

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2023.01.002

无精子症不育诊断和治疗中国专家共识

宋明哲, 孙莹璞, 孙海翔, 邓成艳, 刘平, 周灿权, 冯云, 郝桂敏, 卢文红, 全松, 沈浣, 师娟子, 滕晓明, 王晓红, 王秀霞, 伍琼芳, 曾勇, 张松英, 钟影, 黄学锋*, 黄国宁*

(中华医学会生殖医学分会第五届委员会)

【摘要】 无精子症引起的不育,是男性不育症少见而严重的一种类型。其病因复杂,诊断和治疗困难。卵胞浆内单精子注射术的诞生,推动了无精子症诊疗技术的发展。对无精子症进行规范的诊断和治疗,可以最大程度改善无精子症不育的预后。为此,中华医学会生殖医学分会制定“无精子症不育诊断和治疗中国专家共识”,为我国各地生殖中心从事男科学工作的临床医生提供参考。

【关键词】 不育; 无精子症; 共识

【中图分类号】 R698+.2

【文献标识码】 A

CSRM expert consensus on diagnosis and treatment of azoospermia

SONG Ming-zhe, SUN Ying-pu, SUN Hai-xiang, DENG Cheng-yan, LIU Ping, ZHOU Can-quan, FENG Yun, HAO Gui-min, LU Wen-hong, QUAN Song, SHEN Huan, SHI Juan-zi, TENG Xiao-ming, WANG Xiao-hong, WANG Xiu-xia, WU Qiong-fang, ZENG Yong, ZHANG Song-ying, ZHONG Ying, HUANG Xue-feng*, HUANG Guo-ning*

The Fifth Session of the Committee of Chinese Society of Reproductive Medicine

【Abstract】 Azoospermia is a rare and the most serious type of male infertility with complex etiology as well as tough diagnosis and treatment. The advent of intracytoplasmic sperm injection(ICSI) promoted the development of the diagnosis and treatment for azoospermia. Standardized diagnosis and treatment of azoospermia can improve the prognosis of azoospermia as far as possible. Therefore, the Chinese Society of Reproductive Medicine(CSRM) compiled the “CSRM expert consensus on the diagnosis and treatment of azoospermia” to provide the reference for andrological clinician working in reproductive centers in China.

【Key words】 Infertility; Azoospermia; Consensus

(J Reprod Med 2023,32(01):9-18)

背景

无精子症在男性不育症中约占 10%~15%^[1]。无精子症的病因繁多,部分无精子症并无明确病因,给诊断和治疗带来较大困难。尽管不同的药物和外科治疗手段有一定的疗效,但直到卵胞浆内单精子注射术(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的诞生,才极大地改善了无精子症不育的治疗预后。外科手术取精结合 ICSI 治疗为一部分无精子症不育男性提供了成为生物学父亲的机会。

为规范无精子症不育的诊断和治疗,中华医学会生殖医学分会组织专家,讨论并制定了本专家共

识,以期从事男性不育症诊疗的医务工作者提供系统、科学、具体的指导,改善无精子症不育的治疗结局。

方法

本专家共识的设计与制定步骤参考 2014 年发布的《世界卫生组织指南制定手册》、2016 年中华医学会发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方

【收稿日期】 2022-10-29

【作者简介】 宋明哲,深圳中山泌尿外科医院。(* 通讯作者:黄学锋 xuehuang@126.com;黄国宁 gnhuang217@sina.com)

法和程序》和 2016 年中华医学会发布的《CSRM 指南共识的制定规范(2016)》,依据最新的国内外医学文献,参照 GRADE 及 GPP 方法的证据质量评价及推荐强度评级,结合我国的具体情况与临床实践,共同讨论制定本共识。

GPP:良好实践要点。根据指南制定小组临床经验推荐的最佳实践方法。

GRADE 证据质量评价及其定义:高质量(A):进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度;中等质量(B):进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果;低质量(C):进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变;极低质量(D):任何疗效评估结果都很不确定。

推荐强度评级及其定义:强推荐(1):当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利;弱推荐(2):当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时。

一、共识发起和支持单位
按照中华医学会共识制定要求,本共识由中华

医学会生殖医学分会发起,生殖男科与精子库管理学组组织和撰写。

二、共识注册与计划书撰写
专家共识已在实践指南注册平台(Global Practice Guidelines Registry Platform,http://www.guidelines-registry.cn)国内版进行注册(注册号:IPGRP-2018CN019),读者可以联系该注册平台索要计划书。

三、共识范围
本专家共识拟定题目为“无精子症不育诊断和治疗中国专家共识”。本共识适用于男性不育症诊治的医疗机构。共识的使用人群为从事男性不育症诊疗的医务工作者(包括临床医师、临床药师和护士)。共识的目标人群为无精子症患者。

结 果
本共识包含以下建议。
一、总览
主要包括梗阻性无精子症(obstructive azoospermia, OA)和非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)的诊断及治疗。

无精子症的诊断		
1	无精子症的诊断依据是精液常规检查结果。	1A
2	建议采用《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)推荐的方法进行精液检查。	GPP
3	精液离心镜检未发现精子时并不表明精液中一定没有精子。对意愿行辅助生殖技术的患者,可加大离心力和检查更多离心沉淀物以期发现精子。	2C
4	建议将无精子症分为 OA 和 NOA 两种类型,有利于提高诊疗效率。	GPP
5	建议对无精子症进行鉴别诊断以明确分类和病因。	GPP
6	大部分无精子症可通过病史、体检和必要的实验室及影像学检查明确分类和病因。	GPP
7	诊断性睾丸活检术是鉴别 OA 与 NOA 的金标准,可用于其他方法难以鉴别的患者。	1A
梗阻性无精子症(OA)不育的治疗		
8	OA 引起的不育可采用外科手术重建输精管道或手术取精行 ICSI 治疗,需对其配偶生育力、输精管道梗阻情况、患者意愿等因素进行综合评估后作出治疗选择。	GPP
9	OA 引起的不育行辅助生殖技术治疗时,手术获取附睾或睾丸精子行 ICSI 治疗结局无显著差异。	1B
10	对存在未来行输精管道复通术意愿的 OA 患者,建议选择睾丸精子获取术以避免医源性附睾损伤。	1C
11	输精管道外科重建手术包括显微外科输精管吻合术、输精管附睾吻合术和经尿道射精管切开术等;梗阻的部位、范围和严重程度等决定术式、复通率和自然妊娠率。	1B
非梗阻性无精子症(NOA)不育的治疗		
12	低促性腺激素性性腺功能减退症引起的 NOA,可采用促性腺激素或脉冲式促性腺激素释放激素(GnRH)进行促生精治疗,两者疗效相似。	1B

续表

非梗阻性无精子症 (NOA) 不育的治疗		
13	合并临床型精索静脉曲张的 NOA 患者对精索静脉进行手术治疗,有助于改善睾丸生精功能。	2B
14	目前无足够证据证明经验性内分泌治疗可以改善原发性 NOA 患者的精子发生。	2C
15	NOA 患者的手术取精方式有多种,其中显微镜下睾丸切开取精术 (Micro-TESE) 的获精率相对较高。	1B
16	不同取精手术的术后并发症的发生率存在差异,但症状都较轻微。	1B
17	目前缺乏预测 NOA 患者手术取精成功率的可靠指标。	1B
18	在患者充分知情同意的前提下,除 AZFa 或 / 和 AZFb 基因完全缺失外的 NOA 患者都可行 Micro-TESE 以期获得精子。	2C
19	Micro-TESE 可在取卵日或前一日进行,或在辅助生殖技术治疗开始前进行;对获得的精子或 ICSI 治疗后剩余精子建议行稀少精子冷冻。	GPP
20	与 OA 相比,NOA 引起的不育行 ICSI 治疗的临床结局较差。	1B
21	NOA 患者子代安全性值得重视和进一步研究,应作为选择 ICSI 治疗时的重要参考因素。	GPP
22	NOA 患者睾丸新鲜精子和冷冻精子行 ICSI 治疗的结局相似。	1C

二、无精子症的诊断		共识建议 4
共识建议 1~3		4 建议将无精子症分为 OA 和 NOA 两种类型,有利于提高诊疗效率。GPP
1 无精子症的诊断依据是精液常规检查结果。	1A	无精子症分类方法众多,尚无统一的分类方法。目前通常将无精子症分为梗阻性无精子症(OA)和非梗阻性无精子症(NOA)两种类型。 (一)梗阻性无精子症(OA) OA 指先天性或后天性输精管道梗阻引起的无精子症,约占无精子症的 40%^[4]。依据梗阻部位的不同,输精管道梗阻可分为睾丸内梗阻、附睾梗阻、输精管梗阻和射精管梗阻等。其中,睾丸内梗阻约占 15%^[4],可由于睾丸输出小管发育异常或后天性睾丸网炎症导致;附睾梗阻约占 30%~67%^[5-6],是最常见的梗阻类型,附睾炎可能是引起附睾梗阻最常见的病因^[7],附睾先天性发育异常也可导致附睾阻塞;输精管梗阻约占 0.3%~7.2%^[8],原因包括先天性输精管缺如或发育异常、输精管外伤或炎症、医源性输精管损伤(如输精管结扎术、腹股沟疝修补术、隐睾下降固定术等术中输精管损伤)等;射精管梗阻约占 1%~3%^[4],可由先天性前列腺囊肿和射精管炎症等引起。此外,输精管道多部位梗阻引起 OA 的情况并不少见。 OA 患者的睾丸体积正常,睾丸组织病理学显示生精功能正常,其血清卵泡刺激素(FSH)水平一
2 建议采用《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)推荐的方法进行精液检查。	GPP	
3 精液离心镜检未发现精子时并不表明精液中一定没有精子。对意愿行辅助生殖技术的患者,可加大离心力和检查更多离心沉淀物以期发现精子。	2C	
目前,无精子症的定义仍是指射出精液里没有精子,而不是指睾丸内没有精子产生。基于实验室质控尚不尽完善的现状,精液离心镜检未发现精子时并不表明精液中一定没有精子,提高离心力和增加检查沉渣量有可能发现精子。对于有意愿行辅助生殖治疗的患者,可提高离心力检查尽可能多的离心沉淀物,以期发现精子^[2]。 《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)^[3]建议,至少留取两次精液标本,每次间隔 2 周以上;将精液 3 000 g 离心 15 min 后,各取沉淀 10 μl 制两张湿片,行高倍镜检查均未发现精子时,诊断为无精子症。在精液量低于正常值时,应注意排除不射精症和逆行射精等情况。		

般正常。专科体检、精浆生化和生殖系统超声等影像学检查可有助于鉴别不同梗阻部位的 OA。

(二)非梗阻性无精子症(NOA)

NOA 指睾丸生精功能严重低下或衰竭导致的无精子症,约占无精子症的 60%^[1]。原发性生精功能衰竭(primary spermatogenic failure)引起的 NOA 最为常见,可因无睾症、隐睾、基因异常(如染色体核型异常、Y 染色体微缺失)等先天性因素所致,也可由外伤、睾丸扭转、医源性睾丸血供损伤、青春期后腮腺炎性睾丸炎、精索静脉曲张、睾丸肿瘤、化学药物等生殖毒性物质、高温环境作业、电离辐射和慢性肾功能衰竭、肝硬化等获得性因素引起。一部分原发性生精功能衰竭的原因、机制不明,也称为特发性 NOA。下丘脑-垂体疾病等引起的低促性腺激素性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)可导致继发性睾丸衰竭(secondary testicular failure),严重者可致 NOA。

NOA 患者的睾丸体积通常较小;睾丸病理显示精子成熟阻滞的 NOA,其睾丸体积可能正常。原发性 NOA 血清 FSH 水平大部分升高,精子成熟阻滞的 NOA 血清 FSH 水平升高或正常^[9-10],继发性 NOA 血清 FSH 水平低下。

共识建议 5~7

5	建议对无精子症进行鉴别诊断以明确分类和病因。	GPP
6	大部分无精子症可通过病史、体检和必要的实验室及影像学检查明确分类和病因。	GPP
7	诊断性睾丸活检术是鉴别 OA 与 NOA 的金标准,可用于其他方法难以鉴别的患者。	1A

详细的病史询问和全面的体格检查有助于明确无精子症的分类和病因。精液量及理化指标、精浆生化、生殖激素及遗传学筛查(如外周血染色体核型分析、Y 染色体微缺失)等实验室检查是无精子症鉴别诊断的重要依据。阴囊超声、经直肠超声(TRUS)及盆腔 MRI 扫描等影像学检查可发现输精管道存在的梗阻征象,对拟诊 OA 的患者可酌情选用。超过 90% 的无精子症可通过上述检查明确鉴别诊断,仍不能确诊者可通过诊断性睾丸活检术结合睾丸组织病理学诊断予以明确。

通常将睾丸组织病理学结果分为 5 种类型:生精功能正常、生精功能低下(hypospermatogenesis,

HS)、精子成熟阻滞(maturation arrest, MA)、唯支持细胞综合征(sertoli-cell-only syndrome, SCOS)、生精小管玻璃样变(semiferous tubule hyalinization)^[11]。少数患者睾丸病理呈混合型改变^[12]。除生精功能正常者诊断为 OA 外,其他病理类型均诊断为 NOA。

诊断性睾丸活检术可能损伤睾丸功能及局灶性生精区域,影响后续手术取精的获精率,目前多主张与睾丸取精术同步进行。

三、梗阻性无精子症(OA)不育的治疗

共识建议 8

8	OA 引起的不育可采用外科手术重建输精管道或手术取精行 ICSI 治疗,需对其配偶生育力、输精管道梗阻情况、患者意愿等因素进行综合评估后作出治疗选择。	GPP
---	---	-----

手术取精行 ICSI 治疗,取精方式简单、微创,治疗结局理想并可预期,适用于所有 OA 不育的治疗。睾丸内梗阻、先天性附睾输精管发育不良或缺如等无法通过外科手术重建输精管道者首选辅助生殖技术治疗。随着显微外科技术的发展,输精管梗阻和附睾梗阻引起的 OA 不育接受外科重建手术的复通率及致孕率(致配偶妊娠率)显著提高,且手术创伤小、费用与辅助生殖技术治疗相比较低。

对于一侧睾丸生精功能异常,另一侧睾丸生精功能正常、输精管道梗阻的无精子症患者,应按照 OA 不育的处理原则进行治疗。

OA 引起的不育的治疗方法需在对其配偶生育力、输精管道梗阻情况、患者意愿等因素进行综合评估后作出治疗选择。目前认为 OA 不育的治疗的一般原则如下:

1. 射精管梗阻,尤其是先天性因素引起者,可考虑外科重建术治疗。
2. 对于输精管近端梗阻、梗阻时间较短且配偶生育力正常者,显微外科重建术可作为最初的建议和选择;腹股沟或盆段医源性输精管梗阻行重建术的预后不佳,推荐手术取精行 ICSI 治疗。
3. 对于配偶生育力正常的附睾梗阻,选择何种治疗方案则应个体化。
4. 下列情况下应优先考虑手术取精行 ICSI 治疗:(1)配偶具有 IVF 治疗指征;(2)手术取精行 ICSI 治疗的成功几率可能超过外科重建手术的成功

几率。

共识建议 9~10		
9	OA 引起的不育行辅助生殖技术治疗时,手术获取附睾或睾丸精子行 ICSI 治疗结局无显著差异。	1B
10	对存在未来行输精管道复通术意愿的 OA 患者,建议选择睾丸精子获取术以避免医源性附睾损伤。	1C

OA 不育行 ICSI 治疗的手术取精方法包括睾丸切开取精术 (TESE)、睾丸穿刺抽吸取精术 (TESA)、经皮附睾精子抽吸术 (PESA) 以及显微附睾精子抽吸术 (MESA) 等, 睾丸精子的手术获精率可达 100%。TESE、TESA 和 PESA 是临床常用的取精方式。对存在未来行输精管道复通术意愿的 OA, 行 ICSI 治疗前建议选择睾丸精子获取术以避免医源性附睾损伤。一项 Cochrane 系统综述表明, 利用 OA 患者的睾丸精子或附睾精子行 ICSI 治疗, 二者的受精率、临床妊娠率和活产率无统计学差异^[13]。

共识建议 11		
11	输精管道外科重建手术包括显微外科输精管吻合术、输精管附睾吻合术和经尿道射精管切开术等; 梗阻的部位、范围和严重程度等决定术式、复通率和自然妊娠率。	1B

显微输精管输精管吻合术 (MVV) 主要适用于输精管结扎术等后天获得性因素引起的输精管梗阻。显微外科精微点定位输精管吻合术是输精管吻合的首选术式。长期的输精管梗阻可能继发附睾梗阻。术中若发现近端输精管腔内没有液体流出, 或液体呈稠厚的“牙膏样”外观且经检查未发现精子, 提示存在附睾梗阻, 应酌情处理。综合目前文献, MVV 的复通率约 70%~99.5%, 致孕率约 36%~92%^[14]。

显微输精管附睾吻合术 (MVE) 用于治疗附睾及输精管起始部位的梗阻, 其主要适应症为输精管结扎或附睾炎引起的继发性附睾梗阻和部分原因不明的原发性附睾梗阻。目前认为纵向两针套叠输精管附睾显微吻合术疗效最佳。体尾部附睾管管径较粗, 且精子经过附睾成熟, 应尽量选择体尾部附睾管进行吻合, 复通率与致孕率均较高^[15-16]。双侧输精

管附睾吻合有助于提高手术成功率。术中发现流动的附睾液并找到活动精子等预示手术成功率较高。文献报道 MVE 的复通率约 30%~90%, 致孕率约 20%~50%^[14]。

经尿道射精管切开术 (TURED) 是射精管梗阻 (EDO) 最常用的治疗方法, 术后精子计数改善率约 50%~92%, 致孕率约 20%~42%^[17-18]。先天性因素引起的 EDO 疗效优于后天获得性因素引起者。TURED 的并发症主要有出血、直肠损伤、尿失禁、逆行射精、水样射精、尿液-射精管返流及返流引起的精囊或附睾的急性、慢性炎症等。有研究认为, 应用精囊镜技术治疗 EDO 的疗效优于 TURED, 术中可在切开射精管口的同时直视下行射精管、精囊镜检和冲洗, 有效率高, 并发症发生率低; 但手术时间较长, 对术者技术要求较高; 若手术失败, 需改行 TURED^[19]。

四、非梗阻性无精子症 (NOA) 不育的治疗		
共识建议 12		
12	低促性腺激素性性腺功能减退症引起的 NOA, 可采用促性腺激素或脉冲式促性腺激素释放激素 (GnRH) 进行促生精治疗, 两者疗效相似。	1B

低促性腺激素性性腺功能减退症 (HH) 可引起 NOA。依据病因, HH 可分为特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 (IHH) 和获得性低促性腺激素性性腺功能减退症 (AHH) 两类。成年 HH 患者血清性激素水平检查常表现为 FSH、黄体生成素 (LH) 和睾酮 (T) 水平低于正常值。HH 引起的 NOA 患者的促生精治疗方案主要有促性腺激素治疗和脉冲式 GnRH 治疗两种。

所有 HH 引起的 NOA 均可采用促性腺激素治疗。常用人绒毛膜促性腺激素/人绝经期促性腺激素 (HCG/HMG) 序贯治疗。先采用 HCG 提高 T 水平, T 水平达到正常或正常高限后加用 HMG。治疗期间应监测血清性激素水平, 观察第二性征改变和睾丸体积变化, 定期复查精液常规。若血清 T 水平持续低下, 或治疗 2 年期间睾丸无进行性增大且精液未能检出精子, 应终止治疗或尝试脉冲式 GnRH 治疗^[20-21]。HCG/尿促卵泡刺激素 (uhFSH) 或 HCG/人重组卵泡刺激素 (rhFSH) 联合方案与

HCG/HMG 疗效相似。

脉冲式 GnRH 治疗适用于垂体前叶功能正常的患者。其原理是通过模拟下丘脑生理性 GnRH 释放,促进垂体分泌促性腺激素,进而促进睾丸发育和精子生成。治疗过程中应监测血清 FSH、LH 和 T 水平,调整药物的剂量和频率,定期复查精液常规。精子初现中位时间平均约为 6~7 个月,早于 HCG/HMG 联合方案^[22-23]。脉冲式 GnRH 促生精治疗有效率与 HCG/HMG 联合方案相似。

对于 IHH 引起的 NOA,初始睾丸体积和治疗过程中睾丸体积增大的幅度是预测精子生成最重要的指标^[24-25]。伴隐睾(史)及 *KAL-1* 基因突变提示预后不佳。约 75% 的患者在治疗 0.5~2.0 年内精液可出现精子,甚至使配偶自然妊娠;治疗后精液中仍无精子者,尝试手术取精仍可能获得精子^[26-27]。

AHH 引起的 NOA 采用促性腺激素治疗效果良好,精子初现时间约 4~6 月,精液质量常可恢复正常^[28]。

共识建议 13

13	合并临床型精索静脉曲张的 NOA 患者对精索静脉进行手术治疗,有助于改善睾丸生精功能。	2B
----	---	----

精索静脉曲张是 NOA 的病因之一,约 5%~10% 的 NOA 合并不同程度的精索静脉曲张。此类患者精索静脉曲张究竟是一种巧合伴发,还是引起睾丸生精功能衰竭的直接病因,目前尚无定论。

多项 Meta 分析显示,合并临床型精索静脉曲张的 NOA 患者,对精索静脉进行手术治疗后部分患者精液中可发现活动精子,可使配偶自然受孕或获得精子行辅助生殖治疗^[29-31]。手术治疗的成功率与睾丸病理组织学结果有关,生精功能低下(HS)与精子成熟阻滞(MA)患者的成功率明显高于唯支持细胞综合征(SCOS)患者,晚期 MA 患者的成功率高于早期 MA 患者,可在术前行诊断性睾丸活检。术后精液中出现精子者,部分可能再次生精功能恶化成为无精子症,因此建议及时冷冻保存精子^[32-33]。亦有文献认为对合并临床型精索静脉曲张的 NOA 患者进行手术治疗可以显著提高后期手

术取精的成功率^[34-35]。

共识建议 14

14	目前无足够证据证明经验性内分泌治疗可以改善原发性 NOA 患者的精子发生。	2C
----	---------------------------------------	----

约 50% 的 NOA 患者基线血清 T 水平较低[T<300 ng/dl(10.41 nmol/L)],可能导致对刺激精子发生必要的睾丸内睾酮(intra-testicular testosterone, ITT)水平相对不足^[36-37]。一些非对照研究表明,经验性内分泌治疗(empiric endocrine therapy, EET)可能通过提高 ITT 水平刺激精子发生,使部分患者获得射出精子或提高手术取精成功率。基线血清 T>300 ng/dl(10.41 nmol/L)者难以获益^[37]。用于 EET 的药物主要有促性腺激素、选择性雌激素受体调节剂和芳香化酶抑制剂 3 类。目前缺乏高质量的随机对照研究证实 EET 对原发性 NOA 有效,治疗前需与患者充分沟通,尊重其选择。

共识建议 15~16

15	NOA 患者的手术取精方式有多种,其中显微镜下睾丸切开取精术(Micro-TESE)的获精率相对较高。	1B
16	不同取精手术的术后并发症的发生率存在差异,但症状都较轻微。	1B

NOA 常用的手术取精方式主要有 TESE、TESA、睾丸细针穿刺抽吸取精术(TEFNA)和 Micro-TESE 等。TESE 是 NOA 患者最常用的取精方法,多点 TESE 可提高获精率。TESA 和 TEFNA 简单易行,损伤小,但相对 TESE 其获精率较低。尽管缺乏随机对照研究,但大部分研究显示 Micro-TESE 的获精率最高^[38],尤其能提高 SCOS 患者^[39]和睾丸体积较小者^[40]的获精率。一项目前最大样本量的 Meta 分析显示, Micro-TESE 的获精率约为 TESE 的 1.5 倍, TESE 的获精率约为 TESA 的 2 倍^[38]。

目前缺少严格的随机对照研究证据推荐特定的外科取精技术。在争取成功获精的前提下,原则上应选择对睾丸损伤小、尽可能简单的取精技术,保留重复手术取精的可能性。

手术获得的睾丸组织可用机械研磨或组织酶消化处理后镜下寻找精子,后者有助于提高精子检出

率^[41-42]。有回顾性对照研究表明处理后睾丸组织悬液里添加己酮可可碱(pentoxifylline)可提高 NOA 睾丸精子活动力,减少 ICSI 时精子寻找时间、提高受精率和增加胚胎数量,但对临床妊娠率没有显著影响^[43]。

手术取精的并发症主要有疼痛、血肿、鞘膜积液、睾丸纤维化、睾丸萎缩和性腺功能减退等,但发生率较低。经皮穿刺睾丸手术取精(TEFNA 和 TESA)的并发症发生率最低,TESE 的并发症发生率可能最高。研究表明, Micro-TESE 的并发症发生率显著低于 TESE^[44-45]。性腺功能减退多表现为血清 T 低下,通常可逆。研究显示 NOA 患者术后 3~6 月内血清 T 水平较术前下降约 20%,但术后 18 月时恢复到术前水平的 95%^[45]。但需要注意的是,克氏综合征引起的 NOA 患者 Micro-TESE 术后 1~12 个月内血清 T 平均下降约 30%~35%,18 个月后才恢复到术前水平的约 75%^[46],推荐术后长期随访血清 T 水平,必要时予以 T 替代治疗。

NOA 首次取精成功者再次手术取精的获精率较高,多次手术取精的获精率随着手术次数增加而降低。非显微外科手术取精失败者中约半数可通过 Micro-TESE 成功获得精子。TESE 术后睾丸精子发生短期受损,超声随访表明活检术后 6 个月左右睾丸组织结构变化趋于稳定^[44],推荐重复手术取精应至少间隔 6 个月^[47]。

共识建议 17~19		
17	目前缺乏预测 NOA 患者手术取精成功率的可靠指标。	1B
18	在患者充分知情同意的前提下,除 <i>AZF</i> a 或/和 <i>AZF</i> b 基因完全缺失外的 NOA 患者都可行 Micro-TESE 以期获得精子。	2C
19	Micro-TESE 可在取卵日或前一日进行,或在辅助生殖技术治疗开始前进行;对获得的精子或 ICSI 治疗后剩余精子建议行稀少精子冷冻。	GPP

目前,缺乏术前准确预测 NOA 手术取精获精率的指标。针对 TESE、TESA 和 TEFNA 等术式的研究表明,睾丸体积、抑制素 B(INHB)水平与获精率呈正相关,FSH 水平与获精率呈负相关^[48-51],但其他研究未发现这些相关性,提示上述指标对

Micro-TESE 的获精率预测价值有限^[52-53]。不同病因引起的 NOA 获精率存在差异。*AZF*a 或/和 *AZF*b 基因完全缺失的患者获精率几乎为零^[54];化疗、*AZF*c 基因缺失及克氏综合征等引起的 NOA 行 Micro-TESE 的获精率大致相似,特发性 NOA 的获精率相对较低,腮腺炎性睾丸炎、隐睾引起的 NOA 获精率可能相对较高^[55]。

基于 TESE 和 TESA 的研究表明,不同的睾丸组织病理学的精子获取率不同。一项纳入回顾性研究的 Meta 分析显示,HS 患者获精率最高,MA 患者次之,SCOS 患者最低^[56]。同样,睾丸组织病理学对 Micro-TESE 获精率的预测价值较为有限,因此不推荐单纯以组织学评估为目的的诊断性睾丸活检^[57-58]。

在患者充分知情同意下,除 *AZF*a 或/和 *AZF*b 基因完全缺失外的 NOA 患者都可行 Micro-TESE 以期获取精子。Micro-TESE 可以在取卵日或前一日进行;如在辅助生殖技术治疗开始前进行,则建议对获得的精子行稀少精子冷冻。ICSI 治疗后剩余精子也建议予以冷冻保存。

共识建议 20~22		
20	与 OA 相比,NOA 引起的不育行 ICSI 治疗的临床结局较差。	1B
21	NOA 患者子代安全性值得重视和进一步研究,应作为选择 ICSI 治疗时的重要参考因素。	GPP
22	NOA 患者睾丸新鲜精子和冷冻精子行 ICSI 治疗的结局相似。	1C

研究显示,NOA 患者获取睾丸精子行 ICSI 治疗的受精率、胚胎种植率、临床妊娠率、活产率低于 OA 患者,而流产率高于 OA 患者^[59-62],这可能与 NOA 患者睾丸精子的非整倍体率增高有关。有研究发现采用 NOA 患者所获睾丸精子行 ICSI 治疗获得胚胎的染色体非整倍体率高于采用 OA 患者精子^[63-64]。尽管有研究认为 NOA 患者行 ICSI 治疗后其配偶妊娠周期的产科结果和出生子代畸形率与 OA 患者相比无统计学差异^[65],但研究样本数较小,有待进一步的研究证实。考虑到 NOA 患者睾丸精子的精子 DNA 损伤、染色体非整倍体和甲基化等表观异常的发生率都高于 OA 患者,其子代安

全性仍应引起重视,应作为选择 ICSI 治疗时的重要参考因素。

有两项仅包含回顾性研究的 Meta 分析结果表明,新鲜和冷冻的 NOA 患者睾丸精子行 ICSI 治疗的受精率、临床妊娠率和活产率都没有显著差异^[66-67]。

致谢:中华医学会生殖医学分会第四届、第五届委员会生殖男科与精子库管理学组委员审阅了本共识。

【参 考 文 献】

- [1] Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient[J]. J Urol, 1989, 142: 62-65.
- [2] Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, et al. Extended sperm preparation: an alternative to testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia [J]. Hum Reprod, 1997, 12: 1222-1226.
- [3] 世界卫生组织 主编. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2011.
- [4] Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction [A]. In: Hargreave TB (ed). Male infertility [M]. London: Springer, 1994: 337-363.
- [5] Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males [J]. Br J Urol, 1983, 55: 785-791.
- [6] Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients [J]. Clin Reprod Fertil, 1985, 3: 21-36.
- [7] Peng J, Yuan Y, Cui W, et al. Causes of suspected epididymal obstruction in Chinese men [J]. Urology, 2012, 80: 1258-1261.
- [8] Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, et al. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens [J]. J Urol, 1998, 159: 139-141.
- [9] Hung AJ, King P, Schlegel PN. Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia [J]. J Urol, 2007, 178: 608-612.
- [10] Tsai MC, Cheng YS, Lin TY, et al. Clinical characteristics and reproductive outcomes in infertile men with testicular early and late maturation arrest [J]. Urology, 2012, 80: 826-832.
- [11] Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation [J]. Asian J Androl, 2012, 14: 88-93.
- [12] McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, et al. Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review [J]. Hum Reprod, 2007, 22: 2-16.
- [13] Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 2008: CD002807.
- [14] Wosnitzer MS, Goldstein M. Obstructive azoospermia [J]. Urol Clin North Am, 2014, 41: 83-95.
- [15] Silber SJ. Role of epididymis in sperm maturation [J]. Urology, 1989, 33: 47-51.
- [16] Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: refinements and results [J]. J Urol, 1993, 150: 1165-1168.
- [17] Yurdakul T, Gokce G, Kilic O, et al. Transurethral resection of ejaculatory ducts in the treatment of complete ejaculatory duct obstruction [J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40: 369-372.
- [18] 邓春华, 丘少鹏, 孙祥宙, 等. 经尿道射精管口电切术治疗射精管梗阻性无精子症 [J]. 中华外科杂志, 2005, 43: 1464-1466.
- [19] Xu B, Niu X, Wang Z, et al. Novel methods for the diagnosis and treatment of ejaculatory duct obstruction [J]. BJU Int, 2011, 108: 263-266.
- [20] Blumenfeld Z, Makler A, Frisch L, et al. Induction of spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic azoospermic men by intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) [J]. Gynecol Endocrinol, 1988, 2: 151-164.
- [21] Berezin M, Weissenberg R, Rabinovitch O, et al. Successful GnRH treatment in a patient with Kallmann's syndrome, who previously failed HMG/HCG treatment [J]. Andrologia, 1988, 20: 285-288.
- [22] Büchter D, Ehre HM, Kliesch S, et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases [J]. Eur J Endocrinol, 1998, 139: 298-303.
- [23] Mao JF, Liu ZX, Nie M, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy is associated with earlier spermatogenesis compared to combined gonadotropin therapy in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism [J]. Asian J Androl, 2017, 19: 680-685.
- [24] Warne DW, Decosterd G, Okada H, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin [J]. Fertil Steril, 2009, 92: 594-604.
- [25] Liu PY, Baker HW, Jayadev V, et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 801-808.
- [26] Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a

- meta-analytic study[J]. *Andrology*,2015,2:794-808.
- [27] Fahmy I,Kamal A,Shamloul R,et al. ICSI using testicular sperm in male hypogonadotropic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy [J]. *Hum Reprod*,2004,19:1558-1561.
- [28] Salenave S, Trabado S, Maione L, et al. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism ;diagnosis and treatment[J]. *Ann Endocrinol(Paris)*,2012,73:141-146.
- [29] Weedn JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia : a meta-analysis [J]. *J Urol*,2010,183:2309-2315.
- [30] Elzanaty S. Varicocele repair in non-obstructive azoospermic men ;diagnostic value of testicular biopsy - a meta-analysis [J]. *Scand J Urol*,2014,48:494-498.
- [31] Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia : systematic review and meta-analysis [J]. *Asian J Androl*,2016,18:246-253.
- [32] Lee JS, Park HJ, Seo JT. What is the indication of varicolectomy in men with nonobstructive azoospermia? [J]. *Urology*,2007,69:352-355.
- [33] Gat Y, Bachar GN, Everaert K, et al. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele [J]. *Hum Reprod*,2005,20:1013-1017.
- [34] Inci K, Hascicek M, Kara O, et al. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia ,and treated and untreated varicocele[J]. *J Urol*,2009,182:1500-1505.
- [35] Haydardedeoglu B,Turunc T,Kilicdag EB,et al. The effect of prior varicolectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes :a retrospective pilot study [J]. *Urology*,2010,75:83-86.
- [36] Bobjer J, Naumovska M, Giwerzman YL, et al. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia [J]. *Int J Androl*,2012,35:688-694.
- [37] Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, et al. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia [J]. *J Urol*,2012,188:532-537.
- [38] Bernie AM ,Mata DA ,Ramasamy R, et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction , conventional testicular sperm extraction ,and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia ;a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*,2015,104:1099-1103.
- [39] Deruyver Y,Vanderschueren D, Van Der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia : a systematic review [J]. *Andrology*,2014,2:20-24.
- [40] Bryson C,Ramasamy R,Sheehan M,et al. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction[J]. *J Urol*,2014,191:175-178.
- [41] Aydos K, Demirel LC, Baltaci V, et al. Enzymatic digestion plus mechanical searching improves testicular sperm retrieval in non-obstructive azoospermia cases [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2005,120:80-86.
- [42] Ramasamy R,Reifsnnyder JE,Bryson C,et al. Role of tissue digestion and extensive sperm search after microdissection testicular sperm extraction [J]. *Fertil Steril*,2011,96:299-302.
- [43] Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M. Clinical use of pentoxifylline for activation of immotile testicular sperm before icsi in patients with azoospermia [J]. *J Androl*,2006,27:45-52.
- [44] Amer M,Ateyah A,Hany R,et al. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia ;follow-up by serial ultrasound examinations [J]. *Hum Reprod*,2000,15:653-656.
- [45] Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction [J]. *Urology*,2005,65:1190-1194.
- [46] Ishikawa T,Yamaguchi K,Chiba K,et al. Serum hormones in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction[J]. *J Urol*,2009,182:1495-1499.
- [47] Schlegel PN,Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction[J]. *Hum Reprod*,1997,12:1688-1692.
- [48] Bromage SJ, Falconer DA, Lieberman BA, et al. Sperm retrieval rates in subgroups of primary azoospermic males [J]. *Eur Urol*,2007,51:534-540.
- [49] Ballescà JL,Balasch J, Calafell JM, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia [J]. *Hum Reprod*,2000,15:1734-1738.
- [50] Brugo-Olmedo S,De Vincentiis S,Calamera JC,et al. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia [J]. *Fertil Steril*,2001,76:1124-1129.
- [51] Colpi GM,Colpi EM,Piediferro G,et al. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia ;a randomized controlled study [J/OL]. *Reprod Biomed Online*,2009,18:315-319.
- [52] Bernie AM ,Ramasamy R,Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction [J]. *Basic Clin Androl*,2013,23:5.

- [53] Caroppo E, Colpi GM. Prediction models for successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing microdissection testicular sperm extraction: is there any room for further studies? [J]. J Clin Med, 2021, 10:5538.
- [54] Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men [J]. N Engl J Med, 1997, 336:534-539.
- [55] Gao S, Yang X, Xiao X, et al. Outcomes and affecting factors for ICSI and microTESE treatments in nonobstructive azoospermia patients with different etiologies: A retrospective analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:1006208.
- [56] 丁攀, 崔险峰, 张云山, 等. 非梗阻性无精子症患者外科取精技术的 Meta 分析 [J]. 中国男科学杂志, 2012, 26:41-45.
- [57] Kalsi J, Thum MY, Muneer A, et al. In the era of microdissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? [J]. BJU Int, 2012, 109:418-424.
- [58] Karacan M, Ulug M, Arvas A, et al. Live birth rate with repeat microdissection TESE and intracytoplasmic sperm injection after a conventional testicular biopsy in men with nonobstructive azoospermia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 183:174-177.
- [59] Schwarzer JU, Fiedler K, v Hertwig I, et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms [J]. Urol Int, 2003, 70:119-123.
- [60] Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, et al. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis [J]. Int J Androl, 2005, 28:16-21.
- [61] Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients [J]. Sao Paulo Med J, 2002, 120:122-126.
- [62] Eeteves SC, Prudencio C, Seol B, et al. Comparison of sperm retrieval and reproductive outcome in azoospermic men with testicular failure and obstructive azoospermia treated for infertility [J]. Asian J Androl, 2014, 16:602-606.
- [63] Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, et al. Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos [J/OL]. Reprod Biomed Online, 2009, 18:536-542.
- [64] Mazzilli R, Cimadomo D, Vaiarelli A, et al. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles [J]. Fertil Steril, 2017, 108:961-972.
- [65] Tsai YR, Huang FJ, Lin PY, et al. Clinical outcomes and development of children born to couples with obstructive and nonobstructive azoospermia undergoing testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection: A comparative study [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54:155-159.
- [66] Ohlander S, Hotaling J, Kirshenbaum E, et al. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2014, 101:344-349.
- [67] Yu Z, Wei Z, Yang J, et al. Comparison of intracytoplasmic sperm injection outcome with fresh versus frozen-thawed testicular sperm in men with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35:1247-1257.

[编辑:肖晓辉]