DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.13.037

[14] His E D, Singleton T P, Swinnen L, *et al*. Mucosa-associated lymphoid tissue type lymphomas occurring in post-transplantation patients[J]. Am J Surg Path, 2000, 24(1): 100-108.
[15] 谭纪伏, 李冬冬, 江文浩. 原发性胃淋巴瘤的诊断和治疗[J]. 苏州医学院学报, 1998, 18(6): 605-609.
[16] 何小东, 刘洪生, 张振寰, 等. 胃淋巴瘤的诊治经验[J]. 中国胃肠外科杂志, 1999, 2(4): 223-227.
[17] 高根五. 胃原发性恶性淋巴瘤的诊治进展[J]. 中国实用外科杂志, 1999, 19(1): 690-694.
[18] Isaacson P G, Spenser J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. Histopathology, 1987, 11(2): 445-462.
[19] 董恩钰, 孙志新. 胃肠道原发恶性淋巴瘤的内镜诊断探讨[J]. 内镜, 1994, 11(1): 74-79.
[20] 王晋芬. 粘膜相关淋巴组织型淋巴瘤的病理诊断进展[J]. 诊断病理学杂志, 2002, 18(1): 112-118.
[21] 水若鸿, 王 坚, 陆洪芬, 等. 小B细胞恶性淋巴瘤形态学和免疫组织化学研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(2): 148-150.
[22] 温 文, 况春景, 陈任生, 等. 双重免疫标记与胃肠道粘膜相关淋巴瘤[J]. 诊断病理学杂志, 2001, 6(8): 128-130.
[23] 杨志武, 杨 玲, 张 铀. 原发性胃淋巴瘤免疫球蛋白轻链检测的研究[J]. 云南医药, 2002, 23(6): 56-59.
[24] Willis T G, Dyer M J S. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell maligncies[J]. Blood, 2000, 96(6): 808-822.
[25] 姚 宏, 李新燕. 粘膜相关淋巴样组织型淋巴瘤的细胞遗传学和分子遗传学的研究[J]. 山西医药杂志, 2003, 31(4): 33-39.
[26] 应韶旭, 林果为, 梁晓华, 等. 单克隆IgH基因重排检测在MATL-淋巴瘤诊断和随访中的意义[J]. Shanghai Med J, 2002, 25(1): 203-208.
[27] 朱梅刚. 粘膜相关淋巴组织淋巴瘤诊断标准[J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(1): 148-150.
[28] Jaffe Fs. Society for hematopathology progrom: proposed World Health Organization classification of neoplastic desease of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Am J Surg Pathal, 1997, 21(1): 114-121.
[29] Harris N L, Jaffe E S, Stein H, *et al*. A revised Europen-American classification of lymphoid neoplasms: Aproposed from the internation lymphoma study group[J]. Blood, 1994, 8(4): 1171-1361.
[30] 朱雄增, 许越春, 许良中. 恶性淋巴瘤国际分类中的新类型(一)[J]. 诊断病理学杂志, 1998, 5(1): 1-4.
[31] 朱雄增, 许越春, 许良中. 恶性淋巴瘤国际分类中的新类型(二)[J]. 诊断病理学杂志, 1998, 5(2): 68-70.
[32] 鲍润贤, 白金铭, 范若龙, 等. 胃恶性淋巴瘤的X线诊断: 42例报告兼国内资料复习[J]. 天津医药, 1976, 4(1): 11-14.
[33] Peter G, Isaacson D M. Gastrointestinal lymphoma[J]. Hum Pathol, 1994, 25(10): 375-381.

(编辑 薛国文)

综述

文章编号: 1000-5404(2004)13-1222-03

人类无精子症的研究进展

Advances in studies of human azoospermia

刘 锋, 邹 彦, 邓志华 综述, 王植柔, 卢克焕 审校 (广西医科大学第三附属医院生殖医疗中心, 南宁 530031)

由于无精子症的发病机制相当复杂, 给临床治疗带来了许多困难。随着这些年来的辅助生殖技术(ART)不断完善和深入发展, 人们对无精子症的病因及治疗的研究都有了更深刻的认识。下面就近年来人们对无精子症的相关研究及治疗进展做一综述。

1 无精子症的基因研究

无精子症, 即精液中无精子, 且精液离心沉淀物镜检亦无精子, 重复数次检查, 结果相同者。无精子症, 可分为分泌性无精子症和阻塞性无精子症。前者是由于睾丸不生长精子, 病源在睾丸; 后者则睾丸能产生精子, 主要是精道阻塞因而造成无精子症。分泌性无精子症中的唯支持细胞综合征是难治之症, 因它缺乏生精细胞; 分泌性无精子症中的生精阻滞, 主要特点是精子发生阻滞在某一细胞阶段, 不能形成精子, 从理论上说是可以治愈的, 但是这涉及到生精细胞的分化问题, 实际上是难治之症; 虽然确有治愈的病例, 但尚不能掌握治愈的客观规律。

早在1976年, Tiepolo等[1]细胞遗传学研究中发现无精子症患者有Y染色体长臂的缺失, 包括远端的荧光区和与之相连的非荧光区, 因此推测Yq11存在着Y染色体精子生成基因的微缺失, 由于该基因缺失患者多数表现为无精子症, 故称为"无精子因子"(a-zoospermia factor, AZF)。1986年Vergnaud等[2]应用Y染色体的质粒DNA作为探针, 分析Y染色体明显异常的患者, 建立了Y染色体的基因缺失图谱; 为Y染色体的基因检测创造了条件。1992年Ma等[3]发现一些核型正常, Yq11, 23区域上有基因片段微小丢失, 并且丢失的DNA片段不重复, 相互没有重叠。1996年Vogt等[4]将Yq11区域再划分为25个段落, 自Yq11的近侧端到远侧端分别命名为D1-D25, 每个段落内选择1~7个不等, 共76个DNA片段。用PCR的方法对370例无精子和严重少精子患者进行了检测, 结果显示在Yq11的近侧端, 12

基金项目: 广西壮族自治区科技厅、南宁市科技局资助项目(0141014)
Supported by Sci &Tech Committee of Guangxi Zhuang Autonomous Region and the Sci &Tech Bureau of Nanning City (0141014)
作者简介: 刘 锋(1956-), 女, 山东省人, 副主任技师, 主要从事生殖医学以及男性精子的受精功能方面的研究, 发表论文15篇。电话: (0771)4824346
收稿日期: 2003-06-03; 修回日期: 2004-02-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例患者在(D3 ~ D6)、(D13 ~ D16)、(D20-D22)上有基因丢失。因此认为在这 3 个区域内存在 AZF, 分别称为 AZFa、AZFb 和 AZFc。并对这些患者进行睾丸活检, 发现睾丸的病理改变与 AZF 的丢失部位有明显的相关性, 其中 AZFa 丢失的患者最为严重, 表现为唯支持细胞综合征(Sertoli-cell-only-syndrome), 同时有睾丸体积的缩小; AZFb 丢失的患者情况表现在生精阻滞, 主要停留在精母细胞阶段, 睾丸内可见到精原细胞和初级精母细胞, 但没有精子生成, 以上两类患者的精液检查均无精子。AZFc 丢失的患者情况比较复杂, 对同一个患者, 一些生精小管内仅见支持细胞, 另一些生精小管内可见精原细胞, 精母细胞、精子细胞、甚至精子, 精液检查表现为严重少精(0.1 ~ 200 万/ml), 有时可见少量活动精子, 但畸形精子明显增多。综合 Ma 和 Vogt 等人的研究可以肯定在 Yq11 区域内存在着 AZF, AZF 的丢失不仅可以导致无精, 也可以引起严重的少精。其检测对无精子症和严重少精子症的诊治具有极其重要的意义。

2　性激素对精子生长的影响

睾丸生精功能主要受下丘脑-垂体-睾丸轴调控。下丘脑分泌的 GnRH 作用于腺垂体, 使其合成和分泌 FSH、LH。FSH 除直接启动精原细胞的分裂和早期生精细胞发育外, 还促使间质细胞分泌雄激素结合蛋白促使精子生成。LH 作用于间质细胞是分泌和产生睾酮的主要因子, 这是精子发生所必须的[5]。LH 和 FSH 如减少所致生殖细胞凋亡可能与睾丸酮的减少有关[6], 而 FSH 和睾酮能明显地增加 Sertoli 细胞内睾酮受体浓度, 说明 FSH 可能通过这种形式加强睾酮的生物作用, 考虑到睾酮能刺激管周细胞生成 P-Mod-s 调节睾丸功能和 Sertoli 细胞与生精细胞之间营养相互作用, 促进生精细胞的发育, Tesarik 等[7] 采用原位荧光杂交的方法观察到精原细胞在与不同浓度的 FSH 一起培养后的变化。在体外培养 24 h 后, 当 FSH 浓度为 10 IU/L 时, 没有观察到 4 个杂交位点(4 倍体)反应性的生殖细胞倍性的影响, 当 FSH 浓度更高时, 显示 4 倍体的细胞百分率明显下降, 显示 1 个杂交位点(1 倍体)的细胞比例上升, 从 50 IU/L FSH 开始, 能观察到含有 2 个杂交位点(2 倍体)细胞的百分率上升。而当 FSH 浓度在 50 IU/L 和 100 IU/L 之间时没有检测到差异性。可观察到对精子生成产生影响的最低 FSH 浓度为 25 IU/L, 在此浓度下导致向精子生成更提前的阶段发育的伸长的精子细胞的比例下降。除此外, Tesarik 等[7] 的实验还表明: 在培养液中添加 1 μmol/L 睾酮不会对生殖细胞减数分裂和精子生成产生影响。然而, 当同时添加 FSH 时, 在培养 24 h 后睾酮加强了 FSH 对生殖细胞减数分裂和精子生成的效果, 这种效果在培养 48 h 后显得尤为明显。由于睾酮增强 FSH 对生殖细胞减数分裂的影响, 只可观察到 4 倍体细胞的百分率下降及单倍体的细胞百分率上升。

Tesarik 等[7] 的实验证明了高浓度的 FSH(25 IU/L)可以改变精子细胞的倍数和精子形态。而这些细胞的减数分裂和精子的生成速度加快均由于 FSH 的作用, 而促性腺激素及雄激素不仅对生精过程中的细胞增殖、分化起着重要的作用, 对生殖细胞凋亡的调节也起着重要的作用。在 Tesarik 等[7] 的体外培养实验中还添加了比正常生理浓度偏高一点的睾酮(1 μmol/L), 结果表明高浓度的睾酮可以明显地抑制人类男性支持生殖细胞的凋亡。许亚光等[8] 的实验证实: 无精子症患者无论染色体正常与否, 性激素 E2、PRL、LH 、FSH 较正常人升高, 睾酮明显比正常人降低。从上述的实验证明: 人类睾丸精子可在体外特殊环境下培养, 依赖 FSH 能刺激细胞的减数分裂和精子的生成。

3　无精子症的辅助生殖技术展望

自从 1992 年 Palermo 等[9] 采用 ICSI 技术治疗弱精子症、少精子症获得成功妊娠以来, 该技术作为治疗男性不育的方法, 在世界上普遍被采用。这种方法对精子的类型几乎没有限制, 不论精子质量如何, 不论精子的来源(射出精子, 附睾或睾丸精子), 只要有活精子, 其授精率和妊娠率都无显著差异[10, 11]。即使对于精子发生障碍导致的非梗阻性无精子症亦可通过细针抽吸[12](fine needle aspiration, FNA)的方法获取一定数量的精子进行 ICSI。由于每一次 ICSI 周期需反复穿刺且获得活精子的数量常常十分有限, 因此有人提出使用非梗阻性无精子症患者的冷冻睾丸组织中提取的精子做 ICSI[13], 也可以将 ICSI 后多余的附睾精子冷冻保存, 当患者助孕失败需再次治疗时, 可用冻融附睾精子进行 ICSI[14], 这样可以避免反复睾丸组织活检或取消治疗周期。正常生理状况下, 睾丸内的精子是缺乏活动能力的, 还需继续发育生长, 此时生育力几乎为零, 但从理论上讲, 只要精子携带有正常的单倍染色体, 就能使卵子受精。也就是说睾丸内的精子可以通过 ICSI 技术使卵子受精[15]。

临床上可见到大概占不育男性病例的 1% ~ 2%, 他们中的大多数患者在多种病理情况下如唯支持细胞综合征、成熟阻滞、隐睾后曲精小管萎缩、化疗后睾丸萎缩、腮腺炎后睾丸炎及克莱恩费尔(Kleinefelter)综合征可导致无精子症[16]。这类男性病人可能无法获取精子, 需引起注意的是在这些病理情况下很少能得到成熟的生殖细胞。近年来有报道表明: 将体外培养后的精子细胞注射入人的卵母细胞中可得到与正常受精一样的结果, 使胚胎发育至繁衍出健康的后代。

Tesarik 等[17] 研究表明, 他们从 23 例经无睾丸活检证实为严重无精子症患者的睾丸细胞中筛选出停滞在初级精母细胞阶段的生殖细胞进行体外培养, 结果体外培养完成了精子形态而产生了处于不同成熟阶段的单倍体精子细胞。并用培养的精子细胞进行 ART, 其中 3 例中被拉长的精子细胞采用 ICSI 技术用于 3 个病例, 其受精率达到 71%, 并有 2 例怀孕: 1 例最终活产为 2 名婴儿出生(完全正常的双胞胎女婴), 另外 1 例为 3 胎, 不幸的是 11 周时流产了。另外 20 例中只有圆形细胞能用于 ICSI, 其受精率达 31.3%, 其中 1 例怀孕, 但只是生化妊娠, 早期就自然流产了。他们的研究说明, 使用睾丸精细胞进行 ART, 无疑为非梗阻性无精症患者提供了一种新的治疗方法。

2002 年, Sousa 等[16] 报道了应用非洲绿猴肾上皮细胞(Voreo cell)作为饲养层细胞与非梗阻性无精子症患者的睾丸活检组织分离、纯化获得的初、次级精母细胞, 支持细胞共培养 2 ~ 3 周。结果初、次级精母细胞进行了减数分裂、分化、生成圆形和长型精子细胞。因为 Voro 细胞可以分泌一些有助于体内精子细胞生长所需的部分生长因子与白介素, 有利于生殖细胞的体外存活及分化。

最新的研究报道采用联合应用精子细胞分离和体外成熟方法, 能改善它们的质量和提高受精能力。Aslam 等[18] 的研究

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表明,应用非连续梯度分离未成熟生殖细胞,将精子细胞与 Vero 细胞共同培养,可以获得更成熟的圆形精子细胞。2003 年 Tanaka 等[19]研究报道,初级精母细胞完成两次减数分裂而形成 1 个圆形的精子细胞在体内约需要 32 d,但在添加了 Vero 细胞的培养液(模拟睾丸层液)中,体外培养时间仅 2~5 d 即可以完成减数分裂的过程。他们的研究表明:添加了 Vero 细胞的培养效果要比添加了 FSH 和 T 的一般培养液好,就像使用输卵管合成液要比添加了两种激素的 MEM/F12 的效果要好,为什么模拟睾丸层液和输卵管液的培养效果比较好呢?他们认为也许是因为睾丸层液和输卵管液里包含有高浓度的氨基酸和生长因子,对圆形精子细胞体外成熟、分化有促进作用,这个问题尚待研究之中。在动物研究方面,张桂元[20]介绍了比利时学者 Smitz 用出生后 18~60 d 的大鼠的生殖细胞进行双室培养,结果显示:生后 32~42 d 鼠龄的生殖细胞经体外培养 7 d 完成了减数分裂过程。细胞免疫化学证明Ⅴ-Ⅷ阶段的粗线期精母细胞分化为圆形精子细胞。减数分裂的时间过程体内、体外一致。Tesarik 等[17]用早期(圆形)或晚期(已伸长的,或正伸长的)精子细胞注入卵母细胞中也得到了正常受精的结果,使胚胎发育甚至繁衍出健康的后代。Aslam 等[21]提出从睾丸组织中获得的已伸长的精子细胞的受精率要比从精液中得来的精子细胞高得多,而由圆形精细胞注射获得的受精率不论来自精液还是来自睾丸组织样本,都是相似的。

4 生殖助孕技术的现存问题

近代人类生殖医学的发展,在很大程度上改变了无精子症患者的处境[22],使用 ART 技术助孕使许多过去无法治疗的男性不育患者的生育问题得以解决。使用 ICSI 技术助孕的精子标本多数是从射精和睾丸或附睾组织搜集而来的,最新资料报道还可以采用圆形精子细胞以及已伸长的精子细胞进行 ICSI 以获得受孕。从动物研究及在人类的研究表明无论是射出的精液的精子显微注射[23]还是睾丸活检组织的精细胞显微注射入卵母细胞,均可得到正常的受精、胚胎的发育和健康后代的出生的结果。这为人类提供了足够的精细胞来作为雄性配子。最新的研究报道[16]采用联合应用精子细胞分离和体外成熟方法,能改善它们的质量和提高受精能力。我们可以看到[24],在非梗阻性无精子症患者中,并非所有的成熟障碍和生精功能低下的病例都是由遗传变异引起的,有些也许是非遗传因素例如激素、温度、毒素或精神压力等因素造成的感染。同样地,并非所有的唯支持细胞综合征都是由遗传因素所致,有些也许是由放射性及化学疗法,长期雌激素治疗,以及特发的病因学引起的。大部分患者都存在生精细胞活跃的局部灶而产生至少处于生精初期的细胞,所以精细胞可以从睾丸活检中取得。

在少数极为异常的情况(例如睾丸结构破坏,这是一种变异性的成熟障碍)由于成熟精子细胞的分离,精细胞存在于射出的精液当中。然而,从睾丸活检组织所获得的精细胞所受的损伤要低于从精液分离出来的精细胞,所以更适用于显微注射,不仅如此,还有资料显示来自睾丸组织的已经伸长细胞比来自射出精液中的精子细胞更利于显微受精。

尽管这个新方法产生了许多的影响,但也有人提出一些问题,如:一是使用圆形精子细胞受精率低,二是精子细胞的显微注射成功率低,这关键原因[21]是核蛋白从组蛋白到鱼精蛋白的不完全转运,而这一过程在圆形精子细胞中几乎不发生。组蛋白到鱼精蛋白的转运,在精子细胞的成熟阶段是一个连续的过程,精子核的二硫健的还原跟随鱼精蛋白到组蛋白的重组,对于精子核的去凝缩及雄原核的信息是关键的。也有研究者[25]对体外培养中细胞的快速分裂是否对 DNA 产生影响以及基因缺陷是否遗传给子代表示担忧。对未成熟精子的 ICSI,绕过正常受孕途径的天然屏障的生理机制,是否会将某些缺陷特别是遗传缺陷的精子细胞与卵细胞结合带给下一代,由于无精子症患者大多数存在着基因问题,用 ICSI 治疗出生的孩子目前虽然体健,以后是否还会引起无精子症,这些问题有待于进一步深入研究和临床应用之后才能作出结论。

尽管无精子症的未成熟精子通过体外培养后用于 ART 技术还不是很成熟,还存在诸多问题,但经过不懈努力必将成为生殖工程领域中一项新兴技术,它有助于深入了解精原细胞发育动力学,也拓宽了治疗无精子症患者的思路。

关键词:无精子症;性激素;辅助生殖技术
中图法分类号:R339.2 文献标识码:A

参考文献:

[1] Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm[J]. Hum Genet, 1976, 34(2): 119-124.
[2] Vergnaud G, Page D C, Simmler M C, *et al*. A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization[J]. Am J Hum Genet, 1986, 38(2): 109-124.
[3] Ma K, Sharkey A, Kirsch S, *et al*. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome[J]. Hum Mol Genet, 1992, 1(1): 29-33.
[4] 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.
[5] 李德祥, 才秀莲, 张锚链. 不育症睾丸生精障碍与生殖激素、免疫反应关系的研究[J]. 生殖与避孕, 2000, 20(5): 272-276.
[6] Hsueh A J, Eisenhauer K, Chun S Y. Gonadal cell apoptosis[J]. Recent Prog Horm Res, 1996, 51(1): 433-455.
[7] Tesarik J, Guido M, Mendoza C, *et al*. Human spermatogenesis *in vitro*: respective effects of follicle-stimulating hormone and testosterone on meiosis, spermiogenesis, and Sertoli cell apoptosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 83(12): 4467.
[8] 许亚光, 李克秋, 邢惠珍, 等. 2000 例男性不育症的病因分析[J]. 中国男科学杂志, 2001, 15(2): 131-132.
[9] Palermo G, Joris H, Devroey P, *et al*. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte[J]. Lancet, 1992, 340(8810): 17-18.
[10] Sherins R J, Thorsell L P, Dorfmann A, *et al*. Intracytoplasmic sperm injection facilitates fertilization even in the most severe forms of male infertility: pregnancy outcome correlates with maternal age and number of eggs available[J]. Fertil Steril, 1995, 64(2): 369-375.
[11] 陈国武, 严敬明, 韩金兰, 等. 睾丸精子抽吸术加单精子卵细胞胞浆内注射术成功受孕1例报道[J]. 中国男科学杂志, 1999, 13(2): 95.
[12] Watkins W, Nieto F, Bourne H, *et al*. Testicular and epididymal sperm in a microinjection program: methods of retrieval and results[J]. Fertil

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Steril, 1997, 67(3): 527－535.
[13] Al Hasani S, Demirel L C, Schopper B, *et al*. Pregnancies achieved after frozen-thawed pronuclear oocytes obtained by intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa extracted from frozen-thawed testicular tissues from non-obstructive azoospermic men[J]. Hum Reprod, 1999, 14(8): 2031－2035.
[14] 李　满，庄广伦，李　蓉，等. 冻融附睾精子卵浆内显微注射治疗阻塞性无精子症不育 2 例[J]. 生殖医学杂志, 1999, 8(1): 53－54.
[15] Minguez Y, Rubio C, Bernal A, *et al*. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility[J]. Hum Reprod, 1997, 12(10): 2282－2285.
[16] Sousa M, Cremades N, Alves C, *et al*. Developmental potential of human spermatogenic cells co-cultured with Sertoli cells[J]. Hum Reprod, 2002, 17(1): 161－172.
[17] Tesarik J, Mendoza C, Greco E. *In vitro* culture facilitates the selection of healthy spermatids for assisted reproduction[J]. Fertil Steril, 1999, 72(5): 809－813.
[18] Aslam I, Fishel S. Short-term *in vitro* culture and cryopreservation of spermatogenic cells used for human *in-vitro* conception[J]. Hum Reprod, 1998, 13(3): 634－638.
[19] Tanaka A, Nagayoshi M, Awata S, *et al*. Completion of meiosis in human primary spermatocytes through *in vitro* coculture with Vero cells[J]. Fertil Steril, 2003, 79(1): 795－801.
[20] 张桂元. 男性学研究新进展：欧洲人类生殖和胚胎学会 1999 年年会简介[J]. 生殖医学杂志, 1999, 8(4): 251－253.
[21] Aslam I, Robins A, Dowell K, *et al*. Isolation, purification and assessment of viability of spermatogenic cells from testicular biopsies of azoospermic men[J]. Hum Reprod, 1998, 13(3): 639－645.
[22] Jamal H S, Amarin Z O. Round spermatid separation and *in-vitro* maturation[J]. Saudi Med J, 2000, 21(10): 960－963.
[23] Tesarik J, Carreras A, Mendoza C. Single cell analysis of tyrosine kinase dependent and independent Ca^{2+} fluxes in progesterone induced acrosome reaction[J]. Mol Hum Reprod, 1996, 2(4): 225－232.
[24] Siliber S J, Lenahan K. Sertoli cell surgery, spermatid retrieval and ICSI in azoospermic patients with maturation arrest[J]. Hum Reprod Update, 1995, 1(6): 26.
[25] 顾　晓，孙海翔. 杨怀恭用于卵细胞质内注入精子术的精子获取方法[J]. 生殖与避孕, 2001, 21(1): 53－56.

（编辑　张大春）

（上接 1209 页）

靳蛇酶组痊愈 4 例，基本治愈 9 例。28 例中痊愈 4 例，基本治愈 19 例，好转 5 例，无无效病例。随 22 例，随访率 79%，随访时间 3～6 个月，症状完全消失 4 例，症状明显改善或久站后出现肢体肿胀或不适 24 例。

3　讨论

静脉血栓形成与血液滞缓、静脉壁损伤和高凝状态有关[2]，这一观点至今仍被沿用。下肢骨折是肢体的严重创伤，且多为交通事故等暴力所致。在骨折的同时常伴有肌肉、血管等软组织的挫裂伤，术后长时间的固定与制动，及疼痛等原因，患者必须较长时间地卧床休息，使静脉回液受到影响，组织的创伤、血管的损伤，以及术后肢体的肿胀，尤其是使用绷带的患者会给静脉的回流产生直接的影响。此外由于创伤后的应激反应，加之止血类药物的应用以及大量进食高脂类饮食等诸多因素，导致部分患者术后发生 DVT。近年来有报道骨水泥型人工全髋置换术发生 DVT 的发生率明显高于非骨水泥型全髋置换覆术[3]。其发生率分别是 33.33% 和 6.33%；24% 和 0%。Christie 等[4]发现骨水泥型人工全髋置换术后形成的血栓更长更粗。说明骨水泥对 DVT 的形成有密切关系。

对 DVT 的治疗主要有手术和非手术治疗两种。手术治疗适用于病程较短或药物治疗病情持续加重者。目前主要是应用 Fogarty 导管取栓，再辅以抗凝、溶栓药物。由于骨折后多数患者肢体被石膏和绷带等固定，肢体的疼痛和肿胀常被误为骨折的本身的疼痛与肿胀。多数患者未能早期发现，并因此失去手术治疗的机会。药物治疗方法较多，低分子右旋糖酐加复方丹参注射液和低分子右旋糖酐与前列腺素 E_1（PGE_1）或凯时联合治疗疗效均不够满意。近年来尿激酶、靳蛇酶以及低分子肝素如速避凝、栓复欣、克赛、新复先等，被广泛应用。临床观察比较安全且疗效较为满意，特别是病程短的病例能在短时间改善症状。本组近年应用靳蛇酶的病例较多，通过患肢足背静脉（踝上扎压脉带）持续 3 h 滴入。再辅以低分子肝素为腹壁皮下注射 1～2 支/7 d 和中药如疏血通、血栓通等，但对病程较长者效果稍差。疗程结束后需借助弹力袜等减轻久站后的胀痛或不适。迈之灵、爱脉朗等口服药对促进静脉回流有一定帮助，临床应用有一定的疗效。

下肢骨折对 DVT 形成有着十分直接的关系，但并未引起临床医师的重视，多数患者确诊时已发病数日甚至更长的时间，导致延误了最佳治疗时机，影响了治疗效果。因此积极预防，应争取做到以下几点：①尽量使患肢抬高 30° 以上的利于静脉的回流。②注意加强踝关节及诸足趾的伸屈活动，以充分发挥小腿肌群收缩产生的泵作用，以减少静脉的淤滞和促进静脉的回流。③术后应勤于观察并注意区分肢体 DVT 形成后的肿胀与创伤后出现的组织水肿和疼痛，必要时借助 ECT 及彩色超声多普勒诊断。④预防性用药：可静脉输活血化淤的药，如血栓通或血塞通、疏血通等；腹壁皮下注射小剂量低分子肝素，如栓复欣、克赛、速避凝或新复先等 7 d；口服肠溶阿司匹林、安步乐克等。⑤对使用骨水泥的患者予格外重视。总之，由于 DVT 的治疗较为困难且病程亦较长，在强调有效地预防的同时，还应努力做到及早发现与治疗。

关键词：下肢骨折；深静脉血栓形成；治疗；预防
中图法分类号：R364.15；R683.42　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 孙英信，时　德，向　志，等. 急性下肢静脉血栓形成 148 例的治疗[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(9): 813－814.
[2] 冯友贤. 血管外科学[M]. 第 2 版. 上海：上海科学技术出版社, 1992. 531－535.
[3] 万　仑，胡　豆，刘仲前. 骨水泥对全髋置换术后深静脉血栓形成的影响[J]. 四川医学, 2002, 23(8): 798－799.
[4] Christie J, Burnett R, Potts H R, *et al*. Echocardiography of transtrial embolism during cemented and uncemented hemiartheroplasty of the hip[J]. J Bone Joint Surg Br, 1994, 76(3): 409－412.

（编辑　汪勤俭）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net