

关于筛查合格供精志愿者的标准更新的中国专家共识

中国妇幼保健协会辅助生殖技术监测与评估专业委员会精子库与生殖男科学组专家共识工作组

通信作者简介:张欣宗,主任医师,博士,毕业于华中科技大学,现主要研究方向为男性生殖医学;

朱文兵,研究员,博士,毕业于中南大学,现主要研究方向为男性生育力保存

通信作者:1. 516000 广东 广州,广东省生殖医院,张欣宗, E-mail: 13857170787@139.com;

2. 410000 湖南 长沙,中信湘雅生殖与遗传专科医院,朱文兵, E-mail: zhuwenbing0971@sina.com

【摘要】本共识聚焦供精志愿者检查标准,由中国妇幼保健协会辅助生殖技术监测与评估专业委员会精子库与生殖男科学组发起,组织了国内人类精子库领域的专家成立专家共识工作组后反复讨论撰写,内容涉及供精志愿者检查的各方面,包括供精志愿者年龄、精液参数、精子形态率的选择,供精志愿者体检标准的补充,供精志愿者检查结果标准解读 3 个内容和 9 个点。

【关键词】人类精子库;供精志愿者;基本标准;专家共识

指南注册号:IPGRP-2021CN132

【中图分类号】R 711.6 **【文献标志码】**C **【文章编号】**1674-4020(2021)09-007-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.02

1 背景与目的

人类精子库,是以治疗不育症及预防遗传病和提供生殖保险等为目的,利用超低温冷冻技术,采集、检测、保存和提供冷冻精子,为国内经卫生行政部门批准开展人类辅助生殖技术的医疗机构提供相关技术服务的机构。截止 2020 年底,全国已有 27 家经国家卫生健康委员会批准成立的人类精子库。其中最大的人类精子库一年平均筛查 4 000 ~ 5 000 名潜在合格供精者^[1]。如今,国内人类精子库均按照原卫生部 2003 年颁布的《人类精子库基本标准和技术规范》对供精者进行初筛、实验室检查、保存、外供及随访管理工作。

人类精子库的首要任务之一就是筛选出健康的合格供精者为有资质的辅助生殖医疗机构提供服务。所以,如何更好地筛选出合格的供精者是人类精子库最为重要的核心工作之一。包括精液质量的初筛,实验室的检查和体格检查三个方面。随着国内外人类辅助生殖技术和人类精子库技术的不断进步与发展,2003 年的《人类精子库基本标准和技术规范》的局限性也逐步显现出来,在如何筛查合格供精者等方面出现标准不统一的问题,在实际工作中难以达成共识。因此,为规范合格供精者筛查标准,设立标准化供精者筛查工作流程,为精子库提供指导和参考,中国妇幼保健协会辅助生殖

技术监测与评估专委会委托精子库与生殖男科学组,组织专家成立编委会,在基于临床操作实践、文献综述、专家研讨等多种形式,对 2003 年《人类精子库基本标准及技术规范》中的供精志愿者年龄、精液参数、精子形态率的选择、供精志愿者体检标准的补充、供精志愿者检查结果标准解读等提出建议。

2 方法

本共识广泛征集人类精子库专家与男科临床工作者关注的供精志愿者检查相关问题,共识讨论专家组基于循证医学证据及临床经验,系统检索 CNKI、万方、PubMed 数据库(检索时间为建库至 2021 年 03 月 31 日)中的前瞻性队列、随机对照研究,系统评价和 Meta 分析,结合我国目前精子库的发展现状,在原卫生部于 2003 年发布的《人类精子库基本标准和技术规范》基础上,经过问题收集、研讨、文献总结等形成此共识。共识推荐强度由推荐级别及证据等级组成。推荐级别:I 类(应当实施),已证实和(或)一致公认有效;II a 类(实施是适当的),有关证据和(或)观点倾向于有效;II b 类(可以考虑),有关证据和(或)观点尚不能充分说明有效;III 类(无益或有害),已证实和(或)一致公认无效并在有些病例可能有害,不推荐应用。

3 共识建议

本共识共包含3个部分,9条建议,主要包括供精志愿者初筛标准完善,供精志愿者体检标准补充,供精志愿者检查结果标准解读等热点问题。

3.1 供精志愿者年龄、精液参数、精子形态率的选择

3.1.1 供精志愿者年龄范围选择 精子参数水平和男性年龄息息相关。男性的精子质量会随着年龄的增长而降低^[2,4],而妊娠相关并发症如早产、子痫前期和流产的发生概率也会随着男性年龄的增长逐渐增加,同时高龄男性生育的后代患自闭症、精神分裂的概率也有所上升^[5]。不同国家和地区其实对于男性供精志愿者的年龄要求各不相同,其中美国年龄要求是19~38岁,丹麦年龄要求是18~45岁,俄罗斯对于捐献者的要求是小于40岁。而中国台湾对于供精志愿者的年龄要求是20~30岁,中国香港是18~45岁。且中国大陆大学生为精子库供精志愿者主要人群,在校大学生普遍年龄为18~22岁,降低年龄下限可以招募更多优秀在校大学生,让更多的在校大学生成为潜在合格供精志愿者。因此,为了避免高龄男性供精者精子带来的潜在风险,招募更多的优秀在校大学生,参考不同国家捐献者年龄标准,建议供精志愿者年龄为20~40周岁。

专家共识:推荐供精志愿者的年龄在20~40周岁之间。(推荐级别:I类)

3.1.2 供精志愿者精液参数的选择 人类的精子质量下降一直是地区性乃至全球性的社会问题。国外对于男性生育力的研究早在20世纪70年代就已开始,当时由于资料来源被认为存在偏倚而没有引起足够重视。1992年,Carlson等^[6]研究了世界各地1938~1991年间公开发表的61篇文章,涉及21个国家14 947例男性的精液质量变化,发现在50年间,男性精液质量有显著下降趋势,平均精子浓度下降近50%。近几年的报道也显示西方国家男性精子浓度平均下降59.3%^[7]。国内男性精子浓度、活力和形态等都呈现不同趋势的下降^[8,9]。而抽烟、饮酒、肥胖、生活作息不规律和环境因素都可能是影响男性精子质量下降的原因之一。

精子质量下降还伴随着精子库捐献者合格率不断降低,国内一项持续15年,纳入3万多名供精志愿者的研究显示,2015年供精志愿者中,只有不足1/5的人精液参数达到供精志愿者标准,供精合格率仅为2001年的1/3^[8]。同时《WHO人类精液检查与处理实验室手册》第五版也将前向运动精子的下限参考值由50%修改为32%。因此参照《WHO人类精液检查与处理实验室手册》第五版建议冷冻复苏后前向运动精子百分率不低于32%。但每份精液中前向运动精子的总数不得低于 12×10^6 。因为冻后前向运动精子总数仍然为 12×10^6 ,所以对后续辅助生殖结局不产生影响。而降低冻前的前向运动精子总数标准,可以缓解精子库捐献者合格率不断下降。

专家共识:建议供精志愿者精液检查前向运动精子不

低于50%,冷冻复苏后前向运动精子百分率不低于32%,但每份精液中前向运动精子的总数不得低于 12×10^6 。(推荐级别:II a类)

3.1.3 供精志愿者精子正常形态率的下限参考值

精子结构依次由头、颈、中段、主段和末段组成。精子形态通常在光学显微镜下进行评估和分类。“正常”形态精子是通过观察从女性生殖道,特别是性交后宫颈黏液回收的精子或者从卵子透明带表面回收的精子的形态而定义的具备潜在受精能力精子的外观(形态学正常)。只有头和尾都正常的精子才认为是正常形态。所有处于临界形态的精子应该认为是异常。但是随着检测技术的不断改进,更多精子形态上的不规则被发现,以致大部分的精子被判为形态异常^[10]。虽然男性精子正常形态率逐年下降一直存在争议,普遍观点认为正常精子形态率的下降主要是由评判标准不同导致的^[11]。但是《WHO人类精液检查与处理实验室手册》第五版仍然将精子正常形态率的下限参考值由30%修改为4%。虽然精子形态异常可能导致对人卵子透明带的结合能力受损,但对于辅助生殖结局的预测价值却非常有限。因此参照《WHO人类精液检查与处理实验室手册》第五版建议供精志愿者精液检查精子正常形态率不低于4%。

专家共识:建议供精志愿者精液检查精子正常形态率不低于4%。(推荐级别:II a类)

3.2 供精志愿者体检标准的补充

3.2.1 基因筛查检测的必要性 合格供精志愿者不应有遗传疾病和(或)遗传疾病家族史,通过体格检查、评估个人疾病史及家族病史可预防一定的风险,但是,受疾病外显率低、表现率差异等因素的影响,可能出现一定水平的漏诊。因此,为供精志愿者提供基因筛查可有效提高筛查质量,降低后代的遗传风险^[12]。

① 携带者筛查:携带者筛查能够有效降低常染色体隐性遗传病的发病率^[13]。目前约有4 000多种单基因遗传病已明确致病基因,有条件的人类精子库可根据供精出生缺陷疾病谱、后代患病风险及危害、地区发病率,针对性地对供精者进行基因筛查,从而降低供精后代出现严重遗传疾病的风险,如地中海贫血、先天性聋哑、囊性纤维化、X连锁肾上腺脑白质营养不良、脊髓性肌萎缩症等^[14]。

② 全外显子测序:全外显子测序是利用序列捕获技术将全基因组外显子区域DNA捕捉并富集后进行高通量测序的基因组分析方法,具有测序深度高、变异检测准确的优点,可作为供精者筛查的一个补充手段,以便及时发现传统方法无法检测出的疾病。

③ 供精志愿者和女方受者的联合筛查:在全外显子的基础上,供精志愿者冷冻精液标本用于临床前,可与女方受者进行基因联合分析,从而避免携带相同致病基因的供精者和受者匹配,进一步降低后代出生缺陷的风险^[15]。

另外需特别注意的是:① 进行供精志愿者基因筛查

的基本原则是知情同意,并充分保护其隐私权;② 尊重供精志愿者知情权,合理分析并解读基因筛查的结果;③ 基因筛查无法规避所有风险,应正视其局限性^[16];④ 禁止涉及商业利益;⑤ 严格遵循有利、不伤害、尊重自主权和公正的伦理原则。

专家共识:建议根据地区发病率针对性进行供精者基因筛查检测(如地贫基因、耳聋基因),同时可将全外显子测序作为供精者筛选补充手段。(推荐级别:II b 类)

3.2.2 实验室检查的细化 目前实验室检查仅针对特定遗传疾病,如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症,以及性传播疾病,如艾滋病、梅毒、乙型及丙型肝炎等。而血常规作为基础检查,能够方便、快捷、敏感地反映出许多疾病的早期迹象,应作为供精志愿者筛查的辅助检查之一。

血常规指通过观察血细胞的数量变化及形态分布,从而判断血液状况及疾病的检查,能够反映血液系统疾病、骨髓造血功能等。例如,若供精志愿者血常规结果出现 MCV、MCH 下降,伴随 RBC 增加,则提示其患地中海贫血的可能性大^[17],应进一步进行基因筛查或予以淘汰。因此,通过对供精者血常规结果的判读,可对血液系统疾病进行初步诊断,完善供精志愿者筛查的实验室检查。

专家共识:推荐血常规对于血液病有明确诊断价值。建议补充血常规检测。(推荐级别:II a 类)

3.2.3 心理和心理健康状况的评估 新时代的医学领域正在从传统的生物医学模式转向生物-心理-社会医学的模式,对于符合要求的“准供精志愿者”,关注点应从实验室各项参数指标,转移至心理和精神的健康与否,从而对供精者进行全面而系统的评估。运用观察、谈话、测验等方式,了解供精志愿者的心理健康状况,可初步避免一些精神类疾患,如精神分裂症等^[18];了解供精志愿者的其他特征,如性格特征、人格特质、同理心、价值观、宗教理念,及其对于捐献精子的具体动机和态度等^[19-20]。通过对合格供精志愿者进行心理和精神层面的综合分析,不仅有助于筛选出优质的供精者,降低后代患精神类疾病的风险,亦对人类精子库的政策制定、供精志愿者招募活动等具有重要意义。

专家共识:建议对供精志愿者评估心理和精神状况,以减少且避免一些精神类疾患的发生。(推荐级别:II b 类)

3.3 供精者检查结果正常标准解读

3.3.1 染色体核型的正常值 染色体倒位是染色体结构畸变的一种。9 号染色体的臂间倒位相对多见,目前对于其遗传效应争议较多,一般认为 9 号染色体臂间倒位是一种多态现象,但越来越多的研究认为 9 号染色体臂间倒位具有临床遗传效应^[21-23]。9 号染色体臂间倒位虽然没有遗传物质丢失,但由于基因的排列顺序发生变化,可能引起不同物质的位置效应,从而引起流产、不孕不育等临床表现,且 9 号染色体臂间倒位在不孕、不育和流产或发育异常、智力低下患者中的检出率也显著高于一般人群。

大 Y 染色体是因为 Y 染色体长臂异染色质 DNA 过多重复所致,有研究表明 Y 染色体的长臂 DNA 重复序列会影响精子生成和精子发育,从而影响精子的受精能力,可能会导致流产、死胎等不良的妊娠结局^[24]。染色体的随体变异也是染色体多态性的一种,而随体增加、减少或重复(双随体)是实验室及临床中最常遇到的。随体增加、减少或重复(双随体)同样可能与生殖方面的异常有关,可引起不孕不育、自然流产、少弱精子症、生育低智儿、畸形儿等不良孕产史^[25-26]。因此,建议较常见的 9 号染色体倒位,大 Y 染色体和染色体随体减少等均不能列入供精志愿者染色体常规核型分析正常。

专家共识:推荐供精者染色体常规核型分析正常需为 46,XY。(推荐级别:II a 类)

3.3.2 乙肝检测正常的判定 乙肝标志物检查中乙肝表面抗原(HBsAg)是反映是否存在乙肝病毒感染的的核心指标,健康人为阴性,感染者为阳性。而乙型肝炎表面抗体,是机体受 HBsAg 刺激而产生的相应抗体,它可以与 HBsAg 相结合,在体内其他免疫系统共同作用下清除病毒,以保护机体不再受 HBV 的感染。所以抗-HBs 是具有特异性保护功能的中和抗体,有抗-HBs,表明机体已产生免疫力,是中和性抗体标志,也是是否康复或是否有抵抗力的主要标志。接种者,若仅此项阳性,应视为乙肝疫苗接种后正常现象。除了乙肝标志物之外,乙肝病毒 DNA 数量的监测也是很重要的一个指标。它是判断乙肝病毒有无复制的金标准。血站的献血标准为:乙肝标志物检测乙肝表面抗原,阳性判断为感染者,阴性再行乙肝 DNA 病毒检测。若检测结果为阴性,则判定为健康,阳性则判定为感染者。因此,参照血站献血标准,建议乙肝标志物系列检查全阴或乙肝病毒表面抗体(HBsAb)阳性,其余全阴时可判定为乙肝检测正常,或乙肝标志物检查中乙肝表面抗原(HBsAg)和乙肝 DNA 病毒检测均阴性也可判定为乙肝检测正常。

专家共识:建议乙肝标志物系列检查全阴或乙肝病毒表面抗体(HBsAb)阳性,其余全阴可判定为乙肝检测正常;或乙肝标志物检查中乙肝表面抗原(HBsAg)和乙肝 DNA 病毒检测均为阴性也可判定为乙肝检测正常。(推荐级别:I 类)

3.3.3 严重屈光不正的判定 当来自图像的汇聚光线不能清晰地聚焦在视网膜上时,就会发生屈光不正。屈光不正是世界上第七大临床疾病,也是第二大致残原因,并且具有高度的可遗传性^[27]。屈光不正包括近视、远视和散光,其中近视患者是屈光不正最多人,当近视度数超过 600 度时为高度近视,可判定为严重屈光不正。在许多发达国家,高度近视成为导致失明的主要原因。早期研究便发现在一定程度上近视确由遗传因素决定,近年来的研究也不断表明屈光不正与许多基因座相关,如仅 2019 年便发现了 200 个屈光不正相关基因座^[28],2020 年一项纳入 542 934 位受试者的研究又发现了 336 个与屈光不正相关的新基因位点^[29]。这些基因位点的不断发现一步一步证明了亲代屈光不正的遗传

风险。因此,为减少由于供精志愿者遗传因素导致的子代屈光不正风险,不建议将严重屈光不正者纳入合格供精者标准。

专家共识:推荐近视度数超过 600 度可判定为严重屈光不正,不建议纳入合格供精者。(推荐级别:II a 类)

4 总结

供精志愿者检查是筛查合格供精志愿者的首要工作,本文通过从供精志愿者年龄、精液参数、精子形态率的选择,供精志愿者体检标准补充,供精志愿者检查结果正常标准解读方面提出建议,形成专家共识,供人类精子库借鉴,以促进和规范人类精子库技术的发展和运用,也为人类精子库建立一致的供精者志愿者检查标准提供帮助。

共识制定主持:张欣宗(广东省生殖医院)

共识执笔:黄川、周文珺、罗雪峰、刘谦(中信湘雅生殖与遗传专科医院)

共识牵头专家:樊延军(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)、白符(中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)、谷翊群(国家卫生健康委科学技术研究所)、姚康寿(浙江省妇幼和生殖保健中心)、唐运革(广东省生殖医院)、范立青(中信湘雅生殖与遗传专科医院)、岳焕勋(四川大学华西第二医院)、贺小进(安徽医科大学第一附属医院)、黄川(中信湘雅生殖与遗传专科医院)、蒋祥龙(江西中医药大学附属生殖医院)、李福平(四川大学华西第二医院)、王奇玲(广东省生殖医院)、杨继高(重庆市人口和计划生育科学技术研究院)、张洲(西北妇女儿童医院)、朱文兵(中信湘雅生殖与遗传专科医院)

共识制定委员会:(按姓氏拼音排序)中国妇幼保健协会辅助生殖技术监测与评估专业委员会精子库与生殖男科学组

陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)、戴善军(郑州大学第一附属医院)、付立杰(昆明医科大学第一附属医院)、宫桂花(赤峰市生殖健康专科医院)、贺小进(安徽医科大学第一附属医院)、怀晓红(辽宁省妇幼保健院)、蒋祥龙(江西中医药大学附属生殖医院)、李福平(四川大学华西第二医院)、李玉山(郑州大学第三附属医院)、梁培育(海南医学院第一附属医院)、梁小薇(国家卫生健康委科学技术研究所)、梁作文(吉林大学第一医院)、林法喜(江苏省人民医院)、孟天庆(华中科技大学同济医学院生殖医学中心)、盛慧强(浙江省妇幼和生殖保健中心)、宋春英(山西白求恩医院)、唐文豪(北京大学第三医院)、王丽(山东大学附属生殖医院)、王晓军(乌鲁木齐市妇幼保健院)、王志强(广西医科大学第一附属医院)、杨继高(重庆市人口和计划生育科学技术研究院)、张洲(西北妇女儿童医院)、张爱萍(兰州大学第一医院)、张锋(复旦大学附属妇产科医院)、张欣宗(广东省生殖医院)、赵邦荣(河北省生殖医学中心)、朱文兵(中信湘雅生殖与遗传专科医院)

【参考文献】

- [1] Huang C, Lei L, Wu HL, et al. Long-term cryostorage of semen in a human sperm bank does not affect clinical outcomes [J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 112(4): 663-669 e661.
- [2] Li WN, Jia MM, Peng YQ, et al. Semen quality pattern and age threshold: a retrospective cross-sectional study of 71,623 infertile men in China, between 2011 and 2017 [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2019, 17(1): 107.
- [3] Stone BA, Alex A, Werlin LB, et al. Age thresholds for changes in semen parameters in men [J]. *Fertility and Sterility*, 2013, 100(4): 952-958.
- [4] Veron GL, Tissera AD, Bello R, et al. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics [J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 110(1): 68-75 e64.
- [5] Halvaei I, Litzky J, Esfandiari N. Advanced paternal age: effects on sperm parameters, assisted reproduction outcomes and offspring health [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020, 18(1): 110.
- [6] Carlsen E, Giwerman A, Keiding N, et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years [J]. *BMJ*, 1992, 305(6854): 609-613.
- [7] Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Human Reproduction Update*, 2017, 23(6): 646-659.
- [8] Huang C, Li B, Xu K, et al. Decline in semen quality among 30,636 young Chinese men from 2001 to 2015 [J]. *Fertility and Sterility*, 2017, 107(1): 83-88 e82.
- [9] Wang L, Zhang L, Song XH, et al. Decline of semen quality among Chinese sperm bank donors within 7 years(2008-2014) [J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(5): 521-525.
- [10] Van Den Hoven L, Hendriks JC, Verbeet JG, et al. Status of sperm morphology assessment: an evaluation of methodology and clinical value [J]. *Fertility and Sterility*, 2015, 103(1): 53-58.
- [11] Wang C, Swerdloff RS. Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests [J]. *Fertility and Sterility*, 2014, 102(6): 1502-1507.
- [12] Daar JF, Brzyski RG. Genetic screening of sperm and oocyte donors: ethical and policy implications [J]. *JAMA*, 2009, 302(15): 1702-1704.
- [13] Isley L, Falk RE, Shamonki J, et al. Management of the risks for inherited disease in donor-conceived offspring [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(6): 1479-1484.
- [14] Isley L, Callum P. Genetic evaluation procedures at sperm banks in the United States [J]. *Fertility and Sterility*, 2013, 99(6): 1587-1591.
- [15] Mertes H, Lindheim SR, Pennings G. Ethical quandaries around expanded carrier screening in third-party reproduction [J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 109(2): 190-194.
- [16] Pennings G. Expanded carrier screening should not be mandatory for gamete donors [J]. *Human Reproduction*, 2020, 35(6): 1256-1261.
- [17] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia [J]. *Lancet*, 2018, 391(10116): 155-167.

- ICSI cycles [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008, 31(4) : 432-438.
- [29] Zhang T, He Y, Wang Y, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 203: 66-71.
- [30] Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction Update*, 2019, 25 (2) : 202-223.
- [31] Li Z, Wang X, Guan Y, et al. Uterine artery blood flow and microvessel density by vaginal color Doppler ultrasonography in embryo implantation failure [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(5) : 4797-4800.
- [32] Tong R, Zhou Y, He Q, et al. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(15) : 944.
- [33] Bruno V, Ticconi C, Martelli F, et al. Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020, 20(1) : 44.
- [34] Zhang K, Wang E, Li Y, et al. Role of low-molecular-weight heparin in altering uterine artery blood flow in recurrent spontaneous abortion: a prospective study [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8) : 300060520945558.
- [35] 谭小方, 许健, 戴小颖, 等. 低分子肝素对胚胎反复种植失败患者子宫动脉血流的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(13) : 3034-3036.
- [36] Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Blood*, 2015, 125(14) : 2200-2205.
- [37] Schleussner E, Petroff D. Low-Molecular-Weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2015, 163(6) : 483-484.
- [38] Urman B, Ata B, Yakin K, et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial [J]. *Human Reproduction*, 2009, 24(7) : 1640-1647.
- [39] Berker B, Taşkın S, Kahraman K, et al. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(8) : 2499-2502.
- [40] Hamdi K, Danaii S, Farzadi L, et al. The role of heparin in embryo implantation in women with recurrent implantation failure in the cycles of assisted reproductive techniques (without history of thrombophilia) [J]. *J Family Reprod Health*, 2015, 9(2) : 59-64.
- [41] Siristatidis C, Dafopoulos K, El-Khayat W, et al. Administration of prednisolone and low molecular weight heparin in patients with repeated implantation failures: a cohort study [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2018, 34(2) : 136-139.
- [42] Yang XL, Chen F, Yang XY, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2018, 97(9) : 1061-1072.

(收稿日期: 2021-04-07 编辑: 舒砚)

(上接第 10 页)

- [18] Clarke H, Harrison S, Perez MJ, et al. UK guidelines for the medical and laboratory procurement and use of sperm, oocyte and embryo donors (2019) [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2021, 24(1) : 3-13.
- [19] Flatscher-Thoni M, Bottcher B, Geser W, et al. Worlds apart or two sides of the same coin? Attitudes, meanings, and motives of potential oocyte and sperm donors in Austria [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2020, 37(2) : 287-296.
- [20] Areias J, Gato J, Moura-Ramos M. Motivations and attitudes of men towards sperm donation: whom to donate and why? [J]. *Sex Res Social Policy*, 2021 : 1-12.
- [21] De La Fuente-Cortes BE, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI, et al. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico [J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 18(4) : 543-548.
- [22] Demirhan O, Pazarbasi A, Suleymanova-Karahan D, et al. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling [J]. *Saudi Medical Journal*, 2008, 29(7) : 946-951.
- [23] Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype [J]. *Fertility and Sterility*, 2009, 92(1) : 88-95.
- [24] Blanco P, Shlumukova M, Sargent CA, et al. Divergent outcomes of intrachromosomal recombination on the human Y chromosome: male infertility and recurrent polymorphism [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2000, 37(10) : 752-758.
- [25] Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 1983, 67(4) : 209-213.
- [26] Guggenheim JA, Kirov G, Hodson SA. The heritability of high myopia: a reanalysis of Goldschmidt's data [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2000, 37(3) : 227-231.
- [27] Sanfilippo PG, Hewitt AW, Hammond CJ, et al. The heritability of ocular traits [J]. *Survey of Ophthalmology*, 2010, 55(6) : 561-583.
- [28] Alvarez-Peregrina C, Martinez-Perez C, Villa-Collar C, et al. A bibliometric and citation network analysis of myopia genetics [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3) : 447.
- [29] Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia [J]. *Nature Genetics*, 2020, 52(4) : 401-407.

(收稿日期: 2020-04-27 编辑: 向晓莉)