



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

男科疾病诊治进展

王晓峰 主编

中华医学会组织编写



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

男科疾病诊治进展

NANKEJIBING ZHENZHI JINZHAN

名誉主编 朱积川 黄宇锋

主 编 王晓峰

副 主 编 邓春华 谷翊群 商学军 张国喜

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 涛	王传航	毛向明	邓春华	白文俊
邢俊平	刘继红	刘智勇	许克新	孙祥宙
李 清	李宏军	李海松	谷翊群	邸晓兰
张 炎	张国喜	张春影	张晓威	张祥华
陆 峥	陆金春	陈 斌	孟令东	赵永平
贾金铭	徐 涛	徐计秀	郭 军	商学军
焦拥政	潘连军	戴玉田		

统筹策划 冯晓冬 史仲静 吴 超



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

男科疾病诊治进展/王晓峰主编. —北京: 人民军医出版社, 2012. 5
ISBN 978-7-5091-5553-0

I. 男… II. 王… III. 男性生殖器疾病—诊疗 IV. R697

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 047639 号

策划编辑: 王海燕 黄建松 文字编辑: 王兰芝 赵晶辉 责任审读: 吴 然
出 版 人: 石 虹

出版发行: 人民军医出版社 经 销: 新华书店
通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮 编: 100036

质量反馈电话: (010)51927290; (010)51927283

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300—8013

网址: [www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装: 北京京华虎彩印刷有限公司

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 23.25 字数: 626 千字

版、印次: 2012 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 0001—1200

定价 (含光盘): 110.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

前言

医疗卫生事业发展是提高人民健康水平的必然要求，医药卫生人才建设是推进医疗卫生事业改革发展、维护人民健康的重要保障。卫生部《医药卫生中长期人才发展规划（2011-2020年）》要求全国卫生技术人员继续医学教育覆盖率达到80%，因此，继续医学教育作为全国医药卫生人员毕业后业务再提高的重要方式任重道远。

《国家级继续医学教育项目教材》（以下简称《教材》）在2005年经卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写。该《教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，反映了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性、指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是全面、系统，以综述为主，能代表相关学科的学术共识，而非某些专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术图文视听并举。

“十一五”期间，《教材》在最短的时间内启动了策划、编辑制作、学术推广等工作，自2006年以来已出版60余分册，涉及近40个学科，总发行量80余万册。综观《教材》，每一册都是众多知名专家智慧的结晶，其科学、实用的内容得到了广大医务工作者的欢迎和肯定，被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育惟一推荐教材，同时被国家新闻出版总署定为“十一五”、“十二五”国家重点出版物。本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，在此一并表示感谢！

限于编写时间紧迫、经验不足，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在再版时加以改正。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会

目 录

第一篇 男性不育症

第1章 少弱畸精子症病因及诊疗进展·····	商学军 潘连军 (3)
一、少弱畸精子症病因 ·····	(3)
二、少弱畸精子症的诊断 ·····	(6)
三、少弱畸精子症的治疗 ·····	(6)
第2章 精液分析参数的最新解读和临床意义·····	陆金春 (12)
一、精液样本的留取 ·····	(12)
二、精液理学检验参数 ·····	(14)
三、精子计数 ·····	(15)
四、精子活动率 ·····	(18)
五、精子存活率 ·····	(19)
六、精子形态学参数 ·····	(19)
七、精子顶体参数 ·····	(22)
八、精液生精细胞检查 ·····	(23)
九、精液白细胞检查 ·····	(23)
十、精子凝集 ·····	(24)
十一、精液中非精子细胞 ·····	(24)
十二、精浆生化指标 ·····	(25)
十三、抗精子抗体 ·····	(27)
十四、精子膜功能测定——低渗肿胀率 ·····	(28)
十五、CASA 检测参数 ·····	(28)
第3章 无精子症的病因、诊断和治疗进展·····	陈 斌 (30)
一、概述 ·····	(30)
二、无精子症的病因分析 ·····	(30)
三、无精子症的诊断及分型 ·····	(33)
四、无精子症的治疗及其进展 ·····	(40)
五、展望 ·····	(43)
第4章 显微输精管附睾管吻合术——术式选择和未来趋势·····	张 炎 (46)
一、手术方式的选择与考量 ·····	(49)
二、输精管附睾管吻合技术的未来 ·····	(53)
第5章 代谢综合征与男性不育·····	李宏军 (55)

一、概述	(55)
二、代谢综合征与男性不育	(56)
三、男性不育伴发代谢综合征的诊断	(60)
四、男性不育伴发代谢综合征的治疗	(61)
第 6 章 现代辅助生殖技术研究进展	赵永平 王晓峰 (64)
一、辅助生殖技术概述	(64)
二、辅助生殖技术分类	(65)
三、辅助生殖技术进展	(67)
四、辅助生殖技术精子制备技术	(68)
五、辅助生殖技术常见合并症及风险	(68)
第 7 章 中西医结合治疗男性不育症进展	郭 军 耿 强 张 强 王 福 (72)
一、优化辨证论治方案	(73)
二、丰富辨证论治手段	(74)
三、男性不育治疗新目标——整体调节与全面康复	(75)
四、重视夫妻同治新模式	(75)

第二篇 阴茎勃起功能异常

第 8 章 血管内皮细胞功能与阴茎勃起功能障碍临床评估与研究进展	王 涛 (79)
一、概述	(79)
二、现状与进展	(79)
三、展望	(88)
第 9 章 糖尿病勃起功能障碍研究进展	孙祥宙 高 勇 邓春华 (91)
一、概述	(91)
二、糖尿病勃起功能障碍的发病机制	(91)
三、糖尿病勃起功能障碍的诊断	(93)
四、糖尿病勃起功能障碍的治疗	(95)
五、展望	(100)
第 10 章 雄激素与勃起功能障碍研究	于志勇 白文俊 (102)
一、雄激素与阴茎勃起功能	(102)
二、雄激素缺乏与阴茎勃起功能障碍	(104)
三、雄激素缺乏性 ED 的诊断, 治疗与监测	(106)
四、雄激素治疗的安全性	(108)
第 11 章 高危心血管疾病与性生活研究进展	焦拥政 孟令东 (111)
一、勃起功能障碍与心血管疾病关系	(111)
二、性生活对不同心血管疾病的影响	(113)
三、高危心血管疾病患者性生活需要在医生评估、指导下进行	(118)

第 12 章 小剂量 5 型磷酸二酯酶抑制剂长期治疗勃起功能障碍的研究进展	毛向明 武小强 杜跃军 (120)
一、概述	(120)
二、现状与进展	(121)
三、展望	(128)
第 13 章 阴茎起搏器植入术治疗重度 ED 研究进展	张晓威 张国喜 (131)
一、概述	(131)
二、阴茎起搏器植入术的历史	(131)
三、阴茎起搏器的分类	(134)
四、三件套起搏器	(138)
五、阴茎起搏器种类和适应证	(144)
六、阴茎起搏器手术方案	(146)
七、展望	(148)
第 14 章 勃起功能障碍中医治疗进展	王传航 (151)
一、概述	(151)
二、展望	(154)
第 15 章 阴茎异常勃起的诊断、鉴别诊断和治疗进展	李 清 王晓峰 (156)
一、定义	(156)
二、流行病学	(156)
三、分类	(156)
四、诊断及鉴别诊断	(157)
五、治疗	(159)

第三篇 射精功能障碍

第 16 章 早泄的诊断与治疗进展	张国喜 昌建明 王晓峰 (165)
一、概述	(165)
二、PE 的流行病学及影响	(167)
三、PE 诊断	(168)
四、PE 的治疗	(169)
五、展望	(172)
第 17 章 阴茎背神经选择性切断术治疗早泄：理论依据和疗效	张春影 初茂林 曹 伟 (174)
一、概述	(174)
二、阴茎背神经选择性切断术治疗早泄的理论依据	(174)
三、阴茎背神经选择性切断术疗效	(178)
四、阴茎背神经选择性切断术的地位	(187)

第 18 章 早泄的中医诊疗进展	贾金铭 焦拥政 孟令东 (192)
一、定义	(192)
二、流行病学情况	(192)
三、早泄的病因	(193)
四、早泄的治疗	(193)

第四篇 雄激素与男性健康及男性避孕

第 19 章 迟发性性腺功能减退与男性健康研究进展	戴玉田 夏佳东 (201)
一、概述	(201)
二、迟发性性腺功能减退症的病因	(201)
三、迟发性性腺功能减退症的诊断	(202)
四、迟发性性腺功能减退症与男性健康	(203)
五、迟发性性腺功能减退症的治疗	(206)
第 20 章 男性激素避孕研究进展	谷翊群 (210)
一、概述	(210)
二、现状与进展	(211)

第五篇 前列腺疾病

第 21 章 前列腺炎中医诊疗进展	李海松 (227)
一、概述	(227)
二、现状与进展	(227)
三、展望	(231)
第 22 章 良性前列腺增生临床研究进展	张祥华 (233)
一、良性前列腺增生发病机制相关研究	(233)
二、良性前列腺增生与代谢综合征的相关研究进展	(234)
三、良性前列腺增生临床进展性相关研究	(235)
四、良性前列腺增生临床治疗相关研究	(236)
五、良性前列腺增生问卷调研相关研究	(237)
第 23 章 前列腺癌诊断和流行病学研究进展	徐计秀 高 国 徐 宁 (240)
一、前列腺癌的诊断	(241)
二、前列腺癌的流行病学	(244)
第 24 章 前列腺癌内分泌治疗研究进展	徐 涛 王晓峰 (249)
一、概述	(249)
二、内分泌治疗的发展历程	(249)
三、内分泌治疗的常用方案	(250)
四、内分泌治疗的不良反应	(260)

第 25 章 前列腺癌的根治手术治疗及其进展	许克新 胡 浩 王晓峰 (269)
一、前列腺癌的根治性开放手术治疗	(269)
二、前列腺癌的根治性腔镜手术治疗	(273)
第 26 章 前列腺癌根治术后勃起功能障碍的相关问题	刘继红 王 涛 杨 竣 (279)
一、前列腺癌根治术	(279)
二、前列腺癌根治术导致勃起功能障碍的机制	(282)
三、影响前列腺癌根治术后勃起功能恢复的因素	(282)
四、前列腺癌根治术后勃起功能障碍的治疗	(282)
五、小结	(284)

第六篇 阴茎整形和精囊镜技术

第 27 章 阴茎硬结症的发病机制和治疗进展	潘连军 商学军 (289)
一、病因及发病机制	(289)
二、治疗	(291)
第 28 章 精囊和输精管影像学研究进展	邢俊平 范晋海 (298)
一、概述	(298)
二、现状与进展	(298)
三、展望	(319)
第 29 章 精囊镜诊治进展	刘智勇 (321)
一、操作过程	(321)
二、手术适应证	(321)
三、手术操作技巧	(322)
四、展望	(324)

第七篇 男科病与心理健康

第 30 章 男科病的心理障碍研究进展	邸晓兰 陆 峥 (327)
一、男科病心理障碍的病因研究进展	(327)
二、男科病常见心理障碍的流行病学调查	(333)
三、男科病常见心理障碍诊断标准的修订	(334)
四、男科病常见心理障碍的治疗进展	(336)
测试题	(352)
学习培训及学分申请办法	(354)

第一篇

男性不育症

少弱畸精子症病因及诊疗进展

第 1 章

商学军 南京军区南京总医院

潘连军 南京市妇幼保健院

男性不育发病率的快速增长已引起全世界的广泛关注。精液质量作为其最直接、最重要的指标，成为众多研究的焦点。男性精子的密度降低、活力减弱及形态畸形即少弱畸精子症，是导致自然怀孕概率下降的常见原因。目前的研究表明，内分泌调节紊乱、基因异常、遗传缺陷、生殖系统感染、生殖器官解剖学异常以及职业、环境、免疫、营养、药物、年龄等均是其发生的影响因素。对少弱畸精子症的诊断主要通过详细的病史询问、体格检查、实验室精液检查等多项指标的分析以及相关影像学检查得出。现有的治疗方法以药物治疗为主，药物种类较多，包括抗雌激素、雄激素、促性腺激素等激素类药物，以及肥大细胞阻滞药、抗活性氧（ROS）药物、中药等其他药物，其疗效已获得了相当程度的认可。在少弱畸精子症的病因及治疗机制被彻底揭示前，仍迫切需要进一步的研究。

在导致男性不育的诸多原因中，精子密度降低（少精子症）、活力减弱（弱精子症）及精子形态异常（畸形精子症）是常见因素，三者常合并出现，统称少弱畸精子症（oligoasthenoteratozoospermia, OAT）。从精液参数上看，OAT是指精子密度 $<20 \times 10^6/\text{ml}$ 、前向运动精子（a+b）级 $<50\%$ 或a级精子 $<25\%$ 、正常形态精子百分率 $>15\%$ 。精子的密度、运动功能及正常形态直接关系到人类生殖，只有一定数量的作前向运动的正常形态精子，才能确保精子抵达女性输卵管壶腹部与卵子结合形成受精卵，并为良好的胚胎质量提供基础。

一、少弱畸精子症病因

精子在睾丸内产生，在睾丸的生精小管内经历精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞，最后变形为精子并释放到生精小管内，浸泡在睾丸液中，并随睾丸液的流动，通过睾丸的输出小管，进入到附睾中。此时的精子尚不具有运动与受精功能，精子发生大约在生精小管内经历72d。精子进入附睾后，循附睾头、体、尾运行过程中，进一步发生形态结构及功能的变化，具有了运动能力、附着于透明带的能力、精卵识别能力及与卵子结合能力，此时精子最终获得成熟。人精子在附睾内平均停留2周左右。

在精子发生及成熟过程中，受到内分泌激素、细胞因子、金属离子、相关蛋白等多种因素的调节，任何影响生精功能及精子成熟的因素均将导致精子数目减少、活力下降和（或）畸形率增高。

（一）内分泌因素

人体内分泌紊乱，特别是下丘脑-垂体-睾丸性腺系统功能紊乱常导致睾丸生精功能障碍，表现为精子数目减少或伴有活力下降。如原发性或继发性促性腺激素不足性腺功能低下症、高卵泡刺激素（FSH）少精子症、高泌乳素血症、先天性肾上腺增生症、甲状腺疾病和糖尿病等。

（二）基因异常

与 OAT 相关的基因必须在配子发生中扮演重要角色，并且其改变将导致 OAT 的发生（Schultz N et al, 2003）。位于 10 号染色体的人 cAMP 反应元件调节物（*CREM*）基因，编码 CREM 蛋白（包括 CREM，睾丸特异的拼接变体），属于转录激活因子，在减数分裂后生精细胞中高表达，可调节生精细胞的凋亡与生长，从而调控精子发生。而 *CREM* 基因的激活依赖于 FSH 与 LH（Sassone-Corsi P, 2000）。严重的 OAT 患者睾丸 *CREM* 基因表达显著降低，患者生精阻滞于圆形精子细胞阶段（Wienbauer GF et al, 1998）。而生精阻滞于圆形精子细胞阶段的无精子症患者却不一定出现 *CREM* 基因表达缺陷（Palermo I et al, 2004）。提示 *CREM* 基因表达降低与 OAT 相关。近年来研究发现，*DAZ* 基因家族成员之一的 *BOULE* 基因与精子减数分裂有关。该基因编码 cdc 25 蛋白磷酸酶，它使细胞周期蛋白依赖激酶（CDK）的 Thr-14 和 Tyr-15 去磷酸化，对细胞周期运转起正调控作用。相当一部分生精阻滞于减数分裂阶段的无精子症患者伴有 *BOULE* 基因的完全缺失。此外，少数 OAT 患者也存在 *BOULE* 基因表达缺陷（Luetjens CM et al, 2004）。*PKH-T* 基因与少数 OAT 患者相关，其存在于成年人睾丸精子中，但在唯支持细胞综合征患者中未发现表达（Fang X et al, 2004）。

（三）遗传因素

体细胞核型异常中有 5% ~ 6% 为少精子症。常染色体和性染色体畸变除影响精子数目外，还影响精子的活率和前向运动能力。已知与精子运动有关的超微结构装置可以因遗传因素而出现精子尾部结构异常，例如缺乏内支臂或外支臂或二臂均无。也可以是缺乏中央连接和中央复合结构，因为中央微管与放射辐间的相互作用可以调节外侧微管的滑行，当这一结构异常时，精子会出现运动障碍。

（四）感染因素

生殖系统感染，如附睾结核、慢性前列腺炎、精囊炎等可导致精液成分发生改变，如精子数目减少、精子畸形率增高和（或）活力下降等，附睾-睾丸炎可出现生精功能下降或生精停滞。有菌的精液可引起精子分解、精子凝集、精子活力下降或死亡。病毒感染，如腮腺炎病毒继发睾丸炎后，睾丸组织受到不同程度的破坏，睾丸萎缩，生精功能低下，出现少精子或无精子。

感染对精子活力的影响可以是多方面的。微生物对精子的直接作用，如支原体可以吸附于精子的头部、中段及尾部，使精子做前向运动时，流体动力学阻力加大，运动速度减慢，影响精子活力及穿透卵细胞的能力。此外，支原体可造成部分精子膜缺损甚至膜结构破坏，影响精子的受精能力。大肠埃希菌可通过自身的受体与精子发生结合而降低精子活力；微生物对精子的间接作用，可以通过产生或释放毒性物质，如支原体在生长过程中产生 NH_3 对精子有直接毒性作用。大肠埃希菌可产生精子制动因子。感染造成精子活力下降还可以通过改变精浆 pH 来达到，当 $\text{pH} < 7$ 或 > 9 时，精子活力下降明显。急性附属性腺炎症或附睾炎症患者，精液 pH 多偏碱性，而慢性附属性腺炎症可使 $\text{pH} < 7$ 以下。此外，炎症引起的精液中白细胞增多，可以通过直接和间接的原因

导致精子运动下降。前列腺炎引起精子活力不足可能是多种因素综合的结果,除微生物、白细胞、pH 等因素外,还可能与锌缺乏有关。

(五) 外科疾病

1. 精索静脉曲张 精索静脉曲张占男性不育患者的 40% 左右,它对生精功能的影响主要通过:①肾静脉血向精索内反流,使睾丸局部温度升高;②由于肾静脉血反流至睾丸的同时,肾上腺和肾所产生的毒性代谢产物和部分激素对睾丸也产生毒性作用;③睾丸内及周围静脉淤血,造成局部二氧化碳滞留,乳酸堆积,氧分压降低,缺氧, pH 下降,微循环障碍,影响生精细胞的新陈代谢;④肾静脉血反流,血液淤积, Leydig 细胞受损,下丘脑 - 垂体 - 睾丸性腺轴功能紊乱;⑤引起精浆中转铁蛋白下降,可能导致精子发生障碍;⑥血液淤滞,血睾屏障被破坏,产生抗精子抗体;⑦高浓度的脂质过氧化物 (LPO) 可直接损伤睾丸生精细胞及亚细胞膜,导致生精功能障碍。

精索静脉曲张不仅对精子的发生造成影响,还会造成精子活力下降、精子 DNA 损伤。其机制可能是由于曲张静脉的血液滞留,氧化应激,凋亡异常,微循环障碍,营养供应缺乏,能量生成不足和内分泌功能障碍引起。此外,也可能是因为精索静脉曲张导致自身免疫,如抗精子抗体的产生和支原体的感染,间接引起精子活力下降。

2. 隐睾 隐睾如不早期手术可出现少精子或无精子,单侧隐睾青春期后接受手术,术后仍有 83% 的患者精子密度低于正常人。在青春期前不同年龄段进行睾丸固定术治疗的患者,约有 75% 的双侧隐睾患者和 50% 的单侧隐睾患者,术后精子数目低于正常人。此外,隐睾患者也因睾酮含量下降,影响到附睾功能,继而影响精子运动功能。

(六) 环境因素

长期接触高温、从事放射职业、接触化学毒物等均可以导致生精功能低下,少精子、畸形精子增多和(或)精子活力下降。工业来源的具有激素样活性的内分泌干扰物(EDS)被认为是导致男性精液质量损害的主要环境因素之一。EDS 一般具有雌激素样或抗雄激素活性,通过与雌激素受体或雄激素受体竞争性结合,干扰正常精子发生(康丽娜等,2003)。研究认为具有生殖毒性的环境污染物可使精浆活性氧(ROS)增加,降低精子活力(商学军等,2003),此外,还能导致血清抑制素 B 降低、卵泡刺激素(FSH)增高和泌尿系邻苯二甲酸盐聚集(Duty SM et al, 2005)。然而,目前尚缺乏足够的流行病学证据证明男性精液质量下降与环境污染之间的因果关系。

(七) 免疫因素

男性不育患者抗精子抗体(AsAb)阳性者有 20% ~ 50% 表现出少精。AsAb 对精子的活力影响可能是 AsAb 与精子的尾部结合,精子的活力受到妨碍,运动能力下降,穿透能力变差。

(八) 营养因素

生精所需营养物质如维生素 A、维生素 E 和微量元素等缺乏可致生精功能低下,表现为少精子、畸形率增加和(或)精子活力下降。

(九) 药物影响

抗癌药物、促性腺激素和雄激素应用不当,利血平、呋喃类药物、5-羟色胺再摄取抑制剂等都影响精子发生与成熟。

（十）其他因素

1. **年龄** 随着年龄的增加，男性睾酮分泌能力逐渐降低，而附属性腺的功能是雄激素依赖性的，睾酮减少会影响附睾精子成熟及附属性腺的分泌功能，因此，精子活力及精液量将随年龄逐渐减低，而精子密度可保持正常（Henkel R et al, 2005）。其中，精子活力降低可能是由于附睾精子成熟过程中，年龄的增加使鞭毛外层致密纤维素的去除受到影响。

2. **长期嗜好烟酒，常穿紧身裤和常洗桑拿浴等都有可能造成 OAT** 吸烟可能通过精浆胰岛素样生长因子-I（IGF-I）的减少而影响精子活力（Hassan A et al, 2009）。此外，精子线粒体膜电位降低，线粒体 DNA 出现氧化损伤，发生凋亡样改变也可导致 OAT 产生。精液不液化或黏稠度高，精子运动有关的酶类缺乏或酶活性降低等，也影响精子的运动能力。

二、少弱畸精子症的诊断

（一）询问病史

1. **家族史** 是否存在近亲婚配，有无先天性遗传性疾病等。
2. **生育史** 确定男方是原发性不育还是继发性不育，明确不育年限、女方生育史及生育能力评估。
3. **既往史** 了解男性的青春期生长发育史，既往有无吸烟、酗酒史。过去史要询问是否曾患有神经系统疾病、结核、慢性呼吸道疾病、消耗性疾病等。个人史要了解患者职业性质，有无高温、辐射、毒物接触，询问患者手术史、用药史等。了解患者的性生活情况。

（二）体格检查

体格检查包括全身检查和生殖器官检查，后者于站立位依次检查阴茎、阴囊及腹股沟、睾丸、附睾和精索情况。检查阴茎大小、有无外生殖器疾病、睾丸大小、阴囊内容物等。

（三）实验室检查

实验室检查包括精液常规检查或计算机辅助精液分析系统（CASA）检测，精浆生化指标检测，内分泌激素测定，遗传学检查，免疫学检查，微量元素分析（锌、硒、镁、铅、镉等），微生物学检查，氧化与抗氧化指标分析，分子生物学检查（精子线粒体 DNA）等。

（四）影像学检查

影像学检查包括输精管造影、尿道造影、泌尿系 B 超、头颅摄片等。

三、少弱畸精子症的治疗

如果精子密度 $> 20 \times 10^6/\text{ml}$ ，自然怀孕的概率仅依赖于精子的活力、活动率和形态，虽然这些指标能很好地区分生育男性和不育男性的精液质量，但其预后价值意义有限。对于精子密度 $> 20 \times 10^6/\text{ml}$ 而精子活力或形态异常的不育患者，病因不明确者比病因明确的患者自然怀孕的概率反而大 40%（Cavallini G, 2004）。因此，对于精子密度正常而按照 WHO 标准精子活力略低的不育患者可能根本不需要治疗。即使给予安慰剂，部分不育患者的精液质量可能会由于精神状态的

改善而改善,因此,按照循证医学的原则,判断 OAT 的治疗效果必须设立对照,并且至少进行单盲试验,除了精液分析,最好以女方妊娠率作为最终判断指标。

(一) 针对激素类药物

1. 抗雌激素 作用机制是在下丘脑和垂体竞争性结合雌激素受体,雌激素的负反馈作用被有效抑制,导致促性腺激素释放激素(gonadotropic releasing hormone, GnRH)、FSH、黄体生成素(LH)分泌增加,FSH、LH等刺激间质细胞使局部睾酮产生增加,有利于精子发生。此类药物有氯米芬、他莫昔芬等,其中氯米芬用于治疗多年。近年的一项研究表明,口服氯米芬可使非梗阻性无精子症患者产生精子或睾丸中精子恢复(Hussein A et al, 2005)。枸橼酸他莫昔芬是一种比氯米芬有更少雌激素效应的抗雌激素药物。Adamopoulos等通过随机对照试验,用枸橼酸他莫昔芬和十一酸睾酮联合治疗特发性少精子症患者,发现枸橼酸他莫昔芬可明显提高少精症患者的生育力(Adamopoulos DA et al, 2003)。男性的附属性腺是睾酮依赖性的,合用睾酮可能改善了附属性腺的功能,从而提高了疗效。

2. 促性腺激素释放激素 理论上 GnRH 可直接作用于垂体,促进垂体产生促性腺激素而非使用外源性人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)或人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, hMG)来提高垂体促性腺激素水平,但有关此类药的研究目前较少。Kawakami等在生精功能障碍狗模型中注射 GnRH 类似物,发现在第1次注射后5~7周精子数量和活力明显提高(Kawakami E et al, 2005)。GnRH作为一种有前景的药物可能将受到重视。

3. 促性腺激素 此类药早期运用有 hCG 和 hMG,但两者效果有限,且诸如乳房女性化和精子发生障碍等不良反应严重,故近年来较少报道。Foresta等的试验显示 FSH 可以增加精原细胞数量,同时提出 FSH 治疗对于血浆中 FSH 水平正常且睾丸仅是精子发生过少而无精子成熟障碍的患者有效(Foresta C et al, 1998),但 FSH 在以后治疗少精症中有争议,最近有报道表明,重组的 FSH(rFSH)能显著改善无生精阻滞的 OAT 患者的精液质量及配偶妊娠率(Foresta C et al, 2005; Baccetti B et al, 2004)。对于正常 FSH 水平的少精症患者,Foresta等用剂量为 100U 的重组 FSH 较以往单纯高纯度 FSH 在增加精原细胞数和精子的产生上有更好的效果(Foresta C et al, 2002)。Paradisi等隔日用 300 U 重组 FSH 治疗少精症患者至少 4 个月,结果显示精子计数明显增加,精子活力轻微提高,表明高剂量长期重组 FSH 治疗对于少精症患者的精子计数有明显改善(Paradisi R et al, 2006)。

最近一项随机对照试验表明,FSH 和 LH 都能独立维持精子发生,但 FSH 在粗线期精母细胞的数目维持上作用更明显,而在基因水平上向精子细胞转化则可用 hCG 治疗(即为 LH 的代替治疗),运用 FSH 结合 LH 治疗可使得睾丸内雄激素发挥最大效能(Matthiesson KL et al, 2006)。

4. 雄激素 早期应用十一酸睾酮,其对精子的成熟和性腺的刺激有影响。Vandekerckhove等对 11 个随机对照试验进行循证分析,结果显示在改善精液参数上,低剂量雄激素和睾酮反跳疗法与无治疗对照组比较均无统计学差异,没有足够的证据表明雄激素治疗是一种疗效明显的方法(Vandekerckhove P et al, 2000)。自 Adamopoulos 提出用十一酸睾酮与枸橼酸他莫昔芬联合治疗少精症后很少有关雄激素治疗的报道。

5. 芳香化酶抑制药 芳香化酶是一种细胞色素 P450 酶,存在于睾丸中。这种酶的功能可将睾酮转化为雌二醇,以及将雄烯二酮转化为雌酮。在动物实验中经皮植入芳香化酶抑制药胶囊可降低精浆中雌二醇的浓度,提高睾酮浓度,改善精子发生(Kawakami E et al, 2004)。可用于临床的药物主要有睾内酯、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦等,但价格昂贵,目前仅在动物实验中运用。

(二) 其他药物治疗

1. 肥大细胞阻滞剂 用肥大细胞阻滞剂治疗少精子症所致不育的观点是根据在睾丸组织中发现肥大细胞增加开始的。早期报道表明,肥大细胞数目增加与精子发生受损伤有密切关系,在少精子症不育男性睾丸中常发现管周和间质纤维化,有关药物主要有曲尼司特、依巴斯汀等。Hibi 等试验证明,曲尼司特能够增加精子的密度、活力及计数,所用药物口服剂量为 300mg/d,疗程至少 12 周,精子密度增加为 31%~44%,但长期口服此药对患者并无益处(Hibi H et al, 2002)。

2. α_1 受体阻滞药和 α_2 受体激动药 其中 α_1 受体阻滞药特拉唑嗪临床随机对照试验表明口服 2mg/d 的特拉唑嗪 6 个月,相对于安慰剂组可明显提高精子的浓度,但异常精子形态的改善和精子活动力的提高并不肯定(Gregoriou O et al, 1997)。 α_2 受体激动药本为中枢性抗高血压药,在治疗少精子症中曾有关于可乐定的报道。Terada 等给予 41 名生长激素不足男子口服可乐定(0.15mg/m²)治疗,发现 82.9% 的患者精子计数增加,结果表明,生长激素对精子成熟过程有重要作用,对于生长激素不足的患者口服可乐定可有效增加精子数目(Terada H et al, 2005)。

3. 抗 ROS 药物 此类药物有维生素 C、维生素 E 和必需脂肪酸等。目前此类药物中较为肯定的是维生素 E。李杜娟等研究表明,维生素 E 对环磷酰胺致小鼠睾丸损伤具有明显的保护作用,其机制可能与维生素 E 清除氧自由基、抗氧化作用相关(李杜娟等, 2006)。Mishra 等研究显示用维生素 C 和维生素 E 合用对铅诱导治疗的小鼠有协同保护作用,能够提高精子计数并减少畸形精子的发生率(Mishra M et al, 2004)。一项安慰剂对照、双盲随机设计的研究观察了叶酸与硫酸锌对不育男性的治疗效果,结果表明叶酸(5mg/d)与硫酸锌(66mg/d)合用 26 周后,不育患者精子密度提高了 74%。两者产生效果的具体机制不清,可能与它们的抗氧化作用有关(Wong WY et al, 2002)。近来有研究显示,口服硒(200mg/d)和(或)N-乙酰半胱氨酸(600 mg/d) 26 周后可导致 FSH 降低,血清抑制素 B 和睾酮值升高,精液质量显著提高,亦可能与其抗氧化作用有关(Safarinejad MR et al, 2009)。

4. 血管紧张素转换酶抑制药 早期此类药如卡托普利治疗少精子症的效果有限,此后相关报道较少。但近来 Okeahialam 等在小鼠模型中运用小剂量赖诺普利(5mg)治疗少精子症患者中发现,用药组相对于对照组(未用药)可在很大程度上提高精子计数和活力,且对动脉血压影响不大(Okeahialam BN et al, 2006)。

5. 左旋肉碱 即左旋尼汀,其为组织中一种必需的辅酶,少精症患者的左旋肉碱较正常人低。Lenzi 等在随机对照双盲试验中结合左旋肉碱和乙酰左旋肉碱治疗不育男性患者,发现左旋肉碱主要在增加精子活力上有效(Lenzi A et al, 2004)。Balercia 等研究结果显示,精子浓度、计数、活力,生精细胞膜功能及其核 DNA 的完整性与精液中的左旋肉碱浓度呈正相关,左旋肉碱结合乙酰左旋肉碱可提高精液参数(Balercia G et al, 2005)。李铮等报道的一项多中心随机对照的临床研究表明,左旋肉碱(1.0g×2/d)与乙酰左旋肉碱(0.5g×2/d)合用治疗 90 例 OAT 患者,与对照组比较,可显著提高每次射精中前向运动精子和运动精子总数,提高女方临床妊娠率(11.6%和 3.7%; $P < 0.05$)(李铮等, 2005)。Cavallini 等报道左旋肉碱(1.0g×2/d)、乙酰左旋肉碱(0.5g×2/d)与非甾体类抗炎药(NSAID)新诺昔康(Cinnocicam, C; 30mg/4d, 直肠给药)3 种药合用较对照组及单纯 LC 与 ALC 合用精子密度、活力、正常形态精子百分率及妊娠率均显著提高(Cavallini G et al, 2004)。LC 与 ALC 改善精液质量主要通过改善输出小管及附睾管的微环境,而不是通过提高附睾功能(Lenzi A et al, 2004)。NSAID 提高肉碱效果的生物化学机制尚不完全清楚,但直肠给药比口服及注射给药提高精液参数的效果好,可能与直肠给药可以通过直肠-前列腺淋巴通路使药物直接进入精浆起作用有关。输出小管及附睾管精浆中前列腺素含量与