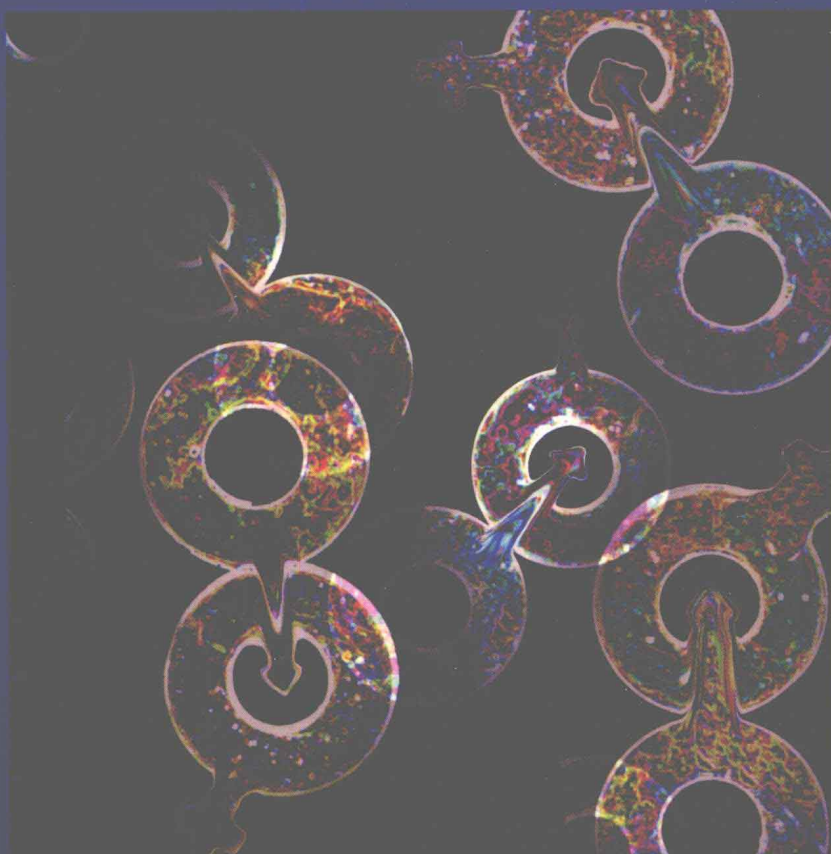


宫腔内人工授精与促排卵

Manual of
Intrauterine Insemination and Ovulation Induction

原著 Richard P. Dickey
Peter R. Brinsden
Roman Pyrzak

主译 全 松 陈雷宁



人民卫生出版社

CAMBRIDGE

宫腔内人工授精与促排卵

Manual of
Intrauterine Insemination and Ovarian Induction



本书是作者多年从事人工授精与促排卵工作的经验总结，内容详实，图文并茂，是从事人工授精与促排卵工作的必备参考书。

王 明 著

人民卫生出版社出版

宫腔内人工授精与促排卵

Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction

原 著 Richard P. Dickey

Peter R. Brinsden

Roman Pyrzak

主 译 全 松 陈雷宁

译 者 (以姓氏笔画为序)

王 松 史 潇 华 芮 全 松

陈思梅 陈雷宁 欧湘红 罗 琛

倪 郝 高瑞花 詹晓敏

人 民 卫 生 出 版 社

Manual of Intrauterine Insemination and Ovulation Induction, 1e (978-0-521-73562-9) by Richard P. Dickey, Peter R. Brinsden, Roman Pyrzak first published by Cambridge University Press 2010

All rights reserved.

This Chinese edition for the People's Republic of China is published by arrangement with the Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

© Cambridge University Press & People's Medical Publishing House 2011

This book is in copyright. No reproduction of any part may take place without the written permission of Cambridge University Press and People's Medical Publishing House.

This edition is for sale in the People's Republic of China (excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan Province) only.

此版本仅限在中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾地区)销售。

图书在版编目(CIP)数据

宫腔内人工授精与促排卵/(英)理查德(Richard P. D.)等著;全松等译. —北京:人民卫生出版社, 2011. 11

ISBN 978-7-117-14785-9

I. ①宫… II. ①理…②全… III. ①人工授精②排卵
IV. ①R321

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 186900 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2010-7658

宫腔内人工授精与促排卵

主 译: 全 松 陈雷宁

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12 字数: 307 千字

版 次: 2011 年 11 月第 1 版 2011 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14785-9/R · 14786

定 价: 36.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

中文版序言一

人,现今已知最智慧的生命,以如此漫长的时光、以她一代又一代殚精竭虑的追索,然而却对生命过程只知其九牛一毛。

我们不得不赞叹自然的伟大!

自然赋予了我们智慧,结果是我们这个自然之子,永不停歇地自问、自究:我是什么?我如何而来?我能否凭己之力,再造同类的个体?生殖医学和辅助生殖技术,应该就是此种追求过程中破土而出的一片叶子。

诚然,我们到底仍是自然的产物。因此,更多地认识自然、顺应自然、模仿自然、利用自然,是我们碰到困难时改造自然更为合理的选择。面对人类的生殖过程,这应该也是共通的。

《宫腔内人工授精与促排卵》所传递的信息,吾以为就是较为全面地向我们介绍了在各种针对不孕治疗的技术中一个较之于其他更复杂、对人体以及生命过程更多扰动的辅助生殖技术更为接近自然的技术体系——人工授精技术。

完整地掌握这一技术体系方方面面的知识,是一个生殖医学专业人员必须具备的基础。对此,本书将是绝好的朋友。

中华医学会生殖医学分会主任委员 周灿权

辛卯年春

中文版序言二

生殖是人类繁衍生存的必由之路,既神秘微妙,又复杂深奥,不仅涉及生殖内分泌学、妇产科学、男科学、胚胎学、细胞生物学、分子生物学、免疫学等自然科学,还涉及心理、伦理、道德、法律等社会科学。英国剑桥的 Robert G. Edwards 教授荣获 2010 年度诺贝尔生理和医学奖,这无疑是生殖医学领域的重大事件,令人惊喜和振奋!

随着生殖医学及其相关学科的不断发展,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)应用日渐广泛,昔日许多不可能为人父母的患者,当今借助 ART 技术而梦想成真,ART 被誉为不孕症患者的福音当之无愧。

2009 年我们组织翻译了 Peter R. Brinsden 教授主编的《体外受精与辅助生殖——Bourn Hall 诊所临床实践与实验室操作指南》(亦称为“Bourn Hall 教科书”),此译本问世以来,得到同道的认可和青睐,可谓洋为中用。2010 年 Peter R. Brinsden 教授前来我中心讲学时将其与其他几位著名生殖医学专家刚刚付梓的《宫腔内人工授精与促排卵》一书馈赠于我,该书涵盖了人工授精的基础理论、实验室技术、临床诊疗常规,以及疗效、并发症、心理干预和伦理问题等,堪称一部经典、权威的参考书,恰好成为“Bourn Hall 教科书”的姐妹篇,弥补了后者因主题所限未能充分阐释人工授精的不足,可以使同道们对发达国家整个 ART 体系的原则、方法、管理和经验获得较为全面完整的认识。我遂再次萌发将其翻译成中文以介绍给国内同行的想法。愿此书的中译本能像《Novak 妇科学》、《Williams 产科学》、《Yen & Jaffe 生殖内分泌学》等国外经典参考书中文版一样,在生殖医学方面临床实践和科学研究中助大家一臂之力。

在此书的翻译过程中,译者尽量忠实于原著,又力求做到“信、达、雅”。此外,尽管我们进行了认真的校对,但仍难免存在错误和遗漏之处,敬请同道在阅读过程中给予指正。

衷心感谢中山大学附属第一医院周灿权教授为此书作序!

衷心感谢我院生殖医学中心的奠基人与开拓者邢福祺教授的鼓励和帮助!

衷心感谢我校余艳红教授在此书翻译过程给予的大力指导和支持!

衷心感谢所有译者的通力合作和辛勤劳动!

南方医科大学南方医院妇产科生殖医学中心 全 松

2011 年 5 月于羊城

英文版前言

本书可供普通执业医师、家庭医师、妇科医师及不孕症专科医师阅读参考。尽管体外受精(IVF)及其相关先进技术吸引了大部分人的目光并在公众心目中建立起了不孕症治疗首选方法的形象,但绝大多数不孕症患者却可以通过促排卵(OI)或卵巢刺激联合宫腔内人工授精(IUI)获得妊娠,本书将对这两种不孕症治疗的一线方法进行详尽讨论。另外,由于几乎所有的门诊或医院均可施行这两种助孕方法,因而令患者能够在当地就接受到对其健康情况非常熟悉的医师和护士的治疗,从而免受前往外地专科医院的舟车劳顿之苦。许多医师在接受医学训练的时候获得了如下印象:不孕症患者的评估非常耗费时间并且获利甚微;而治疗的复杂性使其难以成为常规执业或普通妇产科实践的组成部分。但是,事实并非如此。我们不应把不孕症作为一项诊断,而应把它视为某些潜在病因导致的症状,这种疾病影响夫妇中的一方或者双方,若对其置之不理最终将不利于患者的身心健康。

第一章讲述的是在当前这个 IVF 与单精子卵泡浆内注射(ICSI)的时代中 IUI 与 OI 所处的地位。尽管 IVF 与 ICSI 已经使许多男性因素性不孕症患者无需进行供精人工授精获得后代,但对于相当一部分无法承担 IVF 和 ICSI 治疗费用、不能忍受繁琐的治疗程序或非梗阻性无精子症的患者而言,这仍然是一种可供选择的治疗方法。供精人工授精实施方便、无需特殊设备,对于许多使用本书的医师而言可能是唯一可用的助孕策略。这一章还列举了用于供精人工授精的美国和欧洲精子库的网站,这些精子库均可提供国际邮递服务。

不孕症治疗的第一步是确立诊断。这可通过一系列简单、价廉的检查实现,这些检查将在本书的前几个章节中予以描述。第二章由大学医院泌尿科医师组成的杰出团队撰写,他们阐释了男性因素性不孕症和勃起功能障碍的病因与治疗。第三章是由有多年经验的临床生殖内分泌学家合作完成,该章介绍了用于诊断女性因素性不孕症的简单、有效的方法。第四章主要讨论用于精液分析和人工授精精液准备的实验室仪器的配备问题。

第五章概括了实施 IUI 所必需的精液质量标准,对精液分析的基本步骤和复杂方法均进行了详细说明。第六章对 IUI 精液准备的四种方法进行了具体描述和比较;该章有专门一节探讨处理人类免疫缺陷病毒(HIV)和丙型肝炎病毒(HCV)阳性精液的方法。

第七章和第八章回顾了口服药物与促性腺激素的药代动力学,并讨论了它们在 OI 中应用的细节问题。第九章演示了贯穿月经周期的超声卵泡与内膜变化图像,进一步完善了上述 OI 处理的步骤。

第十章叙述了人工授精的指征、获得最佳治疗结局的人工授精时机、人工授精方法(包括 IUI 和输卵管灌注法),并以讨论 IUI 并发症处理的专门小节结束。第十一章阐明了冷冻保存患者精液的指征和冻存方法。第十二章专门探讨供精人工授精问题,并对使用冻存精液的方法进行了详细

讨论。

第十三章关注的是护士在不孕症治疗中发挥角色的问题,该章是由执业护士编写。

第十四章和第十五章集中在降低多胎分娩发生率、预防及治疗卵巢过度刺激综合征(OHSS)及其他 OI 并发症的策略上,由深入涉足该领域的专家撰稿。

第十六章出自一位临床心理学家之手,他解释了心理咨询如何帮助不孕症夫妇处理他们所面对的问题,如情感缺陷、失落与抑郁,该章还为医务工作者和患者提供了一系列文献和网络资源。

第十七章处理的是医师和患者夫妇——包括希望进行供精人工授精的单亲母亲——可能面临的法律与宗教信仰问题。该章包含了一份表格,详细列举了在欧洲、亚洲、中东、北美和南美共 57 个国家中关于丈夫(伴侣)精液及供精人工授精的法律。

我们力求在本书中始终贯彻以妊娠结局和安全性为标志的、最佳的实用性治疗方法,同时我们也尽可能阐释使用这些方法的药理学和生理学基础。我们相信并且希望执业医师和专科医师均能发现这本书有助于临床实践,因而令他们的患者获益。

Richard P. Dickey

Peter R. Brinsden

Roman Pyrzak

(陈雷宁 译,全松 校)

目 录

第一章 人工授精和诱导排卵概况	1
第二章 男性不育因素:评估和治疗	7
第三章 女性不孕因素的评估与治疗	19
第四章 临床与实验室设计、人员和设备	31
第五章 精液分析:宫腔内人工授精对精液的要求	37
第六章 人工授精的精液处理	53
第七章 用于宫腔内人工授精的诱导排卵 I:口服药物氯米芬、他莫昔芬与来曲唑	66
第八章 用于宫腔内人工授精的诱导排卵 II:促性腺激素与口服药物联合促性腺激素	78
第九章 超声在诱导排卵与宫腔内人工授精处理中的应用	91
第十章 授精技术和授精并发症	108
第十一章 冷冻保存	117
第十二章 供精	129
第十三章 护士在宫腔内人工授精和促排卵中的作用	137
第十四章 诱导排卵的并发症 I:高序列多胎妊娠、流产、异位妊娠、先天畸形、卵巢癌	140
第十五章 诱导排卵的并发症 II:卵巢过度刺激综合征,卵巢扭转	151
第十六章 宫腔内人工授精中的心理问题	160
第十七章 人工授精的伦理及法律问题	165
索引	178

人工授精和诱导排卵概况

Peter R. Brinsden, Richard P. Dickey

引言

在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)过程中发展起来的各种精子制备方法带来了人工授精(IUI)应用的复兴,这些方法包括洗涤法、上游法和沉淀法、密度梯度离心法。应用洗涤精子大大减少了 IUI 过程中的并发症,如子宫痉挛性收缩痛、休克及感染等^[1,2]。同 IVF 相比, IUI 是一种操作相对简单并且适用范围较广的不孕症治疗方法, IUI 在操作技术难度和治疗效果两方面平衡了较为简单的诱导排卵治疗(OI)和相对复杂的“高科技”IVF 技术,因此尤其适用于发展中国家,因为在发展中国家 IVF 技术的使用受到一定限制,并且费用昂贵。

人工授精(AI)这个概念囊括了一系列的受精方式,可通过经阴道、宫颈、宫腔、输卵管、卵泡和腹腔等多种方式进行授精。人工授精中既可使用丈夫(性伴侣)的精子(AIH),也可使用捐赠精子(AID)。在 200 多年前 John Hunter 就应用注射器将一位尿道下裂男性的精液注入其妻子的阴道内使其获得妊娠^[3]。19 世纪, Sims 用性交后从阴道取得的精液为 6 例性交后试验阴性的女性实施人工授精,获得 1 例妊娠^[4]。1884 年,美国费城的 William Pancoast 报道了首例供精人工授精^[5]。

IUI 取代经阴道人工授精(IVI)和经宫颈人工授精(ICD),可以避免阴道酸性环境和宫颈黏液的干扰作用,有利于排卵期间具有正常活

力和形态的精子与卵子的结合。然而, IUI 过程中是否应该辅以促排卵药物目前尚无定论,这些药物包括口服药物枸橼酸氯米芬(CC)、他莫昔芬(TMX),或肌注促性腺激素类药物。大部分学者认为 OI-IUI 能够提高妊娠成功率,可首选 CC 或 TMX,如果多个 CC-IUI 周期治疗后仍未成功,则应该选择改用促性腺激素类药物。关于何时放弃 IUI 从而转为 IVF 治疗的时机目前还存在诸多争议,但大多数学者认为 4~6 个 IUI 周期治疗后未孕者应选择改用 IVF 治疗方案(详见第七、八章)。

在行人工授精治疗前应对患者夫妇进行全面评估,相关内容将在第二、三章中详述。检查内容应包括完整详细的病史、体格检查及对任何可能导致不孕不育的因素如输卵管损伤、排卵障碍或男性不育因素的检查。治疗前为患者夫妇提供充分的咨询服务十分重要,尤其是在使用供精进行人工授精时。同时还应对患者夫妇双方身份保密,并确保捐赠者的精液已经过全面的遗传病和感染性疾病筛查。患者夫妇通常希望了解捐赠者是否与他们的特征匹配、治疗所需费用、妊娠成功率以及可能出现的并发症及其发生率等。医务人员与患者夫妇可以通过网络寻找在外表、教育程度、宗教信仰,甚至是国籍与种族方面与其匹配的供者(详见第十二章)。在法规较为严格的国家,如英国,使用供精人工授精的夫妇必须熟知相关法律条文,尤其是关于亲子关系、子女登记注册问题。另外,某些国家废除了捐赠者匿名制度,明确供精

子女在年满 18 岁时有权获悉其遗传学父亲身份(详见第十七章)。在过去的二三十年间,发达国家中社会公众对于单身女性和女同性爱者进行供精人工授精的态度发生了巨大转变,随着这部分人数的增加,医师也逐渐开始为她们提供 AID 治疗。但是,某些信奉罗马天主教和伊斯兰教的国家仍禁止进行供精人工授精。

精-卵的显微操作技术,如在体外受精-胚胎移植中引入单精子卵胞浆内注射(ICSI)技术^[6],使罹患少精症的不孕夫妇拥有了获得妊娠的机会。过去,先天性输精管缺如(CBAVD)、输精管结扎修复失败或其他原因导致输精管阻塞的男性几乎不可能生育子女。但如今,显微附睾精子抽吸术(MESA)^[7]、经皮附睾精子抽吸术(PESA)^[8]和睾丸活检取精(TESA)^[9]联合 ICSI 治疗,能够使这些男性患者有机会用他们自己的精子实现为人父亲的愿望^[10]。这些技术的出现减少了供精人工授精的需求,但治疗的高昂费用远超出了许多患者的经济能力,因此供精人工授精仍是一种有效的治疗手段。

人工授精的适应证

表 1-1 总结了丈夫或性伴精子人工授精的一系列适应证。射精障碍即是典型指征,因男性不能将精液射入阴道;宫颈黏液异常也是 IUI 的确切指征之一,因 IUI 可不经宫颈完成受精过程从而避免了宫颈黏液异常所造成的影响。轻中度男性因素不育和特发性或不明原因不孕为 IUI 最常见的适应证,而其他如免疫性不孕和子宫内膜异位症等是否可作为 IUI 的明确适应证目前尚存争议。

供精人工授精的主要适应证:①重度男性不育或生殖力低下(无精子症或非梗阻性无精子症),无法负担 IVF 治疗费用或因其他原因拒绝 IVF 治疗的患者;②家族或遗传性疾病,如亨廷顿病、血友病、重度 Rh 血型不相容。目前为了防止 HIV 和其他传染性疾病的传播风险,许多国家选择冷冻捐赠精子进行人工授精。

表 1-1 人工授精的适应证

绝对适应证
男性生殖力低下
宫颈因素
射精障碍
特发性/不明原因的不孕
相对适应证
免疫性不孕
子宫内膜异位症

人工授精:自然周期和诱导排卵周期(OI)

人工授精既可用于自然周期也可用于诱导排卵周期。IUI 的诱导排卵方案有多种:单纯使用 CC 或联合促性腺激素及人绒毛膜促性腺激素(hCG);单纯使用 TMX 或联合促性腺激素;促性腺激素与促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂联用。而 hCG 的主要作用则是促进卵子的最终成熟。具体的方案详见第七、八章。

OI-IUI 周期目的是为了提高疗效并增加排卵数,同时增加受精的卵子数,从而提高妊娠率。此外,还可以促进类固醇激素的合成,同时有助于提高受精率和胚胎的着床率^[11]。在 IUI 治疗中是否选择诱导排卵治疗,应权衡多方面因素。尽管刺激周期成功率高于自然周期,但其相应的医药花费和监测费用也有所增加,同时也增加了潜在并发症的可能,包括卵巢过度刺激综合征(OHSS)、多胎妊娠及相应的母胎并发症^[12](详见第十四、十五章)。

自然和诱导排卵周期中都可预测排卵时间,具体方法包括应用简单但准确率低的基础体温测定(BBT)法或者是通过宫颈黏液的周期性变化(变异性较大)来判断排卵时间。Templeton 等^[13]发现 LH 峰的前一天只有 35% 的周期可见宫颈黏液变化,44% 出现在 LH 峰当天,18% 出现在 LH 峰后 1 天,约 3% 的周期出

现在 LH 峰后 2 天。因此,血或尿 LH 峰联合超声监测卵泡,认为是监测排卵时间的最准确方法。Vermesh 等^[14]发现尿 LH 检测板可预测 84%的排卵率。在促排卵周期中,当卵泡平均直径达到 18~20mm 时肌注 hCG,34~40 小时之后卵泡破裂。

精液预处理

理想的预处理后精子是在加入少量培养液后去除精浆、白细胞和细菌并富集正常形态和活力的精子^[15]。处理后精子的质量和数量是预测 IUI 结局的重要依据,根据精子分析结果,从而决定选用 IUI 还是 IVF-ET/ICSI-ET,或是供精授精^[16]。虽然没有明确的最小精子浓度阈值,但多数妊娠发生在活动精子浓度大于 400 万/ml 的患者中(详见第六章)。精子的活力分级和正常形态精子百分比是影响成功的另外两个重要参数。

IUI 精子预处理技术有很多种,并且各有

利弊。与单纯的洗涤法、上游法和沉淀法相比,密度梯度离心法获得的活动精子数最多,并能有效减少细菌污染^[17];但不适用于原始精液标本中所含活动精子浓度低于 15×10^6 /ml 的情况。精液处理设备将在第四、六章中详细介绍。

夫精(伴侣精子)人工授精结局

如果以周期妊娠率作为夫精 IUI 结局的评估标准,不同生殖中心间的结果差异很大,因患者个体差异、促排卵方案的不同,其最终结局难以比较。虽然已发表大量关于 IUI 研究的论文,但多数报道为回顾性或小样本研究,只有一小部分为前瞻随机研究,无疑还需要一个大样本的随机对照研究来评价 IUI 效果,比较哪部分患者最能从这一治疗中获益。表 1-2 包含了 Bourn Hall 诊所和新奥尔良生殖研究所两家中心的 IUI 治疗数据。

表 1-2 各不孕原因周期妊娠率的比较

Bourn Hall 诊所 (1989~1993) ^a		新奥尔良生殖研究所 (1983~1998) ^[24]	新奥尔良生殖研究所 (1983~1998) ^[25]
药物	联合	氯米芬	hMG/FSH
IUI 周期数	>1400	3381	4062
不孕原因	周期妊娠率(%)	周期妊娠率(%)	周期妊娠率(%)
排卵障碍	—	14.6	19.5
宫颈、不明原因	—	10.4	19.2
特发性不孕	12.3	—	—
宫颈因素	16.4	—	—
子宫内膜异位症	—	8.1	16.1
免疫性不孕	10.0	—	—
男性不育	21.0	11.4	16.9
供精	—	16.5	22.2
射精异常	13.3	—	—

^a未公开数据;FSH:卵泡刺激素;hMG:人绝经期促性腺激素

欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)组织了一项多中心前瞻性研究,比较不明原因不孕患者分别接受单纯诱导排卵、诱导排卵联合 IUI、腹腔内人工授精(IPI)、GIFT 及 IVF 后的治疗效果^[18,19],发现单纯诱导排卵组的妊娠率低于联合 IUI、IPI、GIFT 及 IVF 的效果^[18]。而针对男性不育的一项多中心研究结果显示:诱导排卵联合 IUI、GIFT 及 IVF 的疗效优于单纯诱导排卵组合 IPI^[19]。Martinez 等人对 1980~1991 年的相关文献进行综述,发现不同生殖中心 IUI 结局差异较大^[20]。应用寿命分析表法对 IUI 结局进行回顾性分析,发现经过 4 个促性腺激素 IUI 周期^[21]或 6 个自然 IUI 周期^[22,23]之后治疗的妊娠率不再提高。因此,多数临床医师一致认为 4~6 个 IUI 周期治疗后仍未孕者,应当重新评估选择其他有效治疗方案。在新奥尔良生殖研究所就诊的患者,其诱导排卵 IUI 周期中的周期妊娠率与妊娠所需周期数是稳定的,决定于不孕原因、女性患者年龄、精子质量和 CC 诱导发育的优势卵泡数(表 7-1)^[24]或人绝经期促性腺激素(hMG)/卵泡刺激素(FSH)(表 8-4)^[25]。

英国人类生殖与胚胎管理局(HFEA)年度统计报告显示:2006 年供精人工授精周期中,35 岁以下患者的妊娠活产率为 14.5%,35~39 岁之间为 9.9%,40~42 岁之间是 5.4%,43~44 岁的活产率仅为 1.2%,44 岁以上不孕者未见活婴分娩。2007 年 Bourn Hall 中心的数据显示,若将所有年龄段合计的话,丈夫(伴侣)精液 IUI 周期妊娠率为 22%,供精人工授精 IUI 周期妊娠率是 26%,当然大多数周期是采用 CC 或促性腺激素促排卵。

IUI 和 OI 的成本效益

在一项囊括 45 篇关于对不明原因不孕患者治疗文献的大样本回顾分析中,Guzick 等^[26]探讨比较各治疗方案的成本效益:未治疗、单纯 CC、CC+IUI、单纯 hMG、hMG+IUI、IVF 和 GIFT。结果显示:相比较 hMG+IUI(US \$

17 000/妊娠)和 IVF 方案(US \$ 50 000/妊娠),CC+IUI 方案为特发性不孕夫妇的最佳选择(US \$ 10 000/妊娠)。研究者认为数据表达最直观的答案,即不明原因不孕者的推荐治疗方案:自然周期 IUI 成功率较低;CC+IUI 与 hMG+IUI 和 IVF 相比更为经济;超排卵+IUI 未孕者的有效方案是 IVF 和 GIFT。

荷兰学者 Goverde 等^[27],把 258 对诊断为特发性不孕/轻度男性不育的夫妇分为三组,应用不同治疗方案:①单纯 IUI 治疗;②IUI 联合低剂量 FSH 微刺激;③IVF 治疗。最终结果:促排 IUI 组具有与 IVF 组相似的妊娠率(31% vs 33%),但治疗费用更低(US \$ 4511~5710/妊娠 vs US \$ 14 679/妊娠)。因此,他们认为这两类患者的最佳选择是高成功率和较轻经济负担的促排 IUI 治疗。另外,他们建议自然周期 IUI 应作为不孕者的首选治疗,因此方案对身体的损伤最小,虽然它不如促排 IUI 那样有效。然而许多学者并不同意这一结论。Cohlen 对因宫颈黏液、不明原因不孕、中度男性不育患者作微刺激促排卵(MOH)IUI 治疗的文献进行综述,认为“与 IVF-ET 相比较,MOH/IUI 周期的多胎妊娠率更低,费用更少”。^[28]

治疗的并发症

IUI 过程中几乎没有并发症,治疗失败可能最为常见,因为文献报道的 IUI 周期妊娠率仅为 5%~25%。不孕夫妇最担心的并发症是精液标本可能弄混,但此种情况非常罕见。其他可能出现的并发症是传染病、HIV 或乙型肝炎、丙型肝炎。严格遵循诊疗常规并建立临床和实验室的质量控制系统,将有助于避免上述问题的发生。人工授精过程中减缓注射精液的速度可以减少子宫痉挛性收缩疼痛。如果使用未经处理的精子也可能出现宫内感染和过敏反应,当然这应是严禁发生的。

使用 OI 药物可能导致的最严重的并发症是多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征。目前人们已经越来越清楚地认识到多胎妊娠(包括双胎

妊娠)的风险。多胎妊娠及其相关风险也属并发症的一种。单胎存活现已成为 IVF 治疗的“黄金准则”,欧洲许多国家现提倡对大多数患者采用单胚胎移植。CC 周期的双胎率为 10%,促性腺激素的 IUI 周期和非 IUI 周期的双胎率均为 20%,32 岁以下年轻女性 hMG/FSH-IUI 治疗中,诱导出现超过 7 个卵泡者,三胎及高序列多胎率为 20%^[25]。因此,治疗周期中进行细致的检测和处理能够降低多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征的发生,必要时取消周期或转为 IVF 治疗周期(详见第十四、十五章)。

结论

对某些诊断明确的不孕症患者而言,IUI 是一种有效、无创且简单而实惠的治疗手段。与需要更为专业技术操作的 IVF 技术相比,只要具备完善的精液处理和卵泡监测设备,临床工作人员经过内分泌学习和实验室技术培训,就可以进行 IUI 治疗。然而,细致地选择适合 IUI 治疗的患者很重要。从中受益最为显著的患者系指输卵管通畅、无排卵障碍、非中度以上或严重子宫内膜异位症的年轻妇女,以及其配偶为非重度男性因素所致的不育患者。因此,要求对所有患者夫妇在治疗前就治疗方法、疗效及其并发症提供详细的建议和咨询。

与 IVF 技术相比,IUI 的优势在于简单且相对便宜,但 IVF 也具有许多 IUI 无法企及的优势:IVF 妊娠率更高、能够通过单胚胎移植减少妊娠率、剩余胚胎可采用冷冻保存,并且能够得知受精率等相关信息。IVF/ICSI 是对于严重男方因素、重度子宫内膜异位症和严重输卵管损伤不孕者的唯一选择。尽管 IUI 可在专业生殖医学机构以外的单位开展,但拥有 IVF 设施的生殖中心能够在发生卵巢过度反应和 OHSS 时提供更好的处理办法,使患者有机会直接转为 IVF 治疗,并冷冻多余胚胎。

正如 van Weert 等^[29]在《患者愿意选择人工授精还是体外受精治疗》一文中所总结的那样:当患者夫妇在开始 IUI 治疗前以及进行 3

次 IUI 后均能了解其累积妊娠概率,大多数患者夫妇仍然愿意继续进行 IUI 治疗;但是当实施 6 次 IUI 治疗后仍未能妊娠时,患者夫妇知晓此时继续治疗妊娠概率非常低,他们就会放弃 IUI 而选择 IVF^[29]。

(全松 史潇 倪郝 译,全松 校)

参考文献

1. Yovich JL, Matson PL. The treatment of infertility by the high intrauterine insemination of the husbands washed spermatozoa. *Hum Reprod* 1988; 3: 939-43.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-18.
3. Shields FE. Artificial insemination as related to females. *Fertil Steril* 1950; 1: 271-80.
4. Sims JM. *Clinical Notes on Uterine Surgery, with Special Reference to the Management of the Sterile Condition*. London: Hardwicke, 1866.
5. Hard AD. Artificial impregnation. *Medical World* 1909; 27: 253.
6. Allen MC, Herbert CM, Maxson WS, et al. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* 1985; 44: 569-80.
7. Tournaye H, Devroey P, Liu P, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1994; 62: 644-7.
8. Craft IL, Khalifa Y, Boulos A, et al. Factors influencing the outcome of in-vitro fertilization with percutaneous aspirated epididymal spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Hum Reprod* 1995; 10: 1791-4.
9. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. High fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10: 148-52.
10. Devroey P, Nagy Z, Goossens A, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10: 1457-60.
11. Wallach EE. Gonadotropin treatment of the ovulatory patient: the pros and cons of empiric therapy for infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 478-80.
12. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. The British Association of Perinatal Medicine. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 607-13.
13. Templeton AA, Penney GC, Lees MM. Relation between the luteinizing hormone peak, the nadir of basal body

- temperature and the cervical mucus score. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; **89**: 985–8.
14. Vermesh M, Kletzky OA, Davajan V, Israel R. Monitoring techniques to predict and detect ovulation. *Fertil Steril* 1987; **47**: 259–64.
 15. Pardo M, Bancells N. Artificial insemination with husbands' sperm (AIH): techniques for sperm selection. *Arch Androl* 1989; **22**: 15–27.
 16. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999; **71**: 684–9.
 17. Punjabi U, Gerris J, Van Bijlen J, *et al.* Comparison between different pre-treatment techniques for sperm recovery prior to intrauterine insemination, GIFT or IVF. *Hum Reprod* 1990; **5**: 75–83.
 18. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility: the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. *Hum Reprod* 1994; **9**: 1112–18.
 19. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991; **6**: 953–8.
 20. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW. Factors affecting pregnancy results after intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1988; Abstract 35.
 21. Remohi J, Gastaldi C, Patrizio P, *et al.* Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation in cycles before GIFT. *Hum Reprod* 1989; **4**: 918–20.
 22. Lalich RA, Marut EL, Prins GS, Scommegna A. Life table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol* 1988; **158**: 980–4.
 23. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW, Schoemaker J. Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obstet Gynecol Surv* 1993; **48**: 811–28.
 24. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, *et al.* Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002; **78**: 1088–95.
 25. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, *et al.* Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2005; **83**: 671–83.
 26. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, *et al.* Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; **70**: 207–13.
 27. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW, *et al.* Intrauterine insemination or in vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000; **355**: 13–18.
 28. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gyn Obst Invest* 2005; **59**: 3–13.
 29. van Weert JM, van den Broek J, van der Steeg J, *et al.* Patients' preferences for intrauterine insemination or in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2007; **15**: 422–7.

男性不育因素:评估和治疗

Levent Gurkan, Ashley B. Bowen, Wayne J. G. Hellstrom

引言

在不孕不育夫妇中,单纯男性因素约占20%,双方因素占30%~40%^[1]。男性不育的原因包括先天性或获得性泌尿生殖系统异常、附属腺体感染、阴囊温度升高、内分泌紊乱、遗传学异常或免疫性因素等^[2]。然而,48.5%的男性不育患者并不能明确病因。精液分析(SA)结果异常提示存在男性因素;但SA结果正常也不能排除男性因素。

评估男性不育的目的在于明确^[3]:

- 是否存在可纠正的情况
- 是否存在使用男方配子或供精(在无法获取男方/伴侣精液时),通过辅助生殖技术(ART)可以解决的一些不可逆情况
- 是否存在可能导致不育及需要医疗干预的危及生命或健康的情况
- 是否存在经过高级助孕技术仍然可以传递影响子代健康的遗传病

通常对同居一年以上未避孕未育的患者才进行不育评估。然而如果存在下述情况之一,应较早接受相关评估^[3]:

- 存在男性不育的风险因素
- 女性不孕风险因素,包括高龄(>35岁)
- 男方或女方要求较早进行评估

男方最初评估项目包括两次精液检查(相隔至少1个月)、一般病史和生育史,以及泌尿/男科医师的专项体检。如果存在病理情况,则

需要进行额外的检查。

精液分析内容包括精液量、精子浓度、活力和形态,以及圆形精子计数等(某些患者需行额外检查包括精浆果糖水平检测和白细胞染色)。上述检测项目实验室操作的细节见世界卫生组织(WHO)出版物^[4](2010年业已颁布第5版《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》,中文版于2011年由人民卫生出版社出版发行——译者注)。

除了双侧输精管发育不全或性腺功能减退的患者,若精液量过少(<1ml),则应对其性交后尿液进行筛查以明确是否存在逆行射精^[3]。

若出现精子浓度异常低下、性功能受损或其他提示内分泌功能异常的情况,应对患者激素状况进行检测,包括对总睾酮和卵泡刺激素(FSH)的检测。对于所检测到的任何激素异常情况,均需要进一步查明原因^[3]。

影像学检查在男性不育评估中并不作为常规检查。若存在输精管梗阻的症状,即精液量少合并重度少、弱精或无精,就需要进行经直肠超声检查。同样,当对患者阴囊体检存在困难或触及睾丸可疑包块时,行阴囊超声检查对鉴别阴囊病理改变有高度的特异性^[3]。

少数患者需行特殊临床检查(如抗精子抗体检测、精子活力或经宫颈黏液的穿透试验),而该部分检查主要是针对不明原因不育的特殊病例^[3]。

对于非梗阻性无精子症或重度少精子症的患者,必须就可能传递给子代的遗传病进行咨询

询,并在进行 ART 治疗前实施正规的遗传学筛查^[3]。

正常精子发生与射精

整个精子形成周期是一个从精子发生到射精的复杂过程,大约需要 3 个月的时间。精子发生与运输的生理学知识对男性不育的诊断和治疗至关重要。

精子发生与睾丸

精子发生于曲细精管中,曲细精管的微观构成主要包括支持细胞(Sertoli 细胞)、生精细胞和管周肌样细胞^[4]。曲细精管参与构成睾丸皮质。支持细胞通过紧密连接构成曲细精管管壁,并由此形成血-睾屏障阻止淋巴系统内的大分子物质进入管内,这样可以使精子在免疫赦免的区域内发生^[5]。支持细胞还具有营养支持生精细胞和维持高水平雄激素(20~50 倍血清水平)的重要作用^[6]。

生精细胞有序排列于曲细精管中,精原细胞由基底膜开始发育,至管腔成为成熟的精子细胞。精原细胞经历数次有丝分裂产生大量的干细胞,并不定期分化为精子。二倍体精原细胞通过进一步有丝分裂成为初级精母细胞。第一次减数分裂后精母细胞将穿过血-睾屏障进入管腔间隙成为二倍体的次级精母细胞。随后,次级精母细胞在管腔间隙中经第二次减数分裂,每个细胞将分裂产生 2 个圆形精子细胞,在进入曲细精管管腔前伸长为带有鞭毛的成熟细胞。每个初级精母细胞将产生四个成熟精子细胞,其头部有浓缩染色质和顶体,尾部鞭毛近端有紧密包装的线粒体。精子发生的起始和维持主要依赖于 FSH 和睾酮的作用^[7,8]。

附睾

精子细胞进入管腔后,将继续发育成熟,并随管周肌样细胞的蠕动进入附睾。进入附睾时精子是不活动的,也不能够通过 IUI 使卵子受精。精子的成熟主要取决于附睾的微环境,而

与其自身蛋白质合成无明确相关性。精子的成熟主要表现为细胞膜的变化,包括蛋白成分、免疫表达、表面净电荷、整合素和脂肪酸成分的改变^[9]。这些改变为精子获得受精能力做准备,且为雄激素依赖性改变。附睾同时还是储备成熟精子的最合适地方。

输精管

离开附睾尾部后,精子将进入厚壁肌性的输精管。尽管输精管不能够像附睾那样保存精子的活力,但却是射精前储存成熟精子的主要场所。正因为输精管的生理特点,我们推荐性交间隔两天最佳,过频会使精子数量减少,过少则会导致精子活力降低^[10]。

精囊及前列腺

精囊和前列腺均为附属性腺,负责为精子提供液体环境,其分泌物占正常射精量的 95%^[5]。精囊可产生磷酸胆碱、维生素 C 酸、四羟酮醇、前列腺素、果糖和凝固因子。前列腺素可松弛子宫和宫颈平滑肌;果糖为精子的能量来源。前列腺则受雄激素,尤其是双氢睾酮的调节。

阴茎的生理

阴茎可有效运输精子,并将精液推向宫颈表面,整个过程依赖勃起和射精。勃起可由生殖器或中枢激发。生殖器激发的勃起在 T10(腰椎 10)以上受损时仍可以保留,尽管脊髓损伤患者勃起的时间较短且不受控制^[11]。中枢引发的勃起涉及多个不同的大脑区域,包括记忆、幻想、视觉和听觉刺激。松弛的阴茎在持续的交通神经刺激下,引起阴茎海绵体小血窦开放。当来自盆腔神经丛的副交感神经兴奋增加时,在一氧化氮的作用下,这些血窦舒张,引起阴茎血流增加,同时使阴茎导静脉缩窄(静脉闭合机制),血液外流减少^[12],从而引发生理性勃起。

射精

射精是一个既迅速又复杂的过程,对于精