

·规范与标准·

畸形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畸形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; 朱伟杰, Email: tzhuwj@jnu.edu.cn, 电话: +86-20-85225718; 康跃凡, Email: fjkyf@163.com, 电话: +86-591-87556044

【摘要】 畸形精子症是指精液中正常形态精子百分率低于正常参考值下限,是男性不育症最常见的病因之一。中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组组织专家成立编写组起草本共识,并经国内多位生殖男科专家审阅修订。本共识阐述了畸形精子症的定义、分类、病因、个体化治疗方案的选择以及患者的健康管理等,旨在进一步规范畸形精子症的诊疗流程,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。

【关键词】 畸形精子症; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目:国家重点研发计划(SQ2019YFC100008)

指南注册号:IPGRP-2021CN118

Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of teratozoospermia

Chinese Expert Consensus Compilation Group for Teratozoospermia 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; Zhu Weijie, Email: tzhuwj@jnu.edu.cn, Tel: +86-20-85225718; Kang Yuefan, Email: fjkyf@163.com, Tel: +86-591-87556044

【Abstract】 Teratozoospermia is defined as a decreased percentage of normal morphological sperm in the ejaculated semen compared to the limitation of the reference value. It is one of the most important causes of male infertility. This consensus was initiated by the Reproductive Andrology Group of the Chinese Association of Reproductive Medicine, and written by the consensus committee of reproductive andrological experts. The consensus was also reviewed by several other experts in male infertility. The present consensus focuses on the definition, classification, causes and the individualized treatment options of teratozoospermia, as well as the patient health management of teratozoospermia. This consensus will further standardize the diagnosis and treatment protocol of teratozoospermia, and provide professional consultations and advice for physicians in reproductive medicine and andrology.

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

Fund program: National Key Research and Development Program (SQ2019YFC100008)

Guideline registration number: IPGRP-2021CN118

畸形精子症是男性不育症最常见的病因之一。近年来,对圆头精子症、无头精子症、精子鞭毛多发形态异常等畸形精子症的认识不断深入,国内外在

畸形精子症的遗传学方面取得了重要的研究进展;而临床医务工作者对畸形精子症的认识程度参差不齐,临床治疗方案欠规范,治疗效果差强人意,使

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210520-00229

收稿日期 2021-05-21 本文编辑 孙敏

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畸形精子症诊疗中国专家共识编写组.畸形精子症诊疗中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(7):600-609. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210520-00229.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



得畸形精子症的临床诊治依然是难点之一。

目前,国内外均未见专门针对畸形精子症临床诊断与治疗的共识或指南。因此,为提高临床医务人员对于畸形精子症的认识,规范畸形精子症的诊断与治疗,中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组组织专家成立编写组,在基于临床实践、研究论文、荟萃分析、专家研讨等多种形式的基础上,对正常精子的结构、各种畸形精子症的具体评估、临床关注的畸形精子症相关辅助检查以及畸形精子症的治疗方法与遗传咨询等热点问题进行了凝练总结,形成本共识,并绘制不同原因相关畸形精子症的临床诊疗流程图(图1),以指导临床医务人员更好地为患者提供科学有效的诊治。

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、概述

1. 精子正常结构与形态:精子结构依次由头部、颈部、中段、主段和末段组成。精子形态通常需在染色后利用光学显微镜进行评估和分类,由于光学显微镜下很难观察到精子末段,因此可以认为精子是由头部(含颈部)和尾部(含中段和主段)组成。

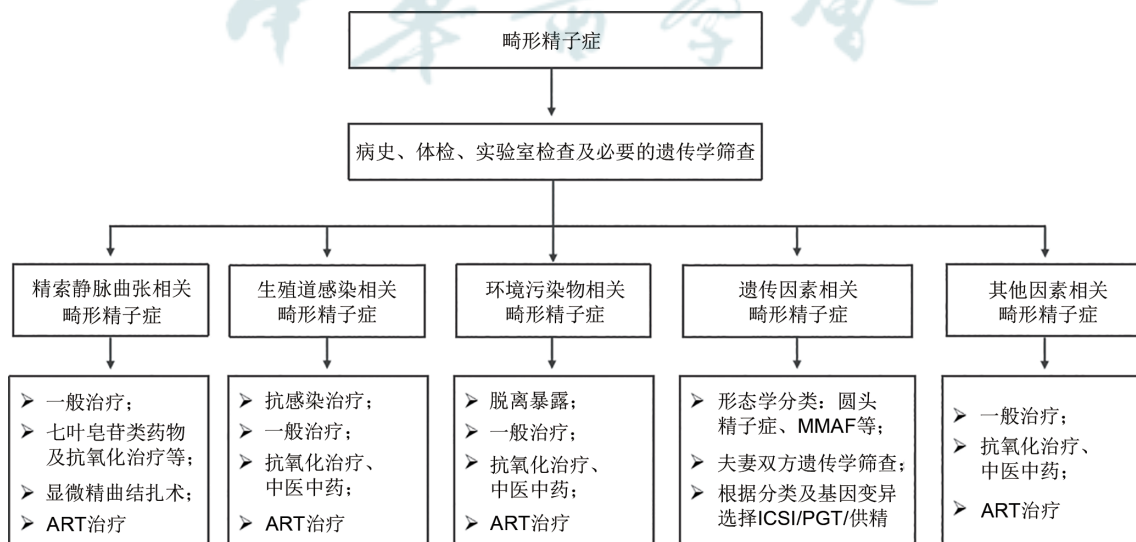
正常形态精子是通过观察从女性生殖道,特别是性交后宫颈黏液回收的精子或者从卵子透明带表面回收的精子的形态而定义的具备潜在受精能

力精子的外观。只有头和尾都正常的精子才被认为是正常形态精子,所有处于临界形态的精子应该被判读为异常。

正常形态精子头外形上应该是光滑、轮廓规则,大体上呈椭圆形,长宽比的95%可信区间为1.3~1.8。顶体区可清晰分辨,占头部的40%~70%。顶体区没有大空泡,并且不超过2个小空泡,空泡大小不超过头部的20%。顶体后区不含任何空泡;中段应该细长、规则,大约与头部长度相等。中段主轴应与头部长轴成一条直线;残留胞质只有在过量时才被认为是异常的,即胞质超过了精子头大小的1/3时被认为过量残留胞质;主段应该比中段细,均一,其长约为45 μm(约为头部长度的10倍)。尾部应没有锐利折角。主段可以自身卷曲成环状^[1-2]。

2. 畸形精子症的定义:畸形精子症是指正常形态精子百分率低于参考值下限。按照《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第5版)》(以下简称《手册》)有关精子形态学的评估标准,精子正常形态百分率的参考值下限是4%^[1-3]。临床上,畸形精子症是男性不育症常见的类型之一,但是由于人精子形态学评估存在一定的困难,缺乏完全统一的评估标准,目前仍缺乏我国男性人群畸形精子症的流行病学数据。

3. 畸形精子症分类:按照《手册》,精子形态学缺陷可分为头部缺陷、颈和中段缺陷、主段缺陷及过量残留胞质。临床上,按照精子中主要畸形精子的类型,可以分为圆头精子症、大头精子症、无头精子症、精子鞭毛多发形态异常、无定形头等;另外,畸形精子症患者常常表现为多种类型畸形精子混



注:MMAF示精子鞭毛多发形态异常;ICSI示卵胞质内单精子显微注射;PGT示植入前遗传学筛查;ART示辅助生殖技术

图1 畸形精子症诊疗流程图

合存在,而无法归纳为以上特殊类型畸形精子症中,本共识建议称为非特异性畸形精子症。

二、畸形精子症的病因

畸形精子症的病因复杂,与多种因素密切相关。已有证据表明,精索静脉曲张(varicocele, VC)、男性生殖道感染因素(male genital tract infection, MGTI)、环境因素等均会引起畸形精子症^[4-5]。另外,多项证据提示遗传因素会引起多种特殊类型的畸形精子症^[6-7]。然而,仍有部分畸形精子症患者病因尚不明确。

1. VC 与畸形精子症

推荐意见 1: VC 是畸形精子症常见的原因之一(2B)。

VC 在人群中的发病率为 15%~20%,是男性泌尿生殖系统中最常见的疾病之一^[4,8]。VC 导致男性不育症的详细病理机制至今仍未完全阐明,但目前认为静脉回流障碍导致的阴囊局部温度升高、炎症反应、缺氧及氧自由基损伤、毒素反流等是 VC 导致男性不育的主要病理机制^[9]。VC 可导致睾丸内活性氧增高,进而诱发精子的细胞核 DNA 损伤,破坏精子细胞膜的结构,导致精子活力降低与形态异常。另外,VC 还可直接导致精子细胞凋亡,引起精子浓度下降,导致少弱畸精子症^[10]。荟萃分析显示 VC 手术后可以改善精子形态、活力等参数^[11]。然而,由于睾丸内精子发生对于阴囊温度敏感性存在个体差异,VC 对精液质量的影响因人而异,精子质量受损程度与 VC 程度不一定成明显的正相关。

2. MGTI 与畸形精子症

推荐意见 2: MGTI 是畸形精子症常见的原因之一,病原体对精子的直接毒性作用或局部炎症及免疫反应是其主要病理机制(1B)。

MGTI 是导致男性不育症的主要原因之一,约 15% 的男性不育症与生殖道感染有关^[12]。MGTI 的特点包括白细胞精液症、活性氧和细胞因子水平升高等^[13],其不仅可导致精子活力下降,而且会导致精子畸形率增高。MGTI 常见的病原体有沙眼衣原体、解脲脲原体、淋病奈瑟菌、人型支原体和大肠杆菌等。这些病原微生物可引起男性泌尿生殖道无症状炎症或急性炎症反应^[14],并增加活性氧的产生^[15],导致精子质量下降。值得注意的是,即使是无症状的人型支原体感染也会显著影响精子活力、畸形率等参数^[16]。

人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎

病毒、腮腺炎病毒、人乳头瘤病毒和单纯疱疹病毒等可以通过尿道或血循环进入男性泌尿生殖道系统,并通过直接毒性作用或局部炎症及免疫反应对精子产生不利影响^[16-19]。人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒等,均可在精液中检测到^[17-19]。艾滋病慢性期患者,精子的畸形率显著增加^[18-19]。乙型肝炎和丙型肝炎携带者精子畸形率较正常人群显著增高^[17]。

3. 环境污染物与畸形精子症

推荐意见 3: 环境污染物是畸形精子症常见的原因之一(2B)。

环境中的有机物、重金属等环境污染物是多种生物生育力下降的重要原因之一^[20]。工业废水、废气、杀虫剂及食品添加剂的大量使用,会造成生态环境中各种污染物逐渐增多。而精子作为雄性生物的生殖细胞,因高度分化丧失了自我修复能力,易受这些环境污染物长期暴露的影响。二氯二苯三氯乙烷(dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT)是广泛使用的杀虫剂,DDT 不仅可以造成精子活力下降,而且会造成精子形态学异常^[21]。多氯联苯作为上世纪“米糠油事件”中被报道的著名环境污染物,不仅会导致严重食物中毒——“油症”,而且孕期暴露情况下生育的子代男性出现精子活力下降和形态学异常^[22]。环境污染物有机物、重金属、类雌激素物质等对男性生育力的影响主要是通过睾丸内和附属性腺中代谢物的聚集造成氧化应激损伤和细胞凋亡,从而损害精子发生和精子成熟过程^[23-24]。

4. 遗传因素与畸形精子症

(1) 圆头精子症

推荐意见 4: 圆头精子症分为 I 型和 II 型,具有较高的遗传度,DPY19L2 基因变异是导致圆头精子症的主要原因,目前已知致病基因均呈隐性遗传模式(1B)。

圆头精子症是一种罕见而严重的畸形精子症,在男性不育症患者中的发病率小于 1%,其主要临床特征是精子头部呈圆形,顶体缺失。依据圆头精子占总精子的比例分为 I 型(100% 的精子顶体缺失)和 II 型(少量精子有顶体存在)^[25-26]。

圆头精子症具有较高的遗传度,DPY19L2 基因变异是导致圆头精子症的主要原因,该基因变异占总病例 60% 以上^[26],在少数圆头精子症患者中还发现 SPATA16、PICK1、ZPBP1、CCDC62 和 GGN 基因变异与圆头精子症相关^[27]。目前报道的圆头精子症致病基因均呈常染色体隐性遗传模式。



(2) 无头精子症

推荐意见 5: 无头精子症是由于精子颈部异常所导致的畸形精子症, 具有较高的遗传度, 目前多数无头精子症致病基因呈常染色体隐性遗传模式(1B)。

无头精子症是由于精子颈部异常所导致的畸形精子症, 在患者精液中主要是无头的如大头针样的尾部和少量的无尾的头或者为头颈部的连接异常的畸形精子^[28], 又名“断头精子症”或“大头针精子症”。目前已发现的致病基因有 *SUN5*^[28]、*PMFBP1*^[29] 和 *HOOK1*^[30]。目前报道的无头精子症致病基因除 *HOOK1* 为常染色体显性遗传模式外, 其他均呈常染色体隐性遗传模式。

(3) 大头精子症

推荐意见 6: 大头精子症具有较高的遗传度, *AURKC* 基因变异是其主要致病基因, 患者精子染色体非整倍体等比例增高(1B)。

大头精子症又称大头多尾精子症, 患者精液中的精子绝大多数表现为大头、多头、多尾和(或)顶体异常等, 常伴有严重少弱精子症。大头精子症也具有较高遗传度, *AURKC* 基因变异是其主要致病基因, 该基因变异可导致中期染色体错配, 减数分裂失败和多倍体形成等^[6,31-32]。精子染色体荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)分析提示此类精子染色体呈多倍体或非整倍体等异常^[33]。因此, 这类患者即使行卵胞质内单精子显微注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)也很难获得正常胚胎^[6]。

(4) 精子鞭毛多发形态异常(multiple morphological abnormalities of the sperm flagella, MMAF)

推荐意见 7: MMAF 具有较高遗传度, 已有 20 余个基因被证实可导致该类精子畸形, 除个别基因为 X-连锁伴性遗传模式之外, 大多数致病基因为常染色体隐性遗传模式(1B)。

MMAF 是由于精子鞭毛结构异常而导致的严重畸形精子症^[34], 表现为缺失、缩短、卷曲、折角和不规则等多种异常的畸形精子症, 同时伴有精子活动力严重下降, 药物治疗一般无效。精子超微结构异常主要表现为鞭毛外周微管和(或)中央二联管排列紊乱或缺失。MMAF 属于一种高度遗传异质性畸形精子症, 目前大量研究报道 MMAF 患者由基因变异所导致的比例达 30%~60%^[35], 甚至更高。目前已经证实有 20 多个可导致 MMAF 的致病基因, 主要包括 *DNAH* 家族基因、*CFAP* 家族基因和鞭毛组装相关的调控基因等^[36-37]。目前的研究表明绝大多数 MMAF 为常染色体隐性遗传模式, 仅

CFAP47 基因被证实为 X-连锁伴性遗传模式^[38]。

(5) 其他类型遗传因素相关的畸形精子症

推荐意见 8: 其他类型畸形精子症可能与遗传因素相关(2C)。

除了以上 4 种畸形精子症以外, 按照《手册》中的分类, 临床上还可见小头精子症、锥形头精子症、细颈精子症等, 但这些类型畸形精子症的研究有限, 仅有少量个案报道, 提示也可能与遗传因素有关, 如 *RNF220* 基因纯合变异可导致小头精子症^[39], *SLC26A8* 基因变异可能导致精子颈部变细^[40]。这些类型的畸形精子症尚需深入研究来认识其具体病因和临床治疗策略。

5. 与其他因素相关的畸形精子症

推荐意见 9: 吸烟、高温环境等不良生活习惯可能与畸形精子症相关(2C)。

长期吸烟会显著影响精子质量, 包括精子活动力和形态学, 而且每日吸烟量及吸烟年数与精子畸形率呈正比^[24,41], 吸烟主要是由于多种有害物质导致生殖细胞氧化损伤、细胞凋亡等而导致精子发生异常^[42]。高温环境对男性生育力有负效应, 如泡温泉、蒸桑拿、热水浸浴, 长期穿紧厚内裤等, 可造成阴囊局部温度升高, 损害精子变态过程, 导致精子畸形率升高^[43]。生殖细胞对电离辐射呈剂量敏感。但是, 手机辐射对精子质量的影响存在争议, 有荟萃分析提示使用手机并不会造成精子质量的显著下降^[44]。

三、畸形精子症治疗相关问题

1. 畸形精子症的一般治疗

推荐意见 10: 一般治疗可以在一定程度上改善精子形态异常, 包括戒烟酒、控制体质量、适度锻炼等(2B)。

吸烟可损害精子质量^[45]及降低辅助生殖的成功率^[46], 还有可能影响子代精子质量^[47], 但仅有小样本病例报道说明戒烟对提高精子质量的直接作用^[48]。尽管饮酒与畸形精子症的直接关系仍然存在一定争议^[49-50], 但本共识不建议过度饮酒^[50]。目前肥胖与畸形精子症是否有因果关系尚缺乏直接证据^[51], 仅在肥胖伴有睾酮降低时建议减重^[52]。缺乏锻炼会影响精子质量^[53], 适度锻炼可能提高精子质量及受孕概率, 但是高强度运动反而降低精子质量^[54]。

2. 对畸形精子症有益的药物治疗

(1) 抗氧化治疗

推荐意见 11: 抗氧化治疗对于改善精子畸形率可能有益(2B)。

氧化应激是导致精子畸形的重要原因, 主要是

由于活性氧可造成精子细胞膜不稳定、损坏所致。常用的抗氧化治疗包括锌、硒、辅酶 Q10、左旋肉碱等,口服抗氧化剂不仅可以恢复生殖道中精子发生所必需的重要微量元素锌和硒等,而且可以增加精浆清除活性氧的能力,缓解活性氧损伤^[55-56]。荟萃分析显示叶酸与锌剂联合使用可明显改善畸形精子症^[57]。有随机对照研究证明硒(200 μg/d)连续使用 26 周后精子形态显著改善^[58]。另一项随机双盲对照研究表明连续使用 26 周辅酶 Q10(200 mg/d)可显著降低精子畸形率^[59]。一项多中心随机对照研究证明连续使用 4 个月包含左旋肉碱在内的抗氧化复合剂可显著改善畸形精子症^[60]。因此,推荐抗氧化剂治疗来降低精子畸形率。但抗氧化治疗是否可以增加畸形精子症患者临床妊娠率与活产率尚缺乏足够的证据^[56],临床医生需慎防过度推荐。

(2) 抗感染治疗

推荐意见 12: 抗感染治疗对于改善 MGTI 相关的畸形精子症有必要(1B)。

慢性前列腺炎可能会导致精子畸形率增高^[61],慢性非细菌性前列腺炎患者与正常精子形态百分率下降密切相关。《EAU 男性不育症指南(2020 年版)》认为沙眼衣原体和解脲脲原体也与畸形精子症相关^[5]。因此,正确给予抗生素治疗有可能会改善精子活力和畸形等参数。值得注意的是,对于 MGTI 相关的精液参数异常的患者合理使用抗生素治疗是非常有必要的^[62],但对于非 MGTI 相关的男性不育,抗生素治疗效果不明显。现有研究仍多为小样本病例对照研究,尚需更大规模的研究证实。

(3) 中医中药治疗

推荐意见 13: 中医中药对于男性不育症具有一定的疗效,部分畸形精子症患者可以考虑中医中药治疗或中西医结合治疗(2B)。

中医中药对于男性不育症具有一定的疗效。中医中药可以通过多环节、多途径改善精子正常形态率^[63]。临证辨证首辨虚实,次辨阴阳。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^[64]。

3. 精索静脉曲张与畸形精子症

推荐意见 14: 精索静脉曲张对于畸形精子症合并 VC 患者有一定临床疗效,针对临床型 VC 进行鉴别和手术干预具有重要价值,其中显微精索静脉曲张结扎术的有效性高且并发症少(2B)。

对于 VC 的手术治疗主要是各种方式的精索静

脉结扎术,包括经腹股沟精索静脉结扎术、高位精索静脉结扎术、超高位精索静脉结扎、腹股沟下显微精索静脉结扎术、腹腔镜术式以及传统开放术式等。手术治疗比非手术治疗更为有效,能显著改善精子质量。经手术治疗后,可减少患者氧化应激状态,降低精子 DNA 碎片率,显著提高精子的浓度、活力及正常精子形态百分率^[35]。一项荟萃分析表明,临床型 VC(通常指体检可以触及的 VC)男性接受精索静脉结扎术后,其配偶受孕率显著高于未接受治疗的男性,其中经腹股沟下显微精索静脉结扎术患者配偶受孕率最高^[65]。一项针对亚临床型 VC(通常指体检未触及而超声检查到的 VC)行精索静脉曲张结扎术的系统回顾和荟萃分析表明,精索静脉曲张结扎术在改善各项精液参数(包括畸形率)或妊娠方面没有可证实的明显益处,在改善前向运动精子率方面可能有少许影响,但其临床意义并不大^[66]。这些研究结果表明,对那些存在男性不育症以及精子产生或质量异常的临床型 VC 进行鉴别和手术干预具有重要价值,其中显微精索静脉曲张结扎术的有效性高且并发症少,值得临床推荐。

4. 畸形精子症辅助生殖技术助孕方案的选择

推荐意见 15: 推荐结合正常形态精子百分率、浓度及活力来选择体外受精(*in vitro fertilization*, IVF)或 ICSI 等辅助生殖技术助孕;对于圆头精子症、无头精子症、大头精子症、MMAF 等特殊类型畸形精子症需进一步结合精子缺陷的种类选择个体化的辅助生殖技术;高遗传度病例需依据夫妻双方遗传学筛查决定是否需要进行胚胎植入前遗传学检测(*preimplantation genetic testing*, PGT),以阻断子代遗传缺陷发生(1B)。

在实施辅助生殖技术治疗过程中,应结合患者正常形态精子百分率、精子浓度及活力来选择 IVF 或 ICSI 受精^[67],畸形精子症患者精子浓度 $\geq 5 \times 10^6/\text{mL}$ 时选择常规 IVF 是可行的^[68]。另外,荟萃分析显示,在消除女性年龄因素和平均运动精子总数 $> 10 \times 10^6$ 个的前提下,正常形态精子百分率 $\geq 1\%$ 与 $< 1\%$ 组相比,宫腔内授精(*intrauterine insemination*, IUI)临床妊娠率差异无统计学意义^[69];因此,考虑到 IVF/ICSI 的时间及经济成本,对于精液常规参数正常的畸形精子症患者,在准备进行 IVF/ICSI 前可考虑先试行 IUI 助孕。精子头部形态正常对 ICSI 结局的影响至关重要,针对严重畸形精子症,条件允许情况下,可通过卵胞质内形态选择后单精子



注射 (intracytoplasmic injection of morphologically selected spermatozoa, IMSI) 选择质量更好的精子来进行显微注射, 因此, IMSI 也被认为是一种更有效提高畸形精子症临床妊娠率的方法^[70]。但是, 该技术仪器昂贵, 难以广泛应用。

圆头精子症、无头精子症、大头精子症、MMAF 等特殊类型的畸形精子症遗传度高, 普通药物或手术治疗无效, 需要根据精子缺陷的种类及其对受精和胚胎发育的影响, 选择个体化的辅助生殖技术助孕。① ICSI 是治疗圆头精子症的主要方法。由于 II 型圆头精子症患者存在少量正常形态的精子, 可以通过挑选含有顶体的精子进行 ICSI 治疗。I 型圆头精子症患者均为顶体缺失的精子, 精子缺乏激活卵母细胞的磷脂酶 *PLCζ1*, 因此直接 ICSI 后易完全受精失败或低受精率, ICSI 联合人工辅助卵母细胞激活 (artificial oocyte activation, AOA) 是 I 型圆头精子症患者的有效治疗方案, 但依然有完全受精失败的报道。为避免遗传风险和反复 ICSI 失败, 圆头精子症患者也可选择供精治疗^[71]。② 无头精子症是由于精子颈部异常导致的精子头尾分离, 有研究证明可以将头尾异常连接的精子, 或将无尾的头和断头的尾一起注射进入卵胞质内。目前已有报道 *SUN5* 和 *PMFBP1* 基因变异无头精子症患者通过这种 ICSI 获得成功妊娠和活产^[28-29, 72]。③ 大头精子症为严重的头部畸形精子症, 当大头精子 >25% 或 / 和多尾精子 >10% 时, 建议行遗传学筛查^[31]。若明确为 *AURKC* 基因变异患者, 由于精子染色体大多呈非整倍体, 辅助生殖技术治疗预后较差, 建议使用供精助孕^[6, 73]; 但已有报道显示非 *AURKC* 基因变异的大头精子症患者可通过 ICSI 获得成功临床妊娠^[31], 但成功助孕后需行产前诊断及密切随访。④ 尽管近年来 MMAF 的研究报道众多, 但尚未见通过常规 IVF 成功助孕的报道。多项高质量的研究通过临床患者和 / 或基因敲除动物模型证实 *DNAH1*、*CFAP47*、*TTC29* 等基因变异 MMAF 患者可以通过 ICSI 获得良好的临床妊娠与活产^[36, 38, 74], 但也有小样本的研究提示 *CEP135*、*CFAP65* 等基因变异 MMAF 患者行 ICSI 治疗临床结局不理想^[75-76], 这可能与这些基因同时影响精子中心体的功能有关。

圆头精子症、MMAF 等特殊类型畸形精子症具有较高的遗传度, 因此, 应重视子代的遗传风险。目前的研究表明绝大多数遗传相关畸形精子症的致病基因为常染色体隐性遗传模式, 仅见报道提示

MMAF 的致病基因 *CFAP47* 基因为 X-连锁遗传模式^[38]。因此, 推荐遗传相关畸形精子症夫妇同时进行遗传学筛查, 以准确评估其子代遗传风险, 必要时选择 PGT 阻断子代遗传缺陷发生。

四、畸形精子症其他相关问题

1. 精子形态学分析的认识

推荐意见 16: 精子形态学分析需严格按照《手册》实施, 建立相应的质控体系有利于提高形态学分析结果的稳定性和可重复性, 正常形态精子百分率结合精子浓度、活力等参数更能准确评估男性的生育力 (1B)。

精子形态学分析是以观察女性生殖道 (尤其是性交后宫颈黏液中) 的精子或从卵透明带表面回收的精子来定义具备潜在受精能力精子的外观, 并据此作为正常精子形态判定为基本出发点。《手册》相比其前 4 版, 是最为全面的一次修订, 其中对目前临床男科实验室开展精子形态学分析进行了详尽介绍, 丰富了精液分析的内容, 也便于建立精子形态学分析的质控体系。《手册》还提供了一系列正常精子和各种畸形精子的图片, 可供实验人员参考^[3]。但对其部分内容仍有些争议, 主要集中在以下 4 个方面: 首先, 《手册》将正常形态精子百分率参考值调整为 4%, 增加了临床诊治过程中区分精子形态学是否正常和辅助生殖技术治疗方案选择的难度^[77]。其次, 《手册》数据来自 1953 例世界各地有生育能力的男性^[3], 但是缺少占世界人口 1/5 的中国人群的代表性数据^[20, 78]。第三, 正常形态精子百分率结合精子浓度、活力等参数更能准确评估男性的生育力。一般认为, 正常形态精子百分率与卵母细胞受精率呈正比, 精子形态学分析可以评估精子受精能力和自然受孕概率^[79]。正常形态精子百分率下降的男性, 其配偶妊娠的可能性较低, 同样, 与生育能力正常的男性相比, 低生育力夫妇的男性正常形态精子百分率较低^[79-80]。然而, 也有研究显示, 即使精子畸形率为 100% 的夫妇也有通过自然方式、辅助生殖技术成功妊娠的报道^[80]。单一的正常形态精子百分率不如精子浓度、活力和正常形态精子百分率三个参数组合更能预测男性的生育能力^[20]。第四, 精子形态学分析存在一定的难度。在主观评价仍然是目前形态学分析主要手段的情况下, 分析者对《手册》的技术操作和评估标准掌握的程度不一是对形态学分析结果产生偏倚的主要因素。因此, 在开展精子形态学分析时, 要求实验室需严格按照操作流程进行, 并建有相应的质控体系, 保证结果的稳定性和可重复性。

2. 精子功能试验的指征

推荐意见 17: 对不同类型畸形精子症进行精子顶体酶检测、低渗肿胀试验等精子功能检测有利于充分评估精子质量,是明确畸形精子症种类和选择不同辅助生殖技术治疗的重要依据(2C)。

(1) 圆头精子症主要是顶体缺失所致的头部畸形,依据精子形态学染色/顶体酶检测可以明确患者精液中是否存在有顶体的精子,从而分别选择 ICSI 联合 AOA 和常规 ICSI 治疗 I 型与 II 型圆头精子症^[26,71]。

(2) 大头精子症的精子头部异常增大,精液中非整倍体精子的比例高于正常人精子。正常人精子为单倍体细胞,含 22 条常染色体和 1 条性染色体(X 或 Y)。二体精子是指精子中含有 24 条染色体,即某一条染色体出现重复,如果这个精子与正常卵子受精,则会产生三体胚胎。因此,大头精子症推荐采用 FISH 法分析精子二体率来预测植入前非整倍体基因检测(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)结局^[81]。

(3) MMAF 通过精子形态学分析多数可以明确诊断。由于 MMAF 患者常常同时伴有严重弱精子症,若无明显活动精子,推荐采用低渗肿胀试验评估精子存活率,并挑选出不活动但膜完整的精子行 ICSI 治疗,从而改善辅助生殖治疗结局。选择活动的精子或不活动但膜完整的精子行 ICSI 总体临床结局较好,但也存在 ICSI 治疗结局不理想的 MMAF 患者^[75-76],可能与致病基因不同有关。

3. 遗传学筛查的意义与遗传咨询策略

推荐意见 18: 畸形精子症大部分为非特异性,遗传度低,但特殊类型畸形精子症具有较高的遗传度,遗传学筛查是进行畸形精子症精准诊断、治疗方案选择和防控子代出生缺陷必不可少的措施(1B)。

临床中常见基因检测技术主要包括 Sanger 测序、实时定量 PCR、二代测序(next-generation sequencing, NGS)等。Sanger 测序和实时定量 PCR 主要应用于单碱基位点变异或者小片段插入缺失的检测,其优势在于准确性高、检测速度快;NGS 检测通量较高,单碱基测序成本低,全外显子测序或男性不育基因 Panel 检测均可选择。

遗传学筛查对于畸形精子症诊断与治疗具有重要作用,包括以下方面:①从基因水平快速明确诊断,可以快速诊断,避免不必要的盲目治疗,并为选择恰当的治疗方案提供精准依据。如遗传学筛查可以为 40%~60% 的 MMAF 患者明确致病基因;若大头多尾精子症患者存在 *AURKC* 基因变异,则建议供

精助孕^[82],而不存在 *AURKC* 基因变异患者可考虑 ICSI 助孕^[31];②准确评估子代遗传风险,依据致病基因遗传模式选择恰当的辅助生殖技术。如无头精子症、MMAF 的致病基因多数为隐性遗传模式,单等位基因变异不引起疾病发生,建议女方同时行相应致病基因筛查,若女方未携带致病基因变异,夫妇生育子代遗传风险极低,可通过 ICSI(或联合 AOA)助孕,若女方携带了致病基因变异,则需选择胚胎植入前单基因遗传病检测(preimplantation genetic testing for monogenic disorders, PGT-M)助孕,以避免子代遗传。而对于显性遗传或 X-连锁遗传模式致病基因的患者遗传风险为子代或隔代中男性 50% 发病,因此,建议选择 PGT-M 避免子代遗传。

五、畸形精子症患者的健康管理

推荐意见 19: 体育锻炼、戒烟、均衡饮食等生活方式调整有利于精子畸形的改善;畸形精子症主要影响男性生育力,绝大多数与胎儿畸形并无直接关系;畸形精子在正常生育人群中存在,评估畸形精子症的生育能力需综合考虑畸形精子的比例与畸形的类别(1C)。

导致畸形精子症的因素诸多,虽然当前缺乏足够的高质量证据,但采取积极的生活方式在一定程度上可以改善精子质量。首先,推荐进行科普知识讲解,例如精子畸形和胎儿畸形是两个完全不同的概念,畸形精子在能正常生育人群中同样存在,畸形精子症患者生育力评估需结合畸形精子的比例与畸形类别综合考虑;其次,进行均衡饮食(参照《中国居民膳食指南(2016)》)、戒烟酒、适量运动、控制体质量、规律作息等方面健康宣传^[45,50-51];最后也可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)的干预,改变不良的生活习惯,养成健康的生活方式,从而降低畸形精子症发生的风险。

执笔专家:贺小进(安徽医科大学第一附属医院)

共识编写组专家名单(以姓氏汉语拼音排序):陈厚仰(江西省妇幼保健院)、陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)、贺小进(安徽医科大学第一附属医院)、康跃凡(福建省妇幼保健院)、李朋(上海交通大学附属第一医院)、刘贵华(中山大学附属第六医院)、卢少明(山东大学附属生殖医院)、熊承良(华中科技大学同济医学院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、张欣宗(广东省生殖医院)、朱复希(安徽医科大学第一附属医院)、朱伟杰(暨南大学生命科学技术学院)

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 贺小进负责具体执笔修改;熊承良、朱伟杰、康跃凡负责共识的整体指导、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

- [1] 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.
- [2] World Health Organization. World Health Organization laboratory manual for the evaluation and processing of human semen[M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.
- [3] Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics[J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(3): 231-245. DOI: 10.1093/humupd/dmp048.
- [4] 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.
- [5] EAU Guidelines. Presented at the EAU annual congress Amsterdam 2020[M]. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2020.
- [6] Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, et al. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function[J]. Clin Genet, 2017, 91(2): 217-232. DOI: 10.1111/cge.12905.
- [7] Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility[J]. Nat Rev Urol, 2018, 15(6): 369-384. DOI: 10.1038/s41585-018-0003-3.
- [8] Jensen C, Østergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(9): 523-533. DOI: 10.1038/nrurol.2017.98.
- [9] 郭应禄, 胡礼泉. 男科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
Guo YL, Hu LQ. Andrology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004.
- [10] Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: a double-blind placebo-controlled study[J]. Andrologia, 2018, 50(3). DOI: 10.1111/and.12927.
- [11] Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair[J]. Eur Urol, 2011, 60(4): 796-808. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.018.
- [12] Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections and infertility[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 140(1): 3-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.03.009.
- [13] Koçak I, Yenisey C, Dündar M, et al. Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with semen parameters in fertile and infertile men[J]. Urol Res, 2002, 30(4): 263-267. DOI: 10.1007/s00240-002-0269-y.
- [14] Sanocka-Maciejewska D, Ciupińska M, Kurpisz M. Bacterial infection and semen quality[J]. J Reprod Immunol, 2005, 67(1/2): 51-56. DOI: 10.1016/j.jri.2005.06.003.
- [15] Villegas J, Schulz M, Soto L, et al. Influence of reactive oxygen species produced by activated leukocytes at the level of apoptosis in mature human spermatozoa[J]. Fertil Steril, 2005, 83(3): 808-810. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.09.022.
- [16] Ahmadi MH, Mirsalehian A, Sadighi Gilani MA, et al. Asymptomatic infection with mycoplasma hominis negatively affects semen parameters and leads to male infertility as confirmed by improved semen parameters after antibiotic treatment[J]. Urology, 2017, 100: 97-102. DOI: 10.1016/j.urology.2016.11.018.
- [17] Qian L, Li Q, Li H. Effect of hepatitis B virus infection on sperm quality and oxidative stress state of the semen of infertile males[J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 76(3): 183-185. DOI: 10.1111/aji.12537.
- [18] Kehl S, Weigel M, Müller D, et al. HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(1): 229-233. DOI: 10.1007/s00404-011-1898-6.
- [19] Carr A, Miller J, Law M, et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome[J]. AIDS, 2000, 14(3): F25-32. DOI: 10.1097/00002030-200002180-00001.
- [20] Esteves SC. Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination[J]. Int Braz J Urol, 2014, 40(4): 443-453. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.02.
- [21] Messaros BM, Rossano MG, Liu G, et al. Negative effects of serum p,p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms[J]. Environ Res, 2009, 109(4): 457-464. DOI: 10.1016/j.envres.2009.02.009.
- [22] Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, et al. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans[J]. Lancet, 2000, 356(9237): 1240-1241. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02792-6.
- [23] Wang YX, Wang P, Feng W, et al. Relationships between seminal plasma metals/metalloids and semen quality, sperm apoptosis and DNA integrity[J]. Environ Pollut, 2017, 224: 224-234. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.01.083.
- [24] Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis[J]. Andrology, 2016, 4(4): 648-661. DOI: 10.1111/andr.12198.
- [25] 李娟娟, 张静静, 查晓敏, 等. 三种畸形精子症的辅助生殖治疗结局探讨[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(8): 700-707. DOI: CNKI:SUN:NKXB.0.2020-08-007.
Li CJ, Zhang JJ, Zha XM, et al. Outcomes of assisted reproductive technology for patients with different types of teratozoospermia[J]. Chin J Androl, 2020, 26(8): 700-707. DOI: CNKI:SUN:NKXB.0.2020-08-007.
- [26] Celse T, Cazin C, Miettton F, et al. Genetic analyses of a large cohort of infertile patients with globozoospermia, DPY19L2 still the main actor, GGN confirmed as a guest player[J]. Hum Genet, 2021, 140(1): 43-57. DOI: 10.1007/s00439-020-02229-0.
- [27] Oud MS, Okutman Ö, Hendricks L, et al. Exome sequencing reveals novel causes as well as new candidate genes for human globozoospermia[J]. Hum Reprod, 2020, 35(1): 240-252. DOI: 10.1093/humrep/dez246.
- [28] Zhu F, Wang F, Yang X, et al. Biallelic SUN5 mutations cause autosomal-recessive acephalic spermatozoa syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(4): 942-949. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.004.

- [29] Zhu F, Liu C, Wang F, et al. Mutations in PMFBP1 cause acephalic spermatozoa syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(2): 188-199. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.06.010.
- [30] Chen H, Zhu Y, Zhu Z, et al. Detection of heterozygous mutation in hook microtubule-tethering protein 1 in three patients with decapitated and decaudated spermatozoa syndrome[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(3): 150-157. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104404.
- [31] Kobesiy MM, Foda BM, Ali O, et al. Mutational analysis of Aurora kinase C gene in Egyptian patients with macrozoospermia[J]. *Andrologia*, 2020, 52(7): e13619. DOI: 10.1111/and.13619.
- [32] 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.
- [33] Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Mercier G, et al. Reproductive failure in patients with various percentages of macronuclear spermatozoa: high level of aneuploid and polyploid spermatozoa[J]. *J Androl*, 2007, 28(4): 600-606. DOI: 10.2164/jandrol.106.001933.
- [34] Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men[J]. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(5): 405-428. DOI: 10.1093/humupd/dmg034.
- [35] Tatem AJ, Brannigan RE. The role of microsurgical varicocele in treating male infertility[J]. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(4): 722-729. DOI: 10.21037/tau.2017.07.16.
- [36] 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.
- [37] He X, Liu C, Yang X, et al. Bi-allelic loss-of-function variants in CFAP58 cause flagellar axoneme and mitochondrial sheath defects and asthenoteratozoospermia in humans and mice[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 107(3): 514-526. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.07.010.
- [38] Liu C, Tu C, Wang L, et al. Deleterious variants in X-linked CFAP47 induce asthenoteratozoospermia and primary male infertility[J]. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(2): 309-323. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.01.002.
- [39] Jiang X, Wang X, Zhang X, et al. A homozygous RNF220 mutation leads to male infertility with small-headed sperm[J]. *Gene*, 2019, 688: 13-18. DOI: 10.1016/j.gene.2018.11.074.
- [40] Dirami T, Rode B, Jollivet M, et al. Missense mutations in SLC26A8, encoding a sperm-specific activator of CFTR, are associated with human asthenozoospermia[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(5): 760-766. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.03.016.
- [41] Sharma R, Harlev A, Agarwal A, et al. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(4): 635-645. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
- [42] Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(6): 954-960. DOI: 10.4103/1008-682X.150847.
- [43] 章岳娟, 朱伟杰, 陈栋, 等. 热水浸浴对不育患者精子参数的影响[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(9): 778-781. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.09.0778.
- Zhang YJ, Zhu WJ, Chen D, et al. Influence of sperm parameters on infertile men with heat bathing habit[J]. *Reprod Contracep*, 2016, 36(9): 778-781. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2016.09.0778.
- [44] Adams JA, Galloway TS, Mondal D, et al. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Int*, 2014, 70: 106-112. DOI: 10.1016/j.envint.2014.04.015.
- [45] Vine MF. Smoking and male reproduction: a review[J]. *Int J Androl*, 1996, 19(6): 323-337. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1996.tb00523.x.
- [46] Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(1): 89-95. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.073.
- [47] Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, et al. The impact of paternal and maternal smoking on semen quality of adolescent men[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66766. DOI: 10.1371/journal.pone.0066766.
- [48] Prentki Santos E, López-Costa S, Chenlo P, et al. Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report[J]. *Andrologia*, 2011, 43(6): 431-435. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2010.01089.x.
- [49] Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(9): e005462. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005462.
- [50] Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(1): 38-47. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.09.012.
- [51] Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(3): 221-231. DOI: 10.1093/humupd/dms050.
- [52] Corona G, Rastrelli G, Morelli A, et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution[J]. *World J Mens Health*, 2020, 38(3): 256-270. DOI: 10.5534/wjmh.190061.
- [53] Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, et al. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men[J]. *Br J Sports Med*, 2015, 49(4): 265-270. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091644.
- [54] Ibañez-Perez J, Santos-Zorroza B, Lopez-Lopez E, et al. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(4): 901-921. DOI: 10.1007/s00404-019-05045-8.
- [55] Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(1): 93-113. DOI: 10.1007/s00018-019-03253-8.
- [56] Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility[CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
- [57] Irani M, Amirian M, Sadeghi R, et al. The effect of folate and folate Plus Zinc supplementation on endocrine parameters and sperm characteristics in sub-fertile men: a systematic review and meta-analysis[J]. *Urol J*, 2017, 14(5): 4069-4078.
- [58] Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or



- N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study[J]. *J Urol*, 2009, 181(2): 741-751. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.015.
- [59] Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, et al. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study[J]. *J Urol*, 2012, 188(2): 526-531. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.131.
- [60] Kopets R, Kuibida I, Chernyavska I, et al. Dietary supplementation with a novel l-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: a randomized clinical study[J]. *Andrology*, 2020, 8(5): 1184-1193. DOI: 10.1111/andr.12805.
- [61] 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.
- [62] Calogero AE, Duca Y, Condorelli RA, et al. Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy[J]. *Andrology*, 2017, 5(6): 1064-1072. DOI: 10.1111/andr.12427.
- [63] Zhou SH, Deng YF, Weng ZW, et al. Traditional Chinese Medicine as a remedy for male infertility: a review[J]. *World J Mens Health*, 2019, 37(2): 175-185. DOI: 10.5534/wjmh.180069.
- [64] 俞旭君, 余清霞, 常德贵, 等. 成都地区男性不育症中医证型分布的调查研究[J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(10): 47-51. DOI: CNKI:SUN:NKXB.0.2019-10-010.
- Yu XJ, Yu QX, Chang DG, et al. Distribution of Traditional Chinese Medicine syndrome types of male infertility in Chengdu area[J]. *Chin J Androl*, 2019, 25(10): 47-51. DOI: CNKI:SUN:NKXB.0.2019-10-010.
- [65] Wang J, Xia SJ, Liu ZH, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(1): 74-80. DOI: 10.4103/1008-682X.136443.
- [66] Kim HJ, Seo JT, Kim KJ, et al. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2016, 48(6): 654-661. DOI: 10.1111/and.12495.
- [67] French DB, Sabanegh ES, Goldfarb J, et al. Does severe teratozoospermia affect blastocyst formation, live birth rate, and other clinical outcome parameters in ICSI cycles?[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1097-1103. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.051.
- [68] 宋雪梅, 邓星, 严为巧, 等. 不同受精方式对畸形精子症患者体外受精结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(11): 1142-1145. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.11.018.
- Song XM, Deng X, Yan WQ, et al. Effects of different fertilizing methods on outcomes of *in vitro* fertilization in patients with teratozoospermia[J]. *J Reprod Med*, 2018, 27(11): 1142-1145. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.11.018.
- [69] Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effect of sperm morphology on pregnancy success via intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Urol*, 2018, 199(3): 812-822. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.045.
- [70] Chemes HE, Alvarez Sedo C. Tales of the tail and sperm head aches: changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologies affecting the head, neck and tail[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(1): 14-23. DOI: 10.1038/aja.2011.168.
- [71] Fesahat F, Henkel R, Agarwal A. Globozoospermia syndrome: an update[J]. *Andrologia*, 2020, 52(2): e13459. DOI: 10.1111/and.13459.
- [72] Fang J, Zhang J, Zhu F, et al. Patients with acephalic spermatozoa syndrome linked to SUN5 mutations have a favorable pregnancy outcome from ICSI[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(3): 372-377. DOI: 10.1093/humrep/dex382.
- [73] Ounis L, Zoghmar A, Coutton C, et al. Mutations of the aurora kinase C gene causing macrozoospermia are the most frequent genetic cause of male infertility in Algerian men[J]. *Asian J Androl*, 2015, 17(1): 68-73. DOI: 10.4103/1008-682X.136441.
- [74] Liu C, He X, Liu W, et al. Bi-allelic mutations in TTC29 cause male subfertility with asthenoteratospermia in humans and mice[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(6): 1168-1181. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.10.010.
- [75] Sha YW, Xu X, Mei LB, et al. A homozygous CEP135 mutation is associated with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF)[J]. *Gene*, 2017, 633: 48-53. DOI: 10.1016/j.gene.2017.08.033.
- [76] Li W, Wu H, Li F, et al. Biallelic mutations in CFAP65 cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella in humans and mice[J]. *J Med Genet*, 2020, 57(2): 89-95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106344.
- [77] Alshahrani S, Aldossari K, Al-Zahrani J, et al. Interpretation of semen analysis using WHO 1999 and WHO 2010 reference values: abnormal becoming normal[J]. *Andrologia*, 2018, 50(2). DOI: 10.1111/and.12838.
- [78] Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: a systematic review[J]. *Arab J Urol*, 2018, 16(1): 96-102. DOI: 10.1016/j.aju.2017.10.005.
- [79] Danis RB, Samplaski MK. Sperm morphology: history, challenges, and impact on natural and assisted fertility[J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(8): 43. DOI: 10.1007/s11934-019-0911-7.
- [80] Guzik 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.
- [81] Jiang S, Peng X, Gong F, et al. The role of total chromosomal disomy in human spermatozoa as a predictor of the outcome of pre-implantation genetic screening[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(6): 1196-1204.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.004.
- [82] Coutton C, Escoffier J, Martinez G, et al. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(4): 455-485. DOI: 10.1093/humupd/dmv020.

本期知识问答题答案:

1. ABCDE; 2. ABCDE; 3. ABCDE; 4. ABCDE; 5. D; 6. ABCD; 7. E; 8. ABCDE; 9. ABCDE

