



不孕不育诊断与治疗丛书·第一辑

BUYUN BUYU ZHENDUAN YU ZHILIAO CONGSHU·DIYIJI

名誉主编◎刘以训 丛书主编◎熊承良

ANXING BUYU DE ZHENDUAN YU ZHILIAO

# 男性不育的诊断与治疗

主编◎熊承良 刘继红 商学军 李红钢

图书在版编目(CIP)数据

男性不育的诊断与治疗 / 熊承良等主编. —武汉: 湖北科学技术出版社, 2021.11

(不孕不育诊断与治疗丛书 / 熊承良主编. 第一辑)

ISBN 978-7-5706-1426-4

I. ①男… II. ①熊… III. ①男性不育—诊疗  
IV. ①R698

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2021)第 166707 号

策 划: 冯友仁  
责任编辑: 常 宁

封面设计: 胡 博

出版发行: 湖北科学技术出版社  
地 址: 武汉市雄楚大街 268 号  
(湖北出版文化城 B 座 13—14 层)  
网 址: <http://www.hbstp.com.cn>

电话: 027—87679454  
邮编: 430070

印 刷: 湖北恒泰印务有限公司

邮编: 430223

787×1092  
2021 年 11 月第 1 版

1/16

15.25 印张

343 千字

2021 年 11 月第 1 次印刷

定价: 98.00 元

本书如有印装质量问题 可找本社市场部更换

# 《男性不育的诊断与治疗》

## 编 委 会

主 编 熊承良 刘继红 商学军 李红钢

副 主 编 尹太郎 潘 峰 张志军 张欣宗 王 涛

主编助理 叶 臻

编 委(按姓氏笔画排序)

马华刚 潍坊市人民医院

王 涛 华中科技大学同济医学院附属同济医院

尹太郎 武汉大学人民医院

孔祥斌 温州医科大学附属第一医院

叶 臻 华中科技大学同济医学院生殖医学中心

权伟合 南方医科大学深圳医院

刘继红 华中科技大学同济医学院附属同济医院

孙平平 潍坊市人民医院

李 路 华中科技大学同济医学院附属同济医院

李 颖 广西壮族自治区人民医院

李红钢 华中科技大学同济医学院生殖健康研究所

杨 俊 华中科技大学同济医学院附属同济医院

杨瑞峰 山东大学第二医院

张 茨 武汉大学中南医院

张世林 华中科技大学同济医学院附属同济医院

张志军 十堰市太和医院

张欣宗 广东省计划生育专科医院

陈 智 华中科技大学同济医学院附属同济医院

陈耀平 宁夏医科大学总医院  
转黎 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
孟天庆 华中科技大学同济医学院生殖医学中心  
饶可 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
徐华 新疆医科大学第一附属医院  
唐艳平 华中科技大学同济医学院基础医学院  
涂健 岳阳市妇幼保健院  
黄勋彬 华中科技大学同济医学院生殖健康研究所  
章玲 华中科技大学同济医学院生殖医学中心  
商学军 南京大学医学院附属金陵医院  
葛关平 通城县中医医院  
蓝儒竹 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
詹鹰 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
熊承良 华中科技大学同济医学院生殖医学中心  
樊龙昌 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
潘峰 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
藏光辉 华中科技大学同济医学院附属同济医院

## 序 言

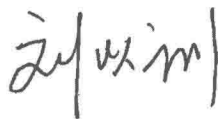
古人云：“不孝有三，无后为大。”随着现代社会工作、生活节奏的日趋加快，加上环境污染问题严重，人类生殖能力受到不同程度的影响，不孕不育患病率呈上升态势。不孕不育问题关系到社会稳定、家庭和睦。很多的家庭为了能够生育，到处求医，研究和解决不孕不育问题迫在眉睫。

现代医学不断发展，不孕不育研究和诊疗技术也随之发展，如不孕不育免疫机制研究、男性不育机制研究、女性不孕机制研究、不孕不育心理问题研究、环境因素与不孕不育、中医对不孕不育的研究，以及微创技术、辅助生殖技术等新技术在不孕不育方面的研究都取得了长足的进步。但是不孕不育的机制究竟如何，诊断和治疗技术如何发展，孕育受阻，如何科学诊治，事关重大，尚需进一步探究。随着二孩生育政策的放开，希望生育二孩的家庭日趋增加，但是不孕不育成为障碍，尤其是大龄生育者更为焦虑。目前的图书市场上，以“不孕不育”为主题的专业著作数量不多，品质也良莠不齐，因此，组织不孕不育权威专家编写一套实用的不孕不育诊断和治疗技术相关的图书，为专业医生提供理论支持和技术上的参考，很有必要，具有极高的社会价值和现实意义。

“不孕不育诊断与治疗丛书”由华中科技大学同济医学院生殖医学中心专科医院院长、国家生育调节药物临床试验机构主任、中华医学会计划生育学会第八届主任委员、中国医师协会生殖医学专委会副主任委员熊承良教授牵头组织，由长期工作在不孕不育专业科研和临床一线的专家共同撰写。本丛书分别从不孕不育的免疫理论、环境因素、心理问题、男性不育、女性不孕、微创技术、辅助生殖、中医药、中西医结合及典型医案等方面，详细全方位解读不孕不育的有关问题。这些都是不孕不育基础理论和临床工作者必须面对和需要解决的问题，相信本丛书的出版，必将推动我国不孕不育的科学研究和临床生殖医学的发展，为优生优育做出贡献。

有鉴于此，我乐意将本丛书推荐给广大读者，是为序。

中国科学院院士



2020年10月

# 前 言

“嫁娶既不早，生育常苦迟。儿女未成人，父母已衰羸。”这是唐朝大诗人白居易的诗句，他感慨晚唐年间由于社会动荡、结婚年龄的延迟造成很多生育的问题以及社会问题。在现代，由于民众接受学校教育年限的延长、结婚生子的生活压力增加等问题，生育的年龄也在不断推迟；此外，工业社会发展所带来的环境污染、食品安全等问题可能进一步加重了生育困难的问题。据统计，全球范围内，大约有 15% 的育龄夫妇正遭受着不育症的困扰。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已经将不育症与癌症、心脑血管疾病共同列为 21 世纪最影响人类健康的三大疾病。WHO 将男女双方规律备孕 1 年以上，女方没有成功受孕的称为不育症，其中由男方因素造成的称为男性不育症。在中国人的传统观念中，生育问题都是女方的责任，和男性没有多大关系。然而，随着现代医学的发展，大量研究发现，男性不育症约占不育症的 50%，换句话说，男性也在不育症中“撑起了半边天”。

鉴于男性因素在不育症中的重要作用，以及国内尚缺乏足够的男性不育症的专业书籍，我们组织了一批长期从事生殖男科基础、临床和教学工作的一线专家，从男性不育症的基础到相关的检查、治疗，全方位、系统地阐述了男性不育症的相关基础知识、基本理论以及临床实践，同时兼顾新理论、新方法，以期为从事生殖医学专业的医生提供既前沿先进而又实用的指导。

各位编写专家在本书的撰写、审阅等过程中付出了辛勤的劳动，然而编写工作时间紧、任务重，不免存在一些不足之处，恳请广大读者不吝批评指正！

熊承良 刘继红 商学军 李红钢

2021 年 10 月 5 日

# 目 录

第一章 男性不育症概述 .....	1
第一节 概述 .....	1
第二节 男性不育症的病因 .....	2
第三节 男性不育症的诊断 .....	9
第四节 男性不育症的治疗 .....	10
第二章 阴茎疾病与男性不育 .....	14
第一节 阴茎发育异常与男性不育 .....	14
第二节 阴茎皮肤异常与男性不育 .....	16
第三节 阴茎形态、位置异常与男性不育 .....	18
第三章 尿道疾病与男性不育 .....	20
第一节 尿道先天性畸形与男性不育 .....	20
第二节 淋菌性尿道炎与男性不育 .....	29
第三节 非淋菌性尿道炎与男性不育 .....	30
第四章 前列腺疾病与男性不育 .....	33
第一节 前列腺炎与男性不育 .....	33
第二节 前列腺囊肿与男性不育 .....	39
第五章 输精管、射精管疾病与男性不育 .....	41
第一节 输精管疾病与男性不育 .....	41
第二节 射精管疾病与男性不育 .....	44
第六章 精囊疾病与男性不育 .....	47
第一节 精囊先天性异常与男性不育 .....	47
第二节 精囊炎症与男性不育 .....	49
第三节 精囊肿瘤与男性不育 .....	50
第七章 附睾疾病与男性不育 .....	51
第一节 附睾畸形与男性不育 .....	51
第二节 附睾炎与男性不育 .....	52
第三节 附睾肿瘤与男性不育 .....	55
第四节 输精管附睾吻合术 .....	56

第八章 睾丸疾病与男性不育 .....	60
第一节 睾丸先天性疾病与男性不育 .....	60
第二节 睾丸炎与男性不育 .....	64
第三节 睾丸肿瘤与男性不育 .....	65
第四节 睾丸外伤与男性不育 .....	65
第五节 全身性疾病及性腺毒素与男性不育 .....	65
第九章 精索静脉曲张与男性不育 .....	67
第一节 精索静脉的解剖 .....	67
第二节 精索静脉曲张的原因 .....	67
第三节 精索静脉曲张引起生殖障碍的病理改变 .....	68
第四节 精索静脉曲张引起男性不育的机制 .....	69
第五节 精索静脉曲张的临床表现、诊断与鉴别 .....	69
第六节 精索静脉曲张的治疗及对生育力的改善 .....	71
第十章 勃起功能障碍与男性不育 .....	72
第一节 勃起功能障碍的危险因素 .....	72
第二节 勃起功能障碍的病因及分类 .....	73
第三节 勃起功能障碍的诊断 .....	73
第四节 勃起功能障碍的治疗 .....	75
第十一章 射精功能障碍与男性不育 .....	80
第一节 射精的生理 .....	80
第二节 不射精症 .....	80
第三节 逆行射精 .....	84
第十二章 精液异常与男性不育 .....	87
第一节 无精子症 .....	87
第二节 少精子症 .....	97
第三节 弱精子症 .....	102
第四节 畸形精子症 .....	107
第五节 精液液化异常 .....	111
第十三章 下丘脑、垂体疾病与男性不育 .....	113
第一节 下丘脑疾病与男性不育 .....	113
第二节 垂体疾病与男性不育 .....	114
第十四章 内分泌疾病与男性不育 .....	117
第一节 雄激素合成转化异常与男性不育 .....	117
第二节 雄激素受体异常与男性不育 .....	120

第三节	其他内分泌疾病与男性不育 .....	121
<b>第十五章</b>	<b>免疫性疾病与男性不育 .....</b>	<b>123</b>
第一节	男性生殖系统的免疫细胞和细胞因子 .....	123
第二节	抗精子抗体对男性生殖的作用 .....	125
第三节	系统性自身免疫性疾病与男性不育 .....	126
<b>第十六章</b>	<b>离子通道性疾病与男性不育 .....</b>	<b>129</b>
第一节	CFTR 功能障碍与男性不育 .....	129
第二节	CatSper 功能障碍与男性不育 .....	132
第三节	瞬时受体电位多囊蛋白离子通道功能障碍与男性不育 .....	133
<b>第十七章</b>	<b>环境、物理、化学因素与男性不育 .....</b>	<b>136</b>
第一节	环境内分泌干扰物与男性不育 .....	136
第二节	金属元素与男性不育 .....	138
第三节	电离辐射与男性不育 .....	138
第四节	高温与男性不育 .....	139
第五节	微波及电磁场与男性不育 .....	139
第六节	化学因素与男性不育 .....	140
<b>第十八章</b>	<b>不良生活方式与男性不育 .....</b>	<b>143</b>
第一节	药物与男性不育 .....	143
第二节	吸烟与男性不育 .....	145
第三节	酗酒与男性不育 .....	146
第四节	肥胖与男性不育 .....	147
第五节	心理应激与男性不育 .....	148
<b>第十九章</b>	<b>超声影像在男性不育诊断中的应用 .....</b>	<b>149</b>
第一节	男性生殖系统的正常超声声像图 .....	150
第二节	男性不育的超声声像图 .....	150
<b>第二十章</b>	<b>腔镜和显微外科技术在男性不育治疗中的应用 .....</b>	<b>161</b>
第一节	腹腔镜技术治疗精索静脉曲张 .....	161
第二节	精索静脉曲张的显微外科手术 .....	164
第三节	腔镜技术治疗射精管梗阻 .....	166
第四节	梗阻性无精子症的显微外科治疗 .....	170
<b>第二十一章</b>	<b>辅助生殖技术在男性不育治疗中的应用 .....</b>	<b>179</b>
第一节	常用体外精液处理技术 .....	179
第二节	人工授精技术 .....	181
第三节	体外受精-胚胎移植技术 .....	185

第四节	显微受精技术 .....	186
第五节	卵细胞质内单精子注射 .....	187
第六节	未成熟精子受精 .....	193
第二十二章	介入治疗在男性不育治疗中的应用 .....	196
第一节	介入性超声的常用器具 .....	196
第二节	介入性超声的技术原则 .....	197
第三节	介入性超声在前列腺及附属腺体囊肿治疗中的应用 .....	197
第四节	彩色多普勒超声引导下经皮睾丸、附睾穿刺活检术 .....	199
第五节	彩色多普勒超声及超声造影在诊断睾丸、附睾疾病中的应用 .....	201
第二十三章	干细胞在男性不育治疗中的应用 .....	202
第一节	概论 .....	202
第二节	精原干细胞 .....	203
第三节	胚胎干细胞 .....	204
第四节	诱导性多能干细胞 .....	206
第五节	间充质干细胞 .....	208
第六节	小结 .....	211
参考文献	.....	212

# 第一章 男性不育症概述

## 第一节 概 述

### 1. 定义

世界卫生组织（World Health Organization, WHO）对不育症的定义为至少有 12 个月的不避孕性生活史而未受孕。换言之，同居一年以上，性生活正常，未采取任何避孕措施而不能受孕。不育症分为男性不育症和女性不育症，男性不育症又分为原发性不育症和继发性不育症

原发性男性不育症：指一个男子从未使一个女子受孕。

继发性男性不育症：指一个男子曾经使一个女子受孕，不管这个女子是否是他现在的配偶，也不管受孕的结果如何。

### 2. 病与症的关系

不育症是当今人类生殖健康关注和研究的重要内容之一。早在殷商时期就有对妇科中难产、胎教等方面的文字记载。《黄帝内经》提出：“督脉为病，女子不孕。”而后各朝各代医家的不断实践丰富了对不育症的认识，南齐褚澄的《褚氏遗书》率先对男性不育的原因进行了论述，并介绍了治疗方法和治疗方药。巢元方、孙思邈等医学名家十分重视不育，对无子和求子有专门的著述。宋元以后更是名医辈出，百家争鸣。“男子不育可因精寒、精薄、精少而致”“妇人肥盛，躯脂满溢，闭塞子宫而不能成胎”“男子有天生阳物细小，而不得子者”“身体肥大，必多痰涎，往往不能生子”。这些精彩的论述足以说明我们的医学先辈们已经把不孕不育当作一种病症对待。中华人民共和国成立以来对不孕不育的基础和临床研究取得了长足的进步，早在 20 世纪 70 年代湖南沅陵中医院就采用传统医学的方法开展了对不育症的诊治。进入 20 世纪 80 年代，一批从事计划生育科研与临床的工作人员开始对不育症进行多视角、全方位的研究与治疗。20 世纪 80 年代末和 90 年代，随着辅助生殖技术的引入，以及部分妇产科和泌尿外科医生的加入，不孕不育这一交叉的边缘学科进入一个全新的时代。

有学者认为，不育症不是一个独立的疾病，是一种或很多种疾病的结果。这一观点有一定的道理。笔者认为不育症从广义上应该被视为一种独立的疾病而不简单只是一种或很多种疾病的结果，这样可能更为妥当一些。理由如下。①我国古代医家对该症已有大量的著述。②有惊人的患者群，据统计资料显示育龄夫妇中大约 15% 的人患有此症，迄今还有上升趋势。③有一批专门从事该症研究和治疗的科研和临床工作者，此外还有无数的专科医院、门诊和研究所从事相关研究。④因和果的关系也要辩证地看。例如慢性支气管炎可

引起阻塞性肺气肿，前者是疾病，后者也是一种疾病，前者是因，后者是果。阻塞性肺气肿可引起肺源性心脏病，同是疾病，但前者是因，后者是果，不能因认为后者是果而否定疾病一说。不可否认多种疾病可能导致人类不育，前者是病因，后者是结果，这不等于不育症不是一种独立的疾病。就人类健康和生殖健康而言，不育足以构成一种疾病。⑤症，泛指疾病；病，《说文解字》：“病，疾加也。”目前男性不育症更像一个包含了导致男性不育的众多疾病的代名词。把男性不育症作为一种独立的疾病看待，有利于提高人们对它的重视，有利于更多的同行对它进行深入研究，尽管研究过程中可能会涉及一个个其他的疾病。

### 3. 流行病学

不育症是一个影响全球男女的世界性难题，目前还没有一般人群中男性不育症的确切患病率。据世界卫生组织（WHO）报告，约15%的育龄夫妇患有不育症，而发展中国家的某些地区甚至高达30%，约1/8育龄夫妇生育一孩遭遇困难，约1/6育龄夫妇生育二孩遭遇困难，其中男性因素约占50%。

目前，临床上仍以精子质量作为反映男性生育力的一项重要指标。一项针对我国男性精子质量的最新大样本回顾性研究显示，1981—2019年我国男性精子浓度和精子总数显著下降，虽然男性精液参数变化仍存在争议，但我国男性生育力下降的趋势已经凸显。

## 第二节 男性不育症的病因

男性不育症的病因有很多，阐述如下。

### 一、精子和精液异常

人类精液主要由精子和精浆两部分组成，精浆是主体，占95%以上，精浆中有许多特殊成分直接影响到精子的发生、成熟、运动和受精。这些因子有去能因子、获能因子、顶体素、纤溶酶原激活因子、类胰蛋白酶、胰岛素生长因子及蛋白酶抑制因子。此外精浆中还富含果糖、锌离子、一定量的酸性磷酸酶、柠檬酸、肉毒碱和部分常量元素与微量元素。占精液成分极少数的精子是男性生殖的主体。精子在睾丸中产生，在附睾中成熟，排出体外进入女性生殖道后受精能力大约保持48h，精子的数量、质量包括运动形态直接影响受孕。

#### 1. 精子数量异常

正常生育年龄的男子在禁欲2~7d后一次射精中精子总数应该 $\geq 39 \times 10^6$ 个或精子浓度 $\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$ 。连续、间断3次射精中精子浓度 $< 15 \times 10^6/\text{ml}$ 时称为少精子症， $< 5 \times 10^6/\text{ml}$ 时称为严重少精子症。如2次及以上精液常规分析和离心沉淀显微镜检查均查不出精子，即可诊断为无精子症。连续、间断3次射精中精子浓度 $> 250 \times 10^6/\text{ml}$ 时称为多精子症。少精子症和多精子症都可以导致男性生育力下降，部分无精子症患者完全丧失生育力，少精子症和无精子症在临床中较为多见。

## 2. 精子质量异常

精子质量的优劣直接影响到精子的运动和受精，如精子的前向运动能力和精子的形态等。临床最简易和常见的质量评价方法是采用计算机辅助精子分析系统（computer-aided sperm analysis, CASA）和巴氏染色分别对精子的运动强弱和精子的形态进行客观评价。精子进入女性阴道后必须迅速离开酸性环境做前向运动，到达输卵管壶腹部才有可能进行受精。

## 3. 精液液化异常

精液的凝固与液化主要是由前列腺和精囊腺分泌的液化因子和凝固因子这一对因子平衡调节的。精液排出体外后呈凝固态，这与精囊腺分泌的凝固因子相关。5~15 min 精液开始液化，这是前列腺液中蛋白水解酶等液化因子起了作用。已知与液化有关的酶有 $\alpha$ -淀粉酶、糜蛋白酶、尿激酶、氨基肽酶和透明质酸酶等。当排出体外的精液超过 60 min 仍然未液化时可视为精液液化异常。精液不液化可以导致男性不育。

## 4. 精液体积异常

精液量的多少与禁欲时间的长短有关，正常男子每次射出的精液量为 2~6 ml，当小于 1 ml 或大于 8 ml 时可视为精液体积异常。

# 二、精子发生障碍

睾丸可以分为 2 个腔室，一个是间质腔，含间质细胞，主要产生睾酮，是睾丸产生雄激素的部位；另一个是精曲小管腔，含支持细胞，主要功能是支持和营养发育中的干细胞，直至它分化形成精子，睾丸总体积的大约 90% 是由精曲小管组成的，睾丸的体积显著变小可以反映出精子发生减退。正常睾丸功能需要垂体促性腺激素——黄体生成素（luteinizing hormone, LH）和卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH）的作用，它们两者受下丘脑肽类激素——促性腺激素释放激素（gonadotropin releasing hormone, GnRH）的调控，下丘脑又受中枢神经系统兴奋性神经递质和抑制性神经递质的调节，这些中枢神经递质包括去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺等，此外睾丸负反馈信号也参与调节。

LH 刺激间质细胞产生睾酮，睾丸内高浓度的睾酮在启动和维持精子发生中发挥重要作用。FSH 刺激支持细胞产生精曲小管液和分泌许多蛋白质（例如：雄激素结合蛋白、转铁蛋白、抑制素、纤溶酶原激活因子）。多胺、乳酸被认为能调节干细胞的发育和精子的发生，实际上是指参与精原细胞的增殖、分化和成熟过程。精原细胞经过 2 次减数分裂最后形成精子，人类精子发生的周期大约为 74 d，每天睾丸能产生 1 亿 2 000 万个精子。射出的精子浓度在  $(20\sim 200) \times 10^6 / \text{ml}$ 。在青春期睾丸精子的发生需要 LH 和 FSH 两种激素的刺激才能启动。仍不十分清楚垂体促性腺激素对人类精子发生的准确作用部位。

### （一）原发性性腺功能减退

原发性性腺功能减退的患者可能同时出现精子生成不足和雄激素水平降低。由于睾酮水平低下，削弱了睾酮的负反馈，因而促性腺激素水平会增加，表现出促性腺激素分泌亢进性腺功能减退。原发性睾丸功能不全所引起的生精功能低下可能伴有选择性 FSH 水平增加。

### 1. 特发性少精子症或无精子症

大多数不育男性具有单一的精子发生障碍，在不育男性患者中约40%的有特发性少精子症或无精子症，这是男性性腺功能减退的最常见病因。特发性少精子症或无精子症患者血清睾酮和促性腺激素的水平通常是正常的，大约30%的男性血清FSH选择性增高，对GnRH表现出过度反应。大多数特发性少精子症或无精子症患者进行睾丸活检时有2类组织学模型。①成熟阻滞型。干细胞成熟阻滞在发育的某一特定阶段。②低精子发生型。各种成熟的生精细胞数量减少，很少见到管周玻璃化、精曲小管的硬化和炎性细胞浸润。

### 2. 先天性疾病

(1) 精索静脉曲张 (varicocele)。精索静脉曲张是指精索的蔓状静脉丛异常扩张、伸长、迂曲。不育男性有精索静脉曲张者为21%~42%，报道最高可达81%。80%~98%的精索静脉曲张发生在左侧，双侧者亦可高达20%~58%。目前随着彩色多普勒超声的应用，亚临床型精索静脉曲张的发现率约占受检人群的21%。在未发现精索静脉曲张的不育者中约55%为亚临床型精索静脉曲张。

(2) 隐睾。睾丸下降不全或者睾丸未降称为隐睾。隐睾可分为单侧或双侧。单侧隐睾发生约占2/3，双侧均发生约占1/3。单侧隐睾中发生在右侧的约占70%，左侧的约占30%。成年男性中有0.3%~0.4%的患有隐睾，有6%隐睾患者可能出现不育，血清FSH通常升高，对GnRH刺激过度反应，血清睾酮和LH水平正常，间质细胞功能很少受破坏。隐睾对精子产生的影响主要缘于睾丸温度过高。隐睾还易发生恶变，未降睾丸较已降睾丸恶变发生的机会多20~46倍，腹内睾丸又比腹股沟管内睾丸多4倍，主要是由于生殖细胞有不同程度的萎缩及小管发育不全。

(3) 克氏综合征 (Klinefelter's syndrome)。克氏综合征是原发性性腺功能减退最为常见的病因，可导致精子与雄激素生成降低，每400~500名男性中有1名患克氏综合征，患病率为0.25%。主要特征为睾丸小而坚实、无精子、男子女性型乳房、睾酮缺乏或类无睾症。血清促性腺激素水平升高，典型细胞核型为47, XXY，占90%，嵌合型为46, XY/47, XXY。

(4) 肌强直性营养不良。除肌肉萎缩性强直外，还表现为前额光秃、晶体浑浊，患病年龄在30~40岁的男性有80%表现为原发性睾丸功能减退，血清FSH通常升高。因间质细胞功能不足表现出的低睾酮和高LH临床更多见。雄激素替代治疗并不能减缓肌肉萎缩。

(5) 唯支持细胞综合征。睾丸活检仅见支持细胞，缺乏生精细胞，间质细胞数目正常，很少有管周玻璃化。唯支持细胞综合征的患者，表现为无精子、血清FSH升高、睾丸略小于正常、生育力丧失、血清睾酮水平通常正常。大约有50%的患者间质细胞功能不足，表现为LH略升高、睾酮水平降低、对人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 刺激反应迟钝。

(6) 先天性无睾综合征。一种较罕见的疾病。患者一般不出现青春期变化，腋毛稀少，无阴毛，外生殖器不发育，无睾丸，睾酮水平极低，促性腺激素水平高，有一定的男性第二性征。

(7) 男性 Turner 综合征 (male Turner's syndrome)。一种性染色体畸变的遗传性疾病,核型表现为 45, XO 或嵌合型,如 45, XO/46, XY; 45, XO/47, XXY; 45, XO/46, XY/47, XXY 等。大部分患者可表现为小阴茎、隐睾、小睾丸或者睾丸萎缩,血睾酮分泌正常或降低,促性腺激素增高,精液检查发现无精子或者少精子。

(8) 唐氏综合征 (Down's syndrome)。又称 21 三体综合征,患者主要表现为智力落后、特殊面容和发育迟缓、生殖器官发育不良。男性多无生育力,阴茎短小,部分患儿有隐睾。

## (二) 后天获得性疾病和外部因素

(1) 生殖道感染。常见于结核、梅毒、麻风及非特异性睾丸炎。

(2) 病毒性睾丸炎。急性腮腺炎性睾丸炎是最常见的类型。新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 也可导致病毒性睾丸炎。其他可导致的病毒还有人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 等。

(3) 药物。某些药物可能暂时性或永久性损害精子的生成。如大剂量皮质类固醇、雄激素、雄激素拮抗剂、促性腺激素释放激素、西咪替丁、柳氮磺胺吡啶、螺内酯、秋水仙素和部分抗生素等。此外化疗药物中一些烷基化合物导致生殖功能不可逆的损害。

(4) 放射性。遭受原子弹爆炸、接触放射性污染物、职业性射线暴露和放射治疗。

(5) 高温损伤。从事烹饪、金属冶炼、焊接、制陶及铸造等高温暴露职业,以及爱穿紧身裤、爱好桑拿浴均会增加高温损伤的风险。

(6) 睾丸外部损伤。精索、睾丸扭转,阴部暴力外伤,医源性损伤等。

(7) 化学因素。金属和杀虫剂等。

(8) 营养因素。生精所需营养物质缺乏,如精氨酸、维生素 A、维生素 E、叶酸、锌、硒等。

(9) 全身性疾病。①肝硬化。50%肝硬化患者有睾丸萎缩和精子发生减退、管周纤维化的组织学改变,血清睾酮水平通常低,雌激素水平增高。②慢性肾衰。生育力受到严重影响,精子的生成和雄激素的产生降低。

(10) 其他。糖尿病、睾丸肿瘤可导致生精障碍,不良生活习惯如吸烟、酗酒、熬夜等也都是男性不育的高风险因素。

## (三) 继发性性腺功能减退

继发性性腺功能减退可能表现为精子发生不足、雄激素水平低下和促性腺激素水平降低。

下丘脑、垂体功能异常或内外源性激素造成的促性腺激素分泌不足,导致继发性睾丸功能障碍,从而抑制生精功能。

### 1. 先天性因素

(1) 特发性促性腺激素功能低下型性腺功能减退症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)。下丘脑-垂体-性腺轴解剖或功能异常导致下丘脑促性腺激素释放激

素 (GnRH) 分泌障碍, 继发性腺功能减退, 导致睾丸生精功能障碍。患者第二性征不发育, 表现为童声、小阴茎、无阴毛生长、小睾丸或隐睾、无精子。

(2) 选择性黄体生成素缺乏症 (selective luteinizing hormone deficiency)。该病罕见, 先天或者获得性因素导致垂体分泌 LH 明显减少, 睾丸间质细胞减少, 睾酮生成不足, 最终抑制精子生成, 表现为无精子或严重少精子, 但多数患者睾丸容积正常。血清性激素检查发现 LH 及睾酮明显降低, FSH 正常。

(3) 选择性卵泡刺激素缺乏症 (selective follicle stimulating hormone deficiency)。该病罕见, 由于 FSH 分泌不足, 支持细胞发育不良, 不能正常生成精子。患者有正常的男性第二性征和睾丸容积, 但精液中无精子或严重少精子。血清性激素检查发现 FSH 明显降低, LH 及睾酮正常。

## 2. 脑部肿瘤

下丘脑或垂体肿瘤、间脑肿瘤 (颅咽管瘤或脑膜瘤)、空蝶鞍综合征及肉芽肿性疾病可导致下丘脑或垂体功能低下, 其中催乳素瘤是常见的垂体肿瘤, 约占所有垂体肿瘤的 40%。肿瘤导致垂体前叶激素分泌不足、FSH 和 LH 生成减少, 或过量产生催乳素 (prolactin, PRL), 睾丸间质细胞和支持细胞萎缩, 血睾酮水平低下, 精子生成障碍, 精液中无精子或严重少精子。

## 3. 其他原因

(1) 高催乳素血症 (hyperprolactinemia)。催乳素过高会引起 FSH、LH 和睾酮降低, 导致性腺功能低下、生精障碍、性欲减退、勃起功能障碍、男性乳腺增生及溢乳。

(2) 颅底骨折、下丘脑局部缺血或出血性病变以及脑部放射治疗可影响下丘脑或垂体功能, 导致 FSH 和 LH 生成减少, 精子发生障碍, 精液中无精子或少精子。

(3) 服用雄激素、类固醇激素或患有先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 可使体内产生过多的雄激素或糖皮质激素, 抑制下丘脑-垂体功能, 使 LH 和 FSH 分泌减少, 导致精子发生与成熟障碍。此外, 环境雌激素通过干扰下丘脑-垂体-睾丸轴正常功能, 也可影响睾丸生精功能。

(4) 甲状腺功能异常。甲状腺功能异常可以干扰下丘脑-垂体-睾丸轴的功能, 进而影响睾丸生精功能。甲亢可导致血清雌激素水平升高、睾酮生物利用度降低、睾丸间质细胞功能减退; 而甲减患者可出现睾酮分泌减少。

## (四) 雄激素抵抗综合征

雄激素抵抗综合征是男性假两性畸形最常见的原因, 患者具有正常男子的染色体核型 (46, XY)、正常的睾丸分化和正常的睾丸内分泌功能。由于雄激素受体编码基因的部分缺失、点突变或受体的 mRNA 转录过程受损, 导致雄激素受体功能缺陷, 进而影响男性生精功能等男性表型分化。根据外周组织对雄激素抵抗的不同程度分为完全性雄激素不敏感综合征 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS) 和部分性雄激素不敏感综合征 (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS), 详见第十四章。

### 三、精子转运和附属性腺功能障碍

#### (一) 管道梗阻

输精管道梗阻是男性不育的重要病因之一。梗阻性无精子症 (obstructive azoospermia, OA) 较非梗阻性无精子症少见, 约占无精子症的 40%。OA 是指睾丸内精子发生正常, 但由于先天性异常、泌尿生殖道感染或外伤等导致双侧睾丸网至射精管开口的任意部位生殖道梗阻。根据梗阻部位的不同, 通常分为睾丸内梗阻、附睾梗阻、输精管梗阻、射精管梗阻, 以及多部位梗阻。

##### 1. 睾丸内梗阻

睾丸内梗阻约占 OA 的 15%, 通常由炎症或创伤引起。先天性因素可引起输出小管纤毛运动障碍或重吸收异常, 导致精子无法正常通过输出小管到达附睾。

##### 2. 附睾梗阻

附睾梗阻是造成 OA 的最常见病因, 占 1/3~2/3。中国人群中继发性附睾梗阻较多见, 常因附睾炎症、创伤及手术所致。先天性附睾梗阻在我国相对少见, 包括 Young's 综合征和 CFTR 基因突变导致的囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 等。

##### 3. 输精管梗阻或缺如

约占 OA 的 7.2%。输精管近端梗阻常由输精管结扎术或输精管造影操作等引起, 输精管远端梗阻主要发生于幼年行腹股沟或盆腔区域术后 (疝修补术、鞘膜积液手术等), 少部分也可能继发于各类感染。CFTR 基因、ADGRG2 基因突变可导致先天性双侧输精管缺如。

##### 4. 射精管梗阻

占 OA 的 1%~5%, 可以由先天性的中肾管囊肿、中肾旁管囊肿或炎症、肿瘤等引起, 还有部分为医源性因素。

##### 5. 慢性前列腺炎引起的梗阻

长期炎性刺激使前列腺尿道周围组织出现瘢痕性愈合, 导致尿道狭窄, 造成精子输送障碍, 可表现为部分性排精困难或 OA。

#### (二) 分布管腔的交感神经损伤

射精包含精液泄入后尿道 (泌精)、膀胱颈关闭及后尿道的精液射出三个过程。泌精中枢位于 T<sub>12</sub>~L<sub>2</sub> 水平的脊髓, 从泌精中枢发出的传出交感神经纤维止于效应器——膀胱颈、前列腺、精囊和输精管, 主导射精过程。外伤、医源性损伤、糖尿病引起的外周神经损伤等均可引起输精管道的交感神经损伤, 从而导致射精障碍, 如逆行射精和不射精。

#### (三) 附睾和附属腺体

##### 1. 男性附属性腺感染

世界卫生组织 (WHO) 将尿道、前列腺、输精管、射精管、附睾和精囊等部位的感染统称为男性附属性腺感染 (male accessory gland infections, MAGIs)。有研究表明, MAGIs 与精液量、精子浓度、精子活力和前向运动精子百分率的降低有关, 还可能与精