

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.040

基层医院开展男性不育症的诊治策略研究进展*

张存亮 综述,刘 智[△]审校

重庆市垫江县人民医院检验科,重庆 408300

关键词:少精症; 弱精症; 无精症; 男性不育症

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)17-2601-03

2019 年 6 月 24 日,国务院印发“健康中国”的建设依据——《国务院关于实施健康中国行动的意见》,2019 年 7 月 15 日,国务院公布《健康中国行动(2019—2030 年)》,主要目标包括 124 项,涉及十五个重大行动,其中第七项是妇幼健康促进行动,包含为生育困难的夫妇提供不孕不育诊治,指导科学备孕。世界卫生组织对男性不育症的定义为夫妇同居 1 年以上,有正常性生活,且未采取任何避孕措施,由于男方因素造成女方不孕。全球范围内有将近 15% 的育龄夫妇(男性不育因素约占 50%)在 1 年内无法自然生育而寻求治疗,找准引起男性不育症的主要病因成为治疗的关键。基层医院针对不育男性最适宜开展的检查项目就是基础的精液常规分析。精液常规分析参数异常常指向男性不育^[1],提示应该把分析不育症的更多注意力和精力放在少精症、弱精症、无精症的层面上。本研究从可能导致男性不育症的少精症、弱精症及无精症 3 个方面展开分析,旨在建立一个简易的诊断和治疗流程,通过规范的检查、正确的诊断与合理的治疗,使不育男性能够实现生育的目的,造福个人,造福家庭,造福社会。

1 少精症型男性不育

1.1 少精症概念 第 5 版《世界卫生组织人类精液检查与处理实验手册》^[2]建议,精液常规分析中精子总数的参考值下限为 $39 \times 10^6 / 1$ 次射精,精子总数低于参考值下限则称为少精症。每次射精排出的精子数量受各种因素影响,有资料显示,在家的环境比在医院环境取出的精液质量好^[3]。同时有研究者建议,患者取 2 次精液进行常规分析,取其平均值作为研究基数^[4]。

1.2 少精症的病因探寻 在对少精症患者实验室检测前,一定要详细地询问病史,并系统地进行体格检查^[5]。排除外在影响因素对精液数量的干扰后,针对精子发生的过程对少精症的病因进行分析。

1.2.1 精子发生过程 精子发生即精子于睾丸内形成的过程。精子生成于睾丸的曲细精管,曲细精管管壁上皮是特殊的生精上皮,由生精细胞和支持细胞组成。生精细胞即生殖细胞,包括精原细胞、初级精母

细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。精子发生经历 3 个阶段:精原细胞增殖阶段;精母细胞成熟、分裂阶段;精子形成阶段。支持细胞具有多方面的功能,对精子的发生十分重要,包括:(1)参与血睾屏障的形成,血睾屏障是一道有效的免疫屏障,具有较高的稳定性,对高温、辐射和多种有毒因子均有较强的抵抗力,若被破坏易诱发免疫反应;(2)支持、营养、保护各级生精细胞;(3)吞噬和消化变性的生精上皮、残余体和颗粒物质等;(4)具有分泌功能(分泌管腔液、雄激素结合蛋白、抑制素 B、少量的雌激素等)。另外,曲细精管间含有血管和淋巴管丰富的疏松结缔组织,称为间质,在间质内有一种内分泌细胞,称为间质细胞,主要功能是分泌雄激素,即睾酮,睾酮对精子发生非常重要。

1.2.2 针对精子发生过程需开展的检查内容 (1)性激素检查,主要的检查手段是激素测定,包括性激素 6 项、甲状腺激素 3 项等,主要涉及下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴。垂体分泌卵泡刺激素刺激支持细胞分泌雄激素结合蛋白;垂体分泌黄体生成素刺激间质细胞合成睾酮,雄激素结合蛋白和睾酮结合,保持曲细精管中高浓度的睾酮,以利于精子发生;但大剂量的睾酮又负反馈抑制促性腺激素的分泌。此外,全身性疾病(例如高催乳素血症、糖尿病可降低性腺轴功能)与环境雌激素(在环境中产生类雌激素成分干扰内分泌系统)均可造成精液质量下降,精子数量减少^[6]。(2)免疫筛查,哺乳动物的睾丸具有特殊的免疫微环境,即免疫豁免与局部天然防御系统。而某些病理状态如微生物感染、组织损伤等可能会破坏睾丸免疫平衡,诱发睾丸炎,损伤精子发生,进而导致少精症^[7]。第 5 版《世界卫生组织人类精液检查与处理实验手册》^[2]指出抗精子抗体筛查可通过观察精子是否凝集得出结论,若存在凝集不足则推断免疫因素导致少精症,但提示存在抗精子抗体。血清中抗精子抗体检测采用混合凝集试验或免疫珠试验,但有研究资料表明,抗精子抗体干扰曲细精管内精子发生的作用不明显^[8]。(3)精索静脉曲张检查,精索静脉曲张所致的睾丸曲细精管生精功能异常是一个错综复杂的病理

* 基金项目:重庆市垫江县科技局项目(djkjxm2017jsyfysfyy028)。

[△] 通信作者,E-mail:80721715@qq.com。

本文引用格式:张存亮,刘智.基层医院开展男性不育症的诊治策略研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(17):2601-2603.

过程,很可能是多种因素共同作用的结果。有中国专家共识推荐采用彩色多普勒超声检查对精索静脉曲张进行诊断和分型^[9]。(4)其他检查,有条件的基层医院还可开展生殖遗传学检查,包括染色体核型分析、Y 染色体微缺失检查及精子 DNA 完整性检测^[10-11]。

1.3 明确少精症病因的对症治疗

1.3.1 内分泌异常 治疗时旨在纠正存在的内分泌紊乱,以改善或恢复生精功能及性功能。(1)外源性促性腺激素替代治疗:人绒毛膜促性腺激素具有黄体生成素样作用,主要用于治疗促性腺功能减退性性腺功能低下;(2)内源性促性腺激素促进分泌的药物:枸橼酸氯米芬是一种调控雌激素受体拮抗剂,可造成雌激素过量的错觉,使垂体分泌的卵泡刺激素和黄体生成素增加,促进精子发生;来曲唑是一种芳香化酶抑制剂,可阻断雄激素转化为雌激素,睾酮水平明显升高,促进精子发生^[6]。

1.3.2 抗精子抗体检测为阳性 当抗精子抗体检测结果为阳性时,应谨慎采用免疫抑制疗法,通过类固醇激素的免疫抑制作用来抑制体内抗精子抗体的生成,如倍他米松等^[6]。

1.3.3 精索静脉曲张 精索静脉曲张的治疗可分为一般治疗、药物治疗与手术治疗。一般治疗包括生活方式和饮食的调节等;药物治疗中,有文献显示七叶皂苷类药物,如迈之灵能改善部分精索静脉曲张患者的精液质量,促进精子发生^[12];手术治疗中,显微手术在近年越来越受到关注。

2 弱精症型男性不育

2.1 弱精症概念 第 5 版《世界卫生组织人类精液检查与处理实验手册》^[2]建议,精液常规分析中精子前向运动百分率低于参考值下限 32%,即称为弱精症。依然建议连续取 2~3 次精液行常规分析,取其平均值作为研究基线。近年来,人们为了深入了解弱精症的发病机制,从分子水平对其展开分析。有研究提出,AKAP、HSP 等蛋白质的表达水平和磷酸化水平的变化导致精子运动异常,临床表现为弱精子症^[13]。还有研究显示,弱精症患者 Hiwi 基因中存在拮抗泛素化修饰的 D-box 元件突变,该突变导致精子发生过程中组蛋白无法被鱼精蛋白替换,引发精子形成障碍^[14]。

2.2 弱精症的病因探讨 附睾不仅是精子的储存场所,而且是促进精子成熟的重要器官。附睾上皮细胞有吸收、分泌和浓缩功能,为精子的储存和成熟提供了适宜的微环境。曲细精管产生的精子经直精小管和睾丸网进入附睾,通常停留 8~25 d,在附睾管上皮细胞分泌的甘油磷酸胆碱、唾液酸、肉毒碱等重要物质哺育下,经历一系列的变化,达到功能上的成熟。附睾的发育、结构和功能依赖于雄激素,若附睾功能出现异常,可引起精子成熟障碍,进而导致精子活力降低。所以,在弱精症患者的检查中,对附睾的检查尤为关键。弱精症的检查内容主要包括,(1)医学访

谈及体格检查,包括病史(如糖尿病、腮腺炎等)、手术史(损伤神经)、药物(化疗药物、抗高血压钙离子拮抗剂等可能影响精子的活力)、环境因素(生活、工作环境)、不良的生活习惯(吸毒、熬夜、缺乏运动)等。(2)医学实验室开展的检测项目包括生化、免疫、微生物检测:精浆生化检查(如附睾分泌的中性-α 葡萄糖苷酶可催化多糖或糖蛋白中的碳水化合物分解为葡萄糖,为精子代谢和运动供能,其活性高低与精子前向运动能力呈正相关^[15]);生殖内分泌激素检查;精液细菌检查。(3)生殖系统彩色多普勒超声检查对于男性附睾和男性生殖系统的感染与炎症反应有重要的诊断价值。

2.3 弱精症病因明确可进行针对性治疗 若是生殖系统感染,可选择抗菌药物治疗,如青霉素类、头孢菌素类抗菌药物;若是附睾囊肿,可采用外科手术治疗。

2.4 对少精症与弱精症病因未明确者可选择循证医学中的经验性药物治疗 (1)基础性药物治疗。抗氧化治疗可使用药物包括天然维生素 E、硫辛酸等^[16-17];改善细胞能量代谢的治疗用药包括左卡尼汀等^[18];改善全身和生殖系统微循环的治疗用药有胰激肽原酶类药物等^[19]。(2)中医药治疗。中医学中并没有少精症、弱精症的病名,多把其归于“精稀”“精寒”“精冷”等范畴,与不育关系密切的脏腑为肾、脾、肝,其中肾尤为重要。中医辨证分型中肾阴亏虚型和肾精亏损型的主症为少精症;肾阳不足型的主症为少精症、弱精症^[20]。针对不同分型可展开相应的辨证论治,①肾阴亏虚型,治则:滋阴降火益精,推荐方药:六味地黄丸;②肾精亏损型,治则:补肾填精,推荐方药:五子衍宗丸,推荐中成药:麒麟丸;③肾阳不足型,治则:温肾壮阳滋肾助精,推荐方药:右归丸,推荐中成药:生精胶囊等^[21]。(3)辅助生殖技术治疗。对于药物治疗后精液质量没有改善,仍未孕育者,可选择辅助生殖技术治疗,建议到有国家认可资质的生殖中心完成试管婴儿试验。

3 无精症型男性不育

3.1 无精症概念 按照第 5 版《世界卫生组织人类精液检查与处理实验手册》建议,3 次或 3 次以上精液离心后($3\,000\times g$ 离心 15 min),在显微镜下观察标本沉淀物中未发现精子称为无精症。同时,排除不射精或逆行射精等射精功能障碍性疾病。

3.2 无精症的病因探讨 (1)梗阻性无精症约占无精子症病因的 55%^[22]。一般情况下,通过精浆生化检测和阴囊超声检查,能够初步判断梗阻原因及部位。也有研究资料显示,抗缪勒管激素可作为评价精子生成的重要指标,因精子发生障碍生育力异常的男性血清抗缪勒管激素水平明显降低,故当无精症患者血清中抗缪勒管激素检测正常时,就应考虑患者为梗阻性无精症^[23]。梗阻性无精症依据梗阻部位不同可分为睾丸内梗阻、附睾梗阻、输精管梗阻、射精管开口梗阻等,最常见的梗阻部位为附睾和射精管开口。根据梗阻部位可选择不同的手术方式进行治疗。(2)非

梗阻性无精症是一类睾丸生精功能障碍性疾病,可分为先天性、获得性与特发性。先天性非梗阻性无精症的病因可能包括隐睾症、染色体核型异常(如克氏综合征、Y 染色体微缺失等);获得性与特发性非梗阻性无精症的病因可能包括睾丸创伤^[24]、高温损伤^[25]、肾衰竭等。

3.3 无精症的治疗 大多数梗阻性无精症都可以通过外科手术得到治疗,但手术前应该评估睾丸的生精功能。目前,评估无精症患者睾丸内有无精子最常用的技术手段为睾丸穿刺取精术,但其操作有创伤性。有研究资料显示,临床可用睾丸体积、生殖激素水平评估患者睾丸生精功能^[26]。非梗阻性无精子症,可先通过精准诊断确定病因后,再通过睾丸取精术或显微取精术获取精子进行辅助生殖技术治疗,随着基因编辑技术的发展,通过基因改造获得健康的后代将成为可能^[27]。

4 结 语

我国育龄人口的不育率高达 15%,我国大约有 4 000 万对不孕不育症夫妇,其中男性因素约占 50%,男性不育症已成为影响国计民生、社会和谐的重大问题^[28]。本文从基层医院普遍开展的精液常规分析入手,结合医学访谈内容与体格检查结果的实际情况,建议完善可能造成不育结局的检查项目,旨在建立从检测层面对不育病因的探究路径及治疗策略。本文从少精症、弱精症与无精症 3 方面出发,研究男性不育症,实质是对不育症的细分,因为不育症可能是多病因和多因素协同作用的结果。分类研究的目的是制订适宜的治疗方案,推荐个性化的治疗用药。在不轻易使用昂贵的辅助生殖技术的前提下,提高男性生育能力及精液质量,进而实现自然孕育健康后代的目标,实现利民、利家、利国的美好愿景。

参考文献

- [1] 张存亮,廖俐雅. 男性精液参数异常易指向不育症的逻辑关系证明[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(21): 3475-3476.
- [2] World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen[M]. 5th ed. Geneva: WHO, 2010: 42-51.
- [3] 曹全富,胡翠芳,章明. 不同环境下取精对精液参数的影响[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(7): 96-97.
- [4] KEEL B A. Within-and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors[J]. Fertil Steril, 2006, 85(1): 128-134.
- [5] 张仁良,李巧兰. 基层医院男性不育症的诊断体会[J]. 中国性科学, 2011, 20(11): 16-18.
- [6] 陈栋. 男科学[M]. 广州:暨南大学出版社, 2007: 114-124.
- [7] 王菲,韩代书. 感染及免疫相关的男性不育[J]. 中国科学, 2017, 47(2): 180-189.
- [8] 朱伟杰. 抗精子抗体介导不育的再认识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(1): 5-9.
- [9] 《精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识》编写组,中华医学会男科学分会. 精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(11): 1035-1042.

- [10] 中华医学会男科学分会. 男性生殖遗传学检查专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(12): 84-88.
- [11] 辜秀丽,李红钢,熊承良. 不育男性精子 DNA 碎片指数与年龄和精液参数相关性分析[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(7): 608-612.
- [12] 姜辉,邓春华. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017: 39-56.
- [13] SHEN S, WANG J, LIANG J, et al. Comparative protein study between human normal motility sperm and idiopathic asthenozoospermia[J]. World J Urol, 2013, 31(6): 1395-1401.
- [14] 苟兰涛,康俊炎,刘默芳. 人 Piwi 基因突变导致男性不育的机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(9): 1135-1138.
- [15] 刘继红,李路. 精浆生化检测在男性不育诊断中的临床应用价值[J]. 临床泌尿外科杂志, 2009, 24(6): 405-407.
- [16] 姜辉,邓春华,商学军,等. 维生素 E 在男性不育中临床应用专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(3): 88-90.
- [17] 张国巍,刘玮,商学军. 硫辛酸在男性生殖中的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(1): 82-86.
- [18] 姜辉,邓春华,商学军,等. 左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014 版)[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(1): 82-85.
- [19] 中华医学会男科学分会. 胰激肽原酶在男性不育中临床应用专家共识(2018 版)[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(3): 59-63.
- [20] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1034-1038.
- [21] 中国中医药信息协会男科分会. 生精胶囊在男性不育症中临床应用中国专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(4): 368-371.
- [22] 赵军,翟晓强,李和程,等. 复杂性梗阻性无精症 1 例报告并文献回顾[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(6): 456-458.
- [23] 熊哲,叶臻,涂剑,等. 血清抗缪勒管激素在梗阻性和非梗阻性无精子症鉴别诊断中的应用价值[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(9): 823-827.
- [24] 梁珂,唐晨野,柯尊金,等. 外伤性睾丸损伤 23 例诊治分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(12): 1079-1081.
- [25] KUROWICKA B, DIETRICH G J, KOTWICA G. Effect of neonatal or adult heat acclimation on testicular and epididymal morphometry and sperm production in rats[J]. Reprod Biol, 2015, 15(1): 1-8.
- [26] 胡皓睿,周晓明,廖明,等. 睾丸体积和生殖激素水平对非梗阻性无精子症患者睾丸中有无精子的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(6): 678-681.
- [27] 廖书杰,徐岩英,孙瑞娟,等. 中国“男性生殖健康”基础研究在国家自然科学基金支持下的 30 年发展概况[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(1): 3-16.
- [28] WU B, LU N X, XIA Y K, et al. A frequent Y chromosome b2/b3 subdeletion shows strong association with male infertility in Han-Chinese population[J]. Hum Reprod, 2007, 22(4): 1107-1113.