时~7天期间取精,取精过程中不得使用安全套、润滑油或者唾液,精液标本不要被尿液、水、肥皂等污染。

精液样本最好是在化验室附近的单独房间内取得,否则应该尽快(在取精后1小时之内)送到实验室。如果射出的精液有部分遗失,该标本不能反映患者精液的真实情况。运送途中,精液样本做好保温(20-40℃)。

如果要精液微生物检查,要事先排尿并洗净阴茎和双手,包皮过长者尤其要翻转包皮进行清洗。包皮粘连或包茎者一定要先处理好这些问题然后才进行手淫采精。

四、不育症治疗情况教育要点

一般说来,提高精液质量的疗程需要三个月。

辅助生殖技术对新生儿健康可能有影响,预防多胎妊娠是减少新生儿疾病发生的最有效的预防措施。

在辅助生殖技术治疗中,ICSI治疗是不育症的终极治疗,是最费力、最有创和最贵的方式。ICSI治疗可能将染色体、基因和其他的遗传学缺陷风险传递给子代,因此,行ICSI治疗的夫妇双方应该进行染色体分析。

在选择治疗策略时,应遵循“降级原则”,即首先应选择损伤小的技术(药物治疗、IUI或常规IVF),其次选择较复杂、昂贵、损伤性方法(ICSI)。