

分类号\_\_\_\_\_

UDC\_\_\_\_\_

编号\_\_\_\_\_

中南大學

CENTRAL SOUTH UNIVERSITY

# 硕士学位论文

论文题目 不孕症患者病因调查分析

学科专业 生殖工程学

研究生姓名 钟群

指导教师 肖红梅 副教授

中南大学

二〇〇七年五月

分类号 UDC\_\_\_\_\_

# 硕士学位论文

## 不孕症患者病因调查分析

### A survey and analysis on the etiology of infertility

作者姓名： 钟 群

学 科 专 业： 生殖工程学

学院（系、所）： 生殖与干细胞工程研究所

指 导 教 师： 肖 红 梅 副教授

论文答辩日期 2007.6.3 答辩委员会主席 卢光荣

中 南 大 学  
2007 年 4 月

## 原创性声明

本人声明，所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了论文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得中南大学或其他单位的学位或证书而使用过的材料。与我共同工作的同志对本研究所作的贡献均已在在论文中作了明确的说明。

作者签名： 钟群 日期： 2007 年 6 月 3 日

## 关于学位论文使用授权说明

本人了解中南大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留学位论文，允许学位论文被查阅和借阅；学校可以公布学位论文的全部或部分内容，可以采用复印、缩印或其它手段保存学位论文；学校可根据国家或湖南省有关部门规定送交学位论文。

作者签名： 钟群 导师签名： 王成 日期： 2007 年 6 月 3 日

## 摘 要

据世界卫生组织估计, 全球约有近 6000-8000 万人罹患不孕症, 约占育龄人口的 10%-15%。美国 1995 年统计, 15%育龄妇女接受不孕诊治。导致不孕症的原因很多, 除主要疾病以外, 不孕症的发生与人们年龄、体重(超重、肥胖或重度营养不良)、职业、生活环境、不良生活习惯(吸烟或嗜酒)、宗教、民俗及社会、经济、文化、卫生发展水平等因素密切相关。开展不孕症患者病因分类调查以及相关因素的分析, 了解中国人不孕症常见病因构成状况, 对更好的预防与治疗不孕症有非常积极的作用。

**目的:** 初步了解不孕症患者的年龄分布、性别构成、病因构成, 为不孕症的预防和治疗提供科学依据。

**方法:** 以回顾性调查列表整群抽样收集 2006 年 5 月至 10 月在中信湘雅生殖与遗传专科医院门诊初次就诊的 4234 对不孕不育夫妇, 采集双方年龄、不孕年限、性生活史、生育史、月经史、既往感染史、手术史, 并结合不孕症相关特殊检查。全部资料录入 Excel 数据表, 采用 SPSS13.0 统计软件和 Excel 软件系统进行分类统计。分析采用 t 检验 (student t-test)及  $X^2$  检验, 以  $p<0.05$  认为差异有统计学意义。

**结果:** (1) 年龄分布: 男性患者年龄为  $32.1\pm4.9$  岁; 女性患者年龄为  $29.6\pm4.5$  岁。男、女双方的年龄频数分布均呈正态分布。男性、女性患者分别以 25~45 岁组和 20~40 岁组人数最多, 分别占总数的 94.6%和 97.3%。其中 92.4%男性患者<40 岁。女性患者中 $\geq 35$

岁者为 13.9%，2.6%在 40 岁以上；（2）性别构成：4234 对病例中，经初步诊断单纯女性因素导致不孕的有 2149 对（占 50.8%）、单纯男性因素有 1018 对（占 24.0%）、男、女双方因素有 994 对（占 23.5%）、原因不明的有 73 对（占 1.7%）；且原发性不孕与继发性不孕在性别分布上具有统计学差异( $p<0.01$ )；（3）不孕相关主要病因所占比重依次为：输卵管和盆腔疾病 41.4%、男性因素（包括无精，少、弱、死、畸精症及性功能障碍）36.4%、排卵异常 12.2%，其它罕见疾病及原因不明占 10%；（4）女性不孕主要病因构成及顺位：输卵管、盆腔疾病位居首位，占 65.1%，其次为排卵异常占 19.2%，子宫内膜异位症/腺肌症占 7.2%，其他病因（包括子宫畸形、内膜因素、免疫异常等）占 4.7%及原因不明等 3.8%。其中输卵管和盆腔疾病患者以继发性不孕者居多(57.2%)，排卵异常患者则以原发性不孕居多(70.6%)。（5）男性不育主要病因构成及顺位：无精症 1364 例（67.8%），其次为少、弱、畸精症 575 例（28.6%）、射精障碍 53 例（2.6%）、死精症 20 例（1.0%）。

女性不孕的主要原因是输卵管和盆腔疾病，应以预防为主。普及生殖健康知识，降低性传播性疾病的发生率和婚前流产率，相信会减少女性输卵管、盆腔疾病引起的继发不孕发生率。男性不育以精子发生障碍为主，应以针对精子的发生机制研究为重点，为未来的治疗、预防寻找有效途经。

**关键词：**不孕症，病因调查，构成比

## A survey and analysis on the etiology of infertility

### ABSTRACT

**Introduction** According to the WHO, there exist nearly 60 – 80 million patients with infertility worldwide, consisting of 10-20% of population at reproductive-age. In the USA, 15% of women at reproductive-age (around 9.3 million) received the treatment for infertility in 1995. Besides major diseases, a variety of factors play roles in the etiology of infertility, such as age, occupation, obesity, overweight, living condition, unhealthy living habits, religion, folk-custom, and the developments of society economy, culture, sanitation. It was necessary to carry out surveys on its etiology and correlation factors. and accurate understandings of the prevalence of infertility among Chinese population are needed to provide scientific rationale for the prevention and treatment of infertility.

**Objective** This study is to investigate and preliminary evaluate the distributions of sex, age, etiology and the risk factors among patients with infertility, and expect to give a scientific basis to reduce the incidence of infertility and improve the clinical management.

**Methods** (1) Retrospective data were collected by questionnaires between May and October of 2006 in the Reproductive and Genetic Hospital of Citic-Xiang Ya. Questionnaires were delivered to a total of

4,234 couples with infertility at their first visit to the hospital. Information collected included their ages, the duration of infertility, sexual life, pregnancy and parturition history, menstrual cycle, infection history, surgery history, and infertility-specific examinations as well. All the data were input into Excel files. SPSS 13.0 and Excel software were used for all analyses. Student t-test and chi-square tests were performed. The significance level was set at 0.05.

**Result** (1)Age distribution: The age (mean $\pm$ SD) was 32.1 $\pm$ 4.9 and 29.6 $\pm$ 4.5 years old for males and females, respectively. Age was normally distributed for both males and females, most cases were in 25-45 years old of males (94.6%) and 20-40 years old of females (97.3%). 92.4% of males were < 40 years old, whereas 13.9% of females were  $\geq$ 35 years old, only 2.6% of females were  $\geq$ 40 years old; (2) Sex distribution: A preliminary diagnosis showed that, among 4,234 couples with infertility, 2,149 (50.8%) was related to the wife, 1,018 (24.0%) related to the husband, 994 (23.5%) related to both the husband and wife, and this left 73 (1.7%) for unknown reasons. There was a statistically significant difference in the sex distribution between primary and secondary infertilities ( $p<0.05$ ); (3) Rank of causes related to infertility: tubal defect and pelvic disease (41.4%), male factors including azoospermia, oligospermia、asthenospermia、teratospermia, necrospermia and ejaculation dysfunction(36.4%), ovulatory dysfunction (12.2%), and other

rare or unexplained factors (10%); (4) Rank of major causes related to female infertility: Among female patients with infertility, tubal defect and pelvic disease were the most common risk factors (2,284, 65.1%), the rest of factors were ranked as: ovulatory dysfunction (673, 19.2%), endometriosis or adenomyosis (254, 7.2%), rare diseases (165, 4.7%), and unexplained reasons (134, 3.8%). tubal defect and pelvic disease and ovulatory dysfunction accounted for the majority of female infertility, as high as 84.3%. There were more secondary infertilities among patients with tubal defect and pelvic disease (57.2%), while more primary infertilities among patients with ovulatory dysfunction (70.6%); (5) Rank of major causes related to male infertility: Among 2,012 male patients with infertility, there were 1,364 (67.8%) azoospermia, 575 (28.6%) oligospermia 、 asthenospermia 、 teratospermia, 53(2.6%) ejaculation dysfunction, and 20(1.0%) necrospermia.

Tubal defect and pelvic disease was the most important reason for female infertility, which emphasizes the prevention in this group. Popularizing the information of reproductive health, reducing the incidence of sexually transmitted disease and abortion were believed to decrease the incidence of infertility resulted from tubal defect and pelvic disease. The most important reason for male infertility was spermatogenic failure, which indicates the importance of further studies on mechanisms of spermatogeny, and for a efficient measures for the prevention and



treatment of infertility.

**KEY WORD** infertility, survey on etiology, constitutinal proportion

目 录

中文摘要 ..... I

Abstract.....III

缩略词表 .....VIII

论文正文

    1 前言 ..... 1

    2 资料与方法 ..... 3

    3 结果 ..... 5

    4 讨论 ..... 8

    5 结论 ..... 15

正文参考文献 ..... 16

综述 1 ..... 20

综述 1 参考文献 ..... 27

综述 2 ..... 32

综述 2 参考文献 ..... 38

致谢 ..... 42

在学期间发表论文及获奖情况 ..... 43

英文缩写词表

缩	写	英文名称	中文名称
WHO		world health organization	世界卫生组织
STD		Sexually transmittte disease	性传播疾病
PCOS		polycystic ovary syndrome	多囊卵巢综合症
ASRM		American Society for Reproductive Medicine	美国生殖医学学会
EMs		endometriosis	子宫内膜异位症
PRL		prolactin	泌乳素
FSH		Folliclestimulating hormone	卵泡刺激素
LH		luteinizing hormone	黄体生成素
E <sub>2</sub>		estradiol	雌二醇
BUS		tape B ultrasonic	B 超
POF		premature ovarian failure	卵巢早衰
TRH		thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素释放激素
HSG		hysterosalpingography	子宫输卵管造影
AZF		azoospermic factor	无精子因子
CS		chromosome	染色体
IVF-ET		in vitro fertilization-embryo transfer	体外受精-胚胎移植
ICSI		intraplasmic injection of single sperm	单精子胞浆注射
PID		pelvic inflammatory disease	盆腔炎
MRI		magnetic resonance imaging	磁共振成像
CT		computerized tomograph	计算机体层扫描
CT		chlamydia trachoma	沙眼衣原体
UU		unreapiasm urealyticum	解脲支原体
PCT		postcoital test	性交后试验
ART		assistant reproductive technology	辅助生殖技术

## 前 言

不孕症 (infertility) 指男、女双方同居两年以上, 有正常性生活且均未采取避孕措施, 未能受孕<sup>[1]</sup>。根据 1995 年世界卫生组织(WHO)估计, 全球约有近 6000-8000 万人罹患不孕症, 约占育龄人口的 10%-15%。1995 年美国家庭人口调查统计, 曾接受不孕诊治的育龄妇女人数, 从 1982 年的 660 万 (约占 12%) 增加至 930 万 (约占 15%)<sup>[2]</sup>。生育年龄的推迟、工作紧张及不良生活方式与不孕症的患病率增高有关。随着婚前性行为及未婚人群的人流手术增加, 我国不孕症的发生也呈上升趋势。引起不孕的常见原因包括: 输卵管和盆腔疾病、排卵功能异常、男性因素等。国外一些研究机构对主要病因的分布进行了调查, 1992 年 Mill 等<sup>[3]</sup>报道在不孕妇女中输卵管和盆腔疾病发病率为 30-50%, 排卵功能异常约占 15%。1991 年 Thonneau 等报道<sup>[4]</sup>, 男性因素引起的不育约占全部不孕夫妇的 20%-40%。2003 年英国的 Hrish 报道<sup>[5]</sup>, 在不孕的夫妇中有一半是因为男方的精子质量异常、性功能障碍所致。我国对于不孕症的患病率调查报道较少。国家计生委 1988 年对 2% 的已婚妇女抽样调查, 总的不孕率为 6.89%, 西部山区高于东部经济发达地区。WHO 曾于 1989 年指导中国在大连地区进行不孕症流行病学调查统计得出总的原发不孕率为 3.01%, 城市略高于农村。1985 年-1990 年河北省对男性不育进行了抽样调查, 结果显示当地育龄夫妇的不孕率为 11.47%, 其中男性不育患者占不孕症的 33.15%。而对不孕症的年龄和性别分布、病因构成的研究报道均极有限。

本研究对 2006 年 5 月至 2006 年 10 月期间 4234 对在中信湘雅生殖与遗传专科医院就诊的 4234 对不孕症夫妇相关不孕因素及病因进行调查和分析, 旨在了解不孕症相关因素及病因构成状况, 对制定不孕症的预防与治疗策略提供参考。

不孕症患者病因调查分析

1. 资料与方法:

1.1. 研究对象:

2006 年 5 月-10 月间在中信湘雅生殖与遗传专科医院门诊初次就诊的不孕症夫妇 4234 对，不孕症的诊断按照男、女双方同居两年以上，有正常性生活且均未采取避孕措施，未能受孕<sup>[1]</sup>。已完善不孕查因的基本检查，并保存原始记录。

1.2 病例收集内容:

以回顾性调查列表对每份病例有关的资料进行记录，分别收集患者双方年龄、不孕年限、性生活史、孕产史、月经史、既往感染史、手术史，并结合不孕症相关特殊检查：生殖内分泌检查、妇科超声检查（腔内超声）、子宫输卵管通液/造影(HSG)、宫腔镜、腹腔镜、男科学体查、精液常规分析、精子特殊染色和精子功能检查、性交后试验（PCT），染色体核型分析、附睾穿刺、Y 染色体的 AZF（azoospermic factor）基因位点缺失检测等。全部资料录入 Excel 数据表。

1.3 诊断标准:

1.3.1 输卵管和盆腔疾病（炎症/粘连）诊断

根据病史、子宫输卵管通液/造影（HSG）、宫腔镜、腹腔镜检查结果，并结合既往宫外孕史及盆腔手术评价。

1.3.2 排卵异常的诊断则参照 WHO 分类系统

表 1 排卵异常的 WHO 分类系统

分类	诊断	描述
I	下丘脑-垂体衰竭	闭经妇女，没有生成内源性雌激素的迹象；PRL 水平不高；FSH 低水平（低促性腺激素性性腺功能减退），及未见下丘脑-垂体区域有占位性病变。
II	下丘脑-垂体功能障碍	各种月经周期失调妇女（如，黄体功能不足，周期无排卵，无排卵性 PCOS，及闭经）有内源性雌激素生成的迹象，及泌乳素和 FSH 水平正常。
III	卵巢衰竭	闭经妇女无卵巢生长的迹象，伴 FSH 水平升高，但 PRL 水平不升高。
IV	先天性或获得性生殖道疾病	反复雌激素给药治疗没有撤退性出血的闭经妇女。
V	下丘脑垂体区域有占位性病	各种月经周期紊乱妇女（例如，黄体功能不足，周期无排

- 变的高泌乳素血症不育妇女 卵，或闭经），伴 PRL 水平升高和下丘脑垂体区域占位性病变的证据。
- VI 未见下丘脑垂体区域有占位 除没有占位性病变的证据外，与第 V 类相同。  
性病变的高泌乳素血症不育  
妇女
- VII 泌乳素水平不升高且有下丘 内源性雌激素水平低，而 PRL 和 FSH 水平正常或降低。  
脑-垂体区域占位性病变证据  
的闭经妇女

### 1.3.3 多囊卵巢综合征(PCOS) 诊断

参照美国生殖医学学会（ASRM）2003 年鹿特丹工作组修正的诊断标准。

- ①稀发排卵和/或无排卵；
- ②高雄激素症的生化指标及/或临床表现；
- ③BUS 多囊卵巢；

以上三项中至少符合两项，并排除其他病因即可诊断 PCOS。

### 1.3.4 卵巢早衰 (POF) 诊断

- ①40 岁以前出现至少 4 个月以上继发闭经伴围绝经期症状
- ②两次或以上血清 FSH>40U/L（两次检查间隔 1 月以上）， $E_2 < 73.2 \text{ pmol/L}$  [6,7]。

### 1.3.5 子宫内膜异位症 (EMs)、子宫腺肌症诊断<sup>[8]</sup>

内异症的诊断主要依据：

- ①典型的临床症状及体征：痛经、性交痛、月经失调、慢性盆腔痛、不孕。
- ②辅助检查：影像学检查(B 超、CT、MRI)；CA<sub>125</sub>；腹腔镜

子宫腺肌症 (adenomyosis) 的诊断主要依据临床诊断（经量增多、经期延长逐渐加剧的进行性痛经，子宫均匀性增大或局限性结节隆起），再结合影像学检查（B 超、MRT 等）。

### 1.3.6 高泌乳素血症 (hyperprolactinemia) 的主要诊断依据<sup>[9]</sup>

- ①临床表现：月经紊乱（月经稀发或闭经）及不孕，溢乳，生殖器萎缩( $E_2$  水平低)。垂体瘤引起者可有肥胖、多毛、皮脂溢出、肢端肥大等。肿瘤增大后可伴有头痛、眼花、呕吐、视野缺损及动眼神经麻痹等。
- ②实验室检查：血黄体生成激素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 水平持续增高，血清泌乳素 (PRL) 升高 $\geq 25 \text{ ng/ml}$  可确诊

[注：如有异常须重复检查 2 次以上才能诊断，一般认为<100ng/ml 多为功能性，≥100mg/ml 应行蝶鞍 CT 或 MRI 及眼底检查注意排除 PRL（微）腺瘤。]

1.3.7 精液分析正常值与异常均参照 WHO 标准<sup>[10-12]</sup>

表 2 WHO 精液分析正常值标准

①体积：1.5~5.0ml;	⑥活动精子百分数：>50%;
②PH：>7.2;	⑦向前游动度：>2（范围 0~4）;
③黏滞性：<3（范围 0~4）;	⑧正常形态精子：>50%正常;
④精子浓度：>2000 万/ml;	⑨圆形细胞：<500 万/ml;
⑤精子总数：>4000 万/ml;	⑩精子黏稠度：<2（范围 0~3）

少精症(oligospermia)指精子密度≤2000 万/ml，精子密度≤500/ml 为严重少精症；精子活力以活动精子所占百分数表示，弱精症指向前运动的精子（A 类和 B 类）少于 50%或 A 类运动的精子少于 25%；畸精症指头部表态正常的精子少于 30%；显微镜检查未发现精子为无精症，为明确诊断，精液应高速离心（3000g，15 分钟），高倍镜（400×）检查沉渣物<sup>[12]</sup>。

(注：精液收集前患者禁欲 2-3 天，标本应在收集后 1 小内检查，且精液分析须重复检查 2 次以上才能诊断)

1.4 数据处理及统计学分析

SPSS13.0 统计软件和 Excel 软件系统进行分类统计。采用 X<sup>2</sup> 检验,以 p<0.05 认为差异有统计学意义。所有数据均进行正态性检验和方差齐性检验。

2 结果：

2.1 年龄分布特点：

4234 对不孕夫妇中，男方年龄为 20-58 岁，平均  $32.1\pm4.9$  岁；女方年龄为 19-48 岁，平均  $29.6\pm4.5$  岁。男、女双方的年龄频数分布均呈正态分布。男性、女性患者分别以 25~45 岁组和 20~40 岁组人数最多，分别占总数的 94.6%和 97.3%。其中 92.4%男性患者<40 岁。女性患者中≥35 岁者为 13.9%，2.6%在 40 岁以上，附表 3、图 1。

表 3 男、女患者年龄分布构成比

年龄段（岁）								
性别		<20	20～	25～	30～	35～	40～	≥45
男方	构成比(%)	0	3.9	26.8	41.9	19.8	6.1	1.5
女方	构成比(%)	0.1	12	40.8	33.4	11.3	2.4	0.2

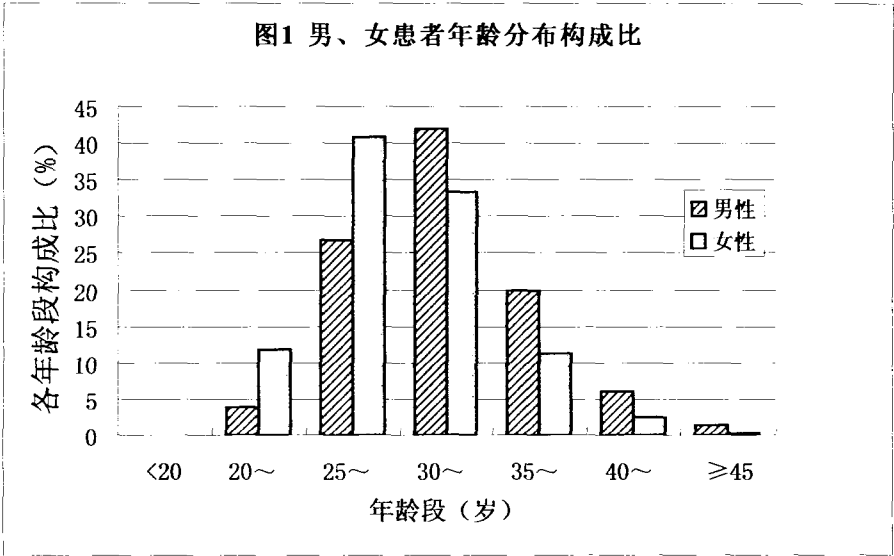


图 1 男、女患者年龄分布构成比



2.2 性别分布

单纯因女性因素导致不育的有 2149 对(50.8%)，单纯男性因素的 1018 对 (24.0%)，男、女双方因素的 994 对(23.5%)，原因不明的 73 对(1.7%)，表 4、图 2。

表 4 不孕原因性别构成

性别构成	病例数 (%)		合计	
	原发性不孕 对(%)	继发性不孕 对(%)	总病例数	总构成比(%)
单纯女性因素*	859 (40.0%)	1290 (60.0%)	2149	50.8
单纯男性因素**	882 (86.6%)	136 (13.4%)	1018	24.0
男、女双方因素***	776 (78.1%)	218 (21.9%)	994	23.5
原因不明	36 (49.3%)	37 (50.7%)	73	1.7
合计	2553 (60.3%)	1681 (39.7%)	4234	100

采用  $\chi^2$  检验，原发性与继发性不孕性别构成比比较， $p<0.01$ ；\*与\*\*和\*\*\*的原发性与继发性不孕构成比比较，均  $p<0.01$

2.3 既往生育情况

总计 4234 对不孕夫妇中，原发不孕 2553 对，占 60.3%，继发不孕 1681 对，占 39.7%。原发性与继发性不孕的总体性别构成上具有统计学差异( $p<0.01$ )，原发性不孕以男性因素居多，继发性不孕以女性因素居多。单纯女方因素不孕的 2149 对中以继发不孕(60.03%)占多数；单纯男性因素不育的 1018 对中则以原发不孕(86.6%)占大多数；由男、女双方因素导致的不孕也以原发不孕（78.1%）占大多数。女性因素与男性因素和双方因素的原发、继发不孕比例比较均有显著差异( $p<0.01$ )。见表 4。

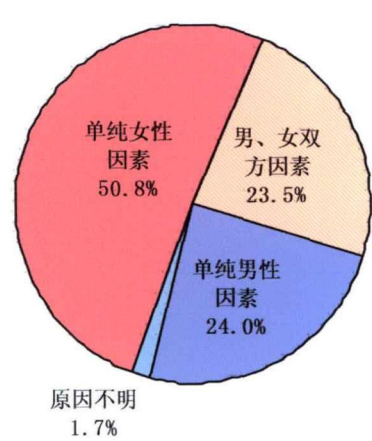


图 2 不孕原因性别构成

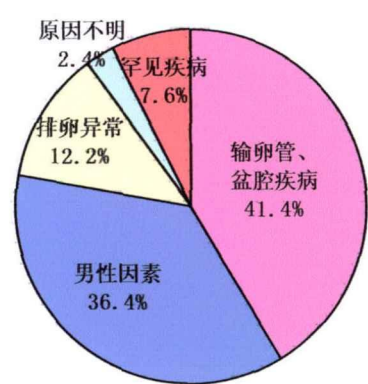


图 3 不孕症病因构成

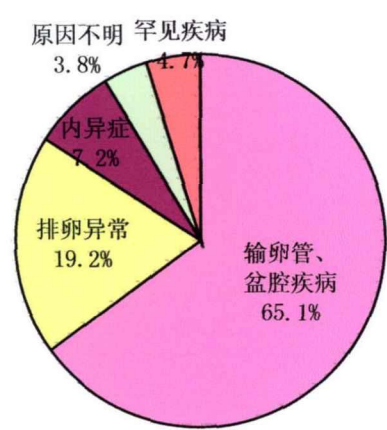


图 4 女性不孕病因构成

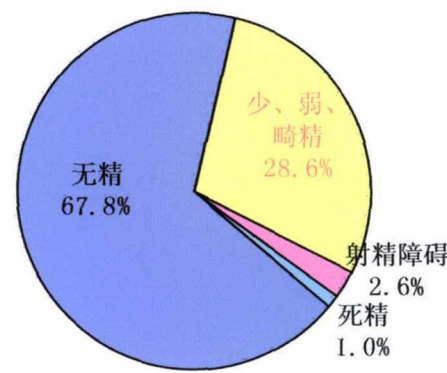


图 5 男性不育病因构成

2.4 不孕病因构成：

与不孕症相关的主要病因调查结果为：输卵管和盆腔疾病 41.4%、男性因素（包括无精，少、弱、死、畸精症及性功能障碍）36.4%、排卵异常 12.2%。附图 3。

3143 对夫妇存在女性不孕病因(包括双方原因不孕者), 构成及顺位见表 5、表 6, 图 4。女性不孕因素中以输卵管、盆腔疾病和排卵异常占大多数, 达女性因素的 84.3%。输卵管和盆腔疾病患者中以继发性不孕(占 57.2%)居多, 排卵异常患者则以原发性不孕(占 70.6%)居多。其它罕见疾病及原因不明患者均以原发性不孕（占 77.9%）居多。

2012 对夫妇存在男性不育病因(包括双方原因不孕者), 构成及顺位见表 7, 男性不育因素中以无精子和少、弱、畸精子症为主, 达男性因素的 96.4%。其

次就是性功能障碍。主要病因的原发性与继发性不育的比例有统计学差异( $p<0.01$ ), 各类疾病均以原发性不育患者占多数。表 7、图 5。

表 5 女性不孕原因构成比及顺位

女性不孕病因	病例数		合计	
	原发性不孕	继发性不孕	病例数	构成比(%)
1 输卵管和盆腔疾病	977	1307	2284	65.1*
2 排卵异常	475	198	673	19.2*
3 内异症/腺肌症	131	123	254	7.2*
4 罕见疾病	117	48	165	4.7*
5 原因不明	116	18	134	3.8*
合计	1635*	1508*	3143*	100

注：由于部分患者存在≥2 种因素所致的不孕，\*并非简单的累积相加数，而是经过换算后的合计数

表 6 女性不孕病因详细构成及顺位

女性病因	病例数		合计	
	原发	继发	病例数	构成比** (%)
1 输卵管和盆腔疾病（炎症/粘连）	977	1307	2284	65.1
2 排卵异常	475	198	673	19.2
I 类 下丘脑-垂体衰竭	0	0	0	0
II 类 下丘脑-垂体功能障碍（PCOS）	290	145	435	12.4
单纯 PCOS	188	62	250	7.1
PCOS 合并盆腔解剖结构/功能异常*	102 *	83 *	185*	5.3 *
III 类 卵巢衰竭	33	18	51	1.5
IV 类 先天性/获得性生殖道疾病	0	0	0	0
V 类 有下丘脑垂体区域占位性病变的高泌乳素血症	5	2	7	0.2
VI 类 无下丘脑垂体区域占位性病变的高泌乳素血症	148	32	180	5.1
VII 类 泌乳素水平不升高且有下丘脑-垂体区域占位性病变	0	0	0	0
3 内异症/腺肌症	131	123	254	7.2
单纯内异症/腺肌症	51	21	72	2.0
内异症/腺肌症合并输卵管、盆腔疾病或排卵异常*	80*	102*	182*	5.2 *
4 罕见疾病（如：子宫畸形、内膜因素、免疫异常等）	117	48	165	4.7
5 原因不明	116	18	134	3.8
合计**	1635	1508	3143	100

\* 表示多因素导致的不孕，\*\*并非简单的累积相加数，而是经过换算后的合计数表

表 7 男性不育原因构成比及顺位

男性不育病因	病例数		合计	
	原发性不育*	继发性不育**	病例数	构成比 (%)
1 无精症	1184	180	1364	67.8
2 少、弱、畸精症	416	159	575	28.6
3 阳萎、射精障碍	41	12	53	2.6
4 死精症	17	3	20	1.0
合计	1658	354	2012	100

采用  $\chi^2$  检验，主要病因的原发性与继发性不育的比例有统计学差异( $p<0.01$ )

2.5 女性不孕患者月经史：

月经正常是是生殖健康的基础，内分泌异常、月经周期紊乱、月经量过少甚至闭经均易造成不孕。3143 例女性不孕患者中月经周期正常（规则）的有 2281 例（占 72.6%），月经周期异常（稀发/闭经）的有 862 例（占 27.4%）。862 例月经周期异常的患者中，已明确病因可导致月经周期的异常有 497 例，其中以 PCOS 患者居多，有 416 例，其它依次为内分泌异常（如：高泌乳素血症、垂体瘤、甲亢、糖尿病等）48 例、卵巢早衰者 33 例。我们发现月经周期正常患者与周期异常患者的原发、继发性不孕构成比较均有显著差异( $p<0.01$ )。在月经周期正常患者中，继发性不孕患者的比例（占 52.5%）高于原发性不孕；而在月经异常的患者中，各类疾病均以原发性不孕患者占多数，见表 8、表 9。

表 8 月经周期正常/异常病例统计

	病例数		合计	
	原发 例 (%)	继发 例 (%)	病例数	构成比 (%)
月经周期正常(规则)*	1083 (47.5%)	1198 (52.5%)	2281	72.6
月经周期异常（稀发/闭经）**	552 (64.0%)	310 (36.0%)	862	27.4
合计	1635 (52.0%)	1508 (48.0%)	3143	100

采用  $\chi^2$  检验，\*与\*\*原发性、继发性不孕构成比较， $p<0.01$

表 9 月经周期异常病例统计

病因	病例数		合计	
	原发 例 (%)	继发 例 (%)	病例数	构成比 (%)
PCOS	277 (66.6%)	139 (33.4%)	416	48.3
内分泌异常	31 (64.6%)	17 (35.4%)	48	5.6
卵巢早衰	25 (75.8%)	8 (24.2%)	33	3.8
其它及原因不明	219 (60%)	146 (40%)	365	42.3
合计	552 (64.0%)	310 (36.0%)	862	100

采用  $\chi^2$  检验，各类病因原发性与继发性不孕构成比较， $p<0.01$

3143 例女性不孕患者中有痛经史的 690 例（占总数的 22.0%），其中原发不孕 402 例（占 58.3%），继发不孕 288 例（占 41.7%）。690 例痛经患者中有 90 例为子宫内膜异位症/腺肌症，其中原发不孕 48 例（占 53.3%），继发不孕 42 例（占 46.7%），见表 10。

表 10 痛经患者病例统计

病因	病例数				合计	
	原发	例（%）	继发	例（%）	病例数（例）	构成比（%）
内异症/腺肌症	48	（53.3%）	42	（46.7%）	90	13.0
其它	354	（59.0%）	246	（41.0%）	600	87.0
合计	402	（58.3%）	288	（41.7%）	690	100

2.6 男性不育特殊检查结果

2.6.1 附睾穿刺结果

所调查的 1364 例无精症睾丸大小发育正常的患者中，有 329 例接受了附睾穿刺。107 例（32.5%）显示有正常精子生成， 222 例（67.5%）结果为不同程度的生精功能障碍，见表 11。

表 11 附睾穿刺病例统计

病因	附睾穿刺（例）			合计
	(-)	(+)	未做	病例数（例）
无精症	222	107	1035	1364
少、弱、畸精症	7	10	558	575
射精障碍	0	0	53	53
死精症	1	0	19	20
合计	230	117	1665	2012

(-) 表示附睾穿刺未发现正常的活动精子，(+) 表示发现有正常的活动精子

正常男性睾丸是实质性腺体，体积为 15-21ml<sup>[13]</sup>。小而软的睾丸提示睾丸发育不良。1035 例未做附睾穿刺的无精症患者中，33.6%患者因双侧睾丸发育不良（302 例）、隐睾症 46 例；明确存在输精管缺如/梗阻 42 例（拒绝穿刺）占 4.1%，还有 62.3%其它原因患者(645 例)不愿行附睾穿刺。

2.6.2 染色体检测结果

77 例男性不育患者接受染色体核型分析发现异常，其中 37 例（48.1%）为 Klinefelter 综合征（含 4 例 Kallmann 综合征），40 例(51.9%)为其它染色体结构异常。

2.6.3 AZF 基因位点检测结果

97 例（无精症者 37 例，严重少弱精症者 58 例）接受 AZF 基因位点检测，其中 11 例 Y 染色体长臂 AZF 区域存在不同程度的微小缺失，阳性率达 11.3%，见表 12。

表 12 AZF 基因位点检测病例统计

病因	AZF 基因位点检测结果		合计
	有微缺失 例（%）	未见异常 例（%）	病例数（例）
无精症	5（13.5）	34（91.9）	37
少、弱、畸精症	6（10.3）	52（89.7）	58
合计 例（%）	11（11.3）	86（88.7）	97

2.6.4 男性不育患者既往感染情况

1364 例无精症患者中有 79 例合并睾丸炎/附睾炎病史（占 5.8%），75 例少、弱、畸精症患者中合并睾丸炎/附睾炎病史有 20 例(占 3.5%)。所统计的 99 例睾丸炎/附睾炎患者中，其中腮腺炎性睾丸炎/附睾炎共占 37.3%，患附睾结核的 6.1%，其它原因导致的慢性睾丸炎/附睾炎占 56%。见表 13。

表 13 睾丸炎、附睾炎病例统计

病因	病例数(例)		合计	
	原发	继发	病例数	构成比（%）
1. 无精症	60	19	79	79.8
腮腺炎性睾丸炎、附睾炎	24	9	33	33.3
附睾结核	5	1	6	6.1
其它原因的慢性睾丸炎、附睾炎	31	9	40	40.4
2. 少、弱、畸精症	13	7	20	20.2
腮腺炎性睾丸炎、附睾炎	3	1	4	4.0
其它原因的慢性睾丸炎、附睾炎	10	6	16	16.2
合计	73	16	99	100

### 3 讨论

#### 3.1 年龄对生育的影响

年龄是独立影响生育的重要因素,随着年龄增长而生育力逐渐下降的结论已被研究证实<sup>[14]</sup>。男性随着年龄增长表现为睾酮分泌减少,生精功能减退,正常精子数量减少、精子质量降低。男性生殖器官也出现衰退、老化<sup>[15]</sup>。尽管男性生育力随年龄增长而下降,但仍保留有生育能力<sup>[16]</sup>,不过40岁以上夫妇所生子女出生缺陷发生率增加<sup>[17]</sup>。

根据胚胎学研究发现,妊娠16-20周的女胎,卵巢内生成约700万个卵原细胞,达到一生的高峰。随后卵细胞数量将进入不可逆的减少过程<sup>[18]</sup>,青春期后降至30万个,一生中约排出400-500个成熟卵子,其他绝大多数卵细胞在发育早期即凋亡。卵细胞的不断消耗直至耗竭,也就是卵巢功能减退、排卵功能消失直至绝经。女性生育力从35岁以后开始快速下降,表现为卵泡丢失加速,卵母细胞纺锤体形成障碍导致染色体分离不平衡、胚胎发育异常而流产率增加<sup>[17,19-21]</sup>。

本资料中92.45%男性患者<40岁,86.1%女性患者<35岁,即大多数仍处于正常生育时期。与婚育年龄相对西方普遍要早,通过各种途径对不孕症的认识不断提高,一旦不孕寻求治疗的愿望比较迫切而及时就诊有关。但也有7.6%的男性>40岁,特别是13.9%的女性患者已≥35岁,进入生育力下降阶段,对这部分患者应采取更积极的助孕治疗。因为即使采用先进的辅助生殖技术,如体外受精(in vitro fertilization, IVF)、单精子卵胞浆注射(intracytoplasmic injection of single sperm, ICSI)技术等,其成功率亦会随着年龄的增长而下降,尤其是40岁以上的女性,IVF/ICSI治疗效果较年轻妇女要降低50%以上<sup>[17,22,23]</sup>。

#### 3.2 不孕病因总构成

不孕不育的病因构成随不孕时间长短和就诊次数等因素影响。一般而言,年轻的妇女排卵功能异常率明显高于年长妇女,两者的输卵管、盆腔腹膜病变发生率差异不大。在年长的不孕不育症夫妇中,以男性因素和原因不明较为多见<sup>[3]</sup>。随着就诊次数的增加,不孕病因中排卵功能异常的患者比例逐渐减少,而严重的输卵管、盆腔腹膜病变和男性因素的患者比例增加<sup>[17]</sup>。本资料统计结果显示,原发性不孕(占60.3%)相对较多。导致不孕的主要原因排序依次为女性输卵管、盆腔疾病(炎症/粘连),男方精子异常(包括无精,少、弱、死、畸精症)和女性排卵异常等,与其他报道基本一致<sup>[17]</sup>。原因不明性不孕或难以解释的不孕(unexplained infertility)是指通过标准而系统的不孕症检查而未发现异常的不孕,发生率也因诊断标准不同而异<sup>[24]</sup>。本资料统计的原因不明性不孕的构成比重较国外80年代末的不孕症流行病学调查结果的10%左右比例明显减少,分析其

原因可能与诊断手段和标准不同有关。

3.3 女性不孕的病因分析

本资料统计发现不论对于原发性还是继发性不孕的妇女，输卵管和盆腔疾病仍是育龄妇女不孕的最主要病因。积极普及生殖健康知识教育，降低性传播性疾病的发生率和婚前流产率，对减少女性输卵管、盆腔疾病引起的不孕可能会起到有效的预防作用。女性输卵管和盆腔疾病因素导致不孕的比例在总病因中所占比重达 41.4%，较国外 80 年代末的不孕症流行病学调查结果的 35%左右比例增高<sup>[17]</sup>。分析其原因可能与近年来人们性观念的改变，初次性生活年龄提前，计划外妊娠人群增加、不当的流产手术以及性传播性疾病(STD)增加等因素有关。腹腔镜诊断（pelvic inflammatory disease, PID）研究发现，继发性输卵管性不孕发生率增加与 PID 发作次数和严重程度相关<sup>[25-27]</sup>。盆腔感染后，异位妊娠的发生率增加 6-7 倍，虽然有些患有输卵管炎和盆腔粘连患者并无感染史，但可能存在隐匿性或沉默性（silent）感染，这种隐匿性或沉默性感染仍是不孕的重要原因<sup>[28,29]</sup>。近年来随着 STD 发病数逐渐增多，CT 和 UU 感染呈上升趋势。由于 CT、UU 是妇女下生殖道感染常见的微生物，其临床症状隐匿，易造成蔓延，形成 PID。

在本研究中排卵障碍占女性不孕症病因第二位。在 673 例排卵异常患者中，PCOS 占 64.6%(435/673)，高泌乳素血症占 27.8%(187/673)。PCOS 是一组复杂的症候群，其症状从少女青春期发动开始，持续到绝经前后，几乎覆盖妇女的一生，由于它的内分泌功能紊乱、胰岛素抵抗、肥胖及由此引起的糖代谢、脂代谢异常，导致该病患者远期代谢合并症的发生风险增加，尤应引起医务人员和病人的高度重视，尽早干预，以降低或延迟远期并发症的发生。

3.4 男性不育的病因分析

男性因素不育 86.6%为原发性不孕，无精子症和少、弱、畸精子症是主要原因。其中除少数病人与感染、内分泌疾病等原因有关外，还有约 10%左右的无精或严重少弱精症与已知的染色体数量、结构异常及已知的相关基因缺失（如生精相关基因 AZF 等）有关，仍有近 90%患者生精功能障碍发生机理是不清楚的，针对病因的治疗和预防也就无从开展。因此应以针对精子的发生机理研究为重点，同时应积极开展遗传学方面的相关检测和研究以进一步明确病因和发病机制，只有突破它才能为未来的治疗、预防寻找有效途径。

Sharlip 等<sup>[30]</sup>研究发现男性不育患者染色体异常的发病率约为 7%，并且与精子浓度呈负相关，少精症男性染色体异常率较低（5%），精液质量正常男性发病率更低（≤1%）。男性不育患者最常见的染色体异常是 Klinefelter 综合征，约



占男性不育患者染色体异常的  $2/3$ <sup>[31]</sup>, 其它为染色体结构异常(染色体易位、倒转)<sup>[32]</sup>。我们所收集的 77 例染色体异常患者中有 37 例(占 48.1%)被诊断为 Klinefelter 综合征(含 4 例 Kallmann 综合征), 有 40 例(占 51.9%)为其它染色体结构异常。可能与染色体的筛查未列入常规检查项目, 所收集的样本针对性强有关。

无精症或严重少精症不育男性中, 约 7%~18%存在 Y 染色体微小缺失, 可通过标准的染色体核形分析, 或先进的遗传学技术鉴别<sup>[33-35]</sup>。通过 Y 染色体微小缺失的诊断和分析为进行辅助生育治疗的不孕夫妇提供遗传咨询并对精子质量筛选及预后进行判断。研究发现, 很多存在 AZFc 片段缺失的男性仅为严重少精症<sup>[36]</sup>。与之相反, 存在 AZFa、AZFb 区域微小缺失的男性预后不良<sup>[37,38]</sup>。近来还发现, AZFd 区域微小缺失与正常精子生成相关。Y 染色体微小缺失的男性可将上述遗传缺陷通过辅助生殖助孕而传递给子代<sup>[39-41]</sup>。因此对于所有非梗阻性无精症或严重少精症( $\leq 500$  万/ml)患者进行 IVF、ICSI 等辅助生殖技术前, 有必要进行 Y 染色体生精相关基因 AZF 微小缺失的检测<sup>[30]</sup>, 结合植入前诊断技术, 阻止该遗传缺陷的传替。

无精症可分为梗阻性(有正常精子生成)和非梗阻性(精子生成减少或无精子生成)。附睾穿刺是男性生殖病理研究的重要检测手段, 对无精症睾丸生精功能的评估具有重要意义, 是男性不育临床诊断与分类、病因分析和预后判断的重要手段。此外, 感染性因素(如: 腮腺炎性睾丸炎/附睾炎)或性腺毒素(如: 热损伤、吸烟、放射线、重金属、有机溶剂和杀虫剂等环境毒素也可引起睾丸损伤, 导致生精功能障碍。

总之, 不孕症的高发病率, 影响了相当多生育年龄夫妇的生活。除了躯体疾病外, 一部分患者还承受着极大的精神压力, 严重影响到生活质量。除了上述讨论的年龄、疾病、感染等病理生理因素外, 紧张的工作压力、环境污染、不良的生活习惯, 如吸烟、酗酒等都将降低生育力。一部分不孕症夫妇, 往往是多种因素综合作用而影响生育力造成不孕。因此, 建立高技术高质量的生殖保健服务中心, 加强生殖健康的宣教和服务, 必要时给予医疗和行为干预, 避免危险因素的累加, 降低患病率。

## 结 论

不孕症的病因中,男、女患者均有较高的发病率;总体性别构成以女方因素居多;女性不孕症患者发病多因素倾向较明显,且女性不孕的主要原因是输卵管和盆腔疾病,应以预防为主;男性不育的主要原因以精子发生障碍为主,应以针对精子的发生机理研究为重点;感染性因素在女性不孕和男性不育的发病中起到重要作用,应加强卫生宣教、并积极预防治疗生殖道感染性疾病。

## 参 考 文 献

- [1] 乐杰主编, 妇产科学,第 6 版,北京: 人民卫生出版社, 2003, 381.
- [2] Stephen EH,Chandra A, Use of infertility services in the United States 1995,Fam Plann Perspect,2000,32(3):132-137.
- [3] Miller JH, Weinberg RK, Canio NL, et al. The pattern of infertility diagnosis in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol 1999,181:952.
- [4] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French region (1988-1989). Hum Reprod, 1991,6:811.
- [5] Hirsh A, Male subfertility. BMJ, 2003,20(7416): 669-672.
- [6] Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, et al. Premature ovarian failure: etiology and prospects, Gynecol Endocrinol, 2000Aug, 14:292 302
- [7] Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure
- [8] 乐杰主编, 妇产科学,第 6 版,北京: 人民卫生出版社, 2003, 357-358, 362.
- [9] 乐杰主编, 妇产科学,第 6 版,北京: 人民卫生出版社, 2003, 353.
- [10] World Health Organization, Laboratory Manual foe the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction 2nd, Cambridge University Press.1987.
- [11] World Health Organization, Laboratory Manual foe the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, Cambridge University Press.1992.
- [12] World Health Organization, Laboratory Manual foe the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction 4nd, Cambridge University Press.1999.
- [13] Honing SC, Lipshultz LI, Jarow J, Significant medical. pathology uncovered by a comprehensive male infertility, evaluation, Fertil Steril,1994,62:1028.
- [14] Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. Science, 1986,233:1389.
- [15] Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the aging male. Urol Cl No Am, 1994,21:549.
- [16] Gallardo E, Simon C, Levy M, et al. Effect of age on sperm fertility potential; oocyte donation as a model. Fertil Steril1996, 66:260
- [17] Leon S, Robert H.G, Nathan G.K. et al. (李继俊, 赵兴波, 杨树君等译). 临床

- 妇科内分泌学与不孕。山东：山东科学技术出版社，2003，753-759.
- [18] Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, et al. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86:3421.
- [19] Gougeon A, Echiochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles; increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*,1994,50:653.
- [20] Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod*, 1996,11:2217.
- [21] Kuliev A, Cieslak J, Verlinsky Y. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res*. 2005; 111(3-4):193.
- [22] Keltz MD, Skorupski JC, Bradley K, et al. Predictors of embryo fragmentation and outcome after fragment removal in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2006;86(2):321.
- [23] Hourvitz A, lerner-Geva L, Elizur SE, et al. Role of embryo quality in predicting early pregnancy loss following assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online*. 2006 Oct; 13(4):504-9.
- [24] Crosignani PG, Gollins J, Cooke ID, et al. Recommendations of the ESHRE workshop on 'unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9,1992, *Hum Reprod*, 1993,8:997
- [25] Westrom L, Joesoef R, Reynods G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility, *sex Trans Dis*.1992,19:185.
- [26] Westrom L, Joesoef R, Reynods G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility.A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 contral women with normal laparoscopic result, *sex Transm Dis*.1992,19:185.
- [27] Westrom LV, Sexually transmitted diseases and infertility , *Sex Transm Dis*.1994,21:S32.
- [28] Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease, *Gynecol*, 2002,100:456.
- [29] Taylor-Robinson D, Mycoplasma genitalium-an up-date, *Int J STD AIDS*, 2002, 13:145.

- [30] Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*, 2002, 77:873.
- [31] De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod*, 1991, 6:245.
- [32] Ruker GB, Mielnik A, King P, et al. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with no obstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol*, 1998, 160:2068.
- [33] Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertility men. *New Engl J Med*, 1997, 336:534~539.
- [34] Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, et al. Severe oligozoospermia resulting from azoospermia factor gene on Y chromosome. *[J]. Lancet*, 1996, 347:1290~1293.
- [35] Nakahori Y, Kuroki Y, Komaki R, et al. The Y chromosome region essential for spermatogenesis. *[J]. Hum Res*, 1996, 46:20~23.
- [36] Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 1997, 12:503.
- [37] Kamp C, Hullen K, Fernandes S, et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7:987.
- [38] Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod*, 1998, 13:2812.
- [39] Silber SJ, Repping S. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod update*, 2002, 8:217.
- [40] Cram DS, Ma K, Bhasin S, et al. Y chromosome analysis of infertile man and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. *Fertil Steril*, 2000, 74:909.
- [41] Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod*, 1999, 14:2689.

## 综述一

### 不孕不育症病因的研究概况

**【摘要】**不孕不育症是困扰育龄夫妇常见的生殖问题,研究表明近年来罹患不孕不育症的人数呈逐年增长趋势,不仅危害着人类的身心健康,也影响着家庭幸福与社会稳定。本文就不孕不育症的患病率、主要病因及影响患病相关因素的研究概况作一综述,以期对不孕不育症的防治提供科学的指导依据。

**【关键词】**不孕不育症, 患病率, 病因, 影响因素

当今医疗服务水平不断提高,不孕不育症的发病却呈逐年增长趋势。不孕不育它不仅困扰育龄夫妇的重要问题,也是影响家庭稳定与幸福的重要因素之一,同时还是衡量国家和地区经济、文化、生活、医疗服务、生殖健康水平的重要指标。目前,我国不孕不育症的诊断按照男、女双方同居两年以上,有正常性生活且均未采取避孕措施,未能受孕<sup>[1]</sup>。

#### 1. 不孕不育症的患病率研究现状:

由于不能真正确定不孕不育的发病时间,不孕不育症的发病率常常很难精确计算,因此对不孕不育症的流行病学的调查结果往往是不孕不育的患病率。上世纪 80 年代中后期,世界卫生组织(WHO)在 25 个国家的 33 个研究中心采用了标准化诊断的不孕不育症的流行病学的调查显示,发达国家约 5%-8%的夫妇遭受不孕症的困扰,而在发展中国家的某些地区不孕不育症的患病率可高达 30%。根据 1995 年 WHO 估计,全球约有近 6000-8000 万人罹患不孕症,约占育龄人口的 10%-20%。1995 年美国家庭人口调查(national survey of family growth)统计,15%育龄妇女(约 930 万)接受不孕诊治<sup>[2]</sup>。近年来,随着性传播疾病(STD)的流行,社会竞争、就业压力、环境的恶化及不良生活习惯等影响,不孕不育症的发病率日趋升高,尤其是男性不育症的发病率有逐年增加趋势。据 2003 年英国的 Hrish 报道<sup>[3]</sup>,在不孕的夫妇中约有一半是因为男方的精子质量异常,性功能障碍。

我国在 70-80 年代,不孕症的患病率仅见于十分零星的调查,国家计生委 1988 年对 2‰的已婚妇女抽样调查,总的不孕率为 6.89%,西部山区高于东部经济发达地区。WHO 曾于 1989 年指导中国在大连地区进行不孕症流行病学调查

统计得出总的原发不孕率为 3.01%，城市略高于农村。我国 90 年代后少见关于不孕不育患病率的相关报道，目前国内不孕症的准确患病率也还未见报道。

## 2. 不孕不育症的病因研究现状：

### 2.1 不孕不育的主要病因：

导致不孕不育的原因很多，2001 年美国的 Prosser 把不孕症的病因归结为三个方面<sup>[4]</sup>：生物学因素、环境因素、社会因素，许多的研究证实了上述因素对不孕的影响<sup>[5-7]</sup>。不孕不育症的病因构成随不孕时间长短和就诊次数等因素影响。引起不孕不育的重要原因包括输卵管、盆腔腹膜病变、排卵功能异常、男性因素（包括精液的数量、质量异常及射精功能障碍等）。子宫内膜异位症/腺肌症、子宫畸形等子宫病变较少见，其余则为原因不明性不孕。原因不明性不孕或难以解释的不孕（unexplained infertility），指通过标准而系统的不孕症检查而未发现异常的不孕，发生率常因诊断标准不同而异<sup>[8]</sup>。一般而言，年轻的妇女排卵功能异常率明显高于年长妇女，两者的输卵管、盆腔腹膜病变发生率差异不大。在年长的不孕不育症夫妇中，以男性因素和原因不明较为多见<sup>[9]</sup>。随着就诊次数的增加，不孕病因中排卵功能异常的患者比例逐渐减少，而严重的输卵管、盆腔腹膜病变和男性因素的患者比例增加<sup>[10]</sup>。

### 2.1 女性不孕病因的研究进展

女性不孕的病因主要包括：输卵管、盆腔腹膜病变、排卵功能异常、子宫内膜子宫内异位症/腺肌症；其次包括：子宫畸形、内膜炎症/息肉、宫颈因素、免疫因素等罕见疾病以及不明原因的不孕。

输卵管、盆腔腹膜病变是不孕的最常见原因。盆腔炎（pelvic inflammatory disease, PID）可引起阴道分泌物的异常改变、造成输卵管粘连堵塞，破坏卵巢组织或明显影响卵巢的血液循环，是不孕症较为明确的病因。腹腔镜诊断 PID 研究发现，继发性输卵管性不孕发生率增加与 PID 发作次数和严重程度相关<sup>[11-13]</sup>。盆腔感染后，异位妊娠的发生率增加 6-7 倍，虽然有些患有输卵管炎和盆腔粘连患者并无感染史，但可能存在隐匿性或沉默性（silent）感染，这种隐匿性或沉默性感染仍是不孕的重要原因<sup>[14,15]</sup>。

女性的排卵功能异常约占不孕症的 15%，尤其对于原发性不孕患者而言，排卵异常的发病率高于继发性不孕患者。PCOS 是排卵功能异常的常见疾病之一，PCOS 是一组复杂的症候群，其病因尚未十分清楚，其发病机制涉及下丘脑垂体、肾上腺、胰岛素抵抗、肥胖等，卵巢的局部调节失衡也起到一定作用。由于 PCOS 的内分泌特征及由此引起的脂代谢异常，易导致该病患者远期代谢合并症的发生，这引起了大家的注意，并因 PCOS 中仍有许多有待解决的问题，吸引了众多

学者的兴趣,使得 PCOS 成为妇科内分泌学的一个研究热点和难点。

据流行病学统计,约 3%-10%育龄女性患有此病,在不孕症患者中,约 25%-35%有内异症存在<sup>[6]</sup>。患有内异症的妇女不孕率约为 30%-40%,在原因不明的不孕妇女中,通过腹腔镜检查发现约 40%-50%有内异症病灶<sup>[16]</sup>。子宫内膜异位症/子宫腺肌症是一种免疫功能紊乱而导致的自身免疫性疾病,它对不孕的影响因素很多,包括:盆腔解剖改变、卵母细胞质量受影响、受精率下降、腹腔免疫炎症反应、子宫内膜异常等。目前,对于严重内异症的患者由于广泛的盆腔解剖学上的损害、输卵管阻塞而影响生育得到较为一致的共识。但对极小的和轻度的内异症对不孕的影响的机制尚少有报道,这可能与内分泌、免疫、局部微环境改变等多种因素影响精、卵的功能、抑制受精卵的运行和胚胎的植入有关,这些有待于我们进一步深入研究。

对于原因不明的不孕症妇女,是否采用诊断性腹腔镜检查来明确病因目前仍存在争议。Parazzini<sup>[17]</sup>等认为是否采用腹腔镜诊治对妊娠率的改善并无差异。Tanahatoe<sup>[18]</sup>等则认为在行 IUI 等辅助生殖技术前,进行诊断性腹腔镜检查是有极大价值的,它可以影响最终选择理想的助孕方式。

女性不孕症发病多因素倾向较明显。这种多因素倾向,可能有着内在的联系,如盆腔炎可能继发输卵管不通,子宫内膜异位症可能诱发黄体功能不全,多囊卵巢综合症易致月经紊乱,而有些因素彼此可能无关,患者同时存在几个相互独立的导致不孕症的因素。多因素的原因可能与女性不孕症病情的复杂性有关,因为任何影响排卵、受精、着床的因素均可致病。

## 2.2 男性不育病因的研究进展

随着生殖健康得到广泛的关注和重视,人们逐渐认识到男性不育引起女性不孕的重要性,男性因素引起的不孕约占不孕不育夫妇病因总构成的 20%-40%。根据 WHO 提出了以病因诊断为依据的分类方法,可将男性不育症大致分为如下几类:

(1) 特发性不育:特发性不育包括特发性少精子症、特发性弱精子症、特发性畸形精子症和特发性无精子症等。目前大量研究认为无精子症、严重少精子症或少弱、畸精综合征者的病因与染色体数目和结构异常(倒位、易位)或各种基因突变密切相关<sup>[19]</sup>。Sharlip 等研究发现男性不育患者染色体异常的发病率约为 7%,并且与精子浓度呈负相关,少精症男性染色体异常率较低(5%),精液质量正常男性发病率更低( $\leq 1\%$ )<sup>[20]</sup>。其中男性不育患者最常见的染色体异常是 Klinefelter 综合征,约占男性不育患者染色体异常的 2/3<sup>[21]</sup>,其它为染色体结构异常(染色体易位、倒转)<sup>[22]</sup>。Y 染色体上存在着大量与生精相关的基因,它们的缺失与突变已成为男性不育症重要的遗传学病因。迄今为止,研究最多的是 Y



染色体长臂(Y<sub>q</sub>)上的生精相关基因,Y<sub>q</sub>上存在4个无精子因子(azoospermia factor, AZF)区域,即AZFa、AZFb、AZFc、AZFd,任何一个区域单独或联合缺失都将阻碍生精,从而导致不育。研究发现,很多存在AZFc片段缺失的男性仅为严重少精症<sup>[23]</sup>。与之相反,存在AZFa、AZFb区域微小缺失的男性预后不良<sup>[24,25]</sup>。近来还发现,AZFd区域微小缺失与正常精子生成相关,但临床意义不明。无精症或严重少精症不育男性中,约7%~18%存在Y染色体微小缺失,可通过标准的染色体核形分析,或先进的遗传学技术鉴别<sup>[26-28]</sup>。Y染色体微小缺失的男性可将上述遗传缺陷传递给子代,并引起相应的后果<sup>[29-31]</sup>。因此,对于所有非梗阻性无精症或严重少精症( $\leq 500$ 万/ml)患者进行IVF、ICSI等辅助生殖技术前,应进行Y染色体生精相关基因AZF微小缺失的检测<sup>[20]</sup>。然而,从国外文献报告,各种人群男性原发性微缺失的发生率高低不一,提示可能存在种族差异与遗传多态现象。

(2) 单纯性精浆异常:单纯性精浆异常包括精子正常,而精浆的物理、生化或细菌学的成分异常,或白细胞数量增多,或精液液化时间过长等。精液不液化常见的原因是精囊炎和前列腺炎所致前列腺分泌的纤维蛋白溶解酶不足、微量元素(镁、锌、铜)缺乏、先天性前列腺缺如等<sup>[32]</sup>。

(3) 性交和射精功能障碍:正常的性交和射精是男性生育的必要步骤,射精功能障碍在临床上包括早泄、性交不射精和逆行射精。其中不射精和逆行射精会造成男子不育。性交和射精功能障碍的一部分患者是由于生理和心理原因所致的勃起不足和(或)性交频率不足,还有一部分可能由于糖尿病、膀胱尿道炎症、膀胱颈部肌肉异常、尿道下裂、手术或外伤损伤神经导致不射精与逆行射精。

(4) 先天性异常与后天获得性睾丸损伤:先天性异常包括睾丸发育和睾丸位置异常,如先天性睾丸发育不良、先天性无睾丸症、隐睾症、Klinefelter综合征等。后天获得性睾丸损伤包括睾丸外伤、睾丸扭转、穿过紧内裤、频繁的热水浴以及微波、超声波、重金属、放射线、激素等物理、化学因素对睾丸的损伤。睾丸血流和局部温度的改变(高温)及多种理、化因素均可对睾丸造成损伤,影响精子的产生、降低精子存活率,导致不育。

(5) 精索静脉曲张:精索静脉曲张也是导致男性不育的一个重要因素,Sharlip<sup>[20]</sup>等研究发现正常男性精索静脉曲张发病率为15%,而不育男性精索静脉曲张发病率可高达40%。但其发病机理仍不十分清楚,可能与睾丸温度升高、睾丸缺血缺氧、毒素反流、附睾损害、免疫学机制、生殖激素机制、生物学机制等因素有关。近年来,人们对一氧化氮(NO)、细胞凋亡及热休克蛋白60(HSP60)与精索静脉曲张不育症之间的关系作了深入的研究,从分子水平阐述了精索静脉曲张导致男性不育症<sup>[33]</sup>。

(6) 男性副性腺感染: 多种性腺毒素(如: 感染、热损伤、环境毒素等)可引起睾丸损伤。近年来, 大量研究发现沙眼衣原体(CT)和解脲支原体(UU)感染可以引起男性不育<sup>[34,35]</sup>。CT和UU有黏附精子的作用, 可进入精子的内部大量繁殖造成精子膜和顶体的破坏, 阻碍精子的运动, 并产生神经氨酸样物质干扰精子与卵母细胞的结合, 或随精子进入卵母细胞, 造成胚胎死亡。CT和UU还具备与精子相同的抗原, 可以通过免疫机制产生自身抗体或细胞免疫而影响精子的正常生理功能<sup>[36]</sup>。此外, 慢性前列腺炎可以影响精液的理化性质和精子的运动功能导致男性不育<sup>[37]</sup>。

(7) 全身性病因: 人类生殖需要机体各个系统协调参与, 全身性疾病导致机体功能障碍必然影响生殖。有研究发现, 乙肝病毒可以诱发男性不育症患者精液、精细胞核异常<sup>[38]</sup>。腮腺炎病毒可导致睾丸曲细精管上皮细胞和间质细胞受到不可修复的损伤, 严重时可能造成睾丸萎缩, 从而引起不育。营养障碍可致精液异常及精子畸形, 大量研究发现维生素对于精子的生成及功能的维持起一定作用, Morale等<sup>[39]</sup>通过对大鼠精子发生和血睾屏障的研究发现, 维生素A在不育男性中对于恢复精子发生起着重要作用。在多种动物模型研究中发现, 补充维生素E可以提高精液质量。它不仅可以提高动物精子的活力, 还可以提高精子对卵子的穿透能力<sup>[40]</sup>。此外, 维生素C的抗氧化功能可保护精子中的遗传物质DNA的稳定。叶酸或维生素B<sub>12</sub>缺乏可降低精子DNA合成, 影响精子生成。但目前还需进一步明确维生素与不育的关系。

(8) 免疫学病因: 血清中抗精子抗体(Antispermantibody, AsAb)的存在可导致男性不育。正常情况下仅少部分人产生AsAb, 当血睾屏障被破坏时(如外伤)或生殖道感染时, 精子抗原激活免疫系统产生抗精子抗体<sup>[41,42]</sup>。也可能因男性精液中的免疫抑制因子缺乏而使精子受到免疫攻击。目前有关AsAb阳性导致不育发病机制的报道很多, Sakin Kaindle等<sup>[43]</sup>认为存在于精液中的自身抗体不仅影响精子密度和运动能力, 还影响精液对抗体依赖的细胞毒作用(Anti body dependent cellular cytotoxicity, ADCC)的抑制效应, 导致对精子的细胞免疫攻击。Korotkova等<sup>[44]</sup>认为AsAb的存在使自由基产生过多, 对精子膜的破坏增加。Myogo等<sup>[45]</sup>认为AsAb可通过干扰顶体反应(Acrosome response, AR)而阻碍精子获能。Ni等<sup>[46]</sup>发现在精液AsAb阳性病例中的Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性明显降低, 提示Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性的降低可能影响精子功能。

(9) 内分泌病因: 神经内分泌失调使垂体不能释放促性腺激素和分泌雄激素, 引起睾丸发育不全、精子生成障碍。

(10) 医源性病因: 医源性不育大多由于会阴部手术(如: 鞘膜积液、精索静脉曲张、附睾手术及疝手术)时误扎输精管, 或因手术或操作中污染造成医源性感

染,或长期接受放、化疗影响了精子的生成、贮存、运输及排泄从而引起不育。

### 3. 影响不孕不育症的患病因素:

影响不孕不育症患病的因素众多,不孕不育症的发生与人们年龄、生活环境、生活习惯、宗教、民俗及社会、经济、文化、卫生发展水平等因素相关。

#### 3.1 年龄对生育的影响:

年龄是独立影响生育的重要因素,随着年龄增长而生育力逐渐下降的结论已被众多研究证实<sup>[47]</sup>。女性生育力从 35 岁以后开始快速下降,表现为卵泡丢失加速,卵母细胞纺锤体形成障碍导致染色体分离不平衡、胚胎发育异常而流产率增加<sup>[10, 48-50]</sup>。男性随着年龄增长表现为睾酮分泌减少,生精功能减退,正常精子数量减少、精子质量降低。男性生殖器官也出现衰退、老化<sup>[51]</sup>。尽管男性生育力随年龄增长而下降,但仍保留有生育能力<sup>[52]</sup>,不过 40 岁以上夫妇所生子女出生缺陷发生率增加<sup>[52]</sup>。即使采用先进的辅助生殖技术,如体外受精(in vitro fertilization, IVF)、单精子卵胞浆注射(intracytoplasmic injection of single sperm, ICSI)技术等,其成功率亦会随着年龄的增长而下降,尤其是 40 岁以上的女性,IVF/ICSI 治疗效果较年轻妇女要降低 50%以上<sup>[10,53,54]</sup>。最近,法国的一个研究也表明男性年龄超过 40 岁,IVF 的妊娠率也会降低<sup>[55]</sup>。

#### 3.2 环境、职业对生育的影响:

目前人们的生活结构和方式发生了很大变化,人们工作、消遣中都可能接触到大量有害物质的,由此带来的健康隐患不能忽视。从职业环境因素分析,有研究指出长期从事电焊、厨师、司机工作的男性,由于局部睾丸环境高温或环境下含有多种对男子生殖有潜在危险的因素(如各种重金属的气体、热量和电磁场辐射)而致生精停滞及障碍。也有研究指出工作压力较大,工作性质变动较大的育龄夫妇,不孕不育症的患病率增加,此外,有机溶剂和杀虫剂等环境毒素对生殖能力的影响也有报道。

#### 3.3 不良生活方式对生育的影响:

体重(肥胖、严重营养不良)、生活习惯(如吸烟、嗜酒等)等等都是影响生育力的相关因素<sup>[56,57-61]</sup>。体重超重( $BMI \geq 25$ )、肥胖( $BMI \geq 30$ )和营养不良( $BMI \leq 17$ )的妇女常存在下丘脑 GnRH 和垂体促性腺激素分泌异常<sup>[57]</sup>。男性 BMI 与生育力的研究还鲜见报道。部分不孕不育症夫妇的病因与不良生活方式有关。有研究资料证明吸烟以剂量依赖性方式降低受孕力<sup>[58, 59]</sup>。女性酗酒可导致生育力降低,男性酗酒可影响精液质量和导致阳痿<sup>[60, 61]</sup>。

#### 3.3 性传播疾病(STD)对生育的影响

随着传播疾病(STD)的流行,STD 也成引起不孕不育症的重要因素。据 2000 年 Ulla L 报道在非洲由于性开放,导致 CT、UU 感染、爱滋病等性传播

疾病疾病的肆虐，使不孕不育的发生位居世界首位。尤其是近年来衣原体（CT）和支原体（UU）引起女性、男性生殖道感染有所上升，成为 STD 导致不孕不育的主要病因。

### 3.4 宗教、民俗、经济、文化、卫生水平对生育的影响

此外，宗教、民俗、经济、文化、卫生水平也与不孕不育症的发生密切相关，20001 年 Patrick 报道印度的不孕不育症的发病率主要与 STD、母亲的健康状况、年龄、生活方式、医疗保健状况、教育水平、经济地位、妇女社会地位、性伴侣情况等密切相关。我国目前生殖健康的现状和观念也对不孕不育的发生产生影响，目前，青春期年龄提前与生育年龄的普遍延迟的矛盾日益突出，婚前性行为及未婚人群的人流率明显呈增长趋势，使得不孕不育症的发生逐步上升

### 4. 结语：

综上所述，不孕不育症并非是一种独立的疾病，不孕不育症的病因及影响因素是多方面的，对于大部分的不孕不育症夫妇，往往是多种因素综合作用而导致的结果。因此，我们应该针对病因，加强卫生宣教，积极预防；对于不孕不育症夫妇，应采用辅助生殖技术积极治疗；同时还要对病因和发病机制进一步深入研究，不断的为维护和促进生殖健康而努力！

## 参 考 文 献

- [1] 乐杰主编, 妇产科学,第 6 版,北京: 人民卫生出版社, 2003, 381.
- [2] Stephen EH,Chandra A,Use of infertility services in the United States 1995,Fam Plann Perspect,2000,32(3):132-137.
- [3] Hirsh A, Male subfertility.BMJ,2003,20(7416):669-672.
- [4] Patrica D Prosser, infertility in the modern world: present and future prospects. Fam Practice, 2001, 18(4):469
- [5] Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH,Risk factors for female infertility in anagriculture region, Epidemiology 2003,14:429.
- [6] Hruska KS, Furth PA, Serfer DB, et al. Enviromental factors in infertility, Clin Obstet Gynecolnal, 2000,43:821.
- [7] Case AM.Infertility Evaluation and management Sratgies for family physicians Can Fam Physician, 2003,49(11): 1465-1472.
- [8] Crosignani PG, Gollins J, Cooke ID, et al. Recommendations of the ESHRE worhshop on 'unexplained Infertility'.Anacapri, August 28-9,1992, Hum Reprod, 1993,8:997
- [9] Miller JH, Weinberg RK, Canio NL, et al. The pattern of infertility diagonosis in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gyecol 1999,181:952.
- [10] Leon S, Robert H G, Nathan G.K. et al. (李继俊, 赵兴波, 杨树君等译). 临床妇科内分泌学与不孕。山东: 山东科学技术出版社, 2003, 753-759.
- [11] Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility, sex Trans Dis.1992,19:185.
- [12] Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 contral women with normal laparoscopic result, sex Transm Dis.1992,19:185.
- [13] Westrom LV, Sexually transmitted diseases and infertility, Sex Transm Dis.1994, 21:S32.
- [14] Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease, Gynecol, 2002,100:456.
- [15] Taylor-Robinson D, Mycoplasma genitalium-an up-date,Int J STD AIDS, 2002, 13:145.

- [16] 郁琦, 甄憬然, 高辉等. 子宫内膜异位症合并不孕的治疗, 第二次全国子宫内膜异位症学术会议论文汇编, 2005.Dec, 21
- [17] Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo studio dell's Endometriosis, Hum Reprod, 1999,14:1332.
- [18] Tanahatoe S, Hompes PG, Lambalk CB. Accuracy of diagnostic laparoscopy in the infertility work-up before intrauterine insemination, Fertil Steril. 2003, 79(2)361-6.
- [19] 付婷辉. 67 例男性不育的染色体分析[J]. 中国优生与遗传杂志 2005,13(3):47.
- [20] Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril, 2002, 77:873.
- [21] De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod, 1991,6:245.
- [22] Ruker GB, Mielnik A, King P, et al. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction, J Urol, 1998,160:2068.
- [23] Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection, Hum Reprod, 1997,12:503.
- [24] Kamp C, Hullen K, Fernandes S, et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome, Hum Reprod, 2001, 7:987.
- [25] Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test, Hum Reprod, 1998, 13:2812
- [26] Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertility men, New Engl J Med, 1997,336:534~539.
- [27] Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, et al. Severe oligozoospermia resulting from azoospermia factor gene on Y chromosome, [J]. Lancet, 1996,347:1290~1293.
- [28] Nakahori Y, Kuroki Y, Komaki R, et al. The Y chromosome region
- [29] essential for spermatogenesis, [J]. Hum Res, 1996,46:20~23.
- [30] Silber SJ, Repping S. Transmission of male infertility to future generations:

- lessons from the Y chromosome, Hum Reprod update, 2002,8:217
- [31] Cram DS, Ma K, Bhasin S, et al. Y chromosome analysis of infertile man and their sons conceived through intracytoplasmic sperm injection: vertical transmission of deletions and rarity of de novo deletions. Fertil Steril, 2000, 74:909
- [32] Chang PL, Sauer MV, Brown S, Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons, Hum Reprod, 1999,14:2689
- [33] 孙婷.精液液化异常的因素[J].中国误诊学杂志,2004,4(5)692 694.
- [34] 梁志刚.精索静脉曲张导致男性不育症的机理探讨[J].中华临床医学杂志,2005,5(6):55 56.
- [35] 李科茂.解脲支原体和沙眼衣原体感染对男性生育的影响—广州市增城地区居民生殖道感染对不孕不育影响的调查(一)[J].中国性科学,2005,14(10):9 11.
- [36] 吴志君.UU、GV 感染对不育男性精子质量影响的探讨. [J].齐齐哈尔医学院学报,2004,25(6):622.
- [37] 张卓冉,倪语星.临床微生物学和微生物检验[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2003.292 298.
- [38] 王世礼,安茂伟,张立真,等.慢性前列腺炎对精子质量影响的相关性研究[J].中国男科学杂志,2005,19(6):45 46.
- [39] 王安莲,王炳青,王秋萍.乙肝病毒诱发男性不育症患者精液精细胞核异常分析[J].安徽预防医学杂志,2005,11(6):336 337.
- [40] MoralesA, CavicchiaJC. Spermato genesis and blood testis barrier in rats after long term vitamin A deprivation. [J]. TissueCell, 2002, 34(5):349 355.
- [41] 顾万建,商学军,黄宇烽.抗氧化性维生素与男性生殖[J].中华男科学,2004,10(08):627 629.
- [42] Marshburn PB, Kuttah WH. The role of antispermantibodies in infertility [J]. Fertil Steril, 1994,61(5): 799-811.
- [43] Soffer Y. Male genital mycoplasmas and chlamydia trachomatis culture:its relationship with accessory gland function, sperm quality and autoimmunity [J]. Fertil Steril, 1990,53(2):331 342.
- [44] Sakin Kaind IF, Wagenknecht DR, Strowitzki T, et al. Decreased suppression of antibody dependent cellular cytotoxicity by seminal plasma in unexplained infertility [J]. Fertil Steril, 2001,75(3):581 587.
- [45] Korotkova IV, Nikolaeva MA, Bozhedomov VA, et al. Free radical generation in

- ejaculate samples from infertile patients [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2001,131(6):555-557.
- [46] Myogo K, Yamano S, Nakagawa K, et al. Sperm immobilizing antibodies block capacitation in human spermatozoa. [J]. *Arch Androl*, 2001,47(2):135-142.
- Ni J, Li QL, Zhang W, et al. Changes in soluble interleukin-2 receptor level in serum and  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -exchanging ATPase activity in semen of infertile men caused by antisperm antibody [J]. *Asian J Androl*, 2000,2(2):151-153.
- [47] Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science*, 1986,233:1389.
- [48] Gougeon A, Echiochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles; increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*, 1994,50:653.
- [49] Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod*, 1996,11:2217.
- [50] Kuliev A, Cieslak J, Verlinsky Y. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res*. 2005,111(3-4): 193.
- [51] Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the aging male. *Urol Clin North Am*, 1994,21:549.
- [52] Gallardo E, Simon C, Levy M, et al. Effect of age on sperm fertility potential; oocyte donation as a model. *Fertil Steril* 1996, 66:260
- [53] Keltz MD, Skorupski JC, Bradley K, et al. Predictors of embryo fragmentation and outcome after fragment removal in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2006;86(2):321.
- [54] Hourvitz A, Lerner-Geva L, Elizur SE, et al. Role of embryo quality in predicting early pregnancy loss following assisted reproductive technology. *Reprod Biomed Online*. 2006 Oct;13(4):504-9.
- [55] de la Rochebrochard E, de Mouzon J, Thepot F, et al. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril*. 2006 May; 85(5): 1420-4. Epub 2006 Apr 17.
- [56] Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 2003,14:429.
- [57] Grodstein F, Goldman MB, Gramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994,5:247.
- [58] Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European



- multicenter study on infertility and subfecundity, The Eurprean study group on infertility and subfecundity, Am J Epedemiol, 1996,143:578.
- [59] Rowland AS, Baird DD, Long S, et al. Influence of medical conditions and lifestyle factorson the menstrual cycle, Epidemiology, 2002,13: 668.
- [60] Tolstrup JS, Kjaer SK, Holst C, et al. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women, Acta Obstet Gynecol Scand, 2003,82:744

## 综述二

### 子宫内膜异位症对不孕的影响

【摘要】内异症不孕是个重要而机制不甚清楚的问题，原因多种、机制叠加，本文仅从盆腔解剖结构改变、免疫学改变及腹腔炎症反应、内分泌和卵巢功能异常等三个方面，探讨子宫内膜异位症导致不育的原因。

【关键词】子宫内膜异位症(endometriosis) 不孕(infertility)

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs 简称内异症)是具有生长功能的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔以外的部分引起的疾病。内异症虽为良性病变,但具有类似恶性肿瘤远处转移和种植生长能力,临床表现为痛经、性交痛、月经失调、慢性盆腔痛、不孕。目前为止,子宫内膜异位症的病因及其发病机制尚未完全阐明,比较一致的意见是多种因素共同引起的发病理论。主要有:种植学说、血行淋巴播散学说、体腔上皮化生学说、免疫学说等经典的学说。早在1938年, Counsellor 等<sup>[1]</sup>的研究就认为不孕妇女中 25%~50%患有子宫内膜异位症,而子宫内膜异位症妇女约有 30%~50%并发不孕问题。更有学者<sup>[2]</sup>认为不孕妇女中子宫内膜异位症的发病率明显增加。据最近的流行病学统计,子宫内膜异位症在育龄女性中的发病率约为 10%-15%,在不孕症患者中发病率约为 25%-40%,患有内异症的妇女不孕率约为 30%-40%,在原因不明的不孕妇女中,通过腹腔镜检查发现约 40%-50%有内异症病灶<sup>[3]</sup>。值得注意的是虽然近年来的研究发现了子宫内膜异位症和不孕之间的大量相关证据,但这种因果关系尚未得到完全证实。有关内异症引起不孕或降低妇女生育力的原因、可能的机制涉及有解剖及功能的、内分泌、免疫、生物学、生化学以及局部环境的,甚至性交疼痛也是。各国学者均进行了广泛深入的研究,现主要从三个方面分述如下。

#### 1. 盆腔解剖结构改变与不孕:

中或重度 EMs 患者导致不孕可能由于患者盆腔炎症反应以及其所诱发的多种细胞因子和免疫反应损伤腹膜,导致水肿,纤维素和浆液渗出,形成瘢痕、粘连及包块。病灶引起的组织机化、盆腔粘连和盆腔解剖结构的扭曲变形,会不同程度地影响卵巢、输卵管功能,导致排卵障碍、输卵管蠕动异常、输卵管粘连或梗阻,进而干扰配子或受精卵在输卵管内的运输、及输卵管伞拾卵功能。

但是,盆腔解剖无明显异常的轻症患者亦可导致不孕,说明不孕的原因绝非单纯由此所致。

## 2. 免疫学改变及腹腔炎症反应与不孕:

### 2.1 免疫学改变及腹腔炎症反应:

内异症患者中出现免疫功能紊乱已成为最近研究的焦点之一,大量研究者报道 EMs 为盆腔局部炎症反应,伴有腹腔内免疫相关细胞功能的改变。主要表现为:巨噬细胞数量和活性增加导致各种免疫活性细胞分泌物的增加及细胞因子网络的变化从而促进了异位内膜细胞的增殖;T 细胞活性和 NK 细胞毒性降低导致 NK 细胞、杀伤性 T 淋巴细胞对异位内膜细胞的杀伤活性降低;T 辅助细胞/T 抑制细胞比值升高导致体液免疫功能增强以及抗特异性的多克隆 B 细胞的活化(activate),导致特异性人抗子宫内膜抗原抗体(EmAb)、抗精子抗体(AsAb)的产物及多种自身抗体增加,以及腹腔液和血清(sera)中多种细胞因子(cytokines)和前列腺素、白三烯等廿(烷)类(eicosanoids)的产物增加,从精子的活性、精卵结合、胚胎着床和早期发育等多个途径干扰生殖过程。

腹腔液(peritoneal fluid, PF)构成特殊的生殖微环境,输卵管、卵巢均“沐浴”其中。PF 中包括各种自由悬浮的细胞:巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、多核巨细胞和间皮细胞,其中巨噬细胞约占 PF 中细胞总数的 50%。研究表明,EMs 患者的 PF 中巨噬细胞数量、活性均有明显提高。Heney 等<sup>[4]</sup>发现异位症不孕患者中腹腔液巨噬细胞数量明显高于正常妇女。Halme 等<sup>[5]</sup>证实异位症患者腹腔巨噬细胞内的中性蛋白酶和酸性磷酸酶的活性增高。表明腹腔液巨噬细胞活性增强。活化的巨噬细胞能释放多种活性物质,腹腔内的白细胞在数目、功能和分泌活性方面也发生变化,大量的细胞因子及化学因子如:前列腺素、白细胞介素(IL)-1、2、4、5、6、8、10 和 13,肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶、整合素、巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、和 RANTES(regulated on activation normal T cell expressed secreted,正常 T 淋巴细胞表达和分泌的激活调节因子)的含量均高于正常人<sup>[6,7,8]</sup>。其中 IL-1、TNF 和 MCP-1 是巨噬细胞表面激活剂,RANTES 是血液单核细胞和记忆性 T 淋巴细胞选择性化学趋化物,是 T 细胞特异性的细胞因子,可能部分的参与激活巨噬细胞<sup>[9]</sup>招募大量巨噬细胞和 T 淋巴细胞至腹腔中,与 TNF、IL-6、IL6 和 INF-6 共同作用介导炎症反应,从而促进异位损伤的发展<sup>[10,11]</sup>。腹水中趋化因子 RANTES 增高与病情严重程度产生正相关。IL-13 是巨噬细胞的抑制性调节因子,研究表明,EM 患者腹腔液中的 IL-13 浓度明显低于正常对照组<sup>[12]</sup>。

### 2.2.可能影响不孕的因素:

盆腔炎症反应和 PF 中多种免疫细胞和细胞因子的表达与子宫内膜异位症的关系及其对不孕影响,近年来受到重视。目前认为,轻微或轻度内异症导致不孕

的原因可能由于 PF 中巨嗜细胞数目增加,吞噬精子或减低精子活力。巨嗜细胞释放 IL-1、IL-6、INF 等多种细胞因子影响精、卵质量,对胚胎有毒性作用。内异症患者体液免疫功能增强,对子宫内膜造成免疫病理损伤,进而干扰孕卵的着床和发育,导致不孕或早期流产。同时,PF 中 PGF2 和 PGE2 水平增加,可能影响排卵、输卵管运动、受精卵着床及黄体功能。人们对巨嗜细胞及细胞因子对精子的吞噬作用、精子活力、精子输送、精子粘附、顶体反应、精卵结合、抗精子抗体(ASAb)、以及拾卵等方面做了大量研究,但至今尚未得出一致的结论。

### 2.2.1 巨噬细胞对精子的吞噬作用:

轻微或轻度内异症导致不孕的原因可能由于 PF 中巨嗜细胞数量增多,活性增强,对精子的吞噬作用增强。Martinez-Romnn<sup>[13]</sup>研究发现因 EMs 而不孕的患者的腹腔液中的巨噬细胞对精子的吞噬作用明显高于其他原因引起不孕和正常已孕妇女。

### 2.2.2 顶体反应:

Aru-mugam 等<sup>[14]</sup>报道 EMs 患者的 PF 对顶体反应产生明显的抑制作用。并有研究发现 EMs 患者 PF 抑制精子顶体的作用与时间成正相关,孵育时间越长,抑制作用愈明显,且与 EM 分期无明显关系。

### 2.2.3 精卵结合:

有些学者通过对仓鼠的卵穿透性研究和鼠的受精研究发现,EMs 的腹腔液能明显影响精子的穿透力,Aeby 等<sup>[15]</sup>将 EMs 患者 PF 与正常精子孵育 16-18h 后,检测了精子穿透明带仓鼠卵的百分率,发现 EMs 组精子穿卵率显著低于对照组,且精子平均游动速度显著下降,作者认为 EMs 患者 PF 损害了精子功能和精子游动能力,影响精卵结合,导致 EMs 患者不孕。

### 2.2.4 精子活动能力:

Curtis 等<sup>[16]</sup>报道轻至中度内膜异位症患者腹腔液能明显抑制精子的总活动率和运动速度,但 Leach<sup>[17]</sup>将洗涤后正常的精子与内膜异位症患者的腹腔液一起孵育 3~6h 后发现,反映精子运动能力的各项指标与对照组无显著差异。Oral 等<sup>[18]</sup>的研究发现轻度异位症并不抑制精子游动能力,但中、重度 EMs 患者 PF 与精子孵育 4、7 和 24 h 后,其精子游动能力分别下降 40%、50%和 80%。Stone 等<sup>[19]</sup>通过腹腔镜获得 PF 来测定精子发现 EMs 患者的 PF 明显抑制精子的转运。此外,Mathur 等<sup>[20]</sup>的体外细胞培养证实 Ems 患者 PF 中转铁蛋白和  $\alpha_2$ -HS 糖蛋白抗体升高,在体外可抑制精子活性。

### 2.2.5 精子粘附作用:

Coddington 等<sup>[21]</sup>报道 EMs 的腹腔液能够减低精子的粘附作用。在自然周期中,Ems 患者受精率低可能与卵泡液影响精子的带状连接(zona binding)能力有关。

### 2.2.6 抗精子抗体 (ASAb):

人类精子具有抗原性,正常情况下,由于精浆中存在的免疫抑制因子及女性生殖道的屏障作用,免疫系统不接触精子抗原,机体不产生 ASAb。在生殖道发生损伤、感染、或精浆中的免疫因子缺乏情况下,精子可作为同种异体抗原刺激女性机体发生免疫反应产生 ASAb。有研究表明 ASAb 可引起精子凝集、制动、降低精子的活力及影响精卵融合过程等<sup>[22]</sup>。但是也有研究显示血清 AsAb 在子宫内膜异位症合并不孕患者的不孕机制中可能并不起重要作用<sup>[23]</sup>。

### 2.2.7 拾卵:

1988 年, Suginami 等首先对 EMs 妇女的 PF 加以研究,发现其中含有称之为卵细胞获取抑制因子(ovum capture inhibitor ,OCI)的蛋白质,这种蛋白质会降低输卵管伞端的“拾卵”率<sup>[24]</sup>。

### 2.2.8 早期胚胎发育:

近年来国内外学者在 EMs 患者腹腔液对生殖活动的影响方面作了不少研究,特别是对早期胚胎发育的影响屡见报道,但至今尚未得出一致的结论。在鼠体外胚泡生长发育的研究中 Tzeng<sup>[25]</sup>报道小鼠的胚泡发育在加入 EMs 的腹腔液的胚泡培养基后被明显抑制。Morcos 等<sup>[26]</sup>证实,与对照组相比,异位症患者 PF 能明显抑制小鼠早期胚胎的发育。而 Awadlla 等<sup>[27]</sup>未能发现两组之间有显著差异。

异位症不孕患者 PF 对早期胚胎发育的毒性作用可能与 PF 中巨噬细胞数量增多,活性增强及其所释放的活性物质增加有关,其中研究较多的有 IL-1 和 TNF。体外实验发现类似 EMs 患者 PF 浓度的 IL-1、TNF- $\alpha$  对小鼠的胚胎细胞有毒性作用<sup>[28,29,30]</sup>,提示 IL-1 和 TNF- $\alpha$  水平升高是导致异位症患者腹腔液胚胎毒性作用的原因之一。IL-1 是单核巨噬细胞所产生的重要细胞因子,它可能通过抑制卵子发育、精卵结合、干扰受精卵种植后的生长环境及影响胚胎的发育,导致不孕。此外,IL-1 还可以刺激内膜纤维化样细胞分泌大量 MCP-1,使腹腔内单核细胞增多并分泌大量的细胞因子,从而通过其它因子导致不孕<sup>[31]</sup>。其它一些卵泡液生长因子、细胞因子改变,如 IL-6, 8 等升高,VEGF 下降,这些卵泡内的改变也可能导致卵母细胞甚至胚胎质量下降,影响受精和着床。Tzeng 等<sup>[32]</sup>报道,EMs 患者腹腔液并不能直接抑制小鼠早期胚胎的发育,但加入输卵管组织一起培养后则显示出明显的胚胎毒性作用,由此认为腹腔液可能是通过促进输卵管分泌某些活性物质改变输卵管内微环境间接抑制早期胚胎的发育。

### 2.3.9 胚胎着床植入率:

在位内膜决定论学说认为 Ems 患者的在位内膜不正常,具有形成异位病灶的潜质<sup>[33]</sup>,在位内膜的异常可能导致胚胎种植障碍而引发不育。某些研究者报告 Ems 患者粘膜下子宫平滑肌组织的浸润性扩张在 MRI 图像上可见。另有研究者

发现黄体中期与着床有关的基因 HOXA10/HOXAI1 的表达异常。Hahn<sup>[34]</sup>通过向实验动物体内注入巨噬细胞和腹腔液来测量其植入率来研究其对生殖缺陷的影响,结果发现植入率降低。但也有学者的实验结果与上述相反,产生这种不一致的原因可能与病例选择及检测方法不同有关。

研究发现部分 EMs 妇女子宫内膜对多种细胞粘附分子的表达减弱。最近 Genbacev 等<sup>[35,36]</sup>报道胚泡表达的 L-选择素与受激素诱导的子宫内膜表达的 L-选择素寡糖配体之间的相互作用可能构成了胚泡植入过程的起始步骤。对 L-选择素的研究发现,催化子宫内膜与 L-选择素结合形成配子的酶(N-乙酰氨基葡萄糖-6-磺基转移酶)在 EMs 不孕妇女体内水平极低<sup>[37]</sup>。EMs 患者种植窗期此酶的 mRNA 的表达水平降低提示患者 L-选择素配体的合成下降,可导致黏附因子功能失调,可能是引起子宫内膜异位症患者着床机制受损的原因之一。对 Trophinin 粘附分子的研究<sup>[38]</sup>发现, Trophinin 在增生期及排卵期未见表达,于分泌早期开始表达,“着床窗”期表达增强,分泌晚期表达又减弱。这种表达方式提示其在胚胎着床过程中发挥重要作用。与正常妇女相比,子宫内膜异位症及不明原因不孕患者分泌中期 Trophinin 显著减少,这种分子表达的缺陷,影响了胚胎在子宫内膜上的起始粘附,进而影响胚胎在子宫内膜上的固着以及适度侵入,从而导致着床失败。

Fedele 等<sup>[39]</sup>通过对异位症不孕患者子宫内膜超微结构观察发现 EMs 患者围着床期在位子宫内膜出现超微结构改变,细胞出现轻度变性,表明 EMs 患者可能存在着床窗发育障碍。子宫内膜超微结构的改变可能是其胚胎不易着床的重要原因但是机制尚不十分清楚。生化改变可能是其结构改变的基础,EMs 患者存在多种免疫异常,如抗心磷脂抗体水平、抗子宫内膜抗体(EmAb)阳性率升高。正常位置的子宫内膜对机体无抗原性,而异位子宫内膜产生的内膜碎屑流入盆腔,被巨噬细胞吞噬后,内膜中的一些抗原成分可刺激机体的免疫系统,多克隆 B 细胞活化产生 EmAb, EmAb 可与正常位置的子宫内膜细胞中的抗原相结合,激活补体系统,局部产生免疫病理变化,影响子宫内膜腺体的功能,干扰生殖过程,引起不孕或流产。Gleicher<sup>[40]</sup>是第一个报道各种自身抗体与 EMs 可能有联系的人。经腹腔镜测量证实患有 EMs 的妇女子宫内膜内、血清、宫颈分泌物及阴道分泌物中存在大量 IgG、IgM 和 IgA 抗体,血清和腹腔液中补体 C<sub>3</sub> 和 C<sub>4</sub> 水平也高于正常。抗原抗体结合沉积于子宫及异位病灶中,通过激活补体破坏子宫内膜结构,导致子宫内膜的容受性降低,胚胎的着率下降。Lebovici<sup>[41]</sup>的研究进一步证实了这种免疫系统异常改变,其研究发现部分 EMs 妇女体内抗子宫内膜抗体(EmAb)滴度增加,这一变化直接影响到 EMs 妇女的生育能力。

### 3.内分泌和卵巢功能异常与不孕:

临床和实验研究发现患有轻到中度 EMs 的患者有较高的内分泌异常、无排卵和黄体功能不足、高泌乳素(PRL)血症、黄素化未破裂卵泡综合征(LUFS)和自然流产率。此外,研究提示 EMs 患者卵巢储备下降,卵泡期延长,排卵前雌激素水平低,黄体早期 E 和 P 分泌下降,说明卵泡功能与生俱来就存在不足。近来,又发现 EMs 患者颗粒细胞凋亡率高与其卵泡发生障碍有关。

内异症合并高泌乳素(PRL)血症的原因以及 PRL 升高对生殖过程的干扰等机制至今为止尚不完全清楚。可能与以下因素有关:①壁层腹膜受躯体神经支配,腹腔内大量 EMs 病灶的持续刺激可经传入神经到达中枢,反射性引起 PRL 分泌过度;②腹腔内异位内膜可能与宫腔内膜一样具有分泌 PRL 功能;③垂体 PRL 细胞对促 PRL 分泌的因素(如雌激素、痛经及不育等所致的生理或精神应激)过度敏感;④EMs 患者黄体功能不全,EMs 患者黄体期血清及腹腔液  $E_2$  相对偏高,而孕激素水平相对偏低。雌/孕激素比值升高,导致中枢对垂体激素分泌调控机制异常。

升高的 PRL 可抑制 GnRH 和促性腺激素的分泌及释放,并且卵泡期的 PRL 升高尚可干扰卵巢旁分泌或自分泌卵泡调控系统,抑制性激素的合成及分泌,从而影响卵泡的发育、成熟及排卵。此外, PRL 可降低 LH 受体的数量使卵泡对 LH 的刺激敏感性降低,使在 LH 峰出现时,因卵泡不破裂发生 LUFS,从而影响排卵。由于 LUFS 的存在,腹腔液中孕酮水平降低造成体内自由浮动的内膜细胞不受抑制而种植和扩散,反过来又促进 EMs 的发生和发展。

### 4. 结语:

综上所述, EMs 相关性不孕的原因为多方面的,对于严重内异症的患者由于广泛的盆腔解剖学上的损害、输卵管阻塞而影响生育得到较为一致的共识,但对极小的和轻度的内异症对不孕的影响的机制尚少有报道。也就是说还没有可下结论的证据来说明极小到中度内异症引起的不孕,这可能与内分泌、免疫、局部微环境改变等多种因素影响精、卵的功能、抑制受精卵的运行和胚胎的植入有关,有待于我们进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 孟彬, 吕淑兰, 曹缙孙. 子宫内膜异位症与女性不孕, 国外医学妇幼保健分册, 2004 15 (6): 363-365
- [2] Witz CA, Burns WN Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship?[J] Gynecol Obstet Invest, 2002, 53(Suppl): 2-11
- [3] 郁琦, 甄憬然, 高辉等. 子宫内膜异位症合并不孕的治疗, 第二次全国子宫内膜异位症学术会议论文汇编, 2005. Dec 21
- [4] Heney AF, Misukonis MA, Weinberg JB. Macrophages and infertility: oviductal macrophages as potential mediators of infertility. Fertile Steril, 1983, 39: 310
- [5] Halme J, Becker S, Hammond MG et al. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 1983, 145: 333
- [6] Keena JA, Chen TT, Chadwell NL, et al. IL-1 beta, TNF alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage conditioned media of women with endometriosis [J]. Am J L Reprod Immunol, 1995, 34(6): 381-385
- [7] Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176(3): 593
- [8] Jolicœur C, Boutouil M, Drouin R, et al. Increased expression of MCP-1 in the endometrium of women with endometriosis. Am J Pathol, 1998, 152(1): 125.
- [9] Khorram O, Taylor RN, Ryan et al, peritoneal fluid concentrations of cytokine RANTES correlate with severity of endometriosis Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(6): 1545
- [10] 王悦, 张丽珠, 王秀云. 子宫内膜异位症患者腹腔液及血清中趋化因子 RANTES 的含量及意义. 中华妇产科杂志, 2001, 36: 496-497.
- [11] 宋利丽, 何援利. 子宫内膜异位症分子机制研究进展. 国外医学妇产科学分册, 2001, 28: 276-279.
- [12] McLaren J, Dealtry G, Prentice, et al. Decreased level of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. Hum Reprod, 1997, 12(6): 1307.
- [13] Martinez-Roman S, Balasch J, Creau M, et al, immunological factors in endometriosis-associated reproductive failure: studies in infertile and infertile



- women with and without endometriosis. *Human Reproduc*, 1997,12(8): 1794-1799.
- [14] Arumugam K. Endometriosis and infertility: Raised iron concentration in the peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction. *Human Reprod*, 1994, 9(6): 1153-1157.
- [15] Aeby TC, Huang T, Nakayama RT, et al. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro [J] *Am J Obstet Gynecol*, 1996,174(3): 1779-1785.
- [16] Curtis P, Lindsay P, Jackson AE, et al. Adverse effects on sperm movement characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993,100(2): 165-169.
- [17] Leach RE, Ameson BW, Ball GD, et al. Absence of antisperm antibody and factors influencing sperm motility in the cul-de-sac fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*, 1990,53(2):351-353
- [18] Oral E, Arica A, Olive DL, et al. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components [J] *Fertil Steril*, 1996,66(2):787-792.
- [19] Stone SC, Hims IK. Peritoneal recovery of motile and nonmotile sperm in the presence of endometriosis. *Fertil Steril*, 1986,48(2): 338-339 Mathur
- [20] SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility [J]. *Am J Reprod*. 2000 Aug; 44(2): 89-95
- [21] Coddington CC, Oehninger S, Cunningham DS, et al. Peritoneal fluid from women with endometriosis decrease sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: A preliminary report. *Fertil Steril*, 1992,57(4):783-786.
- [22] 张斌, 阎利乾, 姜美亚. 不孕妇女抗精子抗体和抗子宫内膜抗体检测分析 [J]. *临床军医杂志*, 2001,29(2):108
- [23] 柳爱华. 子宫内膜异位症合并不孕者血清抗子宫内膜、抗精子抗体的测定 [J]. *滨州医学院学报*, 2003. 26(4):285
- [24] Suganami H, Yano K, Watanabe K, et al. A factor in inhibiting ovum capture by the oviductal fimbriae present in endometriosis peritoneal fluid. *Fertil Steril*, 1986,46(6): 1140-1146
- [25] Tzeng CR, Chien L, Chang SR, et al. Effect of peritoneal fluid and serum from patients with endometriosis on mouse embryo in vitro development. *Chinese Med J*, 1994,54(3): 145-14

- [26] Moccos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2 cell mouse embryos: possible role of infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril*, 1985,44:6784
- [27] Awadlla SG, Friedman CI, Hag AU, et al. Local peritoneal factors: their role in infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1987,157:1207
- [28] Fakin H, Baggett B, Holk Getal. Interleukin1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril*, 1987,47:2139
- [29] Uda S. The role of the peritoneal macrophages on the infertility associated with endometriosis. *Osaka City Med J*, 1992,38:1110
- [30] Taketani Y, Kuo TM, Miauno M. Tumor necrosis factor inhibits the development of mouse embryos occluded with oviducts: possible relevance to infertility associated with endometriosis, *J Mamm Ov Res*, 1991,8:175
- [31] Arica A, Oral E, et al. Monocyte chemotactic peritoneal of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cell [J]. *Fertil Steril*, 1997,67(6):1065-1072
- [32] Tzeng CR, Chien L, Chang SR, et al. IL-1 beta, TNF alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage conditioned media of women with endometriosis [J], *Am J L Reprod Immunol*, 1995,34(6): 381-385.
- [33] 郎景和 子宫内膜异位症研究的新里程. *中华妇产科杂志* 2005,Jan.40(1):3-4
- [34] Hahn DW, Carraher RP, Foldes RG, et al. Experimental evidence for failure to implant mechanism of infertility associated with endometriosis. *Am J Gynecol*, 1986,155(5): 1109-1113
- [35] Genbacev OD, Prakobphl A, Foulk RA, et al. Tropho-blast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*, 2003,299:405-408
- [36] Fazleabas AT, Kim JJ. What makes an embryo stick? *Science*, 2003, 299:355-356.
- [37] 戴辉华, 侯振, 刘嘉茵. 一种 L-选择素配体合成酶在子宫内膜异位症种植窗期内膜中的表达. *江苏医药*, 2005, Jul.31 (7) :510-512
- [38] 王华云, 邢福祺, 陈士岭. Trophinin 粘附分子在子宫内膜的表达及其与不孕的关系. *第一军医大学学报* 2002;22(6): 539-541
- [39] Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al. Structural and ultrastructural defects in preovulatory endometrium of normo ovulating infertile women with minimal or mild endometriosis [J] *Fertile Steril*, 1990,53(6):989-993
- [40] Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, et al. Is endometriosis an autoimmune

disease? Obstet Gynecol , 1987,70(1):115-122

- [41] Lebovic DI , Mueller MD ,Taylor RM. Immunobiology of endometriosis [J].Fertil Steril, 2001,(75):1-10.

## 致 谢

衷心感谢我的导师肖红梅副教授三年来在学习、科研和工作上给予的悉心培养和教导，在为人处世上给予的谆谆教诲和指点。肖老师积极的工作态度、严谨的治学作风、豁达的处世观、高超的为人哲理及对我的悉心教导不仅把我引入了一个完全不同的学习和生活领域，使我圆满地完成硕士学业，并对我今后的工作和生活产生深远的影响，学生将终身感激并勉力行之！

衷心感谢院长卢光琇教授三年来为我们学习、工作和生活提供的良好学术氛围和先进的技术平台，卢教授渊博的知识，严谨的科研思维，敏锐的科学洞察力，深深地感染着我，启迪着我，将使我终生受益！

特别感谢李喜红老师、朱秀兰教授、左诗慧教授在专业技术学习及工作和生活上给予的悉心指导和帮助！

特别感谢龚斐老师、伍强、黎娟、黎丽、曾铭华、唐亭亭、白婷等对本课题的病例收集提供的大力帮助，一起度过的时光将终生难忘！

衷心感谢范立青教授、李麓云教授、谭跃球老师、李汶老师对学习、工作和生活各方面的悉心指导和关怀！

衷心感谢生殖与干细胞研究所全体老师和各位师兄、师姐、师弟、师妹在我学习期间给予的指导和帮助！

衷心感谢在读研究生期间，原单位领导、同事、同学、朋友给予的支持、鼓励和帮助！

衷心感谢我的家人，他们对我始终如一的支持和关爱是我所有力量的源泉！

衷心感谢所有关心和帮助过我的人！

## 在学期间发表论文及获奖情况

### 论文:

1. 钟群, 肖红梅, 卢光琇. 不孕症患者病因调查. 第一界中华生殖医学分会 & 中华动物学会生殖生物学分会联合年会论文汇编, 2007, 30 (1): 255.
2. 肖红梅, 钟群, 卢光琇. 不孕相关因素及病因分析. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27 (4): 105-107.