



实用不孕不育 诊疗学

总主编 张天华



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

实用不孕不育诊疗学

总主编 张天华



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

实用不孕不育诊疗学 / 张天华等主编. —西安:
西安交通大学出版社, 2014. 12 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6950-5

I. ①实… II. ①张… III. ①不孕症—诊疗
IV. ①R711.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第307155号

书 名 实用不孕不育诊疗学

总 主 编 张天华

责任编辑 张沛烨 郭泉泉

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029) 82668805 82668502 (医学分社)
(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/32 **印张** 12.5 **字数** 325千字

版次印次 2015年1月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6950-5/R·713

定 价 198.00元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82668805

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究

编委会

总主编 张天华

主 编

张天华 (威海市文登区妇幼保健院)

于忠芳 (威海市文登市立医院)

于华丽 (威海市文登区人民医院)

于洪亮 (乳山市妇幼保健院)

王春敏 (威海市文登区妇幼保健院)

刘洪霞 (威海市文登区妇幼保健院)

副主编

荣风娜 (威海市文登区妇幼保健院)

邓 爽 (荣成市妇幼保健院)

王军玲 (威海市文登区人民医院葛家院区)

孙永红 (荣成市荫子医院)

张 平 (威海市文登区妇幼保健院)

邹翠芳 (威海市文登区妇幼保健院)

丁桂平 (威海市文登区妇幼保健院)

前 言

高素质的国民是国家富强的根本,而生殖健康则是其重要的前提和保证。中国人口协会发布的调查结果显示,我国不孕不育患者目前已超过 4000 万,占育龄人口的 12.5%。而 20 多年前,我国育龄人群中不孕不育的发病率仅为 3%。不孕不育不仅仅是一个疾病问题,患者及其伴侣往往承担着巨大的心理压力,给一个家庭的幸福蒙上阴影,因为这一问题导致婚姻破裂的悲剧不断上演。不孕不育渐已成为一个严峻的社会问题,它无时无刻不在考验着医务工作者的能力。为使临床医师了解最新的生殖医学及不孕不育症诊疗手段,特编写《实用不孕不育诊疗学》一书。

全书分为七章,第一章为不孕不育概述,介绍了不孕不育症的分类、病因和发病机制等基础内容,第二至五章分别详细介绍了女性不孕症、男性不育症的相关检查与疾病诊疗,后两章则详细阐述了临床日益广泛应用的辅助生殖技术及其存在的并发症、伦理等相关问题。

本书内容新颖,文字简练,深入浅出,科学实用,理论扎实而又紧密联系临床实践,是一部优秀的生殖医学著作,相信本书的出版会使广大临床医师获益良多,同时给广大不孕不育症患者带来康复的福音。

张天华

威海市文登区妇幼保健院

2014 年 9 月

目 录

第一章 不孕不育概述	(1)
第一节 不孕不育症分类	(1)
第二节 女性不孕症病因与发病机制	(3)
第三节 男性不育症病因与发病机制	(15)
第二章 女性不孕症的检查诊断	(43)
第一节 病史采集、体格检查和常规检验	(43)
第二节 B超检查	(45)
第三节 内分泌学检查	(60)
第四节 排卵检查	(63)
第五节 输卵管通畅性检查	(70)
第六节 微生物学检查	(74)
第七节 免疫学检查	(76)
第八节 宫腔镜检查	(81)
第九节 腹腔镜检查	(85)
第十节 细胞遗传学检查	(87)
第三章 女性不孕症相关疾病	(92)
第一节 输卵管性不孕	(92)
第二节 子宫内膜异位症	(101)
第三节 免疫性不孕	(118)
第四节 异位妊娠与不孕	(130)
第五节 复发性流产	(147)
第六节 排卵障碍	(157)
第七节 闭 经	(165)
第八节 多囊卵巢综合征	(177)

第九节	高泌乳素血症	(206)
第十节	黄体功能不全	(217)
第十一节	未破裂卵泡黄素化综合征	(223)
第十二节	卵巢早衰	(228)
第四章	男性不育症的检查诊断	(237)
第一节	病史采集与体格检查	(237)
第二节	精液检查	(244)
第三节	前列腺液检查	(252)
第四节	影像学检查	(255)
第五节	免疫学检查	(257)
第六节	微生物学检查	(261)
第七节	内分泌学检查	(263)
第八节	睾丸活组织检查	(269)
第九节	细胞遗传学检查	(271)
第十节	细胞病理学和组织病理学检查	(272)
第五章	男性不育症相关疾病	(274)
第一节	精液不液化症	(274)
第二节	少精子症	(276)
第三节	无精子症	(280)
第四节	畸形精子症	(284)
第五节	弱精子症	(286)
第六节	死精子症	(288)
第七节	男性免疫性不育	(289)
第八节	精索静脉曲张	(293)
第九节	前列腺炎	(297)
第十节	男性性功能障碍	(301)
第十一节	男性生殖系统先天性畸形	(315)
第六章	辅助生殖技术	(319)
第一节	人工授精	(319)
第二节	配子移植	(324)

第三节	未成熟卵体外培养	(329)
第四节	卵泡浆内单精子注射	(330)
第五节	体外受精胚胎移植	(335)
第六节	胚胎移植前遗传学诊断	(342)
第七节	促排卵技术及卵泡期监测	(345)
第八节	冷冻技术在辅助生殖中的应用	(347)
第七章	辅助生殖技术并发症	(352)
第一节	多胎妊娠	(352)
第二节	卵巢过度刺激综合征	(358)
第三节	辅助生殖技术子代安全性问题	(367)
第四节	辅助生殖技术引发的伦理问题	(375)
参考文献		(385)

第一章 不孕不育概述

不孕不育,分为不孕症和不育症。成人男女双方同居一处并有正常性生活一年以上,没有采用任何避孕措施的情况下,育龄女性没有怀孕者称不孕不育症。因女性原因导致的称不孕症,虽能受孕但因种种原因导致流产而不能获得存活婴儿的称为不育症。因男性原因导致配偶不孕者,称男性不育症。

受孕是一个复杂的生理过程,必须具备以下几个基本条件。

(1)女方的卵巢每月有正常成熟卵子排出。

(2)男方在性生活时能射精,精液中含有正常数量、形态和活力的精子。

(3)女方的输卵管通畅无阻,使精子和卵子能在输卵管内相遇受精。

(4)受精卵必须能通过输卵管进入子宫腔,并能顺利着床,子宫内膜适合于孕卵着床。

以上任何一个环节有障碍,均可发生不孕不育。由此看来,引起不孕不育的原因,可能在女方、男方或男女双方。

第一节 不孕不育症分类

不孕不育症是 150 多种疾病的一个临床表现,而不是独立的疾病。

一、按病因分类

(一)女性不孕

(1)根据不孕的性质可分为生理性不孕和病理性不孕。

(2)根据引起女性不孕的病变器官的不同可分为卵巢性不孕、输卵管性不孕、子宫性不孕、子宫颈性不孕及外阴和阴道异常性不孕。

(3)先天性生殖系统发育异常性不孕。

(4)免疫性不孕。

(5)诸多降低生育能力因素导致的不孕。

(6)医源性不孕。

(7)非特异性、特异性及性传播疾病所致的感染性不孕。

(二)男性不育

(1)按病因性质分类:可分为生理性不育和病理性不育;器质性不育和功能性不育;先天性不育和后天性不育。

(2)按引起不育的病因分类:可分为干扰不同的生殖环节性不育及精液检验的异常状态性不育。

各类病因中包括多种病因,但一种疾病可能同时干扰或影响生殖机制的几个环节,在确定病因时应予以充分考虑。

二、按病史分类

根据发病过程及不孕史分为原发性与继发性两种。

(一)原发性不孕

育龄夫妇婚后从未能受孕者为原发性不孕。

(二)继发性不孕

曾有过妊娠,但近1年希望生育而不能受孕者为继发性不孕。

一般来讲,原发性不孕多于继发性不孕,继发性不孕中女方因素所致者较男性因素相对多些。

三、按治疗后妊娠可能性分类

根据接受治疗后能否妊娠分为绝对性和相对性两种。

(一)绝对性不孕不育

夫妇一方或双方有无法治疗和矫正的先天发育或后天疾病所致生殖器官畸形或功能缺陷,无生育能力者为绝对性不孕不育。

(二)相对性不孕不育

夫妇一方或双方生育能力低于受孕所必须的条件或存在妨碍

受孕的因素,而经过治疗有可能受孕者为相对性不孕不育。

相对性不孕不育的病因也常是多方面的。单独一个因素或男女双方生育能力强弱搭配也不至于不孕不育,但几种因素或男女双方因素相加就可导致不孕不育。

四、按受孕机制引起的不孕原因分类

(一)受孕准备的第一阶段

(1)射精(排精)障碍:包括精子形成异常、输精管道阻塞、性交障碍等。

(2)排卵障碍:包括卵巢性、垂体-下丘脑性排卵障碍以及由甲状腺、肾上腺、心理及精神性因素等所致排卵障碍。

(二)受孕准备的第二阶段

(1)卵子和输卵管伞部之间的关系发生障碍:如输卵管伞部粘连,输卵管卵巢炎、输卵管通畅性障碍。

(2)精子和宫颈黏液的关系发生障碍:如精子及精液异常,宫颈管异常,宫颈黏液异常,精子-宫颈黏液的亲和性不良。

(3)精子和卵子相互接近发生障碍:如输卵管间质部痉挛、肥厚、瘢痕,输卵管炎,粘连性子宫后屈等。

(4)精原核和卵原核相融合时发生障碍。

(三)受孕准备的第三阶段

(1)受精卵分裂并由输卵管向子宫移行发生障碍:可由输卵管间质部痉挛,输卵管炎症和狭窄,输卵管周围炎所致。

(2)受精卵在子宫内膜的着床时发生障碍:可由黄体期功能不全,子宫内膜炎症、结核、肌瘤、癌肿、腺体囊性增生、多发性息肉等所致。

(张天华)

第二节 女性不孕症病因与发病机制

任何可能影响卵巢排卵、受精卵形成、运输、着床以及胚胎发育的因素,都可能成为女性不孕的原因。

一、内分泌因素

在所有不孕症中由内分泌因素所致者占 20%~40%，多为排卵障碍和黄体功能不全。

(一) 排卵障碍

1. 下丘脑性排卵障碍

(1) 精神刺激、环境改变、激烈运动等均可引起促肾上腺皮质激素释放激素分泌增加，进而增加内源性阿片肽分泌，导致促性腺激素释放激素及促性腺激素分泌低下；激烈运动时体内睾酮和脱氢表雄酮升高，反馈作用于下丘脑-垂体-卵巢轴，引起功能性紊乱，影响卵巢排卵。

(2) 神经性厌食症：是一种进食性行为障碍，多见于少女。因进食障碍导致体重明显下降，体内脂肪减少，下丘脑-垂体-卵巢轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴功能失调，引起排卵障碍。

(3) Kallmann 综合征(嗅觉缺失综合征)：是一种下丘脑 GnRH 先天性分泌缺陷同时伴嗅觉丧失或嗅觉减退的一种疾病，由 Kallmann 首先报道而命名，表现为由卵巢发育不全而致的原发性闭经、性征发育差，同时伴嗅觉丧失或嗅觉减退。

(4) 颅咽管瘤：是最常见的下丘脑肿瘤，发生于蝶鞍上的垂体柄漏斗部前方，肿瘤沿垂体柄生长，压迫垂体柄，影响下丘脑 GnRH 和多巴胺向垂体转运，使促性腺激素水平降低，影响排卵。

(5) 颅底创伤、头颈部放疗、脑外伤均可累及垂体柄或下丘脑，引起下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调，造成排卵障碍。

(6) 颅内感染：各种原因引起的脑炎、脑膜炎等均影响中枢对卵巢的调控。

(7) 肥胖生殖无能综合征：由于颅内肿瘤、损伤及炎症等因素，除影响了促性腺激素释放激素的神经内分泌调节外，同时也可使摄食中枢受累。临床表现为多食、肥胖、第二性征发育差，以及内生殖器发育不良。

(8) 某些药物可引起中枢性排卵障碍：抗精神病类药物如氯丙

噻、奋乃静等多巴胺受体阻断剂可使血浆中催乳激素 (prolactin, PRL) 增高, GnRH 分泌减少。而利血平、地西洋等药物也可通过抑制下丘脑催乳激素抑制因子 (prolactin inhibiting factor, PIF) 而增加血中催乳激素含量, 影响下丘脑-垂体-卵巢轴功能, 影响排卵。

2. 垂体性排卵障碍

(1) 希汉综合征 (Sheehan syndrome): 由于产后出血和休克导致腺垂体急性梗死、缺血坏死, 导致垂体功能不全, 而引起的一系列症状, 由 Sheehan 首先报道而命名, 由于垂体功能减退可出现闭经、性欲减退。

(2) 空蝶鞍综合征 (empty sella syndrome): 由于蝶鞍隔先天发育不全或肿瘤及手术破坏蝶鞍隔, 而使充满脑脊液的蛛网膜下腔向蝶鞍延伸, 腺垂体受压, 蝶鞍被脑脊液充盈, 称空蝶鞍。脑脊液压迫垂体柄使下丘脑分泌的 GnRH 和多巴胺经垂体门脉循环向垂体的转运受阻, 而出现闭经、溢乳、高催乳激素血症、肢端肥大症、垂体性矮小症。

(3) 垂体单一促性腺激素缺乏症: 是指垂体其他功能均正常, 仅促性腺激素分泌功能低下, 影响卵泡发育和排卵。

(4) 垂体生长激素缺乏症: 是指腺垂体生长激素分泌不足, 青春期后内外生殖器官及第二性征不发育。

(5) 垂体肿瘤: 是引起肿瘤性不孕的原因之一, 在催乳激素腺瘤、生长激素腺瘤、促肾上腺皮质激素腺瘤及促甲状腺激素腺瘤等中以催乳激素腺瘤最常见。肿瘤影响正常分泌细胞的功能, 使促性腺激素分泌减少, 而催乳激素肿瘤同时使催乳激素分泌量增加, 抑制 GnRH 分泌和卵巢对促性腺激素的敏感性, 导致排卵障碍。

3. 卵巢性排卵障碍

(1) 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS): 是以持续性无排卵、高雄激素和胰岛素抵抗为临床特征的内分泌紊乱症候群。发病原因至今尚不明确, 1935 年 Stein 和 Leventhal 首次报道, 故又称 Stein-Leventhal 综合征。

(2) 卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF): 是指 40 岁前由

于卵巢内卵细胞耗竭或被破坏而引起的卵巢功能衰竭。可由自身免疫性疾病如自身免疫性卵巢炎所致,或发生于盆腔放射性治疗后。还有部分患者发病无明显诱因,属特发性。

(3)卵巢促性腺激素不敏感综合征(resistant ovary syndrome, ROS):卵巢虽具有多数始基卵泡和初级卵泡,但对促性腺激素不敏感,促性腺激素——FSH 升高。

(4)黄素化未破裂卵泡综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS):是排卵期出现 LH 高峰后卵泡不破裂释放卵子。临床上虽出现排卵障碍,但黄体期仍可出现基础体温升高,孕酮升高,子宫内膜有分泌期改变。

(5)卵巢肿瘤:引起排卵障碍的原因是多方面的,如:肿瘤本身可破坏卵巢组织结构;采用手术、放射等治疗肿瘤也可破坏卵巢组织;部分具有分泌功能的肿瘤能分泌雌激素(颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤)、绒毛膜促性腺激素(卵巢原发性绒毛膜癌)、雄性激素(支持细胞-间质细胞瘤),影响了正常生殖轴的调节,抑制卵巢排卵。畸胎瘤由于多个胚层来源可同时具有多种分泌功能,从多方面干扰内分泌功能。

4. 其他

肾上腺与甲状腺功能失调、功能亢进、功能低下均影响下丘脑-垂体-卵巢轴,导致排卵障碍。糖尿病胰岛功能异常可引起组织糖类和脂类代谢失调。

(二)黄体功能不全

10%~40%的不孕症和复发性流产与黄体功能不全有关。导致黄体功能不全的原因:①卵泡期卵泡发育不良;②LH 排卵高峰分泌不足;③LH 排卵峰后低脉冲缺陷。特点为月经周期缩短;黄体期<11d;基础体温呈双相,但排卵后体温上升缓慢、上升幅度偏低。因黄体功能低下,子宫内膜发育迟缓,与胚胎的发育不同步,影响胚胎植入导致不孕。

二、感染因素

(一)外阴、阴道炎

外阴、阴道感染后,阴道内环境改变,阴道酸碱度发生变化影响精子活力,缩短精子存活时间,使进入宫颈和子宫腔内的精子数量降低,影响受孕。大量微生物如淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、解脲脲原体、滴虫等的代谢产物还可诱发巨噬细胞和中性粒细胞生成诱生型一氧化氮合酶,并产生一氧化氮,作为局部细胞毒性因子可杀死精子和抑制精子的活动力。而因炎症死亡的精子和大量精子抗原的释放,促进了阴道内抗精子抗体的产生并影响精子的存活率、活动力和穿透力,导致不孕。

(二)子宫颈炎

子宫颈阴道部直接与阴道上皮相连,易受阴道炎影响而致感染,宫颈管黏膜为单层柱状上皮,抵抗感染能力差,易在分娩、流产、刮宫等手术时造成机械损伤而并发感染。以淋病奈瑟菌、沙眼衣原体所致感染最常见。炎症可造成局部环境的改变,其分泌物改变了宫颈黏液的性状,同样也引起宫颈免疫功能异常,影响精子的活动而致不孕。

(三)子宫内膜炎

子宫内膜炎多由外阴阴道感染上行蔓延所致。炎症可导致内膜对性激素反应低下引起月经失调;炎性细胞浸润和炎性介质的渗出,不利于精子存活和孕卵着床;严重子宫内膜炎或子宫内膜结核破坏了子宫内膜,或瘢痕愈合,严重者可造成宫腔粘连,使受精卵植入或胚胎发育受阻;病毒感染所致子宫内膜炎可通过胎盘垂直感染胚胎或胎儿,造成流产。子宫内膜息肉是子宫内膜炎的一种特殊类型,息肉可阻碍孕卵着床,合并感染时可改变宫腔内环境,亦影响受孕。

(四)输卵管炎

输卵管病变是引起不孕的重要原因,约占不孕的 1/3,而病变主要原因是炎症。常由于生殖道感染后上行累及输卵管,形成慢性输卵管炎而致输卵管管腔狭窄或阻塞;或因输卵管周围组织器官炎症

继发输卵管炎,使管壁僵直或扭曲,输卵管伞部粘连,失去了伞部的“拾卵”功能。常见病原菌:细菌、病毒、沙眼衣原体、解脲脲原体。输卵管结核占女性生殖系统结核的90%~100%,输卵管结核导致输卵管结构和功能异常是不孕症的常见原因。结核破坏输卵管内膜、浆膜和肌层,使输卵管增粗僵硬,管腔狭窄或阻塞,失去正常功能。

(五)卵巢炎

输卵管炎或严重盆腔感染可波及卵巢组织导致卵巢炎,卵巢周围形成炎性包裹影响排卵;卵巢结核、幼年腮腺炎并发卵巢炎,可破坏卵巢组织结构,造成卵泡数量减少,性激素合成分泌不足而丧失卵巢功能。

三、免疫学因素

(一)同种免疫

精子、精浆或受精卵作为一种抗原物质,被阴道和子宫内膜吸收产生抗体,如抗精子抗体(AsAb)等,而发生同种免疫反应。正常情况下精浆内存在免疫抑制物,抑制免疫反应发生,当女性生殖道黏膜破损或精液中的免疫抑制物质受到破坏时,精子抗原刺激生殖道上皮下淋巴细胞产生AsAb,包绕精子后使精子制动、凝集、或产生“颤动现象”,阻止了精子穿过宫颈黏液或作用于受精卵使其着床受阻。在原因不明的不孕症患者中约30%可检测到AsAb。

(二)自身免疫

不孕症患者血清内存在抗透明带抗体,它能够改变透明带性状,阻止受精和植入。抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)多产生于组织炎症、损伤、粘连后,它与小血管内皮细胞膜上的心磷脂结合,损伤小血管内皮细胞,前列环素(PGI₂)受到抑制,血管收缩和血栓形成,引起种植部位蜕膜或绒毛供血不足,导致胚胎种植失败。

(三)子宫内膜局部免疫

子宫内膜中存在大量免疫细胞如CDs6⁺淋巴细胞,它们在胚胎种植中可协助滋养层细胞植入子宫内膜,并帮助绒毛实现免疫逃

逸。同时自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)产生的细胞因子还能抑制滋养层细胞的 DNA 合成,限制细胞的无限增殖,起到对滋养层细胞的免疫监视作用。当免疫细胞如 NK 细胞、T 细胞、B 细胞功能异常时,则导致胚胎种植失败。

四、遗传学因素

女性 X 染色体数目和结构的改变与不孕症有一定的关系。常见一些性染色体综合征可导致女性不孕。

(一)Turner 综合征

Turner 综合征又称为先天性卵巢发育不全综合征。因 1938 年 Turner 首次报道而得名。据统计,本综合征约 98% 的胚胎于胎儿期自然流产,活婴中的发病率为 $1/2\ 500 \sim 1/5\ 000$ 。本病患者身材矮小(120~140 cm)、智力一般正常、后发际低、肘外翻,部分患者有颈蹼,青春期无第二性征,乳房不发育,乳间距宽,原发性闭经,卵巢呈条索状,子宫发育不全,外生殖器幼稚,阴毛、腋毛稀少或缺如,通常没有生育能力。

Turner 综合征患者的典型核型是 45,XO 和 45,XO/46,XX。嵌合型患者临床症状的严重程度取决于异常细胞系所占的比例,比例越大,症状越重,比例越小,症状越轻。少数嵌合型患者可能有生育能力。

(二)X 三体和多 X 综合征

临床上称 X 三体和多 X 综合征为“超雌”现象。X 三体综合征患者通常外表如正常女性,但伴有月经失调或间歇性闭经,乳腺发育不良,卵巢功能障碍,阴毛稀少,肥胖,轻度智力障碍甚至精神异常症状。患者核型大多为 47,XXX,也可为 46,XX/47,XXX。异常核型来自母方生殖细胞形成过程中 X 染色体不分离。

除 X 三体外,尚有核型为 48,XXXX 或 49,XXXXX 的患者。其症状与 X 三体相似,但随着 X 染色体数目越多,症状也越严重,以致重度智力缺陷、多发畸形、不孕等。

(三)X 染色体的结构异常

常见的 X 染色体结构异常有缺失、等臂染色体和环状染色