DOI:10.13263/j.cnki.nja.2010.06.020
· 542 ·

中华男科学杂志
National Journal of Andrology
Zhonghua Nan Ke Xue Za Zhi
NJA 2010; 16(6): 542—546
http://www.androl.cn

Mini Review
· 综 述 ·

反复自然流产男方因素研究进展

潘 锋，张爱霞 综述；潘连军 审校
（南京医科大学附属南京市妇幼保健院泌尿男科，江苏 南京 210004）

【摘要】反复自然流产（RSA）的发病率约为0.5%～2.0%，其病因十分复杂，关于提供胚胎半数基因的男方因素，目前的研究主要集中在体细胞和生殖细胞基因两大方面。体细胞染色体异常、精子染色体变异、精子质量缺陷、基因突变、高龄、感染以及其他任何可以影响胎盘的父系基因异常均可导致RSA的发生。本文就上述可能导致RSA的男方因素的研究进展进行综述。

【关键词】反复自然流产；男性；染色体；精子；DNA损伤
中图分类号：R321.1 文献标志码：A 文章编号：1009-3591（2010）06-0542-05

Male factors in repeated spontaneous abortion

PAN Feng, ZHANG Ai-xia, PAN Lian-jun
Department of Andrology and Urology, Nanjing Maternity and Child Healthcare Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210004, China

【Abstract】Repeated spontaneous abortion (RSA), with very complicated pathogenesis, has an incidence of about 0.5%—2.0%. As for the paternal part which provides half of the genes for the embryo, current studies mainly focus on the genes of somatic cells or germ cells. Chromosome abnormality of somatic cells, chromosome disorder of sperm, defects in sperm quality, genetic mutation, senility, infection and any other paternal gene abnormalities that affect the embryo would induce RSA. This paper presents an update on the above-mentioned paternal factors which might result in RSA. Natl J Androl, 2010; 16(6): 542—546

【Key words】repeated spontaneous abortion; male; chromosome; sperm; DNA damage

Supported by a grant from National Natural Science Foundation of China (30972995)
Correspondence to: PAN Lian-jun, email: pljandrol@163.com
Received: August 17, 2009; accepted: March 5, 2010

反复自然流产（repeated spontaneous abortion，RSA）是指连续发生3次或以上的自然流产，多发生于孕期的前20～28周。RSA的发病率约为0.5%～2.0%[1-2]，其病因十分复杂，既往针对RSA病因的研究主要集中在女方，但作为提供胚胎半数基因的男方，也存在相关因素。本文就目前关于RSA男方因素的相关研究进展进行综述。

1 染色体异常

1.1 数目异常 染色体整倍体性异常多发生自发性流产，少有存活胎儿。染色体的非整倍体性异常包括单体型、三体型和多体型，存活的子代多有明显异常的临床表现，常见的包括21三体综合征、克氏综合征等。这些男性多合并低生育力或不育，并可

①基金资助：国家自然科学基金（30972995）
作者简介：潘 锋（1984-），安徽滁州市人，男，医师，硕士，从事泌尿男科专业，Email: panfeng27@yahoo.com.cn
通讯作者：潘连军，Email: pljandrol@163.com
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

导致 50%或以上的高流产率[3]。双亲之一为性染色体嵌合体,由于性染色体不分离或分离后期迟滞产生单体、三体或不能存活的非整倍体,因而其携带者也与反复流产发生有关。

精子染色体数目异常是指精子染色体中存在非整倍体,目前通常检测精子细胞中的 X、Y、12、13、15、18及 21号染色体。Rubio等[4]研究了 12份来自 2次或 2次以上早期流产男方的精液标本,采用双色和三色荧光原位杂交技术分析了浓缩精子细胞核的二倍体性及 13、18、21、X和 Y染色体的二体性,结果发现性染色体的二倍性明显升高,而且与对照组相比,发生 RSA的概率要高出 15%。研究中发现,RSA的发生只受性染色体影响,常染色体二倍性及二倍体发生频次与普通人群并无统计学差异。此外,应用捐献者卵子与流产的男方精子结合,同样可注意到明显的性染色体二倍性及二倍体,这就说明了男方因素起重要的影响作用。Carrell等[5]报道,与正常人群或对照生育组相比,不明原因流产的男性有更高的平均精子非整倍体率。另外,他们还发现非整倍体精子的比例与凋亡精子比例呈正相关。Bernardini等[6]研究发现,RSA男性精子的非整倍体性和二倍体性概率高于正常男性,其中明显升高的占 10%,这些男性精子的非整倍体性高达 30% ~34%。

1.2 结构异常 染色体结构异常是由于染色体断裂、丢失和不当重组造成的,其中易位最为常见。染色体平衡易位携带者,其生殖细胞在减数分裂时产生的不平衡配子,可导致流产、畸胎等不良结局。平衡易位由相互易位、罗伯逊易位和倒位组成,他们与高流产率相关。近来,日本一项研究结果显示,高流产率与男性携带异常核型相关,带有相互易位的男性造成流产的概率为 61.1%,带有罗伯逊易位的为 36.4%,倒位引起流产的概率约 28% ~42.9%,但该研究样本量较小(n=34),可能造成结果的质疑[7]。Engels等[8]便研究得出 D/D组罗伯逊易位(13/14)的男性,其怀孕后死胎的机率仅为(1.4±1.4)%,且不孕的机率与正常人相比并无增加。

精子染色体结构异常仅占精子染色体异常的 3% ~5%,其可能发生在 3个阶段:配子的发生、受精、胚胎的发生。研究者通过观察染色体平衡易位致流产的夫妇,发现精子染色体非平衡易位发生的频率约为 3.4%,而正常和平衡易位染色体发生的频率相同[9]。Somprasit等[10]应用胚胎植入前遗传学诊断(Preimplantation genetic diagnosis, PGD)和荧光原位杂交(FISH)的技术,研究了一对经历 3次自然流产和两次 IVF失败的夫妇,其外周血细胞核型均为正常,在对两次失败 IVF的 PGD诊断中,利用 21号染色体具体位点探针检测,发现 13个胚胎中的 4个(30.8%)有唐氏综合征关键区域的重复序列,随后,用 FISH检测到 1002个精子细胞核中有 66个(6.6%)有同样的重复序列。这些研究说明,体细胞染色体正常或异常的男性,均有可能因不同阶段的精子染色体异常而导致 RSA的发生。

2 精子质量

精液质量差与胚胎发育不良的关系已被广泛证实,受孕率下降和不育与形态异常精子相关,微小的染色质异常可能不导致形态学异常,但仍会导致精子的变化而导致缺陷。Ambe等[11]通过回顾性研究发现精子头部形态异常高于 30%,流产的可能性明显升高。一些低渗肿胀试验异常的精子进行 IVF,会导致较高的流产率,而这些精子的密度、形态及活力是可以在正常范围的,这说明常规精液检查正常的男性,精子功能可能存在异常而导致流产。Saxena等[1]将低渗肿胀、顶体状态和核染色质去凝缩功能作为功能参数研究了 RSA男方的精子,结果显示 RSA男性中,83%存在核染色质去凝缩功能异常,46%存在顶体功能缺陷,43%低渗肿胀试验结果异常。低渗肿胀试验异常的精液进行 IVF不影响受孕,但与自然流产高度相关。精子核的持续浓缩导致精子在附睾运输过程中染色质的稳定性改变,可导致死胎和胚停。研究还发现,低活力的精子与功能异常明显相关,但活力正常的精液仍有 31.4%存在功能缺陷,以形态检查仅能预测 5.7%的 RSA,这也说明了目前常规精液检查的缺陷性。

精子细胞凋亡、DNA损伤与 RSA密切相关,而且,当精子核 DNA损伤时,精子活力可不受影响,可具有受孕能力,但多产生 RSA、着床或胎盘异常等不良结局[12]。导致精子细胞凋亡、DNA损伤的因素包括疾病(如精索静脉曲张、感染)、高温、毒物、氧化应激等。Gil-Villa等[13]研究早期 RSA的男方精子,发现其中约 53%存在 DNA断裂或脂质过氧化产物增加,通过抗氧化治疗后(至少 3个月)约 66.7%成功妊娠,尽管该研究样本量较小,但也初步说明了精子受损与早期 RSA的相关性。辅助生育时由于避开了许多自然选择的过程,更容易因为携带 DNA损伤的精子,而发生早期流产、RSA、胚胎异常、遗传缺陷等问题[14]。

精子质量还与胚胎到达囊胚期的能力及进展到着床有关,任何影响胎盘的因素均可能导致 RSA,

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

男方的基因组为受精后第一次减数分裂提供中心体，还能调节滋养层细胞的增殖、浸润及随后的胎盘增殖[15]。有人通过孤雌性生物研究发现，孤雌性受孕体（2个雌配体受孕）产生的胚胎少有胎盘，而孤雄性受孕体（2个雄配子受孕）则完全由胎盘组成，很少或根本没有胚胎[9]。这些都说明了男性基因、精子质量对胎盘形成的重要性，但仍需进一步的深入研究。

3 基因突变

任何一种基因都可能发生突变，可能是单一的点突变导致的某一种氨基酸的改变，也可能是缺失、插入或者易位等。目前研究与 RSA相关的男性的基因突变主要有以下几种。

3.1 人类白细胞抗原Ⅰ类（HLAⅠ）多态性 滋养层细胞表达的 HLAⅠ分子作为配体与蜕膜 NK细胞的免疫球蛋白样受体（KIR）相结合，在胎盘形成时发挥免疫调节作用。KIR分子可以分成两型，A型为抑制性 KIR，B型为活化性 KIR。HLAⅠ分子包括 HLA-G、HLA-E和 HLA-C，其中 HLA-C具有高度的多态性，其与 KIR结合的序列根据 HLA-C α重链的二态性划分为 HLA-C1和 HLA-C2。Hiby等[16]对 RSA夫妇双方的 HLA-C和 KIR基因型研究发现，HLA-C2在 RSA夫妇双方均明显增加，同时女方的活化性 KIR明显减少，尤其是与 HLA-C2相结合的基因型（KIR2DS1），其结果是母体 NK细胞的抑制、相关细胞因子的缺乏，并影响滋养层细胞侵入子宫的过程。他们得出结论，如果男方是 HLA-C2的纯合子型，而女方是活化性 KIR缺乏者（尤其是 KIR2DS1的缺乏），则 RSA的机率将大大增加，因而建议此类女性与 HLA-C1纯合子型男性进行生育。既往也有相悖的报道，得出抑制性 KIR的缺乏（KIR2DL1/KIR2DL2），但研究仅集中于女性，且用于检测抑制性 KIR基因的引物缺乏特异性。因此，男方 HLA-C及女方 KIR基因的多态性可能导致胎儿滋养层细胞功能的异常而导致自然流产。

Aldrich等[17]还研究发现，HLA-G基因型的多态性也与 RSA相关，夫妇任何一方携带 HLA-G 0104或 HLA-G 0105N都与 RSA明显相关，且在流产 5次以上的夫妇中（37%）要高于流产 2次或 3次的夫妇（26%）。

3.2 Y染色体微缺失 Y染色体微缺失是引起男性不育的重要原因，近来学者认为 Y染色体微缺失出现表型效应并具有临床意义，与自然流产密切相关。Y染色体微缺失的遗传效应主要与 Yp11与 Yq11-12的基因结构畸变和突变有关，这两个位点即为 SRY基因、AZF基因所在区域。Karaer等[18]研究了 Y染色体长臂 AZF区域的 4个位点，DYS220（AZFb），DYS235、DYS236和 DYS237（AZFd），反复自然流产的男方约 16%至少有一个位点微缺失，且较特异性缺失的为 DYS220（AZFb）位点的 DNA，而对照组（正常生育男性）无任一位点的微缺失。Dewan等[19]对 17例 RSA男性 AZFc区域的 4个 STS位点进行检测，发现缺失率（82%）明显高于对照组。国内卢洪涌等[20]研究了 51份 RSA的男方血液和 26份男性流产胚胎的绒毛样本，结果均未发现 AZF的微缺失。结果的争议可能是由于检测位点不同、种族差异及样本量偏小等因素造成，因此，Y染色体微缺失与 RSA的相关性还需进一步的研究。

3.3 胰岛素样生长因子（IGF）多态性 IGF-2可以刺激滋养层在胎盘中植入、增殖和成熟，而 H19阻止其生长，二者在胚胎发育中发挥重要的意义，Ostojic等[21]研究了 IGF-2和 H19基因的多态性与 RSA的关系，结果发现 RSA组与正常男性相比，IGF-2基因第 9外显子 α位点的多态性有显著差异，而 H19基因多态性无显著差异。IGF-2基因第 9外显子 α位点的多态性影响了 IGF-2在胚胎中的表达，可能是 RSA的高风险因素。

3.4 嗜血栓性突变 一些 RSA与血栓形成密切相关，尤其是发生在孕期前 12周的病例。Jivraj等[22]提出基因嗜血栓性突变是 RSA的潜在原因，他们对比了 RSA和正常的白人夫妇中 3种嗜血栓突变基因的携带情况，3种基因分别为 Leiden因子 V（factor V Leiden，FVL）、凝血酶原 G20210A（prothrombin G20210A，PTG）和亚甲基四氢叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase，MTHFR）C677T，结果发现夫妇任何一方携带超过一个嗜血栓突变的等位基因，其后续流产与未携带者相比，相对危险度为 1.9（95%置信区间为 1.3～2.8）。同时，男性携带超过一个嗜血栓突变等位基因（87.5%）的流产率比女性携带超过一个嗜血栓突变等位基因（75%）的流产率要高。尽管该研究样本量小，但仍提示嗜血栓突变可能为 RSA的原因之一。

4 其他

4.1 年龄 男性随着年龄的增长，非典型精原细胞、异常精子细胞、生精小管间质纤维化、未成熟生殖细胞脱落均有增加，导致精子质量下降、受孕率降低、流产率增加、子代常染色体区域显性遗传疾病及胎儿死亡率增加。研究发现与 23～29年龄段的男

?1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

性相比，59～74岁男性中精子染色质的结构畸形率增加[23]，提示男性年龄与精子染色质结构异常具有相关性。另外一项研究结果显示，当父方年龄在35岁或以上时，早期自发流产的概率增加[24]。De La Rochebrochard等[25]还发现，流产风险在40岁以上的男性中不断增加，特别是在双方年龄都较大的情况下，优势比明显增加，当女方大于35岁和男方35～39岁时，优势比为3.38（95%置信区间：1.76～6.74），而男方年龄超过40岁时，优势比为6.73（95%置信区间：3.5～12.95）。这些可能是由于年龄的增长，精子非整倍体性增加或精子质量受损所致。Wyrobek等人[26]研究发现男性年龄与精子DNA片段化指数频率增加相关，通常高DNA片段化指数（>30%）与低生育率、高流产率明显相关。父系年龄同样与精子功能获得性突变相关，从而对胎儿产生不利影响，这些突变通常与某种常染色体显性遗传相关，如果能顺利成活的话，可造成子代常染色体区域显性遗传疾病。

4.2 金属蛋白酶组织抑制因子-2 金属蛋白酶组织抑制因子（Tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）是一种内源性的细胞外基质金属蛋白酶的组织特异性抑制剂，目前已发现有4种：TIMP-1、2、4为可溶性分泌蛋白，TIMP-3是一种结合细胞外基质的非可溶性蛋白。Dixon等[27]研究发现男方TIMP-2的表达异常可能影响蜕膜血管重塑而导致RSA，试验组TIMP-2过度表达可导致了50%～80%的高流产率。该类研究仅实施于动物实验，因此TIMP-2是否影响人类RSA，仍需进一步的研究探讨。

4.3 感染因素 Culic等[28]将226对RSA夫妇与124对对照组进行对比研究，发现怀孕前曾患有急性或慢性生殖道感染的一方或双方，其流产机率明显增加。可能主要与精子活力下降、核染色质损伤有关。众所周知，胎儿弯曲菌胚胎儿亚种感染女方会造成不育或流产，有研究发现该菌感染羊精子后15 min，表达Fas受体的生殖细胞百分比明显增加，5 h后精子活力明显下降，细菌主要依附在精子尾部和顶体区域，导致形态学损伤增加、活力降低、顶体反应过早以及核染色质受损[29]。尽管这只是动物实验，但也提示各种感染可能通过影响精液质量而造成RSA。

4.4 外部暴露因素 男性精子的发生是持续的，且睾丸位置表浅，因此在精子发生的过程中易受外部暴露因素影响，从而诱导突变或产生非整倍体性等。空气污染、电离辐射、局部病变（如精索静脉曲张、感染）、放化疗等均能增加精子DNA的突变率[30]。精索静脉曲张可以导致线粒体跨膜电位下降、精子DNA的损伤等，但这些患者的精子密度及活力值可以在正常范围[31]。一些医源性因素，如利用核苷类似物逆转录抑制剂抗HIV-1，可造成精子线粒体功能改变、ROS增加，继而释放一些特异的凋亡因子（如细胞色素C），导致细胞凋亡、精子DNA损伤，也与RSA密切相关[32]。

5 总结

目前RSA男方因素的研究主要集中在体细胞和生殖细胞基因两大方面。体细胞染色体异常多导致高流产、低生育或不育率。精子染色体数目或结构异常可导致流产风险的增加，主要影响因素有年龄、环境、疾病及医源性因素等。精子形态学或功能异常、DNA损伤等均与流产相关，其他损伤精子DNA完整性的因素也可导致高流产率。基因突变、高龄、感染和任何影响胎盘的父系基因异常提示有流产风险。目前，大量研究显示男方因素可影响胚胎发生、植入、出生缺陷和流产。尽管很多报道只是初步的，但许多机制导致高流产率的事实已经表明男性因素在RSA中的重要性，进一步研究RSA的男方影响因素是必要的。

参考文献

[1] Saxena P, Misro MM, Chaki SP, et al. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? Fertil Steril, 2008, 90(5): 1854-1858.

[2] Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: Summary and clinical recommendations. Semin Reprod Med, 2000, 18(4): 433-440.

[3] Leporrier N, Herrou M, Morello R, et al. Fetuses with Down's Syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down's Syndrome not detected by prenatal screening. BJOG, 2003, 110(1): 18-21.

[4] Rubio C, Simon C, Blanco J, et al. Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. J Assist Reprod Genet, 1999, 16(5): 253-258.

[5] Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. Obstet Gynecol, 2003, 101(6): 1229-1235.

[6] Bernardini LM, Costa M, Bottazzi C, et al. Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss. Reprod Biomed Online, 2004, 9(3): 312-320.

[7] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Fertil Steril, 2004, 81(2): 367-373.

[8] Engels H, Eggermann T, Caliebe A, et al. Genetic counseling in Robertsonian translocations der(13;14): Frequencies of repro-

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

ductive outcomes and infertility in 101 pedigrees. Am J Med Genet A, 2008, 146A(20): 2611-2616.

[9] Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007, 19(3): 222-228.

[10] Somprasit C, Aguinaga M, Cisneros PL, et al. Paternal gonadal mosaicism detected in a couple with recurrent abortions undergoing PGD: FISH analysis of sperm nuclei proves valuable. Reprod Biomed Online, 2004, 9(2): 225-230.

[11] Ambe AK, Mondragon EC, Gonzalez SE. Impact of spermatozoid head anomalies as predictor factor of non-determined infertility. Ginecol Obstet Mex, 2008, 76(3): 151-155.

[12] Bertolla RP, Cedenho AP, Hassun Filho PA, et al. Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele. Fertil Steril, 2006, 85(3): 625-628.

[13] Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, et al. Role of male factor in early recurrent embryo loss: Do antioxidants have any effect? Fertil Steril, 2009, 92(2): 565-571.

[14] Paul C, Melton DW, Saunders PT. Do heat stress and deficits in DNA repair pathways have a negative impact on male fertility? Mol Hum Reprod, 2008, 14(1): 1-8.

[15] Tesarik J, Greco E, Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation. Hum Reprod, 2004, 19(3): 611-615.

[16] Hiby SE, Regan L, Low W, et al. Association of maternal killer cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. Hum Reprod, 2008, 23(4): 972-976.

[17] Aldrich CL, Stephenson MD, Karrison T, et al. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. Mol Hum Reprod, 2001, 7(12): 1167-1172.

[18] Karaer A, Karaer K, Ozaksit G, et al. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and recurrent pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(6): 662 e1-e5.

[19] Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, et al. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril, 2006, 85(2): 441-445.

[20] 卢洪涌, 崔英霞, 夏欣一, 等. 排除 AZF微缺失为反复自然流产的原因. 中华男科学杂志, 2008, 14(12): 1099-1102.
Lu HY, Cui YX, Xia XY, et al. Zhonghua Nan Ke Xue Za Zhi, 2008, 14(12): 1099-1102.

[21] Ostojic S, Pereza N, Volk M, et al. Genetic predisposition to idiopathic recurrent spontaneous abortion: Contribution of genetic variations in IGF-2 and H19 imprinted genes. Am J Reprod Immunol, 2008, 60(2): 111-117.

[22] Jivraj S, Rai R, Underwood J, et al. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. Hum Reprod, 2006, 21(5): 1161-1165.

[23] Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, et al. Paternal age and spontaneous abortion. Obstet Gynecol, 2006, 108(2): 369-377.

[24] Slama R, Bouyer J, Windham G, et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion. Am J Epidemiol, 2005, 161(9): 816-823.

[25] De La Rochebrochard E, McElreavey K, Thonneau P. Paternal age over 40 years: The "amber light" in the reproductive life of men? J Androl, 2003, 24(4): 459-465.

[26] Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations and aneuploidies in sperm. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(25): 9601-9606.

[27] Dixon ME, Chien EK, Osol G, et al. Failure of decidual arteriolar remodeling in the CBA/J x DBA/2 murine model of recurrent pregnancy loss is linked to increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2). Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(1): 113-119.

[28] Culic V, Konjevoda P, Mise K, et al. Genitourinary diseases prior spontaneous abortion as a risk factor for recurrent pregnancy loss. Coll Antropol, 2009, 33(1): 187-192.

[29] Zan-Bar T, Yehuda R, Hacham T, et al. Influence of Campylobacter fetus subsp. fetus on ram sperm cell quality. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt 11): 1405-1410.

[30] Puscheck E, Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. Cancer Treat Rev, 2004, 30(2): 173-180.

[31] Wu GJ, Chang FW, Lee SS, et al. Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele. Fertil Steril, 2009, 91(3): 831-837.

[32] Sergerie M, Martinet S, Kiffer N, et al. Impact of reverse transcriptase inhibitors on sperm mitochondrial and genomic DNA in assisted reproduction techniques. Gynecol Obstet Fertil, 2004, 32(10): 841-849.

(收稿日期: 2009-08-17, 接受日期: 2010-03-05)

(本文编辑: 程童大)

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