

男性不育症治疗的临床与基础研究进展

苑洪昌¹, 安立文²

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院外一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

摘要

随着经济和社会水平的提高以及生活工作环境的改变, 男性不育症的发病率逐渐增加并受到广泛重视。在我国不孕不育原因中由男性因素引起比例逐年增加, 成为临床诊疗的一大难题。男性不育症发病隐匿、病程长, 现代医学对于本病发病机制机理尚未有明确认知且无有效方法进行对症治疗, 中医药治疗本病历史悠久且积累了丰富的临床经验, 通过针灸、中药熏洗、内服经典方药等进行治疗可有效改善当前男性不育现状。本文通过检索中国知网(CNKI)、PubMed、万方(Wanfang Data)等数据库对于男性不育症治疗的相关研究论述进行系统整理、归纳总结男性不育症的病因病机、基础和临床研究进展, 以期为男性不育的治疗提供可靠的依据。

关键词

中医药, 男性不育, 临床研究, 基础研究

Clinical and Basic Research Progress in the Treatment of Male Infertility

Hongchang Yuan¹, Liwen An²

¹The First School of Clinical Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of External Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 28th, 2023

Abstract

With the improvement of economic and social level and the change of living and working environment, the incidence of male infertility has gradually increased and received wide attention.

文章引用: 苑洪昌, 安立文. 男性不育症治疗的临床与基础研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20227-20234.
DOI: 10.12677/acm.2023.13122847

The proportion caused by male factors increases year by year in the causes of infertility in China, which has become a major problem in clinical diagnosis and treatment. Male infertility hidden, long course of disease, modern medicine for the disease pathogenesis mechanism has yet to have a clear understanding and no effective method for symptomatic treatment. Chinese medicine treatment of the disease has a long history and has accumulated rich clinical experience, through the acupuncture, traditional Chinese medicine fumigation, internal and classic clinical treatment can effectively improve the current status of male infertility. This paper systematically sorted out and summarized the etiology, pathogenesis, basic and clinical research progress of male infertility by searching CNKI, PubMed, Wanfang Data and other databases, in order to provide a reliable basis for the treatment of male infertility.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Male Infertility, Clinical Research, The Basic Research

Copyright © 2023 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

近年来,随着工作、生活压力的不断增大,不孕不育的患者逐年增加,由男方因素引起的不孕不育大约在 50% [1]。《周易》中始有“不育”的记载,《内经》中称之为“无子”。世界卫生组织规定,夫妻双方有规律的性生活 1 年以上,未采用任何避孕措施,由于男方因素引起的女方无法自然受孕的称之为男性不育症[2]。男性不育症病程缠绵,病因复杂,明·陈无择《辨证录》曾记载:“凡男子不能生育有六病,六病何谓?一精寒、二气衰、三痰多、四相火盛、五精稀少、六气郁”,表明男性不育症的发病与外感六淫邪气、内伤饮食情志以及先后天因素有关。现代医学对于本病主要采用药物治疗、生活方式的自我调节以及辅助生殖等方法治疗。药物治疗虽有一定的疗效,但其应用范围较局限。研究表明通过辅助生殖技术可有效提高生育率且已广泛应用于临床[3],但也存在着花费大,副作用多等缺点。孙垣芳等研究发现[4]行宫腹腔镜联合辅助生殖技术治疗不孕不育症患者,临床效果显著,同时可改善患者雌激素水平,降低并发症的发生。传统医学针对本病的治疗优势独特且对于人体的影响小,值得提倡。基于以上认识本文将从男性不育症的病因病机、影响因素、基础和临床研究进展等方面进行阐述,以期临床诊疗提供有效支持。

2. 病因探析

2.1. 病因病机

中医认为男性不育症与肝脾肾相关,尤与肾关系密切。《素问·上古天真论》:“丈夫八岁,肾气实,发长齿更;二八,肾气盛,天癸至,精气溢泄,阴阳和,故能有子”,即充分说明肾主生殖,肾与孕育后代息息相关。曹继刚教授[5]提出肾实肝虚为男性不育症基本病机。有形实邪内侵于肾,气机升降失常,阻滞不通而精行不畅、瘀阻难行致精液质量下降从而使女方难以受孕。另一方面,实邪易损伤精室,《医经精义》有言:“精室,乃气血交会化精成胎之所[6]”,可见精室在男性生育方面的作用显著。外感之邪易引发湿热毒邪下注,困阻精室继而加重肾精的消耗损伤。肾精充足、排泄有度,减少外邪侵袭,精室方可更好地主布精种子之功。肝肾同源、乙癸同源,精血互生互化,肝主藏血,滋润濡养肾脏,

肝血充足则可充分调动精室之精使其排泄有度故而阴阳和合有子。若肝血虚, 则精室无气血之濡养, 精室环境质量下降而易引起精冷、少弱精子、精子畸形等病症[7]。若肝气虚, 气血运行不畅, 疏泄功能失司则可引起阳痿、早泄等病证。气虚则恐, 恐则伤肾, 肾气亏虚则难以推动精子, 精子活力下降。肝司疏泄, 调畅情志且促进精血津液的运行输布。李海松教授[8]指出肝疏泄功能的失常与精子的生成密切相关, 以及不良情绪同样会使男性不育症进一步加重, 因而调畅情志的作用不可或缺。

脾胃为“后天之本”, 气血生化之源, 脾胃运化后天水谷精微进而为各脏腑输布精气以濡养。先天之精藏于肾且在水谷精微滋润濡养下转化而为生殖之精, 脾胃运化功能正常, 气血化生有源则肾精得以运化, 反之, 肾精充盈而气血得以化生, 二者相辅相成。卢冬冬[9]认为基于肾为先天之本, 脾为后天之本, 肾藏精, 脾化气血而提出“水土同治”的理论用于男性不育症的治疗, 此即更突显了脾脏在其发病过程中的重要性。

2.2. 影响因素

2.2.1. 不良生活习惯

研究表明[10]吸烟酗酒、熬夜、生活压力的增大等不良生活习惯均是导致男性不育症的危险因素。张银等研究结果[11]发现吸烟、熬夜、缺乏锻炼等亦为男性不育症危险因素。长期久坐而缺乏适当的运动以及嗜食肥甘厚味等不良饮食习惯会引发肥胖、体内激素分泌紊乱、男性身体各项机能的下降。吴骏[12]等研究发现肥胖可降低男性精液质量, 加重精子 DNA 的损伤, 是致病的重要因素。吸烟亦会导致精液质量的下降, 每日的吸烟量与精子形态有明显的关联, 精子形态异常影响着受精卵的结合[13]。

2.2.2. 服用药物、工作环境

服用激素类药物、化疗药物和抗炎药物均影响着精液质量, 降低精子活力。而长期处于高温下工作或处于高疲劳状态下工作同样影响精液质量, 降低精子活力、浓度, 不利于精子的发育。研究表明[14]服用非甾体类抗炎药(如双氯芬酸)对精子的质量和数量产生负面影响。李海松教授[7]提出也应注重药物的副作用对于精液质量的影响。

2.2.3. 精液质量

李兰芳[10]等通过对影响男性不育多因素进行 Logistic 回归分析得出精液异常(OR = 6.007)在多重影响因素中尤为重要。精液质量包括精子的质量、数量、活力及精子形态、液化时间等, 而精子的活力也是临床中对于男性不育诊疗的一个重要指标。精子形态正常、活力正常、数量活率正常方可在女性生殖道内与卵子结合而使其受孕。

因而, 针对当前我国男性不育现状且结合国内外相关研究进展, 有学者[15]提出适时建构不育症患者健康管理模式给予不育症患者和家属以支持, 有利于优化人口结构、改善不育现状。男性不育症的临床重点在于预防, 先预防后治疗, 因而在日常生产生活中, 广大男性同胞应注重生活方式的调节、优化饮食结构、加强身体锻炼以及避免吸烟酗酒高温桑拿等不良习惯, 从自身出发来减少男性不育的发生。

3. 临床研究

3.1. 中药内服治疗

戴宁[16]据其临证经验将本病分为 4 个证型进行治疗: 对于肾虚证, 下分肾阴虚、肾阳虚、肾精不足、阴阳两虚, 用方选六味地黄汤、五子衍宗丸、金匱肾气丸等加减治疗; 对于肝郁证, 用方选小柴胡汤、四逆汤加减治疗; 对于脾虚证, 用方选补中益气汤、归脾汤加减治疗; 对于湿热瘀结证, 用方选仙方活命饮、龙胆泻肝汤加减治疗。莫然[17]以经验方生精 3 号方持续治疗肾虚血瘀型不育症患者 13 周, 结果

发现其有效提高本证型患者精子存活率且安全性较好, 治疗效果明显。崔云教授用自拟“活血方”(药物组成: 柴胡、白芍、当归、枳实、桃仁、川芎、红花)治疗不育症的瘀血证, 祛瘀并兼疏肝理气, 效果明显[18]。梁世佳等研究发现[19]生精3号方可安全有效地提高肾虚血瘀型少弱畸精子不育症患者的精子密度、PR及正常形态精子率, 从而提高配偶妊娠概率。相关研究发现[20]五味扶正益精汤能明显修复男性不育患者的精子DNA, 改善精子质量, 且具有较好的安全性。

3.2. 针灸治疗

古人云:“药之不及, 针之不到, 必灸之。针灸多以辨证选穴的方式对于不同的身体部位采取适宜的刺激手法, 以达调节脏腑功能、温通经脉气血的治疗效果。其作为绿色治疗方法且疗效独特, 在现代临床中值得推广。农云[21]将130例弱精子症患者随机分为两组, 均给予西医基础治疗, 研究组以针刺关元穴、命门穴并行提插捻转补法治疗。治疗结束后发现研究组精液量、精子总数、精子密度及存活率均高于对照组。阮春鑫[22]等以药物辅灸(蛇床子 100 g、小茴香 100 g、适量生姜)和口服五子衍宗丸对比研究发现药物灸法治疗男性不育症效果更为突出, 可有效提高精子活力、调节精液质量。卢冬冬[23]提出针刺治疗不育, 常选用三阴交、足三里、脾俞、章门、肾俞、京门、太溪、关元、命门为主穴健脾补肾, 益气养血, 育精种子, 同时可行个体化综合辨证, 施穴治疗。张晓艳等[24]把少弱精子型不育症患者随机分为艾灸组和安慰灸组, 均选用关元、神阙穴施术治疗12周, 结果显示艾灸组可显著提高患者精子浓度, 提升女方受孕成功几率。此即充分说明针灸在治疗男性不育症中的重要作用。

3.3. 中西医结合治疗

中西医结合治疗是一种普遍的诊疗模式, 在临床中, 可以起到优势互补的作用并取得良好疗效。“中西医结合”并不是简单的叠加, 而是在基础和临床、诊断和治疗的过程中做到二者的有机结合, 从而真正地解决患者疾患。张鹤云等[25]以还少胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱畸形精子症男性不育患者, 结果发现联合治疗组对于提高精子质量、改善精子活力有明显疗效且差异有统计学意义。赵友康等选用二仙汤联合精活速(药物组成: 左卡尼汀、玛咖粉、蛋白锌硒粉等)可有效改善肾阳亏虚型少弱精子症患者精液质量, 提高女方受孕率[26]。熊涌[27]等研究发现精索静脉曲张性不育症采用补肾强精颗粒联合显微镜下精索静脉低位结扎术能有效提高疗效, 且能显著改善精子浓度、活动率、正常形态率、DFI等精液参数指标, 值得推广应用。

3.4. 实验探索

廖建春等[28]通过研究发现加味五子衍宗合剂可有效调节生精细胞损伤模型大鼠生殖激素睾酮和黄体生成素水平, 提高精子活动力和精子数量。申毅锋[29]等研究强精片治疗男性不育症的分子机制可能是通过改善小鼠睾丸结构以提高Pi3kcb、Akt1 mRNA的表达, 通过对睾丸损伤结构的修复来提高其生精功能, 治疗男性不育。刘美琪[30]等通过研究发现鱼鳔可有效提高环磷酸胺所导致少弱精子小鼠的睾丸指数和精液质量。柳宇双[31]等研究发现不同剂量的参阳胶囊对于肾虚型大鼠血清睾酮含量和阴茎组织中神经型、内皮型一氧化氮合酶活性有着明显改善, 并有助于提升精子质量。

4. 基础研究

4.1. 基于Y染色体微缺失的研究

遗传因素也是男性不育症的致病因素之一, 其主要包括染色体核型异常和Y染色体缺失[32]。AZF区域位于Y染色体长臂上, 起着调控睾丸发育、维持精子生成的作用。谭明英[33]等通过研究得出男性

不育患者 Y 染色体 AZF 各区域的缺失率均高于正常男性, 其中 AZFc 区缺失更为普遍。AZF 区包括 AZFa、AZFb 和 AZFc3 个部分, 而张恒等[34]研究同样发现 AZFc 区域缺失的发生率最高, 本区域的缺失易导致精子生成不足进而引发无精、少精。AZFc 微缺失表现多样, 其主要检测方法为多重 PCR 法, 对于临床少弱精症患者可采取本法检测。

染色体核型异常主要表现为克氏综合征(47, XXY)和特纳综合征(45, XO), 李秀兰等[35]通过探讨睾丸生精障碍患者染色体异常及多态性特点得出男性睾丸生精障碍患者更易出现染色体异常以及 Y 染色体的改变。性染色体影响着男性生殖器官的发育和第二性征, 而性染色体异常的不育症患者往往会出现生殖器官发育不良、少弱精子症、睾丸体积小等, 从而造成男性生育能力的下降。通过染色体核型以及 Y 染色体微缺失的检测有助于探寻男性不育的病因以及为临床诊断和治疗开拓新思路, 而将染色体核型分析与基因位点检测的结合亦对辅助生殖技术的探索与应用有重要意义[36]。因而, 针对临床中不明原因的男性不育症患者, 必要时应进行染色体检查以究其病因, 明确后续治疗方向。

4.2. 基于精子 DNA 损伤的研究

精子 DNA 损伤[37]主要包括线粒体 DNA 损伤和核 DNA 损伤, 以精子 DNA 碎片化指数(DNA Fragmentation Index, DFI)来评价精子 DNA 的完整性。朱家红[38]等通过回顾性分析发现精子 DFI 的高低影响着男性精液质量、精子浓度、活力, 临床中可选用左卡尼汀进行治疗可有效提高不育症患者精子活力, 降低精子 DNA 损伤程度[39], 相关研究表明[40]精子 DFI 能通过揭示 DNA 结构的完整性进一步研究精液参数正常时不育症患者的微观因素, 精子 DFI 联合精液常规检测能更全面地反映出男性的生殖能力。目前检测精子 DNA 完整性的方法多样, 主要包括精子染色质结构分析(SCSA)、末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸标记(TUNEL)、精子染色质扩散(SCD)、彗星实验(COMET) [41]。

精子 DNA 损伤机制[42]主要是细胞凋亡、染色质发生异常和氧自由基的影响, 在生精、运输、包装过程中逐渐加深对精子 DNA 的损伤。DFI 指数体现精子 DNA 受损伤的程度, 通过对精子 DFI 的测量可有效反映精子 DNA 的完整性以及精液质量, 从而利于男性生育能力的评估和男性不育原因的探查。因而, 随着临床医师对于男性不育症诊疗研究的不断加深, 精子 DNA 完整性检查的作用日益提高, 同时我们也要利用好这一指标, 为男性生育能力的研究提供理论支撑。

4.3. 基于 MicroRNA 表达水平的研究

microRNA (miRNA)是一类单链、内源性的、非编码的小长度 RNA, 通常位于基因间或内含子区域[43], 其存在的异常表达在精子的生成、发育和成熟过程中起着重要的调控作用[44]。miRNA 的异常表达与男性不育症的产生有着紧密的联系[45]。男性不育症患者精液中 miRNA 的表达水平同健康男性相比具有显著差异, 有学者[46]研究得出差异最大的 miRNA 是 miR-34b、miR-122 和 miR-429, 并提出其可作为男性不育的潜在生物标志物在临床诊断和治疗中提供必要帮助。石晓星等[47]通过研究发现不育症患者精浆中 miR-888、miR-890 和 miR-891a 与对照组有显著差异且提出其表达水平的不同对于男性不育症的诊断与研究具有一定的价值。而林彤等[48]通过对精浆中 miR-145 表达水平的研究中同样发现其在男性不育症患者中表达水平明显升高并影响着精子活力、浓度, 提出通过对其表达水平的检测可作为辅助诊断指标为治疗带来一种新的方向。

通过对 miRNA 参与精子产生的各个过程机制及信号通路的研究, 对于深层次了解受孕过程、胚胎发育有着重要意义, 而其在精子的发生、发育成熟的过程中起着重要作用。因此, 对于 miRNA 表达水平的检测以期达到对于男性不育症早发现、早诊断、早治疗的目的同时有望将其作为男性不育症诊断的特异性标志物尽早应用于临床, 为男性不育的治疗、预防提供新思路。

5. 小结与展望

随着现代医学的发展进步, 其在男性不育症的治疗与预防上取得了较大的成功, 但传统医药文化源远流长、博大精深, 中医中药治疗男性不育症有着悠久的历史且积累了丰富的临床经验, 通过内服中医经典方、历代名医经验方及传统针灸、熏洗等治法在改善精液质量、提高精子活力、调节男性功能等方面取得了显著效果。

近年来, 针对男性不育症的治疗已逐渐成为研究热点, 包括对 Y 染色体缺失、精子 DNA 损伤、miRNA 等的基础和临床研究在一定程度上给予了临床泌尿外科医师诊疗的新方向、新启发, 但是由于男性不育症病因病机的复杂性与多样性, 未来仍需通过更多的基础实验对其病因病机进行探索以及临床中通过大样本量对其进行研究、观察探索更优质的治疗和药物的使用从而为临床提供更加高效且科学的诊疗思路。

参考文献

- [1] Minhas, S., Bettocchi, C., Boeri, L., *et al.* (2021) European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *European Urology*, **80**, 603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>
- [2] Vanderhout, S.M., Rastegar Panah, M., Garcia-Bailo, B., *et al.* (2021) Nutrition, Genetic Variation and Male Fertility. *Translational Andrology and Urology*, **10**, 1410-1431. <https://doi.org/10.21037/tau-20-592>
- [3] 刘伟信, 曾琴, 何丽冰. 建国 70 年人类辅助生殖技术快速发展及展望[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(7): 3-5.
- [4] 孙垣芳, 李黎明, 褚龙. 宫腹腔镜联合辅助生殖技术治疗不孕不育症的有效性研究[J]. 中外医疗, 2023, 42(18): 90-93.
- [5] 王齐开, 曹继刚, 王望, 等. 曹继刚教授从肾实肝虚论治男性不育症经验[J]. 中医药导报, 2021, 27(12): 173-176.
- [6] (清)唐容川, 著. 医经精义[M]. 北京: 学苑出版社, 2012.
- [7] 曹全富, 胡翠芳, 章明徐, 等. 不同环境下取精对精液参数的影响[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(7): 670-671.
- [8] 王继升, 李海松, 王璐, 等. 李海松教授治未病理念在治疗男性不育症中的应用[J]. 陕西中医, 2021, 42(10): 1445-1447.
- [9] 卢冬冬, 焦薇薇, 王杰, 等. “水土同治”针刺治疗男性不育症选穴研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(1): 137-141.
- [10] 李兰芳, 葛青, 陆文昊. 男性不育的相关影响因素流行病学调查分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(4): 515-517.
- [11] 张银, 车晓艳, 万焜, 等. 男性不育症危险因素 Meta 分析[J]. 中国性科学, 2021, 30(5): 15-18.
- [12] 吴骏, 贾占东, 冯奕, 等. 肥胖对男性不育症患者精液质量与精子 DNA 完整性的影响[J]. 中国现代医生, 2020, 58(27): 25-28, 33.
- [13] 张云山, 马天仲, 董丽娟, 等. 吸烟对男性不育患者生育能力的影响[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(10): 825-828, 832.
- [14] Banihani, S.A. (2021) Effect of Diclofenac on Semen Quality: A Review. *Andrologia*, **53**, e14021. <https://doi.org/10.1111/and.14021>
- [15] 万焜, 朱亚捷, 胡萍, 等. 我国男性不育症健康管理的研究进展[J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 9-13.
- [16] 马焕焕, 徐新宇, 戴宁, 等. 戴宁治疗男性不育症经验[J]. 吉林中医药, 2021, 41(10): 1305-1308.
- [17] 莫然, 孙建明. 经验方生精 3 号方治疗肾虚血瘀型男性不育症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(30): 3339-3343.
- [18] 蒋富贵, 徐新宇, 崔云, 等. 崔云清精祛邪治疗男性不育症经验撷菁[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(1): 57-58.
- [19] 梁世佳, 毛剑敏, 韩文均, 等. 生精 3 号方治疗肾虚血瘀型少弱畸精子不育症临床研究[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(10): 1062-1066.
- [20] 赵盼盼, 王祖龙, 陈如兵. 五味扶正益精汤对男性不育患者精子 DNA 完整性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 127-132.
- [21] 农云, 罗信, 刘洁. 调理任督冲三脉治疗男性不育症对精子活性和性生活质量的影响[J]. 中国性科学, 2022,

- 31(8): 125-128.
- [22] 阮春鑫, 林树梁, 方莉萍, 等. 药物铺灸治疗肾虚型男性不育症疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(11): 1277-1280.
- [23] 卢冬冬, 郭喜平, 付月婉, 等. 基于调理脾肾法针刺治疗不育症的理论基础及选穴思路[J]. 中国性科学, 2023, 32(6): 132-135.
- [24] 张晓艳, 应荐, 邓海平, 等. 艾灸治疗男性不育症临床疗效与穴位温度相关性研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(9): 46-49.
- [25] 张鹤云, 李健, 赵云, 张宏景, 毕晓方, 王春晖, 杨洋, 熊杰, 史云强, 钟一鸣, 张春和. 还少胶囊联合左卡尼汀治疗少、弱、畸精子症的疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(1): 67-71.
- [26] 赵友康, 郁超, 曹宏文, 冯懿赓, 何晓锋, 孙鹏, 龚华, 陈磊. 二仙汤加减联合精活速治疗肾阳亏虚型少弱精子症的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(5): 43-45, 50.
- [27] 熊涌, 夏剑, 刘潜, 等. 补肾强精颗粒联合显微镜下精索静脉低位结扎术对术后精液参数的影响研究[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(15): 2229-2231.
- [28] 廖建春, 刘丽君. 加味五子衍宗合剂及组分对生精细胞损伤模型大鼠生殖激素水平的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(3): 169-172.
- [29] 申毅锋, 朱坤, 董良, 等. 基于网络药理学联合分子对接探析强精片治疗男性不育症的分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(12): 4505-4518.
- [30] 刘美琪, 汤轶波, 郑燕飞, 等. 基于肾藏精理论对鱼鳔治疗男性不育症的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 761-763, 834.
- [31] 柳宇双, 杨德森, 王叶子, 等. 参阳胶囊急性毒性及对肾阳虚所致雄性不育大鼠的药效学研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(5): 5-9.
- [32] 兰贵斌, 余飞, 黄承乐, 等. 男性不育患者 Y 染色体微缺失的临床研究进展[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(11): 1844-1846, 1898.
- [33] 谭明英, 余雨, 刘雪婷, 等. 男性不育患者 Y 染色体微缺失的系统评价: Meta 分析和 GRADE 证据整合[J]. 预防医学情报杂志, 2020, 36(1): 122-125, 132.
- [34] 张恒, 刘颖, 徐旻, 等. 男性不育患者 Y 染色体微缺失、染色体核型及性激素水平分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(24): 2648-2651.
- [35] 李秀兰, 莫小东, 唐莉, 等. 染色体异常、染色体多态性与睾丸生精障碍的相关性分析[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(4): 83-87, 91.
- [36] 张凤, 林敏, 高皋, 等. 染色体核型分析和 AZF 检测在男性不育中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(10): 1536-1541.
- [37] 卢慧钰, 姚文亮, 周玉良, 等. 精子 DNA 损伤机制的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(1): 28-31.
- [38] 朱家红, 高洋, 付涛, 等. 精子 DNA 损伤对胚胎卵裂模式及胚胎发育的影响[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(4): 441-446.
- [39] 肖宗辉, 汪惠琴, 廖柳军. 不育症患者精子 DNA 损伤的临床分析与治疗研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(3): 1-4.
- [40] 张永涛, 琚保军, 李霄, 等. 精子 DNA 碎片率与男性不育症患者的年龄、精液分析参数相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(10): 1578-1582.
- [41] Cho, C.L., Esteves, S. and Agarwal, A. (2016) Novel Insights into the Pathophysiology of Varicocele and Its Association with Reactive Oxygen Species and Sperm DNA Fragmentation. *Asian Journal of Andrology*, **18**, 186-193. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.170441>
- [42] 娄变, 丁宇茹, 陆智恩, 等. 精子 DNA 损伤在男性不育症中的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(44): 194, 198.
- [43] 田辉, 赵晓曦. microRNA 与雄性生育功能关系的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(3): 97-101.
- [44] Li, C., Yang, B., Pan, P., et al. (2018) MicroRNA-130a Inhibits Spermatogenesis by Directly Targeting Androgen Receptor in Mouse Sertoli Cells. *Molecular Reproduction and Development*, **10**, 768-777. <https://doi.org/10.1002/mrd.23058>
- [45] Kotaja, N. (2014) Micro RNAs and Spermatogenesis. *Fertility and Sterility*, **101**, 1552-1562. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.025>
- [46] 陈雨晴, 李剑, 靖小珍, 等. 精液中 miR-34b、miR-122、miR-429 联合检测对男性不育症的诊断价值[J]. 国际检

验医学杂志, 2022, 43(16): 2046-2048.

- [47] 石晓星, 李戡, 周运恒. 男性不育症患者部分附睾来源的 miRNA 表达水平研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(8): 1286-1289.
- [48] 林彤, 廖贤平. 男性不育症患者精浆中 miR-145 的表达水平及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 39-41, 46.