

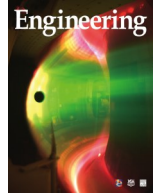


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

# Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Clinical Engineering—Article

## 多囊卵巢综合征排卵障碍型患者经促排卵治疗后的生育力与配偶精液参数的关系

高敬书<sup>a,b,#</sup>, 王宇<sup>b,c,#</sup>, 李慕白<sup>b,#</sup>, 朱梦一<sup>c</sup>, 刘学奎<sup>d</sup>, 马红丽<sup>b</sup>, 曹义娟<sup>d</sup>, 李璐<sup>e,f,g</sup>, 杨新鸣<sup>b,\*</sup>, 吴效科<sup>b,h,\*</sup>

<sup>a</sup> College of Pharmacy, The Department of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China

<sup>b</sup> First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

<sup>c</sup> Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

<sup>d</sup> Department of Endocrinology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

<sup>e</sup> College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

<sup>f</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

<sup>g</sup> Institute of Chinese Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China

<sup>h</sup> Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150030, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 September 2020

Revised 21 January 2021

Accepted 6 February 2021

Available online 14 April 2021

#### 关键词

精液参数

生育力

排卵障碍

预测能力

### 摘要

本研究中,精液参数的正常值是针对一般不孕不育夫妇设定的,其中大多数女性为正常排卵女性。而对于患有或多囊卵巢综合征(PCOS)的女性,其配偶的精液质量,包括精子浓度、精子总活动力(活动精子计数)、向前运动精子计数和精子形态对其生殖结局的预测能力尚不清楚。本研究基于一项随机对照试验展开二次分析,研究对象为2011—2016年1000例患有PCOS排卵障碍型不孕症的中国女性及其配偶。这些来自全国27家医院的PCOS女性患者被随机分配到四组中的任意一组,均接受促排卵治疗,干预措施分别为针刺联合克罗米芬、对照针刺联合克罗米芬、针刺联合安慰剂或对照针刺联合安慰剂。根据世界卫生组织(WHO)的标准,对每位男性配偶进行精液参数分析。我们需要分析的结果包括受孕、临床妊娠和活产。用logistic回归评估精液参数对有排卵女性的受孕、临床妊娠和活产的预测价值。在这1000对夫妇中,有排卵、受孕、临床妊娠和活产的夫妇分别为780、320、235和205对。将精液量和精子活力分别作为受孕[曲线下面积(AUC)为0.62,95%置信区间(CI)为0.55~0.69]、临床妊娠[AUC为0.67(95% CI: 0.61~0.73)]和活产[AUC为0.57(95% CI: 0.50~0.64)]的预测参数。在Hosmer-Lemeshow测试中,这些模型没有出现较差的校准。精液参数分析对患有排卵功能障碍的PCOS女性的治疗结果的预测能力是有限的。

©2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

无排卵是女性不孕的主要原因之一。多囊卵巢综合征(PCOS)是无排卵性不孕最常见的原因[1]。PCOS的临床特征表现为高雄激素血症、排卵功能障碍和卵巢多囊样改

变。研究发现,卵泡膜细胞畸变、成熟卵泡凋亡缺陷以及胰岛素信号通路紊乱是导致PCOS发病的危险因素[2]。作为一种代谢和多基因疾病,PCOS被认为与细胞色素P450家族11亚家族A(CYP11A)、CYP21、性激素结合球蛋白(SHBG)、胰岛素(INS),特别是与卵巢功能密切相

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: 420873126@qq.com (X. Yang), xiaokewu2002@vip.sina.com (X. Wu).

# These authors contributed equally to this work.

2095-8099/© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

英文原文: Engineering 2021, 7(11): 1586–1591

引用本文: Jingshu Gao, Yu Wang, Mubai Li, Mengyi Zhu, Xuekui Liu, Hongli Ma, Yijuan Cao, Lu Li, Xinming Yang, Xiaoke Wu. Semen Analysis and Fecundity Association Among Women with Polycystic Ovary Syndrome Experiencing Ovulatory Dysfunction Treated by Ovulation Induction. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2021.02.012>

关的抗苗勒管激素 (AMH) 和 AMH 受体 II (AMHR II) 有关[3]。作为一种生物工程技术的下游技术, 代谢组学研究比基因组学和蛋白质组学研究更真实地反映了 PCOS 表型。据报道, 雄激素水平正常的 PCOS 患者的油酸和棕榈酸的代谢途径增强[4]。PCOS 不孕的一线治疗方法是使用克罗米芬或来曲唑等药物来诱导排卵。体外受精 (IVF) 等辅助生殖技术 (ART) 风险高、成本高, 是对促排卵反应差患者的另一种选择[5]。

精液参数是评估男性生育能力的一项重要实验室检查指标, 包括精液量、精子浓度、精子活动力、精子形态和活动精子计数[6-7]。然而, 其正常值是为一般的不孕人群设定的, 其中大多数女性是有排卵的。在没有排卵障碍的女性中, 自然妊娠的精子质量的预测模型已经存在[8-9]。之前的研究表明, 与人类精子的接触可以改变输卵管的功能[10-11]。PCOS 患者排出的卵母细胞质量相对较差, 这可能与其固有的遗传缺陷以及雄激素过多有关[12]。因此, 我们猜想, 精液参数在 PCOS 女性预测模型中的作用不同于其在正常女性预测模型中的作用。然而, 关于排卵功能障碍女性的生殖结局与其配偶精子浓度、精子活力、向前运动精子计数和精子形态等精液参数关系的研究很少。

本研究的目的是阐明精液参数与 PCOS 伴排卵功能障碍的女性生殖结局 (包括受孕、临床妊娠和活产) 之间的关系。我们从一项大样本的随机对照试验 (PCOS 伴排卵功能障碍性不孕症女性为了活产而进行诱导排卵的试验) 中提取数据进行分析。

## 2. 方法

### 2.1. 受试者

该研究数据提取自一项名为 PCOSAct 的临床随机对照试验, 这项试验在中国大陆 21 个地方进行[13]。根据修改后的鹿特丹标准, 即无排卵、高雄激素血症和 (或) 卵巢多囊形态, 所有女性受试者均被诊断为 PCOS [14]。女性受试者的年龄为 19~40 岁, 平均年龄为 (28.06 ± 3.31) 岁。所有受试者均签署了参与本研究的知情同意书。本试验旨在评估针刺和克罗米芬在提高 PCOS 女性活产方面的有效性。所有配偶在入组前均进行精液参数分析并签署知情同意书。

PCOSAct 是根据《赫尔辛基宣言》的原则进行的。

该试验在获得黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会的批准后开始。受试者被告知该研究的风险和益处, 并被允许出于任何原因随时自愿停止参与该研究。

### 2.2. 精液参数分析

试验中, 男性配偶必须提供一年内的精液参数分析报告, 以确定是否符合本研究的纳入标准。该随机对照研究中男性配偶的平均年龄为 (29.94 ± 4.16) 岁。如果配偶没有一年内的精液参数分析报告, 实验室技术人员则对其进行精液参数分析。精液参数评估按照世界卫生组织 (WHO) 的标准进行[7]。主要参数包括精液量、精子浓度、精子总活力 (a+b+c)<sup>†</sup> 和精子正常形态。精液参数的纳入标准为: ①精子浓度 ≥ 15 × 10<sup>6</sup> mL<sup>-1</sup>, 向前运动精子活力 (a+b) ≥ 32% 或精子总活力 (a+b+c) ≥ 40%; ②每次射精的活动精子总数 ≥ 900 万个。

### 2.3. 诱导排卵及随访

女性患者随机接受针刺联合克罗米芬、对照针刺联合克罗米芬、针刺联合安慰剂或对照针刺联合安慰剂 4 种不同的干预措施, 连续治疗 4 个月。所有夫妇被指导有规律的性交 (每周 2~3 次)。检测血清孕酮和人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 以确定排卵和受孕。受试者怀孕后停药, 并随访其到产后。

### 2.4. 数据分析

我们计算了每个精液参数的中位数、第 5 百分位数和第 95 百分位数。我们评估了配偶的精液参数对有排卵女性的受孕、临床妊娠和活产的预测能力。将 780 名有排卵女性受试者分为两组 (比例为 6:4); 60% 受试者的数据用于受孕、临床妊娠和活产的预测模型。剩余受试者的数据用于验证这些预测模型 (验证样本)。首先, 使用单因素 logistic 回归分析确定每个自变量的值, 包括精液量、精子浓度、精子形态和精子活力。计算比值比 (OR) 以及 95% 置信区间 (CI)。随后, 使用多因素 logistic 回归评估所有参数的值, 并使用训练集建立模型。所有参数都被视为连续变量。通过计算验证样本中 95% CI 的曲线下面积 (AUC) 来评估模型的判别能力。具有完全辨别能力的模型的 AUC 为 1, 而 AUC 为 0.5 的模型是指没有辨别能力的模型。模型的校准通过 Hosmer-Lemeshow 测试进行评估。该测试用于评估观测率是否与研究组中的计算概率匹配。具有相似计算概率和观测率的模型被认为校准良好。

<sup>†</sup> a, b, and c mean sperm motility. Grade a: sperms that fall in this category are the ones with progressive motility, they move fast in a straight line and are the strongest; Grade b: these sperms move in a non-linear direction, they do move forward but in a curved or crooked motion; Grade c: these move in a non-progressive manner, which means they do move their tails but do not progress forward.

### 3. 结果

#### 3.1. 受试者和精液参数分析

所有数据来源于780对有排卵的夫妇。从这些夫妇中获取了775份精液参数分析报告,其中只有408份报告显示了形态正常的精子。780对夫妇中分别有320、235和205对实现受孕、临床妊娠和活产[15]。在精液参数分析中,精子浓度的中位数为 $70.10 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ (第5~95百分位数:  $17.57 \times 10^6 \sim 305.36 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ )。精液量的中位数为3.00 mL(第5~95百分位数: 1.50~5.90 mL)。精子活力的中位数为70%(第5~95百分位数: 42%~95%)。正常形态精子的中位数为64.05%(第5~95百分位数: 5.00%~92.40%)(表1)。

#### 3.2. 模型表现——排卵女性的受孕模型

多因素logistic回归分析结果如表2和图1所示。在单因素logistic回归分析中,精液量和精子活力是排卵女性受孕的重要预测因素。在多因素logistic回归分析中,当包括其他精液参数时,精液量和精子活力的预测能力也很显著。精子浓度和精子形态对受孕没有显著影响。受孕时精液量和精子活力的OR值分别为1.23(95% CI: 1.01~1.51)和33.26(95% CI: 4.80~230.67)。受孕模型的AUC为0.62(95% CI: 0.55~0.69)。Hosmer-Lemeshow测试统计数据显示校准效果良好( $p = 0.35$ )。

#### 3.3. 模型性能——排卵女性临床妊娠模型

多因素logistic回归模型的结果如表3和图2所示。在

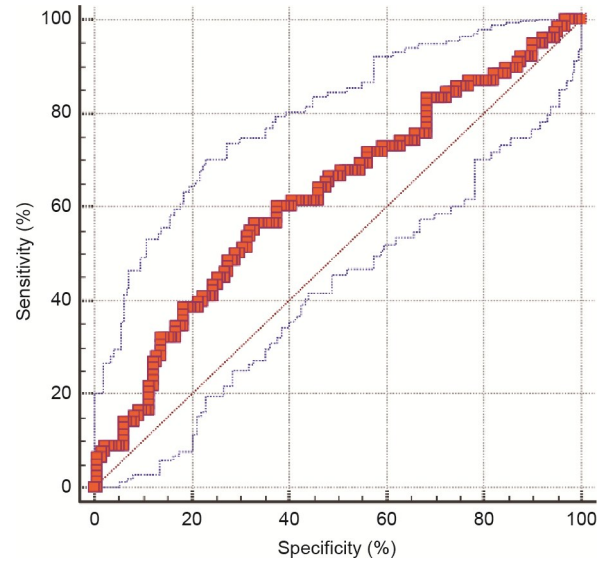


图1. 采用AUC检验建立排卵女性的受孕模型。

单因素logistic回归分析中,精液量和精子活力是有排卵女性临床妊娠的重要预测因素。在多因素logistic回归分析中,当包括其他精液参数时,精液量和精子活力的预测能力也很显著。精子浓度和形态对临床妊娠无明显影响。临床妊娠时的精液量和精子活力的OR分别为1.23(95% CI: 1.01~1.51)和32.98(95% CI: 4.76~228.76)。临床妊娠模型的AUC为0.67(95% CI: 0.61~0.73)。Hosmer-Lemeshow测试统计数据显示校准效果良好( $p = 0.15$ )。

#### 3.4. 模型表现——排卵女性活产模型

多因素logistic回归模型的结果如表4和图3所示。在

表1 发生排卵女性的配偶的精子质量

Statistical description	Semen parameter			
	Concentration ( $\times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ )	Volume (mL)	Total motility (grade a + b + c)	Morphology (normal)
Median	70.10	3.00	70%	64.05%
5th percentile	17.57	1.50	42%	5.00%
95th percentile	305.36	5.90	95%	92.40%

表2 发生排卵女性的配偶的精液参数对受孕率预测价值的多因素logistic回归分析结果

Statistical description	Semen parameter				
	Constant	Concentration ( $\times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ )	Volume (mL)	Total motility (grade a+b+c)	Morphology (normal)
Beta	-3.410	0.003	0.210	3.500	-0.010
Standard error	0.810	0.001	0.100	0.990	0.004
Wald	17.67	3.20	4.13	12.58	1.65
$p$ value	< 0.001	0.070	0.040	< 0.001	0.200
OR	0.03	1.00	1.23	33.26	0.99
95% CI	—	1.00 - 1.01	1.01 - 1.51	4.80 - 230.67	0.99 - 1.00

Hosmer-Lemeshow test:  $\chi^2 = 8.97, p = 0.35$ .

The establishment model:  $Y = -3.41 + 0.21 \times \text{volume} - 0.01 \times \text{morphology} + 3.50 \times \text{motility} + 0.003 \times \text{concentration}$ .

表3 发生排卵女性的配偶的精液参数对临床妊娠率预测价值的多因素 logistic 回归分析结果

Statistical description	Semen parameter				
	Constant	Concentration ( $\times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ )	Volume (mL)	Total motility (grade a+b+c)	Morphology (normal)
Beta	-2.540	0.003	0.210	3.500	-0.010
Standard error	0.680	0.001	0.100	0.990	0.004
Wald	13.94	3.12	4.15	12.52	1.48
<i>p</i> value	< 0.001	0.080	0.040	< 0.001	0.220
OR	0.08	1.00	1.23	32.98	1.00
95% CI	—	1.00 - 1.01	1.01 - 1.51	4.76 - 228.76	0.99 - 1.00

Hosmer-Lemeshow test:  $\chi^2 = 12.01, p = 0.15$ .

The establishment model:  $Y = -2.54 + 0.21 \times \text{volume} - 0.01 \times \text{morphology} + 496 \times \text{motility} + 0.003 \times \text{concentration}$ .

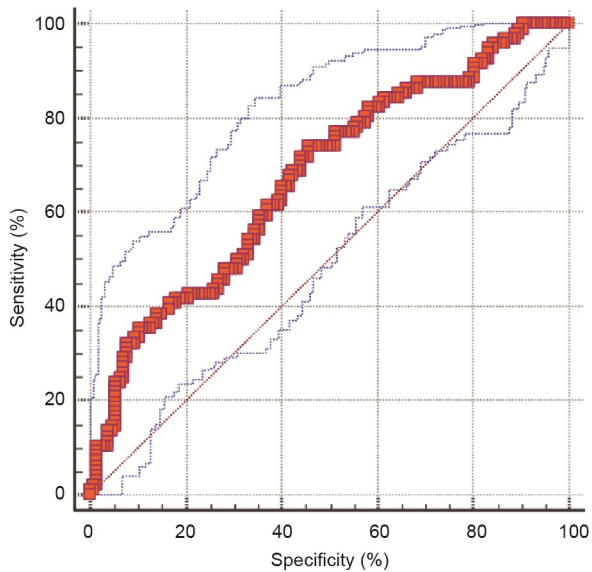


图2. 采用AUC检验建立排卵女性的临床妊娠模型。

单因素 logistic 回归分析中，精液量和精子活力是排卵女性活产的重要预测因素。在多因素 logistic 回归分析中，当包括其他精液参数时，精液量和精子活力的预测能力也很显著。精子浓度和精子形态对活产没有显著影响。活产时的精液量和精子活力的OR分别为1.52（95% CI: 1.22~1.91）和22.97（95% CI: 2.65~199.18）。活产模型的AUC为0.57（95% CI: 0.50~0.64）。Hosmer-Lemeshow 测试统

表4 发生排卵女性的配偶的精液参数对活产率预测价值的多因素 logistic 回归分析结果

Statistical description	Semen parameter				
	Constant	Concentration ( $\times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ )	Volume (mL)	Total motility (grade a+b+c)	Morphology (normal)
Beta	-4.440	0.001	0.420	3.130	-0.010
Standard error	0.940	0.001	0.120	1.100	0.010
Wald	22.28	0.84	13.41	8.09	1.50
<i>p</i> value	< 0.001	0.360	< 0.001	0.004	0.220
OR	0.01	1.00	1.52	22.97	0.99
95% CI	—	0.999 - 1.004	1.220 - 1.910	2.650 - 199.180	0.980 - 1.000

Hosmer-Lemeshow test:  $\chi^2 = 8.05, p = 0.43$ .

The establishment model:  $Y = -4.44 + 0.42 \times \text{volume} - 0.01 \times \text{morphology} + 3.13 \times \text{motility} + 0.001 \times \text{concentration}$ .

计数据显示校准效果良好 ( $p = 0.43$ )。

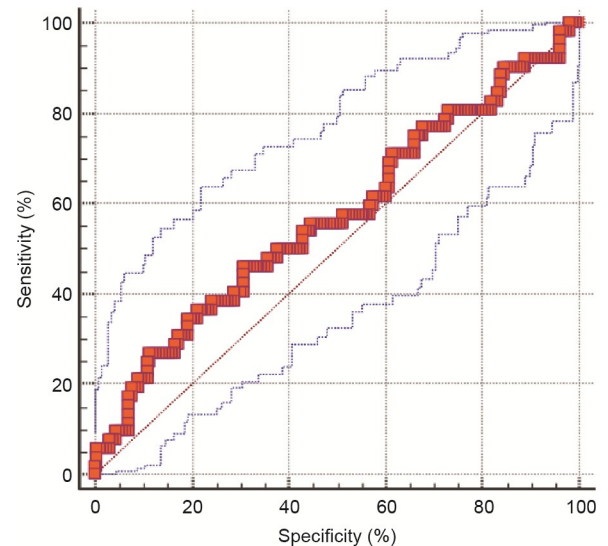


图3. 采用AUC检验建立排卵女性的活产模型。

#### 4. 讨论

不孕症与夫妻双方都有关系，因此男女因素应同等考虑。通常精液参数分析是为了排除PCOS不孕症夫妇中的男性因素。对于诱导排卵后排卵的PCOS患者，精液参数



分析对其生殖结局的预测价值有限。本研究基于PCOS-Act进行二次分析,评估了精液参数对女性配偶生殖结局的预后影响。所有精液参数分析均在本研究纳入患者前完成。我们的研究通过评估精液参数(包括精子浓度、精液量、精子活力和精子形态),以预测通过克罗米芬和针刺诱导排卵后排卵的PCOS女性的受孕、临床妊娠和活产。我们发现,精液量和精子活力确实对排卵的PCOS女性受孕、临床妊娠和活产具有预测能力。

通过精子活力和精液量来预测生殖结局是有争议的。Evgeni等[16]比较了不同生育状态下的男性精液参数,发现精液量和精子活力存在显著差异。精液参数被认为与怀孕时间和生殖力有关。良好的精子活力可以缩短备孕时间[17]。据报道,精子活力的阈值可以作为生育能力的预测指标之一[18]。Guan等[19]发现在两性生育功能正常的前提下,精子活力与妊娠存在很强的相关性。Kasman等[20]也得出精子活力与妊娠率存在相关性的结论。上述发现与我们的研究结果一致,即精子活力对生殖结局能够产生积极影响。此外,我们还发现精液量也有类似的促进作用。Liu等[21]发现,在接受辅助生殖的不育男性中,精液浓度对生殖结果有影响,而不是精液量。我们还分析了精子形态和精液浓度,但这些参数都没有显著的预测能力。

在类似的PCOS不孕女性随机对照试验中发现,其总受孕率和活产率与PCOSAct相比相当低[22–23]。虽然一线促排卵治疗对PCOS有效,但提高卵母细胞质量的方法可能是未来PCOS患者诱导排卵的一个好方法。我们的研究表明,对于卵母细胞质量较差的PCOS女性来说,精子质量更好(如更多有活力的精子)可以增加受孕和活产的机会。即使精子质量相对较好,但卵母细胞质量差也可能导致受精和着床困难。然而,我们的结果也同时表明,这些预测价值是有限的。我们建立的模型仅基于精液参数,而不是其他女性因素或治疗因素。在预测受孕、临床妊娠和活产时,典型的模型可能主要基于女性因素[24]。精液参数分析的预测价值有限,提示此类病例受孕和活产率低的原因可能是由于卵母细胞质量差。

这是首次探讨男性配偶的精液参数对有两年不孕史的PCOS患者的生殖结局(包括受孕、临床妊娠和活产)的影响的研究。对于克罗米芬和针刺诱导排卵后排卵的PCOS患者,我们发现精液量和精子活力对生殖结局有一定的预测能力。在这个大样本的二次分析中,所有女性受试者及其男性配偶的依从性都很高。所有夫妇都同意在研究期间进行有规律的性交,目的是怀孕,而且受试者身体健康,没有重大疾病。我们的研究的局限性在于:由于随

机对照试验的设计,对于较低的精液参数参考值存在明确的排除标准。精液参数必须符合以下两个标准之一:①精子浓度 $\geq 15 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ ,向前运动精子活力(a+b) $\geq 32\%$ 或精子总活力(a+b+c) $\geq 40\%$ ;②每次射精的活动精子总数 $\geq 900$ 万。由于我们纳入的受试者中排除了精液参数低于参考值的夫妇,这可能会妨碍模型在更广泛人群中的外部有效性。

## 5. 结论

这项研究表明,精液参数(包括精液量和精子活力)分析对PCOS伴排卵功能障碍的女性受孕、临床妊娠和活产具有潜在的预测能力,但预测能力有限。不建议使用精液参数来预测接受促排卵治疗的无排卵女性的治疗结果。

## 致谢

感谢PCOSAct项目执行委员会全体成员对研究分中心受试者的招募工作做出的贡献;感谢蔡汪宇在数据统计方面所做的工作。本研究由国家中医行业专项(201107005)、国家重点研发计划项目(2019YFC1709500)、黑龙江中医药大学基金项目(2018RCQ12和2019BS09)、黑龙江省中医药管理局项目(ZHY2020-102)、徐州医学团队人才引进项目——中西医结合母婴生殖技术创新团队、刘以训院士工作站项目提供资金支撑。

## Compliance with ethics guidelines

Jingshu Gao, Yu Wang, Mubai Li, Mengyi Zhu, Xuekui Liu, Xinming Yang, Hongli Ma, Yijuan Cao, Lu Li, and Xiaoke Wu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Baird DT, Balen A, Escobar-Morreale HF, Evers JLH, BCJMFauser, Franks S, et al. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):586–99.
- [2] Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl Clin Genet* 2019;12:249–60.
- [3] Dilaver N, Pellatt L, Jameson E, Ogunjimi M, Bano G, Homburg R, et al. The regulation and signalling of anti-Müllerian hormone in human granulosa cells: relevance to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2019;34(12):2467–79.
- [4] Szczuko M, Zapalowska-Chwyć M, Drozd A, Maciejewska D, Starczewski A, Stachowska E. Metabolic pathways of oleic and palmitic acid are intensified in PCOS patients with normal androgen levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017;126:105–11.

- [5] Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22(6):687–708.
- [6] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- [7] Cao XW, Lin K, Li CY, Yuan CW. A review of WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (5th edition). *Natl J Androl* 2011; 17(12):1059–63. Chinese.
- [8] Hunault CC, Eijkemans MJC, te Velde ER, Collins JA, Habbema JDF. Validation of a model predicting spontaneous pregnancy among subfertile untreated couples. *Fertil Steril* 2002;78(3):500–6.
- [9] Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JLH, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19(9):2019–26.
- [10] Li HWR, Liao SB, Chiu PCN, Tam WW, Ho JC, Ng EHY, et al. Expression of adrenomedullin in human oviduct, its regulation by the hormonal cycle and contact with spermatozoa, and its effect on ciliary beat frequency of the oviductal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):E18–25.
- [11] Pacey AA, Hill CJ, Scudamore IW, Warren MA, Barratt CLR, Cooke ID. The interaction in vitro of human spermatozoa with epithelial cells from the human uterine (fallopian) tube. *Hum Reprod* 1995;10(2):360–6.
- [12] Patel S, Carr B. Oocyte quality in adult polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26(2):196–203.
- [13] Kuang H, Li Y, Wu X, Hou L, Wu T, Liu J, et al. Acupuncture and clomiphene citrate for live birth in polycystic ovary syndrome: study design of a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013: 1–11.
- [14] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41–7.
- [15] Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Repping S, Bossuyt PM, Mol BW, et al. Semen analysis and prediction of natural conception. *Hum Reprod* 2014;29 (7):1360–7.
- [16] Evgeni E, Lymberopoulos G, Gazouli M, Asimakopoulos B. Conventional semen parameters and DNA fragmentation in relation to fertility status in a Greek population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;188:17–23.
- [17] Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney A, Lynch CD, Kim S, et al. Semen quality and time to pregnancy: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment Study. *Fertil Steril* 2014;101(2):453–62.
- [18] Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49(1):112–7.
- [19] Guan HT, Zheng Y, Wang JJ, Meng TQ, Xia W, Hu SH, et al. Relationship between donor sperm parameters and pregnancy outcome after intrauterine insemination: analysis of 2821 cycles in 1355 couples. *Andrologia* 2016;48(1): 29–36.
- [20] Kasman AM, Li S, Zhao Q, Behr B, Eisenberg ML. Relationship between male age, semen parameters and assisted reproductive technology outcomes. *Andrology* 2021;9(1):245–52.
- [21] Liu Z, Shi X, Wang L, Yang Y, Fu Q, Tao M. Associations between male reproductive characteristics and the outcome of assisted reproductive technology (ART). *Biosci Rep* 2017;37(3):BSR20170095.
- [22] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356(6):551–66.
- [23] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371(2):119–29.
- [24] Kuang H, Jin S, Hansen KR, Diamond MP, Coutifaris C, Casson P, et al. Reproductive Medicine Network. Identification and replication of prediction models for ovulation, pregnancy and live birth in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2015;30(9):2222–33.