

男性不育诊疗指南

中华医学会男科学分会
男性不育诊疗指南编写组

【关键词】男性不育；诊断；治疗；指南

中图分类号：R698⁺.2 文献标志码：A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2022.01.012

男性不育是指育龄夫妇有规律性生活且未采取避孕措施,由男方因素导致女方在一年内未能自然受孕。男性不育分为原发性不育和继发性不育,前者是指男性从未使女方受孕,后者是指男性曾经使女性伴侣怀孕或生育。

随着我国人口老龄化的不断加剧和生育率的下降,加剧了对男性生育的关注,而前一版指南已经历时5年,知识和理念的更新需求迫切。为促进男性不育的规范化诊断与治疗,自2020年12月启动以来,中华医学会男科学分会组织国内相关专家,对男性不育的病因、诊断、治疗和预后等进行归纳总结和反复讨论。编写组还邀请了四位专家担任编写顾问,全程参与每次讨论,并从总体高度上把关与修改。历经大半年时间,经过前期初稿三次修改、三次线上会议集体讨论、以及六轮大修后,结合我国具体临床实践,并参考国内外文献与资料,最终形成本指南。本次修订的指南主要特色有:①内容新:60%以上参考文献来自近5年;②开辟新栏目:设专栏列出多种临床常见类型男性不育的处理策略;③学科交叉:多学科专家参与指南撰写。

1 临床流行病学

目前还没有男性不育确切患病率数据。据世界卫生组织(WHO)估计,全球有15%育龄夫妇存在生育问题,其中男方因素约占50%^[1]。精子质量仍是评估男性生育力的重要指标^[2],而近年来我国男性精子浓度和精子总数呈下降趋势^[3]。

影响男性生育力的危险因素主要表现在:年龄因素、不良嗜好(吸烟、饮酒)、肥胖、不良生活习惯(熬夜、缺乏运动)、病原体感染、精索静脉曲张^[4-8]及不良

精神心理因素等。除已知致病因素外,仍有30%~50%的精液参数异常者无法查找到明确病因^[9]。

2 病因

按照解剖部位划分,将病因区分为睾丸前、睾丸及睾丸后因素。

2.1 睾丸前因素 下丘脑、垂体区域的解剖或功能异常,或疾病、外伤、手术、药物等因素导致的内、外源性激素异常,使得促性腺激素分泌不足,导致继发性睾丸功能障碍。主要包括先天性低促性腺激素性腺功能减退症(congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH)^[10]和垂体瘤^[11],甲状腺功能异常、严重营养不良等相关性疾病等可引起垂体促性腺激素水平低下的全身系统性疾病,均可导致生精功能障碍^[12-13]。

2.2 睾丸因素 染色体核型异常、Y染色体微缺失以及单基因变异等染色体或基因异常^[14-16],以及无睾症、睾丸发育不全、隐睾、睾丸异位等发育异常^[17]。腮腺炎、结核、梅毒、麻风诱发的睾丸炎及非特异性睾丸炎易导致睾丸内精子发生障碍^[18]。睾丸损伤、扭转除导致睾丸发生缺血和萎缩外,还可诱发异常免疫反应,两者均可导致不育^[19]。精索静脉曲张引起不育是由于局部血液返流与淤滞、组织缺氧、氧化应激损伤等多种因素综合作用的结果^[20]。睾丸肿瘤及其治疗方法(放疗)均可以造成精子发生障碍^[21-23]。肝硬化、肾功能衰竭及其他系统性疾病也可导致睾丸功能损伤^[24-25]。

此外,环境中的各种化学物质、内分泌干扰物、电离辐射、重金属、有毒有害气体、长期高温环境等都可能损伤睾丸生精功能而导致不育^[26-28]。吸烟、酗酒、熬夜、肥胖等不良生活习惯也都是男性不育的

危险因素^[29-31]。

2.3 睾丸后因素 通常包括梗阻、精子功能异常、性功能障碍等相关因素、附属性腺感染及炎症等。

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 (obstructive azoospermia, OA) 约占无精子症 20% ~ 40%, 包括睾丸内梗阻、附睾梗阻、输精管梗阻、射精管梗阻。约 37.2% 的 OA 患者有睾丸内梗阻, 通常由炎症或创伤引起, 先天性睾丸内梗阻相对较少^[32]。附睾梗阻是造成 OA 的最常见病因, 约占 OA 的 30% ~ 67%。中国人群中继发性附睾梗阻较多见, 常因感染、创伤及手术所致^[32]。输精管梗阻常见于输精管结扎术后、儿时双侧腹股沟处手术 (疝修补术、鞘膜积液手术等), 少数也可能继发于各类感染^[33]。先天性双侧输精管缺如 (congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD) 患者可发现 *CFTR* 基因突变, 也可能有其他遗传异常, 如 *ADGRG2* 基因变异^[34]。射精管梗阻约占 OA 患者病因的 1% ~ 3%, 可以由先天性的沃尔夫管囊肿 (Wolffian duct cyst)、苗勒管囊肿 (Mullerian duct cyst) 或炎症导致射精管阻塞, 还有部分医源性因素^[35]。

常染色体隐性遗传病纤毛不动综合征 (immotile cilia syndrome) 由于精子运动器或轴突异常而精子运动能力降低或丧失, 从而导致不育^[36]。精子 DNA 碎片率和染色体非整倍体率增高可引起精子受精能力下降, 从而导致自然受孕概率下降或不良妊娠结局^[37]。

精子的成熟依赖于附睾管的管腔微环境, 并与附睾液 pH 值、 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 离子浓度及多种蛋白的表达密切相关。当附睾功能障碍时, 可通过蛋白异常表达、非编码 RNAs、脂质异常等影响精子前向运动能力和受精能力^[38]。生殖道感染可使精液白细胞增多、炎症因子释放、活性氧 (ROS) 水平改变, 同时可能导致继发输精管道梗阻, 从而导致男性不育, 但生殖道感染是男性不育可能治愈的病因。

性功能障碍, 尤其是勃起及射精功能异常, 与男性不育关系密切, 其中最为常见的有勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED)、不射精及逆行射精等^[39]。

值得关注的是, 部分男性不育患者仅表现为精液参数异常, 却找不到特定原因, 其影响生殖的环节可能涉及睾丸前、睾丸、睾丸后的一个或多个环节, 尤其可能与遗传或环境等多种因素相关。

3 诊断

3.1 病史采集 病史采集及病历书写应当客观、准确、及时、完整, 且符合《病历书写基本规范》。

主诉及现病史: 男性不育主诉应该包括 未避孕未育 xx 年 (月)。

婚育史: 需要了解结婚或同居时间, 尝试妊娠时间; 应详细了解配偶的既往生育史。

性生活史: 需要了解性生活频率、勃起功能、射精情况。初步了解是否为性功能障碍导致的不育。

生育力检测及治疗史: 要详细询问既往不育相关的检查和治疗情况, 尤其是精液参数情况。了解患者曾经的治疗手段、治疗时间及治疗效果。同时应注意配偶生育能力的评估。

既往史: 主要包括生长发育史、患病史、传染病史、用药史等。要重点询问与生育相关的疾病和因素, 包括青春期后腮腺炎并发睾丸炎、附睾炎等泌尿生殖系统感染史、手术外伤史 (尤需注意既往腹股沟、阴囊部位以及脊柱、盆腔手术史)、生活方式、共患疾病 (如高血压、糖尿病、肥胖、代谢综合征) 等^[10]。同时要了解有无化疗、放疗以及使用影响生育的药物等情况^[40]。

家族史及遗传性疾病史: 父母有无近亲结婚, 有无遗传性疾病史, 母亲生育情况以及兄妹的健康状况、生育情况等。应充分了解有无影响生育的家族性遗传因素, 必要时描绘出家系图。

3.2 体格检查 全身检查的重点应注意体型及第二性征, 主要检查体毛分布及有无男性乳房发育等表现, 应特别注意腹股沟区域是否有手术瘢痕^[41]。

生殖系统检查包括阴茎、阴囊及其内容物。阴茎检查时应注意有无阴茎畸形, 还应注意有无尿道下裂、尿道上裂、尿道外口狭窄等可能妨碍性交及阴道内射精的疾病^[42]。检查阴囊时应注意睾丸以及附睾的位置、质地、大小, 有无压痛、肿块、附睾饱满程度及鞘膜积液。建议采用 Prader 睾丸模型进行睾丸体积测量^[43]。输精管检查时应注意有无缺如、增粗、结节或者触痛。触诊精索有无静脉曲张及其程度。

3.3 辅助检查 主要包括精液分析和生殖激素测定, 还可根据病情需要选择相应的其他检查项目。

精液分析结果是制定男性不育诊疗决策的重要依据, 如结果发生明显异常, 则应进行全面的实验室检查和评估。精液结果的分析推荐参照 WHO《人类精液检查和处理实验室手册》第 5 版进行^[44], 如第 1 次精液分析结果正常, 通常不需要进行第 2 次分析; 如再次精液分析结果与第 1 次相差显著, 则需进行第 3 次精液分析。

常用的生殖激素指标有睾酮 (T)、雌二醇 (E2)、泌乳素 (PRL)、黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 和抑制素 B (INHB) 等。建议上午 10 点前

空腹采血,常用化学发光法检测。FSH 水平与精原细胞数量呈负相关^[45],但 FSH 水平并不能单独预测精子发生^[46-47]。INHB 与 FSH 呈显著负相关,与精子总数呈正相关,是一种良好的非侵入性精子生成预测指标^[48]。联合检测 FSH 和 INHB 较单项检测对睾丸生精功能的评估有更高的预测价值^[49]。

为明确病情和病因,可以根据病史、体格检查以及精液分析等结果,选择进一步的检查项目:

3.3.1 实验诊断

3.3.1.1 精液分析及精子功能相关分析

精子存活率检测主要用于反映不动精子中活精子所占比例,可用伊红染色法或精子低渗肿胀实验来鉴定。

精浆生化常用指标包括果糖、中性 α -葡萄糖苷酶、酸性磷酸酶、锌和弹性蛋白酶等,重点了解果糖、中性 α -葡萄糖苷酶的含量,对梗阻性无精子症的诊断及外科治疗有指导意义。可通过化学发光法测定精液中 ROS 水平,精子 MDA 水平反映精子细胞膜脂质过氧化程度,精浆 8-羟基脱氧鸟苷水平则反映精子 DNA 损伤程度^[50]。对于不明原因不育、精子凝集、性交后试验异常等情况,可进行精浆抗精子抗体检测,检测精子表面结合抗体是诊断自身免疫性不育的特异性方法。

对于精液参数异常患者及不明原因不育者,尤其是精液白细胞增多、合并尿道分泌物的患者,应进行生殖道相关病原微生物检测,主要包括解脲支原体和生殖支原体、沙眼衣原体等微生物检测。RNA 检测技术因其灵敏度高特点,更适于生殖道常见微生物的检测^[51]。

3.3.1.2 尿液分析

高潮后尿液离心检查主要针对无精液或精液量少者,根据射精后即刻留取的第一份尿液离心找精子,可以辅助诊断逆行射精或部分逆行射精。

3.3.1.3 遗传学检查

与男性不育相关的遗传学检查主要包括染色体核型、Y 染色体微缺失、基因检测、精子 DNA 检测等方法。

3.3.2 生殖系统超声检查

生殖系统超声检查包括阴囊超声及经直肠超声。

阴囊超声主要检查双侧睾丸、附睾、精索静脉及近端输精管。经直肠超声主要针对前列腺、精囊、输精管、射精管及盆腔病变进行检查。阴囊和经直肠超声对检测 CBAVD、附睾和精囊(如畸形/发育不全)具有临床价值^[52]。

3.3.3 睾丸活检

是诊断无精子症的常用方法,也是获取精子的手段之一。对于条件具备的单位,可以同时冷冻保存精子或睾丸组织,以备将来应用于辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)。拟行输精管附睾吻合手术的患者,术前不推荐睾丸/附睾穿刺与活检。常用的睾丸活检方法:睾丸切开活检术(testicular sperm extraction, TESE)、经皮睾丸穿刺活检术(testicular sperm aspiration, TE-SA)、睾丸细针精子抽吸术(fine-needle aspiration, FNA)等。

3.4 诊断流程

根据患者病史、性腺毒素接触情况、体格检查以及辅助检查结果等,明确发病部位(睾丸前、睾丸、睾丸后),按照诊断流程可以得出初步诊断(图 1)。

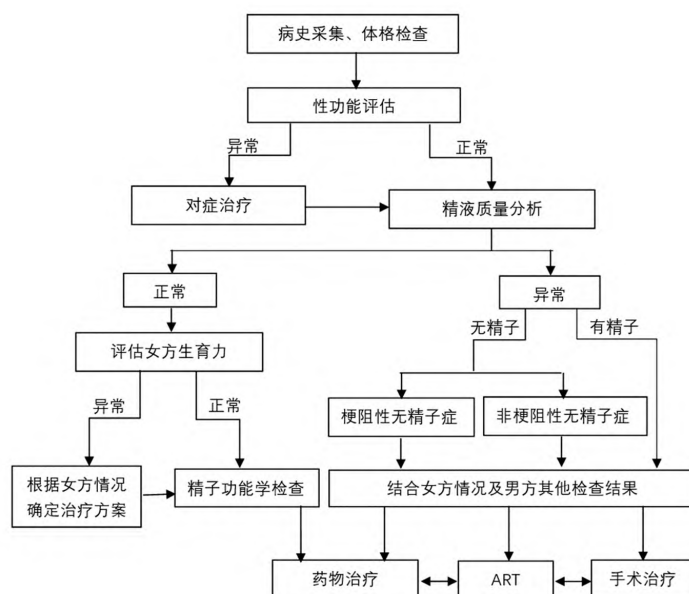


图 1 男性不育诊疗流程图

4 男性不育的治疗

本指南基于现有文献制定的治疗推荐意见,具有一定时效性,不能作为法律依据和成功治愈疾病的保证,临床医生应严格遵循相关适应证、禁忌证、注意事项等选择治疗方案。建议遵循的治疗原则如下:①男性不育并非一种独立疾病,大多是多种病因和因素所造成的结果,所以应尽可能寻找病因,并针对病因进行治疗;②对于病因不明者,应依据患者及配偶的情况,遵循患者利益最大化原则,审慎选择经验性治疗。尽管这些经验性药物的作用机制大多已明确,但应用于治疗男性不育时多为超说明书应用,且疗效尚存一定争议;③治疗应该至少覆盖 1~2 个生精周期(即 3~6 个月),同时应该定期评价治疗的适应证、疗效及安全性;④应强调夫妇同时诊治,综合夫妇年龄、病情、治疗方法的有创性和卫生经济学的降级治疗原则,选择个体化治疗方案。

4.1 一般治疗 改善生活方式,如规律作息、控制体重、适度运动、戒烟、限酒等^[30,53-55],会让不育男性获益。同时要关注不育夫妇的性生活,依据双方具体情况给予性生活指导,以提高自然受孕机会^[39,56]。膳食补充剂可以改善精子质量参数和影响男性生育能力^[57]。补充氨基酸具有促进精子生成、为精子运动供能等多重作用^[58]。

4.2 物理治疗 包括睾丸冷敷贴、阴囊医用降温贴、金冷法等^[59-60],它们可通过降低睾丸局部温度来提高精液质量,但是否能提高妊娠率有待进一步证实。

4.3 药物治疗

4.3.1 基础治疗 抗氧化治疗、改善细胞能量代谢以及改善全身和生殖系统微循环是提高精子质量的三类基础治疗药物。

4.3.1.1 抗氧化治疗 普遍认为氧化应激在男性不育的病理生理过程中起着重要作用,抗氧化治疗也在男性不育治疗中发挥着重要作用^[61]。常用的抗氧化治疗药物有天然维生素 E^[62]、硫辛酸^[63]、左卡尼汀^[64]等。有研究表明,多种抗氧化剂及营养素联合应用比单独使用某一种抗氧化剂或营养素对精子质量的提高可能更有效^[65],但仍需进一步临床多中心研究证实。

4.3.1.2 改善细胞能量代谢治疗 改善细胞能量代谢的药物可改善全身组织和细胞代谢能力,且多兼有抗氧化作用,从而提高精子质量。常用药物有左卡尼汀、己酮可可碱、辅酶 Q 10 等^[64,66-67]。

4.3.1.3 改善全身和生殖系统微循环的治疗 此

类药物通过改善全身或局部组织的微循环功能来促进睾丸生精以及附睾内精子成熟。常用药物有七叶皂苷类^[68]、胰激肽原酶^[69]等,但这类药物的治疗效果尚需要严格循证医学证据来支持。

4.3.2 病因治疗 病因治疗包括内分泌治疗、抗感染治疗等。

4.3.2.1 内分泌治疗 促性腺激素类,包括促性腺激素释放激素(GnRH)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)和人绝经期促性腺激素(hMG)。适用于低促性腺激素性性腺功能减退症(除外高泌乳素血症及肾上腺雄激素过多),常用剂量 hCG 2 000~5 000 IU,肌注,2~3 次/周。还可在上述药物治疗的基础上,加用 hMG 75~150 IU,肌注,2~3 次/周,治疗周期常需 1~2 年。微量泵脉冲式皮下注射 GnRH 治疗可能更适用于包含 Kallmann 综合征在内的 CHH 患者,但治疗费用偏高^[70]。治疗前建议进行垂体兴奋试验,以预判治疗效果^[71]。

雌激素受体拮抗剂通过阻断雌激素的负反馈抑制效应,从而促进垂体分泌促性腺激素(LH 和 FSH),以刺激睾丸间质细胞产生睾酮和促进精子生成。临床常用的有枸橼酸氯米芬和他莫昔芬^[72]。

芳香化酶抑制剂通过阻断芳香化酶来增加睾丸内睾酮水平,以促进精子生成,代表药物为来曲唑和阿那曲唑,同时要关注其性欲减退、肝功能损害等不良反应^[73-74]。

继发于先天性肾上腺皮质增生的男性不育患者可使用糖皮质激素进行治疗^[75]。

对于病理性高泌乳素血症引起的男性不育可采用多巴胺受体激动剂(溴隐亭或卡麦角林)治疗^[76]。

4.3.2.2 抗感染治疗 可根据临床症状和病原学检查使用敏感抗生素治疗。

4.3.3 其他 重组人生长激素^[77]、维生素 D^[78]、PDE-5 抑制剂^[79]等亦有文献报道可改善精子质量、提高受孕率,这些探索性的治疗方法尚需大样本循证医学研究进一步证实。生长激素在合成代谢中的作用可能在男性不育治疗中发挥作用^[80-81],但临床疗效还有待证实。

4.4 中医治疗 本病属中医学“无子”、“艰嗣”等范畴,认为其病变脏腑主要在肾、脾、肝,其中肾尤为重要,与心脑相关^[82],以脏腑虚损为本,湿热瘀阻精室为标。

辨证论治是中医治疗男性不育的基本方法,单一证型主要有湿热下注证、瘀阻精室证、肝气郁结证、肾阳不足证、肾阴亏虚证;有大部分患者为复合证型,例如肾虚血瘀证、肝郁肾虚证、脾虚湿盛证、脾

肾亏虚证、脑心失调证等。湿热下注证推荐方药为二陈汤(《太平惠民和剂局方》),瘀阻精室证推荐方药为少腹逐瘀汤(《医林改错》),肾阳不足证推荐方药为赞育丹(《景岳全书》)、生精胶囊、黄精赞育胶囊,肾阴亏虚证推荐方药为知柏地黄丸(《景岳全书》)。肾虚血瘀证推荐方剂为灵归方,肝郁肾虚证推荐方剂为宣郁通经汤(《傅青主女科》)合龟鹿二仙胶(《医便》)、麒麟丸^[83],脾肾亏虚证推荐方剂为仙鹿口服液、还少胶囊^[82-88]。此外一些民族医药如罗补甫克比日丸也具有生精、生髓、补血、补气的功效,有研究证实其可用于治疗弱精子症^[89]。

针灸治疗男性不育的机制主要有调节男性下丘脑-垂体-性腺轴、抗氧化、调节免疫等^[90]。针刺治疗一般采用辨证取穴、循经取穴、远近结合取穴的原则,在肾主生殖的指导下,一般运用补肾益精法进行针灸治疗。

4.5 手术治疗

4.5.1 概述 随着显微技术以及 ART 不断发展,原本不能自然生育或不能拥有父源生物学遗传子代的夫妇可以转归为自然,或是借助于 ART 获得自己子女。毋庸置疑,在男性不育诊治中引入显微外科技术拓展了治疗选择,目前手术重点在于输精管道显微修复重建、精索静脉曲张手术治疗、显微手术取精等^[91-94]。可以将男性不育诊疗的手术干预分为两大类:其一,旨在解决无精子症,包括促进精子排出的手术(针对 OA)和直接从睾丸/附睾获取精子(针对 NOA);其二,旨在促进精子生成和/或提高精子质量,主要包括精索静脉曲张和垂体瘤等的手术治疗。

4.5.2 无精子症的手术治疗

4.5.2.1 OA 显微重建技术的经济学性价比高,更可以恢复自然生育^[95],易被患者接受,不足之处是手术难度较大,需要经过系统显微外科技术培训方能完成。

目前显微镜下输精管复通术是主要推荐手术方式,吻合成功率为 70%~99%,高于显微镜下输精管-附睾吻合的 40%~90%^[96-97]。美国 Cornell 大学改进的微点双层显微输精管-输精管吻合法较为成熟,再通率可以达到 99.5%,术后 1 年累计临床妊娠率达 64%^[98]。操作医生的技术水平、重建再通方式、以及女方年龄都会影响手术效果^[99-100]。

显微输精管-附睾吻合术是具有挑战性的操作,需要经验丰富的男性生殖显微外科医生进行手术。经典的输精管-附睾吻合方式为纵向双针端侧套叠吻合。国内学者应用改良单针显微输精管-附睾吻

合术亦有良好临床效果^[101-102]。

对于存在睾丸内梗阻或输精管道多段梗阻的患者,可以考虑放弃精道重建手术,选择操作简单的 TESA 或 TESE,直接获取足量优质精子后,采取冻存备用或联合同步的卵细胞胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)技术,转入后续 ART。

对于无法通过手术复通的 OA 患者,选用睾丸取精或附睾穿刺取精均可。尽管部份 OA 患者都可以通过重建再通手术恢复自然致孕的能力,仍有不适合接受重建手术的患者,如 CBAVD 等。仅有极少数 CBAVD 患者可以利用残存的输精管片段进行重建手术^[103],大多数都需要进行睾丸或附睾取精,再利用 ICSI 技术获得自己后代^[104]。

4.5.2.2 NOA 是较难处理的男性不育类型。尽管去除病因后,部分患者可以恢复生育功能,但大多数 NOA 患者需借助睾丸取精手术联合 ICSI 才可以获得自己后代,约 20%~40% NOA 患者需供精来助育^[105]。

理想的睾丸精子采集方法是最大限度上减少睾丸损伤,并获得足量精子,从而确保后续 ART 成功,可采用 TESA/TESE。睾丸多点切开取精较多点穿刺有更高获取精子率^[106]。

显微镜下睾丸切开取精术(简称显微取精术, mTESE)是 NOA 的有效治疗方法^[107],可精确采集生精小管内的精子用于 ICSI。mTESE 可将精子获取率由常规取精术的 45% 提高到 63%^[94]。如已经进行睾丸穿刺活检,可根据其穿刺活检标本中组织病理学判断生精细胞发育阶段后评估精子获取率^[108]。Cornell 大学的研究显示,684 例 NOA 患者行 mTESE 的精子获取率达 59%,临床妊娠率可达 48%^[109]。

4.5.3 精索静脉曲张的手术治疗 精索静脉曲张手术治疗能够提高患者的精子浓度、精子活动力、正常形态精子比例、降低精子 DFI^[110],提高配偶妊娠率^[111]。部分多次 ART 助孕失败的精索静脉曲张患者,通过手术改善精子质量后能提高 ART 成功率,甚至配偶获得自然生育^[112-113]。

精索静脉曲张的手术治疗方式多种多样,可根据患者疾病具体情况、医院设备条件、手术者技术和经验,充分与患者沟通后选择合理方案。

4.6 辅助生殖技术 ART 包括人工授精(artificial insemination, AI)和体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)及其衍生技术。最常用的人工授精技术是宫腔内人工授精(in-

tra-uterine Insemination, IUI)。根据精液来源不同,人工授精分为夫精人工授精(artificial insemination with husband's semen, AIH)和供精人工授精(artificial insemination with donor's semen, AID)。IVF-ET 及其各种衍生技术,包括:(IVF-ET、ICSI、胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)、供精体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization with donor's semen, IVF-D)等技术^[114-115]。

ART 是治疗男性不育的一种补充手段。切忌盲目地选择 ART,以免给患者造成不必要的精神负担、经济负担和创伤,并遵循对患者损伤最小、个体化原则,同时应该考虑到患者在精神上和经济上的接受能力,尊重个人隐私,关注子代健康,不违背伦理道德和国家政策法规。

不育夫妇在行 ART 治疗前,必须由男科医生评估男方生育力^[9,40],男科医生应对男方进行规范检查和正确诊断,进而制定合理治疗方案。ART 过程中男科医生需要关注以下事项。

4.6.1 降级原则 降级原则目的是降低女性伴侣及子代的治疗风险,降低不育夫妇及社会的治疗成本^[116]。优先考虑自然生育,再依次考虑 IUI、IVF、ICSI 和 PGT 等 ART。

4.6.2 ART 前的药物治疗 精子 DFI 过高等严重精子质量异常,可能会对 ART 结局产生不利影响,还可能影响子代健康^[9,117]。因此,建议男科医生在 ART 前 3 个月开始使用药物治疗改善精子质量^[117]。

4.6.3 ART 的取精手术 包括 TESE、TESA、m-TESE、PESA、显微外科附睾精子获取术(microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA)等手术方式^[9,118]。①不建议进行单纯以诊断为目的的睾丸活检手术,建议在行睾丸活检手术时联合精子冷冻保存,冻存精子可用于后续 ART,以避免再次手术增加患者创伤。睾丸来源的新鲜精子和冻融精子行 ICSI 时妊娠结局无明显差异^[118-119]。②对于 OA,可采用 TESE、TESA、PESA、MESA 等术式。OA 患者的附睾精子和睾丸精子行 ICSI 时妊娠结局类似^[9]。③对于 NOA,建议采用 TESE 或 m-TESE,不建议采用 TESA^[9]。NOA 患者行 TESE 的取精成功率是 TESA 的 2 倍,mTESE 的取精成功率是 TESE 的 1.5 倍^[118]。但对于 AZFa 区或 AZFb 区完全缺失的 NOA 患者,不建议行取精手术^[9]。

5 预后重要因素

影响男性不育治疗预后的因素主要包括:①精

子质量;②不育持续时间;③女方年龄和生育能力;④原发性不育还是继发性不育^[120]。

精子质量是评估男性生育力的重要依据,精液分析结果异常提示存在生育力的减退^[11]。健康青年夫妻,每个月均有一定自然怀孕概率,有报道为 20%~25%,但是这种概率会随着不育年龄的增加而逐渐降低,当不育年限超过 4 年,则每月的自然怀孕率仅约 1.5%。女性生育力的增龄性衰退较为迅速,35 岁女性的生育力仅约 25 岁时的 50%,38 岁时则下降到 25%,而超过 40 岁时可能下降到 5%以下;流产率则由 20 岁时的 10% 上升至 45 岁时的 90%^[121]。采用 ART 助孕时,女性年龄也是影响成功率最主要因素,当女方年龄偏大时,应该综合评估和选择治疗措施。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情况。那些从来没有使女方怀孕或生育过的男性,其生育力较差或存在严重问题的可能性较大;而那些曾经使女方怀孕生育过的男性,其生育潜能往往较好^[120]。

6 宣教要点

男性不育是指规律性生活不采取避孕措施的夫妇在 1 年内无法实现自然怀孕和生育,并且要排除女方不孕因素^[9]。

建议性生活活跃、不采取避孕措施的夫妇在一年内无法实现自然怀孕者,应尽早就医,且推荐夫妇同时就医。

男方检查主要有精液检查和性功能检查,精液检查要求男方禁欲 2~7 d 就诊检查^[44];性功能有问题者,主要检测生殖激素等^[122]。女方初步检查主要是评估卵巢排卵功能,检查子宫及其附件是否正常。

女方的年龄因素是影响生育的重要因素,女方高龄时要建议及早进行生育力评估^[9]。影响男性生育力的常见因素包括:①不良生活习惯;②环境有害因素;③药物;④疾病。

精液分析结果只能说明生育可能性大小,波动性较大。因此,精液检查前的注意事项尤为重要。禁欲时间的长短会影响精液分析参数,一般推荐禁欲 2~7 d。精液标本采集方法推荐手淫法,取精过程不得使用润滑油或者唾液,精液标本不要被尿液、水、肥皂等污染。

7 常见类型男性不育的处理策略简述

7.1 遗传因素所致男性不育 遗传因素所致男性

不育约占 15%, 主要包括染色体核型异常及基因变异等。随着 ART 发展, 一些男性不育患者可通过 ICSI 孕育生物学后代, 但 ICSI 可能绕过精卵结合时自然选择精子过程, 增加后代遗传缺陷风险。本节重点介绍男性不育中的遗传因素, 及对男性不育患者进行精准诊断、并制定个体化临床治疗方案, 从而规避子代遗传风险。

7.2 无精子症的诊疗策略 无精子症是男性不育中的最严重情况, 也最难处理。因此本节系统介绍了无精子症的规范化诊疗流程。

7.3 精索静脉曲张与男性不育 精索静脉曲张是男性不育的常见病因之一, 本节着重介绍精索静脉曲张对男性生育能力的影响及基本治疗原则。

7.4 隐睾患者的生育问题 隐睾是男性生殖系统最常见的先天性发育异常, 部份男性不育患者存在隐睾或隐睾手术史, 本节重点介绍隐睾患者遇到生育困难时如何处理。

7.5 附属性腺感染与男性不育 男性附属性腺感染(male accessory gland infections, MAGIs)对男性生育力和精子质量的有一定影响, 本节系统介绍男性附属性腺感染与男性不育的关系及处理原则。

7.6 射精障碍与男性不育 射精功能障碍(EjD)是一种复杂的病理状态, 主要包括早泄、射精延迟、不射精、逆行射精等, 严重的射精功能障碍会导致男性不育, 还会对夫妻性生活和谐造成不良影响。因此本节系统介绍当射精功能障碍影响男性生育时的处理原则。

7.7 特发性男性不育 临床上有 30% ~ 50% 的精液参数异常患者无法查找到明确病因而称为特发性男性不育。因此本节系统介绍当诊断为特发性男性不育时的处理原则。

第 7 节详细内容请参见《中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识》之《男性不育诊断与治疗指南》(完整版)。

男性不育诊疗指南编写组

顾问:

邓春华(中山大学附属第一医院)
熊承良(华中科技大学同济医学院计划生育研究所)
谷翊群(国家卫生健康委科学技术研究所)
商学军(南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院)

主编:

李宏军(北京协和医院)

副主编(按姓氏拼音排序):

洪 锴(北京大学第三医院)
李 铮(上海交通大学附属第一人民医院)
刘贵华(中山大学附属第六医院)
孙 斐(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)
袁明振(山东大学第二医院)
郑连文(吉林大学第二医院)

编委(按姓氏拼音排序):

陈耀平(宁夏医科大学总医院)
陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)
杜 强(中国医科大学附属盛京医院)
范红旗(江苏省人民医院)
高 勇(中山大学附属第一医院)
郭海彬(河南省人民医院)
耿 强(天津中医药大学第一附属医院)
贺小进(安徽医科大学第一附属医院)
蒋小辉(四川大学华西第二医院)
李冬水(南昌大学第一附属医院)
刘 刚(广西壮族自治区生殖医院)
刘凯峰(江苏省苏北人民医院)
史铁超(南京医科大学附属常州第二人民医院)
唐松喜(福建医科大学附属第一医院)
王 涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
周玉春(南京中医药大学)
张峰彬(浙江大学医学院附属妇产科医院)
张欣宗(广东省生殖医院)

参考文献

- [1] Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(4): 411-426.
- [2] Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, *et al.* Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: How high is high enough? *Hum Reprod*, 2021, 36(8): 2121-2133.
- [3] Lv MQ, Ge P, Zhang J, *et al.* Temporal trends in semen concentration and count among 327 373 Chinese healthy men from 1981 to 2019: A systematic review. *Hum Reprod*, 2021, 36(7): 1751-1775.
- [4] Wu C, Lipshultz LI, Kovac JR. The role of advanced paternal age in modern reproductive medicine. *Asian J Androl*, 2016, 18(3): 425.
- [5] Nassan FL, Chavarro JE, Tanrikut C. Diet and men's fertility: Does diet affect sperm quality? *Fertil Steril*, 2018, 110(4): 570-577.
- [6] Skoracka K, Eder P, Lykowska-Szuber L, *et al.* Diet and nutritional factors in male (In) fertility-underestimated factors. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1400.
- [7] Batiha O, Al-Deeb T, Al-Zoubi E, *et al.* Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*, 2020, 52(9): e13791.
- [8] 李兰芳, 葛青, 陆文昊. 男性不育的相关影响因素流行病学调查分析. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(4): 515-517.
- [9] Salonia ACB, Carvalho J, Corona G, *et al.* EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. EAU Annual Congress Milan 2021, Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, 2020. 106-116.
- [10] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 547-564.
- [11] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, *et al.* Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 273-288.
- [12] Zahringer S, Tomova A, von Werder K, Brabant G, Kumanov P, Schopohl J. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108(4): 282-289.
- [13] McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2451-2455.
- [14] Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(6): 369-384.
- [15] Harton GL, Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl*, 2012, 14(1): 32-39.
- [16] Kohn TP, Kohn JR, Owen RC, *et al.* The prevalence of Y-chromosome microdeletions in oligozoospermic men: A systematic review and meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 626-636.
- [17] Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, *et al.* Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: A systematic review. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(7): 1201-1210.
- [18] Kasturi SS OC, Tannir J, Brannigan RE. The effect of genital tract infection and inflammation on male infertility. In: Lipshultz LI HS, CS N, editor. *Infertility in the male*. 4th ed. New York: Cambridge University Press, 2009. 295-329.
- [19] Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int*, 2003, 92(3): 200-203.
- [20] Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM, *et al.* Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(9): 523-533.
- [21] Ostrowski KA, Walsh TJ. Infertility with testicular cancer. *Urol Clin North Am*, 2015, 42(3): 409-420.
- [22] Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril*, 2013, 100(5): 1180-1186.
- [23] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertil Steril*, 2019, 112(6): 1022-1033.
- [24] Finelli R, Leisegang K, Finocchi F, *et al.* The impact of autoimmune systemic inflammation and associated medications on male reproductive health in patients with chronic rheumatological, dermatological, and gastroenterological diseases: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(5): e13389.
- [25] Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: Baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl*, 2016, 26: 3.
- [26] Ma Y, He X, Qi K, *et al.* Effects of environmental contaminants on fertility and reproductive health. *J Environ Sci (China)*, 2019, 77: 210-217.
- [27] Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 118.
- [28] Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update*, 2000, 6(2): 107-121.
- [29] Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, *et al.* Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 3.
- [30] Sharma R, Harlev A, Agarwal A, *et al.* Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*, 2016, 70(4): 635-645.
- [31] Alshahrani S, Ahmed AF, Gabr AH, *et al.* The impact of body mass index on semen parameters in infertile men. *Andrologia*, 2016, 48(10): 1125-1129.
- [32] Peng J, Yuan Y, Cui W, *et al.* Causes of suspected epididymal obstruction in Chinese men. *Urology*, 2012, 80(6): 1258-1261.
- [33] Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: A summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl*, 2004, 25(6): 845-859.

- [34] Patat O, Pagin A, Siegfried A, *et al.* Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-linked congenital bilateral absence of vas deferens. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 437-442.
- [35] Modgil V, Rai S, Ralph DJ, *et al.* An update on the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(1): 13-20.
- [36] Kaushal M, Baxi A. Birth after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular sperm from men with Kartagener or immotile cilia syndrome. *Fertil Steril*, 2007, 88(2): 497 e9-11.
- [37] Agarwal A, Farkouh A, Parekh N, *et al.* Sperm DNA fragmentation: A critical assessment of clinical practice guidelines. *World J Mens Health*, 2022, 40(1): 30-37.
- [38] Bjorkgren I, Sipila P. The impact of epididymal proteins on sperm function. *Reproduction*, 2019, 158(5): R155-R67.
- [39] Yang B, Xu P, Shi Y, *et al.* Erectile dysfunction and associated risk factors in Chinese males of infertile couples. *J Sex Med*, 2018, 15(5): 671-677.
- [40] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, *et al.* Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*, 2021, 115(1): 54-61.
- [41] 郭应禄, 胡礼泉. 男科学. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [42] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 济南: 山东科学技术出版社, 2004.
- [43] Ogundoyin OO, Atalabi OM. Comparison between testicular volumes as measured with prader orchidometer and ultrasonography in healthy nigerian Newborns. *Afr J Paediatr Surg*, 2018, 15(2): 93-96.
- [44] TG C. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen 2010.
- [45] Martin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*. 1995, 10(8): 1940-1945.
- [46] Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, *et al.* High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril*, 2009, 92(2): 590-593.
- [47] Ishikawa T, Fujioka H, Fujisawa M. Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. *BJU Int*, 2004, 94(9): 1314-1316.
- [48] Goulis DG, Polychronou P, Mikos T, *et al.* Serum inhibin-B and follicle stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine needle aspirate in men with azoospermia. *Hormones (Athens)*, 2008, 7(2): 140-147.
- [49] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组无精子症诊疗中国专家共识编写组. 无精子症诊疗中国专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(7): 573-585.
- [50] Takeshima T, Usui K, Mori K, *et al.* Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol*, 2021, 20(1): 41-52.
- [51] Liang Y, Jin X, Yuan F, *et al.* Comparison of rRNA-based and DNA-based nucleic acid amplifications for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Ureaplasma urealyticum in urogenital swabs. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 651.
- [52] Turek PJ, Magana JO, Lipshultz LI. Semen parameters before and after transurethral surgery for ejaculatory duct obstruction. *J Urol*. 1996, 155(4): 1291-1293.
- [53] Palnitkar G, Phillips CL, Hoyos CM, *et al.* Linking sleep disturbance to idiopathic male infertility. *Sleep Med Rev*, 2018, 42: 149-159.
- [54] Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol*, 2017, 27(5): 441-5.
- [55] Ibañez-Perez J, Santos-Zorrozua B, Lopez-Lopez E, *et al.* An update on the implication of physical activity on semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(4): 901-921.
- [56] Konishi S, Saotome TT, Shimizu K, *et al.* Coital frequency and the probability of pregnancy in couples trying to conceive their first child: A prospective cohort study in Japan. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(14): 4985.
- [57] Lipovac M, Nairz V, Aschauer J, *et al.* The effect of micronutrient supplementation on spermatozoa DNA integrity in subfertile men and subsequent pregnancy rate. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(8): 711-715.
- [58] 周青松, 曾凡春, 张祯雪, 等. 复方氨基酸胶囊联合维生素 E 治疗特发性弱精子症的临床研究. *中华男科学杂志*, 2016, 22(04): 343-346.
- [59] 王益鑫, 王毓斌, 卢永宁, 等. 金铃法治疗少、弱精子症的疗效及安全性临床观察. *中华男科学杂志*, 2009, 15(10): 952-955.
- [60] 施长春, 白文俊, 刘贵中. 男性阴囊冷敷对精液参数影响的研究. *中国男科学杂志*, 2021, 35(2): 61-65.
- [61] Agarwal A, Leisegang K, Majzoub A, *et al.* Utility of antioxidants in the treatment of male infertility: Clinical guidelines based on a systematic review and analysis of evidence. *World J Mens Health*, 2021, 39(2): 233-290.
- [62] 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(2014 版). *中华男科学杂志*, 2015, 21(3): 277-279.
- [63] 张航, 王亚轩, 李景东, 等. α -硫辛酸胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片治疗少弱精子症的疗效观察. *中华男科学杂志*, 2017, 23(10): 899-902.
- [64] Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, *et al.* Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*, 2019, 51(6): e13267.
- [65] Lipovac M, Bodner F, Imhof M, *et al.* Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients *versus* a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 84.
- [66] Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, *et al.* Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed*, 2016, 14(12): 729-736.
- [67] Mongioi L, Calogero AE, Vicari E, *et al.* The role of carnitine in male infertility. *Andrology*, 2016, 4(5): 800-807.

- [68] Fang Y, Zhao L, Yan F, *et al.* Escin improves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility. *Phytomedicine*, 2010, 17(3-4): 192-196.
- [69] 白 刚, 佟 宪, 李宏军. 胰激肽原酶在男科疾病中的应用. *生殖医学杂志*, 2014, 23(2): 165-168.
- [70] Young J, Xu C, Papadakis GE, *et al.* Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 669-710.
- [71] Gong C, Liu Y, Qin M, *et al.* Pulsatile GnRH is superior to hCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): 2793-2799.
- [72] Cannarella R, Condorelli RA, Mongioì LM, *et al.* Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(12): 1517-1525.
- [73] Shoshany O, Abhyankar N, Mufarreh N, *et al.* Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril*, 2017, 107(3): 589-594.
- [74] Del Giudice F, Busetto GM, De Berardinis E, *et al.* A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl*, 2020, 22(4): 360-367.
- [75] Jha S, El-Maouche D, Marko J, *et al.* Individualizing management of infertility in classic congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *J Endocr Soc*, 2019, 3(12): 2290-2294.
- [76] Mendes-Dos-Santos CT, Martins DL, Guerra-Júnior G, *et al.* Prevalence of testicular adrenal rest tumor and factors associated with its development in congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(3): 161-168.
- [77] Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Jama*, 2017, 317(5): 516-524.
- [78] Cito G, Cocci A, Micelli E, *et al.* Vitamin D and male fertility: An updated review. *World J Mens Health*, 2020, 38(2): 164-177.
- [79] Dong L, Zhang X, Yan X, *et al.* Effect of phosphodiesterase-5 inhibitors on the treatment of male infertility: A systematic review and meta-analysis. *World J Mens Health*, 2021: Online ahead of print.
- [80] Tenuta M, Carlomagno F, Cangiano B, *et al.* Somatotrophic-testicular axis: A crosstalk between GH/IGF-I and gonadal hormones during development, transition, and adult age. *Andrology*, 2021, 9(1): 168-184.
- [81] Oh JK, Im YJ, Park K, *et al.* Effects of combined growth hormone and testosterone treatments in a rat model of micropenis. *Endocr Connect*, 2018, 7(11): 1150-1157.
- [82] 郭 军. “脑-心-肾-精室”轴在中医男科学中的理论构建及应用. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(8): 1553-1556.
- [83] 王 福, 俞旭君. 生精胶囊在男性不育症中的临床应用中国专家共识. *中华男科学杂志*, 2019, 25(4): 368-371.
- [84] 李亚峰, 谢建兴. 黄精赞育胶囊治疗男性不育弱精子症 40 例疗效观察. *世界中西医结合杂志*, 2009, 4(7): 493-495.
- [85] 郭 军, 赵 丰, 刘胜京, 等. 基于网络药理学探讨灵归方治疗少弱精子症的作用机制. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(10): 1828-1834, 1840.
- [86] 张开舒, 傅龙龙, 商学军, 等. 麒麟丸治疗少弱精子症的临床研究进展. *中华男科学杂志*, 2017, 23(10): 938-941.
- [87] 张兴源, 潘连军. 仙鹿口服液联合左卡尼汀口服液治疗精子 DNA 损伤的临床观察. *中国男科学杂志*, 2015, 29(12): 56-59.
- [88] 杨长海, 孙中义, 王 波, 等. 还少胶囊治疗少弱精子症的多中心临床观察. *中华男科学杂志*, 2018, 24(7): 635-639.
- [89] 华 众, 陈如兵, 王 晨, 等. 罗补甫克比日丸对弱精子症患者精液质量及精浆相关生化指标的影响. *中华男科学杂志*, 2020, 26(11): 1020-1024.
- [90] 欧阳斌, 耿 强. 针刺治疗男性不育症的疗效及作用机制述评. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(5): 520-522.
- [91] Fantus RJ, Halpern JA. Vasovasostomy and vasoepididymostomy: Indications, operative technique, and outcomes. *Fertil Steril*, 2021, 115(6): 1384-1392.
- [92] Hayden RP, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasectomy reversal: Contemporary techniques, intraoperative decision making, and surgical training for the next generation. *Fertil Steril*, 2019, 111(3): 444-453.
- [93] Tatem AJ, Brannigan RE. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(4): 722-729.
- [94] Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999, 14(1): 131-135.
- [95] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male R, Urology. Electronic address aao. The management of obstructive azoospermia: A committee opinion. *Fertil Steril*, 2019, 111(5): 873-880.
- [96] Silber SJ. Microscopic vasectomy reversal. *Fertil Steril*. 1977, 28(11): 1191-1202.
- [97] Schiff J, Chan P, Li PS, *et al.* Outcome and late failures compared in 4 techniques of microsurgical vasoepididymostomy in 153 consecutive men. *J Urol*, 2005, 174(2): 651-655, 801.
- [98] Goldstein M, Li PS, Matthews GJ. Microsurgical vasovasostomy: The microdot technique of precision suture placement. *J Urol*, 1998, 159(1): 188-190.
- [99] Fuchs EF, Burt RA. Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: Correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2002, 77(3): 516-519.

- [100] Namekawa T, Imamoto T, Kato M, *et al.* Vasovasostomy and vasoepididymostomy: Review of the procedures, outcomes, and predictors of patency and pregnancy over the last decade. *Reprod Med Biol*, 2018, 17(4): 343-355.
- [101] Zhao L, Deng CH, Sun XZ, *et al.* A modified single-armed technique for microsurgical vasoepididymostomy. *Asian J Androl*, 2013, 15(1): 79-82.
- [102] Liu N, Li P, Zhi E, *et al.* A modified single-armed microsurgical vasoepididymostomy for epididymal obstructive azoospermia: Intraoperative choice and postoperative consideration. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 121.
- [103] Stuhmann M, Dörk T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia*, 2000, 32(2): 71-83.
- [104] Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, *et al.* Congenital absence of the vas deferens: the fertilizing capacity of human epididymal sperm. *N Engl J Med*. 1990, 323(26): 1788-1792.
- [105] Chan PT, Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia. *Curr Opin Urol*, 2000, 10(6): 617-624.
- [106] Hauser R, Yorgev L, Paz G, *et al.* Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia; Multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. *J Androl*, 2006, 27(1): 28-33.
- [107] Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: Sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update*. 1998, 4(4): 439.
- [108] Su LM, Palermo GD, Goldstein M, *et al.* Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia; Testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol*. 1999, 161(1): 112-116.
- [109] Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, *et al.* Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod*. 1999, 14(3): 741-748.
- [110] Lima TFN, Frech FS, Patel P, *et al.* Effect of microsurgical varicolectomy on semen parameters, serum, and intratesticular testosterone levels. *BJUI Compass*, 2020, 1(3): 93-99.
- [111] Birowo P, Tendi W, Widyahening IS, *et al.* The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05439.
- [112] Li X, Yang X, Wang X, *et al.* Comparison of outcomes in intrauterine insemination, in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection in men with and without varicocele. *Int J Med Sci*, 2020, 17(14): 2155-2162.
- [113] Al-Mohammady AA, El-Sherbiny AF, Mehaney AB, *et al.* Varicocele repair in patients prepared for intracytoplasmic sperm injection: To do or not to do? *Andrologia*, 2019, 51(2): e13185.
- [114] 人类辅助生殖技术管理办法. 中华人民共和国国务院公报, 2002(6): 25-26.
- [115] 人类辅助生殖技术规范. 中国生育健康杂志, 2004, (1): 4-9.
- [116] 中华医学会男科学分会. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016 版). 北京: 人民卫生出版社, 2017. 39-54.
- [117] 陈振文. 辅助生殖男性技术. 北京: 人民卫生出版社, 2016. 171-172.
- [118] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, *et al.* Diagnosis and treatment of infertility in men; AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*, 2021, 115(1): 62-69.
- [119] Liu H, Xie Y, Gao L, *et al.* Impact on using cryopreservation of testicular or epididymal sperm upon intracytoplasmic sperm injection outcome in men with obstructive azoospermia; A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(11): 2643-2651.
- [120] 李宏军, 彭靖. 男科诊疗常规. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [121] Heffner LJ. Advanced maternal age — how old is too old? *N Engl J Med*, 2004, 351(19): 1927-1929.
- [122] 张姝, 陈学东. 性激素检测影响因素的研究进展. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2412-2415.

(收稿日期: 2021-11-20; 接受日期: 2021-12-26)

(本文编辑: 潘连军)