

· 读者 · 作者 · 编者 ·

【编者按】:自 1978 年全球首例试管婴儿在英国诞生以来,我国的生殖医学也已取得长足发展。1988 年我国首例试管婴儿在北京大学附属第三医院成功诞生,标志着我国生殖医学发展达到国际水平;1996 年应用卵细胞质内单精子注射(ICSI)技术获得的我国首例第二代试管婴儿的诞生,仅比全球首例第二代试管婴儿(1992 年诞生于比利时)迟了 4 年;2000 年应用植入前遗传学诊断(PGD)技术获得的我国首例第三代试管婴儿亦顺利诞生。在随后的十多年里,我国生殖医学发展迅猛,辅助生殖技术水平基本与国际同步发展。2016 年我国二孩政策的全面放开,许多医疗机构相继建立生殖中心,我国生殖医学的发展迎来了又一个春天。

生殖医学的快速发展与生殖检验密不可分。随着 WHO《人类精液检查与处理实验室手册》第 5 版的出版,精液分析的标准进一步受到重视,质量控制和质量管理已成为生殖检验的核心。一些新的检测项目不断出现,一些准确性更高的检测方法替代了原有的方法,体外操作处理对精子、卵子和胚胎质量的影响更受重视,生殖检验已成为生殖医学发展的重要推动力。

2020 年 9 月,为顺应生殖医学的快速发展,中国性学会生殖检验分会正式成立,标志着生殖检验已成为医学检验的一个相对独立的分支。《临床检验杂志》“生殖检验”专栏正是在此背景下诞生的。经过不到半年的时间,生殖检验专栏经过征稿、定稿和一遍遍校稿等程序,在严把质量关并力求在生殖检验专业领域起到示范、引领作用的总原则下,来自我国 8 省 13 家医疗机构的学术成果得以在“生殖检验”专栏呈现。本专栏执行主编陆金春博士对生殖检验发展面临的问题与挑战进行了详细阐述,尤其是对生殖检验规范、有序的发展提出了切实可行的措施和方法,并对未来可能给生殖检验检测方法带来变革的新技术进行了展望。湖南省妇幼保健院伍细言等首次对我国 75 家生殖检验实验室的现状进行了调查和分析,为未来进一步规划生殖检验的发展提供了现实依据。精子 DNA 完整性检测在临床上备受重视,但其在男性生育力评估及疗效监测、以及女性复发性流产中的作用究竟如何?是否有一个综合反映男性精子质量的参数,与受精结局或妊娠结局相关呢?这些有趣的话题本专栏将给你有价值的回答。遗传学检测在辅助生殖技术中的应用已成为目前研究的热点,遗传学检测方法的优劣、遗传学检测技术在胚胎优选中的应用以及特定精子异常如畸形精子症的遗传病因如何,本专栏在此呈现的几篇文章基本达到国际水平。miRNA 在反复种植失败中的作用如何?低 AMH 值伴卵巢储备功能下降的患者,其冻胚复苏移植结局如何?这些女性不孕患者常见的生殖问题离不开生殖检验的基础及临床研究,本专栏呈现了相关研究成果。另外,本专栏的 2 篇综述文章,精液高粘稠性的研究进展和精子线粒体功能检验,也为我们提供了不一样的视野。期望该“生殖检验”重点专题的出版对提高相关从业人员的认识有所裨益。

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.04.01

· 述评 ·

生殖检验发展面临的问题与挑战*

陆金春(东南大学附属中大医院生殖医学中心,南京 210037)

摘要:生殖检验是医学检验的一个分支,涉及多专业、多学科,其起源于医学检验,服务于生殖医学。目前,生殖检验发展面临的主要问题和挑战包括:对生殖检验项目和场所设置缺乏了解;生殖检验相关术语及检验项目急需规范;绝大多数生殖检验项目缺乏有效的质控措施;新技术如人工智能(AI)、微流控技术、串联质谱质谱分析、无创基因检测技术等将逐渐应用到生殖检验领域。要使生殖检验专业规范、有序地发展,生殖检验相关术语的正确使用、选择科学和合理的检验项目、以及每个检验项目的规范化检测是必要前提,而有效的质控措施是根本保证。在尚无公认、规范、有效的室间质评机构的情况下,生殖检验实验室建立有效的室内质控措施很有必要。目前的生殖检验质控品主要存在两个问题,一是质控品与实际检测样本差异较大,二是质控品和实际检测样本的检测流程明显不同。因此,建立公认的且能规范、有效地进行生殖检验项目质量控制的生殖检验质控中心迫在眉睫,而新技术如 AI 等可能会给某些生殖检验项目的检测方法带来变革。

关键词:生殖检验;质量控制;规范化

中图分类号:R446

文献标志码:A

生殖检验是医学检验的一个分支,涉及多专业、多学科,其起源于医学检验,服务于生殖医学。

生殖检验的早期检验项目为精液常规分析,在医学检验科常不受重视。随着男科学的发展,男科实验

* 基金项目:南京市创业南京英才计划专项资助。

作者简介:陆金春,1969 年生,男,主任技师,博士,主要从事生殖检验研究与工作,E-mail:406646227@qq.com。

室逐渐兴起,精液检查亦从精液常规分析拓展到精子形态学、免疫学、精子功能、精浆生化、生殖道感染、脱落细胞学、遗传学检查等。然而,生殖是夫妻双方共同承担的责任,女方的相关检验也应纳入到生殖检验领域。因此,生殖检验的主要任务应是:运用物理学、化学、生物学、免疫学等学科知识,对育龄夫妇的血液、精液、阴道分泌物、胚胎培养液等标本进行实验室检查,以获得病原学、病理学、生殖器官及配子(精子和卵子)和胚胎功能状态等资料,结合病史、体格检查和其他各种辅助诊断资料进行综合分析,为男女生育力评估、男女生殖功能相关疾病的诊断及治疗、辅助生殖技术的选择以及配子和胚胎的选择等提供依据,以达到使育龄夫妇正常妊娠的目的。

生殖检验的发展才刚起步,面临的问题很多,甚至有些问题严重阻碍了生殖检验的正常发展。因此,生殖检验的发展面临巨大挑战,具体如下。

1 对生殖检验项目和场所设置缺乏了解

很多人认为,生殖检验就是精液分析,其实不然。精液分析只是生殖检验最基本的项目之一。生殖检验项目几乎涉及医学检验的各个方面,如生化、免疫、微生物、分子遗传等。目前已在临床上开展的生殖检验项目有:(1)精液常规分析。其不是单一检测项目,而是一组通过理学和显微镜检验得到的综合报告,包括精液颜色、气味、体积、pH 值、凝固与液化、黏稠度以及精子浓度与总数、精子活力分级与精子活动率等^[1-3],在精子活动率明显降低时可增加精子存活率检测。(2)精子形态学及精液脱落细胞学检测。二者均需低速离心并洗涤标本、涂片、染色、形态观察及结果分类,故可单独或同时分析。(3)精浆生化指标检测。包括精浆 α 葡萄糖苷酶、果糖、锌、柠檬酸、酸性磷酸酶、 γ 谷氨酰转肽酶、肉碱、尿酸及超氧化物歧化酶等。(4)生殖免疫项目。特指与生殖活动或生殖系统密切相关的自身抗体,如抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体、封闭抗体等。(5)精子功能分析。包括顶体完整率、顶体酶活性、自发和诱发顶体反应率、精子膜完整性、精子 DNA 完整性、精子乳酸脱氢酶 C4 活性、线粒体膜电位(MMP)、精子活性氧(ROS)、膜糖被等。(6)生殖道感染相关检测。包括精液白细胞计数、游离弹性蛋白酶、精液细菌培养、前列腺按摩液检查及细菌培养、阴道分泌物常规、生化及微生态、尿道分泌物细菌培养、各种病原体的抗体

和核酸检测等。(7)生殖激素测定。包括血清睾酮、游离睾酮、雌二醇、孕酮、泌乳素、卵泡刺激素、黄体生成素、抑制素 B、抗苗勒管激素、性激素结合球蛋白等。(8)遗传学检测。包括外周血淋巴细胞染色体核型分析、Y 染色体微缺失检测、特定基因突变检测、基因测序等。(9)其他,如精浆活性氧检测、精子-仓鼠卵穿透试验(SPA)、人卵透明带结合试验等。

对生殖检验项目缺乏了解,缘于生殖检验项目过于分散。目前的生殖检验项目多分散于医疗机构的不同科室,如生殖中心的检验室、男科实验室、检验科、独立实验室等,致使检验过程、结果报告等难以规范,与临床的沟通不到位,结果互认难以执行,检验结果对临床的指导价值大打折扣,甚至导致误诊或漏诊。究其原因,一是体制问题,许多生殖检验项目均设在医疗机构检验科,但这些项目又是检验科里最不受重视的,许多进行精液分析的检验科根本没有取精室,从事精液分析的人员缺乏应有的专业培训,发出的精液分析报告对男科或生殖科医生来说毫无意义;二是利益驱使,随着医疗机构药物和耗材零差价的实施,检验项目成为各个科室获取效益的重要途径之一,不同科室不顾患者利益争夺检验项目的事件时有发生,导致科室之间关系紧张、患者投诉增加,甚至发生医疗纠纷。面对这些问题,应一切以患者利益为中心,不同科室之间应加强沟通。鉴于生殖医学的特殊性,其集妇科、男科、胚胎培养、检验和护理于一体,为育龄夫妇解决生育问题,许多医疗机构将生殖医学中心从其他科室独立出来,目的就是方便患者。同理,生殖检验项目集中在医疗机构生殖医学中心生殖检验室检测是最理想的情形;如果在检验科检测,应成立专门的生殖检验室,加强人员培训和与生殖专科医生沟通,切实为生殖医学中心服务。

2 生殖检验相关术语及检验项目急需规范

要使生殖检验专业规范、有序地发展,生殖检验相关术语的正确使用、选择科学和合理的检验项目以及每个检验项目的规范化检测是必要前提。

在各种文献包括国内生殖医学相关专业期刊中的文献和临床工作中,“无精症”^[4]、“精液密度”^[5]、“精子密度”^[6]、“精子总活力”^[7]、“总活力百分率”^[8]、“精子活率”^[9]、“前向运动精子率”^[5]、“精子前向运动率”^[10]、“向前精子活力”^[11]、“精子正常形态率”^[8]、“正常精子形态率”^[10]、“圆细胞

数”^[12]、“白细胞精子症”^[13]、“弹性硬蛋白酶”^[14]等术语经常见到。“无精症”是指无精子还是无精液?“精液密度”与“精子密度”代表的应是单位体积精液或精子的质量,与“精子浓度”的概念完全不同,可在文献中混为一谈;“精子活力”不是单一指标,而是分级指标,包括前向运动精子百分率、非前向运动精子百分率、不动精子百分率;“精子活率”是指精子活动率还是存活率?“前向运动精子率”、“精子前向运动率”、“向前精子活力”应为“前向运动精子百分率”;“精子正常形态率”和“正常精子形态率”应为“正常形态精子百分率”;精液中的脱落细胞基本为圆形,精液中的圆细胞包括生精细胞(精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞)、淋巴细胞、中性粒细胞、支持细胞、前列腺上皮细胞、精囊腺上皮细胞、尿道上皮细胞、附睾上皮细胞等,而文献和临床工作中常把“圆细胞”看作为“白细胞”,很容易导致误诊;“白细胞精子症”和“弹性硬蛋白酶”应为“白细胞精液症”、“弹性蛋白酶”更合适。除此之外,还有不少生殖检验相关术语包括检测项目名称等亦有待规范。

一些新的生殖检验项目不断引入临床,如精子 ROS、精子顶体反应率、精子 MMP 等,还有一些生殖检验项目虽已在临床应用一段时间,但近临床研究发现^[3,15],这些检测项目的检测原理或分析过程存在严重错误,如精子 DNA 碎片指数(DFI)的流式细胞术测定、精液弹性蛋白酶的 ELISA 检测、尿液前列腺小体外泄蛋白(PSEP)的 ELISA 检测等。因此,当一个新的或临床上提出质疑的生殖检验项目在进入临床常规应用前应进行充分的评估,一是检测原理必须科学,得到公认或有充分的循证医学证据;二是各项性能指标如正确度、精密度、分析范围、分析灵敏度、分析特异性、空白测定、检出限、干扰等,必须经过充分评估并符合要求;三是应根据临床需求选择诊断意义明确、敏感性和特异性高、影响因素少且操作相对简便、费用合理的生殖检验项目,既要防止过度检查,亦要防止检验不足。

生殖检验项目的选择相对于检验科其他检测项目有一个非常显著的特点和难点,即同一个检测项目有多种检测方法,而不同检测方法差异较大、可比性差,又因精液样本的特殊性(量少,精子为活细胞,运输和贮存困难),要对不同检测方法进行多中心、随机对照研究几乎不可能。例如,用于精浆生化指标如果糖、 α 葡萄糖苷酶、柠檬酸等检测的方法有手工、半自动和全自动法,它们的检测原理不

同,精浆成分的干扰亦不同,检测结果亦有差异;用于精子顶体酶检测的方法有精子精氨酸酰胺酶活性测定的手工法和全自动生化仪法、明胶法、固相 N- α -苯甲酰-DL-精氨酸-p-硝酰基苯胺(BAPNA)法,它们的检测原理、结果表示方法及参考区间均有显著差异;用于精子 DFI 检测的方法有精子染色质结构分析法(SCSA)、精子染色质扩散法(SCD)、脱氧核糖核酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)、彗星试验,它们的检测原理不同,检测流程和所用仪器设备相差较大,可参考区间却未见比较分析;精液白细胞的染色方法有瑞吉染色法、过氧化物酶染色法、CD45 单克隆抗体法等,它们检测的目标细胞并不完全一致,反映的临床意义亦有所不同。又如精子核成熟度的检测,有精子核 DNA 荧光染色法、精子核染色质抗解聚试验、精子核蛋白组型转换试验,三者反映的结果有何关联?等等。对此,我们应该做的可能是:在检测同一指标的不同检测方法中,尽可能摒弃影响因素较多、临床操作繁琐、难以质控的方法,再将选定的当前最为科学、易操作和质控的方法进行规范并通过培训、帮扶等手段推广至全国各级医疗机构,同时尽可能开展室间质评,以达到结果互认的目的^[16];如果不同检测方法的目标对象被进一步细分,应重新确定具体目标的临床意义及参考区间。一旦某个检测项目的方法被确定后,应对样本留取与贮存、试剂准备、具体检测过程、结果报告及质控等检测全程进行规范,并结合实验室实际情况书写标准操作程序(SOP)文件,且临床日常工作中严格按此文件操作。

3 绝大多数生殖检验项目缺乏有效的质控措施

在现有的生殖检验项目中,除了大多数生殖激素项目可参加省级或国家级临床检验中心质量评价活动外,其他生殖检验项目中的一些虽有少数医疗机构或厂家在牵头实施,但像临床检验中心规范实施的质量评价项目极少。尽管生殖激素项目有相对规范的质控措施,但在实际临床工作中,这样的质控措施并不适合生殖医学科的患者,因为进行辅助生殖技术的女性,促排卵药物的使用可使雌二醇升高几十倍甚至数百倍,女性一旦妊娠,血清孕酮和人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平快速增加,尤其是 HCG 可增加上千倍甚至更高,这些指标对判断女性卵泡的发育、妊娠结局很关键。对于未促排、未妊娠的育龄女性,这些激素的质控措施可保

证检测结果的准确性,但对于促排、已妊娠的女性,这些激素水平已远远超过它们的检测范围,样本面临着稀释的问题,甚至要进行多次稀释,从而导致检测结果与临床不符、检测成本大幅上升、实验室人员工作量剧增、生殖科医生对生殖激素检测结果缺乏信任、临床矛盾出现。如何解决这种困境?使用金标准的质谱法,或带有自动预稀释功能的化学发光检测系统,可能是未来发展方向;检验人员与临床医生的及时沟通十分关键,促排第几天?胚胎种植多久?一个简单的标识可以提醒检验人员合适的稀释比例,生殖检验室置于生殖医学科或在检验科成立专门的生殖检验室,将会有利于及时沟通。

尽管目前一些机构或厂家开展了部分生殖检验项目室间质评工作^[17-19],但仍存在诸多问题:一是质控品与实际检测样本差异较大,如精子形态学分析的质控经历样本的洗涤、涂片、染色及观察,而目前的精子形态学质控品多为已染色玻片或者是染色的精子照片,失去了对精子洗涤、涂片和染色的控制,且观察照片和观察显微镜下的精子是完全不同的概念,精子大小不同且显微镜的微调对结果观察影响很大。二是质控品和实际检测样本的检测流程明显不同,如精子活力质控使用的录像带法,其无法适用于现已常规使用的计算机辅助精液分析系统(CASA),只能以人工分析代替 CASA 分析,且其无法反映精液样本混匀、计数池充池及充池后等待时间对检测结果的影响;又如精子浓度的质控,要求根据 WHO 手册使用血细胞计数板进行检测,而实际工作中基本使用 CASA 分析精子浓度。三是绝大多数检测项目仍缺乏有效的质控措施,如阴道分泌物检测、精子 DFI 分析、生殖免疫项目、大多数精浆生化指标、精液白细胞测定、遗传学检测等。

针对上述问题,我们可以分两个阶段推进质控工作:首先建立有效的室内质控措施,一是加强操作技能培训,建立标准化的操作流程,尤其是带有主观性的分析项目如精子形态学分析,应加强精子形态评估标准的统一;二是相对稳定的检测项目如精浆果糖、锌等,取一定量精浆样本分装后冷冻保存,每次常规检测精浆样本时取出一支作为室内质控品同批检测;三是暂无有效室内质控品的计数项目如精子存活率检测、精液白细胞计数等,可重复计数 2 次,2 次计数的结果差异应在 95% 可信区间内;四是暂无有效室内质控品的仪器检测项目如阴

道分泌物的全自动检测、封闭抗体的流式细胞仪检测等,应定期进行空白测定,流式细胞仪还应用荧光微球进行仪器质控;五是尽可能将阳性样本收集后冷冻保存,如抗精子抗体等检测项目,可分装后作为室内质控品。其次是建立生殖检验质控中心并逐步完善。先以比较成熟和容易开展的项目进行室间质评,如精子浓度、精浆生化等,待室间质评体系初步建立后,成熟一个室间质评项目就开展一个,最后形成相对完善的室间质评体系。生殖检验质控中心应相对独立,所选质控品应能覆盖检验全流程,能真正达到监测检测体系的目的,而不应以质控名义推销产品,以校准品替代质控品,甚至把试剂质控当作质控品宣传,扰乱生殖检验市场。

4 新技术在生殖检验中的应用

最近几年逐渐兴起的一些新技术,如人工智能(AI)、微流控技术、串联质谱质谱分析、无创基因检测技术等将会逐渐应用到生殖检验领域,并可能对某些生殖检验项目的检测方法带来革命性的变革。

自 2017 年之后,人工智能在生殖医学中的应用呈现快速增长趋势^[20],几乎涉及生殖医学的各个方面,包括对精子形态学和精子活动率的分析、根据不染色精子三维结构及内容物的多个特征预言精子质量、评估卵母细胞或胚胎的质量预言囊胚形成率和活产率、建立最佳的促排卵方案等。基于精子影像识别的人工智能和云计算技术,已经开发出家用精子活动率检测系统,并适用于不同类型的手机^[21];基于精子染色图片的深度学习和大数据,已建立对不同精子形态的分类检测系统^[22]。人工智能在生殖检验领域的深入应用,必将革新目前的 CASA。值得注意的是,人工智能并非万能,在准备建立基于人工智能的精子检测系统之前,建模非常关键,建模所用数据必须真实、可靠,必须是基于标准化、规范化基础之上获得的无可挑剔的数据,否则所建模型将会直接影响未来分析结果的准确性。

精子和卵子的制备、体外处理、优选、分析和冷冻等,亦是未来生殖检验发展的方向之一,而微流控技术因其使用样本和试剂量少、分析快速、体积小便于携带、操作简便、高度集成性、高通量、易于标准化和自动化以及微管道的灵活设计可以更好地模拟生理环境等,在生殖医学领域备受欢迎^[23-24]。微流控技术可用于单精子功能分析,精浆组分的检测,精子活力、趋化性及趋温性筛选,卵母细胞的筛选与体外成熟,卵丘细胞及透明带的去

除,早期胚胎培养,生殖器官如睾丸组织、子宫和卵巢微环境以及胎盘组织的仿生学研究,精子筛选、卵母细胞定位、受精、胚胎培养在微流控芯片上的整合,以及生殖细胞的冷冻保存等^[25]。使用微流控技术时,材料的选择很重要,必须对配子和胚胎无毒、安全。充分利用微流控芯片的集成优势,建立微量全分析系统和体外精卵筛选-受精-胚胎培养整合系统可能是未来微流控技术在生殖医学领域的重要研究方向。

随着遗传学检测技术(尤其是测序技术)的发展,许多不明原因的不孕不育得以诊断。常见的不育相关的遗传学检测有染色体核型分析、Y 染色体微缺失的检测、特定基因或一组基因的突变检测、基因多态性分析、非整倍体检测、基因测序等,尤以非侵入性植入前遗传学检测(NIPT)备受关注。遗传学检测给大量患者带来益处的同时,也面临新的挑战。不同的基因检测技术均有其优势和不足,故给遗传学检测报告的准确解读带来困难,如何避免错误解读、过度解读,是我们生殖检验人未来的必修课之一;许多遗传学检测的样本来自医疗机构,检测场所在公司或独立实验室,如何避免样本运输、保存带来的影响,保证检测过程在控,是未来研究课题之一;植入前遗传学检测(PGT)对胚胎有创、活检技术要求高、花费较大、嵌合体可能带来误诊或漏诊且面临伦理问题,给 NIPT 提供了市场,NIPT 可避免损伤胚胎、无需特殊活检技术、花费少、有适宜遗传学分析的 DNA 模板等优势,但其 DNA 量少、质量差、易受精子或母体 DNA 污染等问题同样会带来误诊或漏诊,NIPT 和 PGT 结果之间的一致性报道差异较大,且两者均缺乏广泛认可的最佳标准操作程序^[26,27]。可以说,遗传学检测的未来应以规范和质控为主。

质谱技术因其高灵敏度、高特异性、能够多组分同时分析等特点,适用于复杂生物基质中生物标志物的定量分析,可用于精浆组分、卵泡液及胚胎培养液中微量组分、代谢组分等的分析^[28-29]。但由于质谱仪价格昂贵、自动化程度相对较低、对技术人员依赖性较大、所需标准物质和耗材主要依赖于进口、方法标准化难以实施,质谱技术在生殖检验中普及尚待时日。但随着技术的不断革新和发展、更多临床检验专业人员的重视和参与,质谱技术有望像免疫学方法和化学发光技术一样,成为生殖检验的重要检测平台之一。

总之,生殖检验作为医学检验的一部分,既有

医学检验的共性特点——检验操作的自动化、检验方法的标准化、检验技术的现代化、检验试剂的商品化、计量单位的国际化、质量管理的全程化、生物安全的严格化、检验人员的合格化^[30],亦有生殖检验的特殊性——研究对象为活细胞,更多的是细胞功能的检测。生殖检验的特殊性决定了质控措施实施的艰巨性,但只要 we 积极开动脑筋,脚踏实地地做好每一步,密切关注可能应用到生殖检验领域的新技术,生殖检验的发展一定会越来越好。

5 参考文献

- [1] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [M]. 5th Ed. Geneva: World Health Organization, 2010: 7-107.
- [2] 陆金春. 生殖医学实验室诊断[M]. 南京: 东南大学出版社, 2020.
- [3] 陆金春. 临床实验室应重视精液检验的规范化[J]. 检验医学, 2020, 35(11): 1090-1093.
- [4] 黄霁, 陈美佳, 吕福通, 等. 广西地区男性不育症患者遗传学病因及性激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(2): 192-194.
- [5] 翟新宇, 葛曼垚, 赵建华. 腹腔镜下保留睾丸动脉精索静脉高位结扎术联合麒麟丸治疗精索静脉曲张不育的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 110-112.
- [6] 赵德威, 王大亚, 倪立董, 等. 超声弹性检查对精索静脉曲张患者睾丸生精功能的评价价值[J]. 中国性科学, 2020, 29(5): 16-18.
- [7] 何宗勇, 郭海春, 刘金皓, 等. 不孕不育家庭男方精液质量调查分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(2): 148-150.
- [8] 杨静薇, 黄学锋, 王增军, 等. CSRM 数据报告: 2008—2018 年中国健康男性精液质量变化分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(1): 1-6.
- [9] 杨念钦, 谢冲, 王军凯, 等. 多中心研究评价麒麟丸联合手术治疗精索静脉曲张伴不育症的疗效[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(6): 547-552.
- [10] 郑旭, 耿强, 顾丽丽, 等. 健脾益肾法治疗男性 Y 染色体多态性变异患者少弱精子症的临床疗效[J]. 江苏医药, 2020, 46(3): 277-280.
- [11] 孙园园, 李森, 陈南侨, 等. 精子 DNA 碎片指数对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(5): 718-721.
- [12] 贾红军, 温子娜, 卢奋坚, 等. 同一年龄段男性禁欲时间对精液质量的影响[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(11): 1146-1148.
- [13] 张帅, 周明连, 潘林清. 抗生素及抗氧化剂治疗白细胞精子症的系统性回顾[J]. 中国性科学, 2019, 28(1): 24-29.
- [14] 孙一鑫, 王丽, 史新宇, 等. 体脂率对继发不育男性精液质量及体外受精结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(1): 50-55.
- [15] 陆金春. 应规范男科实验室的检测项目[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(46): 3789-3791.

- [16] 吴镒, 刘蕾, 陈修亮, 等. 检验结果互认的思考: 可能出现的误区以及改善措施[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(11): 872-873.
- [17] 周芳, 王晓尉, 傅龙龙, 等. 四省一个直辖市精液分析外部质量控制网络建立的初步研究[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(12): 1494-1501.
- [18] 卢文红, 梁小微, 陈振文, 等. 精液分析的外部质量控制研究[J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(6): 490-494.
- [19] 王奇玲, 唐运革, 邓顺美, 等. 精液分析区域性外部质量控制研究[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(12): 888-892.
- [20] Curchoe CL, Bormann CL. Artificial intelligence and machine learning for human reproduction and embryology presented at ASRM and ESHRE 2018[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(4): 591-600.
- [21] Tsai VF, Zhuang B, Pong YH, *et al.* Web- and artificial intelligence-based image recognition for sperm motility analysis: verification study[J]. JMIR Med Inform, 2020, 8(11): e20031.
- [22] Riordon J, McCallum C, Sinton D. Deep learning for the classification of human sperm [J]. Comput Biol Med, 2019, 111: 103342.
- [23] Marzano G, Chiriaco MS, Primiceri E, *et al.* Sperm selection in assisted reproduction: a review of established methods and cutting-edge possibilities[J]. Biotechnol Adv, 2020, 40: 107498.
- [24] Vaughan DA, Sakkas D. Sperm selection methods in the 21st century[J]. Biol Reprod, 2019, 101(6): 1076-1082.
- [25] 石杨, 邵小光. 微流控芯片技术在生殖研究中的进展[J]. 色谱, 2019, 37(9): 925-931.
- [26] Leaver M, Wells D. Non-invasive preimplantation genetic testing (niPGT): the next revolution in reproductive genetics? [J]. Hum Reprod Update, 2020, 26(1): 16-42.
- [27] Brouillet S, Martinez G, Coutton C, *et al.* Is cell-free DNA in spent embryo culture medium an alternative to embryo biopsy for preimplantation genetic testing? A systematic review [J]. Reprod Biomed Online, 2020, 40(6): 779-796.
- [28] 赵蓓蓓, 余旭辉, 刘伟霞, 等. 质谱技术在医学检验中的应用[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2018, 6(1): 5-9.
- [29] 曹祺, 靳宝军, 程洁, 等. 高效液相色谱-串联质谱多反应监测鉴定人精浆脂质成分[J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(3): 23-30.
- [30] 刘成玉, 罗春丽. 临床检验基础[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

(收稿日期:2021-01-26)

(本文编辑:王海燕)