



在线全文

• 综 述 •

人工智能在精子质量分析与精子优选中的应用*

庞霁芸¹, 侯 苇², 农玉翔³, 边 昂^{4△}, 许文明^{5△}

1. 四川大学华西临床医学院(成都 610041); 2. 成都朴华生物技术有限公司(成都 610065); 3. 四川大学软件学院(成都 610065);
4. 四川大学计算机学院(成都 610065); 5. 四川大学华西第二医院(成都 610041)

【摘要】 不孕不育是全球健康的一个重要议题,越来越多的人希望通过辅助生殖技术实现生育。然而,在受精及妊娠结局方面仍然存在诸多挑战。精子质量是影响辅助生殖成功率的关键因素,因此,精子质量的筛选对辅助生殖技术的突破至关重要。目前,人工智能凭借其在图像识别领域的能力,为精子筛选提供了新的思路与方法。基于人工智能的模型已经在精子形态、DNA质量及运动水平等指标的评估中进行了多项尝试,并有了一定的成果。本研究针对人工智能在精子质量分析及精子优选中的应用情况进行综述,以期对未来人工智能的进一步发展,从而改善辅助生殖技术的受精率和结局提供基础。

【关键词】 精子筛选 人工智能 男性生育力 综述

Application of Artificial Intelligence in Sperm Quality Analysis and Sperm Screening PANG Jiyun¹, HOU Wei², NONG Yuxiang³, BIAN Ang^{4△}, XU Wenming^{5△}. 1. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Chengdu Puhua Technology Co., Ltd, Chengdu 610065, China; 3. College of Software Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 4. College of Computer Science, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 5. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, BIAN Ang, E-mail: bian@scu.edu.cn; XU Wenming, E-mail: xuwenming@scu.edu.cn

【Abstract】 Infertility is a global health issue, and more and more people are hoping to have babies by means of assisted reproductive technology. However, there are still many challenges in fertilization and pregnancy outcomes. Sperm quality is a key factor affecting the success rate of assisted reproduction. Therefore, sperm quality screening is crucial for achieving breakthroughs in assisted reproduction technology. At present, with its capabilities in the field of image recognition, artificial intelligence (AI) is providing new ideas and methods for sperm screening. Various attempts have been made with AI-based models to evaluate indicators such as sperm morphology, DNA quality, and motility level, and some results have been achieved. Herein, we reviewed the application of AI in sperm quality analysis and selection, providing support for the future development of AI and the improvement in the fertilization rate and outcomes of assisted reproductive technology.

【Key words】 Sperm screening Artificial intelligence Male fertility Review

人类不孕不育是一种重要的生殖系统疾病,影响着超过一亿人口,是15%~20%的夫妻需要面临的问题。其中,男性病例比例达到了50%,并在最近几年内仍在持续上升^[1-3]。辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)近年来发展迅速,逐渐为公众所熟知,能够在一定程度上解决这一难题。然而,尽管其应用日益广泛,仍面临技术不完善、耗材垄断等挑战,现有的成功率仍不理想,仅约为33%^[4],这不仅加重了患者的经济负担,也增加了其身心压力。配子的质量是提高ART成功率的关键,需要生殖科学医生筛选出使卵母细胞受精的高质量精子,以保证受精的成功和胚胎的健康^[5]。卵胞质内单精子

注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)技术改变了ART领域,它通过将单个精子注入卵细胞中,使得即使精子样本的相对质量较低,仍可实现正常受精和持续怀孕^[6]。尽管如此,注入的精子质量仍然是决定受精成功的关键因素之一,低质量的精子可能对后代产生多种不良影响。因此,对精子进行有效筛选,以确保后代健康,显得尤为重要。通过对静态精子显微图像或动态精液视频中精子的形态、浓度、DNA质量、运动等参数进行分析,可以辅助医生进行精子质量评估,从而实现高质量精子的筛选,提高男性不孕症的诊疗准确性与效率。

目前实验室中有各类精子选择技术,所有方法都能一定程度上提高筛选精子的质量,但各有利弊,没有某种方法体现出在临床应用上的绝对优势^[7]。电泳、密度梯度离心等方法简单、快速、经济,但同时有效率较低、可能损伤精子的缺点。微流体分离等技术比之上述电泳等经典方

* 四川省自然科学基金(No. 2023NSFSC1409)资助

△ 通信作者, 边昂, E-mail: bian@scu.edu.cn; 许文明, E-mail: xuwenming@scu.edu.cn

出版日期: 2024-09-20

法能一定程度提高效率 and 降低损害, 并且操作标准化、自动化, 但有成本高、产量低等问题。透明带结合法可较真实地模拟自然选择过程, 但只适用于 ICSI 中。整体来讲, 现有的各种方法亟待进一步发展, 其可靠性和准确性都有待提高。目前最常用的方法仍是依据世界卫生组织发布的精子评估标准, 通过计算机辅助精子分析 (computer-assisted sperm analysis, CASA) 在样本水平上进行运动评估, 然后再由生殖科胚胎学家进行目视评估^[8]。这种评估方式一方面依赖于胚胎学家本人的水平与经验, 具有较强主观性, 不可避免地由于操作者本身素养的参差不齐造成判断上的可变性; 另一方面, 由于 ART 需求量增加, 会进一步增加生殖科胚胎学家的工作量。此时人工智能的出现, 无疑是解决主观性和效率问题的最佳方案。

人工智能是计算机科学的一个重要分支, 在临床应用领域也取得了广泛的应用。人工智能可以通过大数据学习, 提取各种病理指标的相关关系和医生的诊断经验, 从而对相应的病例和图像等数据进行预测, 辅助医生开展各类检查与诊断^[9]。人工智能强大的数据处理、图像分析能力也有助于解决精子筛选领域现有的问题。本文将对人工智能在包括精子形态、精子 DNA 质量和精子运动这三个精子筛选领域中的应用进行总结。

1 人工智能在精子形态分析中的应用

精子的形态是影响男性不育的重要因素, 因此, 精子形态学是精子筛选中首要考虑的方面。精子主要由头部、颈部、中段、主段和末段组成。由于光学显微镜难以观察精子的末段, 因此可以简化为头部和尾部。头部又可细分为顶体和顶体后区, 而尾部则包括中段和主段末段。针对头部, 需准确识别其形态, 以判别其正常与异常, 常见的异常形态包括梨形头、锥形头、不定形头、圆头、大头和小

头等; 对于尾部, 则需识别无尾、短尾及尾部弯曲等情况; 而中段的评估则关注粗大、插入异常及过量残留胞浆等特征。根据世界卫生组织的标准, 样本中含有 $\geq 4\%$ 形态正常精子的样本被认为是正常的^[10]。在精子样本分析的预处理阶段, 由于未染色的精子可视程度较低, 通常采用染色方法以增加对比度, 例如使用 Rapi-Diff 和 Testsimplerts 等染色剂^[11-12]。然而, 染色可能会影响精子的活力, 因此可以考虑使用相位对比显微镜、差分干涉对比 (DIC) 显微镜 (亦称数字全息显微镜) 等替代采集技术^[13]。

基于大数据模型的精子形态异常检测已取得显著的研究进展。如表 1 所示, 常用的精子头部形态异常数据集包括: HuSHeM 数据集, 包含 217 张精子头部图像, 依据形态学特征将精子分为正常、锥形、梨形和无定形; SCIAN 数据集涵盖 1854 张图像, 并将精子划分为正常、锥形、梨形、小型和无定形五类; SMIDS 数据集包含 17 名受试者的精子样本图像, 并手动标注了正常、异常及非精类别; MHSMA 数据库包括从 235 名参与者收集的不同样本中截取的精子头部图片; HSMA-DA 数据包含 1 547 张放大 400 倍和 600 倍的精子图像, 以及 CHANG 等手工标注了大量精子的头部、细胞核和顶体的 19 张图像^[16-17]。此外, 新的数据库仍在不断开发之中。

在此基础上, 提出了多种机器学习和深度学习模型, 包括支持向量机 (support vector machine, SVM)、卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 和深度神经网络 (deep neural network, DNN)^[23], 这些模型近年来被广泛应用。同时, 这些模型在自身结构和精子特征提取方面不断优化, 其训练结果通常用准确度、精度和平均绝对误差等指标进行评估 (表 2)。早期的算法大多直接使用图像进行训练, 但这显然不足以确保结果的准确性。因此, 学者们尝试通过提取不同形态特征, 如头部面积、周

表 1 用于精子评估的数据集
Table 1 Datasets for sperm evaluation

Source	Time	Name	Target	Content
GHASEMIAN F, <i>et al.</i> ^[14]	2015	HSMA-DS	Morphology	1 547 images
CHANG V, <i>et al.</i> ^[15]	2017	/	Morphology	19 images of 780×580 pixels, 264 sperm cells in total
CHANG V, <i>et al.</i> ^[16]	2017	SCIAN	Morphology	1 854 images
SHAKER F, <i>et al.</i> ^[17]	2017	HuSHeM	Morphology	216 images, 131×131 pixels
JAVADI S, <i>et al.</i> ^[18]	2019	MHSMA	Morphology	1 540 images
ILHAN H O, <i>et al.</i> ^[19]	2020	SMIDS	Morphology	3 000 images
WANG Y, <i>et al.</i> ^[20]	2019	/	DNA	1 056 images
McCALLUM C, <i>et al.</i> ^[21]	2019	/	DNA	1 064 images, 150×150 pixels
THAMBAWITA V, <i>et al.</i> ^[22]	2023	VISEM-Tracking	Movement	20 videos, 29 196 frames of image in total

/: No information was available in the published literature.

表 2 用于精子筛选的人工智能模型
Table 2 Artificial intelligence models for sperm screening

Source	Time	Model	Target	Sperm observation method	Performance
ILHAN H O, <i>et al.</i> ^[19]	2020	CNN	Morphology	HE staining	The highest accuracy rate reached 87%.
MIRSKY S K, <i>et al.</i> ^[23]	2017	SVM	Morphology	Interference microscope	The precision exceeded 90%.
RIORDON J, <i>et al.</i> ^[24]	2019	CNN	Morphology	HuSHeM, SCIAN dataset	The accuracy rate reached 94.1% (HuSHeM) and 62.0% (SCIAN).
JAVADI S, <i>et al.</i> ^[18]	2019	CNN	Morphology	MHSMA dataset	The accuracy rate reached 84.74% (acrosome), 83.86% (head), and 94.65% (vacuole).
NOY L, <i>et al.</i> ^[25]	2023	CNN	DNA	Acridine orange staining	The MAE was 0.05.
McCALLUM C, <i>et al.</i> ^[21]	2019	CNN	DNA	Acridine orange staining	The accuracy rate for prediction in 10 ms reached 86%.
WANG Y, <i>et al.</i> ^[20]	2019	Regression model	DNA	Acridine orange staining	The accuracy rate reached 82.7%.
VALIUŠKAITĖ V, <i>et al.</i> ^[26]	2020	R-CNN	Movement	WISEM database	The accuracy rate reached 91.77% and the MAE was 2.92.
HICKS S A, <i>et al.</i> ^[27]	2019	CNN	Movement	WISEM database	The lowest MAE was 8.786.
GOODSON S G, <i>et al.</i> ^[28]	2017	SVM	Movement	CASA analysis	The accuracy rate was 89.9%.
LEE R, <i>et al.</i> ^[29]	2022	U-Net	Testicular sperm sampling	LIVE/DEAD fixable aqua dead cell staining	The sensitivity was 86.1% and the F1 score was 85.2%.

CNN: convolutional neural network; SVM: support vector machine; HE: hematoxylin-eosin staining; MAE: mean absolute error.

长、宽度、长度、宽比、椭圆度、偏心率、对称性及流体力学系数等,结合机器学习方法进行精子异常的识别^[16]。随着深度学习技术的发展,RIORDON等^[24]在HuSHeM和SCIAN数据集的基础上,提出了精子形态分类的深度神经网络模型,其精确度达到了78.5%~90.4%。而SHAKER等^[30]则进一步提出了精确的精子头、顶体和细胞核分割方法,该模型对精子头、顶体和细胞核的分割精度分别达到了0.92、0.84和0.87,标准差为0.05,显著提高了精子形态分析的准确性。

更多的精子形态量化评估参数包括精子头部、颈部和尾部的比例^[31]等形态和运动特征的描述。ZONYFAR等^[32]提出了一种基于贝叶斯密度估计的精子头部检测模型,并采用Hu矩^[33]、泽尼克矩^[34]和傅里叶参数对精子头部形态进行描述,以实现精子的分类,准确率高达90%。YANG等^[35]创新性地利用精子的角度特征和运动距离等参数,成功实现了在无染色状态下对活体精子的精准追踪,同时完成了形态学与活力分析,其结果与技术人员的人工检测结果高度一致。然而,该方法未考虑精子参数的地区差异,且对设备的要求较高,这在一定程度上限制了其在临床中的广泛应用。因此,可以看出,虽然基于机器学习或人工智能的自动评估技术在精子形态这一基础筛选指标上已取得显著进展,但要在临床中真正应用,还需进一步探索并突破现有模型的缺陷^[36]。

2 人工智能在精子DNA完整性分析中的应用

精子DNA在遗传中具有重要作用,不仅可以用于评

估不育症,还能预测人工授精和试管婴儿的成功率。化疗药物、X线照射、吸烟和酗酒等因素均可能对精子DNA造成损伤。DNA的完整性是一种定量、客观的精子质量指标,与男性的生育能力密切相关,因此非常适合用于深度学习模型的训练^[37]。研究表明,虽然常规的DNA完整性与ICSI的受精率、胚胎质量和怀孕率之间没有显著相关性,但可能与自然流产率存在一定关联^[38-39]。目前的分析方法包括精子染色质结构分析和单细胞凝胶电泳等,但由于染色处理会破坏精子的生存状态,因此不适合在临床中应用,也不宜用于精子筛选^[40]。

机器学习使得可以以非侵入性方式评估DNA的完整性。正如前文所述,利用精子形态学的人工智能模型已经相对成熟,因此研究者们开始尝试将精子形态与DNA之间的关系联系起来,利用精子的形态特征对DNA进行分析。最早将二者关联的研究出现在2008年,当时首次发现DNA与液泡之间存在反比相关性^[41]。随后,有研究表明正常形态的精子百分比与DNA碎片指数(DFI)之间存在相关性^[42]。尽管单个精子形态与DNA质量之间的关系尚需进一步确认,但研究仍在不断取得进展。例如,头部形状异常和顶体形态均被发现与DFI相关,经过训练后可作为DNA质量评估的标准^[20,43]。ZHANG等^[44]发现符合DNA形态参数标准的精子,其DNA碎片率较低。然而,需要注意的是,这种方法的可靠性仍需进一步验证,同时采用人工智能技术也面临模型可解释性方面的挑战。

该领域的数据库包括McCALLUM等^[21]提出的1 064

张健康捐献者的明场精子数据集,以及WANG等^[20]提供的包含1056张精子明场图像及相应DNA荧光染色图像的数据集。人工智能模型能够通过精子图像分析精子DNA碎片,目前已有的方法包括卷积神经网络(CNN)和线性回归等(表2)。在上述数据集的基础上,McCALLUM等^[21]提出了一种基于深度神经网络的精子DNA质量预测模型,并证明了直接利用精子细胞图像及算法模型辅助医生进行高DNA质量精子筛选的可行性。WANG等^[20]则通过线性回归与非线性回归的方法验证了精子DNA碎片率与精子形态之间的相关性。NOY等^[25]提出了一种基于深度学习的无标签定量相位成像精子细胞DNA碎片率预测模型,该模型的高置信度预测结果的平均绝对误差为0.05,且90百分位数的平均绝对误差为0.1。然而,要使此类方法完全适用于临床,仍需克服成像质量和图像解析度等挑战。总之,这类模型有望在未来的卵子内ICSI过程中被应用,以优化胚胎学家的选择。此外,未来还可以将其他DNA质量指标(如彗星实验COMET和TUNEL)的相关参数与图像分析结果结合,运用于人工智能模型,从而对精子DNA质量进行综合判断。

3 人工智能在精子运动评估中的应用

精子运动评估是人类生殖医学中评估男性生育能力的重要诊断工具,也是筛选精子过程中的关键参数,直接关系到精子能否与卵子结合,从而顺利完成受精过程。根据世界卫生组织的建议,精子运动可分为进行性、非进行性和不活动性三种类型,以相应类型精子的百分比作为评估指标^[45]。通常,使用高速相机和频闪照明对精子运动进行显微分析^[46]。在健康样本中,A+B级运动精子的百分比应超过32%。自20世纪80年代引入计算机辅助精子分析(CASA)以来,该技术极大地便利了精子运动的评估,能够高效、客观地分析从显微镜下捕获的精子图像,获取精子速度等运动相关数据^[8]。然而,由于精液样本中其他细胞的干扰以及精子轨迹的交叉等因素,最终结果并不完全可靠。此外,近年来成像技术不断革新,新型精子运动测量方法相继被提出。例如,傅立叶分析能够进行信号转换,敏感地检测精子尾部的摆动频率^[47]。采用带有部分空间相干照明的数字全息显微镜等新型技术,可以实现精子的自动检测和跟踪,从而有效表征精子运动性^[48]。

人工智能技术同样被应用于精子运动的分析,通过视频监测精子运动状态,以确定精液样本是否适合人工授精程序。常用的数据集如表1所示,其中包括由85个640×480、50 FPS的精子运动视频构成的VISEM数据

集^[26],以及包含20个手工标注的30 s精子运动视频和用于无监督学习的无标注视频的VISEM-Tracking数据集等^[22]。

现有的精子运动分析方法同样包括基于经典机器学习的精子追踪技术^[27,49],以及基于CNN、区域卷积神经网络(R-CNN)等的运动水平评估方法(表2)。传统的经典方法包括HESAR等^[50]提出的基于改进的高斯混合概率数据关联(GM-PHD)滤波器的多精子追踪技术,以及基于概率数据关联(PDA)滤波器的多精子追踪方法^[51]。其中,后者通过对精子的时空相关概率权重进行迭代计算,并根据权重进行重采样^[52],以此估计和预测精子的位置及运动速度,从而提高算法在噪声等不确定性因素影响下的鲁棒性。HICKS等^[27]对比了经典机器学习方法与基于深度学习的前向、非前向及不动精子的百分比预算模型,证实了综合利用视频中多帧信息或结合光流方法的神经网络算法在该应用中取得了领先效果。近年来,神经网络技术也被应用于这一领域,例如利用CNN判断视频中目标运动轨迹是精子还是非精子,并将精子部分用于运动水平的估测^[49]。VALIUŠKAITE等^[26]采用R-CNN进行精子头部检测,并通过精子头部的移动速度来评估其运动水平,最终实现的精子头部检测准确率为91.77%,实际与预测精子头部活力之间的Pearson相关性达到0.999。然而,遮挡、伪影及视频边界的影响可能会干扰识别。考虑到不同医院之间采样规范的差异,未来需要在临床精子数据上进一步验证。ZHANG等^[49]开发了一种基于单精子定位与追踪的机器人临床注射技术,该技术能够在不损害精子活力的情况下实现精确控制,进而完成人工授精的临床注射。

由此可见,深度学习可以有效通过精子视频分析评估其运动水平。但现有的算法还需改进,以适应较长或画面较大的视频分析工作,并解决感受野和杂质细胞影响等问题。但整体来说,现有的人工智能方法在该领域可以完成快速高效的精子运动分析工作,辅助医生进行基础的精子评估与筛选工作。

4 人工智能在挑选睾丸取精的稀有精子用于ICSI中的应用

由前文可知,深度学习已广泛应用于精液样本显微成像下的精子质量评估及DNA片段识别,从而辅助在胞质内ICSI中选择高质量精子。然而,需要注意的是,在不育男性中,约有15%患有无精子症,这是男性不育症中最严重的一种,即精液中没有可检测精子。在无精子症男性中,40%为非阻塞性无精子症(NOA),即精子存在缺

陷。为了帮助这些夫妇通过体外受精(IVF)实现怀孕,通常会采用一种称为微睾丸精子提取(micro-TESE)的方法,直接从睾丸中提取精子。随后,恢复的精子将通过ICSI注射到卵母细胞中,以实现受精和怀孕,最终期望能够获得健康的活产。在LEE等^[29]的最新的的研究中,提出了一种基于U-Net的睾丸活检显微镜图像精子识别方法。该方法利用掺杂于NOA患者睾丸活检样本中的荧光染料来定位精子位置,从而提高该场景下的精子检测准确率。最终,该模型的灵敏度达到86.1%, F1评分为85.2%。人工智能在这一领域的应用仍处于初期阶段,未来需要进一步探讨不同人工智能模型与精子处理方法所对应的灵敏度及可行性,以评估其在临床应用中的潜力。

5 讨论

总体而言,人工智能在医学领域的应用正日益广泛,尤其在医学数据与影像分析等方面展现出巨大的潜力。此外,人工智能也被应用于男性辅助生殖技术中的精子选择^[53]。精子筛选是当前解决男性不育问题的重要突破口,如何高效、准确地筛选出高质量精子,成为提高胚胎质量和改善妊娠结局的关键因素,对后续的辅助生殖过程至关重要。

目前,已有多种方法可用于精子选择,例如上游分层法和密度梯度离心法。然而,这些方法仍然存在一定的主观性和不确定性。结合人工智能技术对精子活性进行评估,可以有效减少因技术人员水平差异所带来的影响,使评估过程更加客观、精准且具有一致性,同时也能提高工作效率^[54]。例如在ICSI精子挑选的过程中,人工智能能够对精子进行实时评估,从而辅助工作人员的操作。

值得注意的是,近年来新方法不断涌现,例如微流体技术能够有效选择高质量精子。通过控制流体动力学,在直径为毫米的毛细血管内模拟女性生殖道的pH值、温度及微收缩区域的几何形状等生理条件^[55],非运动精子和碎片精子沿初始流线流动并从一个出口排出,而活动精子则有机会沿平行流线流动并从另一个独立出口排出,从而实现精子选择的目的。此外,微流体系统可用于捕获并进行单个精子的电分析,以表征精子鞭毛的拍频及各种刺激对其频率的影响,这些数据为人工智能的深度学习提供了重要基础,进而在精子选择中发挥巨大潜力。类似的细胞分选技术,如磁激活细胞分选和荧光激活细胞分选,也可以与人工智能深度学习算法相结合,以提高精子选择的效率^[6]。

从技术发展趋势来看,建立精子形态学、动力学以及精子多功能指标的多模态人工智能模型,结合微流控、自

动化、机器人等技术,实现精子的自动筛选将在未来成为可能^[19]。

然而,未来仍有许多亟待解决的问题。在进一步提高精度方面,许多研究目前依赖于已有的数据库,以提升模型的准确度。尽管取得了一定的成效,但整体而言,提升空间仍然有限。因此,未来的重点应放在如何优化输入数据上,包括染色方法、图像捕获及图像裁剪等方面,以减少数据提取过程中可能产生的误差,以及对模型的干扰。此外,人工智能模型的具体实施也面临着巨大的挑战,例如获取患者的信任、获得必要的批准、将人工系统有效集成到现有工作流程中,以及在异质人群中验证模型的有效性。尽管各类模型在实验中展现出了强大的能力,但仍需通过临床案例来证明其实际应用效果。只有解决上述问题,才能实现基于人工智能的精子筛选技术在临床实践中的大规模应用。

* * *

作者贡献声明 庞霁芸负责论文构思、调查研究、初稿写作和审读与编辑写作,侯苇和农玉翔负责研究项目管理和提供资源,边昂负责监督指导、初稿写作和审读与编辑写作,许文明负责论文构思、监督指导、初稿写作和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution PANG Jiyun is responsible for conceptualization, investigation, writing--original draft, and writing--review and editing. HOU Wei and NONG Yuxiang are responsible for project administration and resources. BIAN Ang is responsible for supervision, writing--original draft, and writing--review and editing. XU Wenming is responsible for conceptualization, supervision, writing--original draft, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [2] EISENBERG M L, ESTEVES S C, LAMB D J, *et al*. Male infertility. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 49. doi: 10.1038/s41572-023-00459-w.
- [3] RAMA N, LESCAY H, RAHEEM O. Male factor infertility: what every OB/GYN should know. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2023, 50(4): 763-777. doi: 10.1016/j.ogc.2023.08.001.
- [4] WILKINSON J, BHATTACHARYA S, DUFFY J, *et al*. Reproductive medicine: still more ART than science? *BJOG*, 2019, 126(2): 138-141. doi:

- 10.1111/1471-0528.15409.
- [5] LEUNG ETY, LEE C L, TIAN X, *et al.* Simulating nature in sperm selection for assisted reproduction. *Nat Rev Urol*, 2022, 19(1):16–36. doi: 10.12659/msm.904098.
- [6] BALDINI D, FERRI D, BALDINI G M, *et al.* Sperm selection for ICSI: do we have a winner? *Cells*, 2021, 10(12): 3566. doi: 10.3390/cells10123566.
- [7] De Los SANTOS M J, APTER S, COTICCHIO G, *et al.* Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 685–686. doi: 10.1093/humrep/dew016.
- [8] AMANN R P, WABERSKI D. Computer-assisted sperm analysis (CASA): capabilities and potential developments. *Theriogenology*, 2014, 81(1): 5–17.e1-3. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.09.004.
- [9] KOLANSKA K, CHABBERT-BUFFET N, DARAÏ E, *et al.* Artificial intelligence in medicine: a matter of joy or concern? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(1): 101962. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101962.
- [10] BJÖRNDAHL L, KIRKMAN BROWN J. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil Steril*, 2022, 117(2): 246–251. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.012.
- [11] SINGH S, SHARMA S, JAIN M, *et al.* Importance of papanicolaou staining for sperm morphologic analysis: comparison with an automated sperm quality analyzer. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(2): 247–251. doi: 10.1309/AJCPLCSP24QPHR.
- [12] SCHIRREN C, ECKHARDT U, JACHCZIK R, *et al.* Morphological differentiation of human spermatozoa with Testsimpler slides. *Andrologia*, 1977, 9(2): 191–192. doi: 10.1111/j.1439-0272.1977.tb01283.x.
- [13] CHANG V, GARCIA A, HITSCHFELD N, *et al.* Gold-standard for computer-assisted morphological sperm analysis. *Comput Biol Med*, 2017, 83: 143–150. doi: 10.1016/j.combiomed.2017.03.004.
- [14] GHASEMIAN F, MIRROSHANDEL S A, MONJI-AZAD S, *et al.* An efficient method for automatic morphological abnormality detection from human sperm images. *Comput Methods Programs Biomed*, 2015, 122(3): 409–420. doi: 10.1016/j.cmpb.2015.08.013.
- [15] CHANG V, SAAVEDRA J M, CASTAÑEDA V, *et al.* Gold-standard and improved framework for sperm head segmentation. *Comput Methods Programs Biomed*, 2014, 117(2): 225–237. doi: 10.1016/j.cmpb.2014.06.018.
- [16] CHANG V, HEUTTE L, PETITJEAN C, *et al.* Automatic classification of human sperm head morphology. *Comput Biol Med*, 2017, 84: 205–216. doi: 10.1016/j.combiomed.2017.03.029.
- [17] SHAKER F, MONADJEMI S A, ALIREZAIE J, *et al.* A dictionary learning approach for human sperm heads classification. *Comput Biol Med*, 2017, 91: 181–190. doi: 10.1016/j.combiomed.2017.10.009.
- [18] JAVADI S, MIRROSHANDEL S A. A novel deep learning method for automatic assessment of human sperm images. *Comput Biol Med*, 2019, 109: 182–194. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.04.030.
- [19] ILHAN H O, SIGIRCI I O, SERBES G, *et al.* A fully automated hybrid human sperm detection and classification system based on mobile-net and the performance comparison with conventional methods. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(5): 1047–1068. doi: 10.1007/s11517-019-02101-y.
- [20] WANG Y, RIORDON J, KONG T, *et al.* Prediction of DNA integrity from morphological parameters using a single-sperm dna fragmentation index assay. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(15): 1900712. doi: 10.1002/adv.201900712.
- [21] McCALLUM C, RIORDON J, WANG Y, *et al.* Deep learning-based selection of human sperm with high DNA integrity. *Commun Biol*, 2019, 2: 250. doi: 10.1038/s42003-019-0491-6.
- [22] THAMBAWITA V, HICKS S A, STORÅS A M, *et al.* VISEM-Tracking, a human spermatozoa tracking dataset. *Sci Data*, 2023, 10(1): 260. doi: 10.1038/s41597-023-02173-4.
- [23] MIRSKY S K, BARNEA I, LEVI M, *et al.* Automated analysis of individual sperm cells using stain-free interferometric phase microscopy and machine learning. *Cytometry A*, 2017, 91(9): 893–900. doi: 10.1002/cyto.a.23189.
- [24] RIORDON J, MCCALLUM C, SINTON D. Deep learning for the classification of human sperm. *Comput Biol Med*, 2019, 111: 103342. doi: 10.1016/j.combiomed.2019.103342.
- [25] NOY L, BARNEA I, MIRSKY S K, *et al.* Sperm-cell DNA fragmentation prediction using label-free quantitative phase imaging and deep learning. *Cytometry A*, 2023, 103(6): 470–478. doi: 10.1002/cyto.a.24703.
- [26] VALIUŠKAITĖ V, RAUDONIS V, MASKELIŪNAS R, *et al.* Deep learning based evaluation of spermatozoid motility for artificial insemination. *Sensors (Basel)*, 2020, 21(1): 72. doi:10.3390/s21010072.
- [27] HICKS S A, ANDERSEN J M, WITCZAK O, *et al.* Machine learning-based analysis of sperm videos and participant data for male fertility prediction. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16770. doi: 10.1038/s41598-019-53217-y.
- [28] GOODSON S G, WHITE S, STEVANS A M, *et al.* CASAnova: a multiclass support vector machine model for the classification of human sperm motility patterns. *Biol Reprod*, 2017, 97(5): 698–708. doi: 10.1093/biolre/iox120.
- [29] LEE R, WITHERSPOON L, ROBINSON M, *et al.* Automated rare sperm identification from low-magnification microscopy images of dissociated microsurgical testicular sperm extraction samples using deep learning. *Fertil Steril*, 2022, 118(1): 90–99. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.03.011.
- [30] SHAKER F, MONADJEMI S A, NAGHSH-NILCHI A R. Automatic detection and segmentation of sperm head, acrosome and nucleus in microscopic images of human semen smears. *Comput Methods Programs Biomed*, 2016, 132: 11–20. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.04.026.
- [31] ITOI F, MIYAMOTO T, HIMAKI T, *et al.* Importance of real-time measurement of sperm head morphology in intracytoplasmic sperm injection. *Zygote*, 2022, 30(1): 9–16. doi: 10.1017/S0967199421000307.
- [32] ZONYFAR C, BAIHAQI K A. Bayesian pixel density estimation modeling to detect human sperm sample image based on sperm head shape. *Sinkron*, 2021, 6(1): 91–99. doi: 10.33395/sinkron.v6i1.11148.
- [33] HU M K. Visual pattern recognition by moment invariants. *IRE Trans Inf Theory*, 1962, 8(2): 179–187. doi: 10.1109/TIT.1962.1057692.
- [34] ZERNIKE F. Diffraction theory of the knife-edge test and its improved

- form, the phase-contrast method. *J Micro Nanolithogr MEMS MOEMS*, 2002, 1(2): 2–9. doi:10.1117/1.1488608.
- [35] HAO Y, MENG MENG M, XIANGFENG C, *et al.* Multidimensional morphological analysis of live sperm based on multiple-target tracking. *Comput Struct Biotechnol J*, 2024, 24: 176184. doi: 10.1016/j.csbj.2024.02.025.
- [36] SATO T, KISHI H, MURAKATA S, *et al.* A new deep-learning model using YOLOv3 to support sperm selection during intracytoplasmic sperm injection procedure. *Reprod Med Biol*, 2022, 21(1): e12454. doi: 10.1002/rmb2.12454.
- [37] EVENSON D P, DARZYNKIEWICZ Z, MELAMED M R. Relation of mammalian sperm chromatin heterogeneity to fertility. *Science*, 1980, 210(4474): 1131–1133. doi: 10.1126/science.7444440.
- [38] HADDOCK L, GORDON S, LEWIS S E M, *et al.* Sperm DNA fragmentation is a novel biomarker for early pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 175–184. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.016.
- [39] KHALAFALLA K, MAJZOUB A, ELBARDISI H, *et al.* The effect of sperm DNA fragmentation on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Andrologia*, 2021, 53(10): e14180. doi: 10.1111/and.14180.
- [40] EVENSON D P. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim Reprod Sci*, 2016, 169: 56–75. doi: 10.1016/j.anireprosci.2016.01.017.
- [41] GAROLLA A, FORTINI D, MENEGAZZO M, *et al.* High-power microscopy for selecting spermatozoa for ICSI by physiological status. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17(5): 610–616. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60307-0.
- [42] KHODAMORADI K, IBRAHIM E, RAMASAMY R. Can we select human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection on the basis of motility and morphology? *Fertil Steril*, 2021, 116(5): 1319. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.011.
- [43] UTSUNO H, OKA K, YAMAMOTO A, *et al.* Evaluation of sperm head shape at high magnification revealed correlation of sperm DNA fragmentation with aberrant head ellipticity and angularity. *Fertil Steril*, 2013, 99(6): 1573–1580. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.100.
- [44] ZHANG Z, DAI C, SHAN G, *et al.* Quantitative selection of single human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2021, 116(5): 1308–1318. doi: 10.1109/tbme.2018.284897.
- [45] BALDI E, GALLAGHER M T, KRASNYAK S, *et al.* Extended semen examinations in the sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: contributing to the understanding of the function of the male reproductive system. *Fertil Steril*, 2022, 117(2): 252–257. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.11.034.
- [46] INABA K, SHIBA K. Microscopic analysis of sperm movement: links to mechanisms and protein components. *Microscopy (Oxf)*, 2018, 67(3): 144–155. doi: 10.1093/jmicro/dfy021.
- [47] NICOVICH P R, MACARTNEY E L, WHAN R M, *et al.* Measuring sperm movement within the female reproductive tract using Fourier analysis. *Microsc Microanal*, 2015, 21(1): 256–263. doi: 10.1017/s1431927614014627.
- [48] DALOGLU M U, OZCAN A. Computational imaging of sperm locomotion. *Biol Reprod*, 2017, 97(2): 182–188. doi: 10.1093/biolre/iox086.
- [49] ZHANG Z, DAI C, HUANG J, *et al.* Robotic immobilization of motile sperm for clinical intracytoplasmic sperm injection. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(2): 444–452. doi: 10.1109/TBME.2018.2848972.
- [50] HESAR H D, MOGHADDAM H A, SAFARI A, *et al.* Multiple sperm tracking in microscopic videos using modified GM-PHD filter. *Mach Vis Appl*, 2018, 29(3): 433–451. doi: 10.1007/s00138-017-0897-4.
- [51] CHOI J W, ALKHOURY L, URBANO L F, *et al.* An assessment tool for computer-assisted semen analysis (CASA) algorithms. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16830. doi: 10.1038/s41598-022-20943-9.
- [52] GORDON N J, SALMOND D J, SMITH A F M. Novel approach to nonlinear/non-Gaussian Bayesian state estimation. *IEE Proceedings F-Radar Signal Processing*, 2002, 140(2): 107–113. doi: 10.1049/ip-f-2.1993.0015.
- [53] JIANG V S, BORMANN C L. Artificial intelligence in the *in vitro* fertilization laboratory: a review of advancements over the last decade. *Fertil Steril*, 2023, 120(1): 17–23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.05.149.
- [54] 欧建平, 王辉田, 李涛. 人工智能应用于生殖医学的新进展. *中华男科学杂志*, 2019, 25(4): 291–295. doi: 10.13263/j.cnki.nja.2019.04.001.
- OU J P, WANG H T, LI T. Updated application of artificial intelligence in reproductive medicine. *Chin J Androl*, 2019, 25(4): 291–295. doi: 10.13263/j.cnki.nja.2019.04.001.
- [55] VAUGHAN D A, SAKKAS D. Sperm selection methods in the 21st century. *Biol Reprod*, 2019, 101(6): 1076–1082. doi: 10.1093/biolre/ioz032.

(2024 – 05 – 19收稿, 2024 – 08 – 14修回)

编辑 刘 华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*