

FSH 和睾丸体积对 373 例无精子症患者病因诊断的临床研究^{*}

邓志华, 罗开玲[△], 邓李文, 丘 映, 黄 茜, 邹 彦
(南宁市第二人民医院生殖中心, 南宁 530031)

[摘要] **目的** 探讨血清卵泡刺激素(FSH)水平和睾丸体积在无精子症患者病因学诊断中的临床价值。**方法** 回顾性分析 373 例无精子症患者的临床资料, 根据其 FSH 检测水平将患者分为 A、B、C 3 组, A 组 FSH 正常、B 组 FSH 轻度升高、C 组 FSH 重度升高。分别统计分析各组患者睾丸体积和取精成功率。**结果** A、B、C 3 组患者睾丸取精成功率分别为 70.81%、22.22%、0; 3 组患者的平均睾丸体积分别为 (11.39±5.06)、(8.79±4.18)、(6.96±4.12)mL, 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对无精子症患者, FSH 水平和睾丸体积有助于综合判断睾丸的生精功能状态, 并可对无精子症类型进行鉴别。

[关键词] 无精子症; 卵泡刺激素; 睾丸体积; 精子获得率

[中图分类号] R698.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)05-0633-02

Clinical study on etiology diagnosis of FSH and testicular volume in 373 patients with azoospermia^{*}

DENG Zhihua, LUO Kailing[△], DENG Liwen, QIU Ying, HUANG Qian, ZOU Yan

(Reproductive Center, Nanning Municipal Second People's Hospital, Nanning, Guangxi 530031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of serum follicle stimulating hormone(FSH) and testicular volume in the etiology diagnosis of azoospermia. **Methods** The clinical data of 373 patients with azoospermia were analyzed retrospectively. The patients were divided into the group A, B and C according to their FSH detected level. The FSH level was normal in the group A, slightly increase in the group B and severe increase in the group C. The testicular volume and the sperm retrieval success rate of each group were analyzed statistically. **Results** The testicular sperm retrieval success rates in the group A, B and C were 70.81%, 22.22% and 0 respectively; the average testicular volumes in the three groups were (11.39±5.06), (8.79±4.18), (6.96±4.12)mL respectively, the differences among the three groups were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** In the patients with azoospermia, the FSH level and testicular volume help to judge the testicular spermatogenic functional status and identify the type of azoospermia.

[Key words] azoospermia; follicle stimulating hormone; testicular volume; sperm retrieval rate

无精子症是男性不育中最严重的一种类型。临床上按生殖道是否存在梗阻、睾丸生精功能是否存在, 将无精子症常分为梗阻性无精子症(obstructive azoospermia, OA)、非 OA(non-OA, NOA)两类。尽管能通过详细询问病史, 查体并结合相关辅助检查后的综合分析, 可初步判断无精子症的类型, 但对二者的准确鉴别诊断仍存在许多困难。如何通过现有的检查手段正确评估这类患者的生精功能, 恰当的选择患者的下一步处理措施, 避免不必要的睾丸活检, 值得深入的临床研究和分析。为此, 本研究对 373 例无精子症患者的卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平、睾丸平均体积大小与取精成功率进行了分组比较, 以期提出依据 FSH 水平和睾丸体积预测判断睾丸生精功能状态和进一步诊治的新策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 8 月至 2014 年 3 月就诊于本院生殖中心男科门诊的 373 例无精子症患者的临床资料, 年龄 23~55 岁, 平均 32.80 岁。纳入标准: (1) 经 3 次精液检查均未找到精子; (2) 排除存在生殖道感染史如附睾炎, 前列腺炎, 精囊炎, 病毒性睾丸炎等; (3) 排除生殖系统外手术史; (4) 排除特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(IHH)及克氏综合征(KS); (5) 精液体积和 pH 值正常; (6) 3 个月内未接受过激素治疗; (7) 接受了睾丸穿刺活检, 获得了病理结果。

1.2 方法

1.2.1 精液常规检测方法 患者禁性生活 2~7 d, 手淫法取精于干燥无菌广口取精杯内, 取精前交代注意事项, 确保精液

标本获取的完整性和准确性, 待标本完全液化后根据 WHO 第五版《人类精液检查与处理实验室手册》提供的方法和标准进行检查。离心沉渣后精液在 200 个高倍视野中寻找精子, 若同一患者每次检查间隔 1 周以上连续 3 份标本均未找到精子, 诊断为“无精子症”。

1.2.2 血清 FSH 检测 患者检测前 3 个月未服用过激素类药物, 检测前 24 h 禁性生活, 检测当天上午 8:00~10:00 抽取空腹外周血, 分离血清后应用美国雅培全自动化学发光仪测定血清 FSH 水平。检测试剂盒和标准品由雅培提供, 严格按照说明书操作。正常参考值为 1.37~13.58 mIU/mL, FSH 下降: 低于正常参考值下限; FSH 轻度升高: 高于正常参考值上限 2 倍及以内; FSH 重度升高: 高于正常参考值上限 2 倍以上。根据其 FSH 检测水平将 373 例患者分为 A($n=185$)、B($n=108$)、C($n=80$) 3 组, A 组 FSH 正常、B 组 FSH 轻度升高、C 组 FSH 重度升高。

1.2.3 睾丸体积测量 患者采取仰卧位, 将阴囊皮肤贴睾丸展平, 避开附睾展现睾丸轮廓。比对相应的 Prader 睾丸测量模型, 确定每侧睾丸体积^[1]。如果两个睾丸大小有差异者, 取两个的平均大小。另外, 将 A 组患者按照睾丸平均体积大小分为 A1(≥ 12 mL)、A2(< 12 mL)组。

1.2.4 睾丸穿刺活检 对精液分析确定为无精子症患者, 行睾丸精子吸取术(testicular sperm extration, TESE)。取平卧位, 常规外生殖器消毒, 1%利多卡因在腹股沟外环进行精索浸润麻醉和局部穿刺区域麻醉, 按 BALLESCÁ 等^[2]方法进行

^{*} 基金项目: 南宁市科技局科技攻关与新产品试剂资助项目(ZC200811C)。 作者简介: 邓志华(1977—), 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事生殖医学实验室和男科方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: luokailing910720@126.com。

TESE,在睾丸上极的中部或者外侧穿刺至睾丸深部,获取 300~500 mg 的生精小管组织,体视镜下用弯曲成 90° 的 1 mL 注射器针头,轻柔地将获取的睾丸组织进行剥离,划破并挤压曲细精管,200 倍镜下观察是否存在精子。和(或)局麻后切开阴囊皮肤暴露睾丸,于睾丸白膜作一约 5 mm 切口,取出约一粒米大小的组织于 5.5% 戊二醛中固定送病检。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者睾丸体积比较 A、B、C 组患者平均睾丸体积分别为 (11.39 ± 5.06) 、 (8.79 ± 4.18) 、 (6.96 ± 4.12) mL。与 A 组患者比较,B、C 组睾丸体积均有明显缩小($P < 0.01$);与 B 组患者比较,C 组患者睾丸体积明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 各组患者睾丸穿刺活检的精子阳性率比较 A、B、C 组患者活检的精子阳性率分别为 70.81% (131/185),22.22% (24/108),0。与 A 组患者比较,B、C 组患者其精子阳性率均明显降低($P < 0.01$);与 B 组患者比较,C 组患者精子阳性率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 A1、A2 组患者取精阳性率比较 A1、A2 组患者取精阳性率分别为 90.38% (94/104)、45.68% (37/81)。与 A1 组比较,A2 组患者取精阳性率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

不孕不育夫妇中,约 50% 的患者系男性不育导致,其中男性不育患者中有 10%~20% 为无精子症患者^[3-4]。在无精子症患者中,约 40% 为 OA。NOA 是由于各种原因引起的睾丸生精功能障碍导致的无精子症,通过常规方法很难找到精子^[5]。

下丘脑-垂体-性腺轴调控人类精子的生成,下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin-release hormone, GnRH)作用于腺垂体,使其合成并分泌性腺激素 FSH 和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。FSH 主要是通过作用于睾丸曲细精管的支持细胞,与其特异性受体即 FSH 受体结合后,激活 G 蛋白耦联机制而对睾丸的功能进行调节^[6-8]。睾丸体积的绝大部分是由曲细精管构成,曲细精管含有生精细胞,支持细胞和管周细胞。支持细胞是生精上皮的支持结构,对精子发生发挥重要作用,并可决定睾丸的最终体积和成人的精子生成数量,而生精细胞又可以调控支持细胞的功能,因而,睾丸体积,FSH 水平与睾丸的生精功能关系密切。唐文豪等^[9]报道,NOA 患者睾丸活检获得精子的可能性与睾丸体积呈正相关,与 FSH 呈负相关。TSUJIMURA 等^[10]的研究也表明睾丸体积在一定程度上提示睾丸取精的成功率,睾丸体积越小,睾丸内取出精子的可能性降低。CHRISTMAN 等^[11]对 140 例无精子症患者中的 78 例患者进行睾丸活检,并根据所测得的精液量、精浆果糖、FSH、睾酮、雌二醇等进行多因素分析,发现只有 FSH 可用于预测 NOA。

本文回顾性分析了在本中心经过详细了解不育病史、性激素水平测定、体格检查、染色体核型分析、Y 染色体微缺失,以及抑制素 B 检测、睾丸穿刺活检等检查确诊为无精子症的 373 例患者的 FSH 水平和睾丸体积大小情况,结果发现从不同 FSH 水平患者的睾丸体积分析,显示 FSH 正常的 A 组患者,其睾丸平均体积为 (11.39 ± 5.06) mL,略低于正常人群睾丸均值,而 FSH 轻度升高的 B 组睾丸平均体积为 (8.79 ± 4.18)

mL,FSH 重度升高的 C 组睾丸平均体积为 (6.96 ± 4.12) mL,显示 FSH 水平同睾丸体积呈明显反向改变。而且 A 组患者睾丸活检的精子阳性率达 70.81%,其中 A1 组取精阳性率可高达 90.38%,明显高于 A2 组取精阳性率 45.68%。表明 FSH 正常的患者,大部分为 OA 患者,针对该类患者可积极进行输精管附睾探查和输精管附睾显微吻合手术,如果术中探查附睾头部仍未见精子,可考虑术中在进行必要的睾丸穿刺活检。而 FSH 轻度升高的 B 组患者,其睾丸活检的精子阳性率仅为 22.22%,表明大多数该类患者为睾丸生精功能障碍所致,对该类患者则不应首先考虑手术输精管附睾探查,而应积极进行睾丸活检后,再确定下一步处理方案。对于 FSH 重度升高的患者,尤其是睾丸体积越小的患者,鉴于该类患者睾丸活检的精子阳性率为 0,进行常规的睾丸活检意义并不大,而应根据患者的下一步治疗意愿和本单位的技术条件,推荐进行显微取精冻存备用。

睾丸组织的病理学评价被认为是评价无精子症患者睾丸精子发生状态的金指标,但睾丸活检术属于有创性检查,临床上也在不断探索损害轻微的检查方法,来反映无精子症患者睾丸的精子发生状态^[12]。由于通过睾丸局部活检结果预测整个睾丸生精状态存在明显局限性,它将受到睾丸损伤程度、睾丸内残留精子的分布等因素的影响。部分患者的睾丸内虽然存在局灶性精子,但由于睾丸活检部位选取的局限,使其结果提示未见精子^[13]。因此,针对无精子症患者,进行活检前的深入评估显得更为重要。结合本研究结果,在对无精子症患者病史、症状、体征和相关检查综合分析的基础上,重点考虑 FSH 和睾丸体积两个因素有助于为患者的下一步诊治提供更好的决策。

参考文献

- [1] ROWE P J, COMHAIRE F H, HARGREAVE T B, et al. 世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M]. 李铮,译. 北京:人民卫生出版社,2007:15.
- [2] BALLESCÁ J L, BALASCH J, CALAFELL J M, et al. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia[J]. Hum Reprod, 2000, 15(8): 1734-1738.
- [3] VOGT P H, EDELMANN A, KIRSCH S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11[J]. Hum Mol Genet, 1996, 5(7): 933-943.
- [4] 王一飞. 人类生殖生物学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:1-5.
- [5] 方秀梅. 血清抑制素 B 对非阻塞性无精子症睾丸精子抽取成功预测价值的系统评价[J]. 中国医药导报, 2015, 12(10): 90-93, 102.
- [6] SIMONIIMONI M, GROMOLLROMOLL J, NIESCHLAGI-ESCHLAG E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology, the follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular, biology, physiology, and pathophysiology[J]. Endocr Rev, 1997, 18(6): 739-773.
- [7] JI T H, GROSSMANN M, JI I. G protein-coupled receptors. I. Diversity of receptor-ligand interactions[J]. J Biol Chem, 1998, 273(28): 17299-17302.
- [8] BABU P S, KRISHNAMURTHY H, CHEDRESE P J, et al. Activation of extracellular-regulated (下转第 637 页)

喉癌组织中的表达情况,发现 PD-1、PD-L1 在喉癌中的表达情况与喉癌的临床分期与组织分化程度密切相关。Ⅲ、Ⅳ期喉癌组织 PD-1、PD-L1 的阳性表达率明显高于 I、Ⅱ期($P<0.05$),由此可以考虑随着肿瘤临床分期增高 PD-1、PD-L1 的阳性表达率也明显增高,这与文献报道基本相符^[4,15]。高、中、低分化喉癌组织 PD-1、PD-L1 的阳性表达率有逐渐降低的趋势,且三者间比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明肿瘤的分化程度与 PD-1、PD-L1 的表达密切相关。

综上所述,PD-1 与 PD-L1 可能在喉癌的发生、发展过程中发挥重要作用,两种蛋白表达与喉癌的临床分期及分化程度密切相关。有关 PD-1/PD-L1 分子通路在喉癌中的作用有待进一步研究。

参考文献

[1] YANG W, SONG Y, LU Y L, et al. Increased expression of programmed death(PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia[J]. Immunology, 2013, 139(4): 513-522.

[2] RUSAK M, ELJASZEWICZ A, BOLKUN L, et al. Prognostic significance of PD-1 expression on peripheral blood CD4⁺ T cells in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(7/8): 553-559.

[3] ZHANG L, DU H, XIAO T W, et al. Prognostic value of PD-1 and TIM-3 on CD3⁺ T cells from diffuse large B-cell lymphoma[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 75(10): 83-87.

[4] TAMURA T, OHIRA M, TANAKA H, et al. Programmed death-1 ligand-1 (PDL1) expression is associated with the prognosis of patients with stage II/Ⅲ gastric cancer[J]. Anti-cancer Res, 2015, 35(10): 5369-5376.

[5] ANAGNOSTOU V K, BRAHMER J R. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(5): 976-984.

[6] TAUBE J M, KLEIN A, BRAHMER J R, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(19): 5064-5074.

[7] ACHLEITNER A, CLARK M E, BIENZLE D. T-regula-

tory cells infected with feline immunodeficiency virus up-regulate programmed death-1 (PD-1) [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2011, 143(3/4): 307-313.

[8] MUENST S, SOYSAL S D, GAO F, et al. The presence of programmed death 1(PD-1)-positive tumor-infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(3): 667-676.

[9] SHIN S J, JEON Y K, CHO Y M, et al. The association between PD-L1 expression and the clinical outcomes to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncologist, 2015, 20(11): 1253-1260.

[10] MALASPINA T S, GASPAROTO T H, COSTA M R, et al. Enhanced programmed death 1(PD-1) and PD-1 ligand (PD-L1) expression in patients with actinic cheilitis and oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60(7): 965-974.

[11] BAYRAM S, AKKIZ H, ÜLGER Y, et al. Lack of an association of programmed cell death-1 PD1. 3 polymorphism with risk of hepatocellular carcinoma susceptibility in Turkish population: a case-control study [J]. Gene, 2012, 511(2): 308-313.

[12] CHEN L, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9): 3384-3391.

[13] KIM M Y, KOH J, KIM S, et al. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drivers [J]. Lung Cancer, 2015, 88(1): 24-33.

[14] MUENST S, SCHAEERLI A R, GAO F, et al. Expression of programmed death ligand 1(PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 146(1): 15-24.

[15] QING Y, LI Q, REN T, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer[J]. Drug Des Dev Ther, 2015, 9(9): 901-909.

(收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-09-26)

(上接第 634 页)

kinase pathways in ovarian granulosa cells by the novel growth factor type 1 follicle-stimulating hormone receptor. Role in hormone signaling and cell proliferation[J]. J Biol Chem, 2000, 275(36): 27615-27626.

[9] 唐文豪,姜辉,马潞林,等. 非梗阻性无精子症患者睾丸体积、生殖激素水平与睾丸穿刺取精结果的相关性研究[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(1): 48-51.

[10] TSUJIMURA A, MATSUMIYA K, YASUSHI M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia[J]. J Urol, 2004, 172(5 Pt 1): 1944-1947.

[11] CHRISTMAN M S, GUDEMAN S R, NORK J J, et al. Operating characteristics of follicle-stimulating hormone in azoospermic men[J]. Fertil Steril, 2014, 101(5): 1261-1265.

[12] 邓永键,经芳艳,周娜,等. 结合血清卵泡刺激素、抑制素 B、染色体核型和 Y 染色体 AZF 基因微缺失与睾丸穿刺取精术成功率的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(10): 1469-1474.

[13] 张贤生,高晶晶,杨佳佳,等. 睾丸组织 Johnsen 评分对非梗阻性无精子症患者取精成功率的预测[J]. 中国男科学杂志, 2013, 27(1): 23-26.

(收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-09-02)