

精子发生障碍分型诊疗中国专家共识

中华医学会男科学分会, 中国人体健康科技促进会男科学专业委员会,
中国医师协会生殖医学专业委员会
精子发生障碍分型诊疗中国专家共识编写组

【关键词】精子发生障碍; 分型诊疗; 专家共识

中图分类号: Q594.43⁺4; R698⁺.2 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2024.05.012^①

中国不孕不育症日趋严重, 发病率高达 18%, 主要由配子发生障碍导致^[1]。精子发生障碍 (spermatogenic failure, SPGF) 简称生精障碍, 是男性不育的疑难重症, 包括非梗阻性无精子症 (non-obstructive azoospermia, NOA)、隐匿精子症 (cryptozoospermia) 和严重少精子症 (oligozoospermia, 精子浓度小于 $5 \times 10^6/\text{ml}$)^[2-3]。2000 年, 《世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册》指出生精障碍患者精子发生存在显著异质性, 即生精障碍患者睾丸内少数生精小管可有“局灶”精子发生, 这个概念为睾丸显微取精手术奠定理论基础^[4]。2007 年, 美国 Schlegel 团队提出生精障碍“阻滞型”的概念, 这类患者临床特征为“均一性睾丸生精阻滞”, 且卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平正常, 多与遗传变异相关^[5]。近年来国内外学者先后报道了“阻滞型”的遗传因素与治疗策略^[6]。中华医学会男科学分会、美国泌尿外科协会 (American urological association, AUA) 男性不育诊疗指南、欧洲泌尿外科协会 (European association of urology, EAU) 性与生殖健康指南指出, 针对 NOA 患者建议实施显微外科取精术^[7-9]。

不孕不育影响约 10% ~ 20% 的夫妇, 其中男性因素占 30% ~ 50%^[10]。生精障碍为男性最严重的生育障碍临床疾病, 其无法自然生育。即使通过辅助生殖技术, 部分患者仍然无法获得精子或者辅助生殖助孕失败, 不能生育生物学子代。目前, 缺乏针

对生精障碍分型临床诊断与治疗的专家共识。因此, 为规范其诊断与治疗, 中华医学会男科学分会、中国人体健康科技促进会男科学专业委员会和中国医师协会生殖医学专业委员会发起, 在临床实践、研究论文、专家研讨等多种形式的基础上, 将生精障碍分为“局灶型”、“阻滞型”和“衰竭型”, 分析不同分型临床特征, 对基础研究的潜在治疗方案等热点问题凝练总结, 形成本专家共识。本共识认为精子发生障碍 (生精障碍) 是由环境、遗传、内分泌、炎症、免疫、生活方式等因素独立或交互影响, 损伤生精细胞或生精微环境, 导致生精细胞自我更新、增殖与分化障碍, 临床表现为非梗阻性无精子症、隐匿精子症或严重少精子症 (精子浓度小于 $5 \times 10^6/\text{ml}$)。

1 精子发生障碍分型诊疗

生精障碍病因复杂、表型不一、治疗结局迥异, 且睾丸病理显著异质, 临床表现为严重少精子症、隐匿精子症或非梗阻性无精子症。针对精子发生障碍上述诊疗难点, 中国精子发生障碍专家共识编写组建立生精障碍分型诊治体系, 将生精障碍分为 3 种亚型: ①睾丸生精小管中有局灶性精子发生的“局灶型”; ②生精小管中生精细胞阻滞于精子发生某一特定阶段的“阻滞型”; ③生精小管中仅存支持细胞或偶见生精细胞的“衰竭型”。针对 2015 年 3 月至 2023 年 5 月于上海市第一人民医院就诊的 1 485 例生精障碍患者, 综合分析其临床特点和睾丸显微

① 基金资助: 国家重点研发计划 (2022YFC2702700, 2022YFC2703004); 国家自然科学基金面上项目 (82171597)

通讯作者: 李 铮, Email: lizhengboshi@sjtu.edu.cn; 熊承良, Email: clxiong951@sina.com; 商学军, Email: shangxj98@163.com

取精术 (microdissection testicular sperm extraction, micro-TESE) 中细胞学镜检情况及术后病理, 发现 3 种亚型分别为: “局灶型” (553 例, 37.3%); “阻滞

型” (145 例, 9.8%); “衰竭型” (787 例, 52.9%)。3 种分型精子发生障碍 (图 1), 具体临床特点见表 1。



图 1 精子发生障碍示意图

表 1 3 种分型精子发生障碍临床特点

分型	局灶型	阻滞型	衰竭型
既往病史	腮腺炎并发睾丸炎、放化疗治疗史、幼年隐睾下降固定术史等	-	-
家族史	无	家族近期婚配史或严重不孕不育史、亲/表兄弟患病史	偶有家族史 (如 FANCM 变异)
睾丸体积	异常	正常, 偶有异常	异常
精子浓度	0 或 $<5 \times 10^6/\text{ml}$	0	0
生殖激素水平	异常	正常, 偶有异常	异常
遗传学分析	AZFc 区缺失、Klinefelter 综合征	减数分裂相关基因致病变异, AZFb 区缺失, 性染色体的平衡异位等	AZFa 区缺失、FANCM 变异等
睾丸组织病理 (Johnsen 评分)	明显异质性	4~7 分	0~2 分
睾丸显微取精术中所见	生精小管发育不一致, 存在局灶完整精子发生	生精小管发育一致, 生精小管相对饱满	生精小管发育一致, 生精小管纤细, 可能伴有纤维化、脂肪化等

2 “局灶型”精子发生障碍诊断与处理

“局灶型”精子发生障碍多由腮腺炎性睾丸炎、隐睾、Klinefelter 综合征、无精子症因子 (azoospermia factor, AZF)c 区微缺失、放/化疗、辐射以及长期高温工作环境等因素导致^[11]。上述因素损伤大部分生精小管内生精细胞或支持细胞, 导致生精障碍。但睾丸局部生精小管有完整精子发生, 临床表现为严重少精子症、隐匿精子症或非梗阻性无精子症。该类患者支持细胞功能紊乱, 其血清 FSH 水平升高, 提示睾丸生精功能受损。

“局灶型”生精障碍的治疗包括一般治疗、药物治疗、精索静脉曲张手术治疗或睾丸显微取精术获

取精子, 实施辅助生殖技术助孕等。一般治疗可在一定程度上改善精液质量, 主要包括戒烟酒、控制体重、适度锻炼等。经验性治疗药物有芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs), 如来曲唑、阿那曲唑等^[12]; 选择性雌激素受体调节剂 (selective oestrogen receptor modulators, SERMs), 如氯米芬、他莫昔芬^[13]; 促性腺激素, 如睾丸取精术前行促性腺激素治疗 Klinefelter 综合征可以提高精子获得率 (sperm retrieval rate, SRR)^[14]。近年来芳香化酶抑制剂治疗生精障碍引起广泛关注, 其适应证、不良反应与治疗方案已被系统阐述^[12]。抗氧化剂, 如左卡尼汀、辅酶 Q10 等, 可增加精浆活性氧清除能力, 缓解活性氧损伤^[15-16]。

睾丸显微取精术是 NOA 的“金标准”取精手术。NOA 病因不同, SRR 差异显著: 如青春期后腮腺炎并发睾丸炎患者 SRR > 90%, 隐睾睾丸下降固定术后患者 SRR 为 62% ~ 75%, AZFc 区缺失患者 SRR 为 67% ~ 74%, Klinefelter 综合征患者 SRR 为 45% ~ 61%; 而特发性 NOA 患者获精率较低, SRR 约 30%^[17]。在不具备显微手术取精条件的医院, 可采取睾丸穿刺取精术或活检取精术。

3 “阻滞型”精子发生障碍诊断与处理

“阻滞型”生精障碍患者临床表现为睾丸体积正常, FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和睾酮(testosterone, T)水平正常, 影像学 and 精浆生化等实验室检查未见明显输精管道梗阻表现, 睾丸显微取精术中所见生精小管形态相近, 且不透明。睾丸组织显微镜镜检无成熟精子, 见大量生精细胞。睾丸组织病理提示阻滞于精子发生特定阶段, Johnsen 评分 4 ~ 7 分。

“阻滞型”精子发生障碍患者多由遗传学病因导致, 包括染色体核型异常、基因拷贝数变异、单核苷酸变异等。染色体核型异常、AZFb 区和 AZFb + c 区完全缺失可导致“阻滞型”精子发生障碍^[18-20]。多个减数分裂致病基因单核苷酸变异与“阻滞型”精子发生障碍密切相关, 主要涉及联会复合体相关基因: 联会复合中心元件 1 (Synaptonemal Complex Central Element 1, SYCE1)、Six6 基因反义链转录本 1 (Six6 Opposite Strand Transcript 1, SIX6OS1)、联会复合体蛋白 2 (Synaptonemal Complex Protein 2, SYCP2) 等^[21-23]; DSB 重组修复相关基因: DNA 减数分裂重组酶 1 (DNA Meiotic Recombinase 1, DMCI)、染色体交叉缺失 1 (Shortage In Chiasmata 1, SHOC1)、减数分裂抑制蛋白 1 (Meiosis Inhibitor Protein 1, MEI1)、MutS 同源蛋白 4 (MutS Homolog 4, MSH4)、MutS 同源蛋白 5 (MutS Homolog 5, MSH5) 等^[24-30]; 染色体动态变化相关基因: 含有卷曲螺旋结构域蛋白 155 (Coiled-Coil Domain Containing 155, CCDC155)、端粒重复序列结合花束形成蛋白 1 (Telomere Repeats-Binding Bouquet Formation Protein 1, TERB1)、端粒重复序列结合花束形成蛋白 2 (Telomere Repeat Binding Bouquet Formation Protein 2, TERB2)^[31-33]等。睾丸表达基因 11 (Testis Expressed 11, TEX11)、SYCE1 等减数分裂关键基因的拷贝数变异也可导致精子发生障碍^[34-35]。

“阻滞型”精子发生障碍目前临床仍缺乏有效治疗手段。对该类患者可尝试实施显微小切口取

精, 不推荐实施标准睾丸显微取精术。采用基因编辑 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats and CRISPR-related protein 9, CRISPR-Cas9) 基因治疗, 可挽救模型小鼠生精障碍, 恢复精子发生^[30]。2023 年 Du 等^[36]报道, 基于纳米脂质体颗粒 (lipid nanoparticles, LNP) 技术递送 mRNA 至睾丸生精小管, 恢复模式动物精子发生。这些为“阻滞型”生精障碍治疗带来曙光。

4 “衰竭型”精子发生障碍诊断与处理

“衰竭型”精子发生障碍多数病因不明, 可由 AZFa 区完全缺失、AZFa + b + c 区完全缺失等导致^[20]。2021 年有研究证实, 范可尼贫血互补组 M (Fanconi anemia, complementation group M, FANCM) 变异导致衰竭型生精障碍, 其发病原因由于 FANCM 变异导致原始生殖细胞 (primordial germ cell, PGC) 增殖与定向分化障碍^[37-38]。“衰竭型”精子发生障碍患者常病因不明、睾丸体积较小、生殖激素水平显著异常 (FSH 显著升高)。睾丸显微取精术可见萎缩的生精小管, 术中睾丸组织镜检未见精子, 或偶见生精细胞, Johnsen 评分为 0 ~ 2 分。

“衰竭型”精子发生障碍患者目前缺乏治疗手段, 只能借助捐献者的精子生育子代。精原干细胞移植、胚胎多能干细胞体外诱导分化等技术^[39], 虽尚未取得重要突破, 但精原干细胞、睾丸组织或生精小管的冷冻保存可为未来治疗提供潜能^[39-42]。

5 精子发生障碍分型诊断标志物

精子发生障碍分型诊断标志物包括遗传学检查结果、影像学检查结果、激素、精浆分子标志物等。Y 染色体 AZFc 区缺失、染色体核型 47, XXY 与“局灶型”精子发生障碍有良好的相关性; 性染色体与常染色体平衡异位、Y 染色体 AZFb 区缺失及减数分裂致病基因单核苷酸变异可致“阻滞型”精子发生障碍; Y 染色体 AZFa 区及 AZFa + b + c 区完全缺失及 FANCM 基因突变可致“衰竭型”精子发生障碍。

超声显示的睾丸灌注情况、睾丸体积、生殖激素水平、抑制素 B (Inhibin B) 和抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 对预测生精障碍分型有重要意义^[43-48], 但准确预测的价值存在争议。精浆样本 (包括转录、蛋白以及代谢相关分子标志物) 作为非侵入性生物标志物, 针对精子发生障碍精准分型临床应用前景广泛。研究发现精浆睾丸表达基因 101 (testis expressed 101, TEX101) 蛋白、DEAD 盒解

旋酶4 (DEAD-box helicase 4, *DDX4*) 游离核酸、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、转运 RNA 衍生小 RNA (transfer RNA-derived small RNA, tsRNA) 以及相关代谢产物等,有望作为精子发生障碍分型的诊断标志物^[49-54],但还需大规模的临床验证。

6 精子发生障碍患者生育力保存

男性生育力保存是指通过冻存精子或未成年睾丸组织以保存生育能力,并依靠辅助生殖技术最终达到生育亲生子代的方法和技术^[55]。精子冷冻保存是目前唯一有效的男性生育力保存方法^[56],可采用手淫取精、睾丸穿刺、睾丸活检取精术或睾丸显微取精手术等获取精子。对于严重少精子症、隐匿精子症和 NOA 外科手术获取的精子推荐微量精子冷冻,可根据精子数量选择麦管、超细麦管及各种新型冷冻载体冷冻^[57-59]。

7 精子发生障碍患者遗传咨询

Klinefelter 综合征是精子发生障碍最常见的遗传学病因^[60]。Klinefelter 综合征导致的 NOA 患者约 50% 可以通过睾丸显微取精技术获得精子,利用辅助生殖技术,女方妊娠率和活产率接近 50%^[61]。Klinefelter 综合征患者的精子可能来源于整倍体的精原细胞,即睾丸呈现嵌合状态,大部分小管含有 47,XXY 精原细胞,少数精原细胞携带正常的染色体(46,XY)^[62],研究证实 Klinefelter 综合征患者睾丸支持细胞对额外 X 染色体更易感,其可能与 Klinefelter 综合征特殊临床表型相关^[63]。Klinefelter 综合征患者子代基本不受先证者染色体异常的遗传因素影响,与正常核型男性相比,该类患者子代的患病风险并未增高^[64]。

Y 染色体 AZFa 区完全缺失会导致“衰竭型”生精障碍,Y 染色体 AZFb 区完全缺失常导致“阻滞型”生精障碍^[20,65]。而 Y 染色体 AZFc 区完全缺失则导致多种表型,从“衰竭型”生精障碍到严重少精

子症,其与 Y 染色体 AZFc 区关键基因-无精子症缺失基因(deleted in azoospermia, *DAZ*) 缺失相关^[66]。Y 染色体 AZFc 区完全缺失、a 区或 b 区部分缺失可能从精液或睾丸中获得精子,这些患者会将该区域缺失垂直传给其男性子代^[65-67]。尽管人工辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)过程中受精率降低,Y 染色体微缺失患者在优质胚胎率、临床妊娠率、流产率、活产率以及男婴率与 Y 染色体正常的不育男性相比均无显著差异^[68]。通过 ART 方式获得的男性子代会遗传父代缺失类型,为避免垂直传播,可以考虑行胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)助孕,选择女性胚胎进行移植。

基因变异致精子发生障碍:具有明确临床证据的已知单基因变异在“衰竭型”精子发生障碍中相对罕见^[69],在“阻滞型”精子发生障碍比较常见^[70]。*TEX11* 是 X 染色体连锁基因,其变异可导致约 1% 的 NOA 患者和 15% 的精母细胞阻滞型生精障碍^[71],在 *TEX11* 遗传变异男性患者中,找到成熟精子的可能性极小。雄激素受体(androgen receptor, *AR*) 编码基因是 X 染色体连锁基因,其变异会导致精子发生障碍^[72]。“阻滞型”精子发生障碍致病基因多数属隐性遗传模式,临床治疗困难,难以获得精子。

8 精子发生障碍健康管理及促进

精子发生障碍病因复杂,诊疗困难,因此需要进行有效的健康管理。建议聚焦于遗传学评估、一般治疗、药物治疗、心理干预、手术干预、生育力保存、女方配偶因素、ART 选择、子代安全性、风险/获益评估、预后及随访等。诊疗中应依据医患共同决策模式,根据患者情况、医生和实验室等多方因素考虑,制定个体化预防或治疗方案,进行有效管理。通过公共卫生政策和临床医疗手段(临床咨询、药物干预和手术治疗)干预,改变不良生活习惯,养成健康生活方式,从而降低精子发生障碍发病风险。

精子发生障碍分型诊疗中国专家共识编写组成员

顾问:

熊承良(湛江久和医院)

商学军(中国人民解放军东部战区总医院)

组长:

李 铮(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序):

安 庚(广州医科大学附属第三医院)

陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)

陈厚仰(江西省妇幼保健院)

洪 镨(北京大学第三医院)

郭海彬(河南省人民医院)

贺小进(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

胡双纲(上海交通大学医学院附属仁济医院)

江小华(中国科学技术大学附属第一医院)

江专新(昆明医科大学第二附属医院)

李宏军(北京协和医院)

李 朋(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

李红钢(华中科技大学同济医学院生殖健康研究所)

李 臻(空军军医大学)

刘明兮(南京医科大学)

刘贵华(中山大学附属第六医院)

刘 刚(广西壮族自治区生殖医院)

刘俊杰(徐州医科大学附属医院)

刘万鹏(哈尔滨医科大学附属第一医院)

莫 仁(内蒙古自治区人民医院)

田 龙(首都医科大学附属北京朝阳医院)

田汝辉(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

孙 斐(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

王 涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

许文明(四川大学华西第二医院)

杨险峰(郑州大学第三附属医院)

杨晓玉(江苏省人民医院)

杨慎敏(苏州市立医院)

杨 竣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

姚 兵(中国人民解放军东部战区总医院)

姚晨成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

张 锋(宋庆龄妇幼健康研究院)

张 炎(中山大学附属第三医院)

张 靖(中山大学附属第六医院)

张 欢(中信湘雅生殖与遗传专科医院)

张峰彬(浙江大学医学院附属妇产科医院)

赵福军(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

智二磊(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

周 梁(西北妇女儿童医院)

周 智(上海科技大学)

执笔:

姚晨成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

李 朋(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

参考文献

- [1] 沙家豪. 编者按. 中国细胞生物学报, 2024, 46(4): 540.
- [2] 曹云霞, 高明. 精子发生障碍的遗传学研究进展. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2014, 33(3): 182-185.
- [3] Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, *et al.* Genetic Architecture of Azoospermia-Time to Advance the Standard of Care. *Eur Urol*, 2023, 83(5): 452-462.
- [4] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge university press, 2000.
- [5] Hung AJ, King P, Schlegel PN. Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*, 2007, 178(2): 608-612.
- [6] 李 铮, 许俊伟. “阻滞型”精子发生障碍的遗传学及其诊疗研究进展. 陆军军医大学学报, 2023, 45(9): 869-875.
- [7] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, *et al.* Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*, 2021, 205(1): 44-51.
- [8] 中华医学会男科学分会, 男性不育诊疗指南编写组. 男性不育诊疗指南. 中华男科学杂志, 2022, 28(1): 66-76.
- [9] Urology EA. EAU guidelines on sexual and reproductive health. 2024.
- [10] Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, *et al.* Male infertility. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 49.
- [11] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address; asrm@asrm.org. Management of nonobstructive azoospermia: A committee opinion. *Fertil Steril*, 2018, 110(7): 1239-1245.
- [12] Yang C, Li P, Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Hum Reprod Update*, 2021, 28(1): 30-50.
- [13] Chua ME, Escusa KG, Luna S, *et al.* Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: A meta-analysis. *Andrology*, 2013, 1(5): 749-757.
- [14] Corona G, Minhas S, Giwercman A, *et al.* Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(6): 733-757.
- [15] Ligny WD, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, *et al.* Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 5(5): CD007411.
- [16] Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(1): 93-113.
- [17] Zhang HL, Zhao LM, Mao JM, *et al.* Sperm retrieval rates and clinical outcomes for patients with different causes of azoospermia who undergo microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl*, 2021, 23(1): 59-63.
- [18] Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, *et al.* An unusual reciprocal X-autosome translocation in an infertile azoospermic man.

- Fertil Steril, 2007, 88(3): 705.e15-7.
- [19] Laurent C, Chandley AC, Dutrillaux B, *et al.* The use of surface spreading in the pachytene analysis of a human t(Y;17) reciprocal translocation. *Cytogenet Cell Genet*, 1982, 33(4): 312-318.
- [20] Reijo R, Lee TY, Salo P, *et al.* Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet*, 1995, 10(4): 383-393.
- [21] Maor-Sagie E, Cinnamon Y, Yaacov B, *et al.* Deleterious mutation in SYCE1 is associated with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(6): 887-891.
- [22] Fan S, Jiao Y, Khan R, *et al.* Homozygous mutations in C14orf39/SIX6OS1 cause non-obstructive azoospermia and premature ovarian insufficiency in humans. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(7): 1343.
- [23] Schilit SLP, Menon S, Friedrich C, *et al.* SYCP2 translocation-mediated dysregulation and frameshift variants cause human male infertility. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(1): 41-57.
- [24] He WB, Tu CF, Liu Q, *et al.* DMC1 mutation that causes human non-obstructive azoospermia and premature ovarian insufficiency identified by whole-exome sequencing. *J Med Genet*, 2018, 55(3): 198-204.
- [25] Yao C, Yang C, Zhao L, *et al.* Bi-allelic SHOC1 loss-of-function mutations cause meiotic arrest and non-obstructive azoospermia. *J Med Genet*, 2021, 58(10): 679-686.
- [26] Boroujeni PB, Sabbaghian M, Totonchi M, *et al.* Expression analysis of genes encoding TEX11, TEX12, TEX14 and TEX15 in testis tissues of men with non-obstructive azoospermia. *JBRA Assist Reprod*, 2018, 22(3): 185-192.
- [27] Khelifa BM, Ghieh F, Boudjenah R, *et al.* A MEH1 homozygous missense mutation associated with meiotic arrest in a consanguineous family. *Hum Reprod*, 2018, 33(6): 1034-1037.
- [28] Li P, Ji Z, Zhi E, *et al.* Novel bi-allelic MSH4 variants causes meiotic arrest and non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 21.
- [29] Akbari A, Padidar K, Salehi N, *et al.* Rare missense variant in MSH4 associated with primary gonadal failure in both 46, XX and 46, XY individuals. *Hum Reprod*, 2021, 36(4): 1134-1145.
- [30] Chen M, Yao C, Qin Y, *et al.* Mutations of MSH5 in nonobstructive azoospermia (NOA) and rescued via in vivo gene editing. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 1.
- [31] Bijl VDN, Ropke A, Biswas U, *et al.* Mutations in the stromal antigen 3 (STAG3) gene cause male infertility due to meiotic arrest. *Hum Reprod*, 2019, 34(11): 2112-2119.
- [32] Wu H, Zhang X, Hua R, *et al.* Homozygous missense mutation in CCDC155 disrupts the transmembrane distribution of CCDC155 and SUN1, resulting in non-obstructive azoospermia and premature ovarian insufficiency in humans. *Hum Genet*, 2022, 141(11): 1795-1809.
- [33] Salas-Huetos A, Tuttelmann F, Wyrwoll MJ, *et al.* Disruption of human meiotic telomere complex genes TERB1, TERB2 and MAJIN in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Genet*, 2021, 140(1): 217-227.
- [34] Huang Y, Tian R, Xu J, *et al.* Novel copy number variations within SYCE1 caused meiotic arrest and non-obstructive azoospermia. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1): 137.
- [35] Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, *et al.* X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2097-2107.
- [36] Du S, Li W, Zhang Y, *et al.* Cholesterol-amino-phosphate (CAP) derived lipid nanoparticles for delivery of self-amplifying RNA and restoration of spermatogenesis in infertile mice. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(11): e2300188.
- [37] Zhang Y, Li P, Liu N, *et al.* Novel bi-allelic variants of FANCM cause sertoli cell-only syndrome and non-obstructive azoospermia. *Front Genet*, 2021, 12: 799886.
- [38] Yang Y, Xu W, Gao F, *et al.* Transcription-replication conflicts in primordial germ cells necessitate the Fanconi anemia pathway to safeguard genome stability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(34): e2203208119.
- [39] Mulder CL, Zheng Y, Jan SZ, *et al.* Spermatogonial stem cell autotransplantation and germline genomic editing: A future cure for spermatogenic failure and prevention of transmission of genomic diseases. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(5): 561-573.
- [40] Onofre J, Baert Y, Faes K, *et al.* Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: A pivotal step in fertility preservation. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 744-761.
- [41] Onofre J, Kadam P, Baert Y, *et al.* Testicular tissue cryopreservation is the preferred method to preserve spermatogonial stem cells prior to transplantation. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(2): 261-269.
- [42] Han S, Zhao L, Yang C, *et al.* Vitrification with microinjection of single seminiferous tubules: an efficient cryopreservation approach for limited testicular tissue. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(4): 687-699.
- [43] Nowroozi MR, Ayati M, Amini E, *et al.* Assessment of testicular perfusion prior to sperm extraction predicts success rate and decreases the number of required biopsies in patients with non-obstructive azoospermia. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(1): 53-58.
- [44] Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, *et al.* A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*, 2013, 189(2): 638-642.
- [45] Pozzi E, Raffo M, Negri F, *et al.* Anti-Müllerian hormone predicts positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia-findings from a multi-centric cross-sectional study. *Hum Reprod*, 2023, 38(8): 1464-1472.
- [46] Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, *et al.* Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*, 2016, 31(9): 1934-1941.
- [47] Guler I, Erdem M, Erdem A, *et al.* Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: Correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*, 2016, 48(7): 765-773.

- [48] Yildirim ME, Koc A, Kaygusuz IC, *et al.* The association between serum follicle-stimulating hormone levels and the success of microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia. *Urol J*, 2014, 11(4): 1825-1828.
- [49] Yao L, Guo Y, Zhang X, *et al.* Quantitative proteomic biomarkers from extracellular vesicles of human seminal plasma in the differential diagnosis of azoospermia. *Clin Transl Med*, 2021, 11(5): e423.
- [50] Han X, Hao L, Shi Z, *et al.* Seminal plasma extracellular vesicles tRF-Val-AAC-010 can serve as a predictive factor of successful microdissection testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 106.
- [51] Yu Q, Gu X, Shang X, *et al.* Discrimination and characterization of Sertoli cell-only syndrome in non-obstructive azoospermia using cell-free seminal DDX4. *Reprod Biomed Online*, 2016, 33(2): 189-196.
- [52] Xie Y, Yao J, Zhang X, *et al.* A panel of extracellular vesicle long noncoding RNAs in seminal plasma for predicting testicular spermatozoa in nonobstructive azoospermia patients. *Hum Reprod*, 2020, 35(11): 2413-2427.
- [53] Gilany K, Jafarzadeh N, Mani-Varnosfaderani A, *et al.* Metabolic fingerprinting of seminal plasma from non-obstructive azoospermia patients: Positive versus negative sperm retrieval. *J Reprod Infertil*, 2018, 19(2): 109-114.
- [54] Gilany K, Mani-Varnosfaderani A, Minai-Tehrani A, *et al.* Untargeted metabolomic profiling of seminal plasma in nonobstructive azoospermia men: A noninvasive detection of spermatogenesis. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(8): 10.1002/bmc.3931.
- [55] 中国男性生育力保存专家共识编写组. 中国男性生育力保存专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, (3): 191-198.
- [56] Li YX, Zhou L, Lv MQ, *et al.* Vitrification and conventional freezing methods in sperm cryopreservation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 233: 84-92.
- [57] Liu F, Zou SS, Zhu Y, *et al.* A novel micro-straw for cryopreservation of small number of human spermatozoon. *Asian J Androl*, 2017, 19(3): 326-329.
- [58] Zhu ZJ, Zhai J, Hu JL, *et al.* Cryopiece, a novel carrier with faster cooling rate, high recovery rate and retrieval rate, for individual sperm cryopreservation. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(3): 1121-1132.
- [59] Peng QP, Cao SF, Lyu QF, *et al.* A novel method for cryopreservation of individual human spermatozoa. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2011, 47(8): 565-572.
- [60] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, *et al.* Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 2004, 364(9430): 273-283.
- [61] Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, *et al.* Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(3): 265-275.
- [62] Greco E, Scarselli F, Minasi MG, *et al.* Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*, 2013, 28(5): 1155-1160.
- [63] Zhao LY, Li P, Yao CC, *et al.* Low XIST expression in Sertoli cells of Klinefelter syndrome patients causes high susceptibility of these cells to an extra X chromosome. *Asian J Androl*, 2023, 25(6): 662-673.
- [64] Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, *et al.* European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization; European Society of Endocrinology. *Andrology*, 2021, 9(1): 145-167.
- [65] Stouffs K, Vloeberghs V, Gheldof A, *et al.* Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? *Andrology*, 2017, 5(4): 691-694.
- [66] Ou N, Wang Y, Xu S, *et al.* Primate-Specific DAZ regulates translation of cell proliferation-related mRNAs and is essential for maintenance of spermatogonia. *Adv Sci (Weinh)*, 2024: e2400692.
- [67] Luddi A, Margollicci M, Gambera L, *et al.* Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *N Engl J Med*, 2009, 360(9): 881-885.
- [68] Li X, Li X, Sun Y, *et al.* Effect of Y Chromosome microdeletions on the pregnancy outcome of assisted reproduction technology: A meta-analysis. *Reprod Sci*, 2021, 28(9): 2413-2421.
- [69] Cioppi F, Rosta V, Krausz C. Genetics of Azoospermia. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3264.
- [70] Xie C, Wang W, Tu C, *et al.* Meiotic recombination: Insights into its mechanisms and its role in human reproduction with a special focus on non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(6): 763-797.
- [71] Ji Z, Yao C, Yang C, *et al.* Novel hemizygous mutations of TEX11 cause meiotic arrest and non-obstructive azoospermia in Chinese han population. *Front Genet*, 2021, 12: 741355.
- [72] Krausz C, Cioppi F, Riera-Escamilla A. Testing for genetic contributions to infertility: Potential clinical impact. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(4): 331-346.

(收稿日期: 2024-03-20; 接受日期: 2024-04-30)

(本文编辑: 余 怡)