

人类冷冻精液质量安全专家共识

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: 1. 516000 广东 广州 广东省计划生育专科医院 张欣宗, E-mail: 13857170787@139.com;

2. 610041 四川 成都 四川大学华西第二医院 李福平, E-mail: lfpsnake@scu.edu.cn

【摘要】本共识聚焦人类冷冻精液质量安全,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,内容包含涉及人类冷冻精液质量的各方面,包括实验室环境设置、减少供精者病原微生物感染风险、保证冷冻精液标本质量、保证冷冻精液标本储存安全及加强用精随访5个方面的内容和16个点。

【关键词】人类精子库; 冷冻精液; 质量安全; 专家共识

指南注册号: IPGRP-2021CN125

【中图分类号】R 321.1

【文献标志码】C

【文章编号】1674-4020(2021)07-006-07

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.02

人类精子库是以治疗不育症及预防遗传学疾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、保存和提供精子,为国内经卫生健康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。1981年,中国第一家人类精子库于湖南长沙成立,此后国内人类精子库陆续成立,截止2020年底,全国已有27家经国家卫健委批准成立的人类精子库。国内供精市场需求较大,2017年全国累计行供精辅助生殖技术超过25 000个周期^[1]。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。

人类精子库的重要任务之一就是为有资质的辅助生殖医疗机构提供健康合格的冷冻精液标本,所以保障外供冷冻精液质量是人类精子库最为重要的核心工作之一,包括实验室环境安全、精液标本生物安全、冷冻精液标本质量、标本存储安全和供精标本使用安全等5个方面。全国精子库数量逐渐增加,卫生健康行政部门尚未发布人类精子库外供精液质量与安全服务标准,在如何保证冷冻精液标本安全等方面出现标准不统一,实际工作中遇到的问题难以达成共识。因此,为了保证供精标本的质量和安全性,规范精子库供精标本管理,中国妇幼保健协会辅助生殖技术监测与评估专业委员会委托精子库与生殖男科学组,组织专家成立共识讨论组(以下简称共识讨论专家组)根据临床实践工作中遇到的诸多具体问题,经过前期问题收集整理和文献总结、多次专家研讨形成共识,为人类精子库保证冷冻精液质

量安全提供参考。

本共识已在国际实践指南注册平台(International Practice Guideline Registry Platform, IPGRP)国内版进行了注册(注册号为IPGRP-2021CN125),读者可通过该注册平台索要共识的计划书。

1 方法

本共识收集我国人类精子库冷冻精液相关安全问题,共识讨论专家组基于循证医学证据及临床经验,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。

2 共识主体内容

本共识从实验室环境设置、减少供精者病原微生物感染风险、保证冷冻精液标本质量、保证冷冻精液标本储存安全及加强用精随访等问题分5个部分,提出总计16条建议,为人类冷冻精液质量安全提供保障。

2.1 实验室环境设置

2.1.1 人类精子库实验室洁净度的设定 实验室环

境及空气质量是影响辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)结局的关键因素之一。空气质量下降会对胚胎发育潜能及 ART 技术产生负面影响,导致受精率、临床妊娠率、活产率等关键指标的降低^[2-5]。人类精子库实验室为处理冷冻精液的核心区域,其环境的安全性对后续供精 ART 具有重要影响。

目前,人类精子库实验室的环境设置尚无统一标准,建议参照胚胎实验室中精子处理室及冷冻室的设置。据 GB50073-2013 国家标准设定为万级层流实验室^[6]。万级层流实验室每 m³ 空气中小于一定直径的粒子数量如表 1,实验室应为正压通风即出风大于进风速度。为保障实验室环境安全,应合理规划路径,如工作人员出入路线,应先至更衣室,换上无菌衣、帽、鞋,然后洗手、戴口罩,通过缓冲区(有条件的实验室可安装风淋系统进行全身除尘、除静电),而后进入实验室。为保障实验室空气质量,减少外源性污染,传递窗应作为精液标本传递的唯一途径。

表 1 万级层流实验室每 m³ 空气粒子浓度

参照标准	洁净度	小于等于相应粒子浓度(粒/m ³)		
		0.5 μm	1 μm	5 μm
GB50073-2013 国家标准	7 级(万级)	352000	83200	2930

共识:推荐人类精子库实验室洁净度设定为万级层流实验室(推荐级别:II a 类)

2.1.2 人类精子库实验室生物安全标准设置 精液为人类精子库实验室最常见的可能带有感染性病原微生物的标本,参照 WHO《实验室生物安全手册》^[7] 第三版,据其相对危害程度,属于能够对人或动物致病,但不易导致严重危害,评估其危险度为 2 级。参照其危险度等级,建议精液应当在具有二级生物安全水平的实验室内进行检测及冷冻处理。

二级生物安全实验室操作及设施设备要求见表 2,实验室门上应有国际通用的生物安全危害警告标志,所有进入人员应经批准并做好防护,在实验室内应按照规定进行实验操作并有相关的标准操作流程。各实验室应配置生物安全柜/超净工作台,应当结合实际情况及设备设施制订适用于本室的标准操作流程及生物安全检查表,包括实验室技术人员的健康管理、自身防

表 2 二级生物安全实验室操作及设施设备要求

危险度等级	实验操作	设施	高压灭菌器	生物安全柜
2 级	微生物操作技术规范、防护服、生物危害标志	开放试验台	实验室内不需要,现场最好有 ^a	最好有 ^b

^a高压灭菌锅人类精子库所属医疗机构有即可

^b人类精子库可根据实际情况配备生物安全柜或超净工作台

护及安全培训,标准或特殊安全操作规程,实验设备安全消毒程序,生物废物处置,意外发生时紧急处理程序、实验室设计、试剂及耗材管理、设备管理、废弃物处置、实验操作流程、生物安全柜/超净工作台的管理、实验室环境生物监测如空气培养、物体表面细菌培养、紫外灯消毒监测等内容。

共识:推荐人类精子库实验室生物安全标准设置参照二级生物安全标准(推荐级别:II a 类)

2.1.3 实验室内合理的分区设置 人类精子库的主要任务为:① 筛查合格的供精者,为有资质的辅助生殖医疗机构提供合格的冷冻精液;② 为有生育力保存需求的服务对象提供生殖保险。人类精子库实验室处理的精液标本来源分为供精者及自精保存者两大类。供精者在正式捐精前,需进行一系列的病原微生物及传染性疾病检测包括乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病、支原体、衣原体等,合格后才能成为正式的供精者。自精保存者在精子库进行自体精液冷冻保存前需进行病原微生物及传染性疾病检测,若出现病原微生物或传染性疾病检测结果异常,人类精子库在对其进行充分的冷冻保存及使用风险知情告知后,可提供自体精液保存服务。

自精保存者及供精者人员类别不同,病原微生物及传染性疾病感染的风险有较大差异,因此,建议人类精子库实验室对自存精液标本与供精者精液标本进行分区处理,使用不同的操作台及生物安全柜/超净工作台进行精液检测及冷冻处理操作。

筛查阶段的供精者未进行病原微生物及传染性疾病的检测等筛查,与合格的供精者相比,其精液标本存在感染风险。建议人类精子库实验室应对合格阶段供精者标本与筛查阶段供精者标本分区处理,使用不同的操作台及生物安全柜/超净工作台进行精液检测及冷冻处理操作。

共识:建议实验室内进行合理的分区设置:自存精液标本与供精者标本分区处理,合格阶段供精者精液标本与筛查阶段供精者精液标本分区处理(推荐级别:I 类)

2.2 减少供精者病原微生物感染风险

2.2.1 供精者捐精完成时间及传染性疾病的检测

合格供精者需多次前往人类精子库进行精子采集,每次采集前需禁欲 2~7 天,直至达到人类精子库冷冻精液库存需求。每位供精者采集次数多为 4~7 次,大部分供精者均可在 2~3 月内完成捐精流程^[8]。据国家原卫生部 2003 年颁布的《人类精子库基本标准及技术规范》,应至少每隔半年对供精者进行一次全面检查,包括病史筛查、体格检查、遗传性疾病检测、病原微生物及传染性疾病的检测等。为了进一步减少供精者捐精过程中微生物感染的风险,建议供精者于 3 个月内完成捐精,超过 3 个月仍未完成的供精者,建议再次进行传染性疾病检测包括但不限于乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病等。

共识: 建议供精者于 3 个月内完成捐精, 超过 3 个月仍未完成的供精者建议再次进行传染性疾病检测(推荐级别: II b 类)

2.2.2 供精者取精过程中微生物感染风险的防控 供精者在精液采集过程中, 有效清洁双手及外生殖器可降低精液微生物感染的风险, 减少杂菌感染及携带污染^[9-10], 其中消毒方法的选择尤为重要。理想的消毒剂应当具有较广的杀菌/抑菌谱、作用快速等基本特性, 还应当具有无毒无味、无刺激等特点。

目前, 临床上常用的消毒剂有碘复合物消毒剂及一次性消毒湿巾。碘复合物消毒剂其主要成分为络合碘, 具有强氧化性, 可以通过表面活性剂与细胞膜和细胞质相结合, 使微生物自身的蛋白质产生变性、沉淀而失活, 继而达到消毒的目的^[11]。一次性消毒湿巾主要成分为季铵盐类阳离子表面活性剂苯索氯铵, 它容易被呈负电性的各类细菌吸附, 继而起到杀死细菌的效果^[12]。相较一次性消毒湿巾, 碘复合物消毒剂不适用于供精者外生殖器消毒。碘伏消毒剂有颜色及轻微的刺激性气味, 可能会对外生殖器产生物理刺激, 引起轻微疼痛、瘙痒感^[13]; 此外, 碘伏消毒剂采用碘伏棉球方式, 棉球沾有大量碘伏液体, 消毒过程中, 容易在外生殖器残留, 可能会在手淫取精过程中混入精液内, 继而影响精子活力^[14]。一次性消毒湿巾在起到良好的消毒杀菌效果^[10]的同时, 具有低刺激性、方便操作, 同时湿巾性质稳定, 不易残留, 可有效避免消毒剂成分影响精液质量, 供精者对一次性湿巾的接受程度也明显高于碘伏消毒剂^[13]。因此, 建议供精者使用一次性的取精用品, 包括使用一次性垫巾、一次性消毒湿巾及一次性无菌广口取精杯, 尽量避免取精过程中精液的微生物感染。取精室需及时进行消毒, 防止供精者间交叉污染。

供精者采集精液前, 人类精子库工作人员应对其进行良好的手、外生殖器的清洁流程宣教工作, 包括采用讲解、视频宣教及图文宣教等模式, 充分让供精者了解有效清洁的重要性, 促使供精者按流程操作, 认真完成消毒过程。

共识: 建议供精者使用一次性的取精用品, 加强有效消毒的宣教, 防止供精者取精过程中的微生物感染风险(推荐级别: II a 类)

2.2.3 冷冻精液的细菌培养 细菌感染为精液微生物感染的常见原因^[10], 精液细菌感染可通过直接或间接的方式影响精子的功能, 如精液液化时间、精子的活力及存活率等, 严重的可以影响精子质量及生精功能^[15-16], 精液中的微生物不利于精子与透明带的结合, 会降低精子的受精能力^[17], 精液细菌污染还有可能导致胚胎污染, 影响 ART 结局。精液细菌培养是保证冷冻精液质量的重要指标之一, 建议每批次供精者的冷冻精液均应进行细菌培养, 排除致病菌。

精液中常见的致病菌为阴道加德纳菌、B 族链球

菌、粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌等^[18-20], 培养、鉴定出致病菌的冷冻精液标本必须销毁。

共识: 建议每批次供精者的冷冻精液均进行细菌培养, 培养、鉴定出致病菌的冷冻精液标本必须销毁(推荐级别: I 类)

2.2.4 人类精子库冷冻保护剂的选择和使用 冷冻保护剂在精子冷冻过程中起到关键作用, 减少精子细胞内冰晶的形成、减缓细胞皱缩, 从而维持细胞膜的稳定, 降低精子的冷冻损伤^[21-22]。

常用的冷冻保护剂分为渗透性冷冻保护剂及非渗透性冷冻保护剂。非渗透性冷冻保护剂常用成分为卵黄, 在精子冷冻过程中, 卵黄能维持精子细胞膜的稳定性, 使细胞内水分快速渗出从而减少冰晶的形成。卵黄中的低密度脂蛋白能在精子膜上形成保护膜, 保护精子顶体膜在冷冻过程中少受损伤, 继而达到较好的冷冻保护的效果^[23-24], 因此含卵黄的冷冻保护剂(TYB) 广泛应用于精子冷冻中。但卵黄为具有外源性生物活性物质, 其灭活处理及使用均存在一定的安全隐患, 使用含卵黄冷冻保护剂的精液细菌污染的比例更高^[25]。随着对冷冻保护剂的深入研究, 学者发现其他不含卵黄的冷冻保护剂如单纯甘油型、含 L-磷脂酰胆碱(PC) 及 L-乙酰肉碱(ANTIOX-PC) 的冷冻保护剂在无外源性生物安全风险的同时也能取得相同的冷冻保护效果^[26-28]。

因此, 建议人类精子库使用无卵黄的商品化的冷冻保护剂, 保证冷冻精液标本安全。

共识: 建议人类精子库使用商品化无卵黄的冷冻保护剂(推荐级别: II a 类)

2.3 保证冷冻精液标本质量

2.3.1 精液取出液化后检测、分装及冷冻的时间管理

精液取出后, 室温下几分钟内开始液化, 一般在 15 min 内, 标本完全液化, 液化时间很少超过 60 min^[29], 为保证检测及冷冻质量, 应严格控制精液采集到分析的时间间隔^[30-31]。

精液从附睾中射出含大量死精子及除精子外的细胞成分, 离体细胞的脂类分解产物携带自由基从细胞中溢出, 继而损伤精子及其他细胞^[32]。精液取出后随着放置时间的延长, 由于脱水、pH 值、渗透压的改变及温度的变化等有可能导致精子活力的下降。随着精液在体外存放的时间延长, 维持精子能量供应的精浆果糖随着精子自身运动消耗, 浓度越来越低, 能源不足, 导致精子活力降低^[33], 因此, 精液取出后尽快完成冷冻, 有助于提高冷冻复苏率^[34]。精子体外存放时间过长, 会导致精液中活性氧类物质的过量生成, 从而破坏精子膜的流动性及完整性, 引起 DNA 损伤^[34]。精子长时间的孵育产生的有害物质, 也可能影响胚胎的潜在发育, 继而影响 ART 的妊娠结局^[35]。

建议尽量减少精液标本冷冻前在体外操作的时间,

建议在 1 小时内完成精液分装并开始冷冻过程。

共识: 建议精液取出液化后即开始检测, 1 小时内完成分装、开始冷冻(推荐级别: II a 类)

2.3.2 冷冻精液标本质量抽查管理 冷冻过程中因冰晶形成、渗透压改变等因素不可避免地会引起精子损伤, 精子库应选择适合的冷冻保护剂及冷冻方法, 尽量减少冷冻损伤^[27, 36-37]。研究发现, 冷冻复苏后精子的浓度、复苏率及 DNA 损伤等不会随着冻存时间的延长而发生明显改变^[38-39], 冷冻精液标本使用的临床妊娠率、流产率及活产率与精子冻存时间长短也无明显相关性^[40-41], 但精子的活力在冻存超过 5 年时会明显下降^[40]。

合格的供精者标本采集结束后, 其冷冻精液标本需存放在液氮中, 经过 6 个月的检疫时间, 复查 HIV 等合格后, 才可以进行外供。同一供精者的冷冻精液标本只能使 5 名妇女受孕, 人类精子库在第一次外供后, 需待受者结局反馈信息后, 再以递减方式进行下一轮发放, 因此, 供精者冷冻精液标本需要长期存放在液氮罐中保存。然而人类精子库在日常管理工作中, 经常性的入库、移库等操作, 导致冷冻精液标本反复短时间暴露在室温中, 有可能会影响到冻存中的冷冻精液标本。为保证冷冻精液标本的质量, 建议人类精子库应每年至少随机抽查一次冷冻精液标本质量。

共识: 建议至少每年随机抽查一次冷冻精液标本质量(推荐级别: II b 类)

2.3.3 关于与生殖中心的对接冷冻精液标本的使用

合格的供精冷冻精液标本由精子库提供给有资质的辅助生殖医疗机构使用。为保证其最佳使用效果, 精子库应当对合作的辅助生殖医疗机构冷冻精液标本复苏提供帮助, 包含提供常规的标准化的复苏流程, 提供针对供精冷冻精液及不同质量的自精保存冷冻精液复苏操作流程, 统一冷冻及复苏后精子评估方法等。

共识: 建议对合作的生殖中心提供供精冷冻精液标本常规的标准化的复苏流程及针对不同质量自精保存的冷冻精液复苏操作流程, 统一冷冻及复苏后精子评估方法等(推荐级别: II b 类)

2.4 冷冻精液标本储存安全管理

冷冻精液标本储存于 -196°C 液氮中进行超低温冷冻保存, 可取得良好的冷冻效果。现有证据表明, 绝大多数感染性物质如艾滋病病毒、乙肝病毒及细菌等均可在液氮中存活, 并通过液氮作为传播媒介, 感染其他标本, 造成冷冻精液标本间的交叉污染^[42-43]。为防止交叉污染, 保证冷冻精液标本储存安全, 提出以下 4 点建议。

2.4.1 自精保存标本和供精者标本的存储 自精保存标本与供精者标本来源不同, 供精者经过筛查阶段系统的查体、精液检查、传染性病原体及病原微生物检测, 存在感染的风险远低于自精保存者。自精标本及供精者标本在辅助生殖中的用途也完全不同, 精子库提供合格

供精者冷冻精液标本给辅助生殖机构, 用以帮助不育夫妇, 而自精保存标本提供给辅助生殖机构仅限于自精保存者合法妻子使用。因此, 建议自精标本和供精者标本存储于不同的液氮罐内。同时建议如果自精标本有 2 支及以上的标本时, 需要至少分两批放入不同的自精保存液氮罐中, 以防止不可预测的损失。

共识: 建议自精保存标本和供精者标本存储于不同的液氮罐内(推荐级别: I 类)

2.4.2 供精者冷冻精液标本的分阶段储存 供精者精液标本采集结束后, 经过 6 个月检疫期, 复查 HIV 等合格, 才能对辅助生殖机构进行外供。HIV 等复查为供精者冷冻精液标本合格的关键时间点, 此前, 供精者的冷冻精液标本未经检疫, 仍有感染 HIV 等的风险。因此建议供精者 HIV 复查前与 HIV 复查后冷冻精液标本应存储于不同的液氮罐中。

液氮蒸汽罐利用气相液氮进行冷冻保存, 精液标本不会直接接触液氮, 可降低液氮成为交叉污染传播媒介的风险, 使用液氮蒸汽罐已成为一种减少微生物交叉污染相对安全的储存方法。建议有条件的精子库自精标本和供精者标本可在液氮蒸汽罐中保存, 但液氮蒸汽罐储存不能代替供精者冷冻精液标本分阶段分罐储存。

共识: 建议供精者冷冻精液标本应分阶段存储于不同的液氮罐中(推荐级别: I 类)

2.4.3 自精保存冷冻精液标本载体的选择 液氮浸入非密封性载体^[44], 被载体内样品污染, 污染的液氮作为传播媒介, 污染其他样品。自精保存者进行精子冷冻前, 常规会进行传染性病原体及病原微生物检测, 结果为阴性方能进行冷冻保存。但部分特殊服务对象如肿瘤患者放、化疗前或其他特殊情况, 时间不充裕, 需立即进行冷冻保存; 部分自精保存者冷冻前传染性病原体及病原微生物检测为阳性, 人类精子库在对其进行充分的后续冷冻保存及使用风险告知后, 自精保存者仍坚持/需要进行冷冻保存, 可提供自体精液保存服务; 而且自体精液保存者一般未进行冻存 6 个月后的 HIV 复查, 不能排除感染的风险。因此, 自精保存者冷冻精液标本的感染风险较大, 强烈建议自精保存冷冻精液标本使用密封的载体, 可有效避免冷冻精液标本间交叉感染。

共识: 建议自精保存冷冻精液标本使用密封载体(推荐级别: II a 类)

2.4.4 液氮罐的温度、液位的监测管理 保证液氮罐的安全是人类精子库的重要工作之一, 传统的人工核查存在漏查、节假日和夜晚无法监控的可能。强烈建议人类精子库使用液氮监控系统监测各液氮罐的温度、液位并定期进行人工复核, 做好相关记录。液氮监测系统应具有自动报警功能, 当液氮罐发生液位突然下降, 温度低于阈值时, 自动报警并通知工作人员, 以便及时处理。同时存放液氮罐的房间内还要具有氧浓度监测, 以防止短时间内房间缺氧造成对工作人员的损害。

液氮罐使用期限通常应在其保质期内,部分厂家对真空度保证年限仅为3~5年^[44]。随着使用年限的增加,液氮罐的安全性不断下降,人类精子库应做好液氮罐管理工作,准备至少一个可正常使用的不小于最大单罐储存量的备用罐,用于意外发生时的标本转移。

共识:建议使用液氮监测系统监测液氮罐的温度、液位(推荐级别:I类)

2.5 加强供精发放和用精随访反馈工作

2.5.1 关于供精者冷冻精液标本停止外供的标准
供精ART是治疗男性无精子症、严重少弱畸精子症的有效手段。

2017年,全国17870个供精人工授精(artificial insemination by donor, AID)周期的临床妊娠率为26.46%,远高于同年的夫精人工授精临床妊娠率13.73%;供精体外受精(in vitro fertilization, IVF)周期临床妊娠率60.47%远高于其他周期53.45%^[1]。据原国家卫生部176号文件中《人类辅助生殖技术规范》的相关规定,人工授精的周期临床妊娠率不低于15%,体外受精的受精率不得低于65%。当外供冷冻精液出现8个AID周期未受孕(非同一受者)或者2个供精IVF周期(非同一受者)不受精且排除明显女方卵子因素时,供精的临床妊娠率远低于报道水平及相关规定,考虑精子相关因素可能性较大,建议停止外供。

共识:建议外供冷冻精液出现8个AID周期未受孕,或者2个供精IVF周期不受精且排除明显女方卵子因素,停止该志愿者冷冻精液标本外供(推荐级别:II b类)

2.5.2 关于外供冷冻精液标本子代出生缺陷及遗传风险的评估及处理
出生缺陷是指胚胎发育异常导致的形态、结构、功能、代谢及精神行为等方面的异常,包括先天畸形、智力障碍、代谢性疾病等^[45]。2012年我国原卫生部发布的《中国出生缺陷防治报告(2012)》显示,我国出生缺陷的总发生率为5.6%。国内报道的供精出生子代出生缺陷发生率为0.3%~1.56%不等,比例较低,且使用供精行ART与使用夫精行ART子代出生缺陷发生率无明显差异^[46-48]。这些研究表明使用供精行ART是安全有效的。

外供的供精者均经过精液质量、传染性疾病、感染性病原微生物及遗传学疾病的筛查,可有效降低供精源对子代出生缺陷的不利影响。但出生缺陷发生的影响因素众多,除去20%~25%由于染色体异常或单基因缺陷导致,大部分原因不明,可能受到遗传因素及环境双重因素影响^[49-50],因此人类精子库对供精者进行的有限遗传学筛查不能完全排除子代出生缺陷的发生。

建议人类精子库外供冷冻精液标本发生子代有出生缺陷时,应结合具体出生缺陷类型,与遗传学专家一起进行遗传风险评估,遗传风险较高者,应立即停止外供并通知已外供冷冻精液标本停止使用。

共识:外供冷冻精液标本子代发生出生缺陷,应进行遗传风险评估,遗传风险较高,停止外供(推荐级别:II b类)

3 小结

保证冷冻精液质量安全为人类精子库的重要工作任务,本文从实验室环境设置、减少供精者病原微生物感染风险、保证冷冻精液标本质量、保证冷冻精液标本储存安全及加强用精随访五方面提出建议,形成专家共识,供人类精子库借鉴,为保障我国供精冷冻精液质量,为人类精子库建立统一的操作规范提供帮助。

注:本共识除加强用精随访及保证冷冻精液标本存储安全中的第二点外,其余均适用于自体精液冷冻保存。

共识制定主持:张欣宗(广东省计划生育专科医院)

共识执笔:鲜决、李福平(四川大学华西第二医院)

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(广东省计划生育专科医院)、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(广东省计划生育专科医院)、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)、梁小微(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(广东省计划生育专科医院)、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] 杨静薇,邓成艳,黄学锋,等.中华医学会生殖医学分会年度报告:2017年辅助生殖技术数据分析[J].生殖医学杂志,2020,29(2):143-148.
- [2] Heitmann RJ, Hill MJ, James AN, et al. Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2015, 31(3): 364-371.
- [3] Khoudja RY, Xu Y, Li T, et al. Better IVF outcomes following improvements in laboratory air quality [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2013, 30(1): 69-76.
- [4] Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2010, 25(5): 1317-1324.
- [5] 毕媛,田琳,姜宙,等.不同空气质量指数期间体外受精-胚胎移植助孕结局[J].生殖医学杂志,2018,27(2):181-184.
- [6] 周德富,陈瑛.辅助生殖实验室智慧化环境管理模式探究[J].实验室研究与探索,2020,39(12):252-257.
- [7] 世界卫生组织.实验室生物安全手册[M].人民卫生出版社,2004.
- [8] 黄华,黄静,万凌,等.重庆市人类精子库440例合格志愿者捐精有效率分析[J].中华男科学杂志,2020,26(7):616-619.
- [9] Kim F Y, Goldstein M. Antibacterial skin preparation decreases the incidence of false-positive semen culture results [J]. The Journal of Urology, 1999, 161(3): 819-821.
- [10] Banerjee S, Kapadia BH, Mont MA. Preoperative skin disinfection methodologies for reducing prosthetic joint infections [J]. The Journal of Knee Surgery, 2014, 27(4): 283-288.
- [11] Ismail H, Asfour H, Shikho SA. A self-disinfecting irreversible hydrocolloid impression material mixed with povidone Iodine powder [J]. European Journal of Dentistry, 2016, 10(4): 507-511.
- [12] Long Y, Lin Z, Xia M, et al. Mechanism of HERG Potassium Channel inhibition by tetra-n-octylammonium bromide and benzethonium chloride [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2013, 267(2): 155-166.
- [13] 王志强,潘丽钧,韦希钊,等.两种阴茎消毒方式对捐精者取精过程及精液参数的影响[J].中华男科学杂志,2018,24(7):40-47.
- [14] O'Flaherty C, Matsushita-Fournier D. Reactive oxygen species and protein modifications in spermatozoa [J]. Biology of Reproduction, 2017, 97(4): 577-585.
- [15] Nabi A, Khalili M, Halvaei I, et al. Seminal bacterial contaminations: Probable factor in unexplained recurrent pregnancy loss [J]. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 2013, 11(11): 925-932.
- [16] 尹丝璐,胡坚,李维娜,等.精液细菌感染对精液参数及细菌耐药性的影响——附74376例男性不育症患者分析简[J].南方医科大学学报,2018(1):89-94.
- [17] Hewitt J, Cohen J, Fehilly CB, et al. Seminal bacterial pathogens and in vitro fertilization [J]. Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer: IVF, 1985, 2(2): 105-107.
- [18] 张欣宗,姚康寿,杨丽红.75例供精者精液细菌学分析[J].中国计划生育学杂志,2007,15(12):735-737.
- [19] 鲜决,蒋敏,刘博,等.自体精液冷冻保存患者细菌感染现状及对精子冷冻的影响[J].成都医学院学报,2021,16(4):456-460.
- [20] De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, et al. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study [J]. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care: the Official Journal of the European Society of Contraception, 2011, 16(1): 47-53.
- [21] 魏哲文,杨竣.人类精子冷冻保存技术的研究进展[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(12):923-925,929.
- [22] Sieme h, Oldenhof H, Wolkers WF. Mode of action of cryoprotectants for sperm preservation [J]. Animal Reproduction Science, 2016, 169(6): 2-5.
- [23] Amirat L, Tainturier D, Jeanneau L, et al. Bull semen in vitro fertility after cryopreservation using egg yolk LDL: a comparison with Optidyl, a commercial egg yolk extender [J]. Theriogenology, 2004, 61(5): 895-907.
- [24] Bergeron A, Manjunath P. New insights towards understanding the mechanisms of sperm protection by egg yolk and milk [J]. Molecular Reproduction and Development, 2006, 73(10): 1338-1344.
- [25] Bousseau S, Brillard JP, Marguant-Le GB, et al. Comparison of bacteriological qualities of various egg yolk sources and the in vitro and in vivo fertilizing potential of bovine semen frozen in egg yolk or lecithin based diluents [J]. Theriogenology, 1998, 50(5): 699-706.
- [26] 岳焕勋,李福平,蒋敏,等.含甘油冷冻保护液和冷冻复苏过程对人精子运动状态的影响[J].中华男科学杂志,2005,11(3):204-206.
- [27] Sicchieri F, Silva AB, Santana VP, et al. Phosphatidylcholine and L-acetyl-carnitine-based freezing medium can replace egg yolk and preserves human sperm function [J]. Translational Andrology and Urology, 2021, 10(1): 397-407.
- [28] Wu ZY, Zheng XB, Luo YM, et al. Cryopreservation of stallion spermatozoa using different cryoprotectants and combinations of cryoprotectants [J]. Animal Reproduction Science, 2015, 163(12): 75-81.
- [29] World Health Org World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010: 13.
- [30] Zhu QX, Gao ES, Pathak N, et al. Single or double semen samples: the dilemma in epidemiological studies on semen quality [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2016, 31(3): 511-517.
- [31] 邵永,戈一峰,赵晓峰,等.精液留取后不同时间分析对精子运动参数的影响[J].中华男科学杂志,2010,16(7):631-634.
- [32] 陈瑗,周玫.自由基医学基础与病理生理[M].北京:人民卫生出版社,2002.
- [33] Lu JC, Chen F, Xu HR, et al. Standardization and quality control for determination of fructose in seminal plasma [J]. Journal of Andrology, 2007, 28(2): 207-213.

(下转第19页)

分会妇科内分泌学组在 2014 年也根据上述标准制订了我国的 AUB 诊治指南,接诊时候要根据上述分类进行不同的鉴别和处理。子宫内膜息肉常有月经量多,月经异常,各种不规则阴道流血或绝经后阴道流血,对此均要考虑和排除子宫内膜息肉可能。

2.3 超声对子宫内膜息肉的鉴别

① 黏膜下子宫肌瘤:鉴别要点一是肌瘤形状圆,息肉为水滴状;二是肌瘤回声可有衰减,息肉无衰减;三是黏膜下肌瘤致内膜基底层变形或中断,息肉则内膜基底层完整无变形。

② 子宫内膜增生过长:内膜表现为均匀增厚,双侧内膜对称,宫腔线居中。

③ 宫内早早孕:内膜息肉内由于局部水肿坏死积液,回声发生改变时,形成类似早期妊娠囊的结构,应仔细询问病史加以鉴别。

④ 子宫内膜癌:鉴别的关键是内膜普遍回声不均,彩超检查对鉴别子宫内膜息肉与内膜癌和内膜息肉恶性变有帮助,可显示癌变内膜及肌层受浸润处有丰富的彩色血流信号,并可测及异常低阻力型动脉血流频谱,阻力指数低于 0.4。

经阴道超声检查对子宫内膜息肉的检出率较经腹超声明显提高,虽然还有较大的误诊漏诊率,但目前还

是诊断子宫内膜息肉的首要方法。

2.4 子宫内膜息肉瘤样病变的鉴别

参阅本期“子宫内膜息肉瘤样病变”(包括良性和恶性病变)。

【参考文献】

- [1] Jansen FW, De Kroon CD, van Dongen C, et al. Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography: prediction of intrauterine polyps and myomas [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2006, 13(6): 320-324.
- [2] Huang JH, Xiang M. Advances in endometrial polypa [J]. Int J Obstet Gynecol 2014, 41(1): 43-46.
- [3] 周诚主编. 中华临床医学影像学(泌尿生殖分册) [M]. 北京: 北京大学医学出版社 2016: 471-475.
- [4] Kang SK, Giovanniello G, Kim S, et al. Performance of multidetector CT in evaluation of the endometrium: Measurement of endometrial thickness and detection of disease [J]. Clin Radiol, 2014, 69(11): 1123-1128.
- [5] Munro M, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO Working Group on menstrual disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age [J]. Int J Gynecol Obstet 2011, 113(1): 3-11.

(收稿日期: 2021-01-26 编辑: 杨叶)

(上接第 11 页)

- [34] 陈碧, 张维, 马天仲, 等. 取精后至冷冻前的间隔时间对精子冷冻复苏效果的影响 [J]. 中国医学创新 2016, 11(11): 1-4.
- [35] 徐鸿毅, 罗清炳, 董毅飞, 等. 缩短精子孵育时间对体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. 湖北医药学院学报 2012, 1(1): 7-9.
- [36] Khodaryar NZ, Hassani BH, Nikzad H. Evaluation of ebselen supplementation on cryopreservation medium in human semen [J]. Iranian Journal of Reproductive Medicine 2014, 12(4): 249-256.
- [37] Jensen CF, Ohl D, Parker WR, et al. Optimizing human semen cryopreservation by reducing test vial volume and repetitive test vial sampling [J]. Fertility and Sterility 2015, 103(3): 640-6. e1.
- [38] Yorgev L, Kleiman SE, Shabtai E, et al. Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2010, 25(5): 1097-1103.
- [39] Edelstein A, Yavetz H, Kleiman SE, et al. Effect of long-term storage on deoxyribonucleic acid damage and motility of sperm bank donor specimens [J]. Fertility and Sterility, 2008, 90(4): 1327-1330.
- [40] 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. e1.
- [41] 王奇玲, 张欣宗, 唐运革, 等. 精液冻存时间对精液质量及受孕能力的影响 [J]. 中国男科学杂志 2020, 34(1): 28-30.
- [42] Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, et al. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid

Nitrogen [J]. Cryobiology 2003, 46(2): 146-152.

- [43] Wrathall AE, Simmons HA, Van Soom A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen [J]. Theriogenology, 2006, 65(2): 247-274.
- [44] 吴颖, 姚康寿. 人类精子冷冻保存中交叉污染的风险及防范 [J]. 中华男科学杂志 2010, 16(1): 55-59.
- [45] Parazzini F, Cipriani S, Bulfoni G, et al. The risk of birth defects after assisted reproduction [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2015, 32(3): 379-385.
- [46] Zhang A, Ma X, Zhang L, et al. Pregnancy and offspring outcomes after artificial insemination with donor sperm: A retrospective analysis of 1805 treatment cycles performed in Northwest China [J]. Medicine 2019, 98(16): e14975.
- [47] 胡静, 邢柳, 吴慧兰, 等. 应用供精冷冻精液出生子代的安全性分析 [J]. 中华男科学杂志 2016, 22(6): 525-529.
- [48] Bai F, Wang DY, Fan YJ, et al. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016 [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2020, 35(2): 446-452.
- [49] 马英英, 黄荷凤. 植入前诊断在优生方面的应用 [J]. 国外医学. 妇幼保健分册 2005, 16(5): 331-333.
- [50] Sigal KD. Preimplantation genetic diagnosis: technological promise and ethical perils [J]. Fertility & Sterility, 2005, 83(5): 1347-1353.

(收稿日期: 2021-06-06 编辑: 向晓莉)