

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20190012

• 综述 •

男性癌症患者相关治疗对精子的影响及生育力保存进展

蔡晨^{1*}, 董勤², 徐沈倩¹

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院特需诊疗科, 上海 200433

2. 武警上海市总队医院肾内科, 上海 201103

[摘要] 随着癌症患者生存期的逐渐延长, 如何保存男性癌症患者的生育能力受到越来越多的关注。基于精子发生、成熟的特点, 男性癌症患者的生育能力受到癌症本身及治疗方式等多个因素的影响。本文主要总结了精子发生的过程、癌症本身及相关治疗对精子发生的影响, 并对现有男性生育能力保护的相关措施进行探讨。

[关键词] 辅助生殖技术; 癌; 精子; 男性生育能力保护; 精子冷冻保存

[引用本文] 蔡晨, 董勤, 徐沈倩. 男性癌症患者相关治疗对精子的影响及生育力保存进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 971-977. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20190012.

Effects of related treatments on sperm and fertility preservation in male cancer patients

CAI Chen^{1*}, DONG Qin², XU Shenqian¹

1. Department of VIP Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Nephrology, Hospital of Shanghai Armed Police Forces, Shanghai 201103, China

[Abstract] With the gradual extension of the survival time of cancer patients, how to preserve the fertility of male cancer patients has received increasing attention. Due to the characteristics of spermatogenesis and sperm maturation, the fertility of male cancer patients is affected by many factors such as cancer itself and treatment methods. This paper mainly summarizes the process of spermatogenesis, the influence of cancer itself and related treatments on spermatogenesis, and discusses the related measures for male fertility preservation.

[Key words] assisted reproductive technology; cancer; sperm; male fertility preservation; sperm cryopreservation

[Citation] CAI C, DONG Q, XU S. Effects of related treatments on sperm and fertility preservation in male cancer patients[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(8): 971-977. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20190012.

随着现代医学的不断进步, 癌症患者的生存期逐渐延长, 部分癌症患者甚至能够得到治愈。因此, 癌症患者治疗后的生活质量, 尤其是男性癌症患者生育能力的保存成为一个重要问题。目前, 许多临床医师在针对男性恶性肿瘤患者制定治疗方案时, 大多考虑的是对患者心脏、肺脏、肝脏、肾脏等器官功能的保护, 而对于患者生育能力的保存仍然不够重视。众所周知, 癌症本身会影响精子发生, 而针对癌症的手术、放疗、化疗等治疗方式都对精子发生具有一定的不利影响。因此我们认为, 对于男性患者尤其是那些存有生育愿望的患者而言, 临床医师在制订治疗方案时应该提高对男性生育能力保存的意识。2013年, 美国临床肿瘤学会

就针对恶性肿瘤患者治疗后不育症提出建议, 鼓励医师们讨论癌症和癌症治疗对于生育力的影响, 尽早将有保存生育意向的患者转诊给生殖医学专家, 并在适当时机进行生育保护的选择, 如精子冷冻保存^[1]。国外研究表明, 超过50%处于生育年龄的男性希望将来能保存生育能力, 70%的未育年轻癌症患者希望化疗后能生育, 而20%的准备接受前列腺切除手术的患者表达了保存生育能力的愿望^[2]。精子冷冻保存是癌症治疗前保护生育能力的最主要的方法^[3-4], 但是精子冷冻保存技术在临床上并未得到很好的运用。目前, 对于青春期后、无法保存精子的患者, 可能会在治疗前进行睾丸精子提取; 而对于青春期前的孩子, 临床上还没有明确的生育

[收稿日期] 2019-01-05 [接受日期] 2020-12-02

[作者简介] 蔡晨, 博士, 副主任医师。

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162048, E-mail: 13818585128@163.com

能力保存指南。但是,对精原干细胞培养的研究将来可能会成为一种保存生育能力的临床选择。本文就精子发生的过程、癌症治疗对男性生育能力的影响及现有生育能力保存的选择措施等作一综述。

1 精子发生的过程

睾丸的功能之一是产生精子,青春期前睾丸处于发育阶段,直到青春期真正的精子形成才会发生。精子在睾丸的曲细精管中产生,睾丸的各组成部分及整体功能都受到下丘脑-脑垂体内分泌腺体的影响。此外,睾丸局部的自分泌、旁分泌调节机制在睾丸的生精功能调控中也起到重要作用。曲细精管总共约占睾丸总体积的60%~80%,含有生精细胞、管周细胞和支持细胞。精原细胞位于生精上皮的基底部,分为A、B 2种类型。A型精原细胞被细分为Ad型和Ap型,其中Ad型精原细胞不发生任何有丝分裂,被认为是精原干细胞,Ap型精原细胞可分化为B型精原细胞,然后分裂为初级精母细胞,随后开始DNA合成过程。由于Ad型细胞不活跃,它们比活跃的Ap型细胞更能适应化学和放射学损害,在精子发生严重损伤的情况下作为恢复细胞发挥作用。

2 癌症本身对精子发生的影响

癌症相关不育症的潜在病因通常是多因素的,包括恶性肿瘤的直接影响,手术治疗、放疗和化疗都可能破坏男性生育能力。Schover等^[5]回顾了764例男性癌症患者在接受癌症治疗前的精子质量,发现64%的患者精液分析异常,12%的患者无精或有严重的精子缺乏。由此可见,癌症本身就可能对男性精子发生的异常。不少癌症患者在治疗前就存在精液质量的异常^[6-8],其原因可能与多种因素有关,比如营养不良的癌症患者多伴有维生素、矿物质和微量元素的缺乏,从而导致生精能力受损;肿瘤热或代谢亢进亦可能影响生育能力;自身免疫性肿瘤促进的反应则可能产生抗精子抗体或释放细胞因子,两者都可能导致精子出现不同程度的受损。除了恶性过程对生殖细胞的直接影响外,癌症还可能通过改变全身激素水平间接影响生育能力。尤其是睾丸恶性肿瘤,它可能与人绒毛膜促性腺激素的产生有关,而人绒毛膜促性腺激素则反馈给下丘脑和垂体以减少促性腺激素释放激素和促黄

体生成素的释放,从而导致精子发生的减少,并可导致性腺功能受损^[9]。而造血系统的恶性肿瘤则可能导致包括下丘脑和脑垂体在内中枢神经系统的直接浸润,或者导致包括甲状腺和肾上腺激素在内的内分泌系统紊乱^[10]。此外,与恶性肿瘤和代谢紊乱相关的应激反应可能会进一步扰乱激素平衡,降低生育能力。对于无精或存在严重精子缺乏的癌症患者无法使用辅助生殖技术保存其生育能力,而对于其他精液分析异常的患者,目前多数患者仍可以接受辅助生殖技术,但是这些患者最终得到的胚胎质量如何,与正常人群相比是否存在差异,目前尚未见类似的报道,暂无法得出准确的结论。

3 癌症相关治疗对精子发生的影响

目前治疗癌症的主要方法包括手术、化疗、放疗和联合治疗,每种治疗方法对男性生育能力都会产生一定程度的影响。恶性肿瘤的治疗经常需要结合不同的治疗手段,因此导致生育障碍的原因通常也是多因素的,分别受到治疗的具体方式、剂量和暴露时间的影响。

3.1 相关神经损害及部分结构的切除是影响术后生育功能的主要因素 虽然并不是所有的恶性肿瘤患者均采用手术治疗,但手术仍是导致男性肿瘤患者不育症的主要原因之一。手术对男性生育能力的影响主要取决于手术的定位和范围。对男性生育影响较大的手术包括前列腺切除术、膀胱切除术、盆腔廓清术、低位结肠切除术和腹膜后淋巴结清扫术在内的盆腔手术,这些手术均可能导致交感神经、副交感神经或盆腔神经损伤,从而影响射精功能,间接妨碍生育。为了减少手术对生育能力的影响,有必要对手术方式进行技术改进,如在根治性前列腺切除术和腹膜后淋巴结清扫术中注意保留性神经,能够改善勃起功能和射精功能,有效率可达90%~100%^[11-12]。对于需要进行睾丸切除术的生殖细胞肿瘤患者而言,由于睾丸的切除常会导致性腺组织的损失,从而减少了精子的生成。Petersen等^[13]报道在接受单侧睾丸切除术的35例男性患者中,30例患者精子浓度降低,其中3例出现无精症。同样地,Liguori等^[14]也报道称单侧睾丸切除术后患者的精子浓度显著降低,与精原细胞肿瘤相比,非精原细胞肿瘤患者的结果更差。虽然这些患者出现了精子浓度的降低,与正常人相比的生育能力

受到影响,但是并非所有患者均完全丧失了生育能力。Herr等^[15]报道,在接受单侧睾丸切除术的睾丸癌I期患者中,有65%(41/63)的患者保留了性功能,这也证明睾丸切除术后,保留生育能力也是有可能的。

3.2 放化疗对男性生育能力的影响 除恶性肿瘤本身和手术治疗相关因素的影响外,各种化疗和放疗方案对生育能力也有不同程度的影响^[16-17]。虽然睾丸间质细胞可以耐受较高剂量的放化疗,从而具有较低的性腺机能减退风险,但Ap型精原细胞在较低剂量时就可能发生凋亡,因此需要Ad型祖细胞重新聚集以恢复生育潜能。在高剂量的化疗和/或放疗下,Ad型细胞也可能受到明显损伤,导致永久性无精子症和生精管上皮破坏,仅剩支持细胞存活。除了剂量,其他可能影响生育的因素还包括特定化疗方案、放疗的特定部位、总照射剂量和放疗方案。研究表明,放化疗的影响与患者是否处于青春期无关,因此儿童在幼时接受治疗有可能因为生殖细胞的损害而导致终生的生育缺陷^[18]。

3.2.1 化疗过程对男性生育能力的影响 化疗在癌症治疗中起着重要作用,但由于化疗药物的作用目标是快速增殖的细胞,因此对精子的产生具有明显的负面影响。许多化疗药物可以通过血睾屏障,并且通过减少生殖细胞的数量,或者诱导睾丸间质组织的透明质化和纤维化导致生殖细胞明显受损。而且不同化疗药物的种类、剂量、治疗时间和给药方法对生殖细胞的影响也存在差异。化疗对整体生育能力的影响取决于化疗药物的种类和剂量。传统上与不育症相关性最强的两类化疗药物是烷基化剂和铂类,而抗代谢物、长春碱和拓扑异构酶抑制剂也被证明具有性腺毒性^[19-21]。

由于大多数癌症化疗方案都需要多药联合,很难单独分析一种药物对整体生育能力的影响。一般来说,化疗的影响具有剂量依赖性,与年龄无关。同样,即使是在相同的总体剂量的情况下,化疗的分步计划也会影响整体的生育能力。与化疗周期较少的高剂量组相比,接受低剂量多周期治疗患者的生育能力下降更为明显^[22]。此外,末次化疗后的24个月内均可检测到染色体异常,提示化疗对精子的影响可能会持续很长时间^[23]。

大多数有关恶性肿瘤治疗后生育结果的研究都是在单独多药联合化疗或合并放疗的背景下开展

的,最常见的报道是造血系统和睾丸恶性肿瘤。尤其是造血系统恶性肿瘤,常与生育能力受损有关。在霍奇金淋巴瘤的化疗方案中,MOPP(氮芥+长春新碱+甲基苄胍+强的松)方案可导致患者出现无精子症,并伴有促黄体生成素升高、睾酮降低,且青春期前的状态并不能为接受治疗的男性癌症患者提供保护^[24]。以环磷酰胺为基础的COPP(环磷酰胺+长春新碱+甲基苄胍+强的松)方案同样影响生育能力,其总剂量分别为7.5~9.0 g/m²、>10 g/m²和19~20 g/m²,可导致剂量相关的生育能力下降、性腺损伤和永久性不育^[25]。近年来,霍奇金淋巴瘤的治疗已经发展到使用阿霉素、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪,这使得患者的生育能力得到明显改善,在完成治疗1年后,90%患者的精子计数正常^[26]。对于接受骨髓移植的患者,精子发生的恢复依赖于最初的治疗方案,90%接受环磷酰胺单药治疗的患者都能恢复生成精子^[27]。相比之下,在接受环磷酰胺和全身放疗的患者中,只有17%的患者恢复了精子形成,其中1例患者在治疗后9年才恢复生精能力。

睾丸癌的治疗也有导致不育症的潜在风险。Lampe及其同事^[28]报道了170例接受顺铂方案化疗的睾丸癌患者,其中64%的患者精子计数正常、16%的患者精子减少,20%的患者表现为精子缺乏,而80%的男性在结束治疗5年后恢复精子生成。当用卡铂取代顺铂时,化疗方案对生育能力的影响明显降低。有研究评估了治疗前精液正常的高危I期非精原细胞性生殖细胞肿瘤患者接受卡铂化疗的精子恢复率,结果表明在接受2个和4个周期治疗的患者中,分别有93%和83%的患者恢复到精液正常状态^[29]。

3.2.2 放疗过程对男性生育能力的影响 放疗对睾丸的辐射损伤主要见于直接暴露或者散射效应,比如后腹腔的放疗。而放疗可以导致所有类型的睾丸细胞出现DNA损伤,并且导致现有精子的DNA断裂,这在考虑人工辅助生殖治疗时可能十分重要。与睾丸中的其他细胞类型相比,生殖细胞对辐射表现出显著的敏感性,这可能与它们的高有丝分裂率有关。目前,0.1 Gy的剂量已被证明可以导致精子发生的暂时停止,0.65 Gy的剂量可以导致无精子症,而在一项研究中达到永久无精子症的放疗剂量可低至1.2 Gy^[30]。与生精小管相比,睾丸间

质细胞对辐射耐受较好, 20~30 Gy的照射剂量才可能引起性腺机能减退及雄激素替代^[31]。此外, 精子生成除了受放疗总剂量的影响外, 放疗的具体方案也会影响生育能力损害的程度。研究表明, 在总剂量相等的情况下, 更少的分割次数、更大的单次剂量比降低单次剂量、增加分割次数造成的损害更小^[25]。尽管其确切的机制尚不完全清楚, 但普遍认为分割次数越多必然导致治疗间歇期缩短, 从而造成Ad型和Ap型细胞的重复损伤, 在较短的治疗间歇期内不能充分再生储备生殖细胞。放疗后, 精子数通常在6个月时达到最低点, 恢复过程的长短与接受的总放疗剂量有关。对应放疗剂量<1、2~3、4~6 Gy, 精子缺乏症持续时间通常是9~18个月、30个月、5年; 对应放射剂量0.2、1和10 Gy, 精液中再次检测出精子的时间分别为6个月、9~18个月和4年^[25]。

4 癌症患者的生育保存

精子冷冻保存是男性癌症患者治疗后保存生育能力唯一有效的方法, 对处于生育年龄的男性癌症患者而言, 精子冷冻保存非常值得推荐。随着近年精子冷冻保存技术的不断发展, 甚至那些精子数量和活力低下的男性也可以成为精子冷冻保存的对象。而且精子冷冻最好在肿瘤开始治疗前就予以执行, 因为精子的质量和DNA的完整性可能在一次治疗后就受到影响。由于许多恶性肿瘤患者的精子数量已经减少, 因此在每次射精前, 最好禁欲48 h, 并将2~3个样本进行冷冻保存。如果患者存在神经病学、解剖学或其他障碍导致取精困难时, 可考虑比如振动刺激、电刺激采精、将精子从睾丸或附睾吸出、对不射精症或精子缺乏症患者采用显微手术取出精子等措施。虽然人工辅助生殖治疗以往需要大量的精子, 但随着诸如体外受精和胞浆内精子注射等技术的进步, 现在更少的精子数量已经足以满足未来的生育需求。目前, 国外不少研究已经表明, 精子冷冻保存技术可以较好地解决患者生育的问题。一项研究回顾了67对接受辅助生殖技术、男性患有癌症夫妇的生育结果, 发现采用新鲜精子的生育结果与冷冻精子的生育结果没有差异^[32]。此外, van Casteren等^[33]也报道了557例男性癌症患者在接受癌症治疗前进行精子冷冻保存的结果, 在癌症治疗后, 有7.5% (42/557) 的患者

因不孕不育而要求使用冷冻保存的精子, 其中有近一半的家庭分娩活产正常婴儿。

目前尽管生育保存越来越受到人们的重视, 但仍有不少男性癌症患者不了解精子冷冻技术。据报道, 精子冷冻保存并没有得到充分的运用, 只有约20%~30%的年轻癌症患者考虑精子冷冻保存, 而只有约10%~20%的人会储存精子^[34]。而且该技术在运用中仍存在许多障碍, 主要包括经济成本高、患者预后差、患者不能提供精液样本、时间限制、缺乏保险覆盖、设施不足和缺乏有效的生育保存意识等。但值得重视的是, 生育能力的保存除了可以在将来拥有亲子关系外, 保存生育能力还可能给患者带来心理上的巨大好处。虽然目前冷冻精子的实际使用率仅为10%~20%, 但精子冷冻保存给患者提供了一种安全感, 增强了患者对未来的信心。

精子冷冻保存技术只能给那些治疗前具有一定精子数量的患者提供帮助, 而对于那些精子缺乏的癌症患者, 则不能从精子冷冻保存技术中获益。对于这些人来说, 睾丸显微取精手术是唯一保存生育能力的方法, 而且这种方法也是安全的, 没有任何副作用^[35-36]。但对于青春期前的患者, 这类人群的精子还没有生成, 因此精子冷冻保存技术并没有作用。对他们而言, 睾丸组织冻存技术及精原干细胞的冷冻保存是目前的研究热点。睾丸组织冻存技术是对于那些无法获得精液和精子患者的一种重要的生育能力保存方法。目前主要通过睾丸组织冻存并联合睾丸组织的原位、异位移植达到保存生育能力的作用。在理论上, 处于青春期前的患者在癌症治疗前可以将部分睾丸组织冻存, 一旦患者将来存在生育需要时, 睾丸组织就可以被解冻, 将储存的生殖细胞重新植入患者自己的睾丸中, 在原位或异位继续发育成熟, 从而获得生育能力。但是, 在实际运用中, 活检标本中的精原干细胞太少, 很难恢复生育能力, 而且在植入人体前, 必须从睾丸活检样本中检测并去除可能污染的癌细胞, 这给临床实际运用带来了极大困难。目前针对精原干细胞的研究可以较好地解决这方面的难题。在取得睾丸组织后, 可以利用体外培养的方法扩增和纯化性腺中的精原干细胞并在需要的时候引导精原干细胞分化成有活力的精子细胞, 然后通过胞浆内精子注射技术实现受精过程。也可以直接将睾丸组织冻存, 在需

要时进行睾丸组织的复苏,然后分离精原干细胞进行体外扩增,自体移植后,逐步恢复生育功能。然而,因为使用癌症患者组织存在的潜在风险,未成熟精子体外培养的难度及精原干细胞移植技术的尚不成熟,这些方法仍处于动物实验阶段。Sato等^[37]证明新生小鼠精原干细胞可以在体外繁殖到具有功能的精子状态,并通过显微受精的方式产生后代。因此,精原干细胞研究的进展可能会为男性癌症患者带来未来的生育选择^[38-39]。

在临床上,对于隐匿性精子症、非梗阻性无精子症患者,通过手术取得的少量精子非常宝贵,利用单精子冷冻技术可以将获得的微量精子冷冻保存起来,极大地减少了患者反复穿刺带来的痛苦,也可以较好地避免手术导致的功能损害。就单精子冷冻技术而言,寻找合适的冷冻方法以及合适的冷冻载体极为重要,这对提高精子的复苏率及存活率都具有较大作用。目前单精子冷冻技术常用的方法主要包括空透明带法、空胶囊法、冷冻环法、微滴冷冻法、麦管法、Cryoloop冷冻等。空透明带法研究较早,主要采用人或者动物的透明带作为载体,可以较好地提高精子的复苏率,维持精子的运动性,但也存在无法避免异源性蛋白污染的问题。空胶囊法单精子冷冻涉及聚合海藻酸胶囊、中空琼脂糖胶囊、中空透明质酸-酚羟基微胶囊等,其中中空透明质酸-酚羟基微胶囊可以取得较好的精子复苏率,其不是生物来源,是一种新的单精子冷冻载体,目前尚处于研究中。而我国第1例单精子冷冻试管婴儿采用的则是以Cryopiece超薄片为冷冻载体的微滴冷冻法。单精子冷冻技术的研究已近20年,目前主要集中在结合显微注射的微滴冷冻上,但是各种冷冻方法和载体或多或少都存在一定的缺陷,比如如何保持精子DNA的完整性,如何避免线粒体膜损伤,如何克服生物来源载体的伦理风险,如何解决非生物材料制备程序复杂的问题等等。

5 辅助生殖技术伦理学探讨

当然,对于生育能力保存的临床实践也需要注重伦理上的考虑,特别是在晚期恶性肿瘤患者中,应该严格参照“有利于后代”的原则,而不是仅仅考虑个人的生育权利。特别是当男性患者死亡后,哪怕患者生前同意使用辅助生殖技术,其配偶是否有权使用患者冷冻精子用于生育,此时出生的婴儿

与男性是否具有法律上的父子(女)关系,是否能够继承和承担父子(女)间的相关权利与义务,类似这些伦理学问题也一直争议不断。而部分癌症患者,生存期有限,其利用辅助生殖技术是否人为地增加了单亲家庭的可能性,是否会导致后代心理上的阴影,也是肿瘤患者使用辅助生殖技术面临的伦理学问题。目前,对于这些问题,伦理学界一直争论不休。由于本文探讨的仅是男性癌症患者生育能力保存的问题,因此提供精子的只能是男性患者本人,在一定程度上避免了他人提供精子、精子商品化等伦理学问题。但是在目前实施辅助生殖技术的单位应该成立生殖医学伦理委员会,对每例患者进行较好的伦理学审查、提供咨询工作,并严格按照《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》与《人类辅助生殖技术规范》进行相关操作,尤其需要坚守“有利于患者、知情同意、保护后代、社会公益、保密、严防商业化、伦理监督”这七大伦理原则。在每次进行相关治疗前,均需综合考虑患者的生理及社会情况,告知患者目前还可能存在的治疗手段、辅助生殖技术的利弊及其所承担的风险,并取得夫妻双方自愿同意后方可实施,同时必须严格禁止以多胎为目的的促排卵行为。对于辅助技术的操作者,更应该强化伦理学知识的学习,提高自我医德修养,培养伦理意识,坚决杜绝任何不规范的事情发生。

6 小结

随着近几十年来恶性肿瘤治疗的全面进步,男性癌症患者生存期不断延长。除了原发性恶性肿瘤本身的影响外,许多与恶性肿瘤治疗相关的因素均会对男性精子的发生造成一定的损害。对有丧失生育能力风险的男性癌症患者,尤其是那些有保存生育能力意愿的患者,临床医师应及时提供可供选择的生育保存措施,并在有需要时考虑将患者转诊给生育保存专家,选择合适的生育保护方法。

[参考文献]

- [1] LOREN A W, MANGU P B, BECK L N, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 2500-2510. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
- [2] SALONIA A, CAPOGROSSO P, CASTIGLIONE F, et al.

- Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer[J]. *Fertil Steril*, 2013, 100: 367-372.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.049.
- [3] ABRAM MCBRIDE J, LIPSHULTZ L I. Male fertility preservation[J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19:49. DOI: 10.1007/s11934-018-0803-2.
- [4] KOBAYASHI H, TAMURA K, TAI T, et al. Semen cryopreservation as an oncofertility treatment in 122 Japanese men with cancer: a decade-long study[J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16: 320-324. DOI: 10.1002/rmb2.12044.
- [5] SCHOVER L R, BREY K, LICHTIN A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1880-1889. DOI: 10.1200/JCO.2002.07.175.
- [6] COWARD R M, KOVAC J R, SMITH R P, et al. Fertility preservation in young men treated for malignancies: options for precancer treatment[J]. *Sex Med Rev*, 2013, 1: 123-134. DOI: 10.1002/smrj.13.
- [7] CAPONECCHIA L, CIMINO G, SACCHETTO R, et al. Do malignant diseases affect semen quality? Sperm parameters of men with cancers[J]. *Andrologia*, 2016, 48: 333-340. DOI: 10.1111/and.12451.
- [8] DINOPIA A M, WANG X M, YANNEKIS G, et al. Analysis of semen parameters in a young cohort of cancer patients[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64: 381-386. DOI: 10.1002/pbc.26221.
- [9] BANDAK M, JØRGENSEN N, JUUL A, et al. Reproductive hormones and metabolic syndrome in 24 testicular cancer survivors and their biological brothers[J]. *Andrology*, 2017, 5: 718-724. DOI: 10.1111/andr.12355.
- [10] SABANEHGH E S Jr, RAGHEB A M. Male fertility after cancer[J]. *Urology*, 2009, 73: 225-231. DOI: 10.1016/j.urology.2008.08.474.
- [11] MASTERSON T A, CARY C, RICE K R, et al. The evolution and technique of nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy[J]. *Urol Clin North Am*, 2015, 42: 311-320. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.04.005.
- [12] ABDUL-MUHSIN H M, FISCHER K, WOODS M E, et al. Robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112: 736-740. DOI: 10.1002/jso.24018.
- [13] PETERSEN P M, SKAKKEBAEK N E, VISTISEN K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 941-947. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.941.
- [14] LIGUORI G, TROMBETTA C, BUCCI S, et al. Semen quality before and after orchiectomy in men with testicular cancer[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2008, 80: 99-102.
- [15] HERR H W, BAR-CHAMA N, O'SULLIVAN M, et al. Paternity in men with stage I testis tumors on surveillance[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 733-734. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.733.
- [16] YUMURA Y, TSUJIMURA A, OKADA H, et al. Current status of sperm banking for young cancer patients in Japanese nationwide survey[J]. *Asian J Androl*, 2018, 20: 336-341. DOI: 10.4103/aja.aja_74_17.
- [17] GREEN D M, ZHU L, WANG M J, et al. Effect of cranial irradiation on sperm concentration of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32: 1192-1201. DOI: 10.1093/humrep/dex082.
- [18] VAN CASTEREN N J, VAN DER LINDEN G H M, HAKVOORT-CAMMEL F G A J, et al. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 108-112. DOI: 10.1002/pbc.21780.
- [19] GEORGY G S, MAHER O W. Ellagic acid and rosmarinic acid attenuate doxorubicin-induced testicular injury in rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(9). DOI: 10.1002/jbt.21937.
- [20] GREEN D M, LIU W, KUTTEH W H, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1215-1223. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70408-5.
- [21] CHOW E J, STRATTON K L, LEISENRING W M, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 567-576. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00086-3.
- [22] NURMIO M, KEROS V, LAHTEENMAKI P, et al. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 2119-2122. DOI: 10.1210/jc.2009-0060.
- [23] TEMPEST HG, KO E, CHAN P, et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23: 251-258. DOI: 10.1093/humrep/dem389.
- [24] RAFSANJANI K A, FARANOUSH M, HEDAYATIASL A A, et al. Gonadal function and fertility in male survivors treated for Hodgkin's disease in Iran[J]. *Saudi Med J*, 2007, 28: 1690-1693.
- [25] TROST L W, BRANNIGAN R E. Oncofertility and the male cancer patient[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012,

- 13: 146-160. DOI: 10.1007/s11864-012-0191-7.
- [26] BUJAN L, WALSCHAERTS M, BRUGNON F, et al. Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102: 667-674 e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.008.
- [27] ANSERINI P, CHIODI S, SPINELLI S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30: 447-451. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703651.
- [28] LAMPE H, HORWICH A, NORMAN A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer[J]. *Fertil Steril*, 1997, 15: 239-245. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.239.
- [29] PECTASIDES D, PECTASIDES M, FARMAKIS D, et al. Testicular function in patients with testicular cancer treated with bleomycin-etoposide-carboplatin (BEC90) combination chemotherapy[J]. *Eur Urol*, 2004, 45: 187-193. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.09.010.
- [30] HOWELL S, SHALET S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27: 927-943. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70048-7.
- [31] SHALET S M, TASTSOULIS A, WHITEHEAD E, et al. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age[J]. *J Endocrinol*, 1989, 120: 161-165. DOI: 10.1677/joe.0.1200161.
- [32] MESEGUER M, MOLINA N, GARCÍA-VELASCO J A, et al. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85: 640-645. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.022.
- [33] VAN CASTEREN N J, VAN SANTBRINK E J P, VAN INZEN W, et al. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90: 2245-2250. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.055.
- [34] TOURNAYE H, DOHLE G R, BARRATT C L R. Fertility preservation in men with cancer[J]. *Lancet*, 2014, 384: 1295-1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60495-5.
- [35] 毛加明,刘德风,赵连明,等. 睾丸穿刺活检对特发性非梗阻性无精子症患者显微取精成功率的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50: 613-616. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2018.04.006.
- [36] GNESSI L, SCARSELLI F, MINASI M G, et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE)[J]. *BMC Urol*, 2018, 18: 63. DOI: 10.1186/s12894-018-0379-7.
- [37] SATO T, KATAGIRI K, GOHBARA A, et al. *In vitro* production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes[J]. *Nature*, 2011, 471: 504-507. DOI: 10.1038/nature09850.
- [38] MULDER C L, ZHENG Y, JAN S Z, et al. Spermatogonial stem cell autotransplantation and germline genomic editing: a future cure for spermatogenic failure and prevention of transmission of genomic diseases[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22: 561-573. DOI: 10.1093/humupd/dmw017.
- [39] ONOFRE J, BAERT Y, FAES K, et al. Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: a pivotal step in fertility preservation[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22: 744-761. DOI: 10.1093/humupd/dmw029.

[本文编辑] 商素芳