

世界卫生组织男性不育 标准化检查与诊疗手册

WHO manual for the standardized investigation,
diagnosis and management
of the infertile male

原著 Patrick J. Rowe, Frank H. Comhaire,
Timothy B. Hargreave, Ahmed M. A. Mahmoud

译者 李 铮 张忠平 黄翼然 王益鑫 朱晓斌 刘毅东 张 斌
卢 慧 王 磊 曹小蓉 刘 勇 王一飞

审校 谷翊群 贾孟春 罗宏志 于和鸣



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



世界卫生组织
WORLD HEALTH ORGANIZATION

世界卫生组织男性不育标准化 检查与诊疗手册

WHO manual for the standardized investigation,
diagnosis and management of the infertile male

原著

Patrick J. Rowe

Frank H. Comhaire

Timothy B. Hargreave

Ahmed M. A. Mahmoud

译者 (上海交通大学医学院附属仁济医院)

李 铮 张忠平 黄翼然 王益鑫 朱晓斌 刘毅东

张 斌 卢 慧 王 磊 曹小蓉 刘 勇 王一飞

审校 (国家人口计生委科学技术研究所

世界卫生组织人类生殖研究合作中心)

谷翊群 贾孟春 罗宏志 于和鸣



人民卫生出版社



世界卫生组织

WHO manual for the standardized investigation , diagnosis and management of the infertile male

©世界卫生组织, 2000

本书作者、编辑及出版者在编撰过程中尽力提供与出版当时普遍认同的标准和实践相符的最新精确信息,但不能保证书中的资料能做到万无一失,因为至少在临床标准上就因研究进展和法规条例的改变而在不断地变化之中。因此,作者、编辑及出版者对因使用本书资料而造成的任何直接或间接损害不承担责任。强烈建议读者密切留意其计划使用的药物及设备的厂家资料。

图书在版编目 (CIP) 数据

世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册/李铮等译.
—北京:人民卫生出版社,2007.8
ISBN 978-7-117-08850-3

I. 世… II. 李… III. 男性不育-诊疗-手册
IV. R698-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 091476 号

世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册

译者:李 铮 等

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编:100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:三河市富华印刷包装有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:5.5

字 数:95 千字

版 次:2007 年 8 月第 1 版 2007 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-08850-3/R·8851

定 价:16.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

国际专家委员会

- Dr. M. S. Bornman, Department of Urology, University of Pretoria, Private Bag X169, Pretoria 0001, South Africa
- Dr. F. H. Comhaire, Department of Internal Medicine, Section Endocrinology, University Hospital Ghent, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium
- Dr. K. Everaert, Department of Urology, University Hospital Ghent, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium
- Dr. T. B. Hargreave, Department of Urological Surgery, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, UK
- Dr. A. M. A. Mahmoud, Department of Internal Medicine, Section Endocrinology, University Hospital Ghent, De Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium
- Dr. D. Mortimer, Genesis Fertility Centre, 550, 555 West 12th Avenue, Vancouver, BC V5Z 3X7, Canada
- Dr. P. J. Rowe, World Health Organization Special Programme on Research Development and Research Training in Human Reproduction, 1211 Geneva 27, Switzerland
- Dr. H. Tournaye, Centre for Reproductive Medicine, AZ-Brussels Free University, Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussels, Belgium
- Dr. R. F. A. Weber, Dijkzigt Ziekenhuis, Dr Molewaterplein 40, NL-3015 GD Rotterdam, The Netherlands
- Dr. C. Yssel, Department of Urology, University of Pretoria, Private Bag X169, Pretoria 0001, South Africa

前 言

不育是男女双方的问题，但男性和女性不育症诊断与治疗的进展却并不同步。自 1993 年出版第一版《世界卫生组织不育夫妇标准检查与诊断手册》以来，技术的重大进展已经帮助主要是男性因素的不育夫妇成功实现妊娠，其中很多方案采用了辅助生殖技术（ART）如宫腔内人工授精、常规体外受精（IVF）和治疗严重男性不育的卵胞浆内单精子显微注射（ICSI）等，而在女性因素导致的不育症治疗上却没有取得明显进展。

由此造成的结果是，手册的男性部分迫切需要修订和更新，而女性部分几乎无须改动。因此，我们决定把手册拆分为男性不育和女性不育两部分分别出版。这一决定纯粹是出于实用性的出版目的，切不可视为含有重视某一方面因素的意味。

该版手册经作者和专家委员会的讨论一致同意，并达成共识，是集体智慧的结晶。

目 录

第 1 章 导言	1
第 2 章 病史采集	3
2.1 不育的定义	3
2.1.1 原发性男性不育	3
2.1.2 受孕	4
2.1.3 继发性男性不育	4
2.1.4 自然不育时间	4
2.2 既往的不育检查和/或治疗	5
2.3 可能会影响生育的病史	5
2.3.1 发热	7
2.3.2 医源性影响	7
2.3.3 手术史	7
2.3.4 泌尿道感染	9
2.3.5 性传播疾病	9
2.3.6 附睾炎	9
2.4 可能导致睾丸损伤的病理学	9
2.4.1 腮腺炎性睾丸炎	9
2.4.2 睾丸外伤	10
2.4.3 睾丸扭转	10
2.4.4 精索静脉曲张	10
2.4.5 睾丸下降不全	10
2.5 可能影响生育的其他因素	11
2.5.1 性功能和射精功能	11

第3章 男性生育力的临床评估	13
3.1 体格检查	13
3.1.1 一般检查	13
3.1.2 男性乳房发育	13
3.1.3 阴茎检查	14
3.1.4 睾丸检查	14
3.1.5 附睾检查	16
3.1.6 输精管检查	17
3.1.7 阴囊肿块	17
3.1.8 精索静脉曲张	17
3.1.9 腹股沟区检查	19
3.1.10 前列腺和精囊检查	19
3.2 实验室检查	19
3.2.1 精液分析	19
3.2.2 实验室其他检查	20
3.2.2.1 血液及血清检测	20
3.2.2.2 尿液检测	21
3.2.2.3 前列腺按摩液	21
3.2.2.4 激素检测	21
3.2.2.5 染色体及遗传学分析	23
3.3 其他辅助检查	24
3.3.1 阴囊红外温度热影像	24
3.3.2 多普勒检查	24
3.3.2.1 多普勒超声检查	24
3.3.2.2 双功能多普勒超声检查	25
3.3.3 其他影像技术	25
3.3.3.1 超声检查(声像图检查)	25
3.3.3.2 下丘脑-垂体区域的影像学检查	25
3.3.4 睾丸活检	25
第4章 男性不育标准化处理中诊断分类的客观标准	27
4.1 精液分类	27
精液分析结果的解释	27
4.2 诊断分类与处理	29

4.2.1	性功能和/或射精功能障碍	32
4.2.2	免疫性不育	34
4.2.3	不明原因	35
4.2.4	单纯的精浆异常	35
4.2.5	医源性因素	35
4.2.6	全身性原因	36
4.2.7	先天性异常	36
4.2.8	后天获得性睾丸损伤	38
4.2.9	精索静脉曲张	38
4.2.10	男性附性腺感染 (MAGI)	39
4.2.11	内分泌因素	41
4.2.12	特发性少精子症	41
4.2.13	特发性弱精子症	42
4.2.14	特发性畸形精子症	42
4.2.15	特发性隐匿精子症	43
4.2.16	梗阻性无精子症	43
4.2.17	特发性无精子症	43
4.3	总评论	44
4.3.1	总体治疗策略	44
4.3.2	辅助生殖技术注意事项	45
附录 I	病史采集表和流程表	47
附录 II	Tanner 青春期发育阶段	53
附录 III	精液指标变量的参考值	57
附录 IV	用于人工授精或辅助生殖技术的优选精子方法	59
参考文献目录		61
索引		71

第 1 章 导 言

不育症是指已婚夫妇在一定时间内，双方没有采取避孕措施未能获得自然受孕（不育的定义见第 3 页）。不育可能是永久性或是不可逆的，如某些无精子症患者被认为是“绝对不育”，另外也可能是自然受孕的可能性下降，但还没下降到零，可称之为“生育力低下（subfertility）”。

传统观点认为不能生育的责任在女方。事实上，世界卫生组织的研究（1987 年）表明，50% 以上的不育夫妇中，男性存在生殖功能缺陷。所以每对夫妇咨询不育或开始就诊时，都应当对男性进行检查。众所周知，男性检查操作简单、费用低廉且无痛苦，而且可快速进行诊断分类（表 1.1）。因此推荐对每个就诊的病人都必须按照诊断流程表进行全套检查。许多不育原因可以同时存在。诊断分类旨在制定治疗策略，而不是为了学术上的详细分类，单纯学术上的分类对临床处理没有直接帮助。

这本 WHO 手册也提供了对不育夫妇中男性因素的一般诊疗指南。必须牢记男性“生育力低下”通常伴有一个或多个可以导致女伴生育力下降的因素（见诊断分类与处理，第 29 页 4.2），在治疗男方不育因素的同时，也应该对其女伴的这些妨碍因素加以纠正，并且告知不育夫妇双方的诊断程序和治疗方案。告知或咨询的目的在于减轻诊治过程中患者通常会出现的紧张和焦虑（Felder 等，1996）。

治疗方案的选择应遵守循证医学的原则并兼顾成本效益，但是必须考虑到夫妇双方伦理、宗教和情感方面的因素。按照伦理学要求，必须严格遵循无伤害原则，关爱母亲和子代健康，尽量避免对其造成疾病或伤害。

应该牢记：男性不育治疗成功与否，只能间接地通过女性配偶的临床妊娠来评估。因为女性配偶自身也可能生育力下降，所以给男性不育治疗效果的评估带来极大困难。荟萃分析表明，已经完成的对照研究、前瞻性队列研究尤其是随机前瞻性研究证实：男性不育的治疗成功率与女性生育力明显相关。从循证医学角度审视生殖医学领域，特别是男性不育的诊断

表 1.1 男性不育诊断分类

性交和/或射精功能障碍

免疫性因素

不明原因性不育

单纯精浆异常

医源性因素

全身疾病

先天性异常

1. 睾丸下降不全

2. 染色体核型异常

3. 先天性精囊和/或输精管发育不良（梗阻性无精子症病因之一）

4. 其他先天性疾病

获得性睾丸损伤

精索静脉曲张

男性附属性腺感染

内分泌原因

特发性少精子症

特发性弱精子症

特发性畸形精子症

特发性隐匿精子症

梗阻性无精子症

特发性无精子症

和处理，发现下列问题（Comhaire, 1998）：

- 由于缺乏高度可靠的循证医学临床研究数据，“明确”推荐的诊疗方案非常有限。
- 大多数推荐方案基于荟萃分析和可靠的队列研究结果，在本手册中描述为“一般认为”。
- 当某一方案存在争议时，本手册使用以下术语：“有作者建议或认为”或者“有报道”。此时，列出相关参考文献佐证。

在制定此不育症的诊疗指南时，作者主要依据的是在 WHO 指导下的前瞻性对照研究结果。作者也意识到其他人的研究可能有不同结论，所以，在运用本诊疗指南时，必须采取审慎态度，应综合考虑不育夫妇的具体情况，如不育病史和患者夫妇年龄，特别是女方年龄。

第2章 病史采集

重视病史采集的主要原因是有助于诊断，有四分之一的不育患者通过病史资料可得出诊断，也可帮助判断预后和决定治疗策略（Abramsson 等，1989；Micic，1987；Collins 等，1984）。

采集完整的病史比较费时，而且某些项目易被遗漏。WHO 提供了设计完善的病史采集表（见附录 I），据此可以获取相关信息并充分节约时间。某些诊疗中心发现，在患者首诊前向他们寄送问卷表非常有益，但不是所有国家都适合这么做。

尽管在夫妇双方同时在场的情况下采集病史非常有益，但有些问题最好是单独询问男性，如以前的性伴侣、妊娠情况、性传播疾病等，这些问题在进行体格检查时询问比较适宜。

针对 WHO 男性不育的标准化诊疗中所使用的定义，下文给予解释，并在适当的地方对其临床或科学意义逐条进行评述。

2.1 不育的定义

不育是指经过至少 12 个月没有避孕的性生活而没使配偶怀孕。这里 12 个月的期限是主观界定的，符合大多数夫妻（接近 85%）在 12 个月内自然受孕的事实，但并不表示对不育症的检查非得等到 12 个月期满，尤其是在任何一方因家族史而疑有不育的情况下。近来在欧洲 5 国的研究显示，累计妊娠率在地区之间存在差异（表 2.1）（Juul 1997）。

2.1.1 原发性男性不育

原发性男性不育是指男性从未使女性受孕。

表 2.1 一定时间内的夫妇累计妊娠率（经过年龄校正）

国家或地区	在下列时间的累计妊娠率 (%)			计划妊娠率 (%)	不育夫妇数量
	6 个月	12 个月	24 个月		
丹麦	66	74	79	79	714
德国（西部）	62	74	80	67	697
德国（东部）	63	74	83	69	460
波兰	45	54	64	51	365
意大利（北部）	61	73	79	72	1241
意大利（南部）	79	87	89	90	623
西班牙	77	84	88	83	685
合计	65	75	81	74	4785

注：资源源于 Juul 等人 1997，未经许可，不得引用

2.1.2 受孕

受孕是指男性使女性发生妊娠，不论最终的妊娠结局如何。

2.1.3 继发性男性不育

继发性男性不育是指曾使女性伴侣妊娠，与这个女性是否为他的目前配偶无关，也与最终的妊娠结局无关。继发不育的男性通常未来生育机会较大，一般较少出现先天性异常或精子发生严重受损的无精子症或严重少精子症，而精索静脉曲张、男性附属性腺感染等所致者较为常见（Robertson & Harrison, 1984）。继发不育的男性可有某些疾病治疗史或有毒物质的接触史，如放射线、苯、杀虫剂等。这些因素均为导致无精子症的危险因子。

2.1.4 自然不育时间

指夫妻有性生活而未采取任何避孕措施的时间（以月为单位表达）。自然不育的时间对于预测其未来生育力是重要的。那些不育病史接近 3 年或不到 3 年的不育夫妇，有较好的自然受孕机会（图 2.1）。如果自然不育的时间更长，

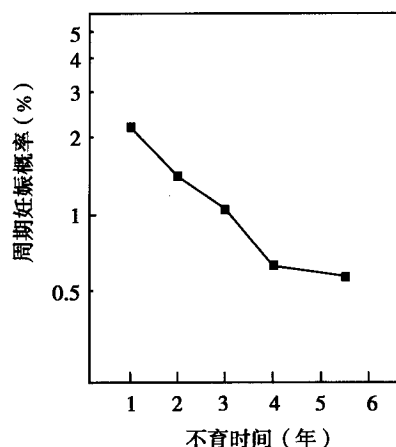


图 2.1 显示暴露周期 (P/C) 妊娠概率与不育时间有关。注意暴露周期值是以对数刻度作图的

（源于 Comhaire 1996；WHO, 1984）

则可能存在严重生物学问题。

在进行不育临床和科研的设计和报道时，不育期限是重要的。在无对照组的临床试验中，自然受孕率可能被错误理解为治疗效果。

通常而言，发达国家的夫妻大多会在较短的不育时间内就诊。不育时间的长短并不能提示不育是由男性问题还是女性问题所致。

在继发性不育的患者病史中，还应当记录女方最后一次受孕距今的时间（参见前面的定义）。对继发不育的男性而言，距上次使女伴受孕的时间间隔越长，则患有某种影响生育的非先天性疾病的可能性就越高。

2.2 既往的不育检查和/或治疗

不育患者既往检查资料非常重要，因为这可能省去许多重复的检查。应该注明以前的治疗方案如何、是否正确实施以及执行的结果等细节。

2.3 可能会影响生育的病史

据报道下述全身性疾病会影响生育力：

糖尿病、神经系统疾病可能导致勃起功能障碍和射精功能紊乱。此外，这两种情况还可能影响精子发生功能和附属性腺功能 [Sexton & Jarow, 1997; Padron 等, 1997; Colpi 等, 1987]。

结核病可能导致附睾炎和前列腺炎，从而影响精子的运输。慢性呼吸道疾病包括慢性鼻窦炎、慢性支气管炎和支气管扩张，有时与精子鞭毛异常如精子鞭毛不动综合征或梗阻性无精子症的附睾分泌障碍相关。而梗阻性无精子症也可能会出现在患有囊性纤维化（CF）的男性患者中，这些 CF 患者基于遗传缺陷会增加输精管发育不良或者输精管缺如的发病率（参见下文的“输精管检查”）。

其他与不育相关的非生殖系统疾病应予记录（见表 2.2）。

腮腺炎性睾丸炎不是一种全身性疾病，为获得性睾丸损伤的可能原因之一，要记录在案。

酗酒能导致包括肝脏在内的多器官损害，还可能间接损伤睾丸，应分别记录。

表 2.2 男性不育相关性疾病

疾病	发病机制
先天性疾病	
遗传性疾病	
卡塔格纳综合征 (Kartagener's syndrome)	精子不动
囊性纤维化 (Cystic fibrosis)	输精管发育不良伴有附睾分泌功能障碍
雄激素受体缺乏症	生殖器不发育
干梅腹综合征 (Prune belly syndrome)	睾丸下降不全
下腹部疾病	睾丸损伤
睾丸下降不全	睾丸损伤
von-Hippel-Lindau 综合征	附睾囊腺瘤
后天获得性疾病	
感染	
流行性腮腺炎	睾丸炎
结核病	梗阻和睾丸炎
血吸虫病	梗阻
淋病	梗阻 (及睾丸炎)
衣原体性附睾炎	梗阻
丝虫病	梗阻
伤寒	睾丸炎
上呼吸道感染	睾丸炎
波状热 (布鲁氏杆菌)	睾丸炎
梅毒	睾丸炎
南美洲天疱疮	无精子症 (梗阻性?)
内分泌疾病	
甲状腺功能亢进	激素异常
糖尿病	睾丸功能衰竭和射精障碍
肝衰竭	激素异常
肾衰竭	睾丸功能衰竭和性欲丧失
继发性睾丸功能衰竭	垂体功能衰竭, 常伴雄激素缺乏
嫌色细胞瘤	
星形细胞瘤	
错构瘤	
畸胎瘤	
类肉瘤病	

疾病	发病机制
神经性疾病	
截瘫	勃起功能障碍和射精功能障碍，精子发生损伤，附属性腺损伤
慢性呼吸道疾病	
支气管扩张	可能与精子鞭毛不动综合征的精子鞭毛异常、
慢性鼻窦炎	Young 综合征中的附睾逆位或分泌障碍有关
慢性支气管炎	

注：源于 Hargreave, 1994

2.3.1 发热

超过 38.5℃ 的发热有可能抑制精子发生功能长达 6 个月（世界卫生组织, 1987）。最近资料显示，发热也可以引起精子 DNA 损伤。引起发热的疾病以及相关细节应详细记录，包括疾病的持续时间以及治疗方案。发热的损害机制至今未明，例如流感造成的损害程度是否小于严重疟疾发作尚不清楚。

2.3.2 医源性影响

某些药物治疗能够暂时或永久损伤精子发生功能。

表 2.3 列出一些影响生育的药物。如果曾经使用过这些药物，则应考虑是否可以停药，或者寻找能够不影响性功能和精液质量的替代药物，例如用美沙拉嗪替代柳氮磺胺吡啶来治疗克罗恩病（Crohn's disease）和溃疡性结肠炎等肠道疾（Forman 等, 1996）。

肿瘤治疗

青年人可能罹患睾丸癌、何杰金氏病、非何杰金氏病及白血病，这些疾病及其相关治疗都可能严重影响生育力。生殖器区域的放疗很可能导致精子发生的不可逆损害，从而影响生育。在肿瘤化疗中，烷化剂常造成精子发生的不可逆损伤。对于这些病例，应该在治疗前而不是在治疗过程中进行精液冻存（Meistrich, 1993）。

2.3.3 手术史

任何手术尤其是施行全麻手术都可能会暂时抑制生育力，时间长达

表 2.3 可能影响男性生育力的药物

药物名	与男性不育的相关性
肿瘤化疗药	见上文
激素治疗	大剂量的糖皮质激素、雄激素、抗雄激素药物、孕激素、雌激素、LHRH (GnRH) 激动剂或拮抗剂。例如, 运动员和一些年轻人滥用同化类固醇激素增加肌肉力量。这些激素可干扰垂体的反馈, 导致促性腺激素释放减少、睾丸萎缩, 这些变化通常是可逆的。
西咪替丁	可在受体水平竞争性抑制雄激素的作用
柳氮磺胺吡啶	其毒性作用直接影响精子质量
安体舒通	在一些组织中可拮抗雄激素作用
咪喃妥英	其作用毒性直接影响精子质量
尼立达唑	为一种抗血吸虫病药物, 可抑制血吸虫性腺的精子发生, 也可引起男性暂时性不育
秋水仙碱	据报道可通过对精子发生的直接毒性而抑制生育力

注: 其他可能干扰生殖功能的药物包括降压药和镇静药等还能损害勃起和射精功能。如果想更全面性地了解干扰生殖功能的药物, 请参阅 (Forman 等, 1996)

3~6个月。下述手术可能直接影响生育力:

睾丸活检术可能导致短期生精功能抑制。

幼儿时尿道瓣膜手术、前列腺切除术、治疗排尿梗阻的膀胱颈部手术均可能导致逆行射精。

导尿管导尿可能导致尿路感染 (见下文) 和尿道狭窄。

尿路狭窄修复可能导致射出的精液聚集在尿道扩张部分并在尿液中混有精液。尿道下裂、尿道上裂和膀胱外翻等外科重建术后, 也可能发生射精障碍。

腹股沟疝手术 (尤其是年轻人) 可损伤输精管, 导致输精管完全或不完全梗阻, 或者导致免疫反应产生抗精子抗体。这种情况也可出现在阴囊鞘膜积液手术、所有生殖腺和腹股沟手术之后。

输精管结扎术是导致手术性梗阻和产生抗精子抗体的最常见原因。这些抗体可以在输精管复通术后继续存在, 即使顺利解除梗阻因素, 仍会阻碍自然受孕。

淋巴结清扫或腹膜后手术可能切除腰交感神经节, 从而导致射精功能障碍, 引起逆行射精和不射精。

手术日期和各种术后并发症都应当加以记录。精索静脉曲张手术、辜

丸扭转手术和隐睾症手术应该分别记录。也应记录其他怀疑与不育有关的手术。

2.3.4 泌尿道感染

询问患者是否有排尿困难、尿失禁、脓尿、血尿、尿频或其他泌尿系症状病史，仔细记录发作频率和诊治过程。治疗不彻底和反复发作可能与附属性腺感染有关，并导致精子质量下降。

2.3.5 性传播疾病

询问是否有梅毒、淋病、衣原体感染或其他性传播疾病如性病淋巴肉芽肿、支原体或者其他非特异性尿道炎。患者的病史、最近的发病情况、距最后一次发病的时间间隔以及治疗情况都应该详细记录。留心：这些患者感染艾滋病的可能性更高。

衣原体为导致附睾炎的常见病因，对此越来越引起重视。由于实验室检测技术的限制，这些微生物较难发现，所以其报道发病率肯定要低于其实际发病率。

最近研究发现，在不育患者精液中，单纯疱疹病毒和人乳头瘤病毒DNA阳性的检出率较高（el-Boral等，1997；Lai等，1997）。人乳头瘤病毒在精液中可能影响精子活力。这些病毒对男性不育的影响，需要进一步研究。

2.3.6 附睾炎

对许多患者不能区分睾丸附睾炎和慢性附睾炎。临床医生应该区分这两种疾病，一般而言，急性发作伴有全身症状、严重的阴囊疼痛多为睾丸附睾炎；而反复局限疼痛（定位明确）或不适（位置可变）多为慢性附睾炎。

2.4 可能导致睾丸损伤的病理学

2.4.1 腮腺炎性睾丸炎

以前一直认为，睾丸炎是由流行性腮腺炎病毒引起，但现已证实睾丸炎也可由其他病毒感染引起，如柯萨奇病毒、疱疹病毒。流行性腮腺炎引起的睾丸炎对患者生育力恢复的影响多种多样。有些男性患者终生不育，