

精子形态与复发性流产相关性的研究进展

唐宁¹, 王靖雯², 李泽武², 杨爱军^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院生殖医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月1日; 录用日期: 2022年8月22日; 发布日期: 2022年9月1日

摘要

复发性流产的病因是复杂和多样的, 其中多数病因不甚明确, 部分诊疗措施仍然存在着争议, 严重危害了诸多育龄期女性的身心健康。目前关于其病因的研究主要集中在女性因素方面, 从男性角度研究复发性流产的报道较少, 但妊娠是男女两性配子的结合, 其中的男性因素也不容忽视, 精子形态是精液参数分析中的重要组成部分, 是评估男性精液质量和生育能力的重要指标。精子形态表现出对精子功能的潜在影响, 并可能影响男性生殖能力, 进而影响胚胎发育, 诱发复发性流产。本文就目前国内外复发性流产与男性精子形态相关的研究现状进行综述, 旨在为预防复发性流产发生以及为其治疗方向提供参考依据。

关键词

复发性流产, 男性因素, 精液参数, 精子形态

Research Progress on the Correlation between Sperm Morphology and Recurrent Abortion

Ning Tang¹, Jingwen Wang², Zewu Li², Aijun Yang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 1st, 2022; accepted: Aug. 22nd, 2022; published: Sep. 1st, 2022

Abstract

The etiology of recurrent abortion is complex and diverse; most of the reasons are not very clear;

*通讯作者。

some therapeutic measures are still controversial, and seriously harm the physical and mental health of many women of reproductive age. The current research into the causes of its factors are mainly concentrated in women, and research report of recurrent miscarriage from the perspective of male is less; as the pregnancy is the union of male and female gametes, the male factors also do not allow to ignore, which mainly include genetic factors, immune factors, infection factors, semen parameters, age, occupational exposure, lifestyle, diet and drugs. Among them, sperm morphology is an important part of semen parameter analysis and an important index to evaluate male semen quality and fertility. Sperm morphology shows potential influence on sperm function, and may affect male reproductive ability, further affect embryo development, and induce recurrent abortion. This article reviews the research status of recurrent abortion and male sperm morphology at home and abroad in order to provide a reference for the prevention of recurrent abortion and its treatment direction.

Keywords

Recurrent Abortion, Male Factors, Semen Parameters, Sperm Morphology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的定义在不同国家和地区各不相同。英国皇家妇产科医师协会(RCOG)的定义是:发生于妊娠 24 周以前的、且与同一性伴侣连续发生 ≥ 3 次的流产,其中包括生化妊娠,并强调了流产的连续性;美国生殖医学学会(ASRM)将其定义为 ≥ 2 次的临床妊娠丢失[1];我国将该病定义为与同一性伴侣连续发生 ≥ 3 次妊娠 28 周之前的妊娠失败,同时应对妊娠 28 周之前连续发生自然流产 ≥ 2 次的患者予以重视[2]。目前,复发性流产的发生率约为 1%~5% [3],不仅严重危害了诸多育龄期妇女的身体健康,还给患者及其家庭造成了巨大的心理和经济压力,是生殖医学领域中较难攻克的领域之一。

目前我们对于复发性流产的病因研究主要集中在女性方面,从男性角度研究 RSA 的报道较少,但妊娠是男女两性配子的结合,男性因素同样会影响妊娠结局,男性因素参与了大约 50% 的不孕不育病例,其中 30% 的病例由男性因素单独造成,20% 的病例由男女双方因素共同促成[4]。RSA 的男性因素主要包括遗传因素、免疫因素、感染因素、精液参数等[5],同时还包括精索静脉曲张、年龄、职业暴露、生活方式因素、饮食及药物影响等[6] [7]。精子形态是精液分析参数中的重要组成部分,是评估男性精液质量和生育能力的重要指标。精子形态表现出对精子功能的潜在影响,并可能最终影响男性生殖能力。本文着重探寻男性精子的异常形态与复发性流产发生的相关性,就目前国内外复发性流产与男性精子形态相关的病因研究现状进行综述,旨在为预防复发性流产的发生以及为其治疗方向提供参考依据。

2. 精子形态概述

研究表明[4],男性因素参与了大约 50% 的不孕不育病例,男性生殖健康面临着十分严峻的形势。在关于男性生育能力的各类检查项目中,相关的精液参数可以直接反映男性的生育能力,其主要指标包括精液的颜色、量、pH 值、精子密度、精子总数、精子活力、精子存活率、精子形态及其中白细胞数目等。研究表明[8] [9],精子的形态比其他精液分析参数更能评估男性生育能力,正常形态精子百分率越高,其

精子浓度也越高、前向运动精子百分比也越高,生育能力可能也越强,在不育症男性中约 50%的患者存在着精子形态的异常。

正常精子由头部、颈部和鞭毛组成,头部由细胞核和顶体构成;颈部连接头部和鞭毛,由小头、中心粒和节柱构成;鞭毛又可分为中段、主段和尾段[10]。定义正常精子形态的标准为:精子头长 $4.75 \pm 0.28 \mu\text{m}$,头宽 $3.28 \pm 0.20 \mu\text{m}$;中段长约 $4.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$,鞭毛长约 $50 \mu\text{m}$;有一个光滑、对称且呈椭圆形的核;不含空泡或空泡所占面积小于正常核面积的 4%;有正常顶体和线粒体,头部周围没有细胞质小滴或细胞质[11]。畸形精子症的定义为精子中存在形态正常的精子少于 4%。畸形精子症又可细分为 2 类:一类称为多形性畸形精子症,即精液中出现过量精子并伴有不止一种异常;而当所有精子都表现出同一种独特的异常时,则称为单形畸形精子症[12]。精子的形态对其游动速度有很大的影响,与鞭毛的长度相比,游动速度较快的精子具有较长的头部、较短的中段和较长的主端和末端部分。精子形态的差异,是精子游动速度差异的基础,而游动速度又决定了男性生育率的差异[13]。

3. 正常形态精子率与 RSA

正常形态精子率(Normal sperm morphology rate, NSMR)是常规精液分析中的重要指标,指正常精子在一次射精的所有精子中所占的比例,包括精子的头、体、尾三部分均正常。随着人类对精子形态的深入研究,世界卫生组织(WHO)出版的《人类精液检查与处理实验室手册》自 1980 年起至 2010 年,曾 5 次更改正常精子形态百分率 NSMR 的临界值,分别为 80%、50%、30%、14%、4%,很明显,该数字呈现急剧下降趋势。造成这种下降趋势的原因,一部分是使用了更加严格的标准来评估精子形态,将原本归为正常的临界状态的精子视为异常[14];另一部分原因是近年来,在全球范围内,精液质量受负面环境因素和不当生活方式的影响而真正下降[15][16]。

1986 年, Kruger [17] 等人的研究显示,正常精子形态百分率 NSMR 有一个明确的阈值,为 14%。在 NSMR 低于该阈值的组中,无论获得多少卵母细胞,均无法导致妊娠。在 NSMR 大于 14% 的组中,受精率和妊娠率均较高。这表明精子形态特征正常的百分比与受精率和妊娠率有显著相关性,据此 Kruger 等人首次提出了精子正常形态有助于妊娠成功的观点。1998 年, Bonde 等人[18]报道称,形态正常的精子比例与妊娠的可能性密切相关,伴侣精子形态异常的女性怀孕的可能性降低。张欣宗等[19]的研究表明,精子形态对前向运动精子冷冻复苏率有影响,NSMR 较高的精液,其前向运动精子冷冻复苏率高。在 Zidi-Jrah 等[20]的一项研究中,他们将正常妊娠组男性与 RSA 组男性的精液参数进行比较,他们发现与对照组相比, RSA 组的精子进行性运动能力显著降低,且异常精子形态率显著升高。曹珂等[21]收集并比较了正常男性与不育症患者的精液,结果显示不育症患者精子头部、体部及尾部畸形的比例均显著高于正常男性对照组。张洲等[22]的一项研究显示,复发性流产患者丈夫组的精子总畸形率与正常生育男性组有显著性差异, RSA 组的精子总畸形率明显较高,这提示男方精子畸形率增高与女方复发性流产有一定的相关性。Kobayashi 等人[23]认为在 IVF 周期中,精子异常形态率增加会导致延迟受精和卵裂率降低,这种患者即使胚胎移植成功,胎儿流产的风险也较高。

4. 精子头部畸形与 RSA

在精子异常形态的各种类别中,以精子头部畸形最为常见,约占 50%。头部完整性对于正常的精子功能至关重要,正常精子的头部是光滑的、轮廓规则的,形状呈椭圆形。Zidi 等[20]发现,与正常生育组相比, RSA 组中男性精子的形态学缺陷百分比较高,尤其是精子头部缺陷尤为显著。Katz 等人[24]的研究显示,与正常精子相比,头部形态异常的精子在宫颈粘液中游动速度明显降低,这表明头部异常精子可能会承受更大的宫颈粘液阻力。张欣宗等[19]认为头部畸形的精子对于低温冷冻的耐受力较差,这可能对

冷冻胚胎移植的妊娠结局产生负面影响。

精子的头部形态异常往往是顶体形态异常，顶体是一个膜性帽状结构，覆盖精子核的前端。顶体形态与精子的顶体反应等过程息息相关，顶体反应(acrosomal reaction, AR)是精子释放顶体酶，溶蚀放射冠和透明带的过程，是受精的先决条件，只有完成顶体反应的精子才能穿透透明带，与卵母细胞融合，实现受精。Menkveld 等[25]的研究表明，精子形态与顶体反应的发生率显著相关，精子头部顶体的大小能够显著影响顶体反应的发生，顶体正常及偏大的精子自发性 AR 率较高，而顶体较小的精子则更容易发生细胞死亡和非生理性顶体丢失。更有相关研究表明[26]，精子头部形态会显著影响顶体酶的活性，精子畸形率越高，顶体酶活性就越低，而顶体酶活力不足则会导致男性不育，这很有可能就是畸形精子症患者不育的原因之一。

1) 圆头精子症

圆头精子症(globozoospermia)是指精子头部呈圆形，伴有全部或部分顶体缺失，部分精子可伴杂乱的中段和尾部。圆头精子症分为 2 种类型：I 型最多且最严重，其完全不存在顶体和顶体酶；II 型则可保留部分残余顶体[27]。与已生育男性相比，圆头精子症患者 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index, DFI)升高，同时其某些特定染色体的非整倍体率略有增加。DFI 升高可能会影响精子受精能力、胚胎形成，进而导致受精率降低甚至妊娠失败[28]。Bourne 等[29]的研究显示，不论是在体内还是在体外受精时，没有顶体的圆头精子均不能发生顶体反应，无法穿透卵子，不能使卵母细胞受精。细胞内钙水平的升高对于精子和卵母细胞膜的融合来说是必需的，圆头精子不能触发细胞内钙增加导致精子结合能力降低[27]。

传统方法认为，卵胞浆内单精子显微注射技术(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)可为圆头精子症患者提供有效治疗，然而有多项研究显示圆头精子症患者行 ICSI 治疗后仍存在受精率低下的问题[30]。在韩晓芳等[31]的研究中，他们对比了 5 例进行了 ICSI 治疗的圆头精子症患者的临床特征和生育结局，结果显示这些患者除了具有圆头精子形态和精子活力低下外，无其他异常表型，没有增加流产的风险。在伴侣患有圆头精子症且进行 ICSI 术后受孕的妇女中，自然流产或先天性畸形的数量并未增加，也没有报告圆头精子症增加了妊娠失败的风险[32]。

2) 巨形头精子症

巨形头精子症(macrozoospermia)是指精液中存在大量头部增大、头部形状不规则、多鞭毛的精子，AURKC 基因突变被证明是导致巨形头精子症最常见的病因[33]。研究显示[34]，巨形头精子症患者的精子中超过 90%的精子是非整倍体，大部分为二倍体，而精子非整倍体率的增加可能会对 ICSI 的结局产生负面影响，与精液参数正常男性组相比，精子非整倍体率升高组的临床妊娠率和胚胎植入率明显降低[35]。同时，在对巨形头精子症患者的精子 DNA 碎片进行的研究中，我们发现，与正常生育组男性相比，巨形头精子症患者 DNA 碎片指数显著增加[34]，而 DFI 升高可能会影响精子的受精能力和胚胎发育，并对妊娠结局产生负面影响，进而导致妊娠失败，引发复发性流产[28]。

5. 精子颈部畸形与 RSA

无头精子症(acephalic spermatozoa syndrome, ASS)是一种严重的畸形精子症，指精液中可见大量的无头的精子尾或无尾的精子头，以及少量头尾连接松散的精子，主要原因为精子颈部的断裂畸形[36]。无头精子症根据超微结构观察精子颈部的断裂位点可分为三种类型：两个中心粒之间的断裂被定义为 I 型 ASS，细胞核和近端中心粒之间的断裂称为 II 型 ASS，而 III 型 ASS 的断裂点则位于远端中心粒和鞭毛中段之间。

无头精子症的发生与 SUN5、TSGA10 等遗传致病基因的突变相关[10]。传统方法认为，卵胞浆内单精子注射可为无头精子症患者提供有效治疗，但是不同基因突变造成的 ASS 患者行 ICSI 治疗的妊娠结

局可能会有差异。在 Shang Y 等[37]的一项研究中,他们同时研究了无头精子症的小鼠模型和患者,结果表明:由于 SUN5 基因突变造成的 II 型 ASS 患者可以通过 ICSI 治疗获得健康的后代,这说明 SUN5 基因突变造成的无头精子不会影响辅助生殖治疗的妊娠结局。另一项研究[38]表明,在 TSGA10 基因突变导致的 III 型 ASS 患者实施 ICSI 治疗后,可能会由于胚胎质量差而导致妊娠失败。这其中的原因可能是 TSGA10 基因参与近端中心粒构成, TSGA10 基因突变导致精子来源的中心粒功能缺陷,引发胚胎发育过程中的不规则分裂或染色体畸变,导致胚胎发育延迟或停滞,进而引起妊娠失败。

6. 精子尾部畸形与 RSA

精子的尾部形态对精子的游动速度有很大的影响,异常的精子鞭毛形态可影响精子运动,导致精子活力降低,进而引起男性生育力下降。精子尾部形态的差异,是精子游动速度差异的基础,而游动速度又决定了男性生育力的差异[13]。研究显示[39],精子鞭毛形态异常会导致非整倍体率增加、精子核质量变差,这可能会影响 ICSI 治疗的结局,导致复发性流产。精子鞭毛多发形态异常(multiple morphological abnormalities of the sperm flagella, MMAF)是一种特殊的畸形精子症,其鞭毛形态可能存在多种异常,如鞭毛缺失、短小、弯曲和鞭毛形状不规则,该种异常形态会影响精子的运动能力,进而导致男性不育[40]。

MMAF 的发生与遗传致病基因突变相关,其中包括 DNAH1、DNAH17 等基因的突变[41]。ICSI 可为 MMAF 患者提供有效治疗,但是不同基因突变造成的 MMAF 患者行 ICSI 治疗的妊娠结局可能会有差异。在 Wamborgue C 等[42]的一项研究中,他们将正常生育组与 DNAH1 突变导致的 MMAF 患者进行了对比,结果显示两组夫妇的受精率、妊娠率、分娩率均无明显差异。同时,与其他基因突变造成的 MMAF 相比, DNAH1 突变导致的 MMAF 患者拥有较低的非整倍体率和较好的精子核质量。故而得出结论: DNAH1 基因突变患者 ICSI 术后妊娠结局较好。在 Whitfield M 等[43]的研究中,他们观察到在 5 名 DNAH17 基因突变导致的 MMAF 患者中,4 名患者 ICSI 治疗失败,他们认为 DNAH17 突变导致的鞭毛形态异常可能会导致 ICSI 治疗的不良结局。DNAH17 基因突变会导致精子鞭毛的微管双链体 4-7 缺失频率增加,表现为轴丝结构完全紊乱,这可能会影响精子头部成形和鞭毛发育,进而影响男性的生育能力,导致妊娠失败。

7. 讨论

近年来,随着我国二胎、三胎政策的开放,复发性流产呈现出逐年上升趋势。复发性流产的发生不仅严重危害了诸多育龄期妇女的身体健康,还给患者及其家庭造成了巨大的心理压力、经济压力。由于多数复发性流产的病因不甚明确,所以该领域是生殖医学中最难攻克的领域之一。本文总结的以上各类研究结果为男方精子形态的异常与女方复发性自然流产之间的联系提供了强有力的支持。总结上述研究得出:精子形态与精子的受精能力密切相关,畸形精子会影响精子的活动力、获能与受精,导致精子功能障碍。男方精子畸形率增高与女方复发性流产有显著相关性,伴侣发生 RSA 的男性组的正常精子形态百分率明显低于正常妊娠组。

由于许多复发性流产患者流掉的是核型异常的胎儿,所以有一种理论认为:复发性流产的发生是母体预防“不良”胚胎植入的结果[44]。虽然同时也有人[45]认为,精液常规参数如精液浓度、精子畸形率与 RSA 无明显关系。但是精子的不良形态可能会影响精子发生的质量,并导致精子功能障碍,例如会导致精子活力降低或精子 DNA 损伤水平增高[46]。总结上述研究结果显示,无论是何种类型的畸形精子症,均表现出了精子的非整倍体率增高、DNA 碎片指数(DFI)增加和染色体异常。Zidi 等人[20]认为,与正常妊娠组相比, RSA 组男性的 DNA 片段化百分比显著增加,精子核染色质解聚率显著升高, RSA 组的精子非整倍体率也明显较高。DFI 升高可能会影响精子受精能力、胚胎形成,进而导致受精率降低[28],精

子非整倍体率的升高可能会导致临床妊娠率和胚胎植入率明显降低[35],可能正是由于这种原因导致畸形精子症夫妇早期胚胎发育异常,进而导致妊娠失败,引发复发性流产。多项研究显示[20] [22],伴侣发生RSA的男性组的正常精子形态百分率明显低于伴侣正常妊娠女性组,且伴侣RSA组的男性精子形态改变百分比显著高于正常组。

综上所述,临床医生在诊治复发性流产时,应该考虑到女性方面病因固然重要,但是男性因素在其中发挥的作用同样不可忽视,需要临床医生对男性进行精子形态、精子质量、遗传因素、环境因素、免疫因素、感染因素、男性年龄等因素进行综合评估。精子形态的检测能够对男性生殖功能状况做出准确评估,是评估男性精液质量和生育能力的重要指标,临床可将精子形态学分析作为复发性流产患者的常规男性检查项目。对于精子形态异常的患者,临床医生可以采取中药治疗、调整生活方式、避免负面环境因素、相应的手术和药物治疗来提高精液质量,进而改善妊娠结局、减少RSA的发生。

参考文献

- [1] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **98**, 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
- [2] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [3] Green, D. and O'Donoghue, K. (2019) A Review of Reproductive Outcomes of Women with Two Consecutive Miscarriages and No Living Child. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **39**, 816-821. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1576600>
- [4] Winters, B.R. and Walsh, T.J. (2014) The Epidemiology of Male Infertility. *Urologic Clinics of North America*, **41**, 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.006>
- [5] 金保方. 复发性流产的男方因素与对策[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(10): 867-872.
- [6] Wang, R., Zhou, H., Zhang, Z., Dai, R., Geng, D. and Liu, R. (2013) The Impact of Semen Quality, Occupational Exposure to Environmental Factors and Lifestyle on Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **30**, 1513-1518. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0091-1>
- [7] 俞晓晶, 王芳. 复发性流产的病因研究[J]. 医学信息, 2020, 33(10): 34-36.
- [8] Lass, A. and McVeigh, E. (2004) Routine Use of r-hFSH follitropin alfa Filled-by-Mass for Follicular Development for IVF: A Large Multicentre Observational Study in the, U.K. *Reprod Biomed Online*, **9**, 604-610. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61768-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61768-3)
- [9] 唐文豪, 姜辉, 马璐林, 洪锴, 赵连明, 刘德凤, 等. 男性不育患者精子形态与精子浓度和活力关系的研究[J]. 中国男科学杂志, 2011, 25(10): 42-46.
- [10] 中华医学会男科学分会, 无头精子症诊疗专家共识编写组. 无头精子症诊疗专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(12): 1140-1144.
- [11] Perdrix, A. and Rives, N. (2013) Motile Sperm Organelle Morphology Examination (MSOME) and Sperm Head Vacuoles: State of the Art in 2013. *Human Reproduction Update*, **19**, 527-541. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt021>
- [12] De Braekeleer, M., Nguyen, M.H., Morel, F. and Perrin, A. (2015) Genetic Aspects of Monomorphic Teratozoospermia: A Review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **32**, 615-623. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0433-2>
- [13] Gomendio, M., Malo, A.F., Garde, J. and Roldan, E.R.S. (2007) Sperm Traits and Male Fertility in Natural Populations. *Reproduction*, **134**, 19-29. <https://doi.org/10.1530/REP-07-0143>
- [14] Menkveld, R., Wong, W.Y., Lombard, C.J., Wetzels, A.M., Thomas, C.M., Merkus, H.M., et al. (2001) Semen Parameters, Including WHO and Strict Criteria Morphology, in a Fertile and Subfertile Population: An Effort towards Standardization of In-Vivo Thresholds. *Human Reproduction*, **16**, 1165-1171. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.6.1165>
- [15] Safe, S. (2005) Clinical Correlates of Environmental Endocrine Disruptors. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **16**, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.03.004>
- [16] Meyer, J.D., Brazil, C., Redmon, J., Wang, C., Sparks, A.E. and Swan, S.H. (2022) Occupation and Semen Parameters

- in a Cohort of Fertile Men. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002607>
- [17] Kruger, T.F., Menkveld, R., Stander, F.S., Lombard, C.J., Van der Merwe, J.P., van Zyl, J.A., *et al.* (1986) Sperm Morphologic Features as a Prognostic Factor in *in Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **46**, 1118-1123.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49891-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49891-2)
- [18] Bonde, J.P., Ernst, E., Jensen, T.K., Hjøllund, N.H., Kolstad, H.A., Henriksen, T.B., *et al.* (1999) Semen Quality and Fertility in a Population-Based Follow-Up Study. *Ugeskrift for Laeger*, **161**, 6485-6489.
- [19] 张欣宗, 盛慈强, 姚康寿. 正常形态精子百分率与前向运动精子冷冻复苏率的关系研究[C]//中华医学会第八次全国男科学学术会议论文集. 2007: 136.
- [20] Zidi-Jrah, I., Hajlaoui, A., Mougou-Zerelli, S., Kammoun, M., Meniaoui, I., Sallem, A., *et al.* (2016) Relationship between Sperm Aneuploidy, Sperm DNA Integrity, Chromatin Packaging, Traditional Semen Parameters, and Recurrent Pregnancy Loss. *Fertility and Sterility*, **105**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.041>
- [21] 曹珂, 刘会彩. 精子形态与男性不育关系的研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(11): 1570-1571+1574.
- [22] 张洲, 师娟子, 周寒鹰, 郭宝珠. 复发性流产与精子畸形率的相关性[J]. 生殖医学杂志, 2009, 18(4): 354-356.
- [23] Kobayashi, T., Miyazaki, T., Natori, M. and Nozawa, S. (1991) Protective Role of Superoxide Dismutase in Human Sperm Motility: Superoxide Dismutase Activity and Lipid Peroxide in Human Seminal Plasma and Spermatozoa. *Human Reproduction*, **6**, 987-991. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137474>
- [24] Katz, D.F., Morales, P., Samuels, S.J. and Overstreet, J.W. (1990) Mechanisms of Filtration of Morphologically Abnormal Human Sperm by Cervical Mucus. *Fertility and Sterility*, **54**, 513-516.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)53772-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)53772-8)
- [25] Menkveld, R., El-Garem, Y., Schill, W.B. and Henkel, R. (2003) Relationship between Human Sperm Morphology and Acrosomal Function. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **20**, 432-438.
<https://doi.org/10.1023/A:1026288710638>
- [26] 欧阳冰清, 曹云霞, 赵济华, 章志国, 贺小进. 顶体酶活性与精子质量的关系[J]. 安徽医药, 2007, 11(6): 528-530.
- [27] 沙艳伟, 宋岳强, 韩斌. 圆头精子症研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(1): 59-62.
- [28] Tang, L., Rao, M., Yang, W., Yao, Y., Luo, Q., Lu, L., *et al.* (2021) Predictive Value of the Sperm DNA Fragmentation Index for Low or Failed IVF Fertilization in Men with Mild-to-Moderate Asthenozoospermia. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **50**, Article ID: 101868. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101868>
- [29] Bourne, H., Liu, D.Y., Clarke, G.N. and Baker, H.W. (1995) Normal Fertilization and Embryo Development by Intracytoplasmic Sperm Injection of Round-Headed Acrosomeless Sperm. *Fertility and Sterility*, **63**, 1329-1332.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57620-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57620-1)
- [30] Shang, Y.L., Zhu, F.X., Yan, J., Chen, L., Tang, W.H., Xiao, S., *et al.* (2019) Novel DPY19L2 Variants in Globozoospermic Patients and the Overcoming This Male Infertility. *Asian Journal of Andrology*, **21**, 183-189.
https://doi.org/10.4103/aja.aja_79_18
- [31] 韩晓芳, 尹海珍, 黄翔, 刘建荣. 罕见圆头精子症患者的临床特征及生育结局观察[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(7): 1022-1025+1029.
- [32] Dam, A.H., Feenstra, I., Westphal, J.R., Ramos, L., van Golde, R.J. and Kremer, J.A. (2007) Globozoospermia Revisited. *Human Reproduction Update*, **13**, 63-75. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml047>
- [33] Ghédir, H., Gribaa, M., Mamaï, O., Ben Charfeddine, I., Braham, A., Amara, A., *et al.* (2015) Macrozoospermia: Screening for the Homozygous c.144delC Mutation in *AURKC* Gene in Infertile Men and Estimation of Its Heterozygosity Frequency in the Tunisian Population. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **32**, 1651-1658.
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0565-4>
- [34] Brahem, S., Elghezal, H., Ghédir, H., Landolsi, H., Amara, A., Ibala, S., *et al.* (2011) Cytogenetic and Molecular Aspects of Absolute Teratozoospermia: Comparison between Polymorphic and Monomorphic Forms. *Urology*, **78**, 1313-1319. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.064>
- [35] Burrello, N., Vicari, E., Shin, P., Agarwal, A., De Palma, A., Grazioso, C., *et al.* (2003) Lower Sperm Aneuploidy Frequency Is Associated with High Pregnancy Rates in ICSI Programmes. *Human Reproduction*, **18**, 1371-1376.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deg299>
- [36] Chemes, H.E., Brugo, S., Neuspiller, N. and Schwarsztein, L. (1987) Lack of a Head in Human Spermatozoa from Sterile Patients: A Syndrome Associated with Impaired Fertilization. *Fertility and Sterility*, **47**, 310-316.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)50011-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)50011-9)
- [37] Shang, Y., Zhu, F., Wang, L., Ouyang, Y.C., Dong, M.Z., Liu, C., *et al.* (2017) Essential Role for SUN5 in Anchoring Sperm Head to the Tail. *Elife*, **6**, e28199. <https://doi.org/10.7554/eLife.28199>

-
- [38] Sha, Y.W., Sha, Y.K., Ji, Z.Y., Mei, L.B., Ding, L., Zhang, Q., *et al.* (2018) TSGA10 Is a Novel Candidate Gene Associated with Acephalic Spermatozoa. *Clinical Genetics*, **93**, 776-783. <https://doi.org/10.1111/cge.13140>
- [39] Coutton, C., Escoffier, J., Martinez, G., Arnoult, C. and Ray, P.F. (2015) Teratozoospermia: Spotlight on the Main Genetic Actors in the Human. *Human Reproduction Update*, **21**, 455-485. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv020>
- [40] Ben Khelifa, M., Coutton, C., Zouari, R., Karaouzène, T., Rendu, J., Bidart, M., *et al.* (2014) Mutations in *DNAH1*, which Encodes an Inner Arm Heavy Chain Dynein, Lead to Male Infertility from Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella. *American Journal of Human Genetics*, **94**, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.11.017>
- [41] 中华医学会男科学分会. 精子鞭毛多发形态异常诊疗专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(10): 948-953.
- [42] Wambergue, C., Zouari, R., Fourati Ben Mustapha, S., Martinez, G., Devillard, F., Hennebicq, S., *et al.* (2016) Patients with Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella Due to *DNAH1* Mutations Have a Good Prognosis Following Intracytoplasmic Sperm Injection. *Human Reproduction*, **31**, 1164-1172. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew083>
- [43] Whitfield, M., Thomas, L., Bequignon, E., Schmitt, A., Stouvenel, L., Montantin, G., *et al.* (2019) Mutations in *DNAH17*, Encoding a Sperm-Specific Axonemal Outer Dynein Arm Heavy Chain, Cause Isolated Male Infertility Due to Asthenozoospermia. *American Journal of Human Genetics*, **105**, 198-212. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.04.015>
- [44] Quenby, S., Vince, G., Farquharson, R. and Aplin, J. (2002) Recurrent Miscarriage: A Defect in Nature's Quality Control? *Human Reproduction*, **17**, 1959-1963. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.8.1959>
- [45] Hill, J., Abbott, A.F. and Politch, J.A. (1994) Sperm Morphology and Recurrent Abortion. *Fertility and Sterility*, **61**, 776-778. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56661-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56661-8)
- [46] Pacey, A., Povey, A.C., Clyma, J.A., McNamee, R., Moore, H.D., Baillie, H., *et al.* (2014) Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for Poor Sperm Morphology. *Human Reproduction*, **29**, 1629-1636. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu116>