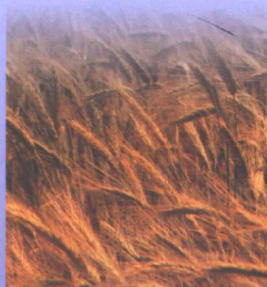
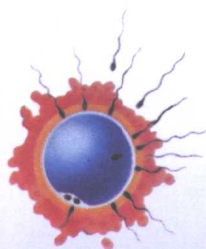


实用男性不育诊疗学

杨建华 主编



第二军医大学出版社

实用男性不育诊疗学

主 编 杨建华

编写人员 (以姓氏笔画为序)

王 敏	王 锋	叶 敏	叶传忠
朱继业	李建国	杨建华	沈官印
倪培华	黄平治		

第二军医大学出版社

内 容 简 介

全书共有十九章。叙述了从精子发生、成熟、排放、获能直至受精的整个过程,以及影响这一过程完成的相关因素;介绍了男性不育症检查的各类常用方法,临床上已开展的各种诊治技术。作者把男性不育的基础理论、临床诊疗和实验检查与分析汇集在一起,突出实用性,兼顾系统性和先进性,通过结合各自的工作经验,并参阅了许多文献、资料,完成了此书的编写。本书是一本描述男性不育诊疗方面实用性很强的专著,适用于临床男科医师、实验研究人员、生殖专业的大学生、研究生学习以及作为参考书。

图书在版编目(CIP)数据

实用男性不育诊疗学/杨建华著. —上海:第二军医大学出版社,2002.7
ISBN 7-81060-235-7

I. 实... II. 杨... III. 男性不育-诊疗 IV. R698

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 033057 号

实用男性不育诊疗学

主 编 杨建华

责任编辑 傅淑娟

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

上海第二教育学院印刷厂印刷

开本: 850×1168 1/32 印张: 10.25 彩插: 4 字数: 266 千字

2002 年 7 月第 1 版 2002 年 7 月第 1 次印刷

印数: 1~3 000

ISBN 7-81060-235-7/R·180

定价: 23.00 元

序一

1994年在埃及开罗召开的世界人口与发展大会上,与会的各国政府一致同意要为本国人民提供必需的与适宜的生殖健康服务。“人人享有生殖健康”不是一句空洞的口号。生殖健康服务,不但包括计划生育、孕妇保健、性病防治等内容,也包括不孕与不育的处理与预防。据统计,全球有6 000万~8 000万对夫妇罹患不育,给他们及家庭带来不幸与痛苦。因此,不孕与不育的预防、诊断与治疗是维护与促进生殖健康的一个重要内容。

目前出版的有关男性不育的书籍质量良莠不齐。广大医务工作者及群众需要一本比较实用但又能反映科学最新进展的男性不育诊疗参考书。由杨建华主任医师及诸多男科学工作者共同编撰的“实用男性不育诊疗学”有以下几个特点:

1. 先给读者一个有关男性生殖系统结构与功能的基本概念,为男性不育诊断与治疗工作打下基础。其中也反映了近年来男科学基础研究的一些新进展。

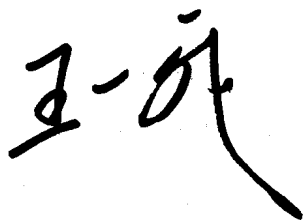
2. 本书的主体部分,也即男性不育的诊断与治疗,系统而翔实,涉及到内分泌、遗传、免疫、感染等各个方面,

既有理论阐述,又能作为实际操作的参考。尤其是辅助生殖技术的有关章节,其中有不少是杨建华医师在国内外实践的经验总结。

3. 本书的另一个特点是还包含了中医男科学的部分内容;并有一些实例说明男性不育诊疗的规律,可以给读者以启示和借鉴。

总之,这本 26 万余字的著作,图文并茂,编排得体。我愿意推荐给有关医务工作者作为参考。

上海第二医科大学教授
上海市生殖医学重点实验室主任

A large, bold, handwritten signature in black ink, appearing to read '王一' (Wang Yi), with a long, sweeping horizontal stroke extending to the right.

2002 年 6 月

图二

20 世纪末生殖医学的发展出现了新的进展, 不孕不育的诊断治疗有了新的突破。有效药物的研制, 新的治疗技术的问世, 如各种药物刺激精子的发生和诱发排卵, 已广泛应用于临床; 人工授精(AI)、经典试管婴儿技术(IVF-ET)以及卵胞质内精子注射法(ICSI)等辅助生殖技术(ART)的发展, 使一些过去的梦想变成了今日的现实。男性不育的诊断也涌现出了不少划时代的改进, 如: Doppler 超声应用于测量阴茎血流的变化从而诊断血管性勃起功能障碍; 阴囊温度测量仪可以从测量阴囊外表的温度间接反映阴囊内睾丸的温度; CT 扫描和磁共振成像可以帮助检测前列腺癌、精囊、输精管和射精管的病变。应用放免技术和酶免技术测定血清生殖激素、促性腺激素来判断睾丸支持细胞功能, 了解其生精状态; 应用精浆生化技术结合 B 超可以诊断梗阻性无精子症, 并确定其梗阻部位; 应用分子生物学技术, 开展与精子发生有关的基因和细胞因子检测, 使得过去一些诊断不明的不育病因得到了“澄清”。睾丸细针穿刺以及附睾抽吸技术已部分取代睾丸活检。传统的、创伤性的诊断技术, 面临着先

进的、微创伤甚至无创伤性诊断手段的挑战。一些经典的、常规的检测方法正在被更有效、实用的方法所取代。然而,这些进展所取得的成就并不能足以满足社会发展的现状,男子不育症的研究还留有大量未解决的问题,期待更多的男科学工作者,接过接力棒一代接一代不断寻求这门学科的新发现,为人类造福。

杨建华主任医师对男性不育的研究孜孜不倦,以科研带动临床,积累了丰富的经验,尤其在实验诊断方面有不少新的建树,为求壮大我国男科工作者队伍,添砖加瓦不辞辛劳编写本书,以飨读者。并对渴望解惑释疑的不育夫妇有所裨益,更好地配合医生诊疗。

上海第二医科大学附属仁济医院教授

《中国男科学杂志》主编



2002年6月

前言

近年来,我国不孕不育症的发生率呈不断上升的趋势,各地不孕不育门诊如雨后春笋般地出现。人们对生育的渴望,极大地刺激了生殖医学的发展,同时也促进了男科学的发展。然而,中国世俗观念一直把夫妻不育的责任归咎于女方,不育症治疗从来也只是妇产科的事。随着社会的进步、医学的发展,人们逐渐认识到,生育是夫妻双方的事,生育障碍牵涉到男女双方的问题。医学统计发现,在所有的不育患者中,大约有 $1/3$ 的原因是由女方因素直接造成的; $1/3$ 的原因是由男方因素造成的;而另外 $1/3$ 原因是由男女双方共同因素造成的。因此,把不育的原因全部推到女方身上是不负责任的行为,也是不科学的认识。从遗传学或发生学角度来看,男性不育的病因比女性更复杂、更难诊治。由于历史的原因,我国男科学起步较晚,进展也很缓慢,其水平与发达国家相比还有相当大的差距,而且学科的发展也很不平衡,存在着着重临床、轻实验的现象。事实上,现代男科学,尤其是对于男性不育的诊治,很大程度上依赖于实验室的工作,因此有人把这些新兴内容归入到实验男科学。本书作者把男性不育的基础、临床和实验诊断三部分结合在一起,以突出实用性为目的,兼顾系统性和先进性,结合自己的

经验,参阅了大量文献、资料,在此基础上完成了本书的编写,希望能给广大初涉这一领域的医务工作者、学生们以借鉴和参考,并在学习和工作上能给他们带去方便。另外,也希望此书能给处于生育困惑或生育障碍中的青年和朋友们以启迪和帮助,让他们心想事成。

非常感谢男科学前辈上海第二医科大学前校长、前世界卫生组织官员王一飞教授和前上海市男性学会主任委员、《中国男科学杂志》主编江鱼教授在百忙之中为本书作序,并给予热情的鼓励;感谢参与本书编写工作的各位老师与同道;也感谢在本书的编写过程中给予帮助的领导、同事和朋友。

由于作者水平有限、编写时间仓促,本书在内容和编排上都会存在一定的不足,甚至错误,诚请各位读者、同行批评指正。

本书的出版正值我国第一本反映和记录男科事业成长、发展的男科学专业杂志《中国男科学杂志》诞生 15 周年之际,仅以此作为礼物献给年轻的中国男科学。

杨建华

2002 年 6 月于上海

目 录

第一章 男性生殖系统.....	(1)
第一节 男性生殖系统发生学.....	(1)
第二节 男性生殖系统解剖学	(10)
第二章 男性生殖生物学	(26)
第一节 精子的发生与发育	(26)
第二节 受精与胚胎发育	(44)
第三章 男性生殖内分泌学	(53)
第一节 下丘脑-垂体-性腺轴	(53)
第二节 睾丸的内分泌与旁分泌	(59)
第四章 男性生殖遗传学	(73)
第一节 基因的本质	(73)
第二节 染色质和染色体	(74)
第三节 染色体分組和核型分析	(78)
第四节 基因突变和染色体异常	(81)
第五节 性染色体和性分化	(85)
第五章 男性生殖免疫学	(91)
第一节 男性生殖道免疫学特征	(91)
第二节 精子抗原	(94)
第三节 抗精子免疫	(96)
第四节 抗精子免疫检测	(99)
第六章 男性不育症的病因学分析.....	(102)
第一节 生殖系统先天性异常与不育.....	(102)
第二节 遗传性疾病与不育.....	(108)
第三节 内分泌异常与不育.....	(119)
第四节 免疫与男性不育.....	(125)
第五节 精液异常.....	(128)
第六节 生殖道感染.....	(137)

第七章 男性不育症的治疗	(145)
第一节 内科治疗.....	(145)
第二节 外科治疗.....	(166)
第三节 中医治疗.....	(173)
第八章 男性不育与辅助生育技术	(187)
第一节 普通人工授精.....	(187)
第二节 体外人工授精与胚胎移植.....	(192)
第三节 精液冷冻.....	(199)
第四节 胚胎冷冻与解冻.....	(201)
第五节 囊胚培养.....	(202)
第六节 辅助孵化.....	(203)
第七节 胚胎植入前遗传学诊断.....	(204)
第九章 精液检查	(206)
第一节 精液常规检查.....	(206)
第二节 精子形态学检查.....	(214)
第三节 精子功能检测.....	(218)
第四节 精浆生化检测.....	(225)
第五节 精子顶体检查.....	(232)
第六节 其他检查.....	(234)
第十章 免疫学检查	(241)
第一节 混合凝集反应法.....	(241)
第二节 免疫珠试验.....	(242)
第三节 混合免疫珠法.....	(242)
第四节 精浆酶联免疫吸附法.....	(244)
第五节 人精浆免疫抑制因子 DF ₂ 测定	(245)
第十一章 遗传学检查	(247)
第一节 细胞遗传学检查.....	(247)
第二节 无精子因子的检测.....	(250)
第十二章 内分泌检查	(253)

第一节	下丘脑-垂体-睾丸功能检测	(253)
第二节	男性生殖内分泌疾病与激素的关系	(255)
第三节	抑制素 B 的测定	(255)
第十三章	辅助生育实验技术	(258)
第一节	普通人工授精技术	(258)
第二节	精液冷冻技术	(262)
第三节	胚胎冷冻技术	(265)
第十四章	外科取精	(267)
第一节	梗阻性无精子症的取精	(267)
第二节	非梗阻性无精子症的取精	(270)
第十五章	几种影响生育的生殖道感染病原体检测	(271)
第一节	淋球菌	(271)
第二节	沙眼衣原体	(272)
第三节	解脲支原体	(276)
第四节	人类免疫缺陷病毒	(277)
第五节	人巨细胞病毒	(278)
第十六章	睾丸病理分析	(282)
第十七章	其他常用检查	(285)
第一节	超声检查	(285)
第二节	其他影像学检查	(286)
第三节	前列腺检查	(287)
第十八章	病案分析	(290)
第一节	病例治疗分析	(290)
第二节	误诊病例分析	(295)
第三节	特殊病例讨论	(299)
第十九章	实验室配置	(304)
第一节	男科实验室配置	(304)
第二节	辅助生育技术实验室配置	(304)
主要参考文献		(307)

第一章 男性生殖系统

第一节 男性生殖系统发生学

男性生殖系统包括生殖腺、生殖导管、外生殖器三部分。胚胎发生早期,这三部分尚未能分辨出男、女性别,此期称为未分化期。

一、未分化期的性腺

未分化性腺或称原始性腺来自中胚层的尿生殖嵴。人胚发育第5周时,尿生殖嵴的内侧部分上皮增厚,称为生殖上皮。不久,尿生殖嵴内、外侧之间出现一条纵沟,把原来的尿生殖嵴分为内、外两部分。内侧即生殖嵴,是生殖腺的起源地,外侧部分为中肾嵴(图1-1)。

原始性腺由三部分组成:生殖上皮、间充质和原始生殖细胞。

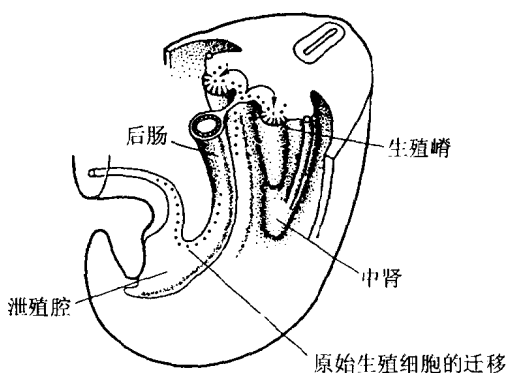


图1-1 5周人胚(示原始生殖细胞的迁移)

(一) 原始生殖细胞

在人胚,于受精后第19~21天,在尿囊附近的卵黄囊上出现

原始生殖细胞。这是一种大而能进行游走、运动的细胞,于第 25 天,离开卵黄囊,沿着背系膜向生殖嵴方向行走,约在第 6 周时到达生殖嵴。这种迁移是受到生殖嵴产生的因子:干细胞因子(SCF)和转化生长因子 β (TGF β)的影响。在原始生殖细胞将到达和到达生殖嵴间,生殖上皮增生,并进入深层的间充质内形成若干不规则的细胞索,称为原始性索。原始性索渐渐把入侵的原始生殖细胞包围起来(图 1-1)。

(二) 原始性腺向睾丸的分化

目前认为原始性腺向睾丸分化是由于睾丸决定因子(testis determining factor, TDF)的存在。TDF 位于 Y 染色体短臂上。人类 Y 染色体有两个不同的功能区,其一是假常染色区(pseudoautosomal region, PAR),位于 X 和 Y 染色体短臂末端,是 X 与 Y 染色体的同源区,在男性生殖细胞的减数分裂中,能彼此配对交换;其二是在正常情况下,不与 X 染色体进行重组的区域, TDF 即定位于此区内。

1990 年, Sinelar 等分离出一种 SRY(sex-determining region)基因,认为是 TDF 的候选基因,这是一种单拷贝基因。人 SRY 基因编码出一种含 204 个氨基酸残基的蛋白,在中心部分,有一种能与 DNA 结合的 HMG(high mobility group)家族蛋白,这个 HMG 区含 72~83 个氨基酸残基。到目前为止, SRY 被认为是最符合 TDF 的候选基因,小鼠 SRY 表达的时间是在交配后 11.5 天和 10.5 天,恰好是性分化之前,表达的部位是在尿生殖嵴。在 13.5~17.5 天, SRY 就没有表达了。

目前对于 SRY 是否就是 TDF 尚有争论。在性反转综合征(sex reverse syndrome)的研究中,人们发现(46, XX)男性基因中有 SRY 的存在,说明 SRY 与(46, XX)男性性反转的发生密切相关。但在(46, XY)女性中,没有出现 SRY 基因缺失,说明这些病例的病因不是缺失所致。

目前发现除 SRY 外,还有一些基因与性腺决定有关,它们是

WT1、SF-1、SOX、DAX-1。

1. WT1 基因 位于 11 号染色体上,是与肾发育和 Wilms 瘤发生相关的癌基因。在人胚,WT1 在性腺与肾脏内表达。在小鼠,它于胚胎第 9 天在生殖嵴表达。以后,在雄性性腺支持细胞(sertoli cell)内表达;雌性性腺则在滤泡细胞内表达。WT-1 对性腺发育的作用似在 SRY 之前。

2. SF-1 基因 SF-1(steroidogenie factor-1)在所有固醇生成组织中表达,包括睾丸与卵巢。在成年大鼠,SF-1 仅在有限范围内表达。在肾上腺、雄性性腺、雌性性腺内被发现。在雄性性腺,仅限于支持细胞与间质细胞(leydig cell);在雌性性腺则限于粒细胞与膜细胞。SF-1 被认为与肾上腺、性腺早期发育有关。

3. SOX 基因 SOX(SRY box)表达的 SOX 蛋白是一个庞大的家族,有许多亚族,其中与性分化有关的是 SOX9 和 SOX3。

SOX9 在小鼠胚胎的表达早于 SRY。在胚胎第 9 天,不论雄性与雌性,它均出现于生殖嵴。第 10 天则仅出现于雄性,这时支持细胞开始分化。以后,SOX9 仅存在于胚胎及成年的支持细胞内,所以 SOX9 在生殖嵴的出现早于 SRY。

SOX3:此基因位于人 X 染色体上,与 SRY 具有高度的同源性,它除在神经系统内表达以外,还在生殖嵴内表达。SOX3 抑制 SOX9 的转录,在雄性,这种抑制具有特异性。

4. DAX-1 基因 在雄性或雌性小鼠,DAX-1 于胚胎早期(受精后 10.5 天)在肾上腺和分化中的性腺中表达,在 12.5 天则仅在雄性性腺内表达。当 DAX-1 剂量达到正常的双倍时,可以干扰 SRY 在性别决定中的作用。

由此可见,这些基因可能对 SRY 起调节作用,有待进一步研究。

胚胎第 7 周时,原始性腺向睾丸分化,原始性索与生殖上皮脱离,与原始生殖细胞结合而成为睾丸索。胚胎第 8 周时,睾丸索与生殖上皮之间出现一层很厚的纤维被膜,即为白膜。白膜的出现

是原始生殖腺向睾丸发育的一个重要标志。睾丸不断增大,与退化中的终肾分开,并出现了自己的系膜——睾丸系膜。白膜在睾丸后缘增厚形成睾丸纵隔。睾丸纵隔内的结缔组织深入到睾丸索之间形成睾丸小隔,把睾丸分隔成 200 多个小叶。每个小叶内的睾丸索分化成 1~4 条精曲小管。精曲小管在出生时还是实心的细胞索,由精原细胞和支持细胞构成,直至青春前期才产生管腔,开始精子发生。纵隔内及邻近睾丸索发育成睾丸网和直系精管,精曲小管之间为睾丸间质(图 1-2)。

(三) 精曲小管的发育

精曲小管由支持细胞和生精细胞组成。

(1) 支持细胞的发育:支持细胞是生精上皮中惟一的体细胞。大鼠出生后 20 天,支持细胞停止增殖,构成生精上皮中一个稳定的终端细胞群。当第一代生精细胞进入减数分裂,支持细胞间于精原细胞上方形成紧密连接,将精曲小管分成两个小室:基底小室与近腔小室。支持细胞开始分泌精曲小管液。这些变化对于生精细胞进行减数分裂及精子变态至关重要。

(2) 生精细胞与精子发生(见第二章)。

(四) 睾丸间质的发育

精曲小管之间的间充质分化成睾丸间质与间质细胞。间质细胞在人胚 8 周时开始出现,这标志着睾丸发育的开始,至第 6 个月时,其数目达高峰,以后开始下降。出生后几周内,睾丸内几乎不见间质细胞。青春期开始,睾丸间质内的成纤维细胞逐渐分化为间质细胞。以后随年龄增长,人睾丸间质内间质细胞逐渐减少,但血浆内的睾酮浓度至 45~50 岁时尚无改变。

间质细胞的主要功能是分泌雄激素,雄激素在精子发生、生殖导管及外生殖器分化中起重要作用。雄激素合成的原料是胆固醇,经过一系列酶的作用而最后形成睾酮(详见第三章)。

(五) 睾丸的下降

睾丸原来的位置位于腹腔上方,以后下降,一直降到阴囊内。

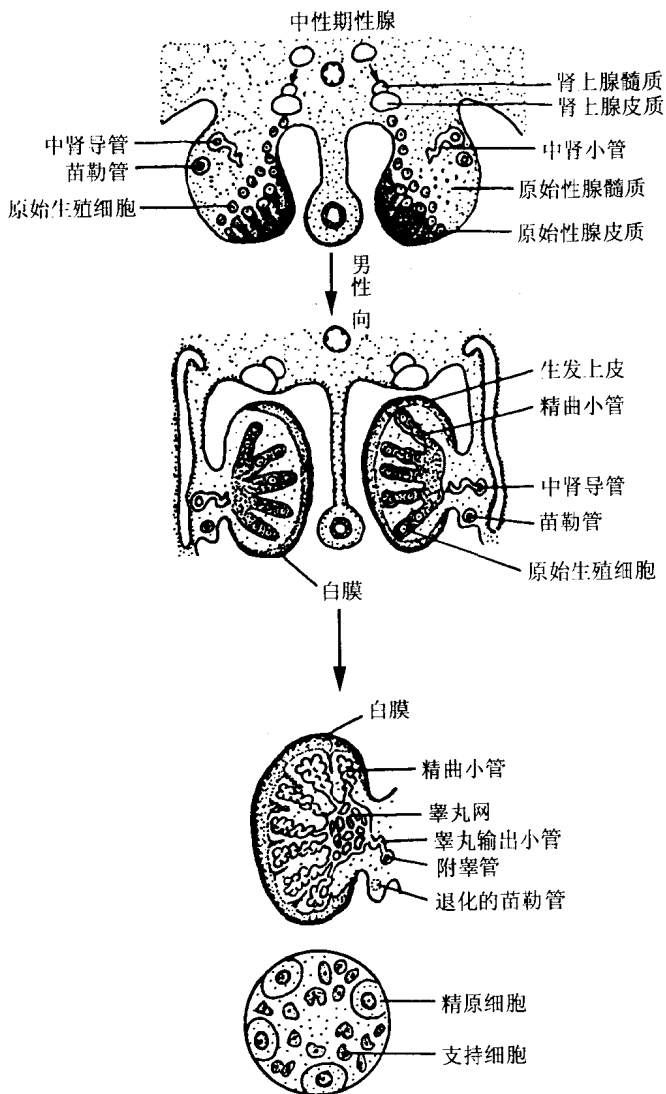


图 1-2 睾丸的分化