

男性生育力评估中国专家共识

中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组

男性生育力评估中国专家共识编写组

【摘要】 男性生育力的规范化评估是男性不育诊疗过程中的核心与依据。为进一步规范男性生育力评估的路径和质控管理,由中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组发起,组织男性生育力评估领域的专家成立编写小组,基于临床实践和已发表文献共同讨论和制定此共识。共识涉及男性生育力的初始评估、实验室评估、遗传学评估、影像学评估、病理学评估,以及男性性功能评估等方面内容,旨在促进生育力评估的科学化、系统化、规范化,协助从事生殖医学、男科学专业医务人员获得全面而准确的评估结果,从而选择适宜的治疗方案。

【关键词】 男性不育; 生育力评估; 专家共识

中图分类号: R698⁺.2 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2022.09.013 ①

Consensus of Chinese experts on the assessment of male fertility

Chinese Expert Consensus Compilation Group for Male Fertility Assessment, Reproductive Andrology Group,
Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association

【Abstract】 Standardized assessment of male fertility is the core and basis of male infertility diagnosis and treatment. In order to further standardize the path and quality control management of male fertility assessment in China, the Reproductive Andrology Group of the Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association convened the experts in the field of male fertility assessment to develop an expert consensus based on clinical practice and published literature. The consensus covers such aspects as initial assessment of male fertility, laboratory assessment, genetic assessment, imaging assessment, pathological assessment, and male sexual function assessment, aiming to promote the scientific, systematic and standardized assessment of male fertility, and help medical professionals engaged in reproductive medicine and andrology to avail comprehensive and accurate assessment results and select appropriate treatment strategies.

【Key words】 male infertility; fertility assessment; expert consensus

Supported by grants from National Key Research and Development Program (2018YFC1004601) and National Science and Technology Support Program (2012BAI32B03).

Guideline registration number: PREPARE-2022CN630

Correspondence to: XIONG Cheng-liang, email: cxiong951@sina.com; LI Zheng, email: 13564783816@163.com; SHANG Xue-jun, email: shangxj98@sina.com; PAN Feng, email: panfeng@hust.edu.cn

Received: June 20, 2022; accepted: July 30, 2022

① 基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1004601); 国家科技支撑计划(2012BAI32B03)

指南注册号: PREPARE-2022CN630

通讯作者: 熊承良, Email: cxiong951@sina.com; 李铮, Email: 13564783816@163.com; 商学军, Email: shangxj98@sina.com; 潘峰, Email: panfeng@hust.edu.cn

不孕不育在普通人群中的发病率约为15%,男女因素各占一半。男性生育力是指育龄男性在单位时间(月)内能够使配偶自然妊娠的概率。如何界定男性的生育力是病因诊断、治疗方案制定,以及阶段性治疗效果评估的关键,因此,男性生育力评估是男性不育诊疗过程中的核心与依据。目前的生育力评估水平在地区间和不同医疗机构还存在明显差异,临床评估路径和质控管理欠规范,无法满足日益增长的医疗需求。鉴于此,中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组组织专家,共同编写男性生育力评估中国专家共识,旨在促进生育力评估的科学化、系统化、规范化,协助从事生殖医学、男科学专业医务人员获得准确的评估结果,从而选择适宜的治疗方案。

1 男性生育力评估的内容

男性生育力评估的内容包括病史采集、体格检查、精液分析、内分泌激素、病原微生物、免疫学、生殖遗传、影像学、病理学和性功能等方面。传统的精液分析是生育力评估的初始方法,结果评判基于对精子浓度、活力和形态的描述性分析,但这些常规参数并不能完全满足临床需要,尚有部分不育症病例仍未得到合理解释。已经建立的精子获能、顶体反应(acrosome reaction, AR)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、精子DNA损伤等检测方法,可通过检测一些精子特性来研究其生理和病理。引入卵细胞胞质内单精子注射技术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)后,精子成熟、形态和非整倍体检测在探究不明原因男性不育方面也得到了更多关注。因此,临床需要全面且系统的检测技术,对男性生育力进行评估。

1.1 初始评估

1.1.1 病史采集

1.1.1.1 主诉及现病史 了解患者结婚或同居时间、尝试妊娠时间、男女双方既往生育史,以及有无避孕及避孕方式、性生活频率、勃起和射精情况、有无性传播疾病,还需要了解患者既往与不育相关的检查和治疗情况,尤其是精液检查和生殖内分泌激素水平^[1-3]。

1.1.1.2 既往史 重点询问生长发育史及与生育相关的疾病和风险因素,包括泌尿生殖系统感染(青春期腮腺炎性睾丸炎、附睾炎、前列腺炎)、精索静脉曲张、手术外伤史(睾丸扭转/外伤,腹股沟、阴囊、腹膜后和盆腔部位手术等)、睾丸肿瘤、影响生育的全身性疾病(糖尿病、结核病、肝肾疾病、慢性

呼吸道疾病等)、神经系统疾病(脊髓损伤、多发性硬化症等)、有无化疗、放疗史以及使用生殖毒性药物史等。还需了解患者有无吸烟、长期酗酒和吸毒等嗜好^[4-6],是否存在可能影响男性生育力的生活习惯,如长期暴露于热辐射环境,以及久坐、长期骑自行车、热水浴、蒸桑拿、穿紧身内裤等可造成睾丸局部温度升高的生活习惯^[7]。还需要询问患者的职业与工作环境,重点关注长期、大剂量暴露于不利理化因素的人群,如从事放射医学、核研究等有较高辐射暴露的人员,从事金属焊接冶炼、热加工、厨师等长期高温热辐射暴露的工种^[7],以及从事接触铅、镉、汞、铬、锰、镍等重金属元素,苯、氯仿、二硫化碳、甲醛等有机化合物的相关行业从业人员^[8-9]。

1.1.1.3 家族史、遗传性疾病史 父母是否近亲结婚,有无遗传性疾病史,父母以及兄弟姐妹的健康、生育情况等。

1.1.2 体格检查 检查患者的男性体征、体毛分布、有无男性乳房女性化等。对阴茎、阴囊及内容物(睾丸、附睾、部分精索及输精管)、前列腺和精囊腺等进行专科检查,评估外生殖器发育情况。检查是否存在生殖器畸形、隐睾、精索静脉曲张等^[1,10]。此外,还要了解患者的体质指数(BMI)、心理健康状态等^[11-12]。

1.2 实验室评估

1.2.1 精液常规分析 精液常规检测包括精液颜色、气味、量、pH值、液化时间、黏稠度、精子浓度与总数、精子活力及有无精子凝集等^[13]。精液样本的正确采集是精液常规检测的重要环节,采集前患者的状态如饮酒、熬夜或使用某些药物、禁欲时间、样本完整性、容器材质有无毒性及取精环境都可能直接影响检测结果的准确性。如需评估治疗效果进行多次精液样本采集,禁欲时间应尽可能一致。

正常精液外观呈灰白色。精液如呈红褐色或带血,称为血精,常见于精囊腺炎、前列腺炎等生殖系统疾病,也可见于苗勒管囊肿、结石、肿瘤等;精液清亮、透明常见于无精子症或少精子症男性;长时间未排精、黄疸、服用维生素或某些药物者的精液可呈黄色^[14]。

精液量的测定首选称重法。精液量少(<1.5 ml)^[15]或无精液时,首先排除人为因素如性生活频度高、精液收集不完全,或鉴别是否有不射精或逆行射精,其次考虑射精管梗阻、先天性双侧输精管缺如或精囊腺发育不良、附属性腺感染等^[14]。

射出的精液如果超过60 min仍未液化,称为精液液化不全或液化迟缓,此时应采用机械混匀或酶

消化等方法促进液化。在排除人为因素(射出精液的初始部分丢失)后,精液液化不全常见于前列腺疾病如前列腺炎等。精液黏稠度异常(黏液丝长度 > 2 cm)常伴随精液液化不全,处理方式类同。射出精液呈不凝固状态,可能是先天性精囊腺或输精管缺如所致^[14]。

推荐使用测量范围在 6.0 ~ 10.0 的 pH 精密试纸进行精液 pH 值检测。当附属性腺或附睾有急性感染性疾病时,精液 pH 值可 > 8.0; 当射精管梗阻或先天性精囊腺缺如时,可导致精液 pH 值降低 (< 7.2)。

精子浓度和精子总数可用手工分析和计算机辅助精子分析(computer-aided sperm analysis, CASA)系统进行,但计数池深度的准确性非常重要。少精子症(精子浓度 < 15×10^6 /ml 或精子总数 < 39×10^6 /每次射精)和无精子症常见于睾丸生精功能低下、输精管道完全或部分性梗阻、唯支持细胞综合征等。诊断为无精子症时,精液检查应至少两次提示无精子,且所有精液标本离心($3\ 000 \times g$ 离心 15 min)后的沉淀未发现精子。如果离心后的沉淀中发现精子,称为隐匿性精子症。此时发现的活动精子可通过微量精子冷冻法进行生育力保存^[14]。

精子活力建议用 CASA 系统分析。精子活力降低(精子活动率 < 40% 或前向运动精子百分率 < 32%)称为弱精子症,其病因复杂,可能与附属性腺炎症有关。精子代谢异常、精索静脉曲张、免疫因素及理化因素等也可影响精子活力。如果存活但不活动的精子占很大比例,应怀疑精子鞭毛结构有缺陷。精子存活率降低(< 58%)可能与附睾功能障碍、生殖道炎症及环境污染等有关;出现精子凝集提示可能存在抗精子抗体(anti-sperm antibody, ASA),需要进一步实验证实^[15]。

评估男性生育力时,如果精液常规分析结果异常时,应至少进行两次连续的检测^[2]。

精子形态学分析是评估精子质量的重要指标之一。在严格使用精子形态学评判标准的情况下,已经证实正常形态精子百分率与不同的生育力评估的终点指标(妊娠等待时间、自然妊娠与试管婴儿妊娠率)存在联系^[15]。精子形态学分析推荐采用改良巴氏染色法。由于人精子形态的多样性,造成精子形态评估困难,系统的培训、标准化的操作程序和有效的质量控制方法可保证精子形态学评估结果相对可靠^[14]。对于接受辅助生殖技术治疗的患者精液中正常形态精子的总数相比于百分率更具有临床意义^[16]。

精子形态的任何异常改变均提示睾丸功能受损,异常精子增多或正常形态精子百分率降低(< 4%)称为畸形精子症。常见于泌尿生殖道感染、腮腺炎性睾丸炎、附睾结核、精索静脉曲张、使用激素或某些化学药物(如抗癌药、利血平、马利兰、咪喃类等)、放射线照射、阴囊局部长期高热、长期酗酒(特别是高浓度的烈性酒)以及环境污染等。精子畸形率的增高,也必然影响到精子的活力和受精能力。精子形态异常往往与精子数量减少或活力差同时存在,但有时也单独存在。精子的形态缺陷通常是多重的,包括头部异常、颈部和中段缺陷、尾部异常和过量残留胞质中的一种或几种,且常伴有 DNA 碎片的增加、染色体结构异常、不成熟染色质和非整倍体等。另外,一些附睾的病理改变也常与畸形精子百分率升高有关联^[14]。

精液脱落细胞是睾丸生精上皮、附睾、输精管道、精囊腺、前列腺等生殖道黏膜上皮脱落的细胞,包括生精细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞、附睾上皮细胞、精囊腺上皮细胞、前列腺上皮细胞等。精液脱落细胞的检查主要是用染色的方法进行,如改良巴氏染色法,可与精子形态学分析同时进行;如瑞氏、瑞-吉氏或苏木精-伊红(HE)等染色法,可单独进行。

精液中出现大量生精细胞,提示可能存在精子发生障碍或生精上皮损伤,其在鉴别梗阻性无精子症(obstructive azoospermia, OA)和非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)、判断精子发生阻滞阶段以及指导 NOA 治疗效果上有重要临床意义;精液生精细胞检查可避免睾丸活检给患者带来的创伤和诱导 ASA 的产生;精液中淋巴细胞和中性粒细胞虽然均为白细胞,但它们对感染类型的鉴别很有帮助;而特定的附睾上皮细胞、精囊腺上皮细胞和前列腺上皮细胞的出现则可能提示特定附属性腺的损伤^[14]。

1.2.2 精液生化功能检测

1.2.2.1 精浆果糖 精浆果糖是精囊腺分泌功能的评价指标,是精子能量的主要来源。当双侧精囊腺或双侧输精管完全性缺如时,果糖测定为阴性,而精囊腺以上输精管及附睾病变时,则果糖测定为阳性。精浆果糖也可进行定量检查,当果糖含量较低时,多见于精囊腺炎、射精管梗阻、不完全射精和雄激素缺乏等。

1.2.2.2 精浆中性 α -葡糖苷酶 精浆中性 α -葡糖苷酶是反映附睾功能的标志物,与精子在附睾内发育成熟密切相关,为精子代谢和运动供能。存在双

侧输精管梗阻、先天性精囊腺缺如或发育不良时,中性 α -葡糖苷酶含量极低;存在附睾炎、不完全射精或射精过频时,中性 α -葡糖苷酶含量可显著降低^[15]。

1.2.2.3 精浆锌 精浆锌是反映前列腺分泌功能的标志物。锌直接参与精子生成、成熟、激活和获能过程^[17]对精子活力、代谢及稳定性都具有重要作用。

1.2.2.4 精浆酸性磷酸酶(acid phosphatase, ACP) 精浆 ACP 是反映前列腺的功能性指标。前列腺炎患者精浆 ACP 和锌含量可降低。

1.2.2.5 精浆柠檬酸 精浆柠檬酸来自前列腺,影响射精后精液凝固与液化过程,对精子活力及透明质酸酶的活性也起重要作用。精浆柠檬酸含量受睾酮水平影响,检测精浆柠檬酸含量可帮助判断雄激素的分泌状态及评价前列腺的功能。

1.2.2.6 精液乳酸脱氢酶同工酶 X(lactic dehydrogenase isoenzyme X, LDH-X) LDH-X 是精子糖代谢所需要的酶,与精子的生成、代谢、获能乃至受精有密切关系。睾丸萎缩患者 LDH-X 降低或消失,精子发生缺陷时则无 LDH-X 形成。少精子症或无精子症患者 LDH-X 活性降低,精液检查正常的不育患者也可能因为 LDH-X 活性下降而引起不育。检测同一个受检者的精浆和精子 LDH-X 水平,计算精浆/精子 LDH-X 的比值,可用于评价其精子膜功能的完整性。LDH-X 检测可为进一步明确诊断和治疗提供依据。

1.2.3 精子功能检测 精液常规检查在一定程度上反映了男性生育力,但临床上常发现有些不育患者精液常规检查正常,因此有必要进一步对精子功能进行检测。

1.2.3.1 精子低渗膨胀试验(hypo-osmotic swelling test, HOST) HOST 是通过检测精子尾部的膨胀率来评估精子膜的完整性,用来检测精子的存活率。在精液常规分析中,不动的精子比例较高时,可进行此项检查。

1.2.3.2 精子顶体酶活性 当精子与卵母细胞结合后,精子头部发生 AR,顶体外膜破裂释放顶体酶。顶体酶是受精过程中重要的蛋白水解酶,可溶解卵母细胞周围的放射冠和透明带,使精子穿过透明带与卵母细胞融合完成受精。精子顶体酶活性降低可影响精子穿透卵母细胞透明带,影响受精从而导致不育。此外,严重的生殖系统感染,也可造成精子顶体酶活性降低。

1.2.3.3 精子顶体反应(AR) 精子在体内必须经过获能、AR、释放顶体酶溶解卵母细胞周围的放射冠及透明带才能最终穿入卵母细胞完成受精。AR

发生在精子和卵透明带结合之后的胞吐过程。因此,检测精子 AR 有助于预见精子的受精能力,可作为不育症诊断的指标之一。

1.2.3.4 精子 ROS 人精液中的 ROS 主要由精子和精液中的白细胞产生。精浆中含有自由基的抗氧化清除物和抗氧化酶,抗氧化酶系统和非酶性抗氧化物成分使 ROS 的产生和清除保持动态平衡^[18]。精子获能、活化、AR 等生理功能的正常发挥均依赖于少量的 ROS,在机体 ROS 与抗氧化剂水平失衡时即出现氧化应激,精子功能受损,导致脂质过氧化和精子 DNA 损伤,降低精子 DNA 的完整性,继而与不良妊娠结局和不育相关^[19]。

1.2.3.5 精子线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP) 精子 MMP 是指在精子能量代谢过程中,电子经呼吸链传递产生 ATP,同时复合物 I、III 和 IV 将质子从线粒体内膜基质侧泵至内膜外侧所形成的跨膜电位差。在正常的线粒体中,跨膜电位差反映了电子传输和氧化磷酸化的过程,该过程驱动线粒体 ATP 的产生。因此, MMP 是反映精子线粒体功能的关键指标,反映了精子质量与线粒体功能之间的密切关系。MMP 影响精子的活力、获能、AR 和最终受精能力等^[20]。MMP 水平的变化、精子线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变或缺失均可引起精子能量合成障碍,导致男性不育。临床上主要用于弱精子症及不明原因的男性不育症患者的病因分析。

1.2.3.6 精子 DNA 完整性 精子 DNA 完整性也是精子功能评价指标之一^[21]。精子 DNA 是父本遗传物质的载体,其损伤可能发生在精子成熟和运输过程中。虽然 DNA 损伤的精子受精能力不一定受到影响,但精子 DNA 是遗传物质,精子 DNA 损伤可导致男性不育,以及影响胚胎的发育和植入。精子 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index, DFI) 用来表示精子 DNA 损伤程度,检测方法较多,建议采用流式细胞仪进行精子染色质结构分析(sperm chromatin structure assay, SCSA), DFI 正常值以及与辅助生殖结局的关系,各实验室可能有不同的标准,一般认为: DFI \leq 15% 精子 DNA 完整性良好; 15% < DFI < 25% 精子 DNA 完整性中等; DFI \geq 25% 精子 DNA 完整性差。临床主要用于特发性男性不育患者的病因诊断、辅助生殖疗效评估及不良妊娠的原因检查。

1.2.4 精浆微量元素检测 微量元素是精液中重要的生化成分。精浆必需微量元素包括锌、硒、铁、锰、铜等,直接参与机体新陈代谢过程和精子的生物

构成,对精子的产生、成熟、运动、获能及 AR 等一系列生理功能产生影响。如锌为超氧化物歧化酶(SOD)的金属成分之一,也可调控顶体酶活性;硒为谷胱甘肽过氧化物酶和精子线粒体外膜硒蛋白的重要成分;锰为睾丸中多种酶的激活剂^[8]。必需微量元素的缺乏或过量都会对男性生殖生理功能和内分泌调节产生不良影响,导致生殖器官发育不良、性腺功能减退、勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)、精子数量和质量下降等^[22-23]。

有毒微量元素为机体非必需的有害元素,可抑制合成蛋白的酶系统,阻碍正常代谢活动,其在体内积累到一定程度时可产生生殖毒性。如铅可致精子遗传物质改变、抑制睾丸组织细胞色素 P450 酶系统和抗氧化系统,导致精子畸形率升高和精子活力降低^[24];镉可抑制睾丸组织中锌酶等酶系统的活性,还可破坏血-睾屏障,导致睾丸组织损伤,进而影响生殖内分泌功能和精子的生成与活力^[25]。目前多用原子吸收光谱法进行微量元素的检测,对于有铅、镉、汞、铬、锰、镍等重金属元素暴露史的男性不育患者检测精液中的微量元素很有必要。

1.2.5 生殖系统感染相关检测 男性泌尿生殖道感染是导致男性不育的原因之一,精液中白细胞增多与男性泌尿生殖道感染有关,过多的白细胞可增加精液中 ROS 及炎症介质,进而会影响精子质量。白细胞内还含有大量的蛋白酶,在杀灭细菌的同时也可损伤精子,并可造成精子的 DNA 损伤。第 5 版和第 6 版《WHO 人类精液检查与处理实验室手册》均推荐采用“过氧化物酶”染色法检测精液中白细胞浓度^[15, 26],白细胞浓度 $>10^6$ /ml 时定义为白细胞精液症(leukospermia)。值得注意的是,目前国内仍有部分实验室采用计数精液圆细胞来等同于精液白细胞。精液中的脱落细胞多为圆形,包括睾丸的各类生殖细胞、各种上皮细胞等,但这些圆细胞并非白细胞也无法反映生殖道炎症。此外,男性生殖道感染时,中性粒细胞可分泌大量的弹性蛋白酶,检测精液中游离弹性蛋白酶活性,也是评价男性生殖道炎症的指标,可反映出男性生殖系统炎症损伤程度,尤其是可能存在的隐性感染。前列腺炎是男性泌尿生殖道感染的常见原因之一,可能导致精液参数的异常并影响男性生育力^[27],前列腺按摩液检查是临床评估前列腺炎的实验室检测方法之一。

精液病原微生物检查是男性生育力评估的常见项目。精液采集后应尽快送至实验室,采样时间过长可能会增加检出微生物的阳性率^[28]。精液中的病原体浓度 $>10^3$ cfu/ml,认为存在菌精液症(bacte-

riospermia)^[29]。衣原体和支原体是常见的男性生殖道病原微生物,多数感染者并无症状。支原体和衣原体的感染可与精子活力、浓度等多项精液参数相关,经抗生素治疗后精子质量可有所改善^[30]。感染人的衣原体主要为沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*),而支原体科类型较多,解脲脲原体(*U. urealyticum*)及人型支原体(*M. hominis*)与男性不育相关^[31]。此外,有多种细菌可感染男性生殖道,如淋病奈瑟菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等,急性感染对男性生育力影响较大(如淋菌性尿道炎、急性细菌性附睾炎等),但临床上多数感染属于无症状感染。无症状感染对于精液参数的影响,目前争论较多^[30],需结合患者具体情况综合评估。近年来研究发现精液感染人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV),可能导致男性精液多项参数异常^[32]。精液 HPV 感染与男性不育、女性不良妊娠结局相关。对于无症状感染的人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)患者,其精液参数可以在正常范围,但疾病进展期以及一些 HIV 治疗药物的使用可影响精子质量。此外,梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*, TP)和一些病毒的感染,如丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)等,也与男性不育密切相关,这些病原体多数可以通过性途径传播,直接或间接影响精液参数,并影响男性生殖健康^[33-35]。在实施辅助生殖以及精子库冷冻保存精子之前,HBV、HCV、TP、HIV 等检查亦被列为常规检查项目。

1.2.6 免疫学检测 ASA 是男性生育力低下的一种罕见致病因素,通常不作为常规检测^[1, 35]。ASA 包括 IgA、IgG 和 IgM 3 种类型,分布在精子膜表面以及精浆、血浆、宫颈黏液等体液中。当睾丸、附睾发生损伤或感染时,精子可暴露于免疫系统,刺激机体产生 ASA。检测 ASA 的方法有多种^[36],目前我国临床上以酶联免疫吸附分析法(ELISA)为主,而 WHO 推荐使用的免疫珠实验(immunobead test, IBT)和混合抗球蛋白反应实验(mixed antiglobulin reaction, MAR)则使用较少^[8, 45]。由于 ASA 检测的适应证尚不清楚,血清中检测 ASA 的临床意义也无定论^[37],且 ASA 的患病率相对较低,美国生殖医学学会(ASRM)、美国泌尿外科学会(AUA)和欧洲泌尿外科学会(EAU)均未将 ASA 作为男性不育评估的一线检测项目^[2, 35],本共识也不推荐常规进行 ASA 检测;对于有精子凝集及存在上述产生 ASA 风险因素的患者,为明确不育原因,可以考虑进行

ASA 检测^[1]。

1.2.7 生殖内分泌检测

1.2.7.1 睾酮(testosterone, T) T在精子发生和维持中发挥重要的作用。T进入生殖细胞与其核受体结合后启动细胞代谢过程,促使其分化、发育、成熟,生精小管内的高浓度T水平对维持正常的精子发生过程具有重要作用^[38]。大约45%的NOA患者血清总睾酮(total testosterone, tT) < 10.41 nmol/L, 43%的少精子症患者血清tT低于正常阈值^[39]。血清游离睾酮(free testosterone, fT)水平与精液质量,尤其是精子活力也存在相关性^[40]。

1.2.7.2 黄体生成素(luteinising hormone, LH)

2020年美国男科学会建议患者血清tT < 10.41 nmol/L时需进一步评估LH水平^[35]。当睾丸间质细胞功能存在障碍时LH升高,垂体存在功能障碍时LH降低^[41]。

1.2.7.3 卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)

FSH对于精子发生的启动必不可少,是成年男性维持正常生殖细胞数量产生所必需^[42-43]。随着生殖细胞数量的减少FSH升高,因此可将FSH作为生殖细胞数量和质量的间接评估指标^[41]。2020年AUA/ASRM对于性欲低下、ED、少精子症或无精子症、睾丸萎缩或查体发现有内分泌激素异常证据的不育男性应评估FSH和T的水平^[35]。另外,FSH结合睾丸体积对无精子症的病因有一定的预测价值^[44]。

1.2.7.4 雌二醇(estrogen 2, E2) 雌激素可以影响精子发生,但其对成年男性的正常生理作用尚不清楚。雌激素作用的复杂性很大程度上来自于激素通过内分泌调节和其他组织对睾丸的多重间接作用^[45]。外源性雌激素可能通过抑制LH分泌和睾丸内T水平来抑制正常精子发生^[46]。

1.2.7.5 催乳素(prolactin, PRL) PRL可抑制男性的促性腺激素分泌和T合成,在垂体增生、腺瘤或肿瘤中可能升高,进而影响精子的发生^[47]。垂体瘤可能伴随视野改变、头痛或性欲减退、ED等症状^[41]。当这些症状伴随男性不育时,应考虑进行PRL检测。

1.2.7.6 抑制素 B(inhibin B, Inh B) 与抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH) Inh B水平与精液质量及睾丸体积等存在相关性^[48]。目前认为Inh B与FSH对男性生育力评估的准确性相似。AMH是一种支持细胞分泌的二聚体糖蛋白,在男性内生殖器的发育中起重要作用,可一定程度评估生精功能^[49],目前仍处于探索阶段。AMH在胚胎生殖器发育的关键阶段,即妊娠7周的男性性腺中高

表达^[50-51],促进了苗勒管的退化。AMH在男性不育相关疾病中可出现异常^[52]。

1.3 遗传学评估 引起男性不育的病因众多,其中遗传因素及表观遗传因素(包括染色体异常、基因异常、表观遗传学改变等)在男性不育的病因中扮演了重要角色^[53]。有研究指出,除去较为常见的遗传因素引起的不育,如Y染色体微缺失、Klinefelter综合征等,仍有约50%的男性不育病因不明^[54]。近年来,随着新兴的遗传学检测技术(如二代测序)等应用于男性不育病因的探索,越来越多的基因遗传或基因改变导致的男性不育得到诊断^[55]。因此,应用遗传学及表观遗传学检测查找男性不育病因,评估男性生育力及筛选诊断标志物成为未来该领域重要发展方向。

1.3.1 核型分析及Y染色体微缺失检测 核型分析和Y染色体微缺失检测是临床上最常见的遗传学检测手段。其中对不育男性的外周血核型分析可发现较常见的染色体异常如Klinefelter综合征(47, XXY)及其他核型异常(如45, X)。对严重少精子症(浓度 < 5 × 10⁶/ml)及NOA患者,还应进行Y染色体微缺失检测。近年来有研究推荐在传统Y染色体微缺失检测位点基础上进行拓展位点检测^[56]。

1.3.2 基因突变检测 生精过程中有多达2 300个基因参与,其中某个或某些基因异常可导致男性生育力下降,也可能成为病因的诊断靶点^[57]。目前临床应用较为广泛的检测为针对先天性输精管缺如患者的囊性纤维化基因(CFTR)检测^[58],及多囊肾伴不育患者的PKD1、PKD2和GANAB基因^[59]。近年来随着二代测序技术的开展,越来越多新发现的致病基因成为男性不育的诊断靶标^[60],如TEX11突变引起生精阻滞^[61]。对于无精子症的近亲应推荐在睾丸取精术前开展全外显子组测序^[62]。无精子症的相关基因集可提升显微取精手术的获精率^[63]。在NOA患者手术前可进行相关基因高通量测序^[59]。

1.3.3 表观遗传学检测 近年来,男性不育症患者的表观遗传学检测逐步开展^[57]。包括PAX8, NTF3等基因在内的甲基化与男性精液质量下降有关^[63]。DNA甲基化或许较RNA转录和组蛋白修饰更容易成为未来男性不育的诊断靶标^[54]。与基因检测不同的是,表观遗传学检测在男性不育诊断应用中的一个重要发展方向为判断环境因素导致的男性不育^[57]。肥胖、高龄等因素通过影响表观遗传而导致生殖细胞及子代健康不良效应^[64]。目前表观遗传学检测尚未大规模应用于男性不育的临床诊断。

1.4 影像学评估 影像学检查用于男性生育力评估的临床目的,是利用各种影像学技术发现男性生殖系统各器官是否存在导致或可能影响男性生育力的病变^[65]。在男性生殖系统疾病中常用的影像学评估主要包括超声影像学 and 放射性影像学技术。各种检查手段对病变的诊断价值各异,对于不同的病变和时期,优选使用各种影像学检查方法是做出正确诊断的关键。

超声检查是男性生育力评估的首选和必要的临床影像学检查方法,在无精子症病因评估和ED评估方面具有独特的临床价值^[66]。阴囊超声主要检查双侧睾丸、附睾、精索静脉及近端输精管等。经直肠超声(transrectal ultrasound, TRUS)主要针对前列腺、精囊腺、射精管等解剖部位,是显示射精管梗阻和程度的可靠、非侵入性的方法。超声检查可发现影响男性生育力的主要病变包括生殖系统炎症、发育异常、血管病变和肿瘤等,如附睾炎、附睾梗阻、隐睾、睾丸肿瘤、精索静脉曲张、苗勒管囊肿、精囊腺发育不良、射精管囊肿、血精等。

放射性影像学方法有X线、造影、MRI和CT等,可用于男性生殖系统疾病包括生殖系统炎症、先天性疾病和肿瘤等的辅助诊断。MRI对软组织结构具有良好的对比度和分辨能力,是男性生殖系统、附属腺及其导管系统影像学检查的金标准。MRI能清晰显示精道远端区域解剖结构,包括精囊腺的精细结构和信号强度改变,对顽固性血精的病因和定位、射精管梗阻的诊断以及后续治疗选择具有参考价值^[67]。常用的介入放射技术有阴茎海绵体造影、输精管精囊腺造影(目前已很少采用)等。

1.5 病理学评估 目前,男性生育力的病理学评估手段主要为睾丸活检,指通过手术切开或穿刺方法获得部分睾丸组织,制备组织切片及染色后于显微镜下观察睾丸的生精状态。睾丸活检是诊断生精功能的金标准^[68]。常用的睾丸活检方法包括睾丸切开活检术(testicular sperm extraction, TESE)、经皮睾丸穿刺活检术(testicular sperm aspiration, TESA)、睾丸细针精子抽吸术(fine-needle aspiration, FNA)等^[66]。

随着理念更新,单纯以诊断为目的睾丸活检应用越来越少,为患者选择睾丸活检时常需同时考虑其后续治疗方案的选择^[35]。睾丸活检的适应证包括:①OA患者:先天性输精管/精囊腺缺如等无法通过外科手术重建,建议行睾丸活检同时行精子冷冻保存,不推荐单纯以睾丸活检用于诊断;②NOA患者:睾丸多点活检可增加获精率,如条件允许行睾

丸显微取精则获精率更高,同时推荐行精子冷冻保存;③伴有睾丸原位癌高危因素:隐睾病史、先天性睾丸萎缩、超声影像异常等^[2,69]。

睾丸活检的并发症主要包括术中并发症、术后早期和远期并发症^[70]。早期并发症有手术部位的出血、感染和局部疼痛;远期并发症有局部纤维化病变以及睾丸萎缩等。

睾丸的组织病理分型方法有多种^[71-74],均基于以下5种病理分型:①无生精小管,即小管硬化;②生精小管内无生精细胞即唯支持细胞综合征;③生精停滞;④生精低下,各级生精细胞均存在,但精子数量减少;⑤正常精子发生^[69]。但在临床实践中同一个病例睾丸组织中常存在多种病理类型,这些不同的精子形成阶段往往在活检部位中相邻存在,导致不同病理学家对精子发生的分类解读存在较大差异^[69]。

电镜可以评估精子超微结构,提供光镜无法比拟的纳米级别的精子结构的细节状况,目前常用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)和透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)评估^[75]。SEM可以发现光镜无法发现的精子头部和线粒体鞘的超微结构异常,这些异常与精子功能明确相关;TEM可以评估精子中段鞭毛轴丝超微结构,这些异常可以为弱精子症提供辅助病因诊断^[76]。TEM还可以发现精子核周鞘(perinuclear theca, PT)超微结构异常,PT对于受精和激活卵子很关键。由于电镜设备难以普及、方法难以标准化等问题,目前仍缺乏精子电镜下正常和异常形态的国际或国家标准。

1.6 性功能评估 男性性功能包括性欲、阴茎勃起、性交、性高潮和射精等几个方面。性功能障碍根据临床表现可分为:性欲改变、ED和射精功能障碍等。严重的性功能障碍均可导致男性不育^[77],男性不育也可导致性功能障碍发生率升高^[78]。当有生育需求的男性出现性功能障碍时,应通过详细的病史询问、体格检查以及必要的专科检查对其性功能进行评估。

勃起功能障碍(ED)是成年男性的常见病、多发病。当成年男性出现ED、无法完成性生活时,可影响生育。ED可伴随一些其他危险因素,如与心血管疾病、内分泌疾病、代谢综合征、外伤/手术、放化疗、药物等密切相关。除BMI、第二性征、阴茎及阴囊内容物、血压、血脂、血糖等常规检查外,可通过国际勃起功能指数问卷、勃起硬度评分以及心理状况对患者勃起功能进行初步评估,并根据评估结果对ED严重程度进行分级。视听刺激勃起试验和夜间阴茎

勃起试验有助于鉴别心理性和器质性 ED。为进一步明确原因,可行阴茎海绵体注射血管活性药物试验、阴茎彩色多普勒超声检查、阴茎海绵体造影、阴部内动脉造影等检查,可用于诊断或区分动脉性、静脉性 ED。必要时还可选择内分泌激素、神经功能等检查进行评估^[79]。

射精功能障碍包括早泄(premature ejaculation, PE)、射精延迟、射精疼痛、不射精、逆行射精等,其中不射精和逆行射精对男性生育力影响最大。阴道内射精潜伏期是常用的 PE 评价标准,当患者出现严重的 PE 不能完成阴道内射精时可影响生育。评估射精功能时,首先要对性生活时勃起状态、有无性高潮及射精感觉、有无遗精史、既往性生活经验、手术史、泌尿生殖道感染,以及糖尿病史等进行详细询问;此外,可进行性心理评估、内分泌激素水平检查;必要时还可进行尿流动力学以及神经电生理检查(包括阴茎震动感觉阈值、阴茎背神经体感诱发电位、球海绵体反射测定)等^[80]。射精后尿液分析常用于逆行射精的诊断。

性欲障碍包括性欲低下、性厌恶、性欲亢进等。男性出现性欲低下、性厌恶时可严重影响生育。评估性欲时,除详细了解既往性生活史、药物治疗史(如抗抑郁药)和体格检查外,可进行性欲量表、心理健康自评量表评估,必要时可行 T 和 PRL 水平、甲状腺功能、垂体 MRI 等检查^[81]。

2 男性生育力评估的实验室质量控制

男性生育力的准确评估取决于实验室各项检测指标的结果准确性,而保证结果准确可靠的关键措施是质量控制。质量控制是指为满足质量要求所采用的专业技术和活动,涉及实验室和相关部门采取的管理和技术上的各种有效的措施和方法^[13]。具体到男科实验室,应包括:各类规章制度和人员职责的制定;实验室环境设施、布局以及设置应符合临床常规实验室的基本要求;各种检验项目的标准操作程序(standard operating procedure, SOP)文件的正确编写;仪器设备和试剂的正确管理;标本的正确采集、运送、保存及处置;检验方法的建立、确认和校准;常规开展室内质控;积极参加室间质评活动;对失控结果及时采取纠正措施并做好质控记录;各类文档的实时、规范、完整地填写及分析和保存;实验室安全管理制度的制定及落实;技术人员的定期培训和考核等^[82-83]。

任何一个检测项目的质量控制都包括 3 个阶段,即分析前、分析过程和分析后质量控制。分析前

质量控制包括标本的正确留取、验收、唯一条码、录入复核、样本的预处理、样本的受控运送和保存等,对于不合格样本,在拒收的同时应向送检科室说明拒收原因,并建议重新采集标本;分析过程质量控制的关键是建立稳定可靠的检测系统,并实施完善的室内质控和室间质评程序;分析后质量控制的关键是检验结果复核,专人审核,并保证发出的检验报告“完整、准确、及时”。

要做好男科实验室质控,实验室技术人员要有一定的质控基础知识,并掌握一定的质控措施。具体措施包括:严格按照 SOP 文件进行操作;定期对相关仪器设备进行维护、保养和校正;正确储存各种试剂和耗材,并在有效期内使用;每次取样前,样本必须充分混匀,液化不良的精液样本必须处理后再检测;质控品与样本同步检测,避免特殊化对待;没有质控品的检测项目可通过重复检测进行评估,两次测定结果应在 95% 可信区间内;对于免疫学、精子功能等尚无质控品的特殊检测项目,每次实验可设阳性、阴性或空白对照;新配制的试剂或室内质控品,必须用已验证的旧试剂或质控品确认;显微镜分析项目,要随机选择视野,避免边缘效应;细胞学分析项目可定期使用定位玻片或联桥显微镜阅片等^[14]。总之,男科实验室每个检测项目的规范化实施,再结合一定的质控措施,可保证男性生育力的准确评估。

3 男性生育力评估的研究展望

不断开发新的评估方法可以帮助临床医生更好地了解精子的生物学潜能。近年来,基于基因组学、蛋白质组学、转录组学和代谢组学等新技术的发展,与当前常规检测方法相结合,可为揭示男性不育的确切病因、明确男性生育潜能的生物标志物提供新的研究方法。其中,蛋白质生物标志物一直是男性生育力研究的热点,有研究者报道一些精浆蛋白水平可作为识别可育和不育男性的潜在生物标志物^[84-85]。对精液和精子进行蛋白质组学分析,可发现具有重要功能的蛋白质、精子进入卵母细胞过程中的蛋白质相互作用,以及其他与受精过程相关的各种蛋白质表达变化。此外,对生殖细胞进行非编码 RNA 如 microRNA、piRNA、lncRNA 等的测序,将有助于克服因遗传异质性带来的挑战,有可能未来成为一种有价值的男性不育临床诊断工具。随着越来越多的医疗机构转向夫妻双方共同诊治模式,泌尿男科和生殖男科医生应该在男性生育力评估中发挥更加重要的作用。实施更为科学、客观的评估策

略有助于阐明男性生育力的未知特征,最大限度地 均衡增长。
保障育龄夫妇获得健康子代,促进人口长期高质量

附表: 男性生育力评估策略

初始评估项目				
病史	体格检查		精液常规分析	
双方年龄、既往生育、家族史、性生活情况等	第二性征、睾丸、附睾、精索、阴茎、血压、BMI 等		颜色、pH 值、量、液化时间、浓度、活力、形态等	
可选评估项目(根据初始评估情况)				
实验室评估	遗传学评估	影像学评估	病理学评估	性功能评估
精浆生化; 精子功能; 微生物感染; 免疫学因素; 微量元素; 内分泌激素; 血糖、血脂; 甲状腺功能等	染色体核型; Y 染色体微缺失; 基因突变; 表观遗传学	彩超 (首选); CT 或 MRI	睾丸活检 (TESE, TESA, FNA 等); 病理分型 (小管硬化; 唯支持细胞综合征; 生精停滞; 生精低下; 正常精子发生)	勃起功能; 射精功能; 性欲异常

本表归纳阐释初始评估阶段应充分了解不育病史、进行体格检查后开出精液常规分析; 待精液常规分析等检查完成后,再根据精液分析报告单的结果和患者情况综合判断,有针对性的从“可选评估项目”中选择,而不是将“可选评估项目”全部纳入进行评估,这需要临床医师对每一项评估项目的临床意义有深入的了解。

中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组
男性生育力评估中国专家共识编写组成员

顾问:

- 熊承良(武汉华科生殖专科医院)
- 李 铮(上海交通大学医学院附属第一人民医院)
- 商学军(南京大学医学院附属金陵医院/ 东部战区总医院)

组长:

- 潘 峰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

副组长:

- 陆金春(东南大学附属中大医院)
- 尹太郎(武汉大学人民医院)
- 陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序):

- 安 庚(广州医科大学附属第三医院)
- 陈厚仰(江西省妇幼保健院)
- 郭海彬(河南省人民医院)
- 刘贵华(中山大学附属第六医院)
- 杨晓玉(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院)
- 叶 臻(武汉华科生殖专科医院)
- 张 艳(武汉大学人民医院)
- 周 梁(西北妇女儿童医院)

参考文献

[1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e18-e25.

[2] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol*, 2021, 80(5): 603-620.

[3] Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*, 2021, 397(10271): 319-333.

[4] Sharma R, Harlev A, Agarwal A, et al. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 world health organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol*, 2016, 70(4): 635-645.

[5] Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, et al. Semen quality and alcohol intake: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(1): 38-47.

[6] Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: A study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol*, 2015, 182(6): 473-481.

[7] Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30(1): 14-27.

[8] 熊承良, 商学军, 刘继红. 人类精子学. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[9] Ma Y, He X, Qi K, et al. Effects of environmental contaminants on fertility and reproductive health. *J Environ Sci (China)*, 2019, 77: 210-217.

[10] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组无精子症诊疗中国专家共识编写组. 无精子症诊疗中国专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(7): 573-585.

[11] Nargund VH. Effects of psychological stress on male fertility. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(7): 373-382.

[12] Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*, 2018, 16(1): 10-20.

[13] 陆金春. 临床实验室应重视精液检验的规范化. *检验医学*, 2020, 35(11): 1090-1093.

- [14] 陆金春. 生殖医学实验室诊断. 南京: 东南大学出版社, 2020.
- [15] 世界卫生组织. 人类精液检查与处理实验室手册. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [16] 王家雄, 沈丽燕, 刘彩钊, 等. 精子质量参数与体外受精结局的相关性. *临床检验杂志*, 2021, 39(4): 275-277.
- [17] 王瑞, 张卫星, 郑涛, 等. 不育男性精浆酸性磷酸酶和锌与精液参数分析. *中华男科学杂志*, 2006, 12(1): 36-38.
- [18] 谭迎春, 陈子江. 活性氧与男性不育. *中国男科学杂志*, 2006, 20(4): 68-70.
- [19] Aitken RJ, Drevet JR. The importance of oxidative stress in determining the functionality of mammalian spermatozoa: A two-edged sword. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(2): 111.
- [20] Zhang GW, Yang W, Zou P, et al. Mitochondrial functionality modifies human sperm acrosin activity, acrosome reaction capability and chromatin integrity. *Hum Reprod*, 2019, 34(1): 3-11.
- [21] Garrido N, Remohí J, Martínez-Conejero JA, et al. Contribution of sperm molecular features to embryo quality and assisted reproduction success. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17(6): 855-865.
- [22] 朱嘉辉, 刘佩意, 程锦泉. 微量元素硒和相关硒蛋白与男性精子质量的研究进展. *中国男科学杂志*, 2021, 35(1): 67-72.
- [23] 陈进良. 精浆微量元素对精子质量之间的关系研究进展. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(49): 191-193.
- [24] 任军慧, 朱伟杰. 铅离子对雄(男)性生殖系统的毒性影响. *生殖与避孕*, 2005, 28(2): 107-110.
- [25] 苏念军, 朱伟杰, 李菁. 镉对雄(男)性生殖系统的毒性影响. *生殖与避孕*, 2004, 27(2): 103-107.
- [26] WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. sixth edition. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [27] Motrich RD, Salazar FC, Bresler ML, et al. Implications of prostate inflammation on male fertility. *Andrologia*, 2018, 50(11): e13093.
- [28] Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*, 1999, 5(5): 421-432.
- [29] Ruzs A, Pilatz A, Wagenlehner F, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol*, 2012, 30(1): 23-30.
- [30] Farsimadan M, Motamedifar M. Bacterial infection of the male reproductive system causing infertility. *J Reprod Immunol*, 2020, 142: 103183.
- [31] Huang C, Zhu HL, Xu KR, et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*, 2015, 3(5): 809-816.
- [32] 周梁, 潘峰, 陈向锋, 等. 男性生殖道人乳头瘤病毒感染对生育力和胚胎发育的影响及其预防. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(12): 1030-1034.
- [33] Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, et al. Sperm viral infection and male infertility: Focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol*, 2013, 100(1): 20-29.
- [34] Su FH, Chang SN, Sung FC, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of male infertility: A population-based analysis. *Fertil Steril*, 2014, 102(6): 1677-1684.
- [35] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*, 2021, 115(1): 54-61.
- [36] Lu JC, Huang YF, Lu NQ. Antisperm immunity and infertility. *Expert Rev Clin Immunol*, 2008, 4(1): 113-126.
- [37] Gupta S, Sharma R, Agarwal A, et al. Antisperm antibody testing: A comprehensive review of its role in the management of immunological male infertility and results of a global survey of clinical practices. *World J Mens Health*, 2022, 40(3): 380-398.
- [38] Walker WH. Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis. *Steroids*, 2009, 74(7): 602-607.
- [39] Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS. Hormonal evaluation of the infertile male: Has it evolved? *Urol Clin North Am*, 2008, 35(2): 147-155.
- [40] Zhao W, Jing J, Shao Y, et al. Circulating sex hormone levels in relation to male sperm quality. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 101.
- [41] Niederberger CM. Clinical evaluation of the male. An introduction to male reproductive medicine. London: Cambridge University Press, 2011: 29-57.
- [42] Griswold MD. Action of fsh on mammalian sertoli cells. In: Russell LD, Griswold MD, editors. *The Sertoli cell*. Clearwater: Cache River Press, 1993: 493-508.
- [43] Zirkin BR, Awoniyi C, Griswold MD, et al. Is FSH required for adult spermatogenesis? *J Androl*, 1994, 15(4): 273-276.
- [44] Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, et al. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol*, 2002, 167(1): 197-200.
- [45] O'Shaughnessy PJ. Hormonal control of germ cell development and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 29: 55-65.
- [46] Hunt DM, Saksena SK, Chang MC. Effects of estradiol-17 beta on reproduction in adult male rats. *Arch Androl*, 1979, 2: 129-133.
- [47] Sokol RZ. Endocrine evaluation. Infertility in the male. London: Cambridge University Press, 2009: 199-214.
- [48] Grunewald S, Glander HJ, Paasch U, et al. Age-dependent inhibin B concentration in relation to FSH and semen sample qualities: A study in 2448 men. *Reproduction*, 2013, 145(3): 237-244.
- [49] Muttukrishna S, Yusoff H, Naidu M, et al. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis. *Fertil Steril*, 2007, 88(2): 516-518.
- [50] Damiani D, Mascoll MA, Almeida MJ, et al. Persistence of Müllerian remnants in complete androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, 15(9): 1553-1556.
- [51] Josso N, Lamarre I, Picard JY, et al. Anti-Müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev*, 1993(33): 91-99.
- [52] Xu HY, Zhang HX, Xiao Z, et al. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility. *Asian J Androl*, 2019, 21(2): 109-114.
- [53] Gunes S, Esteves SC. Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia*, 2021, 53(1): e13586.

- [54] Krzastek SC, Smith RP, Kovac JR. Future diagnostics in male infertility: Genomics, epigenetics, metabolomics and proteomics. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(Suppl 2): S195-S205.
- [55] Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*, 2021, 28(1): 15-29.
- [56] Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State-of-the-art 2013. *Andrology*, 2014, 2(1): 5-19.
- [57] Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: Current applications and future directions. *Andrology*, 2014, 2(3): 339-350.
- [58] Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, et al. EAU Guidelines on Male Infertility: EAU Guideline Office, 2019.
- [59] 中华医学会男科学分会, 男性生殖相关基因检测专家共识编写组. 男性生殖相关基因检测专家共识. *中华男科学杂志*, 2020, 26(9): 844-851.
- [60] Robay A, Abbasi S, Akil A, et al. A systematic review on the genetics of male infertility in the era of next-generation sequencing. *Arab J Urol*, 2018, 16(1): 53-64.
- [61] Yatsenko AN, Georgiadis AP, Ropke A, et al. X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2097-2107.
- [62] An M, Liu Y, Zhang M, et al. Targeted next-generation sequencing panel screening of 668 Chinese patients with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(8): 1997-2005.
- [63] Rajender S, Avery K, Agarwal A. Epigenetics, spermatogenesis and male infertility. *Mutat Res*, 2011, 727(3): 62-71.
- [64] Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*, 2019, 571((7766)): 489-499.
- [65] 戴红峰, 罗婧, 杨军. 影像学检查在男性不育症中的研究进展. *国际外科学杂志*, 2020, 47(1): 65-70.
- [66] 中华医学会男科学分会, 男性不育诊疗指南编写组. 男性不育诊疗指南. *中华男科学杂志*, 2022, 28(1): 66-76.
- [67] 中华医学会男科学分会, 血精诊断和治疗指南编写组. 血精诊断和治疗指南. *中华男科学杂志*, 2022, 28(1): 77-87.
- [68] Ramanathan S, Dogra V. Current status of percutaneous testicular biopsy for focal lesions. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(11): 3125-3131.
- [69] Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*, 2012, 14(1): 88-93.
- [70] Kilcoyne KR, Mitchell RT. Fertility preservation: Testicular transplantation for fertility preservation: Clinical potential and current challenges. *Reproduction*, 2019, 158(5): F1-F14.
- [71] Johnsen SG. Testicular biopsy score count — a method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones*, 1970, 1(1): 2-25.
- [72] Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1: 107.
- [73] Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, et al. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: The presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod*, 1997, 12(11): 2422-2428.
- [74] Nistal M, Paniagua R. Testicular biopsy. Contemporary interpretation. *Urol Clin North Am*, 1999, 26(3): 555-593.
- [75] 朱伟杰. 人类精子超微形态学图谱. 北京: 科学出版社, 2021.
- [76] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组. 弱精子症诊疗中国专家共识编写组. 弱精子症诊疗中国专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(7): 593-599.
- [77] Capogrosso P, Jensen CFS, Rastrelli G, et al. Male sexual dysfunctions in the infertile couple recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *Sex Med*, 2021, 9(3): 100377.
- [78] Liu Y, Wang Y, Pu Z, et al. Sexual dysfunction in infertile men: A systematic review and meta-analysis. *Sex Med*, 2022, 10(4): 100528.
- [79] 熊承良, 刘继红, 商学军, 等. 男性不育的诊断与治疗. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2021.
- [80] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol*, 2021, 80(5): 603-620.
- [81] 白文俊, 史长春, 刘贵中, 等. 现代男科学临床聚焦. 第2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2022.
- [82] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02 2012 医学实验室质量和能力认可准则: ISO15189: 2012, IDT. 2018. 12. 28 [2020-07-20].
- [83] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL032010 能力验证提供者认可准则: ISO/IEC 17043: 2010, IDT. 2010. 12. 31 [2020-07-20].
- [84] Drabovich AP, Saraon P, Jarvi K, et al. Seminal plasma as a diagnostic fluid for male reproductive system disorders. *Nat Rev Urol*, 2014, 11(5): 278-288.
- [85] Kwon WS, Rahman MS, Lee JS, et al. Discovery of predictive biomarkers for litter size in boar spermatozoa. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(5): 1230-1240.

(收稿日期: 2022-06-20; 接受日期: 2022-07-30)

(本文编辑: 陈 赟)