

《精子质量分析仪》标准编制说明

一、工作简况

1、任务来源

根据国家药监局综合司关于印发 2019 年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知（药监综械注〔2019〕23 号），本标准制定项目的项目编号：I2019005-BJ，项目名称：精子质量分析仪。

2、工作过程

《精子质量分析仪》标准作为推荐性医药行业标准，由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会(SAC/TC136) 归口。2019 年 4 月 4 日 TC136 技委会组织“标准启动会”，标准起草工作组成立。《精子质量分析仪》标准经标准起草工作组多次讨论，经 SAC/TC136 标准研讨会议专家老师会审，再由三家制造商提供的已上市产品、起草工作组五家单位对本标准进行验证、标准修改，最后形成了《精子质量分析仪》标准（征求意见稿）。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

1、标准制定的意义、原则

《精子质量分析仪》标准的制定，首先是医疗器械监督管理和医疗器械技术发展需要。在 2017 版《医疗器械目录》中“精子分析仪器”（22-09-05）作为三级目录的一个独立品种，对产品描述、预期用途、品名举例等有详细定义，管理类别属于 II 类医疗器械。据国家药品监督管理局网站可查数据，早在 2009 年我国已有精子质量分析仪这类产品获批上市，现有有效医疗器械注册证的国产器械 12 张。

目前精子质量分析仪产品定义清晰、技术成熟，近几年有加速上市的迹象。随着国家医疗政策的深化改革和《中国制造 2025》的发布，医疗器械行业(尤其是体外诊断医疗器械)正在进入一个高速发展期。为了规范精子质量分析仪产品的安全性和有效性，促进本行业同类产品的发展水平，进一步提高国产产品的竞争力，此时提出精子质量分析仪行业标准立项是非常必要的。精子质量分析仪行业标准的制定、发布有利于规范我国制造商对该类产品的质量控制，要求制造商对产品现有的技术做出改进和增加安全相关的功能，促进企业的技术积累，提高企业竞争力。提高同类产品品质和长期符合性，从而促进我国 IVD 医疗器械产业的发展，提升整体社会医疗卫生水平。精子质量分析仪行业标准对保证上市产品的安全有效性方面，有积极的经济和社会意义。

本标准按照 GB/T1.1-2009《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》的规则起草。

2、本标准性能指标制定依据，对于有争议指标的处理及验证情况。

本标准性能指标制定主要依据：

GB/T 191 包装储运图示标志

GB 4793.1 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分：通用要求

GB 4793.6 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第6部分：实验室用材料加热设备的特殊要求

GB 4793.9 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第9部分：实验室用分析和其他目的的自动和半自动设备的特殊要求

GB/T 14710 医用电器环境要求及试验方法

GB/T 18268.1 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第1部分：通用要求

GB/T 18268.26 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第26部分：特殊要求 体外诊断(IVD)医疗设备

YY 0648 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第2-101部分：体外诊断（IVD）医用设备的专用要求

YY/T 0466.1 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求

本标准性能指标制定的临床依据是世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册第5版。

本标准规定了精子质量分析仪的显微成像、温控、识别能力、产品安全性等要求。本标准对分析仪动力学识别要求的试验方法采用导入“标准视频图像”进行分析识别，比对分析仪的识别结果和“标准视频图像”结果的一致性。因此，本标准对采图性能和动力学识别分析性能分别给出技术要求。

标准验证时，关于采集图像清晰率的要求，有验证单位提出“清晰程度”不明确，本标准参考GB/T 2985生物显微镜标准进行描述。

本标准的稳定性要求在研讨会期间提出了用变异系数CV表示或用极差表示两种方案，经验证再讨论，确定稳定性要求用变异系数CV表示。

A. 显微成像

a) 对于自动聚焦功能的分析仪，本标准规定，分析仪进行自动聚焦采集图像时显示的拍摄图像清晰率不小于95%。

b) 依据WH05给出的精子大小（又参考《全国临床检查操作规程》中精子大小的描述“精子头长4-5.0微米，宽2.5-3.5微米；精子头呈规则椭圆”）、运动速度和标本的制备要求“追踪精子的时间至少是1秒”，本标准规定，分析仪拍摄的精子运动视频图像清晰、无拖影，每个运动视频图像不小于1秒钟。

B. 温度控制

按WH05在评估精子活力时候有温度在37℃保持恒定的要求，本标准规定制造商规定恒温板温度及控制范围。

注释 1：应在室温或带有加热 37℃载物台的显微镜下进行检查，每个实验室的操作程序需标准化。例如在 37℃评估精子的活力，这个标本应该在同样温度下孵育，并使用预热的载玻片和盖玻片制备样本。

C. 精子浓度测量

精液中精子浓度是精子数目（N）除以相对应的体积。尽管精液中精子浓度不是衡量睾丸功能的一个特异性指标，但是它与受精和妊娠率有关。WH05建议计算并报告精液中精子浓度。精子数目由计算机自动识别。因此，本标准规定，精子浓度测量的符合率要求。

D. 精子动力学分析

精子识别符合率指标是仪器分析性能的一个体现。高符合率的精子识别能够减少分析的时间，减少杂质的误认率，增加结果的可靠性和准确性。由于精子的随意运动性，有可能误认。因此设置了识别一致性指标。在系统中被检总数是衡量精子识别符合率的一个重要指标，也是另外分析项目和计算的基础。

依据WHO5，精子的运动分类分为下面三种：

2.5.1 精子运动分类

推荐使用一个评估精子活力等级的简单系统，将精子分类为前向运动、非前向运动和不活动的精子。每个精子的活力按以下分级：

- 前向运动(PR)：精子主动地呈直线或沿一大圆周运动，不管其速度如何。
- 非前向运动(NP)：所有其他非前向运动的形式，如以小圆周泳动，尾部动力几乎不能驱使头部移动，或者只能观察到尾部摆动。
- 不活动(IM)：没有运动。

其中PR前向精子活动力的程度与妊娠率相关(Jouannet et al., 1988; Larsen et al., 2000; Zinaman et al., 2000)，是非常重要的指标。

上述中的PR、NP、IM构成活力分析的必要项目。WHO5中还描述：在讨论精子活力时，目前临床上的重要指标是精子活动率（PR+NP）以及用于计算各种指标的被检总数。精子活动率（PR+NP）就是基于以上的分析项目。

因此，本标准规定，精子总数和活力分级PR、NP的符合率要求。

E. 精子形态学分析

a) 依据WHO5第116页使用CASA评估精子的活力的要求，因形态学分析有“应检查约200个精子”，未找到几个视野的依据，按动力学分析对视野数的要求，本标准规定了分析精子数的要求。

为了限制精子数量过少的样本，本标准规定了采图数量限制，来控制分析仪采图分析的有效时间。

b) 依据WHO5第54页异常精子形态学的分类：

2.15.2 异常精子形态学的分类

人类精液标本中含有各种各样畸形的精子。精子异常发生和一些附睾的病理改变常常与畸形精子百分率升高有关联。精子的形态缺陷通常是多重的。畸形精子一般都会导致较低的受精潜能，这取决于畸形的类型，也可能有异常的DNA。形态缺陷常伴有DNA碎片的增加(Gandini et al., 2000)、染色体结构异常(Lee et al., 1996)、不成熟染色质(Dadoune et al., 1988)和非整倍体(Devillard et al., 2002; Martin et al., 2003)。虽然也考虑精子尾(中段和主段)，但是头部的形状更为重要。

应注意下列精子缺陷的类型(图 2-13)。

- 头部缺陷：大头、小头、锥形头、梨形头、圆头、不定形头、有空泡的头(超过2个空泡，或者未染色的空泡区域占头部的20%以上)、顶体后区有空泡、顶体区过小或过大(小于头部的40%，或大于头部的70%)、双头，或上述缺陷的任何组合。
- 颈部和中段的缺陷：中段非对称地接在头部、粗的或不规则、锐角弯曲、异常细的中段，或上述缺陷的任何组合。
- 主段缺陷：短尾、多尾、断尾、发卡形平滑弯曲、锐角弯曲、宽度不规则、卷曲，或上述缺陷的任何组合。
- 过量残留胞浆(ERC)：这是精子异常发生过程产生的异常精子所伴有的。这类异常精子的特征是含有大量不规则已染色的细胞浆，胞浆的大小超过精子头部的三分之一，通常同时有中段缺陷(Mortimer & Menkveld, 2001)。这种

精子形态学分析有很多的项目和子项目，选择设计项目考虑了临床的要求和分析的流程要求。

依据WHO5中描述：“正常形态精子的参考值下限为4%（第5个百分位数，95%可信区间3.0~4.0）”，“常规分析中确定正常精子的比例即可，不需要区分出所有的精子头部大小、形状，以及中段和主段的变异”。因此正常形态精子的检测极其重要。

2.17.3 参考值下限

正常形态精子的参考值下限为 4% (第 5 个百分位数, 95% 可信区间 3.0~4.0)。

评述: 精液中, 形态正常精子的总数更具有生物学意义。精液中精子总数乘以正常形态精子百分率 (见 2.8.7 节) 得出正常形态精子的总数。

2.17.1 正常精子形态的评估

确定正常精子的比例可能已足够了。应用精子形态评估的示范图片来考虑每个精子的功能区域。不需要区分出所有的精子头部大小、形状, 以及中段和主段的变异。

在临床上精子形态评估时, 正常精子形态和异常精子形态是最为关键的两个指标, 因此选择正常精子和异常精子形态评估作为检测项目。

F. 质控

95% 可信区间检验的目的是在 95% 可信区间临界值内, 仅有大约 5% 的重复样本由于随机误差超出此区间范围, 是质量控制的重要指标。如果两次得出的数值十分一致, 可以认为取出的样本可以代表精液标本。依据见下图:

方框 2-10 重复计数的比较

期望两次独立计数之间的差异是 0, 这种情况下标准误等于两次计数总和的平方根。因此, 在 95% 可信区间内, $(N1 - N2) / [\sqrt{N1 + N2}]$ 的随机误差应该 < 1.96 。

对于指定数目, 如果两次计数之间的差异小于或等于表 2-4 或表 2-5 中所对应的可接受差异, 计数是可以接受的, 取两次计数的平均值计算出精子浓度。

如果两次计数之间的差异大, 则提示计数错误, 或加样误差, 或精子没有充分混匀, 从而导致在计数池内或玻片上非随机分布。

如果两次计数之间的差异大于可接受程度, 则放弃这两次计数的结果, 重新制备和评估两个新的精液稀释样本 (不能评估第 3 个样本取三者平均值, 也不能取 3 个数据中的两个最接近值来计算平均值)。

以上的情况同样适用于计数精子和过氧化物酶阳性细胞 (见 2.18 节)。对于 CD45 阳性细胞 (见 3.2 节) 和未成熟生精细胞 (见 2.19 节), 需要重新评估染色玻片。

在 95% 可信区间临界值内, 仅有大约 5% 的重复样本由于随机误差超出此区间范围。

其方法是: 精子动力学按操作流程进行两次加样分析, 分析仪比较两标本数据值, 如两次被检精子总数和差值符合《WHO 人类精液检

验与处理实验室手册第五版》中表2-4，则 “结果可接受” 字样；否则 “结果不可接受” 字样。见下图：

表 2-4 对于一定总数的两个重复计数可接受的差异

总数	可接受差异*	总数	可接受差异*
144~156	24	329~346	36
157~169	25	347~366	37
170~182	26	367~385	38
183~196	27	386~406	39
197~211	28	407~426	40
212~226	29	427~448	41
227~242	30	449~470	42
243~258	31	471~492	43
259~274	32	493~515	44
275~292	33	516~538	45
293~309	34	539~562	46
310~328	35	563~587	47

* 基于四舍五入取整数的 95% 可信区间

质量控制（IQC）可以监控精确度，并且可在分析过程出现错误时给予提示。凡涉及稀释、加样和重复使用计数池等的检验程序需要进行例行检查。

为了达到上述要求，分析仪浓度检测试验采用粒径为2微米到5微米之间的颗粒（与精子头部大小一致）其浓度具体靶值的标准物质作为质控样本，采用“95%可信区间”测试值分析浓度测试的相对偏差。

G. 重复性和稳定性

《人类精液检验与处理实验室手册第五版》中对重复性和稳定性有要求：

3.5.2.1 步骤

使用前，应先对 CASA 分析仪进行正确设置和调试，以保证设备良好的工作状态。制造商提供了适宜的参数，但使用者必须检查分析仪运行是否达到了其所要求的重复性和可靠性程度。必须使用适当的质量控制措施，如录像带等（见附录 7, A7.5 部分）。一些作者已经对一般情况下的 CASA 设置进行了讨论（Davis & Katz, 1992; Mortimer, 1994b; ESHRE, 1998）。

按以上要求，本标准规定分析仪的重复性和重复性评定用变异系数表示。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

本标准验证由北京医疗器械检测所组织，上海北昂、江苏瑞祺、北京赛司三家制造商提供已上市产品供标准验证，上海审评中心及以上单位参加了本标准的验证。三地验证提出了一些意见和建议，标准验证获得通过。

本标准通过外观、显微图像、温度控制、识别分析、重复性和稳定性的要求和试验方法的验证，验证中对标准进行进一步修改完善：主要对恒温板温度要求和试验方法的描述进行了完善，对仪器分析结果进行说明，对浓度分析和动力学分析的采图要求进行了明确，对形态学分析仅做功能要求，确定了稳定性要求采用变异系数来表示，最后，形成了《精子质量分析仪》标准（征求意见稿）。

本标准的发布有利于规范我国精子质量分析仪制造商对该类产品的质量控制，要求制造商对产品现有的技术做出改进和增加安全相关的功能，促进企业的技术积累，提高企业竞争力。提高该产品品质和长期符合性，从而促进我国 IVD 医疗器械产业的发展，提升整体社会医疗卫生水平。本标准对保证上市产品的安全有效性方面，有积极的经济和社会意义。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

国际上暂无此类仪器相关标准。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本标准和现行的法律、法规和其他相关标准无冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

建议作为推荐性行业标准。

本标准是产品标准，是首次制定的行业标准。本标准适用产品属于 II 类管理分类，风险中等。目前此类产品较为成熟，但有一些变化和创新，此类产品的形式可能还有变化，作为推荐性标准可以给这类产品预留一定的技术发展空间。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

本标准是制定的标准。标准应组织宣贯。

宣贯人员应包括精子质量分析仪生产、销售、使用单位、检测中心、监管人员和其他关注本标准的人员。

培训计划时间为标准发布后实施前。

九、废止现行有关标准的建议。

本标准是首次制定的标准，无废止现行有关标准的建议。

十、其他应予说明的事项。

无。

《精子质量分析仪》标准起草工作组

二〇一九年七月十二日