

获卵日男方取精失败改行手术取精的结局分析

欧建平*, 赵伟娥, 刘雅峰, 徐艳文, 周灿权

(中山大学附属第一医院妇产科生殖医学中心, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】分析辅助生殖治疗患者在获卵日由于男方取精失败,改行手术取精联合胞浆内单精子注射治疗后的妊娠结局;探讨获卵日男方取精失败的治疗方案。【方法】回顾性分析了2005年5月1日至2009年5月1日在我中心拟行辅助生殖治疗,在获卵日因男方取精失败而改行手术取精联合胞浆内单精子注射(ICSI)治疗的病例共33例;分成经皮附睾精子抽吸组(5例)和睾丸精子抽提组(28例)。分析ICSI后两组的受精率、卵裂率、优质胚胎率、种植率及妊娠率等结局。【结果】5年来,获卵日取精失败的发生率为0.52%(33/6341)。在33例患者中,经手术取精均成功获得精子,其中从附睾抽吸取精5例(15.2%, 5/33),从睾丸抽提取精28例(84.8%, 28/33)。ICSI后两组的受精率(69.2% vs 78.6%, $P = 0.118$)、妊娠率为(60.0% vs 37.0%, $P = 0.374$)和种植率(41.7% vs 21.2%, $P = 0.129$)之间差异无统计学意义。但两组的卵裂率(88.9% vs 99.7%, $P = 0.019$)与优质胚胎率(52.5% vs 75.6%, $P = 0.004$)之间的差异有统计学意义。32个周期行新鲜胚胎移植,有1个周期因为ICSI治疗后未受精没有移植,生化妊娠率为40.6%(13/32),种植率为24.4%(19/78),共获得14个活产儿。【结论】对于获卵日因男方取精失败的患者,改行手术取精联合胞浆内单精子注射是一种有效的办法,能避免因此取消周期。

关键词: 取精失败; 获卵日; 经皮附睾精子抽吸术; 睾丸精子抽提术

中图分类号: R71

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)04-0500-05

Analysis of Outcomes of Surgical Sperm Retrieval Combining with ICSI in Ejaculation Failure on Day of Oocyte Retrieval

OU Jian-ping*, ZHAO Wei-e, LIU Ya-feng, XU Yan-wen, ZHOU Can-quan

(Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the pregnancy outcomes of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with sperm obtained by surgical sperm retrieval in the men with ejaculation failure on the day of oocyte retrieval and to find out the protocol in case of ejaculation failure. 【Methods】Retrospectively analyze 33 cases in our IVF center who had ejaculation failure on the day of oocyte retrieval and underwent surgical sperm retrieval combining with ICSI from May 1, 2005 to May 1, 2009. They were divided into percutaneous epididymal aspiration (PESA) group and testicular sperm extraction (TESE) group (28 cases). The fertilization rate, cleavage rate, good quality embryos rate, pregnancy rate and implantation rate between the two groups were compared after ICSI. 【Results】In the past five years, ejaculation failure occurred in 0.52% (33/6341) on the day of oocyte retrieval retrievals in our unit. All the 33 patients could retrieve sperm with surgical method successfully, including 5 cases from PESA (15.2%, 5/33) and 28 cases from TESE (84.8%, 28/33). There were no statistically difference between the two groups in fertilization rate (69.2% vs. 78.6%, $P = 0.118$), pregnancy rate (60.0% vs 37.0%, $P = 0.374$) and implantation rate (41.7% vs 21.2%, $P = 0.129$). But there were statistically significant difference between the cleavage rate (88.9% vs 99.7%, $P = 0.019$) and good quality embryos rate (52.5% vs 75.6%, $P = 0.004$) between the two group. Thirty-two cycles had fresh embryo transfer, only one cycle had no embryo transfer due to no fertilization after ICSI. The biochemical pregnancy rate and implantation rate were 40.6% (13/32) and 24.4% (19/78), respectively. Fourteen babies were born. 【Conclusion】Surgical sperm retrieval combining with ICSI is an effective solution for those men with ejaculation failure on the day of oocyte retrieval. It could avoid cancellation of treatment cycles.

Key words: ejaculation failure; oocyte retrieval day; percutaneous epididymal sperm aspiration; testicular sperm extraction

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(4):500-504]

收稿日期: 2011-01-12

基金项目: 广东省科技计划项目(2007B030502007; 2007030500001)

作者简介: 欧建平, 博士, 副教授, 研究方向: 生殖医学, E-mail: dr.oujianping@gmail.com, * 通信作者

在进行辅助生殖治疗过程中,获卵日男方可能发生心理性的取精失败,这种现象发生的原因包括:既往的生活习惯、取精环境差、来自女方的压力、担心精液结果异常及对辅助生殖治疗结局的忧虑。Saleh等^[1]曾收集405名男性的资料,其性功能均正常,他们在取得第一份精液标本时未诉取精困难,当被告知精液分析结果异常后,两周后要求取第2份标本时,46人(11%)发生取精失败。对于既往未诉取精困难的患者,获卵日发生取精失败时,可以采用以下一些方法帮助获得精子:心理治疗、妻子的协助、使用对精子无毒性的避孕套保护下性交^[2]、影音刺激^[3]、药物治疗如5-磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂(西地那非,口服50 mg)^[4]、阴茎震动刺激^[5]等帮助取精。然而,部分患者通过这些方法不能成功获得精液,需要进一步的治疗,如:前列腺按摩^[6]、经直肠电刺激射精^[7]。在上述办法均失败时,则需要行经皮附睾精子抽吸术(percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)^[8]或睾丸精子抽提术(testicular sperm extraction, TESE)^[9]帮助获得精子。目前,对于既往未诉取精困难、获卵日取精失败的报道多为个例报道,没有具体的流行病学数据;其治疗方案,不同的研究者侧重不同的方法,且多为个例报道,并没有形成有效的指导意见。本研究就2005年5月1日至2009年5月1日在我中心行体外受精-胚胎移植(*in vitro fertilization*, IVF)/胞浆内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)治疗的患者,男方术前未诉取精困难,在获卵日手淫取精失败的患者共33例,行PESA/TESE获得精子用于ICSI,分析其受精情况与胚胎发育情况及妊娠结局,旨在为获卵日取精失败患者进行及时干预提供临床依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2005年5月1日至2009年5月1日在我院生殖中心行IVF/ICSI治疗的患者,术前至少在我院行精液检查一次,未诉取精困难;获卵日因取精失败,采用药物治疗(西地那非,50 mg)仍未射精后改行PESA/TESE取精的患者共33例。统计其经手术取精后受精情况及胚胎情况与妊娠结局,并比较术前治疗方案与精子来源对ICSI受

精与妊娠结局的影响。

1.2 方法

1.2.1 促排卵治疗 根据女方的年龄、基础窦卵泡数以及卵巢功能选择行GnRH-a /FSH /hCG长方案或GnRH-a /FSH /hCG短方案超排卵治疗。长方案具体方法见文献^[10],短方案在月经第2-3天使用达菲林0.1 mg/d,至hCG日,其他同长方案。

1.2.2 PESA/TESE 具体过程见文献^[11],于取卵当日下午进行ICSI。

1.2.3 ICSI过程 ICSI方法见文献^[12],16~20 h后观察受精情况,对受精者,于取卵第3日行胚胎移植,剩余优质胚胎冻存。

1.2.4 妊娠的确定与黄体支持 胚胎移植后第14天检测血 β -hCG阳性者为生化妊娠;妊娠者给予黄体酮或hCG进行黄体支持;追踪患者最终妊娠结局。

1.2.5 统计学方法 数据处理采用SPSS 17.0统计软件计算受精率、卵裂率、优质胚胎率、妊娠率与种植率;率的比较采用 χ^2 检验,对于例数小于5的采用Fisher精确概率法, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 获卵日取精失败发生的一般情况

2005年5月1日至2009年5月1日,在我中心共行6341个IVF/ICSI周期,有33个周期在获卵日发生男方手淫取精失败,其发生率为0.52%。其中,女方平均年龄为34.15($S = 3.96$)(24~43)岁,男方平均年龄为37.39($S = 5.67$)(28~54)岁,平均不孕年限为5.12($S = 3.95$)(1~18)年。其中,36.4%(12/33)为原发不孕,63.6%(21/33)为继发不孕。治疗前,拟行IVF治疗的有23个周期(69.7%),拟行ICSI治疗的有10个周期(30.3%),在33例行PESA/TESE男性患者中,其中5例患者行PESA,占15.2%,28例患者行TESE,占84.8%。33位患者均成功获得精子用于随后的ICSI治疗,手术取精成功率为100%。

2.2 受精及胚胎发育情况

在33个周期中,共获卵349枚,对其中289枚M II卵子行ICSI治疗,卵子利用率为82.8%(289/349),221枚卵子受精,受精率为76.5%

(221/289), 卵裂率为 95.9%(212/221); 其中一个患者获卵数为 1 枚, 经 ICSI 治疗后未受精, 无可移植胚胎而取消周期。移植日观察胚胎质量, 对优质胚胎行移植或冷冻, 优质胚胎率为 71.2%(151/212)。

2.3 妊娠的结局

在 33 个周期中, 除 1 例因 ICSI 受精失败无可移植胚胎需取消周期外, 共 32 个患者行新鲜胚胎移植, 共移植胚胎 78 个, 平均移植胚胎 2.36(1~3) 枚, 13 位患者移植后 14 d 妊娠试验为阳性, 生化妊娠率为 40.6%(13/32), 12 位患者孕 7 周时 B 超发现有胎心, 临床妊娠率为 37.5%(12/32), 种植率为 24.4%(19/78)。其中, 1 例孕 40 d 时自然流产, 1 例孕 4 月时流产, 有 1 例宫内外同时妊

娠, 在腹腔镜下行开窗取胚术, 后获得单胎妊娠。共获得 14 个活产儿。

2.4 不同来源精子的受精情况与妊娠结局的比较

对附睾来源的精子与睾丸来源的精子其受精与胚胎发育情况以及最终的妊娠结局比较, 发现其受精率无显著差异, 前者卵裂率与优质胚胎率显著低于后者, 妊娠率与种植率高于后者, 但差异无统计学意义(表 1)。

2.5 不孕分类与妊娠结局

在有胚胎移植的 32 位患者中, 37.5%(12/32) 为原发不孕, 62.5%(20/32) 为继发不孕, 对分类不同患者采用手术取精后受精情况与胚胎质量的比较发现, 其受精率与卵裂率以及优质胚胎率之间差异无统计学意义(表 2)。

表 1 经皮附睾抽吸精子与经睾丸穿刺取精结局比较

Table 1 Comparison of the outcomes between epididymal sperm aspiration (PESA) and testicular sperm extraction (TESE)

	Fertilization rate/%	Cleavage rate/%	Good quality embryos rate/%	Pregnancy rate/%	Implantation rate/%
PESA	69.2	88.9	52.5	60.0	41.7
TESE	78.6	99.7	75.6	37.0	21.2
<i>P</i>	0.118	0.019	0.004	0.374	0.129

表 2 原发不孕与继发不孕妊娠结局比较

Table 2 Comparison of the outcomes between primary infertility and secondary infertility %

	Fertilization rate	Cleavage rate	Good quality embryos rate
Primary infertility	74.5	97.1	70.4
Secondary infertility	78.1	93.9	72.7
<i>P</i>	0.489	0.297	0.715

3 讨 论

既往未诉取精失败的患者, 在取精日可能因为心理性因素而发生取精失败。目前, 对于其具体的发生率报道较少, 有文献报道, 在每 500 个获卵周期中, 发生一例取精失败, 发生率较低^[13]。我中心 2005 年 5 月 1 日至 2009 年 5 月 1 日, 共 33 例患者发生获卵日取精失败, 发生率为 0.52%, 高于该文献报道。对于这些患者, 如果不及时采用有效的取精方法, 则需取消周期, 对那些不能成功获得精子的患者需要采用进一步的方法获得精子, 如: 前列腺按摩、经直肠电刺激射精。目前, 关于这些

方法的研究仅限于个案报道。Fahmy 等^[14]人曾对 3 名特发性取精失败的患者行前列腺按摩, 其中 2 名患者成功获得精液, 但精子密度均低; 一名患者取精失败而改行睾丸穿刺。这一方法不是对每一个人均有效, 对于其取精成功率与何种病人适合这一方法及获得的精子质量还需进一步的研究。经直肠电刺激射精法最早应用于脊柱损伤的患者, 1992 年, Toledo 等^[15]人首先报道经直肠电刺激法联合 IUI/IVF 获得成功妊娠, 这一技术需要非常专业的设备与丰富的经验; 有研究报道, 不论是脊柱损伤还是心理性不射精的患者, 经电刺激法获得的精子, 虽然精子计数高, 但其活力与活率较低, 其穿透宫颈的能力与受精力均下降^[16-17]。Hovav 等^[18]使用这一方法获得的精子对 142 个卵子行 ICSI, 受精率为 27%(39/142), 与常规 ICSI 受精率比较, 差异有统计学意义(27% vs 42%)。这提示电刺激过程对于精子的受精能力存在干扰作用, 这种精液参数的下降可能是因为: 氧自由基的过度产生, 未成熟精子的产生, 抗精子抗体的产生等有关。若上述办法均失败, 可能需要经皮附睾穿刺取精或睾丸穿刺取精。

3.1 手术取精的有效性与安全性

1985年, Temple^[19]首次报道采用全麻下切开附睾取精, 用附睾精子进行 IVF 获得妊娠以来, 附睾或睾丸获取精子的方法不断得到改进; 而 ICSI 的诞生, 降低了对精子的需要量。PESA 与 TESE 精子获取率高, 并且简单易行、创伤小、并发症少, 获得的附睾精子可冷冻备用。在本文 33 个行 PESA/TESE 治疗患者中, 均成功获得精子, 成功率为 100%, 与其他方法比较, 手术取精获得精子的成功率高。本中心一项研究曾报道^[20], 对 110 例无精症患者行 PESA/TESE, 仅一例患者因术前检查睾丸小, 血清 FSH 水平高, 病理报告曲精小管内有生精细胞, 但成熟精子数量明显减少, 经 TESE 未能取到成熟精子最终放弃治疗, 其他均成功获得精子。关于手术取精的创伤性及其对随后的取精影响, Wood 等^[21]认为无精子症病人进行反复附睾或睾丸取精, 是安全和可耐受的, 其妊娠结局与第 1 周期差异无显著性。

本研究中, 对男方取精失败的患者采用手术取精联合 ICSI 治疗, 受精率达 76.5%, 种植率为 24.4%, 并获得 14 个活产儿, 获得较好的妊娠结局。与我中心 2008 年一项关于 110 例因无精症行 PESA/TESE 治疗的研究报道相比^[20], 受精率(72.60% vs 74.81%)、种植率(23.89% vs 21.54%) 差异不大。可以认为, 对于获卵日男方取精失败的患者, 行 PESA/TESE-ICSI 治疗是一安全有效的办法, 能获得较好的妊娠结局, 有利于降低周期取消率, 增加辅助生育治疗的成功率。

3.2 不同精子来源妊娠结局的比较

目前关于附睾来源精子与睾丸来源精子其妊娠结局的研究主要针对于无精症, 其是否有差异还有较多的争议。有研究认为, TESE 来源精子其受精率高于 PESA 组, 且种植率与流产率低于 PESA 组, 而认为 TESE 组其胚胎发育潜能更好^[23]; 但有研究存在相反的结果, 认为 TESE 组的流产率高于 PESA 组, 主要是来自于睾丸的精子其染色体异常比例更高^[24]。关于精子 DNA 损伤的研究认为, 精子 DNA 碎片的形成主要发生机制包括睾丸后氧化应激反应对 DNA 的损伤, 主要发生在附睾中; 有研究发现来自附睾尾的精子其 DNA 碎片率显著高于附睾头来源的精子; Weissman 等^[24]人对由于胚胎质量较差而反复种植失败的患者行 TESA 获得成功妊娠的报道, 认为, 由于来自睾丸

的精子 DNA 损伤较少, 而能获得较好的胚胎质量。本文对不同来源的精子其受精情况、胚胎发育情况及最终妊娠结局比较发现, 受精率之间无显著性差异, 但卵裂率与优质胚胎率 TESE 组显著高于 PESA 组($P = 0.019$ 和 0.004), 生化妊娠率与种植率之间差异无显著性, 但由于样本量小, 不能认为 TESE 来源的胚胎质量高于 PESA。因此, 对不同来源的精子 DNA 质量与染色体及妊娠结局的比较, 还需要进一步的实验研究与临床观察。关于两种手术取精方法的耐受性, Wood 等^[21]对 100 例曾经行 PESA 和 TESE 的病人进行问卷调查表明, TESE 的术后疼痛比 PESA 增加, 但病人对手术的满意度无差别。

尽管对于获卵日取精失败的患者可以采用较多的方法帮助其获得精子, 且手术取精的成功率较高, 能获得较好的受精率及妊娠结局。但一旦发生取精失败, 会给患者带来更大的精神压力, 且需承担手术取精的风险, 增加治疗的费用, 故术前评估男性患者取精情况对于避免发生取精失败非常重要。询问患者既往的排精情况, 第 1 次手淫取精的状况, 对存在取精困难的患者或既往发生过获卵日取精失败的患者, 应当提前取精冷冻保存备用, 获卵日若取精失败即行冷冻精子授精。在本研究中, 有一位患者第 1 周期行手术取精未获得妊娠, 第 2 周期提前冷冻精液, 获卵日采用冷冻精子授精, 后成功获得妊娠。在行辅助生殖治疗过程中, 医护人员应该充分让患者了解治疗过程, 采用必要的心理支持, 降低患者的担忧与恐惧, 夫妻双方加强沟通, 对于避免取精失败非常重要。由于卵子的冷冻目前仍处于一个实验性的阶段, 而供精在我中心尚未开展, 且需要提前的申请, 在中国, 很多夫妇都希望能获得自己的遗传学子女, 因此对取精困难拒绝行手术取精的患者, 应与其充分沟通, 谨慎取消周期。

参考文献:

- [1] Saleh RA, Ranga GM, Raina R, et al. Sexual dysfunction in men undergoing infertility evaluation: a cohort observational study [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79 (4): 909-912.
- [2] Elliott S. Anejaculation, fertility and sex [J]. *Can J Hum Sex*, 1993, 11(2): 121-127.
- [3] Van Roijen JH, Slob AK, Gianotten WL, et al. Sexual arousal and the quality of semen produced by

- masturbation [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11 (1): 147–151.
- [4] Tur-Kaspa I, Segal S, Moffa F, et al. Viagra for temporary erectile dysfunction during treatments with assisted reproductive technologies [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(7): 1783–1784.
- [5] Chung PH, Verkauf BS, Eichberg RD, et al. Electroejaculation and assisted reproductive techniques for anejaculatory infertility [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(1): 22–26.
- [6] Fahmy I, Kamal A, Metwali M, et al. Vigorous prostatic massage: a simple method to retrieve spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection in psychogenic anejaculation: case report [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14 (8): 2050–2053.
- [7] Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, et al. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(6): 1249–1255.
- [8] Lin YH, Hwang JL, Tsai YL. Percutaneous epididymal sperm aspiration in psychogenic anejaculation during IVF. A report of two cases [J]. *J Reprod Med*, 1999, 44 (10): 894–896.
- [9] Belker AM, Sherins RJ, Dennison-Lagos L, et al. Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection [J]. *J Urol*, 1998, 160(6 Pt 1): 2058–2062.
- [10] 徐艳文, 周灿权, 方丛, 等. 卵细胞胞质内单精子注射在前次常规体外受精失败病例中的应用 [J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12 (6): 531–533.
- [11] 欧建平, 庄广伦, 周灿权, 等. 无精子病人 100 例取精方法及妊娠结局 [J]. *中华男科学杂志*, 2002, 8 (4): 258–260.
- [12] 欧建平, 庄广伦, 周灿权, 等. 反复附睾或睾丸内取精的无精子症病人妊娠结局 [J]. *中华男科学杂志*, 2003, 9 (7): 524–526.
- [13] Emery M, Senn A, Wisard M, et al. Ejaculation failure on the day of oocyte retrieval for IVF: case report [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(9): 2088–2090.
- [14] Fahmy I, Kamal A, Metwali M, et al. Vigorous prostatic massage: a simple method to retrieve spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection in psychogenic anejaculation: case report [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14 (8): 2050–2053.
- [15] Toledo AA, Tucker MJ, Bennett JK, et al. Electroejaculation in combination with in vitro fertilization and gamete micromanipulation for treatment of anejaculatory male infertility [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167(2): 322–326.
- [16] Denil J, Ohl DA, Menge AC, et al. Functional characteristics of sperm obtained by electroejaculation [J]. *J Urol*, 1992, 147(1): 69–72.
- [17] Hovav Y, Shotland Y, Yaffe H, et al. Electroejaculation and assisted fertility in men with psychogenic anejaculation [J]. *Fertil Steril*, 1996, 66(4): 620–623.
- [18] Hovav Y, Kafka I, Dan-Goor M, et al. Electroejaculation in combination with intracytoplasmic sperm injection in patients with psychogenic anejaculation results in lower fertilization rates [J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(3): 5615–5623.
- [19] Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA, et al. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis [J]. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1985, 2(3): 119–122.
- [20] 刘雅峰, 欧建平, 周灿权, 等. 采用抽吸取精法结合单精子注射治疗无精子症 110 例临床报告 [J]. *中国男科学杂志*, 2008, 14(1): 11–13.
- [21] Wood S, Thomas K, Sephton V, et al. Postoperative pain, complications, and satisfaction rates in patients who undergo surgical sperm retrieval [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(1): 56–62.
- [22] Dozortsev D, Neme R, Diamond MP, et al. Embryos generated using testicular spermatozoa have higher developmental potential than those obtained using epididymal spermatozoa in men with obstructive azoospermia [J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(3): 606–611.
- [23] Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC et al. Outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia [J]. *J Urol*, 2002, 167(4): 1753–1756.
- [24] Weissman A, Horowitz E, Ravhon A, et al. Pregnancies and live births following ICSI with testicular spermatozoa after repeated implantation failure using ejaculated spermatozoa [J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17(5): 605–609.

(编辑 王晓鹰)