

## ·规范与标准·

# 反复妊娠丢失的男性因素评估与管理中国专家共识

中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组反复妊娠丢失的男性因素评估与管理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；康跃凡，Email:fjkyf@163.com，电话：+86-591-87556044；唐运革，Email:tyg813@126.com，电话：+86-20-87696536

**【摘要】** 反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)是一种临床常见的生育问题,其病因较为复杂,是一个涉及多种因素的疾病。近年来随着研究的不断深入,越来越多的证据证明男性因素在其发生过程中同样发挥着不容忽视的作用。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,从染色体异常、精液参数、精子非整倍性以及一些基因的多态性和精子的表观遗传等方面进行评估和临床管理进行了深入地探讨。推荐针对RPL夫妇中的男性也进行染色体核型分析,并合理选择胚胎植入前遗传学检测等;建议进行精子DNA碎片率检测,并依据病因进行适当的干预;建议可以考虑进行精子的单倍体检测等进一步探索RPL中男性因素等。本共识可为从事生殖医学、男科学的专业医务人员提供建议。

**【关键词】** 反复妊娠丢失；男性因素；评估；临床管理；专家共识

**基金项目：**国家重点研发计划(2018YFC1004601);国家科技支撑计划(2012BAI32B03);湖北省重点研发计划(2022BCA042)

**指南注册：**国际实践指南注册与透明化平台,IPGRP-2022CN334

## Chinese expert consensus on the assessment and management of male factors in recurrent pregnancy loss

*Chinese Expert Consensus Compilation Group for Assessment and Management of Male Factors in Recurrent Pregnancy Loss, Reproductive Andrology Group, Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association*

*Corresponding authors: Xiong Chengliang, Email: clxiong951@sina.com, Tel: +86-27-82742288; Kang Yuefan, Email: fjkyf@163.com, Tel: +86-591-87556044; Tang Yunge, Email: tyg813@126.com, Tel: +86-20-87696536*

**【Abstract】** Recurrent pregnancy loss (RPL) is one of the common clinical fertility problems, which is a complex disease involving many factors with diverse causes. With the deepening of research in recent years, increasing evidence has also established that male factors also play a crucial role in RPL. Therefore, the Reproductive Andrology Group of the Professional Committee of Reproductive Medicine of the Chinese Medical Doctor Association organized experts in the field of reproductive andrology to conduct in-depth discussion on the assessment and clinical management of male factors, including chromosomal abnormalities, semen parameters, sperm aneuploidy, polymorphisms of some genes and epigenetic inheritance of sperm, etc. It is recommended to perform karyotype analysis for male of RPL couples, and to choose preimplantation

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn101441-20220813-00344

收稿日期 2022-08-15 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反复妊娠丢失的男性因素评估与管理中国专家共识编写组. 反复妊娠丢失的男性因素评估与管理中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(3): 219-225. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220813-00344.



genetic testing reasonably. Sperm DNA fragmentation test is recommended, and appropriate interventions based on causes are recommended. It is recommended to consider sperm haploid testing, etc. to further explore the male factor of RPL. This consensus can provide recommendations for health providers engaged in reproductive medicine and andrology.

**[ Key words ]** Recurrent pregnancy loss; Male factors; Assessment; Clinical management; Expert consensus

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2018YFC1004601); National Science and Technology Support Program (2012BAI32B03); Key Research and Development Program of Hubei Province (2022BCA042)

**Guideline registration:** Practice guideline REgistration for transPAREncy, IPGRP-2022CN334

反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)是指2次或2次以上的连续或者非连续的流产,其发生率尚不确切,有研究表明1%~2%的夫妇会发生RPL<sup>[1-2]</sup>。曾一度认为男性在生育中的作用仅仅维持到受精卵形成,受精卵形成后都是由母体因素主导的,对于RPL的评估和管理也一直更侧重于女性因素。然而近年来随着对RPL中男性因素的认识不断提升,已有越来越多的证据揭示出男性因素在胚胎发育过程中发挥了关键作用,甚至一些以前认为的不明原因RPL也最终归结于男性因素<sup>[3-4]</sup>。而不可否认的是临床医务工作者对于RPL中男性因素的认知程度参差不齐,临床评估和管理方案欠规范,RPL中男性因素诊治依然是临床生殖医学难点之一。

尽管国内外都已经出版过RPL的共识或指南,然而男性因素都很少被提及,更没有专门针对RPL中男性因素诊疗的共识或指南。因此,为了进一步提高我国生殖和男科相关专业医务工作者对于RPL中男性因素的认知水平,进一步规范相关诊疗工作,中国医师协会生殖医学专业委员会男科学组织编写了本共识,旨在为相关专业从业人员提供科学的指导。

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

父本的基因组在受精和胚胎发育过程中发挥着至关重要的作用。在受精卵的首次有丝分裂过程中,需要由精子提供近端中心粒,中心粒的缺陷将导致胚胎发育停滞在单细胞阶段<sup>[5]</sup>,其介导的第一次减数分裂开始以后,母本基因组的转录产物才开始发挥对卵裂球的调控作用<sup>[6]</sup>。在受精后,精子

的鱼精蛋白很快被组蛋白替代,同时将携带的DNA信息传递到胚胎基因组,而精子中与胚胎发育相关的基因位点富集了大量的表观遗传学修饰,也提示父本的基因组在早期胚胎发育中的重要作用<sup>[7-8]</sup>。此外,尽管父本基因组对于卵母细胞的活化不是必需的,钙离子载体能够激活人类卵母细胞开始细胞分裂,但是这些人类单性生殖细胞都无法发育到超过8-细胞阶段,这也从另一个角度证实了精子对于胚胎发育的重要性<sup>[9]</sup>。

## 二、RPL中的男性因素评估与管理

### 1. 男性染色体异常与RPL

推荐意见1:所有RPL夫妇中的男性也需要常规进行体细胞染色体核型分析(1A)

推荐意见2:RPL夫妇中男性染色体异常的评估建议首选染色体G显带核型检查(2B)

推荐意见3:男性染色体结构异常的RPL夫妇可考虑胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)治疗(2C)

(1)染色体异常导致RPL的机制:胚胎染色体异常是RPL的常见原因,其中包括常染色三体、常染色体单体以及三倍体等<sup>[4,10]</sup>。这种胚胎染色体的非整倍体异常主要是由于生殖细胞减数分裂中的随机或者非随机错误,从而导致染色体不分离而出现非整倍体。随机错误与父本或母本的染色体异常无关,在临床中更为常见,而父本和母本的染色体异常都会导致非随机错误的发生;因此,男性和女性的染色体异常都被认为是RPL的明确病因之一,建议所有RPL夫妇都需要常规进行体细胞染色体核型分析<sup>[1,4,11-12]</sup>。

(2)RPL中染色体异常的分类:染色体异常一般包括染色体结构异常和染色体数目异常。一项纳入19 000对RPL夫妇的大规模调查研究显示844对夫妇携带染色体的异常;在染色体异常的分布中,83.8%携带染色体结构异常,16.2%携带染色体数目



异常,其中男性占比 46.2%,女性占比 53.8%<sup>[13]</sup>。

①染色体结构异常:染色体结构异常包括染色体缺失、重复、易位、倒位、环形染色体、等臂染色体、染色体插入等大片段结构改变。一般人群中染色体结构异常的发生率大约为 0.2%,而在 RPL 夫妇中,高达 2%~4% 的夫妇携带染色体结构异常,且这种染色体结构异常的发生率女性显著高于男性。其中最常见的异常核型是染色体相互易位(占 24%~50%)、罗伯逊易位(占 17%~24%)等。这些染色体结构异常的类型和位置对于 RPL 患者正常分娩的评估是至关重要的<sup>[4,12]</sup>。Y 染色体微缺失作为一种特殊类型的染色体结构异常,其与 RPL 的关系存在一定争议。一项 meta 分析评估了 9 项 Y 染色体微缺失与 RPL 的相关性,2 项结果认为相关,而 7 项结果认为不相关<sup>[14]</sup>。

②染色体数目异常:对于染色体数目异常的男性来说,常见的染色体核型包括 47,XYY(超雄综合征)、47,XXY(克氏综合征)以及 47,XY,+21(唐氏综合征)。47,XYY 男性患者表型一般正常,可以正常生育,仅有少量证据认为其子代流产风险会增加;而 47,XXY 及 47,XY,+21 男性一般都是不育或者生育力低下,尚缺乏足够的证据阐述其子代流产风险<sup>[15-16]</sup>。此外,对于染色体嵌合,如 45,X/46,XY 等,一般都无法正常生育,尚无研究阐述其子代流产风险。

### (3)RPL 夫妇中男性染色体异常的检测方法与评价

①染色体核型检查:染色体 G 显带核型检查可以检测出大多染色体结构异常和数目异常,特别是对于染色体易位和倒位检查有着独特的优势,推荐选择染色体 G 显带核型检查作为 RPL 夫妇首选的遗传学检查<sup>[17]</sup>。

②染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)检查:常规的体细胞染色体核型分析会受到变异结构大小的限制,一般无法检测到 5 Mb 以下的结构变化。一些其他的细胞遗传学技术,例如 CMA,包括比较基因组杂交技术(comparative genomic hybridization, CGH)和单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP-array)技术等,能够检测到 500 bp 甚至以下的染色体微缺失或者微重复。有研究表明这些细胞遗传学技术可能能够检出更高的染色体异常发生率,明确部分“不明原因 RPL”的致病原因,但尚缺乏足够的循证医学证据支持<sup>[18]</sup>。值得注意的

是,CMA 不可以用来代替常规的体细胞染色体核型分析作为首选的遗传学检查方法,因为这种技术目前尚不能很好地检测出染色体的平衡易位,如染色体的易位或者倒位等<sup>[4,19]</sup>。

③二代测序技术(next generation sequencing, NGS)及衍生技术:拷贝数变异测序(copy number variations sequencing, CNV-seq)技术也适用于 RPL 夫妇中男性染色体数目和结构的检测,但是依然无法显示平衡易位和倒位等结构重排;而高深度全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)可能比 CMA 检出更多的染色体变异,包括染色体结构重排等<sup>[20-21]</sup>。

### (4)男性染色体异常相关 RPL 的临床管理

①PGT:男性染色体异常作为 PGT 的指征之一,已被应用于 RPL 的临床管理<sup>[4,22-23]</sup>。部分研究也已经证实了 PGT 可以筛查及防止非整倍体胚胎的植入,从而提高活产率;但也有一些前瞻性研究并未显示应用 PGT 与自然妊娠之间活产率结局的差异<sup>[4,24]</sup>。有系统综述认为即使是携带染色体结构异常的 RPL 夫妇中,自然受孕和 PGT 之间的活产率和流产率也是类似的<sup>[25]</sup>,但尚缺乏随机对照试验的证实。目前,没有足够的数据推荐 PGT 应用于男性染色体异常的 RPL 夫妇。考虑到 PGT 的相关风险和成本,必须详细告知患者期待治疗与 PGT 的相关利弊,同时排除其他可能造成 RPL 的危险因素<sup>[1,4]</sup>。

②期待治疗:染色体异常的男性,其配偶仍然有机会通过自然妊娠生育正常或者携带同样染色体异常的子代,现有的证据认为可能与 PGT 具有类似的活产率,但应详细告知患者夫妇再次发生流产的风险<sup>[4,26]</sup>。

③供精治疗:男性染色体异常作为供精治疗的适应证之一,可以有效降低这类 RPL 夫妇再次发生妊娠丢失的风险。但应告知这类夫妇依然有生育自己生物学子代的可能性。

## 2. 精液参数与 RPL

**推荐意见 4:**男性的精液常规和形态学参数与 RPL 无明确相关性(1B)

**推荐意见 5:**男性的精子 DNA 损伤与 RPL 具有相关性(1B)

**推荐意见 6:**改善精子 DNA 损伤可改善 RPL 夫妇妊娠结局(2B)

**(1)与 RPL 相关的精液参数:**目前尚没有足够的证据证实标准的精液分析以及精子形态学分析结果与 RPL 的相关性。尽管有研究认为 RPL 夫妇



中男性的精子活动力和正常形态率较正常生育男性低,但同时很多研究也认为 RPL 夫妇中的男性和正常生育男性精液常规参数和形态学没有差异<sup>[12,27-29]</sup>。相对充实的证据支持精子 DNA 损伤与 RPL 具有一定的相关性。一项纳入 579 对 RPL 夫妇的荟萃分析显示,RPL 组男性的精子 DNA 碎片率(DNA fragmentation index, DFI)显著高于对照组男性<sup>[30]</sup>。其作用机制可能是 DNA 损伤的精子与卵子受精后产生的胚胎基因组的损伤程度也会增加,可能造成不同阶段胚胎发育过程中的 DNA 转录和翻译错误,导致胚胎发育的停滞<sup>[3,31-32]</sup>。

(2) 影响精子 DFI 的因素:很多因素被认为与精子 DNA 损伤有关,如年龄、性激素异常、精索静脉曲张、慢性感染以及不良的生活方式等<sup>[32-34]</sup>。多项研究证实了高龄是精子 DNA 损伤的独立危险因素,而大于 35 岁的男性精子 DFI 显著高于 35 岁以下男性<sup>[35-36]</sup>。一项中国人群的研究同样观察到性激素水平与精子 DFI 的相关性:精子 DFI 与血清黄体生成素水平、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平以及精浆中 FSH 水平、雌二醇水平呈正相关,而与血清及精浆中的睾酮水平无关<sup>[37]</sup>。除此以外,精索静脉曲张也被多项研究证实与精子 DFI 升高有关,可能与精索静脉曲张患者睾丸内较高的氧化应激水平关联<sup>[38]</sup>。而慢性感染、不良的生活方式,如抽烟等,也可能通过增加了机体的氧化应激水平造成了精子 DNA 损伤<sup>[32-33]</sup>。

(3) 精子 DFI 的检测:《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第 6 版)》<sup>[39]</sup> 中重点介绍了 4 种不同的 DFI 检测方法,包括直接评估精子 DNA 中是否存在单链和/或双链断裂的 TUNEL 法、单细胞凝胶电泳法(或称为“彗星实验”)及检测精子染色质对酸处理的敏感性的吖啶橙流式细胞术(acridine orange flow cytometry, AOFCM)和精子染色质分散(sperm chromatin dispersion, SCD)试验。至于 RPL 中男性精子 DNA 损伤的程度,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%<sup>[32,40-41]</sup>。

#### (4) RPL 相关的精子 DNA 损伤的临床管理

① 改变生活方式:改变生活方式是提高精子质量、改善精子 DNA 损伤的一项简单易行的方法。精子 DNA 损伤的男性应戒烟戒酒,进行锻炼并控制体质量,避免高温环境,如桑拿、高温等<sup>[42-43]</sup>。

② 药物治疗:男性生殖系统感染是精子 DNA 损伤的重要原因之一,炎症反应可能通过活性氧的

增加导致精子 DNA 损伤,因此对于合并有生殖系统感染同时伴有精子 DNA 损伤患者建议适当的抗感染治疗;氧化应激反应被认为是精子 DNA 损伤的重要因素之一,抗氧化治疗,如维生素 E、维生素 C、辅酶 Q10、n-乙酰半胱氨酸、锌、硒和左旋肉碱等都被认为可以有效降低精子 DFI;也有研究证明 FSH 治疗可以有效改善精子 DNA 损伤<sup>[42-43]</sup>。

③ 手术治疗:精索静脉曲张作为精子 DNA 损伤的主要原因之一,很多研究已经证实精索静脉结扎术可以降低精子 DFI,多项荟萃分析显示显微镜下精索静脉结扎术在改善精子质量方面更具优势<sup>[42-45]</sup>。

④ 辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)治疗:有证据表明睾丸内精子的 DNA 损伤程度低于精液中的精子,然而尚缺乏足够的证据证实使用睾丸内精子进行卵胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)助孕可以改善 RPL 夫妇的妊娠结局<sup>[46]</sup>。

#### 3. 精子的非整倍性与 RPL

推荐意见 7:精子的非整倍性与 RPL 具有一定的相关性(1C)

推荐意见 8:染色体非整倍体检测(PGT for aneuploidies, PGT-A)可考虑用于伴有精子非整倍体比率升高的 RPL 夫妇的临床干预(2D)

(1) 精子的非整倍性与 RPL 的相关性:精子非整倍性指的是正常单倍体精子染色体的数目增加或者减少。一项较大规模的回顾性研究比较了 140 例 RPL 夫妇中的男性与 140 例对照组男性的精子非整倍体数据,显示 RPL 组男性精子的二体型比率显著增加,包括性染色体以及 13 号、18 号和 21 号染色体。这项研究同时表明精子非整倍性和精子 DFI 没有相关性<sup>[47]</sup>。一项前瞻性研究也证实:RPL 组和正常组之间精子 DFI 无显著差异,但 RPL 组的精子非整倍性显著增加,尤其是 18 号染色体<sup>[48]</sup>。

(2) 精子非整倍性的检测:精子的非整倍性一般利用荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)技术进行检测,可用于评估 13、18、21、X 和 Y 染色体。精子的 FISH 结果异常一般可分为两大类:第一,检测的所有染色体中非整倍性整体增加,而这种多条染色体的非整倍性增加可能提示有减数分裂的异常;第二,单个染色体的非整倍体比率增加。然而,尚无统一的精子非整倍性标准用于评估再发生流产和活产的概率<sup>[49-50]</sup>。

(3) 精子非整倍性升高的临床管理:目前精子



非整倍性高的危险因素未明,也缺乏有效的干预措施。尽管 FISH 技术可以帮助量化精子的非整倍性,但其无法筛选整倍体的存活精子用于 ART 治疗。经过遗传咨询以后,伴有男性精子非整倍性高的 RPL 夫妇可以考虑选择 PGT-A 筛选整倍体胚胎,但缺乏足够的证据支持其有效性。对于选择自然妊娠的这类患者,建议进行更加严格的产前检查以确保胎儿的整倍体性<sup>[36]</sup>。

**4. RPL 的其他男性相关因素:**尽管近年来,关于 RPL 中男性因素的理解和认知取得了巨大的突破,但对于很多 RPL 夫妇来说,能够明确的男性因素的比率依然很低。一些新的 RPL 相关男性因素也正在不断探索当中,如亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因的多态性,ANXA5 基因 M2 单倍型,USP26 基因突变,以及精子的表观遗传学改变(包括精子 DNA 甲基化的改变以及精子组蛋白修饰等)也有报道与 RPL 有关<sup>[3-4,51-56]</sup>。但这些研究依然处于初步阶段,尚需进一步的研究证实其在 RPL 中的作用。

### 三、患教要点

RPL 中男性因素也发挥着重要作用,因此,一旦发生 RPL,在女性进行相关评估和干预的同时,同样建议男性进行系统的评估及相应的干预。在制定 RPL 夫妇后期生育策略时,需要系统考虑双方的因素以及患者夫妇自身意愿,选择期待自然妊娠或者 PGT 治疗。尽管缺乏足够的证据支持,但目前认为积极健康的生活方式有助于改善精子 DNA 损伤,降低再次妊娠丢失的风险。

**执笔专家:** 尹太郎(武汉大学人民医院)、汤冬冬(安徽医科大学第一附属医院)、贺小进(安徽医科大学第一附属医院)  
**共识编写组成员(以姓氏汉语拼音排序):** 安庚(广州医科大学附属第三医院)、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)、郭海彬(河南省人民医院)、贺小进(安徽医科大学第一附属医院)、黄勋彬(华中科技大学同济医学院)、江小华(中国科学技术大学附属第一医院)、康跃凡(福建省妇幼保健院)、李达(中国医科大学附属盛京医院)、李朋(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、刘贵华(中山大学附属第六医院)、卢少明(山东大学生殖医院)、潘峰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、商学军(南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院)、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)、吴琰婷(复旦大学附属妇产科医院)、熊承良(武汉华科生殖专科医院)、严杰(北京大学第三医院)、杨险峰(郑州大学第三附属医院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、张欣宗(广东省生殖医院)、张艳(武汉大学人民医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 赤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** 尹太郎、汤冬冬、贺小进负责具体撰写修改;熊承良、康跃凡、唐运革负责共识的指导与审校;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] ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2020, 113(3): 533-535. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025.
- [3] Ibrahim Y, Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss[J]. Transl Androl Urol, 2018, 7 Suppl 3: S317-S327. DOI: 10.21037/tau.2018.05.14.
- [4] Carp HJ. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies, and treatment (3rd)[M]. England: CRC Press, part of Taylor & Francis Group, 2020.
- [5] van Blerkom J. Sperm centrosome dysfunction: a possible new class of male factor infertility in the human[J]. Mol Hum Reprod, 1996, 2(5): 349-354. DOI: 10.1093/molehr/2.5.349.
- [6] Braude P, Bolton V, Moore S. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development[J]. Nature, 1988, 332(6163): 459-461. DOI: 10.1038/332459a0.
- [7] Hammoud SS, Nix DA, Zhang H, et al. Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development[J]. Nature, 2009, 460(7254): 473-478. DOI: 10.1038/nature08162.
- [8] Ward WS. Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development[J]. Mol Hum Reprod, 2010, 16(1): 30-36. DOI: 10.1093/molehr/gap080.
- [9] Ahmadi A, Ng SC. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa[J]. J Exp Zool, 1999, 284(6): 696-704. DOI: 10.1002/(sici)1097-010x(19991101)284:6<696::aid-jez11>3.0.co;2-e.
- [10] Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(3): a023119. DOI: 10.1101/csdperspect.a023119.
- [11] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z.
- [12] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- [13] Park SJ, Min JY, Kang JS, et al. Chromosomal abnormalities of 19,000 couples with recurrent spontaneous abortions: a multicenter study[J]. Fertil Steril, 2022, 117(5): 1015-1025. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.011.
- [14] Pereza N, Črnjar K, Buretić-Tomljanović A, et al. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions



- are not associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion in a Slovenian population: association study and literature review[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(6): 1663-1667. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.101.
- [15] Puscheck EE, Jeyendran RS. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007, 19(3): 222-228. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32813e3ff0.
- [16] Borjian Boroujeni P, Sabbaghian M, Vosough Dizaji A, et al. Clinical aspects of infertile 47, XYY patients: a retrospective study[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2019, 22(2): 88-93. DOI: 10.1080/14647273.2017.1353143.
- [17] Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells[J]. *Lancet*, 1966, 1(7434): 383-385. DOI: 10.1016/s0140-6736(66)91387-0.
- [18] Karim S, Jamal HS, Rouzi A, et al. Genomic answers for recurrent spontaneous abortion in Saudi Arabia: an array comparative genomic hybridization approach[J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(2): 133-143. DOI: 10.1016/j.repbio.2017.03.003.
- [19] Papas RS, Kutteh WH. A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2020, 32(5): 371-379. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000647.
- [20] Carey AZ, Blue NR, Varner MW, et al. A systematic review to guide future efforts in the determination of genetic causes of pregnancy loss[J]. *Front Reprod Health*, 2021, 3: 770517. DOI: 10.3389/frph.2021.770517.
- [21] Chen Y, Bartanus J, Liang D, et al. Characterization of chromosomal abnormalities in pregnancy losses reveals critical genes and loci for human early development[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(6): 669-677. DOI: 10.1002/humu.23207.
- [22] Takeda E, Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, et al. Attitudes toward preimplantation genetic testing for aneuploidy among patients with recurrent pregnancy loss in Japan[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(4): 567-574. DOI: 10.1111/jog.14212.
- [23] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 151-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.  
"Expert Consensus on Preimplantation Genetic Diagnosis/Screening" editing group. Expert consensus on preimplantation genetic diagnosis/screening technology[J]. *Chin J Med Genet*, 2018, 35(2): 151-155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.
- [24] Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(4): 467-475. DOI: 10.1093/humupd/dmr011.
- [25] Iews M, Tan J, Taskin O, et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review[J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36(6): 677-685. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.03.005.
- [26] Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study[J]. *BMJ*, 2006, 332(7544): 759-763. DOI: 10.1136/bmj.38735.459144.2F.
- [27] Eisenberg ML, Sapra KJ, Kim SD, et al. Semen quality and pregnancy loss in a contemporary cohort of couples recruited before conception: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(4): 613-619. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.008.
- [28] Sbracia S, Cozza G, Grasso JA, et al. Semen parameters and sperm morphology in men in unexplained recurrent spontaneous abortion, before and during a 3 year follow-up period[J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(1): 117-120. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019002.
- [29] Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, et al. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(1): 58-64. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.041.
- [30] McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(1): 54-60.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003.
- [31] Lewis SE, Simon L. Clinical implications of sperm DNA damage[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2010, 13(4): 201-207. DOI: 10.3109/14647273.2010.528823.
- [32] Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA fragmentation: consequences for reproduction[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1166: 87-105. DOI: 10.1007/978-3-030-21664-1\_6.
- [33] Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(6): 684-703. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.004.
- [34] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e18-e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
- [35] Lu R, Chen X, Yu W, et al. Analysis of age-associated alternation of SCSA sperm DNA fragmentation index and semen characteristics of 1790 subfertile males in China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): e23548. DOI: 10.1002/jcla.23548.
- [36] Evenson DP, Djira G, Kasperson K, et al. Relationships between the age of 25, 445 men attending infertility clinics and sperm chromatin structure assay (SCSA®) defined sperm DNA and chromatin integrity[J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(2): 311-320. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.028.
- [37] Lu JC, Jing J, Chen L, et al. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: a report of 1010 subfertile men in China[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 23. DOI: 10.1186/s12958-018-0345-y.
- [38] Smith R, Kaune H, Parodi D, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(4): 986-993. DOI: 10.1093/humrep/dei429.
- [39] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen[M]. 6th ed. Geneva: WHO Press, 2021.
- [40] 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.
- [41] Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians[J]. World J Mens Health, 2020, 38(4): 412-471. DOI: 10.5534/wjmh.200128.
- [42] Kim GY. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? [J]. Clin Exp Reprod Med, 2018, 45(3): 101-109. DOI: 10.5653/cerm.2018.45.3.101.
- [43] Esteves SC, Santi D, Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men[J]. Andrology, 2020, 8(1): 53-81. DOI: 10.1111/andr.12724.
- [44] Qiu D, Shi Q, Pan L. Efficacy of varicocelectomy for sperm DNA integrity improvement: a meta-analysis[J]. Andrologia, 2021, 53(1): e13885. DOI: 10.1111/and.13885.
- [45] Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2012, 25(3): 307-314. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.05.002.
- [46] Esteves SC, Roque M, Bradley CK, et al. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2017, 108(3): 456-467.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018.
- [47] Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, et al. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 906-909.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.029.
- [48] Esquerré-Lamare C, Walschaerts M, Chancel Debordeaux L, et al. Sperm aneuploidy and DNA fragmentation in unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter case-control study[J]. Basic Clin Androl, 2018, 28: 4. DOI: 10.1186/s12610-018-0070-6.
- [49] Kohn TP, Kohn JR, Darilek S, et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy[J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(5): 571-576. DOI: 10.1007/s10815-016-0702-8.
- [50] Ramasamy R, Besada S, Lamb DJ. Fluorescent *in situ* hybridization of human sperm: diagnostics, indications, and therapeutic implications[J]. Fertil Steril, 2014, 102(6): 1534-1539. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.013.
- [51] Yang Y, Luo Y, Yuan J, et al. Association between maternal, fetal and paternal MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: a comprehensive evaluation[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(6): 1197-1211. DOI: 10.1007/s00404-015-3944-2.
- [52] Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(5): 573-578. DOI: 10.1093/hmg/ddm017.
- [53] Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, et al. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study[J]. Fertil Steril, 2012, 98(2): 383-388. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.026.
- [54] Asadpor U, Totonchi M, Sabbaghian M, et al. Ubiquitin-specific protease (USP26) gene alterations associated with male infertility and recurrent pregnancy loss (RPL) in Iranian infertile patients[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(7): 923-931. DOI: 10.1007/s10815-013-0027-9.
- [55] Amin-Beidokhti M, Mirfakhraie R, Zare-Karizi S, et al. The role of parental microRNA alleles in recurrent pregnancy loss: an association study[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(3): 325-330. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.12.004.
- [56] Jeon YJ, Choi YS, Rah H, et al. Association study of microRNA polymorphisms with risk of idiopathic recurrent spontaneous abortion in Korean women[J]. Gene, 2012, 494(2): 168-173. DOI: 10.1016/j.gene.2011.12.026.

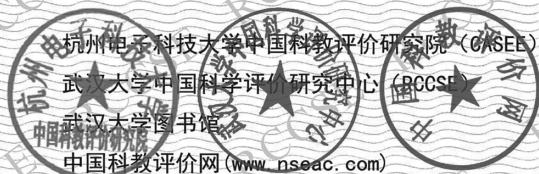
# 证书

CERTIFICATE

《中华生殖与避孕杂志》编辑部：

在2020年推出的《中国学术期刊评价研究报告》(第6版)中，贵刊  
被评为“RCCSE中国核心学术期刊(A)”。

特发此证。



二零二零年七月



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

版权所有 请勿盗用