

## 复发性流产中的男性因素分析

张雅雯<sup>1</sup>, 赵正阳<sup>2</sup>, 黄东晖<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>南京大学医学院 江苏南京

<sup>2</sup>湖北科技学院 湖北咸宁

<sup>3</sup>华中科技大学同济医学院生殖健康研究所 湖北武汉

**【摘要】**复发性流产是临床上难处理的不孕症之一，其病因复杂，受到男女双方的因素影响。目前国内外研究发现，男性因素在复发性流产的发生中起着重要作用，包括遗传因素、免疫因素、感染因素和其他因素。出现复发性流产史的夫妻，应同时对男方进行相应病因筛查，多因素综合分析以采取个性化的诊疗方案。

**【关键词】**复发性流产；男性因素；染色体；精子

**【基金项目】**广东省基础与应用基础研究基金（2021A1515220178）；横向课题：不孕不育防治和辅助生殖技术应用现状的国内外研究（02310155190001）

**【收稿日期】**2023 年 2 月 25 日 **【出刊日期】**2023 年 4 月 8 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230158

### Analysis of male factors in recurrent spontaneous abortion

Yawen Zhang<sup>1</sup>, Zhengyang Zhao<sup>2</sup>, Donghui Huang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>College of Medicine, Nanjing University, Nanjing Jiangsu

<sup>2</sup>Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei

<sup>3</sup>Institute of Reproductive Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei

**【Abstract】** Recurrent spontaneous abortion (RSA) is one of the difficult diseases in clinical. It has a very complicated pathogenesis and affected by factors of both male and female. At present, domestic and foreign studies have found that male factors play an important role in RSA, including genetic factors, immune factors, infection factors and other factors. In case of RSA, an etiological screening ought to be performed for the husband at the same time, and multi-factor comprehensive analysis should be adopted to give a personalized treatment.

**【Keywords】** Recurrent spontaneous abortion; male factors; chromosome; sperm

复发性流产（recurrent spontaneous abortion, RSA）是指妊娠 28 周内，与同一性伴侣连续发生 2 次或 2 次以上的胎儿丢失定义为 RSA<sup>[1]</sup>。RSA 是临床常见的一类疑难病症，发病率占到生育期女性的 1%~5%<sup>[2]</sup>且逐年上升<sup>[3]</sup>。有复发性流产史的夫妇如不及时采取干预措施，不仅会给患者家庭带来经济损失，更会对患者的身体和心理健康造成不良影响。复发性流产诱因复杂，有半数发病原因尚不明确。以往关于 RSA 的病因学研究筛查多以女性因素为主，但近年来的研究提示，精子质量尤其是精子核质量也与早期胚胎发育潜能及 RSA 的发生息息相关<sup>[4,5]</sup>。男性因素在 RSA 发

生中的作用逐渐被认知，包括遗传因素、免疫因素、感染因素、年龄及环境因素等。

#### 1 遗传因素

精子是在染色体和多种基因的调控下生成的，染色体或基因的异常会对精子的发生和发育产生不同程度地影响，继而影响妊娠结局。RSA 中常见的男性遗传因素包括染色体异常、基因突变和精子 DNA 损伤等。

##### 1.1 染色体异常

染色体异常是目前研究较为集中的 RSA 男性因素。在男性不育症患者中，染色体出现核型异常的概率

\*通讯作者：黄东晖

率明显高于健康成人, 是影响妊娠结局的重要原因之一<sup>[6]</sup>。由于各研究在样本病例和检测方法上存在差异性, 男性染色体异常的发生率多波动于 2.2%~10.3%<sup>[7,8]</sup>。

### (1) 染色体结构异常

染色体结构异常是指染色体经过断裂-重组或互换机理产生的染色体畸变。可分为缺失、重复、倒位、易位等。其中易位最为常见<sup>[9]</sup>。

染色体平衡易位 (Chromosomal balanced translocation) 是易位中最主要的 RSA 诱因<sup>[10]</sup>。平衡易位携带者由于没有丢失或增加重要的遗传物, 对个体发育无严重影响, 表型表现为正常。但一方面, 平衡易位的断裂点可能会干扰与精子生成相关的基因结构, 导致精子发生障碍或功能变化<sup>[11]</sup>; 另一方面, 易位染色体会导致生殖细胞在减数分裂时出现同源染色体配对障碍, 产生不平衡配子, 体现为精子发生异常<sup>[12]</sup>。异常精子与正常卵子结合后, 遗传物质由于非平衡重组而出现增多或减少, 最终可能导致流产或死胎<sup>[13]</sup>。张秋爽等的研究表明, 男性染色体平衡易位断裂点 4q21、7q32 和 9p13 等均与 RSA 的发生密切相关<sup>[11]</sup>。

罗伯逊易位 (Robertsonian translocation), 又称着丝粒融合 (centric fusion), 是发生在近端着丝粒染色体上的一种特殊易位形式, 在普通人群中的发病率为 0.1%<sup>[13]</sup>。发生罗伯逊易位的两条染色体, 其长臂会在着丝粒处融合形成一条较大的衍生染色体, 它几乎包含了原染色体的全部基因, 而两个短臂构成的小染色体往往因完全异染色质或缺乏着丝粒而在第二次分裂时丢失。因此, 携带者虽然只有 45 条染色体, 但个体表型正常, 只在形成配子的时候会出现异常<sup>[14,15]</sup>。当夫妻中有一方为罗伯逊易位携带者时, 复发性流产和胎儿畸形的发生率就会增加<sup>[16]</sup>。男性中, 罗伯逊易位携带者会在减数分裂过程中产生染色体不平衡的精子, 与卵子融合成配子时产生不能正常发育的单体或三体型胚胎, 继而引发自然流产或死胎<sup>[17]</sup>。

染色体多态性 (chromosome polymorphism) 是在健康人群中可见的染色体形态和着色强度的微小变异, 主要表现为异染色质的变异<sup>[15]</sup>。异染色质不含有结构基因, 大多没有转录活性, 主要分布在着丝粒、端粒、随体、次缢痕和 Y 染色体长臂等处, 对个体表型无明显影响。随着临床资料的不断积累, 国内外越来越多的研究发现, 染色体多态性在 RSA 夫妇中的发生率要高于普通人群, 是引起生殖异常的原因之一<sup>[18,19,20]</sup>。其中, 男性染色体多态性的检出率高于女性, 以 Y 染色体多态性为主, 占复发性流产中多态染色体的

61.25%<sup>[21]</sup>。

### (2) 染色体数目异常

染色体数目异常包括非整倍体 (三体和单体)、多倍体和嵌合体。其中非整倍体是 RSA 研究的热点, 有 60% 表现为三体型<sup>[13]</sup>。

父本染色体的非整倍性主要表现为 13、18、21 和性染色体的二体化, 其中以性染色体二体化最为多见, 此类异常可能导致胚胎活力下降, 增加 RSA 的发生风险<sup>[22]</sup>。而存活下来的 13、18 和 21 染色体非整倍体子代通常会产 Patau 综合征、Edwards 综合征和 Down 综合征, 性染色体数目异常的子代通常会出现 Klinefelter 综合征 (47,XXY) 和超雄综合征 (47,XYY)<sup>[23]</sup>。一些形态学比对研究发现, 性染色体的非整倍体与精子形态异常具有相关性, 患有畸形精子症的男性其染色体非整倍率高于正常男性, 这提示性染色体可能通过调控精子形态形成相关基因影响胚胎发育和妊娠结局<sup>[24]</sup>。

### 1.2 精子 DNA 损伤

精子 DNA 是遗传信息的载体, 精子 DNA 损伤会影响精子的正常形态、活力及功能, 继而影响精卵结合、受精卵植入、分裂及胚胎发育等过程。有研究报道, 精子 DNA 损失可能是 RSA 发生的原因之一<sup>[25]</sup>。且流产风险随着男方精子 DNA 损伤程度的增加而增加。引起精子 DNA 损伤的原因很多, 如吸烟、酗酒、生活节奏过快等。因此, 对于男方精子进行 DNA 损伤检测的必要性越来越强。DNA 损伤通常以精子 DNA 碎片化指数 (DFI) 来表征, 常用检测方法有精子染色质结构分析 (SCSA)、脱氧核苷酸末端转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记 (TUNEL) 和精子染色质扩散分析 (SCD) 等, 各法的检测结果一致度高<sup>[26,27]</sup>。Duran 等人通过分析人工授精 (IUI) 的妊娠结果与精子 DNA 损伤之间的关系显示, 当 DFI 在 10%~12% 时易导致流产<sup>[20]</sup>, DFI > 12% 时不能正常妊娠<sup>[26]</sup>。

### 1.3 基因突变

基因突变包括单个碱基改变 (点突变) 或多个碱基的缺失、重复和插入。目前发现的与 RSA 有关的基因突变可分为以下三类。

一类是精原细胞中的结构功能基因, 此类基因与减数分裂的正常发生和染色体自我修复相关。其突变可能会影响减数分裂过程, 导致染色体出现非整倍体或错误重排, 从而导致男性不育及配偶自然流产<sup>[23]</sup>。

另一类是与胚胎正常生理功能有关的基因, 如人类白细胞抗原 G (HLA-G) 多态性基因<sup>[28]</sup>、遗传性易

栓症相关基因<sup>[29]</sup>等, 此类基因的突变会导致胎儿出现免疫功能、凝血功能等致命性生理缺陷, 最终形成流产。

另外, Y 染色体上基因突变可能引起 Y 染色体微缺失, 主要发现于 Yq 上, 临床表现为无精子症或少精子症。但此类突变是否能引起流产几率的增加仍存在争议。Li 等的研究表明, Y 染色体 AZFc 区的 gr/gr 缺失、b2/b3 缺失、及 gr/gr 伴 b1-2/b3-4 缺失可能与配偶 RSA 的发生有联系<sup>[30]</sup>。但 Venkatesh 等的研究并未检测到 Y 染色体微缺失与 RSA 的相关性<sup>[31]</sup>。这可能是样本选择差异的结果, 关于 Y 染色体微缺失的检测频率与 RSA 的具体关系还有待在更大量的样本中证实。

## 2 免疫因素

男性免疫因素在 RSA 中的作用逐渐被认知, 这可能会对部分不明原因的 RSA 做出解释。目前针对男性免疫因素的研究主要集中在抗精子抗体 (antisperm antibody, AsAb) 上。

AsAb 可以引起男性的自身免疫反应, 也可以引起女性的同种免疫反应<sup>[32,33]</sup>。男性生理损伤或泌尿生殖道微生物感染均可破坏血睾屏障, 刺激特异性表达的精子抗原产生 AsAb。AsAb 能与受精卵上的精子特异性抗原结合, 引起精子凝集制动, 抑制精子的顶体活性, 阻碍精子和卵细胞结合, 即使完成了受精过程也可引起受精卵融解, 导致死胎或流产<sup>[34]</sup>; 另外, AsAb 还可通过活化巨噬细胞, 破坏受精后胚胎发育而引起早期自然流产<sup>[35]</sup>。

## 3 感染因素

男性解脲支原体 (UU) 和沙眼衣原体 (CT) 等的感染会影响精子形态等精液参数, 引起精子结构畸形, 精液质量下降<sup>[36]</sup>。其感染者往往也可感染女性, 引发子宫内膜炎症反应和免疫系统反应, 继而干扰胚胎植入或胚胎保护机制, 导致流产发生<sup>[37,38]</sup>。有报道显示, UU 阳性检出率与流产次数正相关, 而 CT 与 UU 的复合感染也会引起流产次数的增加<sup>[39,40]</sup>。此外, 还可能存在其他一些未完全证实的细菌、病毒、原虫感染与 RSA 的发生相关。

## 4 其他因素

### 4.1 年龄

女性年龄往往被认为与 RSA 关系密切<sup>[41]</sup>, 研究显示男性年龄也是导致 RSA 的危险因素<sup>[42]</sup>。有研究表明, 男性年龄的增长会导致机体内活性氧积聚, 诱导氧化应激, 对精子质膜的完整性和流动性产生不良影

响, 最终损伤精子核 DNA<sup>[43]</sup>。同时, 年龄增大也会导致精子出现基因突变和非整倍体的概率增大。当男性年龄大于 40 岁时, 发生上述遗传因素异常的风险就会大大增加, 影响精子质量, 导致胚胎发育不良或自然流产<sup>[44]</sup>。

### 4.2 体重

目前关于男性体重与 RSA 的相关性研究尚浅。已有的多变量逻辑回归分析显示, 体重指数 (Body mass index, BMI) 与精子质量呈负相关。BMI 较高 ( $\geq 25\text{kg/m}^2$ ) 的男性, 可能会对胎儿的染色体核型产生不良影响, 增高胚胎染色体异常性流产的风险<sup>[45]</sup>。

### 4.3 环境与生活方式

随着科技进步和人们生活节奏的加快, 有不良生活方式的人群比率渐增。各类不良生活方式与精液参数的相关性研究分析表明, 熬夜、久坐、精神压力过大、电子设备使用过频、嗜烟嗜酒、工作环境长期受污染等均与精液不液化、精子活力降低、精子畸形率增高相关, 继而导致流产、死胎甚至不育<sup>[46]</sup>。

对晚间熬夜工作或电子游戏的人群来说, 睡眠不足会影响性激素的分泌<sup>[47]</sup>, 伴随长时间的久坐会影响睾丸正常血液循环, 造成精子营养供应障碍<sup>[48]</sup>。同时, 睾丸作为电磁辐射敏感的靶器官之一, 其超微结构易受电磁辐射损伤<sup>[49,50]</sup>, 导致精液质量下降。

在吸烟和精液参数的相关性分析中发现, 男性的精液量、精子浓度、精子活力和正常形态精子百分率等与日均吸烟量呈显著负相关<sup>[51,52]</sup>, 中、重度吸烟者的精子 DFI 较不吸烟者显著增高 ( $P < 0.05$ )<sup>[53]</sup>。主要原因是香烟中的尼古丁等有毒物质会导致精浆中 ROS 的累积, 引起 DNA 损伤<sup>[54,55]</sup>; 另外, 香烟中的镉等金属元素还可以通过抑制生殖相关的酶功能, 干扰睾丸合成睾酮<sup>[56]</sup>, 使精液质量的下降。

饮酒同样会导致精液参数改变, 各参数与酒龄之间呈一定程度的负相关<sup>[57]</sup>。可能的作用机制是酒精直接损害睾丸生精上皮, 使生精细胞退化变性<sup>[47]</sup>; 同时通过抑制睾丸间质细胞、加快肝脏分解转化等途径降低睾酮水平, 表现为精子数量、形态和功能上的异常<sup>[58]</sup>。

另外, 在受污染环境中的工作者, 如与铅汞、农药或其他毒性有机物频繁接触, 会诱发基因突变或精子 DNA 损伤, 造成性激素和精子产生异常, 导致胚胎流产或畸形<sup>[59]</sup>。

目前, 男性因素影响复发性流产的相关研究仍处于探索阶段, 但其在 RSA 患者中的重要性不可忽视。

鉴于 RSA 发病的复杂性, 专家建议同时对 RSA 患者的配偶询问并记录有无不良生活方式或不良环境因素暴露, 必要时进行遗传、免疫、感染等方面的检查, 综合分析多项指标, 提出个性化的诊疗方案, 以达到治疗目的。随着临床样本的增加和研究的深入, 关于 RSA 的男性因素将会进一步明确, 更好地指导临床实践。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Green Deirdre M and O'Donoghue Keelin. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child.[J]. Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 2019, 39(6) : 816-821.
- [3] Rasmak Roepke, E, Matthiesen, L, Rylance, R, Christiansen, OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 1365-1372.
- [4] 张海涛,刘德凤,毛加明,张哲,杨宇卓,张洪亮,赵连明,林浩成,洪锴,姜辉,唐文豪.精子核蛋白组型转化、精液参数、精子 DNA 损伤与复发性流产相关性研究[J].中国男科学杂志,2019,33(01):9-12+17.
- [5] Larsen, E.C., Christiansen, O.B., Kolte, A.M. et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Med 11, 154 (2013).
- [6] 马宁,杨晓,彭薇,李昊,王艳.111 例男性不育症患者细胞遗传学分析[J].中国优生与遗传志, 2018, 26(02): 53-54+70.
- [7] 欧阳鲁平,陈少科,雷亚琴,刘天盛,郑陈光.反复性流产夫妇中男性染色体分析[J].中华全科医学, 2015, 13(12): 1968-1969+1978.
- [8] 李宏军.复发性流产的男性因素及治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(02):118-122.
- [9] Franssen M T M et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review.[J]. Human reproduction update, 2011, 17(4) : 467-75.
- [10] Barber JC, Cockwell AE, Grant E, et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? BJOG,2010,117(7):885-888.
- [11] 张秋爽,杨潇,李然伟,冯树强,田文杰.男性平衡易位携带者染色体断裂点与生育结局的关系初步探讨[J].中华男科学杂志,2021,27(05):472-475.
- [12] 刘燕,陈虹,刘敏,史露露,李婷,杨斯桀,黄色新,徐佩文,高选.1 例染色体复杂易位的无精子症患者遗传学分析[J].中华男科学杂志,2018,24(10):957-959.
- [13] 杜涛,刘玉昆.遗传因素与复发性流产[J].中国医刊,2020,55(03):238-241.
- [14] Chang Yi Wen et al. Robertsonian translocations: An overview of a 30-year experience in a single tertiary medical center in Taiwan[J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2012, 76(6) : 335-339.
- [15] 王芳,刘晓丹.2023 例遗传咨询者染色体核型遗传效应分析[J].中国性科学,2020,29(01):95-98.
- [16] 冯亮,姜丽民,袁海燕.罗伯逊易位携带者引起生殖异常的临床分析[J].中国妇幼保健,2016,31(17):3577-3578.
- [17] Wang, B, Nie, B, Tang, D, Li, R, Liu, X, Song, J, Wang, W and Liu, Z. "Analysis of meiotic segregation patterns and interchromosomal effects in sperm from 13 robertsonian translocations" Balkan Journal of Medical Genetics, vol.20, no.1, 2017, pp.43-50.
- [18] Caglayan, A.O., Ozyazgan, I., Demiryilmaz, F. and Ozgun, M.T. (2010), Are heterochromatin polymorphisms associated with recurrent miscarriage?. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 36: 774-776.
- [19] 王永安,谭娟,王雷雷,尹婷,章荣,郑安舜,顾莹.连云港地区 4079 例遗传咨询者细胞遗传学分析[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(09):19-21+14.
- [20] 陈运春,王祥丰,许玉妮,曹晓强,郑春娇,林丽英,胡建东.海南地区 3353 例遗传咨询者细胞遗传学分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(07):827-829+817.
- [21] 张庆华,郝胜菊,闫有圣,胡秀琴,冯暄,梁济慈,栾桦.复发性自然流产患者的遗传学多因素分析研究[J].生殖医学杂志,2016,25(08):711-718.
- [22] Ranjith Ramasamy et al. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss[J]. Fertility and Sterility, 2015, 103(4) : 906-909.e1.
- [23] 梁威宁,薛松,商学军.精子遗传异常在复发性流产中作用的研究进展[J].中华男科学杂志, 2019, 25(12):

- 1126-1130.
- [24] Tang, S.S., Gao, H., Zhao, Y. and Ma, S. (2010), Aneuploidy and DNA fragmentation in morphologically abnormal sperm. *International Journal of Andrology*, 33: e163-e179.
- [25] 刘成军,王嵩明,商微,李敏,王伟周,沈玉良,赵勇.精子DNA损伤与不明原因复发性流产的关系[J].中华男科学杂志,2011,17(07):619-621.
- [26] Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2002 Dec; 17(12): 3122-8.
- [27] 刘成军,涂艳琴,王嵩明,商微,王伟周,李敏,沈玉良.不明原因的自发流产与精子DNA损失的关系[J].广州医药,2019,50(02):54-57.
- [28] Aldrich C L et al. HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent miscarriage. [J]. *Molecular human reproduction*, 2001, 7(12) : 1167-72. 1-3.
- [29] Emine Ikbali Atli. Cytogenetic Analysis and Thrombophilia-Associated Gene Mutations of Couples with Recurrent Miscarriage[J]. *Journal of Fertilization: In Vitro - IVF-Worldwide, Reproductive Medicine, Genetics & Stem Cell Biol*, 2016, 4(3) :1-3.
- [30] Li JianBo et al. [Correlation of gr/gr and b2/b3 deletions in the AZFc region of the Y-chromosome with recurrent spontaneous abortion]. [J]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*, 2020, 26(9) : 811-814.
- [31] Venkatesh, S., Thilagavathi, J., Kumar, K. et al. Cytogenetic, Y chromosome microdeletion, sperm chromatin and oxidative stress analysis in male partners of couples experiencing recurrent spontaneous abortions. *Arch Gynecol Obstet* 284, 1577–1584 (2011).
- [32] Restrepo B, Cardona-Maya W. Antisperm antibodies and fertility association[J]. *Actas Urol Esp*, 2013, 37(9): 571-578.
- [33] Crawford G, Ray A, Gudi A, et al. The role of seminal plasma for improved outcomes during in vitro fertilization treatment: review of the literature and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(2):275 -284.
- [34] S Hamamah, A Fignon, J Lansac, The effect of male factors in repeated spontaneous abortion: lesson from in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, *Human Reproduction Update*, Volume 3, Issue 4, July 1997, Pages 393–400.
- [35] 顾华妍,任钧,张海燕,邓雨峰,钱婧,吕虹洁.复发性流产患者抗精子抗体检测与分析[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(11):104-105.
- [36] 那万里,刘睿智,齐威,吴玉春,张红国.解脲支原体、沙眼衣原体感染对精子形态的影响[J].中国计划生育学杂志,2006(12):733-735.
- [37] 李宏军,王彦,李宏祥,孙晓玲,金凤玲,郝丽.生殖道解脲支原体感染与抗精子抗体相互关系的研究[J].生殖与避孕,1994(03):234-236.
- [38] 张雪茹,赵晓娟,袁燕燕,费晓璐.支原体感染、衣原体感染与不孕及复发性流产关系[J].中国计划生育学杂志,2021,29(07):1449-1453.
- [39] 黄雪飞,解脲支原体、衣原体感染与反复自然流产的关系[J].中华医学研究杂志,2006,6(6):679.
- [40] 马秀娟.生殖道感染与反复性自然流产的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(05):1073-1075.
- [41] Kroon Ben et al. Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception.[J]. *Fertility and sterility*, 2011, 95(5) : 1827-9.
- [42] 孙宝刚,王丽霞,曹井贺,张宁,梁鲁南,杨爱军.男性年龄对精子质量与精子染色体影响的研究[J].中国男科学杂志,2016,30(07):38-40+45.
- [43] 龚琴琴,张昌军.活性氧与精子DNA损伤的保护[J].中国性科学,2012,21(04):3-6+10.
- [44] 孙宝刚,王丽霞,曹井贺,张宁,梁鲁南,杨爱军.男性年龄对精子质量与精子染色体影响的研究[J].中国男科学杂志,2016,30(07):38-40+45.
- [45] 王芝元.男性年龄、BMI和精液参数与胚胎染色体异常性流产的相关性研究[D].郑州大学,2020.
- [46] 白文俊,耿冲.男性因素与复发性流产[J].实用妇产科杂志,2016,32(02):92-94.
- [47] 李彦红,姚志娟,王海燕.生活习惯对男性精液质量的影响[J].国际检验医学杂志,2013,34(06):662-663.
- [48] 邸建永,王晓玲,马莹.久坐对男性精液质量的影响[J].现代诊断与治疗,2011,22(01):1-3
- [49] 任豆豆,陆星星,钟万,马惠荣,陈景伟,孙灵娇.龟龄集对900 MHz手机电磁辐射致大鼠睾丸氧化损伤和Prdx2蛋

- 白表达的影响[J].中华男科学杂志,2020,26(10):926-933.
- [50] 曹晓慧,马惠荣,马雪莲,陈杰,张国红.手机频率电磁辐射对大鼠睾丸超微结构损伤的研究[J].中华男科学杂志,2016,22(06):491-495.
- [51] 张怡,丁锦丽,尹太郎,杨菁.吸烟对男性精子 DNA 及 RNA 甲基化水平的影响[J].武汉大学学报(医学版),2016,37(02):245-248+253.
- [52] 陈望强,丁彩飞,花雪梅,俞佳.复方玄驹胶囊联合中药复方治疗吸烟致男性不育症的临床研究[J].中华男科学杂志,2018,24(04):349-354.
- [53] 包华琼,孙岚,杨学妞,丁杰,马世原,杨柳,徐小鸥.吸烟对育前男性精浆活性氧含量及精子质量的影响[J].中华男科学杂志,2019,25(01):41-45.
- [54] 孙启玉,李剑,韩迎春,薛承岩,关会臻,谢守军,张茉莉,张秀琴.吸烟对男性精液质量、精浆活性氧及精子凋亡率的影响[J].中国实验诊断学,2011,15(06):1046-1048.
- [55] La Maestra Sebastiano and De Flora Silvio and Micale Rosanna T. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa.[J]. International journal of hygiene and environmental health, 2015, 218(1) : 117-22.
- [56] I. P. Oyeyipo and P. J. Maartens and S. S. Plessis. In vitro effects of nicotine on human spermatozoa[J]. Andrologia, 2014, 46(8) : 887-892.
- [57] 张明,孟和宝力高,高智文.长期饮酒对精液质量的影响[J].中华男科学杂志,2010,16(11):1035-1036.
- [58] 何江,余伍忠,刘鸿春,邹红云.饮酒对男性精液质量的影响[J].中国优生与遗传杂志,2008(10):103-105.
- [59] 胡静.环境因素对精子质量的影响研究[J].大家健康(学术版),2015,9(22):17.

**版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



**OPEN ACCESS**