

弱精子症诊疗中国专家共识

中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组弱精子症诊疗中国专家共识编写组

通信作者:熊承良, Email: clxiong951@sina.com, 电话: +86-27-82742288; 谷翊群, Email: yqgu90@126.com, 电话: +86-10-62148629; 唐运革, Email: tyg813@126.com, 电话: +86-20-87696536

【摘要】 弱精子症是男性不育最常见的类型之一,是复杂多因素作用的结果,有30%~40%的病例无法明确病因和发病机制。有鉴于此,中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组组织了生殖男科领域的专家,从弱精子症的病因、诊断流程以及个体化治疗方案等多个方面进行了深入的探讨。主要内容包括基于2次及以上精液检测结果的弱精子症分级标准;建议进行精子存活率检测、形态学分析、阴囊超声检查、经直肠超声检查和遗传学检测等明确弱精子症的病因;推荐针对弱精子症病因的治疗,经验性治疗以及辅助生殖技术助孕。本共识可为从事生殖医学、男科学的专业医务人员提供专家咨询建议和诊疗参考方案。

【关键词】 弱精子症; 诊断; 治疗; 专家共识

指南注册号:IPGRP-2021CN090

Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of asthenozoospermia

Chinese Expert Consensus Compilation Group for Asthenozoospermia Diagnosis and Treatment, Reproductive Andrology Group, Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Xiong Chengliang, Email: clxiong951@sina.com, Tel: +86-27-82742288; Gu Yiqun, Email: yqgu90@126.com, Tel: +86-10-62148629; Tang Yunge, Email: tyg813@126.com, Tel: +86-20-87696536

【Abstract】 Asthenozoospermia is one of the most common types of male infertility. As a result of complex and multi-factorial effects, about 30% to 40% of the cases cannot be clarified with clear causes and pathogenesis. Therefore, Reproductive Andrology Group, Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association organized experts in the field of reproductive andrology to conduct in-depth discussions on the causes of asthenozoospermia, diagnosis procedures, and individualized managements. The main points include grading of asthenozoospermia based on the twice or more results of semen analysis; recommending sperm vitality and morphological analysis, scrotal ultrasound examination, transrectal ultrasonography, genetic testing, etc. to determine the causes of asthenospermia; recommending treatments according to the causes of asthenozoospermia, empirical managements and artificial assisted reproduction. This consensus can provide expert consultation and advice for medical professionals engaged in reproductive medicine and andrology.

【Key words】 Asthenozoospermia; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

Guideline registration number: IPGRP-2021CN090

弱精子症(asthenozoospermia)是男性不育最常见的类型之一。据报道,因弱精子症而导致的男性

不育占20%~40%^[1]。弱精子症病因较为复杂,治疗效果并不确切。弱精子症是指精液中精子前向运

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210520-00224

收稿日期 2021-05-20 本文编辑 王李艳

引用本文:中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组弱精子症诊疗中国专家共识编写组. 弱精子症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(7): 593-599. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210520-00224.



动 (progressive motility, PR) 百分率低于 32%, 其他精液参数参考值在正常范围, 建议有 2 次及以上精液分析^[2] (1A)。弱精子症与少精子症 (oligozoospermia) 或畸形精子症 (teratozoospermia) 多同时存在, 合称少弱精子症 (oligoasthenozoospermia) 或弱畸精子症 (asthenoteratozoospermia) 或少弱畸精子症 (oligoasthenoteratozoospermia, OAT)^[2]。弱精子症患者的不育风险较精液参数正常者增加 2~3 倍, 而少弱精子症或弱畸精子症患者增加 5~7 倍, OAT 最高, 约增加 16 倍^[3]。PR 百分率与前向运动精子总数 (total progressive motile sperm count, TPMSC) 均和自然妊娠率呈正相关, 可参考表 1 进行分级^[4-6]。该分级仅反映 PR 百分率和 TPMSC 高低, 并不能准确反映弱精子症严重程度和作为诊疗方案的明确依据。弱精子症的病因以及是否可以通过治疗恢复精子活力才是决定严重程度的关键 (2C)。

表 1 弱精子症分级

分级	PR 百分率	TPMSC
轻、中度弱精子症	10%≤PR 百分率<32%	500 万~2000 万
重度弱精子症	<10%	100 万~500 万
极重度弱精子症	<1%	不足 100 万

注: 2 次及以上规范的精液分析; PR 示前向运动精子; TPMSC 示前向运动精子总数

本共识使用推荐意见分级的评估、制订及评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 方法对证据体和推荐意见进行分级, 为达到透明和简化的目标, GRADE 系统将证据质量分为高 (A)、中 (B)、低 (C)、极低 (D) 4 级, 推荐强度分为强 (1) 和弱 (2)。

一、病因

弱精子症是复杂多因素作用的结果, 病因包括生殖道感染、精索静脉曲张、射精管不全梗阻、免疫因素、遗传因素等。环境因素、生活习惯、全身性疾病及其他因素对精子活力也有一定影响, 仍有 30%~40% 的病例无法明确其病因和发病机制, 称为特发性弱精子症 (idiopathic asthenozoospermia)^[7]。

1. 生殖道感染: 主要是附属性腺感染, 常见病原体有大肠埃希菌、沙眼衣原体、解脲支原体等。白细胞是精液中活性氧的主要来源, 活性氧达到病理水平时, 对精子产生氧化应激反应, 影响精子活力和 DNA 完整性。感染会损害附属性腺分泌功能, 进而影响精子活力^[8]。

2. 精索静脉曲张 (varicocele, VC): VC 导致男性不育的病理生理机制包括阴囊内温度升高, 肾及肾上腺代谢物的返流等。氧化应激起着重要作用,

氧化应激可直接或间接诱导生殖细胞凋亡; 活性氧和抗氧化物质的失衡还会导致精子膜脂肪酸氧化, 导致精子形态和活力的改变^[9]。

3. 射精管不完全梗阻: 射精管囊肿, 常染色体显性多囊肾 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 合并生殖道囊肿如精囊囊肿^[10], 这些囊肿会压迫射精管导致射精管不完全梗阻, 引起精液量少和弱精子症。

4. 免疫因素: 正常情况下, 机体不会对精子产生免疫反应, 因为机体有多重局部免疫防御机制, 避免了精子抗原刺激免疫系统, 导致引起针对精子的免疫应答。一旦机体的局部免疫防御机制受到破坏或失平衡, 精子抗原可以激起免疫反应, 产生抗精子抗体 (anti-sperm antibodies, ASAs), 导致精子凝集, 精子活力减弱^[11]。

5. 遗传因素: 目前报道与弱精子症相关的单基因遗传疾病主要包括精子鞭毛多发形态异常 (multiple morphological abnormalities of the sperm flagella, MMAF), 主要致病基因有 *DNAH1*、*DNAH2*、*CFAP43* 和 *CFAP251* 等^[12]; 原发性纤毛运动障碍 (primary ciliary dyskinesia, PCD), 主要致病基因有 *CFAP221*、*CCDC39*、*DNAH5* 等^[13]; 其他如精子线粒体相关基因 *GALNTL5*^[14], 双孔钾离子通道 *TRAAK*, 钙离子通道 *CATSPER* 等突变^[12]。另外, 研究报道了 *TEKTIN-2*、*GRP7* 等基因单核苷酸多态性也是特发性弱精子症的危险因素^[15-16]。

6. 环境、生活习惯等因素: 环境内分泌干扰物如双酚 A、壬基酚影响干扰男性生殖系统引起精子数量和活力下降。肥胖会对男性生殖造成负面影响, 导致精子活力下降和精子 DNA 碎片指数 (DNA fragmentation index, DFI) 升高^[17]。吸烟、饮酒对精子活力的影响尚无明确结论^[18]。

二、病史与体格检查

1. 病史: ①婚育史和性生活史, 如既往妊娠史、不育年限、性生活频率、性功能情况。②既往史: 主要包括泌尿生殖道感染史、生殖器官外伤与手术史、系统性疾病史、对生育有影响的药物使用史、潜在的性腺毒素接触史等。③家族史: 重点了解有无先天性疾病和父母是否近亲, 有无家系成员不育。④不良生活方式, 如吸烟、酗酒以及其他危害因素等。

2. 体格检查: 一般检查如身高、体质量、乳房发育、第二性征等。重点检查: ①阴茎有无尿道下裂、溃疡或肿块, 包皮是否过长或包茎; ②阴囊重点检查睾丸位置、大小、质地, 有无肿块、隐睾和异位睾丸, 附睾、输精管有无增粗、结节或缺如, 有无 VC 以及曲张程度^[7]; ③精液量少以及怀疑前列腺炎症, 应通过

直肠指诊检查前列腺大小、质地、有无结节或结石。

三、辅助检查

1. 精液检查:根据《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第5版)》^[2]进行精液的规范检测。规范的精液分析对于弱精子症的诊断与评估至关重要,取精前禁欲2~7 d。

(1)精子活力分析:推荐使用计算机辅助精液分析方法评估精子活力,每份标本应至少追踪200条精子^[19-20](1B)。根据精子活力的不同分为PR、非前向运动(non-progressive motility, NP)以及不活动(immotility, IM),需要分别计算PR、NP和IM精子百分率。对精子活力的评估应在精液液化后30 min内尽快完成,不应该超过60 min^[2](1A)。

(2)精子存活率检测:精子存活率主要通过检测精子细胞膜的完整性来评估,主要检测方法包括伊红-苯胺黑染色法、伊红染色法和低渗膨胀实验。精子存活率的参考值下限为58%^[2]。精子存活率的评估要在精子活力分析结果的基础上进行,推荐IM百分率超过90%~95%进行精子存活率检查。如果IM百分率超过90%~95%,但精子存活率正常,考虑可能为精子超微结构存在缺陷,有条件的医院可以通过透射电子显微镜评估精子中段线粒体鞘及鞭毛轴丝结构进行确诊(1B)。

(3)精子形态学分析:对于弱精子症患者推荐进行精子形态学检查,重点评估精子尾部形态异常(1A)。精子尾部畸形目前分为5种:无尾、短尾、卷尾、折尾以及不规则增粗,其中短尾最常见。如果精液中同时出现3种以上尾部畸形且比例较高,可能考虑为MMAF^[21](2B)。

(4)ASAs检测:对于特发性弱精子症患者可以进行精子和精浆的ASAs检测,特别是精液中精子出现凝集现象时,需检测是否存在ASAs。ASAs的检测方法主要有混合抗球蛋白反应(mixed antiglobulin reaction, MAR)、免疫珠试验(immunobead test, IBT)。推荐使用MAR或IBT检测精子表面ASAs,也可以通过MAR或IBT的间接法检测精浆ASAs^[2]。

(5)精子DFI检测:精子DFI和精子活力呈负相关,弱精子症推荐进行精子DFI检测^[22](2B)。目前常用的精子DFI检测方法为末端原位标记法、染色质结构分析法和精子染色质扩散试验。DFI水平升高导致男性生育力下降,但目前仍然缺乏公认的参考值,不同的研究给出的DFI参考值为15%~30%^[23-24]。

(6)生殖道病原体检测:根据症状和体征,怀疑有生殖道感染时可选择生殖道病原体检测。常用

的检测方法有革兰染色镜检、细菌培养、抗酸染色、PCR等^[25]。根据医疗机构实验室条件,可选择不同的样本(尿液、精液、尿道拭子等)和检测方法。

(7)精浆生化检测:精浆生化指标包括前列腺分泌的柠檬酸、锌和酸性磷酸酶,精囊分泌的果糖,附睾分泌的左旋肉碱和中性 α -葡萄糖苷酶等^[2]。对于疑似附属性腺分泌功能障碍或者射精管不完全梗阻的弱精子症患者,可行精浆生化检测。

(8)其他可供选择的检测:使用邻甲苯胺染细胞内过氧化物酶可以检测精液中白细胞数目,白细胞精液症是指精液中过氧化物酶阳性细胞浓度超过 $1 \times 10^6/\text{mL}$;白细胞精液症可能伴有感染和弱精子症,建议进一步检测生殖道病原体。精液活性氧检测主要有化学发光法和流式细胞法,可为临床抗氧化治疗提供参考^[26]。

2. 生殖内分泌激素检查:一般不推荐用于单纯弱精子症的评估,除外合并少精子症(特别是精子浓度 $<10 \times 10^6/\text{mL}$),勃起功能障碍,性欲低下,或通过病史和体检提示疑似内分泌疾病时^[1,7]。

3. 影像学检查:影像学检查作为一种无创的检查手段,对于弱精子症病因的评估具有重要意义,包括超声检查以及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查等。

(1)超声检查:阴囊超声检查可以评估睾丸体积和血流、附睾梗阻情况以及精索静脉内径等,尤其适用于精索静脉返流的评估。疑似精道远端不完全梗阻推荐行经直肠超声检查(transrectal ultrasonography, TRUS),评估有无精囊扩张、射精管囊肿以及射精管扩张等异常征象^[1,7,27-28](1B)。TRUS还可以评估慢性前列腺炎(前列腺钙化灶和不均质)的情况。

(2)MRI检查:一般不推荐用于弱精子症评估,除非对于高度怀疑有精道远端不全梗阻导致的重度弱精子症,可进行MRI检查明确梗阻因素^[1,7,28](2B)。

4. 遗传学检测:弱精子症合并少精子症(要求精子浓度 $<5 \times 10^6/\text{mL}$),推荐行染色体核型分析及Y染色体微缺失检测^[7]。特殊类型重度弱精子症建议行遗传学检查:①合并ADPKD,建议进行PKD1、PKD2和PKD3(GNNAB)相关基因检测;②合并PCD(有内脏反位称为Kartagener综合征),建议行全外显子组或基因panel测序分析;③合并特殊类型精子形态异常如MMAF,建议行全外显子组或基因panel测序分析^[29](2A)。

四、治疗

1. 药物治疗

(1)抗氧化剂治疗:氧化应激是特发性弱精子症

的重要病因之一。抗氧化剂治疗能阻止及清除活性氧自由基对精子活力造成的影响,改善精子参数,提高自然妊娠率及辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的妊娠率及活产率^[30-31](2B)。常用的口服抗氧化剂主要有以下几种:N-乙酰半胱氨酸、维生素E、维生素C、辅酶Q10、左卡尼汀等,一般抗氧化治疗周期为3~6个月^[30-33]。

(2)抗感染治疗:附属性腺感染是男性不育的潜在可治愈的病因之一,抗感染治疗的效果取决于感染的病因。对疑似由性传播疾病引起的生殖道感染的患者及其性伴侣进行评估和治疗^[30]。对于特定微生物,抗生素治疗可以提高白细胞精液症治愈率,改善精子质量,并可能会改善生育结果^[30,33](2B)。

(3)促性腺激素治疗:重组促卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)或尿促性激素(human menopausal gonadotropin, hMG)适用于血清FSH正常的少弱精子症和特发性少弱畸精子症(idiopathic oligoasthenoteratozoospermia)。FSH和hMG适用于血清FSH正常的伴有DFI升高的特发性弱精子症患者,能提高精子数量和活力,降低精子DFI,提高妊娠率^[34](2D)。与安慰剂或者不治疗相比,FSH和hMG治疗后能改善精子数量及质量,提高自然妊娠率和ART妊娠率(2D)。不推荐使用雄激素治疗弱精子症,因为荟萃分析证明其对精子参数没有改善作用^[30](1A)。

(4)其他可供选择的药物:胰激肽原酶可以改善男性生殖器官微循环障碍,改善精子成熟环境,促进精子ATP酶的活性,提高精子活力^[35]。补充叶酸和锌可以增强抗氧化能力,降低DFI,改善精子活力及自然妊娠率^[33,36]。己酮可可碱是一种竞争性的非选择性磷酸二酯酶抑制剂,提高细胞内环磷酸腺苷水平,从而改善精子活力^[33](2D)。这些可供选择的药物在临床使用比较广泛,但已开展的部分临床随机对照研究认为和安慰剂相比,其疗效差异并没有显著统计学意义^[36]。

2. 中西医结合治疗:部分特发性弱精子症可以考虑进行中医药治疗或中西医结合治疗。辨病和辨证相结合,首辨虚实,次辨阴阳,指导选择合适中成药或中药汤剂。治疗原则为虚证当补肾、健脾、益气、养血;实证应活血化瘀、清热利湿。

3. 手术治疗

(1)VC手术:VC结扎术是治疗临床型VC的方法,对并发临床型VC且未检测到其他病因的弱精子症或少弱精子症的男性不育患者有效。

常见术式主要包括传统开放手术、显微外科手术、腹腔镜手术及精索静脉介入栓塞术等;其中显

微外科手术(经腹股沟/腹股沟下)是最有效的方法,与非显微手术相比,显微精索静脉结扎术成功率高(VC消失)、并发症(VC复发、鞘膜积液和睾丸萎缩)发生率低^[30-31]。

适应证:①临床型VC伴弱精子症或少弱精子症的不育男性,治疗后能提高其自然妊娠率(1B)。②临床型VC伴弱精子症及精子DFI增高或ART失败,包括反复妊娠丢失、胚胎着床失败患者(2B)。③临床型VC,如暂无生育要求,但精液参数异常,或患侧睾丸萎缩(相较于对侧绝对值缩小超过2 mL,或者相对值缩小超过20%),伴有或不伴有曲张相关疼痛^[30-32,37](2C)。

VC造成的不育与弱精子症及精子DFI升高,其治疗结局可能取决于睾丸损伤程度。经过上述适应证严格筛选的患者VC结扎后,可以改善精液质量和精子DNA完整性,妊娠率高于未手术者^[30-32,37]。VC显微结扎术可优化合并VC的不育夫妇所需的ART等级。

(2)精道内镜手术:适用于射精管不完全阻塞患者,典型表现为精液量少、精子活力下降、精浆果糖含量减少或缺乏以及pH值降低,典型的影像学表现为精囊(前后径>15 mm)和射精管(宽度>2.3 mm)扩张。

精道内镜探查术+经尿道射精管切除术可用于炎症后或囊性精道远端梗阻。如果是前列腺内囊肿引起的梗阻,囊肿切开、去顶或抽吸。手术治疗解除射精管不全梗阻可以改善精子活力,精道内镜探查同时还可以冲洗清除结石或淤积的精液,也可治疗血精。

对于其治疗效果评价,目前缺乏荟萃分析或前瞻性随机对照研究,现有研究样本量较小,随访时间较短,且手术过程存在不确定性,其疗效仍需要大样本长时间随访研究以证实^[30-32,38](2D)。

4. ART:弱精子症患者经上述常规治疗方法无效时,推荐采用ART助孕(1A)。应根据弱精子症程度分级、病因以及是否合并少精子症或畸形精子症,同时考虑不育年限、女方年龄和女方生育力情况等,选择合适的ART方案。可参考精液处理后的TPMSC而定,处理后低TPMSC($\leq 5 \times 10^6$)宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)的活产率(5.5%)显著低于高TPMSC($15 \times 10^6 \sim 20 \times 10^6$),但TPMSC $\leq 1 \times 10^6$ 的活产率也有5.1%^[39]。标准体外受精(in vitro fertilization, IVF)与卵胞质内精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的选择没有明确的TPMSC参考值。国内的胚胎实验室专家共识认为,标准IVF需要在30~50 μ L的液滴内加5000~

10 000 条精子,或在 1 mL 的培养液内加 15 万~30 万条精子^[40]。受精方式的选择不能机械地看 TPMSC,需要参考原发/继发不育、精子形态等综合判断。

100% 精子不动可能与不全射精管梗阻、精子鞭毛超微结构异常有关,应明确其病因并尽可能纠正其潜在原因。在 ICSI 周期取卵日出现精液中精子 100% 不动,如考虑输精管道梗阻因素,则可以实施附睾或睾丸取精。如非输精管道梗阻因素,建议再取一份精液判断有无活动精子,两份精液均没有活动精子则可通过以下方法挑选存活精子:①己酮可碱体外处理^[41];②精子尾部柔韧性试验^[42];③低渗肿胀试验^[43];④通过非接触式 1.48 mm 激光打靶系统辅助选择^[44]。以上方法无法挑选出存活精子时,可以选择睾丸取精 ICSI 或供精助孕^[45]。ICSI 治疗结局与精子来源以及挑选方法密切相关,挑选出存活精子能够提高 ICSI 受精率、卵裂率及妊娠率,但目前还没有证据证实哪一种挑选方法更有优势^[46-48]。

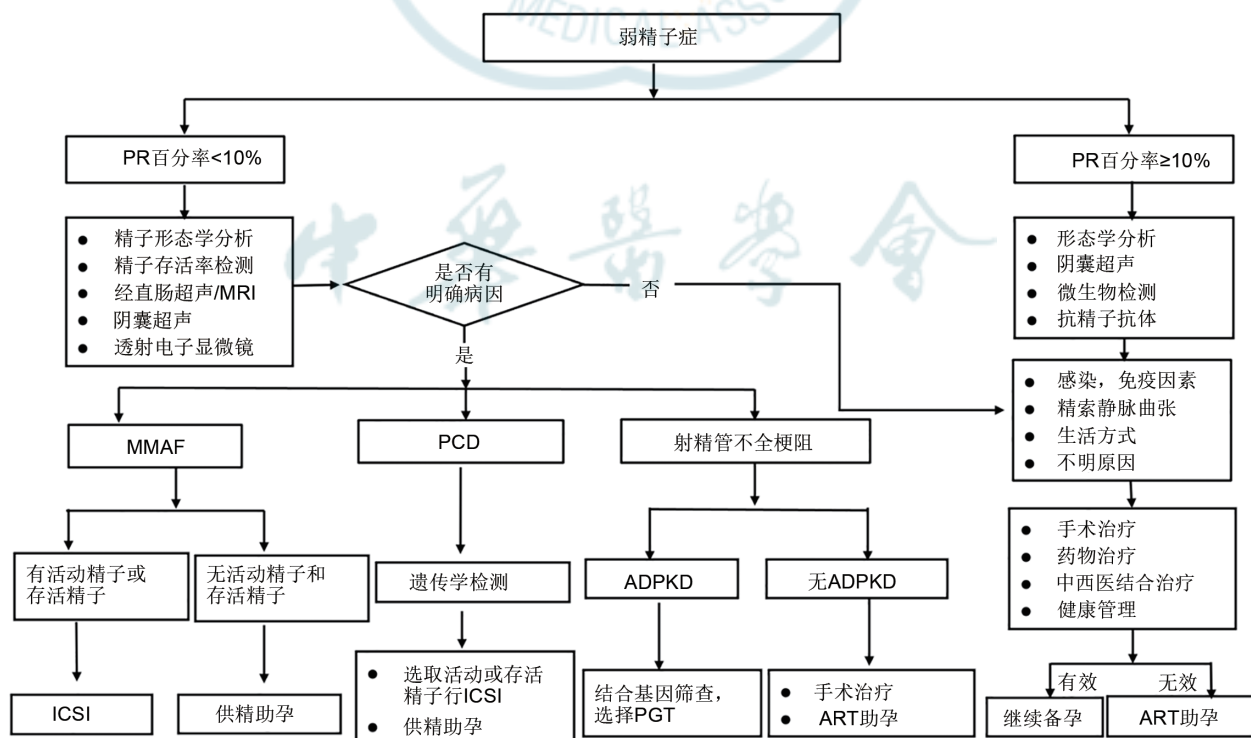
需要强调的是,由于弱精子症大多数病因未能查明,通过 ART 能获得自己的子代,但并非解决不孕不育的最佳途径。ART 特别是 ICSI 的子代安全性问题也一直受到密切关注,使用 ICSI 助孕可能会增加子代心血管、骨骼神经、泌尿生殖等系统出生缺陷率,甚至增加自闭症风险^[49]。ART 时代,男科

医生更不能忽视弱精子症的病因检查和常规治疗。

5. 必要的遗传咨询:需要行遗传咨询的弱精子症主要有以下几种,①染色体结构异常,如平衡易位、罗伯逊易位等;②Y 染色体 AZFc 缺失;③其他单基因突变疾病。该类患者虽然可以通过 ART 生育子代,但子代可能出现相同症状或携带其他缺陷,所以对于施行 ART 的夫妇来说,遗传咨询是必要的,有条件的可行遗传学检测^[29]。在明确基因诊断结果和临床意义后,对于符合指征的患者可建议产前诊断或胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT), 详见图 1。

五、患教要点

弱精子症有自然受孕可能,特别是备孕时间较短的年轻夫妇,建议排卵期间规律性生活积极备孕。重视对配偶生育力的评估及干预,有助于提高自然妊娠概率。女性年龄是最强的预测妊娠结局的因素,男科医生制定弱精子症的治疗方案时应参考生殖妇科医生对其配偶的生育力评估和治疗建议^[30-32](2B)。如果双方均有不易逆转的不育病因,可采取 ART 助孕。不良的环境暴露和不健康的生活方式对精子活力会有一些影响,特别是对于携带易感基因背景的人群。尽管缺乏足够的高质量证据,但是积极健康的生活方式如健康饮食、



注:PR示前向运动精子;MMAF示精子鞭毛多发形态异常;PCD示原发性纤毛运动障碍;ADPKD示常染色体显性多囊肾;ICSI示卵胞质内单精子注射;PGT示植入前遗传学检测;ART示辅助生殖技术

图 1 弱精子症诊疗流程图

体育锻炼、戒烟戒酒等,有助于提高精子活力,提高受孕概率^[30-32](2B)。

执笔作者:杨晓玉(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院)、汤冬冬(安徽医科大学第一附属医院)

共识编写组专家成员(按姓氏汉语拼音排序):谷翊群(国家卫生健康委科研所)、黄翔(山西省妇幼保健院)、李朋(上海交通大学附属第一人民医院)、李强(山西省妇幼保健院)、陆金春(东南大学附属中大医院)、卢少明(山东大学附属生殖医院)、潘伯臣(中国医科大学附属盛京医院)、汤冬冬(安徽医科大学第一附属医院)、唐运革(广东省计划生育专科医院)、吴正沐(中国福利会国际和平妇幼保健院)、熊承良(华中科技大学同济医学院)、杨晓玉(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、张欢(中信湘雅生殖与遗传专科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 衷心感谢中国医师协会生殖医学专委会对本共识的审阅与修订

作者贡献声明 杨晓玉、汤冬冬负责具体执笔修改;熊承良、谷翊群、唐运革负责共识的具体指导、审校及经费支持;共识编写组所有专家均参与了文献整理、共识的讨论、撰写及修改

参 考 文 献

- Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility[J]. Lancet, 2021, 397(10271): 319-333. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
- 世界卫生组织. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第5版)[M]. 谷翊群, 陈振文, 卢文红, 等, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2011. World Health Organization. World Health Organization laboratory manual for the evaluation and processing of human semen (5th edition)[M]. Gu YQ, Chen ZW, Lu WH, et al. Trans. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1388-1393. DOI: 10.1056/NEJMoa003005.
- Larsen L, Scheike T, Jensen TK, et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team[J]. Hum Reprod, 2000, 15(7): 1562-1567. DOI: 10.1093/humrep/15.7.1562.
- 陈振文. 男性不育诊断要略和系统治疗[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2009, 28(6): 351-354. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2009.06.001. Chen ZW. Matters of diagnosis and systematic treatment of male infertility[J]. J Int Reprod Health/Fam Plann, 2009, 28(6): 351-354. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2009.06.001.
- Hamilton JA, Cissen M, Brandes M, et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system[J]. Hum Reprod, 2015, 30(5): 1110-1121. DOI: 10.1093/humrep/dev058.
- Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: the 2012 update[J]. Eur Urol, 2012, 62(2): 324-332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048.
- Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(11): 1209-1218. DOI: 10.1007/s40618-017-0684-0.
- Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation[J]. Asian J Androl, 2016, 18(2): 186-193. DOI: 10.4103/1008-682X.170441.
- Belet U, Danaci M, Sarikaya S, et al. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Urology, 2002, 60(1): 138-141. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01612-6.
- Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis[J]. Front Immunol, 2012, 3: 152. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00152.
- Touré A, Martinez G, Kherraf ZE, et al. The genetic architecture of morphological abnormalities of the sperm tail[J]. Hum Genet, 2021, 140(1): 21-42. DOI: 10.1007/s00439-020-02113-x.
- Sironen A, Shoemark A, Patel M, et al. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(11): 2029-2048. DOI: 10.1007/s00018-019-03389-7.
- Takasaki N, Tachibana K, Ogasawara S, et al. A heterozygous mutation of GALNTL5 affects male infertility with impairment of sperm motility[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 1120-1125. DOI: 10.1073/pnas.1310777111.
- 李伟伟, 李丽玮, 闫妮妮, 等. 精子 *Tektin-2* 基因单核苷酸多态性与特发性弱精子症的相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(2): 238-244. DOI: CNKI:SUN:SZYX.0.2020-02-021. Li WW, Li LW, Yan YN, et al. Relationship between single nucleotide polymorphism of sperm *Tektin-2* gene and idiopathic asthenozoospermia[J]. J Reprod Med, 2020, 29(2): 238-244. DOI: CNKI:SUN:SZYX.0.2020-02-021.
- 覃海媚, 王荣, 庞晓霞, 等. 葡萄糖调节蛋白78基因3'UTR多态性与男性弱精子症的相关性研究[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(7): 596-601. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2018.07.003. Qin HM, Wang R, Pang XX, et al. Asthenozoospermia is not correlated with 3'UTR polymorphisms of the *GRP78* gene[J]. Chin J Androl, 2018, 24(7): 596-601. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2018.07.003.
- Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 118. DOI: 10.1186/s12958-018-0431-1.
- de Jong AM, Menkveld R, Lens JW, et al. Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy[J]. Andrologia, 2014, 46(2): 112-117. DOI: 10.1111/and.12054.
- Tomlinson MJ, Naeem A. CASA in the medical laboratory: CASA in diagnostic andrology and assisted conception[J]. Reprod Fertil Dev, 2018, 30(6): 850-859. DOI: 10.1071/RD17520.
- Schubert B, Badiou M, Force A. Computer-aided sperm analysis, the new key player in routine sperm assessment[J]. Andrologia, 2019, 51(10): e13417. DOI: 10.1111/and.13417.
- Ben Khelifa M, Coutton C, Zouari R, et al. Mutations in *DNAH1*, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella[J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(1): 95-104. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.11.017.

- [22] Tang L, Rao M, Yang W, et al. Predictive value of the sperm DNA fragmentation index for low or failed IVF fertilization in men with mild-to-moderate asthenozoospermia[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(6): 101868. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101868.
- [23] 商学军, 陈亮, 夏欣一, 等. 男性生殖遗传学检查专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(12): 1138-1142. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2015.12.017.
Shang XJ, Chen L, Xia XY, et al. Experts' consensus on male reproductive genetics[J]. Chin J Androl, 2015, 21(12): 1138-1142. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2015.12.017.
- [24] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline[J]. Fertil Steril, 2013, 99(3): 673-677. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.049.
- [25] Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, et al. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint[J]. Hum Reprod Update, 1999, 5(5): 393-398. DOI: 10.1093/humupd/5.5.393.
- [26] Alamo A, De Luca C, Mongiò LM, et al. Mitochondrial membrane potential predicts 4-hour sperm motility[J]. Biomedicine, 2020, 8(7): 196. DOI: 10.3390/biomedicine8070196.
- [27] Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(1): 56-83. DOI: 10.1093/humupd/dmu042.
- [28] Jurewicz M, Gilbert BR. Imaging and angiography in male factor infertility[J]. Fertil Steril, 2016, 105(6): 1432-1442. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.009.
- [29] 杨晓玉, 刘贵华, 安森. 男性生殖相关基因检测专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(9): 844-851. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2020.09.015.
Yang XY, Liu GH, An M. Experts' consensus on male reproduction related genetic testing[J]. Chin J Androl, 2020, 26(9): 844-851. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2020.09.015.
- [30] Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health[M/OL]. Arnhem: EAU annual congress Amsterdam, 2020. <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>.
- [31] Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II [J]. Fertil Steril, 2021, 115(1): 62-69. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.016.
- [32] Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, et al. European Academy of Andrology guideline management of oligo-asthenoteratozoospermia[J]. Andrology, 2018, 6(4): 513-524. DOI: 10.1111/andr.12502.
- [33] Hamada AJ, Montgomery B, Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(17): 2511-2531. DOI: 10.1517/14656566.2012.740011.
- [34] De Rocco Ponce M, Foresta C, Rago R, et al. Use of biosimilar follicle-stimulating hormone in asthenozoospermic infertile patients: a multicentric study[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1478. DOI: 10.3390/jcm9051478.
- [35] 中华医学会男科学分会. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1-199.
Andrology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines and experts' consensus for the diagnosis and treatment of andrological diseases in China (2016 edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 1-199.
- [36] Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, et al. Effect of folic acid and zinc supplementation in men on semen quality and live birth among couples undergoing infertility treatment: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(1): 35-48. DOI: 10.1001/jama.2019.18714.
- [37] Shridharani A, Owen RC, Elkelay OO, et al. The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management[J]. Asian J Androl, 2016, 18(2): 269-275. DOI: 10.4103/1008-682X.172641.
- [38] Avellino GJ, Lipshultz LI, Sigman M, et al. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options[J]. Fertil Steril, 2019, 111(3): 427-443. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.001.
- [39] Hansen KR, Peck JD, Coward RM, et al. Intrauterine insemination performance characteristics and post-processing total motile sperm count in relation to live birth for couples with unexplained infertility in a randomised, multicentre clinical trial[J]. Hum Reprod, 2020, 35(6): 1296-1305. DOI: 10.1093/humrep/deaa027.
中华医学会生殖医学分会第一届实验室学组. 人类体外受精-胚胎移植实验室操作专家共识(2016)[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2017.01.001.
The First Laboratory Group of the Reproductive Medicine Branch of the Chinese Medical Association. Experts' consensus on human *in vitro* fertilization-embryo transfer laboratory operation(2016)[J]. Reprod Med J, 2017, 26(1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2017.01.001.
- [40] Yildirim G, Ficioglu C, Akcin O, et al. Can pentoxifylline improve the sperm motion and ICSI success in the primary ciliary dyskinesia? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(2): 213-215. DOI: 10.1007/s00404-008-0671-y.
- [41] Soares JB, Glina S, Antunes N, et al. Sperm tail flexibility test: a simple test for selecting viable spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection from semen samples without motile spermatozoa[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2003, 58(5): 250-253. DOI: 10.1590/s0041-87812003000500003.
- [42] Sallam HN, Farrag A, Agameya AF, et al. The use of the modified hypo-osmotic swelling test for the selection of immotile testicular spermatozoa in patients treated with ICSI: a randomized controlled study[J]. Hum Reprod, 2005, 20(12): 3435-3440. DOI: 10.1093/humrep/dei249.
- [43] Gerber PA, Kruse R, Hirchenhain J, et al. Pregnancy after laser-assisted selection of viable spermatozoa before intracytoplasmic sperm injection in a couple with male primary cilia dyskinesia[J]. Fertil Steril, 2008, 89(6): 1826.e9-12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.012.
- [44] Yang S, Gao L, Wang W, et al. Successful intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa from a man with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella: a case report[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(2): 247-250. DOI: 10.1007/s10815-017-1057-5.
- [45] Ortega C, Verheyen G, Raick D, et al. Absolute asthenozoospermia and ICSI: what are the options? [J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(5): 684-692. DOI: 10.1093/humupd/dmr018.
- [46] Nordhoff V. How to select immotile but viable spermatozoa on the day of intracytoplasmic sperm injection? An embryologist's view[J]. Andrology, 2015, 3(2): 156-162. DOI: 10.1111/andr.286.
- [47] Rubino P, Viganò P, Luddi A, et al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(2): 194-227. DOI: 10.1093/humupd/dmv050.
- [48] Luke B, Brown MB, Wantman E, et al. The risk of birth defects with conception by ART[J]. Hum Reprod, 2021, 36(1): 116-129. DOI: 10.1093/humrep/deaa272.