DOI: 10. 12289/j. issn. 2097-4345. 25077

·临床研究·

超声联合血清性激素预测NOA患者睾丸显微取精的Logistic回归分析

黄亚荣[1], 李 朋[2], 汪小波[2], 蒋立人[3], 吴 蓉[1], 李 鑫[1]
(1. 上海交通大学医学院附属第一人民医院超声科,上海 200080; 2. 上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿男科,上海 200080; 3. 上海交通大学医学院附属第一人民医院病理科,上海 200080)

【摘要】**目的** 应用Logistic回归分析超声联合血清性激素与非梗阻性无精子症睾丸显微取精的相关性,构建回归模型预测显微取精结果。**方法** 选取经显微取精的102例非梗阻性无精子症患者(共204个睾丸),术前超声测量睾丸体积,睾丸网厚度,附睾各部位厚度以及检验血清性激素,根据显微取精是否获取精子分为两组,采用方差分析比较两组各指标差异性,将具有显著差异的指标引入Logistic回归模型,并绘制ROC曲线,评价超声联合血清性激素对显微取精结果的预测价值。**结果** 二分类Logistic回归模型筛选出睾丸体积(X_1)、睾丸网厚度(X_2)、黄体生成素(X_3)及睾酮(X_4)这4个对取精结果预测有统计学意义的变量,Logistic回归方程为: Logit(P) = -0. 100-0. 170X_1+0. 950X_2-0. 066X_3-0. 279X_4,该模型预测取精结果的灵敏度为81. 6%,特异度为60. 8%,ROC曲线下面积为0. 764。**结论** 超声测量睾丸网厚度、睾丸体积结合黄体生成素及睾酮建立起的Logistic回归模型对于术前无创预测NOA患者显微取精结果具有良好的预测价值。

【关键词】睾丸网厚度; 血清性激素; 显微取精; Logistic回归
【中图分类号】R445. 1 【文献标志码】A 【文章编号】2097-4345(2025)06-0885-06

Logistic regression analysis of ultrasound combined with serum sex hormones for predicting micro-TESE in NOA patients

HUANG Yarong[1], *LI Peng*[2], *WANG Xiaobo*[2], *JIANG Liren*[3], *WU Rong*[1], *LI Xin*[1]
(1. Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Department of Andrology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 3. Department of Pathology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

【**Abstract**】**Objective** To investigate the correlation between ultrasound combined with serum sex hormones and microdissection testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia with Logistic regression analysis, and construct a regression model to predict the results of microdissection testicular sperm extraction. **Methods** A total of 102 patients with non-obstructive azoospermia (204 testes) who underwent microdissection testicular sperm extraction were selected. Preoperative ultrasound was used to measure testicular volume, rete testis thickness, thickness of various parts of the epididymis, and serum sex hormones were tested. According to whether sperm was obtained by microdissection testicular sperm extraction, the patients were divided into two groups.

收稿日期: 2025-03-06 录用日期: 2025-09-26
基金项目: 上海市松江区科学技术攻关项目(2024JKJGG063)
作者简介: 黄亚荣(2000—),女,技师,学士,E-mail: huangyr1130@163. com
通信作者: 李 鑫,E-mail: lixin198404@163. com

Analysis of variance was used to compare the differences in various indicators between the two groups. The indicators with significant differences were introduced into the Logistic regression model, and receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the predictive value of ultrasound combined with serum sex hormones for microdissection testicular sperm extraction results. **Results** The binary Logistic regression model selected four variables with statistical significance for predicting sperm retrieval results: testicular volume (X_1), rete testis thickness (X_2), luteinizing hormone(X_3), and testosterone(X_4). The Logistic regression equation was: Logit(P) = $-0.100-0.170X_1+0.950X_2-0.066X_3-0.279X_4$, the sensitivity and specificity of this model for predicting microdissection testicular sperm extraction results was 81.6%, 60.8%, respectively; and the area under the ROC curve was 0.764. **Conclusion** The Logistic regression model established by ultrasound measurement of rete testis thickness, testicular volume combined with luteinizing hormone and testosterone has good predictive value for preoperative non-invasive prediction of microdissection testicular sperm extraction in NOA patients.

【Key words】 rete testis thickness; serum sex hormones; microdissection testicular sperm extraction; Logistic regression

大约 5%~10% 的男性不育症患者为无精子症[1]。无精子症是指≥2 次精液分析,患者射出的精液经>3 000×g 离心沉淀后,显微镜下未发现精子[2]。根据输精管道是否存在梗阻,无精子症分为梗阻性和非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)。其中,NOA 约占无精子症的 60%,是男性不育症中最严重的形式[3]。近年来,通过显微取精技术(microdissection testicular sperm extraction, micro-TESE)从睾丸中获取存活精子,再对其进行卵细胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI),使 NOA 患者有机会获得自己的后代[2]。然而,micro-TESE 虽然创伤较小,仍会对睾丸造成一定程度的损伤。因此,术前通过无创的方式对睾丸生精功能进行评估,不仅能避免睾丸的损伤,同时对于指导 NOA 患者后续治疗的临床决策具有重要意义。

既往研究表明,通过超声测量睾丸体积联合卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)等性激素指标对于 NOA 患者显微取精结果具有一定的临床预测价值,但其灵敏度或特异度通常存在其中一个较低的现象,例如睾丸体积的特异度仅为 35%,FSH 的灵敏度仅为 30%等[4-6]。Li 等[7]研究表明,通过超声测量睾丸网厚度对于鉴别睾丸体积重叠区域无精子症的灵敏度、特异度分别达到 94.1%、79.2%,具有较高的临床价值。本研究旨在结合超声测量睾丸网厚度、睾丸体积、附睾各部厚度,并结合血清性激素水平,通过建立 Logistic 回归模型进行无创性预测睾丸显微取精结果,从而为 NOA 后续临床治疗方案提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料

收集 2023 年 1 月—2024 年 12 月就诊于上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿男科且经临床诊断为 NOA 的患者。纳入标准:(1) 精液分析结果为无精子症;(2) 所有的无精子症患者均实施睾丸活检和 micro-TESE;(3) 睾丸组织病理证实为 NOA;(4) 所有 NOA 患者均进行超声测量睾丸网厚度、睾丸体积、附睾各部位厚度及血清性激素测定。

排除标准:(1) 未实施睾丸活检及 micro-TESE 的患者;(2) 睾丸组织病理为非 NOA 患者;(3) 未进行超声测量睾丸网厚度、睾丸体积、附睾各部位厚度及血清性激素测定的患者。

本研究最终纳入 102 例 NOA 患者,共 204 个睾丸。根据 micro-TESE 取精结果分为取精成功组(19 例 NOA 患者,共 38 个睾丸)和取精不成功组(83 例 NOA 患者,共 166 个睾丸)。本研究获得了上海交通大学医学院附属第一人民医院伦理委员会(2023SQ108)的批准,并遵循了《赫尔辛基宣言》的原则。

1.2　方法

1.2.1　*超声测量*　使用 Aplio i900 彩色多普勒超

声诊断仪(Canon Medical Systems Corp.，Tochigi-ken，Japan)的 5~18 MHz 线性探头。患者仰卧位并充分暴露阴囊，检查者通过阴囊依次对睾丸、附睾进行扫查并测量。

睾丸体积以 Lambert 公式[8]作为测量标准，即睾丸体积=上下径×前后径×左右径×0.71(单位：mL)。

睾丸网厚度选取声像图上能清晰显示条带状高回声的纵切面最厚处进行测量(单位：mm)[7]。附睾头、体、尾厚度选取声像图上能分别清晰显示附睾头、附睾体及附睾尾的纵切面最厚处(单位：mm)。所有检查由同一名工作 15 年的超声医生按照研究者制定的同一标准进行。

1.2.2　血清性激素检测　血清性激素包括 FSH、LH 和睾酮，本研究采用全自动化学发光免疫分析仪(CobasE801，瑞士 Roche 公司)检测，采纳的正常值范围分别为 1.27~19.26 IU/L，1.24~8.62 IU/L，1.75~7.81 μg/L。

1.2.3　Micro-TESE　通过手术显微镜，选择较粗、不透明的生精小管，切除部分睾丸组织进行活检。用福尔马林液浸泡睾丸标本后送病理进行分析。当已经有效地取到精子或在彻底搜查睾丸后仍未见精子时，再停止手术。

1.2.4　判定标准　无精子症诊断参照第五版《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》的精液分析证实[9]。NOA 通过睾丸组织活检证实，NOA 是否获取精子通过 micro-TESE 证实。睾丸组织病理评学分别由 2 位具有 5 年以上睾丸病理诊断经验的医师在不知晓临床资料的前提下独立评估，结论不一致时由 2 位医师讨论后得出最终诊断意见。

1.3　统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学分析软件，方差齐的计量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)。使用单因素方差分析比较取精成功组和不成功组年龄、睾丸体积、睾丸网厚度、附睾头/体/尾厚度及血清性激素之间的差异。以取精是否成功作为因变量，上述两组间具有差异性指标作为自变量建立多因素 Logistic 回归模型。采用 Medcalc19.2.0 软件应用受试者工作特征曲线(receiver operating curve，ROC)对回归模型预测取精是否成功进行诊断效能评价。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　　果

2.1　NOA 患者基本特征及 micro-TESE 结果

102 例 NOA 患者年龄 21~39 岁，平均(30.8±3.6)岁。其中为 19 例 NOA 患者共 38 个睾丸均双侧获取精子，年龄 25~38 岁，平均(30.6±3.2)岁；83 例 NOA 患者共 166 个睾丸双侧均未获取精子，年龄 21~39 岁，平均(30.8±3.7)岁。两组年龄差异无统计学意义($P<0.05$)。102 例 NOA 患者中，不存在一侧睾丸获取到精子而另一侧未获取到精子的情况。超声测量及病理诊断见图 1。

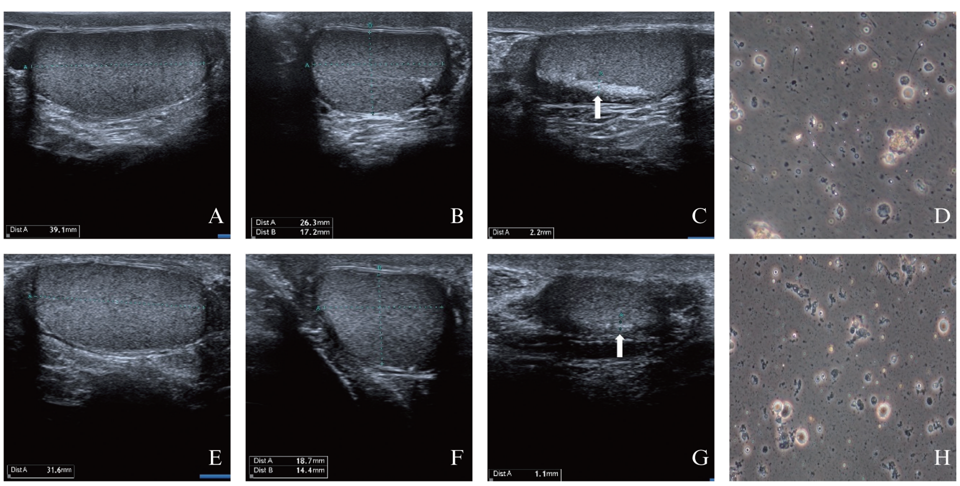

图 1　两组间睾丸体积、睾丸网厚度测量图像及显微镜下取精结果图像比较

Fig. 1　Comparison of testicular volume, rete testis thickness and microscopically extracted images between the two groups

A：长轴切面测量取精成功睾丸体积的上下径；B：短轴切面测量取精成功睾丸体积的左右径及前后径；C：取精成功睾丸的睾丸网厚度测量(如箭头所示测量标识)；D：200 倍光学显微镜下每个视野可见>5 条活动精子；E：长轴切面测量取精不成功睾丸体积的上下径；F：短轴切面测量取精不成功睾丸体积的左右径及前后径；G：取精不成功睾丸的睾丸网厚度测量(如箭头所示测量标识)；H：200 倍光学显微镜下每个视野都未见精子

2.2　超声特征及血清性激素在两组之间的差异比较

单因素方差分析中,其中睾丸体积(X_1),睾丸网厚度(X_2),LH(X_3),T(X_4)在睾丸 micro-TESE 是否成功差异具有统计学意义($P<0.05$)。而附睾头、体、尾厚度及 FSH 在睾丸 micro-TESE 是否成功差异无统计学意义,见表 1。

表 1　超声与血清性激素在两组间比较
Tab. 1　Comparison of ultrasound and serum sex hormones between two groups

项目	取精成功组($N=19$, $n=38$)	取精不成功组($N=83$, $n=166$)	P
睾丸体积/mL	6.2±3.6	7.6±3.2	0.019
睾丸网厚度/mm	1.9±0.6	1.6±0.5	0.001
附睾头厚度/mm	6.8±1.6	6.7±1.7	0.783
附睾体厚度/mm	2.7±0.6	2.6±0.8	0.729
附睾尾厚度/mm	5.8±1.3	6.0±1.3	0.333
FSH/(IU·L^{-1})	24.1±20.7	27.4±15.3	0.270
LH/(IU·L^{-1})	9.5±6.3	13.3±10.3	0.031
T/(μg·L^{-1})	3.6±1.5	4.9±2.1	0.001

N=NOA 患者数,n=睾丸数

2.3　多因素 Logistic 回归分析模型

预测 micro-TESE 的 Logistic 回归分析结果,睾丸体积(X_1),睾丸网厚度(X_2),LH(X_3),T(X_4)在两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)见表 2。其中,睾丸体积(X_1),LH(X_3),T(X_4)与 micro-TESE 结果呈负相关,睾丸网厚度(X_2)与 micro-TESE 结果呈正相关。通过 Hosmer-Lemeshow 检验,$P=0.154$($P\geqslant 0.05$),模型拟合良好。由此建立 Logistic 回归模型为:$\text{Logit}(P)=-0.100-0.170X_1+0.950X_2-0.066X_3-0.279X_4$。

表 2　预测 micro-TESE 的多因素 Logistic 回归分析
Tab. 2　Multivariate logistic regression analysis for predicting micro-TESE

因素	β	SE	P	OR	95%CI
睾丸体积(X_1)	−0.170	0.070	0.015	0.844	0.735~0.968
睾丸网厚度(X_2)	0.950	0.361	0.009	2.587	1.274~5.251
LH(X_3)	−0.066	0.033	0.044	0.936	0.878~0.998
T(X_4)	−0.279	0.129	0.031	0.757	0.588~0.975
常数项	−0.100	1.023	0.922	0.905	—

2.4　多因素 Logistic 回归模型预测 micro-TESE 的 ROC 曲线

根据 Logistic 回归模型预测取精结果预测值绘制 ROC 曲线,该模型预测 micro-TESE 的灵敏度为 81.6%,特异度为 60.8%,AUC 为 0.764(95%CI:0.686~0.843),见图 2。

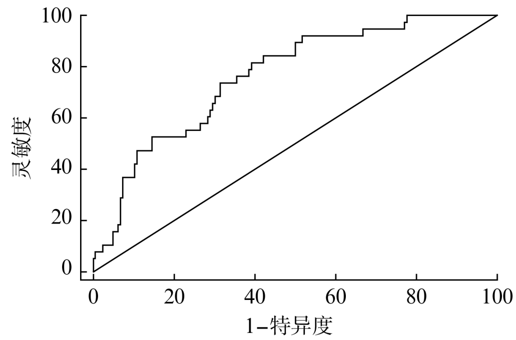

图 2　Logistic 回归模型的 ROC 曲线
Fig. 2　Receiver operating characteristic(ROC) curve of logistic regression model

3　讨　　论

本研究探索了超声测量睾丸网厚度用于 NOA 患者 micro-TESE 预测中的潜在应用价值。micro-TESE 取精成功组的睾丸网厚度明显大于不成功组,两组具有明显差异性,且通过多因素 Logistic 回归分析,睾丸网厚度的 OR 值(OR=2.587)在所有纳入因素中最高,表明睾丸网厚度可作为无创的方式预测 micro-TESE 结果的重要因素。

睾丸网作为连接生精小管与输出小管的桥接系统,是一种纵隔网状结构,内由相互吻合的细小管道组成,其周边被胶原纤维束包围[10],因此,正常睾丸网在睾丸内超声表现为高回声。睾丸网作为曾经被长期忽视的解剖结构,直到发现通过睾丸网可以进行精原干细胞移植才被重新评估[11-12]。大量研究表明睾丸网的发育受分子途径及内分泌因素的调节[10,13-14],而 NOA 表现为原发性睾丸生精功能减退同样受内分泌等因素的影响[15-16]。不仅如此,Li 等[7]的研究表明,通过超声测量睾丸网厚度在睾丸体积重叠区域鉴别无精子曲线下面积达到 0.904,具有良好的诊断效能。因此,本研究试图通过超声测量睾丸网厚度评估 micro-TESE 是否成功获取精子的不同 NOA 患者间的差异性。本研究结果表明,成功获取精子 NOA 患者的睾丸网厚度明显大于未成功获取精子的 NOA 患者,其原因可能是在 NOA 患者中,睾丸网厚度越厚,提示整个睾丸的发育越好,因此其能获取精子的可能性较大。同样,通过将睾丸网厚度纳入 Logistic 回归模型的 β 值为 0.950,表明睾丸网厚度与取精成功呈正相关,也说明了 NOA 患者

睾丸网厚度越厚,则其获取精子的可能性越大。

睾丸体积作为评估男性不育与鉴别无精子症病因的重要指标,在评估 micro-TESE 中是必不可少的。有研究表明睾丸体积与 micro-TESE 具有相关性,且呈正相关[17-18]。在本研究中,取精成功组的睾丸体积小于取精不成功组,在 Logistic 回归模型中,睾丸体积的 β 值为-0. 170,表明睾丸体积与取精结果呈负相关,与上述观点不一致。但 Bryson 等[19]研究表明,体积小的睾丸不应作为 micro-TESE 的禁忌证,即体积小的睾丸仍可以获取较高的取精成功率,这与本研究的观点一致。不仅如此,Li 等[4]通过荟萃分析认为睾丸体积对于取精的预测价值较低,本研究睾丸体积纳入 Logistic 回归模型中的 OR 值为 0. 844,与荟萃分析观点一致。

本研究纳入的血清性激素中,FSH 在取精成功组与未成功组间不具有差异性。先前的研究表明,虽然 FSH 与生殖细胞的数量有关,但是其与精子的发生和产量无关[4,20],本研究的结论也证实了这一点。而 LH 与睾酮在取精成功与未成功组间均具有差异性,且其被纳入 Logistic 回归模型中。原因可能是 LH 可与睾丸间质细胞上的 LH 受体结合,并促使其合成睾酮。睾酮又与支持细胞内的雄激素结合蛋白结合,这是促使精子发生的重要条件[21]。尽管如此,LH 与睾酮的在回归模型中的 OR 值并不高,说明其影响取精成功的权重较小。

以往的研究[3-5]表明通过超声测量睾丸体积结合性激素指标预测 micro-TESE 取精成功率,无论单一因素还是综合因素,均不能获得满意的结果。本研究通过纳入睾丸网厚度这一新的指标对 micro-TESE 取精结果进行预测,且在整个 Logistic 回归模型中其 OR 值最高,说明睾丸网厚度对于 micro-TESE 的预测在所有指标中占比的权重最高。同时,通过超声测量睾丸网厚度结合睾丸体积、LH 及睾酮得到的 Logistic 回归模型预测 micro-TESE 的灵敏度达到 81. 6%,特异度为 60. 8%,AUC 为 0. 764,可以取得较好的预测效果。

本研究也存在一些局限性:(1) 本研究为回顾性分析;(2) 本研究纳入的患者为双侧睾丸取精成功或不成功的 NOA 患者,而没有纳入一侧睾丸取精成功,另一侧睾丸取精未成功的患者,后续仍需进行前瞻性,纳入更为复杂的多样化的 NOA 患者进行进一步研究。

综上所述,本研究通过纳入超声测量睾丸网厚度这一指标,构建回归模型并通过效果验证,为术前无创预测 NOA 患者 micro-TESE 结果提供了更好的参考指标。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献说明　黄亚荣:收集并整合研究数据、统计分析、撰写文章;李朋:显微取精临床操作并收集相关数据;汪小波:精液分析;蒋立人:组织病理学分析;吴蓉:监督并协调研究;李鑫:提出构思和设计实验、分析解释研究数据、对重要文章内容进行关键性修改。

【参考文献】

[1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2018,110(7): 1239-1245.

[2] Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association. Report on evaluation of the azoospermic male[J]. Fertil Steril, 2006,86(5): S210-S215.

[3] 中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组无精子症诊疗中国专家共识编写组,熊承良,李铮,等. 无精子症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志,2021,41(7): 573-585.

[4] LI H, CHEN L P, YANG J, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis[J]. Asian J Androl, 2018,20(1): 30-36.

[5] CETINKAYA M, ONEM K, ZORBA O U, et al. Evaluation of microdissection testicular sperm extraction results in patients with non-obstructive azoospermia: independent predictive factors and best cutoff values for sperm retrieval[J]. Urol J, 2015,12(6): 2436-2443.

[6] BOITRELLE F, ROBIN G, MARCELLI F, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study[J]. Hum Reprod, 2011,26(12): 3215-3221.

[7] LI X, TIAN R H, LI P, et al. Ultrasonographic evaluation of the rete testis thickness: a promising approach to

differentiate obstructive from nonobstructive azoospermia [J]. Asian J Androl, 2023,25(6): 725-730.

[8] HSIEH M L, HUANG S T, HUANG H C, et al. The reliability of ultrasonographic measurements for testicular volume assessment: comparison of three common formulas with true testicular volume[J]. Asian J Androl, 2009,11(2): 261-265.

[9] WANG T T, WANG Q L, FAN Z Y, et al. Association between central obesity and *Semen* quality: a cross-sectional study in 4 513 Chinese sperm donation volunteers[J]. Andrology, 2024,12(2): 316-326.

[10] MAJOR A T, ESTERMANN M A, SMITH C A. Anatomy, endocrine regulation, and embryonic development of the rete testis[J]. Endocrinology, 2021,162(6): bqab046.

[11] FAES K, LAHOUTTE T, HOORENS A, et al. In search of an improved injection technique for the clinical application of spermatogonial stem cell transplantation [J]. Reprod Biomed Online, 2017,34(3): 291-297.

[12] NING L, MENG J, GOOSSENS E, et al. In search of an efficient injection technique for future clinical application of spermatogonial stem cell transplantation: infusion of contrast dyes in isolated cadaveric human testes [J]. Fertil Steril, 2012,98(6): 1443-1448.

[13] HESS R A, SHARPE R M, HINTON B T. Estrogens and development of the rete testis, efferent ductules, epididymis and vas deferens [J]. Differentiation, 2021,118: 41-71.

[14] DE MELLO SANTOS T, HINTON B T. We, the developing rete testis, efferent ducts, and Wolffian duct, all hereby agree that we need to connect[J]. Andrology, 2019,7(5): 581-587.

[15] BUSCH A S, TÜTTELMANN F, CREMERS J F, et al. FSHB-211 G>T polymorphism as predictor for TESE success in patients with unexplained azoospermia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019,104(6): 2315-2324.

[16] BOISSONNAS C C, JOUANNET P, JAMMES H. Epigenetic disorders and male subfertility[J]. Fertil Steril, 2013,99(3): 624-631.

[17] ZIAEE S A, EZZATNEGAD M, NOWROOZI M, et al. Prediction of successful sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia[J]. Urol J, 2006,3(2): 92-96.

[18] KIZILKAN Y, TOKSOZ S, TURUNC T, et al. Parameters predicting sperm retrieval rates during microscopic testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia[J]. Andrologia, 2019,51(11): e13441.

[19] BRYSON C F, RAMASAMY R, SHEEHAN M, et al. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction[J]. J Urol, 2014,191(1): 175-178.

[20] TSUJIMURA A, MIYAGAWA Y, TAKAO T, et al. Impact of age, follicle stimulating hormone and Johnsen's score on successful sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction[J]. Reprod Med Biol, 2005,4(1): 53-57.

[21] XU H Y, ZHANG H X, XIAO Z, et al. Regulation of anti-Müllerian hormone(AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility[J]. Asian J Androl, 2019,21(2): 109-114.