

# 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

继发于体内激素的失衡。

## 1 下丘脑疾病 (Disease of hypothalamus)

### 1.1 促性腺激素缺乏 (Kallmann syndrome)

Kallmann 综合征为低促性腺激素型性腺机能低下的一种综合征，本病于 1944 年由卡尔曼氏 (Kallmann) 报告。病变部位在下丘脑，由于下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 分泌障碍，导致促性腺激素分泌减少而继发性腺机能减退。

### 1.2 选择性 LH 缺乏症

该病又称生殖性无睾症，罕见，临床表现为不同程度的雄性和男乳女化的类无睾体征，患者睾丸大小正常或略大，精液量少，偶见少许精子。镜下可见成熟的生精上皮，但 Leydig 细胞少见。

### 1.3 选择性 FSH 缺乏症

该病极为罕见，垂体 FSH 分泌不足，而 LH 正常，患者临床表现为有正常的男子性征和睾丸体积，无精子症或极度少精子症。

### 1.4 先天性低促性腺激素综合征

继发于数种综合征的性腺功能低下，如 Prader-willi 综合征和 Laurence-Moon-Bardet-Biedl 综合征。

## 2. 垂体疾病 Disease of pituitary gland

### 2.1 垂体功能不足 pituitary insufficiency

由于肿瘤、感染、梗死、手术、放射、浸润和肉芽肿性病变等影响垂体功能所致。实验室检查提示：血睾酮水平低下伴促性腺激素低下或正常偏低；全垂体功能障碍者，血清皮质类固醇将下降，血 FSH 和生长素水平下降。

### 2.2 高催乳素血症 hyperprolactinemia

原发性高催乳素血症常见于垂体腺瘤。催乳素过高常会引起 FSH、LH 和睾酮降低，导致性欲丧失、ED、溢乳、男子乳腺增生和生精障碍，有时还伴有其他激素代谢紊乱。

## 3 内源性或外源性激素异常 (endogenous or exogenous hormones abnormality)

### 3.1 雌激素和 (或) 雄激素过多

外源性雌激素增多常见于口服类固醇激素、先天性肾上腺增生、有激素活性的肾上腺肿瘤或睾丸间质细胞肿瘤。而过度肥胖、肝功能不全是雌激素增多的常见原因，还与一些能分泌雌激素的肿瘤如肾上腺皮质肿瘤、睾丸 Sertoli 细胞瘤或间质细胞瘤有关。

### 3.2 糖皮质激素过多

过多的糖皮质激素能抑制 LH 的分泌，导致精子发生、成熟障碍。多见于库欣综合征 (Cushing's syndrome) 或医源性摄入增加。

### 3.3 甲状腺功能亢进或减退 Hyper-and hypothyroidism

甲状腺功能的平衡通过垂体和睾丸两个层面来影响生精，甲亢或甲减可改变下丘脑激素的分泌和雌 / 雄激素比值，甲状腺功能异常约占男性不育原因的 0.5%。

## 二、睾丸性因素 Testicular problems

### 1 先天性异常 congenital abnormality

#### 1.1 染色体或基因异常 (chromosome or gene abnormality)

不育男子中约 6%存在遗传物质异常,随着精子计数的降低该比例逐渐增高,精子计数正常者中为 1%,少精子症 4%~5%,无精子中该比例最高达到 10%~15%。

1.1.1 克氏综合征 (Klinefelter syndrome)。克氏综合征遗传学特征为性染色体非整倍体异常,90%为 47, XXY, 10%为 47, XXY/46, XY 嵌合型。

1.1.2 XX 男性综合征 (XX male syndrome 又称性倒错综合征)。该病是由于 Y 染色体上睾丸决定区基因 (SRY) 在减数分裂时易位到了 X 染色体,但控制生精的基因 (AZF) 仍在 X 染色体,因此导致无精子症。

1.1.3 XYY 综合征 (XYY syndrome)。该病是由于父亲精子形成的第二次减数分裂过程中 Y 染色体没有分离的结果。

1.1.4 Noonan 综合征 (Noonan syndrome)。又称男子 Turner 综合征,染色体核型大部分为正常 46, XY, 少数为 (X/XY) 嵌合型。

1.1.5 Y 染色体微缺失 (Y chromosome microdeletions)。约 15%无精子症或重度少精子症患者存在 Y 染色体微缺失,用 PCR 分析可以检测到。常见的微缺失有: AZFa、AZFb、AZFc, 最近在 AZFc 近侧又划分出 AZFd 区,调节生殖细胞减数分裂的 DAZ 基因就位于 AZFc 区域。

#### 1.2 隐睾 cryptorchidism

隐睾是小儿极为常见的泌尿生殖系统先天性畸形,早产儿隐睾发病率约 30%,新生儿为 3.4%~5.8%,1 岁时约 0.66%,成人为 0.3%。

#### 1.3 雄激素功能障碍 functional disturbance of androgen

主要为雄激素不敏感综合征,和外周雄激素抵抗,前者主要为雄激素信号传导过程中某一环节出现异常,后者包括主要有: 5 $\alpha$ -还原酶缺乏 (5 $\alpha$ -reductases deficiency) 和雄激素受体异常 (abnormal androgen receptor)。

1.4 其他比较少见的综合征 Relatively rare syndrome: 肌强直性营养不良 (myotonic dystrophy MD)、颓废睾丸综合征 (Vanishing testis syndrome 又称双侧无睾症)、唯支持细胞综合征 (Sertoli-cell-only syndrome) 等。

### 2 生殖腺毒素 gonad-toxin

常见的有射线 ray、药物 medicine、食物、生活和工作环境因素等。

### 3 全身性疾病 systemic disease

全身性疾病导致不育常是多因素综合作用的结果。常引起不育的系统型疾病有肾功能衰竭尿毒症、肝硬化肝功能不全、镰状细胞疾病等。

### 4 感染 (睾丸炎) Infection (testitis)

青春期后的流行性腮腺炎 30%合并睾丸炎,常为单侧,双侧发病率为 10%~30%。睾丸萎缩是病毒性睾丸炎最常见的严重后果,但它较少见于细菌感染。

## 5 睾丸创伤和手术 testis trauma and surgery

睾丸位置表浅，容易受伤，除导致睾丸萎缩外，还可激发异常免疫反应，两者均可导致不育；睾丸血管、输精管道的医源性损伤也会导致不育。

## 6 血管性因素：精索静脉曲张 varicocele、睾丸扭转

精索静脉曲张在正常青年男子中的发病率达 15%，90%位于左侧，在不育症患者中的发病率近 40%。精索静脉曲张引起不育是多种因素综合作用的结果，不过精索静脉曲张作为不育的病因，一直有争议，迄今为止尚未能找到本病影响生育的确凿证据。

睾丸扭转可引起睾丸缺血性损伤，损伤程度与缺血程度和持续时间有关，现在认为一侧扭转可引起对侧睾丸发生组织学变化。

## 7 免疫性因素：由于抗精子抗体阳性导致的男性不育症。

# 三、睾丸后因素 post-testicular factors

## 1 输精管道梗阻 (genital tract obstruction)

输精管道梗阻是男性不育的重要病因之一，梗阻性无精子症在男性不育患者中接近 7%-10%。

1.1 先天性梗阻 congenital obstruction。梗阻可发生于输精管道的任何部位，从睾丸网、附睾、输精管直到射精管开口。

① 囊性纤维化 cystic fibrosis: 属常染色体隐性遗传病，几乎所有囊性纤维化男性患者都伴有先天性输精管缺如 (CBAVD)

② 扬氏综合征 Yong syndrome: 主要表现为三联症：慢性鼻窦炎、支气管扩张和梗阻性无精子症。生精功能正常，但由于浓缩物质阻塞附睾而表现为无精子症。手术重建成功率低。

③ 特发性附睾梗阻 Idiopathic epididymis obstruction: 该病罕见，1/3 患者存在 CF 基因突变，可能与囊性纤维化相关。

④ 成人多囊肾疾病 adult polycystic kidney disease; APKD: 属常染色体显性遗传病，患者体内脏器多发性囊肿，当附睾或精囊腺有梗阻性囊肿时可导致不育。

⑤ 射精管阻塞 ejaculatory duct blockage: 占无精子症病因的 5%，可以是先天性的如苗勒管囊肿、沃尔夫管囊肿或闭锁，也可是获得性的如精囊结石或手术炎症的疤痕。

1.2 获得性梗阻 acquired obstruction。主要为生殖系统感染、输精管结扎切除术、腹股沟区的手术意外损伤输精管以及疝修补中应用补片后出现输精管周围的炎症反应导致输精管阻塞。

1.3 功能性梗阻 functional obstruction。干扰输精管和膀胱颈部神经传导的任何因素都可导致不射精或逆行性射精，常见的原因有如神经损伤和药物

## 2 精子功能或运动障碍 Disorder of sperm function and motility

2.1 纤毛不动综合征 Immotile cilia syndrome。该病是由于精子运动器或轴突异常而导致其运动力的降低或丧失，从而导致生育障碍。

2.2 成熟障碍 (maturation arrest)。常见于输精管结扎再通后。由于结扎后附睾管内长期高压损伤了附睾功能，再通后精子通过附睾时未获得正常的成熟和运动能力，因此活力低下，但精子数目可

以正常。

### 3 免疫性不育 Immunological infertility

2%~10%的不育与免疫因素有关，抗精子抗体（AsAb）是免疫性不育的重要原因。常见原因有睾丸外伤、扭转、活检、感染或输精管堵塞、吻合手术后等。

### 4 感染 Infection

据报道，8%~35%不育症与男性生殖道感染性炎症有关，主要为感染导致输精管道阻塞、抗精子抗体形成、菌精症、精液中白细胞的作用以及精浆异常。

### 5 性交或射精功能障碍 disorders of coitus or ejaculation

性欲减退、ED、射精功能障碍是不育症的常见原因，除部分器质性原因外，大部分通过性咨询可以治愈；尿道下裂等解剖学异常由于射出精液距宫颈过远可导致不育；糖尿病、膀胱尿道炎症、膀胱颈部肌肉异常、尿道下裂、手术或外伤损伤神经也可导致不射精或逆行射精；不良的性习惯如性交过频繁、应用兴奋剂、润滑剂等也会影响生育。

## 四、特发性病因

男子特发性不育是指男性不育症找不到确切病因者，其干扰或影响生殖环节可能涉及到睾丸前、睾丸、睾丸后的一个或几个环节。随着科学技术的进步，遗传性或环境因素或许能揭开多数病因。

## 第三节 男性不育诊断

### 一、男性不育诊断方法

#### （一）病史

采写男性不育症病史要全面了解家族史、婚育史、性生活史和其它对生育可能造成影响的因素，还要简要了解女方病史，记录患者的个人信息。病史采集和病历书写应当客观、真实、准确、及时、完整，符合《病历书写基本规范》。对患者所提出的病名、治疗用药记录时应冠以引号。不孕不育患者多数有心理压力。因此，询问病史时更要有高度的同情心和责任感，态度必须和蔼、庄重，体贴耐心、言语通俗。

#### 1 主诉：

男性不育症的主诉多数是：不避孕××月（继发）未育。

#### 2 性生活史、婚育史是评估男性生育力的重要内容。

通过性生活史、性生理心理（性教育，性伴侣间的感情，心理创伤和心理治疗）的咨询，可初步了解是否为性功能障碍导致的不育。

应详细了解患者的既往生育史。还要特别注意是否有其他性伴侣以及与她们的性生活史和生育史，这些问题以及精神病史、性病史等一定要在隐私的场合中探询并保守秘密，以得到真实的材料。尽管夫妇双方同时采集病史非常有益，但这些问题最好是单独询问。

要详细询问并记录既往是否因不育症检查和治疗的详细情况，尤其是精液情况。不育患者既往

检查资料非常重要，因为这可能省去许多重复的检查。应该注明以前的治疗方案如何、是否正确实施以及执行的结果等细节。

### 3 既往史：主要包括生长发育史、过去疾病史、传染病史、用药史等。

要重点询问与生育相关的疾病和因素，主要包括腮腺炎、发烧、附睾睾丸炎等泌尿生殖器官感染史、手术外伤史，内分泌病史等可能影响睾丸生精功能、性功能和附属腺功能的疾病因素。还要了解用药史，对生育有影响的不良生活习惯、环境与职业因素等等，

### 4 家族史、遗传性疾病史：应充分了解有无影响优生优育的家族性遗传因素并描绘出家系图。

5 过敏史、手术外伤史：有药物、试剂等过敏史的患者，选择进一步诊疗方案时要考虑。除了明确的泌尿生殖系统手术外伤史以外，还要注意有无骨盆外伤史等。

6 配偶病史：主要是了解年龄、月经史、生育史、避孕史（女方曾用宫内节育器的可能会增加不孕的可能）、妇科疾病和其他可能影响生育的疾病史和生活工作因素。通过了解双方的病史可初步判断不孕不育中男女的因素。可以参考妇科医生的检查和记录。

## （二）体格检查

对男性的体检应在温暖的房间内进行，暴露良好并注意保护患者隐私。

### 1 全身检查：重点应注意体型及第二性征。

对身高、体重、血压的测量，可以提供一些全身疾病的相关信息。总体重超标（体重指数 $\geq 30\text{kg/m}^2$ ）与睾丸容积减低有关，提示睾丸生精功能受损可能。躯干肢体比例、第二性征、体毛分布、男性乳房女性化发育的程度考虑有内分泌性疾病。

### 2 生殖器官的检查：

应注意有无生殖器官畸形，阴茎检查时应注意有否尿道下裂、手术或创伤疤痕、硬化斑块、皮疹、溃疡、赘生物、肿块或其它病理改变。包皮过长时，应该翻起包皮检查，确认尿道口位置。

检查睾丸时患者最好站立位。检查睾丸质地时，按压手法要轻柔，明确睾丸的位置、质地、体积，回缩性睾丸、隐睾和异位睾丸必须明确。

还要检查附睾和输精管有无结节、疼痛或缺如等情况，阴囊内有无精索静脉曲张、鞘膜积液等异常，不能明确的可以作透光试验。嘱患者作Valsalva动作检查是否存在精索静脉曲张并予分度，对精索静脉曲张者还可作阴囊测温和超声检查。

如果发现睾丸、附睾肿块的，则要进一步作B超等检查，以明确其性质。

### 3 直肠指诊：

主要检查前列腺，精囊一般不易触及，如果可触及并压痛，或有其它异常发现的，可行直肠超声检查。

### 4 其他检查：

射精功能障碍的患者，还可以进行以下检查：球海绵体肌反射；肛门括约肌张力；阴囊、睾丸和会阴部的敏感性；提睾肌和腹壁浅反射；腿部跟腱和足底反射。

## （三）辅助检查

### 1 常规项目

根据检查病史和体格检查等情况，可选择以下辅助检查：

### 1.1 精液分析

在对不育夫妇进行诊断时，至少必须进行一次精液分析。精液分析通常用来确定是否有男性不育因素的存在，它包括分析精子和精浆的特征与参数。精液分析结果有许多干扰因素，精液分析结果只能为我们提供一个判断男性生育力的可能性。精液采集与分析和质量控制必须按照《WHO 人类精液及精子-宫颈粘液相互作用实验室检验手册》（第4版，1999）标准化程序进行。计算机辅助精子分析（CASA）精确性高，并可以提供精子动力学的量化数据，但是要有严格的质量控制程序。

如精液分析结果正常的，先尝试怀孕4个月，如果仍没有怀孕的，可以考虑再重复进行精液分析。4个月后再重复进行精液分析是因为精子发生周期大约为3个月。

无精子症精液检查要特别慎重，数次离心后未找到精子。离心后（600g，10分钟）将所有精液小滴置高倍显微镜（600倍）下仔细查找，上清液则再次离心（800g，10分钟）镜下检测。所有标本都染色后再镜下检查（7，8）。至少要要进行2次以上严格的精液采集和检查。

已确诊双侧输精管缺如的则毋须复查。

如果精液中白细胞检测异常，应该进一步行微生物学检测和精浆生化检测。

精液中不成熟生精细胞提示精子发生的异常，用以判断睾丸曲细精管功能，可用Bran-Leishman染色法鉴别其不同类型。

精浆的生化检查，可用于判断附属性腺分泌功能。

具体方法，请参阅中华医学会男科学分会男科实验室诊断指南。

为了得到最理想的精液分析的样本，应该强调精液采集时的禁欲，收集和运输的注意事项。

### 1.2 尿液常规

可以初步判断有无尿路感染可能。

### 1.3 生殖系统B超

对于生殖系统疾病尤其是隐睾、精索静脉曲张、肿瘤、鞘膜积液等，B超检查很有价值。因此生殖系统体格检查中可疑或有异常发现的，应该作相关的B超检查。

## 2 推荐项目

根据病史、体格检查、精液分析结果以及患者生殖腺毒素接触情况等，选择下列有关实验室检查：

### 2.1 抗精子抗体检测：

尽管由于检测方法的不同，AsAb的检出率有很大差异，但在不育不孕患者中AsAb的检出率仍明显高于生育人群。大量研究资料表明10%-30%的不育不孕者血清或精浆中可检测到AsAb。为排除免疫性因素，AsAb检测已是男性不育症的常规检查项目之一。

目前AsAb的检测方法有：混合抗球蛋白反应试验（Mixed antiglobulin reaction test, MAR test）、免疫珠试验（Immunobead test, IB test）和酶联免疫吸附法（Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA），还有明胶凝集试验（GAT）、浅盘凝集试验（TAT）、微量精子制动试验（SIT）、精子宫颈粘液接触试验（SCMC）、改进的ELISA法、流式细胞计数法（FCM）、间接荧光免疫法（IIF）、固相血凝法、

Spermcheck法、快速斑点免疫金渗滤法、精子细胞毒试验、固相放射免疫结合法（RIBA）、试管凝集试验（TAST）等。目前临床上常用的为MAR test、IB test、ELISA三种方法。MAR test和IB test的样本为患者的新鲜精液，ELISA可以取精浆或血清作为检测样本。

目前 WHO 推荐的 AsAb 检测方法为 IB test 和 MAR test。IB test 可以定性、定量、定位、敏感性好、特异性强，但是操作复杂，人为因素多，并且目前仅有进口的该试剂，价格昂贵。而 MAR test 操作简单、快捷，可以和精液的常规化验同时进行，也可以可定量、定位。

公认的理想 AsAb 检测方法应该是既能确定免疫球蛋白类型，又可对抗体定量和判断抗体与精子的结合部位，且方法简便快捷、受检测者主观因素影响小、灵敏度好、特异性强、重复性好等特点。

目前国内许多男科、生殖医学实验室采用 ELISA 检测 AsAb。由于 ELISA 法带有严重的背景噪声、精子表面和内部有些抗原与机体其他组织有交叉反应，导致 ELISA 法的检测结果有假阳性等缺点，ELISA 法检测的结果与临床实际有偏差。不是 WHO 认可的免疫性因素的诊断方法。

WHO 认为，由于精液中的 AsAb 几乎全部属于 IgA、IgG 两种类型，而 IgM 由于分子量大，在精液中极为罕见。并且，如果没有 IgG 的存在，IgA 几乎不可能存在。由于 IgG 的存在的先决性，因此，常规筛查 AsAb 只需要检测 IgG 已经足够。

## 2.2 内分泌检查：

性激素水平反应睾丸功能，尤其是 FSH、T 和 LH 建议抽早晨血液检测性激素。

男子乳房女性化发育症者，需检测雌二醇。泌乳素高者，需要再次复查泌乳素，如持续增高，则考虑患者是否有垂体疾病以及摄入安定、舒必利及其他可能增加泌乳素水平的药物，是否有甲状腺功能减退。

必要时还可检测肾上腺或睾丸来源的雄激素的前体或代谢产物，如  $5\alpha$ -双氢睾酮、 $5\alpha$ - $3\alpha$ -雄烷二醇或雌二醇，但其临床价值仍值得讨论。

## 2.3 染色体遗传学检查：

必要时可以进行染色体核型分析等遗传学检测，应注意实验室质控。

## 2.4 精子—宫颈粘液体内试验：

即性交后试验，如第一次检测结果不正常应重复检测。但也有观点认为，由于性交后试验与生育力关系不大；评判的参考值混乱；异常者也没有明确肯定的治疗方法；也可以用宫腔内人工授精的方法解决宫颈因素导致的不孕；因此性交后试验缺乏临床意义。

## 2.5 精子—宫颈粘液体外试验：

取射精后 1 小时之内的新鲜精液和排卵期妇女的宫颈粘液（不用润滑剂）做检测。由于克罗米芬的抗雌激素作用可能对宫颈粘液有影响，因此不能取用克罗米芬诱发排卵的妇女的宫颈粘液作该检测。毛细管试验法比较客观，但比较烦琐；简化玻片试验法比较方便，但常带有一定的主观性。

2.6 精子处理技术：根据每份精液的具体情况选择上游法或密度梯度法。Percoll 梯度密度离心法现在一般不用于临床，可用于科研。

2.7 无精液或精液量少者，射精后取尿液检查是否有精子可以辅助诊断逆行射精或部分逆行射精。



2.8 血常规、肝肾功能等血液检查有助于发现某些可能对生育造成影响的全身疾病。

### 2.9 影像学检查:

输精管精囊造影和尿道造影用以检查输精管道通畅性;而头颅摄片用以排除垂体肿瘤和颅内占位性病变,尤其在在无法解释的泌乳素水平持续增高或者促性腺激素不足病例中更有必要,这些患者可能还需要进行进一步的检查,如 GnRH 测定和其他的垂体激素功能检查测定。

### 2.10 睾丸活检:

无精子症患者因诊断和治疗需要,可考虑实施睾丸活检。常用的几种手术方法:

#### 2.10.1 开放手术活检

切口选在任一侧睾丸的中线,切开皮肤和被膜,暴露白膜,用刀锋将白膜切开,轻轻挤压睾丸后用小直剪切下组织,标本放入 Bouin 氏液中而不能使用福而马林。标准的睾丸活检方法应同时作涂片细胞学检查以了解精子存在情况。

#### 2.10.2 经皮睾丸穿刺活检术

因该方法比睾丸开放活检要简单方便。但这种方法获取的标本可能因太少而不够做组织学检查,同时还可能出现血肿、附睾的损伤或取不到所需的标本。

#### 2.10.3 睾丸细针抽吸术

有些作者提倡在诊断性活检中使用睾丸细针抽吸术,而另一些作者认为该技术不象开放活检那样得到有效的病理诊断。

任何一种手术方法获得的精子可考虑冷冻保存以备 ICSI 使用,如果这些精子尚活动,ICSI 后的受精率或种植率将更高。

## 3 可选择项目

### 3.1 阴囊红外线温度测定法:

亚临床型或 I 度精索静脉曲张等患者,可以进行阴囊红外线温度测定。要注意的是,阴囊皮肤疾病或者皮下组织的炎症尤其是附睾炎,阴囊温度也可能会增高。假如检测发现阴囊皮肤温度正常,其精索静脉曲张的可能性很小。

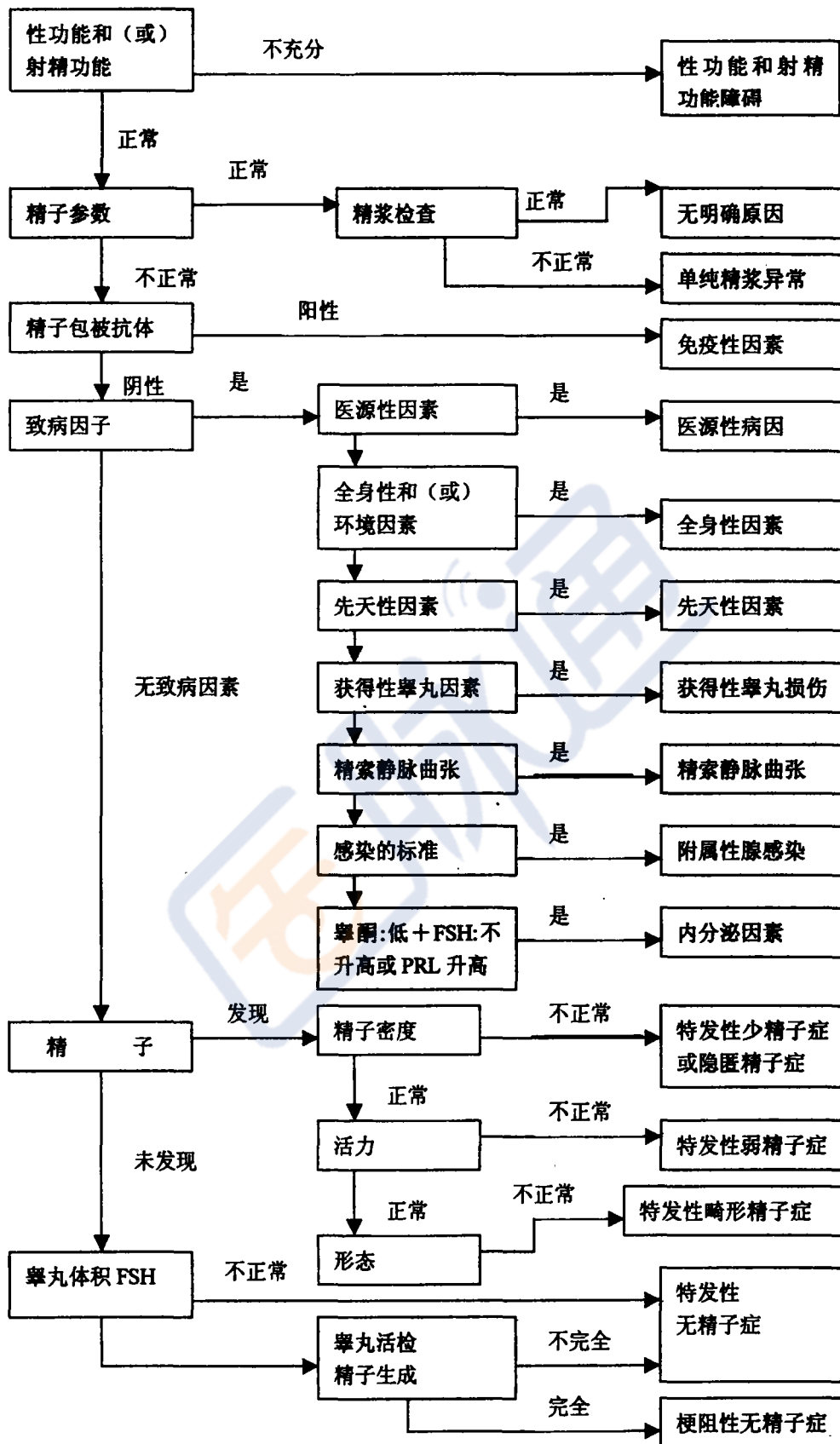
3.2 输精管道探查术:为了鉴别梗阻性无精子症或睾丸生精功能障碍无精子症,以及检查梗阻部位、范围及梗阻原因,可选用输精管道探查术。

另外,精液活性氧类物质检测、人卵透明带结合试验、顶体反应、CASA 检测精子形态等试验尚处于探索阶段,主要用于科研,可供临床选用。

## 二、男性不育诊断程序

### (一) 诊断流程

根据患者的病史、生殖腺毒素接触情况、辅助检查检查结果,按照以下诊断流程可以得出初步诊断男性不育诊断流程图



## （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的报道，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

精子，获取的精子一般用于 ICSI 治疗。由获得性后天性附睾梗阻引起的无精子症可行显微外科端端或端侧附睾输精管吻合术。

显微外科复通率在 60-87%，累计怀孕率在 10-43%。从出生率来看，因输精管结扎引起的附睾梗阻优于附睾输精管吻合，成功率较高，比 MESA 作 ICSI 更经济。

近端输精管梗阻：输精管切除后的近端梗阻需要显微外科输精管切除复通，输精管输精管吻合术只能用于少数患者，当术中的输精管液中未查到精子即可证实继发附睾梗阻的存在，特别当近端输精管液中有牙膏样“toothpaste”粘稠液出现时，应行输精管附睾吻合术。

远端输精管梗阻：儿童时期行疝气或睾丸下降固定手术损伤导致双侧输精管大范围缺失一般是不可重建的。这些病例应在近端输精管抽取精子或 TESE、MESA 用于 ICSI 治疗。大范围单侧输精管缺失伴同侧睾丸萎缩可考虑将其与对侧作输精管输精管吻合术或输精管附睾吻合术。

射精管梗阻：射精管口梗阻可试行经尿道射精管切除术。

3 精索静脉曲张：精索静脉曲张导致的男性不育症，采用精索内静脉高位结扎治疗、腹腔镜精索内静脉高位结扎术或者栓塞治疗等，可使部分患者恢复生育能力。

4 器质性功能障碍：包括因阴茎严重创伤、骨盆骨折、血管性因素(如静脉痿)或神经性疾病引起的 ED，以及一些因器质性病变引起的逆行射精患者。逆行射精的手术治疗的适应证为过去曾有膀胱颈手术史者，可作膀胱颈 Y-V 成型术。

#### 四、辅助生殖技术

辅助生殖技术 (assistant reproductive technology ART)，指运用各种医疗措施，使不孕者受孕方法的统称，包括人工授精、体外受精—胚胎移植。其过程是采用非性交手段受孕的方式，需要临床医师和实验室技术人员等相关人员联合操作治疗男女不孕不育的重要手段。人类精子库与精子超低温保存也是辅助生殖技术的一部分。人类辅助生育技术前应对夫妇双方进行体格检查，必须是已婚，同时符合我国计划生育条例和伦理原则。

对这些内容，我国卫生部有严格和具体文件规定，详情请见附件 2~附件 4。现将其主要内容介绍如下：

##### (一) 人类精子库与精子超低温保存

人类精子库通过建立超低温冷冻技术，冷冻保存精子以治疗不育症、预防遗传病和提供生殖保险，为男科学的重要组成部分。根据精子的密度和不同的临床需求，采用冷冻管、冷冻麦管、冷冻环或人卵透明带等方法。对精子冷冻前，添加冷冻保护剂，需要特制的致冷容器，采用特殊程序将精子冻存于液氮中。对精子进行冷冻储存时随着储存时间的延长，尤其是反复暴露在室温中，精子的存活率会逐渐下降。理想的储存时间应不超过 10 年。

组织捐精者进行精液冻存时，应在国家批准的人类精子库进行，严格按照国家制订的人类精子库技术规范进行。精子库按要求建立计算机管理系统，对冻存精子进行严格管理。提供给合格的辅助生殖技术单位使用后，必须对妊娠结果进行随访，保证每一捐精者的精子不能使 5 名以上的妇女受孕。

推荐对下列患者开展生殖保险：由于恶性疾病、自身免疫性疾病需要化疗、放疗或手术治疗前，应进行精子冷冻保存，防止因化疗、放疗对睾丸生精功能或精子造成损害；或因手术后不能射精而导致不育症。临床在治疗顽固性不射精症时，也可采用经直肠电刺激收集精液进行低温冻存。

临床对梗阻性无精子症或非梗阻性无精子症患者手术时，通过外科手术从睾丸、附睾或远端输精管取得的精子或睾丸组织，推荐进行超低温保存。

## （二）人工授精

人工授精是指男方通过体外排精，待精子液化加入培养液采用上游法或密度梯度离心法处理后注入女方的体内、使精子和卵子结合促使妊娠的一种治疗措施。

### 1 根据精子来源不同分为：

- （1）夫精人工授精（AIH artificial insemination of husband）
- （2）供精人工授精（AID artificial insemination of donor）

### 2 根据精液注入女方体内的部位不同，主要分为

- （1）宫颈周围或宫颈管内人工授精（ICI intracervical insemination）：将处理过的精液缓慢注入宫颈管内，其余精液放在阴道穹窿，供精人工授精常采用此法。
- （2）宫腔内人工授精（IUI intra-uterine insemination），宫腔内人工授精是人工授精中成功率较高且较常使用的方法，IUI的精子经过洗涤优化，用导管通过宫颈，将精子注入子宫腔内。

## （三）体外受精—胚胎移植（IVF-ET in vitro fertilization, embryo transfer）

这是避开输卵管的受孕方式，通过阴道B超将女方的卵子取出放置在培养皿中，4-6小时后将洗涤优化的男方精子加入其中，使卵子受精，形成受精卵，发育至4-8细胞的胚胎约需48小时，发育成囊胚需72小时移植入女方的子宫腔内，等待着床受孕。

治疗主要包括4个过程

### 1 超促排卵

以药物的手段在可控制的范围内诱发多卵泡的发育和成熟，目的可以取到较多的卵子。

### 2 取卵

目前常采用女方阴道B超引导下取卵，具有操作简单、并发症少和门诊操作的优点，配合麻醉手术使患者减少了恐惧感，因为多卵泡发育取出易造成颗粒细胞损失，因此应同时使用黄体酮预防黄体功能不全和流产

### 3 受精

卵子取出后需在解剖显微镜下识别、放入培养箱（5%CO<sub>2</sub>，37℃）内平衡，4-6小时后加入洗涤优化的精子，通常每个卵子需要10-15万条精子，受精后20个小时原核开始进入融核阶段，受精率不得低于65%，再经过发育，取卵后48小时可以观察到胚胎2-8细胞，72小时发育到囊胚期，均可进行胚胎移植

### 4 胚胎移植

取卵后48小时或72小时可以进行胚胎移植入女方的子宫腔内，在腹部B超监护下，应用专制的胚胎移植管由实验室胚胎学家吸取胚胎后再由主治医生移入子宫腔内，观察2小时后患者可离院，

同时注射黄体酮支持黄体，术后随访同人工授精。按照我国卫生部要求，每周期胚胎移植总数不得超过3个，其中35岁以下妇女第一次助孕周期移植胚胎不得超过2个。

#### （四）IVF-ET 衍生的助孕技术：

1 卵胞浆内单精子显微注射（ICSI intracytoplasmic sperm injection） 即将一个精子通过透明带及卵细胞膜注入到形态正常并成熟的卵母细胞胞浆内。

拟行 ICSI 的男方必须排除遗传性疾病，必要时进行遗传咨询。

2 PGD 植入前遗传学诊断（preimplantation genetic diagnosis PGD） 指从体外受精的胚胎取部分细胞进行基因监测，排除致病基因的胚胎后才进行移植，可以防止遗传病的发生。其过程包括激素诱导超排卵，获得卵母细胞，用常规 IVF 或 ICSI 受精，体外培养至 6-10 细胞期，取 1-2 个细胞或者胚胎发育到囊胚期取部分细胞，根据指征通过 PCR 或 FISH 进行相应的监测，再将 2-3 个经分析正常的胚胎移植入子宫。

## 第五节 男性不育患者教育要点

不育症是诸多病因作用的结果，它在病因、诊断、治疗方面都存在自己独特特点，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，将正确的生殖健康知识交给患者尤其重要。

### 一、影响生育力的夫妻因素

50% 以上的不育夫妇中，男性存在生殖功能缺陷。几乎 1/4 不育夫妇发现有双方因素，因此，在男性不育中，有 50% 可能也存在女性的因素。不育夫妇应该同时咨询就诊。

近 85% 的夫妻在 12 个月内可自然受孕。应该在 12 个月经周期或者一年没有避孕的性生活之后或者 35 岁及以上年龄的妇女在 6 个月经周期或者 6 个月的没有避孕的性生活之后仍没有怀孕的，才能开始考虑进行不育症的评估。有家族原因或配偶任何一方怀疑有不育时，对不育症的检查不必推迟到 12 个月以后进行。夫妇之间，生育力强的一方还可以弥补生育力弱的一方。

自然不育的时间对于预测其未来生育能力是重要的。那些不育病史接近 3 年或不到 3 年的不育夫妇，有较好的自然受孕机会。如果自然不育的时间越长，存在的问题越严重。在有些病例中，自然受孕率会错误被理解为治疗效果。所有治疗方法成功率的评估均应考虑自然受孕率。

性生活的时机、频率、是否存在性功能障碍都将影响受孕，性交时间应该选择在排卵期间。

### 二、影响生育力的生活环境和药物因素

#### 1 影响生育力的生活环境因素

环境因素对不育危害的严重性，并且比遗传或医疗过程中的危险因素更明显。人们接触环境中化学物的主要途径为饮食、空气和水的污染，及家庭和工作环境的污染。

生活工作环境中存在一些影响生育的因素，如：长时间接触重金属（如铅、镉、汞、铝、铜、锰等）、化学物质（如杀虫剂、除草剂、二硫化碳、二溴氯丙烷、甲基乙基酮、甲醛、汽车废气、含



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)。