

· 中华医学会生殖医学分会专家共识 ·

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2023.02.001

弱精子症病因及临床诊疗专家共识

潘伯臣, 孙莹璞, 孙海翔, 邓成艳, 刘平, 周灿权, 冯云, 郝桂敏, 卢文红, 全松, 沈浣, 师娟子, 滕晓明, 王晓红, 王秀霞, 伍琼芳, 曾勇, 张松英, 钟影, 黄学锋*, 黄国宁*

(中华医学会生殖医学分会第五届委员会)

【摘要】《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)将精液中前向运动的精子比例低于参考值下限(32%)的病症定义为弱精子症。弱精子症是导致男性不育的常见原因,其病因复杂多样,诊断和治疗中有不少问题尚待明确和探讨。为此,中华医学会生殖医学分会组织男性生殖领域专家,以循证医学资料为依据,参考国内外研究最新进展,结合专家的诊疗经验和意见,共同制定本共识。

【关键词】 弱精子症; 病因; 诊断; 治疗; 专家共识

【中图分类号】 R698+.2

【文献标识码】 A

Expert consensus on etiology, diagnosis and treatment of asthenozoospermia

PAN Bo-chen, SUN Ying-pu, SUN Hai-xiang, DENG Cheng-yan, LIU Ping, ZHOU Can-quan, FENG Yun, HAO Gui-min, LU Wen-hong, QUAN Song, SHEN Huan, SHI Juan-zhi, TENG Xiao-ming, WANG Xiao-hong, WANG Xiu-xia, WU Qiong-fang, ZENG Yong, ZHANG Song-ying, ZHONG Ying, HUANG Xue-feng*, HUANG Guo-ning*

The Fifth Committee of Chinese Society of Reproductive Medicine, Chinese Medical Association

【Abstract】 The World Health Organization Laboratory Manual for Human Semen Examination and Processing(the fifth edition) defines asthenozoospermia as a disease in which the proportion of forward motile sperm in semen is lower than the lower limit of reference value(32%). Asthenozoospermia is a common cause of male infertility. Its etiology is complex and diverse, and there are many issues in diagnosis and treatment that need to be clarified and discussed. To this end, Chinese Society of Reproductive Medicine(CSRM), the reproductive branch of the Chinese Medical Association, has organized experts in the field of male reproduction to formulate this consensus based on evidence-based medicine, with reference to the latest research progress at home and abroad, and in combination with the diagnosis and treatment experience and opinions of CSRM experts.

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

(J Repr Med 2023,32(02):157-169)

背 景

不孕不育是影响双方和家庭的全球性健康问题,大约有 15% 的夫妇受到不育症的困扰。其中,约 30% 的不孕不育系因男性因素造成,而不孕不育夫妇中有 50% 的男性存在生殖指标异常。弱精子症是导致男性不育的常见原因,其病因复杂多样,诊断和治疗中有不少问题尚待明确和探讨。为

此,中华医学会生殖医学分会组织男性生殖领域专家以循证医学资料为依据,参考国内外研究最新进展,结合专家的诊疗经验和意见,共同制定本共识,

【收稿日期】 2022-11-19

【作者简介】 潘伯臣,中国医科大学附属盛京医院生殖医学中心男科。(* 通讯作者:黄学锋 xuehuang@wmu.edu.cn;黄国宁 gnhuang217@sina.com)

以为生殖男科及相关领域的医生提供临床诊治参考。

方 法

按照中华医学会共识制定要求,本共识由中华医学会生殖医学分会发起,生殖男科与精子库学组组织与撰写。

本共识以“弱精子症”“精子活力”“asthenozoospermia”“sperm motility”等为检索词,系统检索了中文 CNKI 和万方数据库、英文 PubMed 和 Cochrane library 等数据库。设计与制定步骤参考了世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制定手册》^[1]、中华医学会发布的《制订/修订〈临床诊疗指南〉的基本方法和程序》^[2]和中华医学会生殖医学分会发布的《CSRM 指南共识的制定规范(2016)》^[3]。形成的初稿经全体参与专家讨论修订,最终形成共识。

本共识中,证据质量评价及其定义如下:高质量(A),进一步研究将不大可能改变评价效力的可信度;中等质量(B),进一步的研究将有可能对评价效力可信度产生重要影响,并且可能改变评价结果;低质量(C),进一步的研究极有可能对评价效力可信度产生重要影响,并且改变评价结果;极低质量(D),任何评价效力都不确定。推荐强度分级及其定义如下:强推荐(1),当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利时;弱推荐(2),当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时^[3]。

内 容

一、定义

精液中精子的运动可以分为快速前向运动(a级精子)、缓慢前向运动(b级精子)和非前向运动(c级精子)。不同时期世界卫生组织精液检验手册对弱精子症的定义有所不同^[4-5]。《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)不再区分a级和b级精子,统称为前向运动精子,并将精液中前向运动的精子比例低于参考值下限(32%)的病症定义为弱精子症(asthenozoospermia)^[6]。第5版手册同时给出了精子总活力(即前向运动和非前向运动精子总和)的参考值为40%;有的学者则将精子总活力小于40%的情况也定义为弱精子症。但是,考虑到在自然情况下,真正能够使女方受孕的是前向运动精子,因此,即使精子总活力正常,如果前向运动精子比例低于32%,仍须考虑诊断为弱精子症;相反,如果前

向运动精子达到32%,但总活力达不到40%时,虽然可以诊断为弱精子症,但其实际临床意义有限,更多的可能是用于疗效观察或判定存活精子。在从事研究或阅读文献时应该首先明确该项研究或文献中弱精子症的定义,以免混淆。统一的诊断标准有助于临床分类、处理及预后判断。临床上,弱精子症患者常合并有精子数量的减少(精子总数少于 39×10^6)和畸形精子的增加(正常形态精子占比 $< 4\%$),这种情况下,应分别诊断为少弱精子症(oligoasthenozoospermia)、弱畸形精子症(asthenoteratozoospermia)或少弱畸形精子症(oligoasthenoteratozoospermia),其内容不在本共识讨论范围内。前向运动精子百分率是一项重要的精子质量参数,对男性自然妊娠和辅助生殖助孕结局具有一定的预测价值^[7-10]。

专家共识 1:弱精子症定义所指的精子活力有两种:前向运动精子百分率和精子总活力,但以前一种情形为多见。无论是临床实践还是研究结果发表,弱精子症定义的内涵要清晰明确。(1B)

二、流行病学特征

一般男性人群中弱精子症的患病率尚不清楚。男性不育或不孕不育夫妇中男性弱精子症的流行病学研究结果报道存在差异,患病率从10%至50%不等。我国李维娜等^[11]对16 835例不育男性的调查显示,弱精子症的占比为31.67%;徐廷云等^[12]对2 640例以不育为主诉的男性进行研究显示,弱精子症的占比达47.35%。国外Owolabi等^[13]关于661对不孕夫妇的研究显示,弱精子症在男性不育中占比11.5%;Elhussein等^[14]对800对不育夫妇的研究也显示弱精子症在男性不育中占比17.96%。而一份欧洲(法国)的研究报告显示,不孕不育夫妇中的男性29.7%表现为弱精子症^[15]。这种差异可能与种族、生活习惯和地理环境等差异有关,也可能与调查人群的选择、调查方法的差异以及不同的诊断标准有关。但总体可以看出,弱精子症是男性不育的重要原因,患病人群庞大,临床上需要积极应对。

专家共识 2:弱精子症是男性不育常见的病因,患病率高,患者人数多,应该引起医学界的高度重视,在健康管理和临床诊治上给予积极应对。(1A)

三、病因/高危因素及发病机制

弱精子症是由单独一种或多种原因联合作用而导致的—种临床表现。引起弱精子症的病因众多,归纳起来可分为先天性和获得性两大类。其中,先

天性病因主要包括精子运动相关基因的突变、线粒体基因缺陷、膜离子通道蛋白改变、精子鞭毛超微结构及功能异常等；而获得性病因主要是其它自身疾病或外部因素导致的继发性精子损伤，包括生殖道感染、精索静脉曲张、其它系统疾病（如甲状腺疾病、肥胖等）、环境因素、生活习惯及心理压力等。

（一）先天性异常

1. 精子尾部异常

精子运动是由精子尾部驱动的，精子尾部鞭毛结构和功能正常是精子运动的必要条件，尾部结构包括其超微结构的改变可以导致弱精子症。已知精子尾部异常的疾病或病因包括原发性纤毛运动障碍（primary ciliary dyskinesia, PCD）、多发性精子鞭毛形态异常（multiple morphological abnormalities of the sperm flagella, MMAF）和精子尾部鞭毛的精子环（annulus）结构缺陷等。

PCD 是一种常染色体隐性遗传疾病，世界范围内患病率约为 1 : 10 000。患者常表现为慢性鼻窦炎、支气管扩张等，部分患者可有内脏逆位，多数成年男性表现为精子活力差而导致的不育；其原因是 PCD 相关基因突变导致鞭毛中双微管之间动力臂蛋白结构异常，约半数病例同时会有中心微管复合物和放射轴的形成异常^[16-18]。

MMAF 为一种特殊类型的 PCD，但也有学者建议将其列为单独的疾病。MMAF 主要影响精子尾部主段。患者除精子结构和功能异常外，没有身体其他部位的表型异常。MMAF 患者临床表现为原发性不育；精子活动率低或完全不动，精子存活率明显高于活动率；光镜下形态学观察表现为精子鞭毛多样化形态异常，如缺失、短、弯曲、卷曲、不规则形等；透射电镜可观察到鞭毛超微结构异常，如中央微管和动力蛋白臂的缺失、纤维鞘组装紊乱等^[19]。与 PCD 引起的弱精子症不同，MMAF 引起的精子活动减弱绝大多数伴有精子尾部光学显微镜下的形态学改变，因此，严格意义上讲，应该称之为弱畸精子症。

精子环是连接精子尾部中段和主段的纤维致密环状结构，其生理作用为诱发和控制精子鞭毛主段的正确发育组装，也是精子尾部中段和主段之间的蛋白扩散屏障，限制精子蛋白在两部分间的自由扩散。精子环的形成与 septin 蛋白家族等蛋白有关，其基因突变可以导致精子环有缺陷或无精子环形成，精子鞭毛结构严重缺陷，精子活力下降，造成男

性不育，但发生率并不高^[20-21]。

专家共识 3:对存在精子发育异常的患者推荐接受全外显子测序，寻找相应致病基因；对于有意向选择卵胞浆内单精子显微注射（intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI）获得子代的患者，在接受此项技术前要充分做好遗传咨询，充分告知其相关风险，并建议选择做胚胎移植前诊断和酌情考虑产前胎儿筛查。（1B）

2. 膜离子通道蛋白改变

精子细胞质膜上的离子通道控制着精子膜势能，调控精子细胞内 H^+ 、 Ca^{2+} 等的浓度，对于精子活动是至关重要的。人类精子鞭毛摆动至少可被 4 类离子通道调控： Ca^{2+} 通道（如 CatSper）、 K^+ 通道（如 Slo3）、 H^+ 通道（如 Hv1）、 Na^+ 通道（如 ENaC）^[22]。其中，细胞内高 H^+ 以及低 Ca^{2+} 将抑制精子活力，而细胞内碱化以及 Ca^{2+} 升高对于精子活力、获能、超活化运动及顶体反应等是非常重要的^[23]。人体精子 Ca^{2+} 浓度是“外高内低”，细胞外 Ca^{2+} 浓度是细胞内的 2 000 倍左右，这个浓度梯度可能是由质膜 Ca^{2+} -ATP 酶 4 亚型（plasma membrane Ca^{2+} -ATPase 4, PMCA4）、精子阳离子通道 CatSper（cation channel of sperm）、电压门控钙离子通道（voltage-gated calcium channels, VGCC）、瞬时受体电位通道（transient receptor potential, TRP）、环核苷酸门控通道（cyclic nucleotide-gated channel, CNGC）来维持的。其中，CatSper 是一种精子特异性、弱电压依赖性、钙离子选择性、pH 敏感的离子通道，表达于精子鞭毛主段，控制带正电荷的 Ca^{2+} 进入精子细胞^[24-25]。另一方面，人体精子 H^+ 浓度是“外低内高”，血清 H^+ 浓度是射出精子的 1/4，精子细胞的 pH 值低，处于酸性环境^[26]；而精子 Na^+/H^+ 交换泵（sperm Na^+/H^+ exchanger, sNHE）可以将精子内 H^+ 交换出细胞外，起到碱化精子细胞内环境的作用^[27]。研究证明，sNHE（SLC9C1）对人精子活力是必不可少的^[28]，而 CatSper1 和 CatSper2 功能异常可以引起弱精子症^[24,29-31]。

专家共识 4:以改善膜离子通道功能为靶向的弱精子症药物治疗（包括中药方剂）在动物实验显示一定的疗效，但总体处于动物实验阶段，尚需要积累临床资料，目前不建议临床常规使用。（1B）

3. 线粒体基因及功能异常

线粒体作为细胞器是精子运动的供能中心，其结构的完整性和功能状态直接影响精子的运动能力。人类精子线粒体 DNA（sperm mitochondrial

DNA, mtDNA) 是一个 16 569 bp 的双链环状 DNA 分子, 编码两个 rRNA、22 个 tRNA 和 13 个多肽链, 这些编码产物是线粒体呼吸和氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 所必需的。mtDNA 是裸露的 DNA, 缺少组蛋白和 DNA 结合蛋白的保护, 易受活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的攻击, 造成氧化损伤, 且 mtDNA 缺少有效的修复系统, 造成 mtDNA 变异率高。目前已经有研究证明 mtDNA 损伤可能影响精子的正常功能^[32]。mtDNA 突变、缺失或是拷贝数改变同样可以导致精子活力下降^[33-35]。临床检测线粒体功能可能对解释弱精子症的发病机制有所帮助, 改善线粒体功能有望改善患者临床结局, 但尚缺乏有效的临床研究证据^[36]。

专家共识 5: 检测精子线粒体功能可能有助于查找弱精子症的病因或解释发病机制, 但其临床有效性尚待证实。(2B)

(二) 获得性病因

1. 生殖道感染

男性生殖道感染会影响精子质量, 有可能造成 ROS 升高、精子细胞膜损伤, 进而影响精子活力^[37]。感染部位主要包括附睾、前列腺、精囊; 有时, 感染可以累及睾丸, 导致睾丸生精功能受损及精子活力减弱。

(1) 附睾炎: 急性附睾炎表现为附睾肿胀、疼痛, 阴囊红肿、皮温升高, 有时可伴有睾丸炎, 引起睾丸肿胀, 严重者可有全身脓毒血症^[38-39]。但临床上慢性附睾炎更常见, 可由急性附睾炎治疗不彻底转变而来, 但更多的慢性附睾炎起病过程症状不明显。体格检查可有附睾及/或睾丸触痛、附睾头部或尾部硬结等。慢性炎症损伤可能导致附睾分泌功能下降, 导致精子成熟及获能障碍, 继而导致弱精子症的发生^[40]。病情可仅表现为弱精子症, 也可表现为免疫性不育, 少数情况下甚至可引起梗阻性无精子症。

(2) 精囊炎: 精囊是一对高度迂曲的盲管状腺体, 由卷曲的管道及其分支构成, 位于前列腺的后上方, 介于膀胱与直肠之间。精囊液约占精液量的 70% 左右, 含有果糖及各类蛋白质等, 为运送和储存精子提供载体和营养物质。患精囊炎时, 精囊内壁炎症充血、血管破裂, 可以表现为血精、射精痛等, 长期炎症还会导致精囊结石的形成^[41]。精囊炎症可以导致精囊分泌功能受损、精浆成分比例改变、pH 值变化等, 精液常规分析可表现为精液量少、精液不

液化、精子活力弱等^[42,37]; 精浆生化分析中可能出现果糖水平下降、弹性蛋白酶升高^[43,37]。

(3) 前列腺炎: 前列腺炎是非常常见的男性泌尿生殖道疾病, 平均发病率为 8.2%^[44]。美国国立卫生研究院 (NIH) 将前列腺炎分为以下 4 型: I 型为急性细菌性前列腺炎 (acute bacterial prostatitis, ABP), II 型慢性细菌性前列腺炎 (chronic bacterial prostatitis, CBP), III 型慢性非细菌性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征 (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS), 以及 IV 型无症状炎症性前列腺炎 (asymptomatic inflammatory prostatitis, AIP)^[45]。其中 CP/CPPS 是最常见的一种, 表现为至少 3 个月以上的慢性骨盆疼痛症状, 无泌尿道细菌感染, 但会存在泌尿系统症状或性功能障碍^[45]。

前列腺液是精液的重要组成部分, 约占精液量的 20%, 对于精液的 pH 值、精液的液化有着重要作用。前列腺炎可以由于精浆中致病微生物的增加影响精子质量, 导致弱精子症。长期的慢性前列腺炎还可以导致前列腺小管的堵塞、前列腺分泌功能异常、精浆成分及 pH 值改变等。例如, 精浆锌具有抗菌和抗氧化作用, 能维持精子染色质完整性, 并参与一些重要蛋白的构成, 前列腺炎则可降低精浆锌水平。同时, 前列腺炎可导致氧化应激增加、炎症因子增加以及精子自身抗体升高, 进一步造成弱精子症。炎症还有可能引起精液不液化或粘稠度高, 影响精子的运动能力而导致不育^[45-48]。

生殖道感染的病原微生物可以是病毒、支原体/衣原体、细菌甚至是原虫。不同人群、不同感染部位对病原微生物的易感性不同。例如引起附睾炎的病原微生物在青年人多为性传播疾病引起, 如淋球菌 (*neisseria gonorrhoeae*, NG)、沙眼衣原体 (*chlamydia trachomatis*, CT) 或生殖支原体 (*mycoplasma genitalium*, MG) 等; 而在 35 岁以上成年人发生大肠杆菌感染较为多见。能够导致弱精子症等男性不育的病毒较多^[49], 例如 HPV 感染可使精子活力下降^[50-51]; 同样, 原虫如阴道毛滴虫和弓形虫等引起的感染也可以导致精子活动减弱^[52]。

专家共识 6: 生殖道感染可以通过病原微生物的直接作用或通过炎症反应因子和过氧化物的过量产生损伤精子膜等细胞结构, 导致精子运动障碍, 是弱精子症的重要病因。(1A)

2. 精索静脉曲张

精索静脉曲张 (varicocele) 是指精索内蔓状静

脉丛的异常扩张、伸长和迂曲,可造成睾丸疼痛以及睾丸功能下降。精索静脉曲张是弱精子症的常见原因,精索静脉曲张合并不育男性患者中弱精子症可达 17.9%^[53]。精索静脉曲张既可以造成精子活力下降,也可以影响精子发生,导致男性不育^[54]。其机理可能是由于曲张静脉的血液滞留使睾丸温度增加,有害代谢物堆积,微循环障碍致营养供应缺乏和氧分压降低、能量生成不足和内分泌功能障碍等。精索静脉曲张患者精液中氧化应激反应增强,可直接或间接影响非生精细胞以及曲细精管基底膜,引起细胞凋亡^[55-56]。氧化与抗氧化失衡还可以导致精子膜脂肪酸的氧化,影响精子的活动力^[56]。

专家共识 7:精索静脉曲张可以造成睾丸局部微环境的改变和氧化应激反应水平过高而损伤精子膜的结构和功能,影响精子活力,是弱精子症的常见原因。(1A)

3. 内分泌异常

内分泌激素除了对精子的发生和成熟有作用外,还可能影响精子的运动能力。研究显示,高泌乳素血症与弱精子症相关,但溴隐亭治疗高泌乳素血症对弱精子症改善的效果并不明显^[57]。血清促性腺激素(LH、FSH)和性激素(睾酮、雌二醇)水平与精子活力无明显关系,但精浆中睾酮低值或睾酮/雌二醇比值低与弱精子症有关^[58]。同样,特发性弱精子症患者中,精子活力与精浆中瘦素水平呈负相关^[59]。甲状腺素与精子活力有关,甲亢患者的精子活力明显低于甲状腺功能正常的对照组,而且,甲亢经治疗后,大多数病例精子活力可以恢复正常^[60]。

4. 不良生活习惯

(1)吸烟:烟草中含有的大量尼古丁、重金属、致癌物等,可随吸烟过程进入人体血液循环中,影响睾丸功能。虽然偶有争议^[61],但大量研究证实吸烟可以影响精子活力^[62-65]。例如,一项包括 5 865 名男性的系统评述和荟萃分析显示,吸烟与精子数量和活动力减弱有关;而且,精液质量的恶化在中重度吸烟者中更为明显^[66]。

(2)饮酒:已有研究指出饮酒可能造成精子活力下降^[67]。一项纳入 15 个研究的荟萃分析,针对 16 395 人进行研究,结果发现偶尔饮酒并不会造成精液质量下降,但每日饮酒会造成精子活力下降^[68]。

(3)缺乏运动:一项由 746 名正常男性供精者参加的研究显示,缺乏运动男性精液中前向运动精子百分率和总精子活力明显低于经常运动男性^[69]。

(4)不合理饮食:一项病例对照研究显示,加工肉类以及甜食可以增加弱精子症的风险,而蔬菜水果、深绿色蔬菜、脱脂牛奶、禽肉及海产品等则会降低该风险^[70]。

(5)睡眠不规律:睡眠与精子活力相关。一项纳入 981 名健康男性的前瞻性随机对照研究发现,与规律睡眠男性(平均 7~8 h)比较,睡眠时间不足(<6 h)或过长(>9 h)男性的精子活动力减弱;入睡时间过晚(超过午夜)者,精子活力降低^[71]。睡眠质量也可能影响精子质量。一项纳入 842 名精子库捐精应征者的研究发现,睡眠质量差的男性其总精子活力和前向运动精子百分率分别比睡眠质量正常组低出 3.9%和 4.0%^[72]。有横断面观察研究也发现,睡眠质量影响精子活力的现象在生殖医学中心就诊的门诊男性患者中同样存在^[73]。

专家共识 8:不良生活习惯是弱精子症或精子活力下降的危险因素,询问病史排查弱精子症病因时不应被遗漏。(1A)

5. 肥胖

随着生活水平的提高,肥胖发生率逐渐升高,成为公共健康问题。肥胖的并发症包括心血管疾病、2 型糖尿病、恶性肿瘤、神经退行性变和老化过程加速等。在男性,肥胖可能通过高胰岛素血症、高瘦素血症、慢性炎症和氧化应激反应影响生殖系统;特别是通过干扰下丘脑-垂体-性腺轴,影响睾丸生精功能和代谢,从而对精液参数包括精子活力产生负面影响^[74-75]。

6. 维生素及微量元素缺乏

维生素与精子活力有关。最近一份系统评述研究显示,虽然维生素 D 对精子数量和精子形态的作用目前仍存在争议,但与精子活力相关,血循环中的 25-羟基维生素 D3 在精子活力调节中发挥重要作用,维生素 D 缺乏患者精子活力减弱^[76]。

同样,微量元素锌也与精液精子活力有关。锌是人体必需的微量元素,研究显示锌可通过影响下丘脑-垂体-睾丸轴的功能在人类的生殖中发挥重要作用。锌可延缓细胞膜的脂质氧化,维持细胞结构的稳定性和通透性,并可减少环境中重金属可能引起的精子损伤,维护精子活动力。精浆中锌含量是血中含量的 100 倍以上,精子活力低下患者精浆中锌含量显著低于活力正常的健康男子。系统评述和荟萃分析显示,不育患者的精浆锌水平低于生育力正常者,而补充锌可提高不育患者的精子质量^[77]。

7. 环境污染

弱精子症有许多不能用肥胖、遗传学、感染、精索静脉曲张、生活习惯等来解释,称为原因不明或特发性弱精子症。这种情况下应该考虑环境生殖毒性物质暴露问题。事实上,人们环境暴露的化学合成物质越来越多,新产生的化合物每年都会以成千上万的速度增加,而许多环境污染物可以干扰下丘脑-垂体-性腺轴,影响精子功能。例如,已知环境中的杀虫剂(如有机磷酸酯类)和除草剂(如莠去津)、塑料复合物(如邻苯二甲酸盐、双酚 A)以及部分重金属(如镉、铅)都可以通过干扰内分泌、降低抗氧化能力和增加细胞毒性等机制来降低精子活力。此外,有些空气污染物也与精子活力减弱有关^[78]。临床实践中检测这些环境污染物比较困难,但应该提醒患者有意识地减少或避免这些生殖毒素的暴露^[79]。

8. 电离辐射

研究表明,手机、微波炉、Wi-Fi 和使用 Wi-Fi 的笔记本电脑暴露可能对睾丸产生有害影响,使精子活力等参数下降和 DNA 损伤,影响基因组的稳定性,干扰蛋白激酶、激素和抗氧化酶功能,并由于 ROS 的过度产生引起不育。射频电磁波暴露产生的伤害取决于物理参数,如暴露时间、与辐射源的距离、辐射的强度及穿透的深度。目前射频电磁辐射对男性生殖系统影响的确切机制尚未研究透彻,相应防护措施的研究仍然有限^[80]。

专家共识 9:环境污染及射频电离辐射等危险因素尽管普遍存在,但不易被察觉。推荐不育症患者或寻求辅助生育的男性提高保护意识,尽可能减少生殖毒性物质和射频电离辐射暴露,以避免其对精子质量的潜在影响。(1B)

9. 精神压力

动物实验显示,压力应激可以损害睾丸功能。急性压力应激时,睾丸组织中皮质醇水平升高,生精细胞和间质细胞凋亡;而慢性应激时,机体会长期产生高水平糖皮质激素,除导致生精细胞和间质细胞死亡外,也可导致支持细胞死亡。虽然关于精神压力是否单独影响人精子活力尚存在不同意见,但有证据表明,压力应激可以引起人体神经内分泌、免疫和行为方面的改变,可以使精液质量变差,精子活力减弱^[81]。

10. 药物影响

许多药物可以影响男性生育力,有的药物是通过作用于下丘脑-垂体-性腺轴或通过其他机制间接

影响精子功能,有的则是直接导致生精障碍或附睾内精子成熟障碍^[82]。有些常用药如阿司匹林也可能通过降低睾酮、睾丸前列腺素、精浆一氧化氮(NO)等的生成以及对精子造成过氧化损伤而影响精子结构和功能,导致精子活力减弱。由于是常用药物,需要引起我们的注意^[83-85]。

四、诊断

弱精子症的诊断主要依据是 2 次或 2 次以上精液常规分析显示精子活力低于参考值。患者禁欲 2~7 d 后手淫取精,精液分析显示前向运动精子百分率小于 32% 或总的活动精子数占比小于 40%,在精子总数和形态正常精子比例等参数正常情况下,可诊断为弱精子症。解读精液分析结果时要注意,正常男性存在精子质量的波动,因此,1 次化验结果显示精子活动力低于参考值时,需要复查,间隔时间以 1~2 周为宜。此外,因为精子活动力的检测结果很容易受到患者非实际病理性因素(如外界物理化学等因素)的影响,要提醒患者留取精液时避免接触消毒剂;同时要询问患者本次取精量是否与平时射精量相似、取精时是否存在精液外溢损失等。实验室要严格按照《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》的要求进行精液分析检测。

专家共识 10:由于影响精液分析结果的因素很多,应该在取精前向患者交代取精方法和相关注意事项,实验室需要做好精液分析的质量控制。(1 专家经验)

弱精子症的诊断要密切结合病史和体格检查。在诊断弱精子症的同时,应该完善其他检查以查明弱精子症的致病原因,尽可能形成男性不育的疾病诊断、病理诊断和病因诊断三个层次的完整诊断。

病史询问应该包括患者是否同时或近期患有其他疾病、生活习惯、工作及家庭环境中是否存在精子活力影响因素如环境污染物、是否使用影响生殖的药物,以及是否有精神心理压力与心理健康状况等。

男科查体首先应该总体检查患者第二性征发育情况,观察是否存在雄性腺功能低下体征,阴囊检查要注意阴毛分布、阴茎发育是否正常,触诊睾丸、附睾及输精管的大小、形态和质地是否正常以及是否有触痛,精索是否增粗、变硬、触痛及有无精索静脉曲张。

专家共识 11:弱精子症的诊断中,病史和查体不可或缺,详细的病史询问和查体本身可以揭示许

多病因或高危因素信息,为临床诊断和治疗提供有益线索。(1A)

根据病史、查体等结果,需要进一步进行有针对性的检查,争取明确病因和评估疾病程度。例如怀疑生殖系统存在感染时,除常规检测精液中白细胞数量外,可以开展可疑致病微生物的检测。致病微生物可以是病毒(如 HPV)、衣原体(如沙眼衣原体)或支原体(如解脲支原体和生殖支原体)、细菌和原虫等。也可以进行附属性腺功能的精浆生化检测(如精浆中果糖、锌、 α -葡萄糖苷酶等),以评估精囊腺、前列腺及附睾的功能是否受损。免疫性弱精子症时,可以检测精浆中抗精子抗体;而血清中抗精子抗体的检测与精液质量没有相关性。当活动精子比例低于 40% 时,应该检查精子的存活率,以明确是否同时存在死精子症。对于严重的弱精子症,特别是不明原因的弱精子症和精子结构有特征性异常的弱精子症,建议开展全外显子基因测序,以明确是否存在异常的基因改变。此外,可以根据需要有选择地开展相关激素、身体代谢指标以及离子、微量元素、维生素的检测。

阴囊超声检查可以发现睾丸和附睾的一些病理状态,明确有无精索静脉曲张,并有助于除外恶性肿瘤。前列腺和精囊的超声检查建议采用经直肠检查,可以提高检查的敏感度。必要时可以采用核磁共振或精囊镜检查。

专家共识 12:弱精子症的诊断中,在询问详细病史和查体的基础上开展精液常规检查外的实验室检测和影像学检查,有利于查找弱精子症的病因和病情评估,有利于临床治疗决策。但相关检查要有针对性和必要性,同时要考虑到患者的经济负担,做到知情同意。(1B)

五、治疗

(一)一般治疗

由于精子活力受生活习惯、环境及精神压力等因素的影响,临床治疗时要指导患者保持良好的生活习惯,戒烟,不过量或过频饮酒,少吃高脂肪食物,控制体重,适度运动,防止睡眠不足、熬夜和过度疲劳,缓解精神压力,避免接触环境中生殖毒性物质等^[75,81,86-87]。

专家共识 13:尽管仍然缺乏有力的循证医学证据支持,但患者通过改善生活方式,提高身体素质和改善身心状态,最终精子活力等精液质量得到改善并获得自然妊娠的案例临床上时有发生。因此,推

荐将一般治疗作为其它所有治疗的基础。(1B)

(二)药物治疗

对于病因明确的病例,要针对病因进行治疗。对于特发性弱精子症,可选择经验性药物治疗。尽管大多数经验性药物的使用目前尚缺乏大样本的循证医学研究,但是相对于手术治疗,风险较小,患者往往主观感受较好,更易于接受,因此在临床上仍广泛采用。对弱精子症患者进行治疗时,医生应该综合考虑诸多危险因素和预后因素,制定科学、合理的治疗方案。治疗时间一般以 3 个月为一个治疗周期,但有些药物可以提前显示疗效。同时,治疗过程中需进一步评价治疗的疗效和安全性等。

1. 基础药物治疗

由于许多原因造成的弱精子症中氧化应激反应及其造成的细胞损伤是共同的发病机制,因此基础治疗中通常包括抗氧化剂,而抗氧化剂的临床疗效也成为弱精子症治疗的热点问题。

2019 年 Cochrane Library 系统评述数据库的一份系统评述与荟萃分析报告收录了 61 项使用抗氧化剂的随机对照试验(RCT)(对照组为安慰剂、空白对照或另一种抗氧化剂),使用的抗氧化剂有 18 种,共 6 264 名不育男性。结果显示,抗氧化剂可能提高妊娠率和活产率;研究还显示,部分抗氧化剂尤其是复合的抗氧化剂可以改善精子总活力和前向运动精子率。但总体来讲,证据级别尤其是活产率的证据级别非常低,在去除有偏倚风险的临床研究后,能增加活产率的证据就不复存在^[88]。同期发表的荟萃分析和系统评述研究显示,硒元素、合用左卡尼汀和乙酰左卡尼汀、辅酶 Q10 可以明显改善精子活力等精液参数,合用锌和叶酸、合用多不饱和脂肪酸 EPA(eicosapentaenoic acid, 二十碳五烯酸)和 DHA(docosahexaenoic acid, 二十二碳六烯酸)有助于妊娠率的提高^[89]。但随后 JAMA 发表的一项临床 RCT 表明,给不孕不育夫妇中的男性补充叶酸和锌,既不能提高活产率,也不能提高精液参数(包括精子活力),甚至其实验组的 DNA 碎片率比安慰剂对照组高出 2.4%,结果不支持在此类患者中使用叶酸和锌^[90]。左卡尼汀是较常使用的抗氧化剂,国内学者认为左卡尼汀可以改善精子活力^[91-92]。有趣的是,一项荟萃分析和系统评述研究显示,补充硒、 ω -3 脂肪酸和左卡尼汀可以增加总精子活力,但只有左卡尼汀可以改善前向运动精子比例,提示这些抗氧化剂不同的作用机制以及总体活动精子和前

向运动精子不同的生理特性^[93]。

专家共识 14:抗氧化剂用于弱精子症的治疗具有一定的理论依据和动物实验基础,但其广泛临床应用的循证医学证据不足。目前大多数的临床疗效观察研究中具体抗氧化剂单项研究样本量较小,各研究的设计方案、研究对象、随机和对照的方法不同,荟萃分析的异质性也比较大,较难得出证据级别高的结论。建议临床医生依据患者疾病特点和药物的作用机制谨慎积极使用,并做好临床疗效及安全性观察。(1B)

2. 针对病因的药物治疗

(1)抗菌消炎药:对于明确的男性生殖道或附属性腺感染,可根据其明显的临床症状和细菌学检查确诊,使用敏感的抗生素治疗。对怀疑有亚临床型生殖道感染的弱精子症患者,如慢性前列腺炎和慢性附睾炎,精浆的生化分析可能提供一定的线索,除试用抗生素治疗外,还可酌情考虑使用消炎药物,但同时要考虑药物的协同作用,尤其要注意药物对生殖的副作用。

(2)内分泌疗法:对于生殖激素异常引起的弱精子症,可选用促性腺激素、雌激素受体拮抗剂或芳香化酶抑制剂等调节生殖激素的方法。但弱精子症的治疗一般情况下要同时考虑生育结局,鉴于雄激素的使用可能会影响男性患者生精能力,故不推荐使用外源性雄激素治疗弱精子症。

(3)改善局部血循环:精索静脉曲张引起的弱精子症患者可同时存在局部血循环障碍^[94-95]。对于拒绝或不适合手术治疗的患者尤其是轻中度精索静脉曲张患者,可尝试使用七叶皂苷类或黄酮类药物增加血管弹性和张力,改善血循环,改善精子活力。

3. 中医中药治疗

中医学对男性不育症的认识历史悠久,诊疗亦日趋系统规范^[96],但弱精子症仍然是中医治疗的难点和研究热点,因为临床实践中人们发现,有许多的弱精子症患者没有明显症状和体征,即所谓无证可辨。近年来,中医学者在继承传统中医有关男性不育症的理论和实践的基础上,对弱精子症的病因病机进行了积极探索,提出了“脾肾两虚夹瘀”为无症状性弱精子不育症基本病理变化的理论观点,并提出了健脾益肾、活血养精的基本治疗原则和相应的治疗方案^[97]。进而,有学者提出,虽然脾肾不足(“本虚”)是本病的发病基础,但“标实”中既有血瘀

也存在毒聚集,所以治疗既要包括补肾、益精、健脾的扶正治本,也要有活血祛瘀利湿解毒的治标,即扶正祛邪的基本治法^[98]。近期也有学者从患者群体普遍具有肾精、气、阴、阳亏虚及络脉瘀阻的特点出发,提出填精、益气、滋阴、温养及活血并用,扶正与祛邪兼备的益肾通络基本法则^[99]。从临床治疗和动物实验的机制性研究结果发现,这些学术思想将中医理论与西医清除多余氧自由基、提高抗氧化能力、恢复机体氧化和抗氧化动态平衡的氧化应激学说有机结合起来,为弱精子症的治疗提供了新的思路。事实上,中医药治疗弱精子症或男性不育的机制是多方面的^[100],也有些成功的报道^[101]。但总体来讲,中医药物治疗有效的循证医学证据还是不够充分。因为国内大样本、规范的盲法、随机和对照研究较少,各研究的异质性较大,不利于归纳总结分析。

除中药治疗外,有研究显示中医的针灸疗法对改善弱精子症也有一定疗效,值得关注^[102-103]。

专家共识 15:中医药治疗弱精子症的有效性尚缺少强有力的循证医学证据,但具有一定的理论依据和实践效果,建议临床上积极谨慎使用。由于一些中医药的副作用没有完全阐明,使用时要谨慎做好评估监测;同时,鼓励开展多中心大样本的临床随机对照研究,进一步证实药物的有效性和安全性。(1B)

(三)手术治疗

之前的研究表明精索静脉曲张临床Ⅱ度和Ⅲ度的手术治疗效果好。一项关于青年男性临床精索静脉曲张的系统评述和荟萃分析研究显示,精索静脉曲张患者的精子活力明显低于对照组,经精索静脉手术治疗后,总体精子活力明显改善。该研究同时显示,与高位结扎等其他手术比较,只有显微手术组的效果具有显著意义^[104]。2019年的一项系统评述和荟萃分析将Ⅱ度和Ⅲ度患者按活动精子总数多少分轻、中、重、极重度组,比较精索静脉曲张手术前和术后活动精子总数的改变。结果显示,精索静脉曲张手术可以提高患者活动精子总数,同时也改善了自然妊娠率;轻度组和中度组的精子活力和自然妊娠率的改善更为明显^[105]。近期一项系统评述和荟萃分析专门研究了精索静脉曲张手术对改善常规精子参数和精子DNA碎片指数的作用,结果发现,精索静脉曲张手术不仅可以改善精子活力等参数,还可以改善精子DNA碎片指数^[106]。

关于亚临床和临床 I 度精索静脉曲张的手术效果,目前存在争议。先前报道认为亚临床和临床 I 度的精索静脉曲张手术治疗效果并不好。但后期研究发现,亚临床精索静脉曲张患者的显微手术虽然不能提高自然妊娠率,但可以提高前向运动精子比例^[107]。2018 年的一项研究回顾性分析了 190 例临床和亚临床精索静脉曲张男性不育患者接受显微精索静脉曲张手术前后运动精子总数的改变,并进行临床和亚临床症状组之间的比较;结果发现手术后两组运动精子总数都有明显改善,且两组之间受益情况没有差别^[108]。但总体来讲,目前有关亚临床精索静脉曲张手术疗效的系统评述和荟萃分析纳入的研究质量较低,也缺乏设计完善的大样本随机对照临床试验研究,因此依然不足以得出最后的结论,需继续研究确认。

目前精索静脉曲张手术方式主要包括开放手术、腹腔镜手术、显微镜手术和精索静脉介入栓塞术。总体来讲,开放手术效果优于栓塞术;与开放手术和腹腔镜手术相比,显微精索静脉结扎术后复发率和并发症的发生率低。具体术式的选择可以结合患者的临床特点以及医疗机构的场地、设备和人员条件等进行决定。由于显微精索静脉结扎手术疗效较好、术后并发症少等特点,建议临床上有条件的单位更多推广运用。

专家共识 16:对于诊断明确的临床 II 度和 III 度精索静脉曲张引起的弱精子症及不育患者应积极手术治疗。对于亚临床和临床 I 度精索静脉曲张相关的弱精子症与男性不育患者,由于手术治疗的循证医学证据不足,建议首选保守治疗,保守治疗无效后再改行手术治疗。(1B)

(四)辅助生殖技术

经保守或手术治疗无效的弱精子症,可以考虑使用辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕。ART 包括宫腔内人工授精(intra-uterine insemination, IUI)、体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)及其衍生的辅助生殖技术 ICSI 等。ART 种类的选择取决于患者的精子质量、数量和其它病情,具体实施时,需要辅助生殖实验室技术人员、临床医护人员和患者之间的密切沟通与协作。极重度弱精子症,经上述 ART 仍不能获得妊娠者,可以考虑睾丸取精后 ICSI 或采用供精 ART。对存在遗传风险的病例,还需要考虑实施胚胎植入前遗传学检测(preimplantation

genetic testing, PGT)等。

对于 ART 中活动力弱或不活动精子,可以尝试体外使用己酮可可碱^[109]、辅酶 Q10^[110]、肌醇^[111-113]等试剂来帮助改善精子活力或选择适用于 ART 的精子,但其对 ART 结局的影响,特别是远期安全性和对后代的影响尚需进一步观察。同样,多次收集短时间禁欲精液,可能获得更多活动精子,但其对胚胎质量、妊娠结局的影响仍需观察^[114]。

重度弱精子症时,ICSI 治疗可能是获得血亲后代的唯一选择,也有成功报道。例如,基因突变导致的无症状性弱精子症(如 MMAF)的 ICSI 治疗累积临床妊娠率可达 52.5%。但 ICSI 治疗前应尽可能明确遗传学病因,这样有助于判断和改善 ICSI 的治疗结局。例如,症状性弱精子症(如 PCD)在遗传病因不明确时临床妊娠率为 36.4%~50.0%,而致病基因突变明确时累积临床妊娠率可达 58.9%;也有初步研究显示,中心体相关基因 CEP135、顶体缺陷相关基因 CFAP65 以及外动力臂相关基因 DNAH17 突变的患者行 ICSI 治疗临床妊娠率很低^[115]。另外,ICSI 技术存在把疾病传给下一代的风险,因此,实施前的遗传学评估和后续对子代健康和生育力的随访尤为重要。

专家共识 17:弱精子症患者行 ART 治疗时,需要依据不同病情选择对患者最适宜的治疗手段。同时要向患者做好 ART 治疗的风险交代,包括后代遗传疾病风险的咨询。(1B)

六、结语

弱精子症是由单独或多种病因联合作用而导致的一种临床病症,是男性不育的重要原因。弱精子症的临床处理首先要尽可能明确病因和发病机制,但现有的诊断和评估手段仍需进一步拓展和完善。临床治疗目前仍以经验性治疗为主,以中西医结合及多种方法联合治疗为多见,但临床治疗种类和剂量的选择,仍需要可靠的临床数据支撑。同时,各种临床治疗方法对胚胎和子代的安全性需要我们高度重视。相信随着基因组学、蛋白质组学及代谢组学等技术的发展,人们对弱精子症病因及病理机制的认识将不断深入,诊断将更加准确,治疗方法将更加精细化,治疗效果也将更加确切。

致谢:中华医学会生殖医学分会第五届委员会生殖男科与精子库管理学组委员参与了本共识的讨论和修改。

【参 考 文 献】

- [1] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd. 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [2] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志,2016,96:250-253.
- [3] 胡琳莉,黄国宁,孙海翔,等. CSRM 指南共识的制定规范(2016)[J]. 生殖医学杂志,2017,26:289-301.
- [4] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [M]. 3rd. Cambridge: Cambridge University Press,1992.
- [5] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [M]. 4th. Cambridge: Cambridge University Press,1999.
- [6] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [M]. 5th. Geneva:WHO Press,2010.
- [7] Ren W, Qu J, Xue B, et al. Infertility duration and pre-operative sperm progressive motility are significant factors of spontaneous pregnancy after varicocele repair [J]. Am J Reprod Immunol,2020,84:e13318.
- [8] Butcher MJ, Janoo J, Broce M, et al. Use of sperm parameters to predict clinical pregnancy with intrauterine insemination[J]. J Reprod Med,2016,61:263-269.
- [9] Donnelly ET, Lewis SE, McNally JA, et al. In vitro fertilization and pregnancy rates; the influence of sperm motility and morphology on IVF outcome[J]. Fertil Steril. 1998,70:305-314.
- [10] Bollendorf A, Check JH, Lurie D. Evaluation of the effect of the absence of sperm with rapid and linear progressive motility on subsequent pregnancy rates following intrauterine insemination or in vitro fertilization[J]. J Androl, 1996, 17: 550-557.
- [11] 李维娜,朱文兵,唐章明,等. 16835 例中国不育男性的精液质量分析[J]. 中南大学学报(医学版),2014,39:157-160.
- [12] 徐廷云,胡嘉波,高华生,等. 苏州地区 2640 例男性不育症患者精液质量分析[J]. 中华男科学杂志,2011,17:511-515.
- [13] Owolabi AT, Fasubaa OB, Ogunniyi SO. Semen quality of male partners of infertile couples in Ile-Ife, Nigeria[J]. Niger J Clin Pract, 2013, 16: 37-40.
- [14] Elhussein OG, Ahmed MA, Suliman SO, et al. Epidemiology of infertility and characteristics of infertile couples requesting assisted reproduction in a low-resource setting in Africa, Sudan[J]. Fertil Res Pract, 2019, 5: 7.
- [15] Marchetti C, Obert G, Deffosez A, et al. Study of mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species, DNA fragmentation and cell viability by flow cytometry in human sperm[J]. Hum Reprod, 2002, 17: 1257-1265.
- [16] 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: 2029-2048.
- [17] Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome [J]. Gen Med, 2009, 11: 473-487.
- [18] Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia; an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 135.
- [19] Wang WL, Tu CF, Tan YQ. Insight on multiple morphological abnormalities of sperm flagella in male infertility; what is new? [J]. Asian J Androl, 2020, 22: 236-245.
- [20] Toure A, Rode B, Hunnicutt GR, et al. Septins at the annulus of mammalian sperm[J]. Bio Chem, 2011, 392: 799-803.
- [21] Hosseini H, Shafipour M, Modarresi T, et al. Relationship between absence of annulus and asthenozoospermia in Iranian men[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31: 1681-1685.
- [22] Lishko PV, Kirichok Y, Ren D, et al. The control of male fertility by spermatozoan ion channels [J]. Annu Rev Physiol, 2012, 74: 453-475.
- [23] Carlson AE, Westbroek RE, Quill T, et al. CatSper1 required for evoked Ca²⁺ entry and control of flagellar function in sperm[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100: 14864-14868.
- [24] Singh AP, Rajender S. CatSper channel, sperm function and male fertility [J/OL]. Reprod Biomed Online, 2015, 30: 28-38.
- [25] Ren D, Navarro B, Perez G, et al. A sperm ion channel required for sperm motility and male fertility[J]. Nature, 2001, 413: 603-609.
- [26] Hamamah S, Magnoux E, Royere D, et al. Internal pH of human spermatozoa; effect of ions, human follicular fluid and progesterone[J]. Mol Hum Reprod, 1996, 2: 219-224.
- [27] Wang D, King SM, Quill TA, et al. A new sperm-specific Na⁺/H⁺ exchanger required for sperm motility and fertility [J]. Nat Cell Biol, 2003, 5: 1117-1122.
- [28] Cavarocchi E, Whitfield M, Chargui A, et al. The sodium/proton exchanger SLC9C1 (sNHE) is essential for human sperm motility and fertility[J]. Clin Genet, 2021, 99: 684-693.
- [29] 杨琳,陈海霞,穆晓环,等. CatSper 蛋白对精子超活化运动和男性不育影响的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23: 751-756.
- [30] Brown SG, Publicover SJ, Barratt CLR, et al. Human sperm ion channel (dys) function; implications for fertilization [J]. Hum Reprod Update, 2019, 25: 758-776.
- [31] Sun XH, Zhu YY, Wang L, et al. The Catsper channel and its roles in male fertility; a systematic review [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017, 15: 65.
- [32] 郑九嘉,楼哲丰,郑蔚虹,等. 线粒体呼吸功能与精子活力、核 DNA 损伤的相关性分析[J]. 中国细胞生物学报, 2012, 34: 39-45.

- [33] Bahrehmand Namaghi I, Vaziri H. Sperm mitochondrial DNA deletion in Iranian infertiles with asthenozoospermia [J]. *Andrologia*, 2017, 49. doi:10.1111/and.12627.
- [34] Nakada K, Sato A, Yoshida K, et al. Mitochondria-related male infertility[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 15148-15153.
- [35] Baklouti-Gargouri S, Ghorbel M, Mahmoud AB, et al. Identification of a novel m. 9588G > a missense mutation in the mitochondrial COIII gene in asthenozoospermic Tunisian infertile men[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31:595-600.
- [36] Barbagallo F, La Vignera S, Cannarella R, et al. Evaluation of sperm mitochondrial function; a key organelle for sperm motility[J]. *J Clin Med*, 2020, 9:363.
- [37] 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, 5:393-398.
- [38] Louette A, Krahn J, Caine V, et al. Treatment of acute epididymitis; a systematic review and discussion of the implications for treatment based on etiology[J]. *Sex Transm Dis*, 2018, 45; e104-108.
- [39] Lynch S. Acute epididymitis[J]. *JAAPA*, 2018, 31:50-51.
- [40] La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, et al. Male accessory gland infection and sperm parameters (review) [J]. *Int J Androl*, 2011, 34; e330-347.
- [41] Miao C, Liang C, Wang Y, et al. The management and composition of symptomatic seminal vesicle calculi: aetiological analysis and current research[J]. *BJU Int*, 2020, 125:314-321.
- [42] 肖玮琳, 宋小松. 男性精液不液化相关因素分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37:604-605.
- [43] 刘大千, 蒋南, 侯开波, 等. 经直肠超声联合精浆弹性蛋白酶诊断慢性精囊炎致男性不育[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35:240-243.
- [44] Krieger JN, Lee SW, Jeon J, et al. Epidemiology of prostatitis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31(Suppl 1):S85-90.
- [45] Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis[J]. *JAMA*, 1999, 282:236-237.
- [46] 王世礼, 安茂伟, 张立真, 等. 慢性前列腺炎对精子质量影响的相关性研究[J]. *中国男科学杂志*, 2005, 19:45-46.
- [47] 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, 40:1209-1218.
- [48] Cui D, Han G, Shang Y, et al. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma; a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31:1763-1769.
- [49] Liu W, Han R, Wu H, et al. Viral threat to male fertility[J]. *Andrologia*, 2018, 50; e13140.
- [50] Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93:802-806.
- [51] Lai YM, Lee JF, Huang HY, et al. The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility [J]. *Fertil Steril*, 1997, 67:1152-1155.
- [52] Shiadeh MN, Niyati M, Fallahi S, et al. Human parasitic protozoan infection to infertility; a systematic review [J]. *Parasitol Res*, 2016, 115:469-477.
- [53] Al-Ali BM, Marszalek M, Shamloul R, et al. Clinical parameters and semen analysis in 716 Austrian patients with varicocele[J]. *Urology*, 2010, 75:1069-1073.
- [54] Agarwal A, Sharma R, Harlev A, et al. Effect of varicocele on semen characteristics according to the new 2010 World Health Organization criteria; a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2016, 18:163-170.
- [55] Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility; a meta-analysis[J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 12:630-633.
- [56] Romeo C, Santoro G. Free radicals in adolescent varicocele testis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014:912878.
- [57] Merino G, Carranza-Lira S, Martinez-Chéquer JC, et al. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia[J]. *Arch Androl*, 1997, 38:201-206.
- [58] Luboshitzky R, Kaplan-Zverling M, Shen-Orr Z, et al. Seminal plasma androgen/oestrogen balance in infertile men [J]. *Int J Androl*, 2002, 25:345-351.
- [59] Guo J, Zhao Y, Huang W, et al. Sperm motility inversely correlates with seminal leptin levels in idiopathic asthenozoospermia [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7:3550-3555.
- [60] La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32:2058738418775241.
- [61] de Jong AM, Menkveld R, Lens JW, et al. Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy[J]. *Andrologia*, 2014, 46:112-117.
- [62] Thompson ST. Preventable causes of male infertility [J]. *World J Urol*, 1993, 11:111-119.
- [63] Vine MF. Smoking and male reproduction; a review[J]. *Int J Androl*, 1996, 19:323-337.
- [64] Asare-Anane H, Bannison SB, Ofori EK, et al. Tobacco smoking is associated with decreased semen quality [J]. *Reprod Health*, 2016, 13:90.
- [65] Gaur DS, Talekar M, Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men[J]. *Singapore Med J*, 2007, 48:119-123.
- [66] 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: 635-645.
- [67] Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. Alcohol intake and cigarette smoking; impact of two major lifestyle factors on

- male fertility[J]. *Indian J Pathol Microbiol*,2010,53:35-40.
- [68] Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, et al. Semen quality and alcohol intake; a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Reprod Biomed Online*,2017,34:38-47.
- [69] Sun B, Messerlian C, Sun ZH, et al. Physical activity and sedentary time in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors[J]. *Hum Reprod*,2019,34:2330-2339.
- [70] Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, et al. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia; a case-control study[J]. *Hum Reprod*,2012,27:3328-3336.
- [71] Liu MM, Liu L, Chen L, et al. Sleep deprivation and late bedtime impair sperm health through increasing antisperm antibody production; a prospective study of 981 healthy men [J]. *Med Sci Monit*,2017,23:1842-1848.
- [72] Chen HG, Sun B, Chen YJ, et al. Sleep duration and quality in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors[J]. *Environ Int*,2020,135:105368.
- [73] Du CQ, Yang YY, Chen J, et al. Association between sleep quality and semen parameters and reproductive hormones; a cross-sectional study in Zhejiang, China[J]. *Nat Sci Sleep*,2020,12:11-18.
- [74] McCray NL, Young HA, Irwig MS, et al. The association between race, obesity, and sperm quality among men attending a university physician practice in Washington, DC [J]. *Am J Mens Health*,2020,14:1557988320925985.
- [75] Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, et al. Obesity and male infertility; Mechanisms and management [J]. *Andrologia*,2021,53:e13617.
- [76] Cito G, Cocci A, Micelli E, et al. Vitamin D and male fertility; an updated review[J]. *World J Mens Health*,2020,38:164-177.
- [77] Zhao J, Dong X, Hu X, et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility; A systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2016,6:22386.
- [78] Jurewicz J, Dziewirska E, Radwan M, et al. Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility [J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2018,16:109.
- [79] Krzastek SC, Farhi J, Gray M, et al. Impact of environmental toxin exposure on male fertility potential[J]. *Transl Androl Urol*,2020,9:2797-2813.
- [80] Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2018,16:118.
- [81] Ilacqua A, Izzo G, Emerenziani GP, et al. Lifestyle and fertility; the influence of stress and quality of life on male fertility[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2018,16:115.
- [82] Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility; a review[J]. *Andrology*,2017,5:640-663.
- [83] Martini AC, Molina RI, Tissera AD, et al. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs[J]. *Fertil Steril*,2003,80:221-222.
- [84] Stutz G, Zamudio J, Santillán ME, et al. The effect of alcohol, tobacco, and aspirin consumption on seminal quality among healthy young men[J]. *Arch Environ Health*,2004,59:548-552.
- [85] Banihani SA, Shatnawi RM. Aspirin decreases human sperm motility and vitality, chelates seminal calcium, but insignificantly reduces seminal nitric oxide production [J]. *Andrologia*,2020,52:e13776.
- [86] Hayden RP, Flannigan R, Schlegel PN. The role of lifestyle in male infertility: Diet, physical activity, and body habitus [J]. *Curr Urol Rep*,2018,19:56.
- [87] Nassan FL, Chavarro JE, Tanrikut C. Diet and men's fertility; does diet affect sperm quality? [J]. *Fertil Steril*,2018,110:570-577.
- [88] Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2019,3:CD007411.
- [89] Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, et al. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility; a meta-analysis and systematic review[J/OL]. *Reprod Biomed Online*,2019,39:269-279.
- [90] 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*,2020,323:35-48.
- [91] 商学军, 王玲玲, 莫敦胜, 等. 左卡尼汀治疗特发性少、弱精子症疗效及安全性的系统评价[J]. *中华男科学杂志*,2015,21:65-73.
- [92] 姜辉, 邓春华, 商学军, 等. 左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014版)[J]. *中华男科学杂志*,2015,21:82-85.
- [93] Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N, et al. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Adv Nutr*,2018,9:833-848.
- [94] Ghandehari-Alavijeh R, Tavalaei M, Zohrabi D, et al. Hypoxia pathway has more impact than inflammation pathway on etiology of infertile men with varicocele [J]. *Andrologia*,2019,51:e13189.
- [95] Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview [J]. *Andrologia*,2021,53:e13576.
- [96] 张敏建, 郭军, 陈磊, 等. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. *中国中西医结合杂志*,2015,35:1034-1038.
- [97] 秦国政, 李曰庆, 裴晓华, 等. 《基于脾肾两虚夹瘀论治无症状性弱精子不育症》专家共识[J]. *中华中医药杂志*,2016,31:2235-2238.
- [98] 刘绍明, 张岳阳, 郭军. 无症状性弱精子症的中医研究[J]. *中国性科学*,2018,27:103-105.
- [99] 邱荃, 孙自学. 特发性弱精子不育症益肾通络法探讨[J]. *时珍国医国药*,2020,31:1202-1204.
- [100] 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: 175-185.
- [101] Wang F, Gao QH, Geng Q, et al. Effectiveness and safety evaluation of Qixiong Zhongzi Decoction (芪苈种子汤) in idiopathic asthenozoospermia treatment; A randomized controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26: 146-151.
- [102] Jin ZR, Fang D, Liu BH, et al. Roles of CatSper channels in the pathogenesis of asthenozoospermia and the therapeutic effects of acupuncture-like treatment on asthenozoospermia [J]. *Theranostics*, 2021, 11: 2822-2844.
- [103] Yu Y, Sha SB, Zhang B, et al. Effects and mechanism of action of transcutaneous electrical acupuncture point stimulation in patients with abnormal semen parameters[J]. *Acupunct Med*, 2019, 37: 25-32.
- [104] Nork JJ, Berger JH, Crain DS, et al. Youth varicocele and varicocele treatment; a meta-analysis of semen outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102: 381-387.
- [105] Wang Q, Yu Y, Liu Y, et al. Outcome of varicolectomy on different degrees of total motile sperm count; A systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65: 430-436.
- [106] Birowo P, Rahendra Wijaya J, Atmoko W, et al. The effects of varicolectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters; a meta-analysis[J]. *Basic Clin Androl*, 2020, 30: 15.
- [107] Kim HJ, Seo JT, Kim KJ, et al. Clinical significance of subclinical varicolectomy in male infertility; systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2016, 48: 654-661.
- [108] Thirumavalavan N, Scovell JM, Balasubramanian A, et al. The impact of microsurgical repair of subclinical and clinical varicoceles on total motile sperm count; Is there a difference? [J]. *Urology*, 2018, 120: 109-113.
- [109] Mahaldashtian M, Khalili MA, Nottola SA, et al. Does in vitro application of pentoxifylline have beneficial effects in assisted male reproduction? [J]. *Andrologia*, 2021, 53: e13722.
- [110] Boonsimma K, Ngeamvijawat J, Sukcharoen N, et al. Supplementing post-wash asthenozoospermic human spermatozoa with coenzyme Q10 for 1 hr in vitro improves sperm motility, but not oxidative stress[J]. *Andrologia*, 2020, 52:
- [111] Ghasemi A, Amjadi F, Masoumeh G, et al. The effect of Myo-inositol on sperm parameters and pregnancy rate in oligoasthenospermic men treated with IUI; A randomized clinical trial[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2019, 17: 749-756.
- [112] Governini L, Ponchia R, Artini PG, et al. Respiratory mitochondrial efficiency and DNA oxidation in human sperm after in vitro myo-inositol treatment[J]. *J Clin Med*, 2020, 9: 1638.
- [113] Vazquez-Levin MH, Verón GL. Myo-inositol in health and disease; its impact on semen parameters and male fertility[J]. *Andrology*, 2020, 8: 277-298.
- [114] Dcunha R, Hussein RS, Ananda H, et al. Current insights and latest updates in sperm motility and associated applications in assisted reproduction[J]. *Reprod Sci*, 2020, 7: 1-19.
- [115] Tu C, Wang W, Hu T, et al. Genetic underpinnings of asthenozoospermia [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34: 101472.

[编辑:肖晓辉]