

2013年欧洲泌尿科学会男性不育的遗传疾病指南介绍

王万荣^① 谭艳^① 谢胜^① 谢子平^① 王澍弘^① 欧阳海^① 康熙鹏^①

【关键词】 染色体异常; 遗传缺陷; 男性不育

doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2014.03.064

对于精子数很低的男性通过体外受精 (in vitro fertilisation, IVF)、卵泡浆内单精子注射 (Intracytoplasmic sperm injection, ICSI), 无精症患者通过从附睾或睾丸提取精子等方法, 有机会获得自己后代。男性不育患者的精子非整倍性、染色体结构异常和 DNA 损伤增加, 有将遗传异常传给下一代的风险。目前临床上是以使用外周血本来筛选基因组 DNA 为基础, 然而精子染色体异常的筛选也是可行的。现将 2013 年欧洲泌尿科学会男性不育的遗传疾病指南介绍如下。

1 染色体异常

染色体异常可以是数目异常(如三体性)或结构异常(如

倒位或易位)。来自 11 个出版物共计 9 766 例男性不育患者, 染色体异常发生率是 5.8%, 其中性染色体异常占 4.2%、常染色体异常占 1.5%^[1]。三组共计 94 465 例男性新生儿染色体异常发生率是 0.38%, 其中 131 例 (0.14%) 是性染色体异常, 232 例 (0.25%) 是常染色体异常^[1]。当睾丸功能不全更严重时, 染色体异常发生率增加。精子数 $<5 \times 10^6/\text{mL}$ 者染色体异常 (主要是常染色体结构异常) 发生率是一般人群的 10 倍^[2]。NOA 患者染色体异常风险最高^[3]。无精症、少精症 ($<10 \times 10^6/\text{mL}$) 要做核型分析^[2-4]。如果有反复自然流产、畸形和精神发育迟滞的家族史时, 不管精子密度如何, 均要做核型分析。

1.1 性染色体异常 (klinefelter 综合征及其变异) 克氏综合

①湖北医药学院附属人民医院 湖北 十堰 442000

通信作者: 谭艳

human α -fetoprotein: properties, toxicity in vivo and antitumor activity in vitro[J].FEBS letters, 1999, 450 (1): 49-51.

[11] Li M S, Li P F, He S P, et al.The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Be17402 cell line[J].World J Gastroenterol, 2002, 8 (3): 469-475.

[12] Bennett J A, Zhu S J, Pagano-Mirarchi A, et al.Alpha-fetoprotein derived from a human hepatoma prevents growth of estrogen-dependent human breast cancer xenografts[J].Clin Cancer Res, 1998, 4 (11): 2877-2884.

[13] Yang X, Zhang Y, Zhang L, et al.Silencing alpha-fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular cancer cell[J].Cancer letters, 2008, 271 (2): 281-293.

[14] Mizejewski G J.Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants[J].Exp Bid Med, 2001, 226 (5): 377-408.

[15] Li M S, Ma Q L, Chen Q, et al.Alpha-fetoprotein triggers hepatoma cells escaping from immune surveillance through altering the expression of Fas/FasL and tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand and its receptor of lymphocytes and liver cancer cells[J].World J Gastroenterol, 2005, 11 (17): 2564.

[16] 池诏丞, 王广义, 徐凯成, 等. 甲胎蛋白对树突状细胞表面分子及增殖的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2006, 10 (12): 1426-

1428.

[17] 李孟森, 李刚. 甲胎蛋白在肝癌细胞免疫逃避中的作用机制 [J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18 (7): 492-495.

[18] 李国钦. 甲胎蛋白的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18 (6): 381-383.

[19] Li D, Mallory T, Satomura S.AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma[J].Clin Chim Acta, 2001, 313 (1): 15-19.

[20] Tyson G L, Duan Z, Kramer J R, et al.Level of α -fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma[J].Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011, 9 (11): 989-994.

[21] 杨晓军, 张有成. 甲胎蛋白的生理功能及其在肝癌分子治疗中的应用前景 [J]. 国际外科学杂志, 2011, 38 (9): 636-639.

[22] 李涛, 贾克东, 饶建锋. 重型肝炎患者血清甲胎蛋白水平与预后的关系 [J]. 实用临床医学, 2011, 12 (7): 19-20.

[23] 张爱民, 游绍莉, 万志红, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者肝纤维化, 肝功能, 病毒学指标及甲胎蛋白水平与预后的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28 (6): 459-461.

[24] 蔡木发, 梁任, 罗虹烈, 等. 乙型肝炎病毒载量与 AFU, AFP 相关性研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34 (2): 176-177.

(收稿日期: 2013-08-16) (本文编辑: 欧丽)

征是最常见的性染色体异常^[1-5]。成年男性克氏综合征患者睾丸小而硬,缺乏生殖细胞。表型可从正常男性到雄激素缺乏所致的毛发分布女性化、体毛减少以及骨骺闭合延迟所致的长臂、长腿等特征。克氏综合征患者 Leydig 细胞功能常常受损。FSH 水平升高。尽管睾酮水平低,性欲却常常正常。但随着患者年龄增加,可能需要雄激素替代治疗。有的 Klinefelter 嵌合体 (46, XY/47, XXY) 患者可有生殖细胞及精子。克氏综合征患者子代胚胎性染色体异常及常染色体异常明显增加,要考虑植入前遗传诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 或羊水诊断分析。

1.2 常染色体异常 最常见的常染色体核型异常是 robertson 易位、相互易位、臂内倒位和标记染色体。易位患者进行 IVF/ICSI, 要进行 PGD 或羊水诊断。不要植入已知的不平衡易位胚胎。

1.3 精子染色体异常 使用多色的荧光原位杂交 (fluorescent in situ hybridization, FISH) 能检测精子染色体正常核型及异常。精子非整倍性,特别是性染色体非整倍性,和精子发生严重受损以及易位相关^[6-7]。精子 FISH 分析仍是一种研究性检查。

2 遗传缺陷 (Genetic defects)

2.1 X 连锁的遗传疾病和男性不育 男性可有 X 连锁隐性遗传疾病,可将其传递给女儿。

2.2 卡尔曼综合征 (Kallmann 综合征) 不育患者中最常见的 x 连锁疾病是卡尔曼综合征,该病为 Xp22.3 上的 KALIG-1 基因突变^[8]。几个新鉴定的常染色体基因突变也能产生卡尔曼综合征。卡尔曼综合征患者有低促性腺激素性腺功能减退和嗅觉丧失症,但也有其他的临床特征,包括面部不对称、腭裂、色盲、耳聋、睾丸下降不全和单侧肾发育不良。激素治疗相对容易诱导精子发生^[9]。大多数病例用促性腺素治疗能自然怀孕,甚至是相对低精子数患者。

2.3 轻度雄激素抵抗综合征 位于 X 染色体长臂的 AR 基因突变可导致轻至完全雄激素不敏感^[10]。完全雄激素抵抗综合征 (complete androgen insensitivity syndrome) 表型特征是女性外生殖器和阴毛缺乏 (Morris 综合征)。部分雄激素抵抗综合征,可明显有几个不同表型,表型有从主要女性表型如性器官不明 (ambiguous genitalia) 到主要男性表型如小阴茎、会阴型尿道下裂和隐睾症。后者表型也被称作 Reifenstein 综合征。轻度雄激素抵抗综合征患者以男性不育为首发症状,甚至是唯一症状。受累个体使用目前技术尚不能有自己的亲

生子女。

2.4 其他 X 染色体疾病 最近两个独立研究显示与具有正常精子男性对照组相比,精子发生障碍男性的 X 染色体有明显较高缺失负荷^[11-12]。

3 Y 染色体和男性不育

1976 年首次证明了 Y 染色体长臂缺失和无精症二者之间的相关性^[13]。已经确定 AZFa、AZFb 和 AZFc 三个非重迭区域有微缺失。随着对 Y 染色体 Yq11 精确结构的了解,认识到 AZFb 和 AZFc 区域是重叠的,并且没有 AZFd 区域。

3.1 Y 染色体微缺失的临床意义 精子正常男性没有发现缺失,在 Y 缺失和精子发生障碍之间提供了明确的因果联系。无精症中 Y 缺失频率最高 (8~12%),其次是少精症 (3~7%)。精子密度 $>5 \times 10^6/mL$ 时,缺失极其罕见 (大约 0.7%)。AZFc 缺失最常见 (65~70%),其次是 AZFb、AZFb+c 或 AZFa+b+c 区域 (25~30%)。AZFa 区域缺失少见 (5%)。AZFa 区域完全缺失和严重睾丸表型 (唯支持细胞综合征) 相关,而 AZFb 区域完全缺失和精子发生停滞相关。AZFc 区域完全缺失可导致从无精症到少精症的可变表型。Y 缺失分析对睾丸精子抽取有诊断和预后价值。如果发现 AZFa 或 AZFb 完全缺失,不必做显微睾丸取精。

3.1.1 微缺失检测 AZF 缺失筛选指征以精子数为基础,包括无精症和严重少精症 ($<5 \times 10^6/mL$)。FSH 正常的梗阻性无精症 (OA) 患者做 ICSI 不必进行微缺失检测。

3.1.2 AZF 缺失的遗传咨询 受孕后 Y 缺失必定遗传给男性后代。大多数病例,父子有同样微缺失,但偶尔儿子有较多的微缺失。当存在 Y 染色体微缺失时做 ICSI,必须长期随访任何男性后代的生育力状态,在年轻时可考虑精子冷冻保存。

3.1.3 Y 染色体 gr/gr 缺失 AZFc 区域的 gr/gr 缺失是 Yq 缺失的新类型。gr/gr 缺失造成 AZFc 区域基因含量缺失一半。白种人中 gr/gr 缺失者有近 8 倍高风险发展成少精症。大约 4% 少精症患者有 gr/gr 缺失。四个 meta- 分析表明 gr/gr 缺失是精子生成受损的明显风险因素^[14]。常规 gr/gr 筛选仍旧有争议。在下一代, AZFc 部分缺失 (gr/gr、b2/b3) 可诱发 AZFc 完全缺失。gr/gr 缺失预后意义以及 gr/gr 缺失可能发展成睾丸生殖细胞肿瘤需要进一步的证据。

3.2 表型严重异常的常染色体缺陷和不育 和不育相关的少见遗传疾病及其他可变表型,见表 1。

4 囊性纤维化突变和男性不育

囊性纤维化 (Cystic fibrosis, CF) 是致死性常染色体隐

表1 和不育相关的少见遗传疾病及其他可变表型

疾病	表型	遗传基础
Prader-Willi 综合征	肥胖、智力低下	父方 15q12 缺失
Bardet-Biedle 综合征	肥胖、智力低下、色素性视网膜炎、多指 (趾) 畸形	16q21 常染色体隐性遗传
小脑性共济失调和低促性腺激素性腺功能减退症	类无睾症、失调步态和语言障碍	常染色体隐性遗传
Noonan 综合征	身材矮小症、蹼状颈、心肺异常、隐睾	常染色体显性遗传
营养不良性肌强直	肌萎缩、白内障、睾丸萎缩	19q13.3 常染色体显性
显性多囊肾病	肾囊肿、附睾囊肿所致梗阻	16p13.3 和 4q 常染色体显性遗传
5 α -还原酶缺乏症	会阴型或阴囊型尿道下裂、盲袋阴道、幼女性外阴表型	常染色体隐性遗传

性遗传疾病。CF 是白种人最常见的遗传疾病; 4% 是在 7p 染色体上 CF 跨膜传导调节蛋白 (CF transmembrane conductance regulator, CFTR) 基因突变患者。CFTR 编码一个起离子通道作用的膜蛋白, 影响射精管、精囊、输精管和附睾远端三分之二的形成。

先天性双侧输精管缺如 (Congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD) 和 CFTR 基因突变有关。CBAVD 患者常有轻度 CF 临床红斑 (如有胸部感染病史)。输精管缺如容易漏诊, 对所有无精症患者都要进行仔细检查, 以排除 CBAVD; 尤其是那些精液体积 <1.5 mL、pH 小于 7.0 患者。CFTR 数据库大约有 1500 个突变。几乎所有 CBAVD 都有突变。因为许多突变在特殊人群有很低的发生率, 所以检测所有已知突变并不实际。在特殊群体中进行常规检测时常常检测最常见的突变。

当男性确诊为 CBAVD, 检测夫妇双方的 CF 突变很重要。如果女方携带有 CFTR 突变, 夫妇一定要考虑是否使用夫精进行 ICSI, 因为婴儿有 CF 或 CBAVD 的风险是 50%。如果女方无目前所知道的突变, 子代携带未知突变的风险大约是 0.4%。

5 单侧或双侧输精管缺如/异常和肾脏异常

单侧输精管缺如常和同侧肾脏缺如相关, 这类患者无 CFTR 突变筛选指征。单侧输精管缺如伴肾脏正常者为 CFTR 突变筛选指征。单侧输精管缺如患者常常有生育力。单侧或双侧输精管缺如患者要做腹部超声, 异常发现可从单侧输精管缺如伴同侧肾脏缺如, 到双侧输精管异常、肾异常, 例如盆腔肾。

6 未知遗传疾病

通过 ICSI 出生的婴儿新形成性染色体异常症的风险较高, 与自然受孕相比, 大约增加 3 倍, ICSI 婴儿可遗传父方染色体结构异常。辅助生殖技术治疗和心血管、肌肉骨骼、泌尿生殖、胃肠道缺陷以及脑瘫风险增加相关^[15]。

7 精子DNA碎片

少精症患者精子 DNA 损伤增加。DNA 损伤增加和自然受孕机会减少以及早期流产相关^[16-17]。精索静脉曲张结扎后 DNA 损伤可能改善。

8 遗传咨询和ICSI

当夫妇都有携带缺陷 (例如 CFTR 突变), 孩子有一直到 50% 的机会临床发病。为携带缺陷的夫妇进行生育是不道德的, 因此, 携带缺陷夫妇需要考虑胚胎植入前诊断以及仅使用正常胚胎。

参 考 文 献

[1] Johnson M D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening[J]. *Fertil Steril*, 1998, 70 (3): 397-411.
 [2] Vincent M C, Daudin M, De M P, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience[J]. *J Androl*,

2002, 23 (1): 18-22.
 [3] Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples[J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10 (5): 303-312.
 [4] Dul E C, Groen H, van Ravenswaaij-Arts C M, et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27 (1): 36-43.
 [5] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome[J]. *The Lancet*, 2004, 364 (9430): 273-283.
 [6] Tempest H G, Martin R H. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009, 21 (3): 223-227.
 [7] Baccetti B, Collodel G, Marzella R, et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20 (8): 2295-2300.
 [8] Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules[J]. *Nature*, 1991, 353 (6344): 529-536.
 [9] Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study[J]. *J Urol*, 2005, 173 (6): 2072-2075.
 [10] Gottlieb B, Beitel L K, Wu J H, et al. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update[J]. *Hum Mutat*, 2004, 23 (6): 527-533.
 [11] Tüttelmann F, Simoni M, Kliesch S, et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome[J]. *PLoS One*, 2011, 6 (4): e19426.
 [12] Krausz C, Giachini C, Lo Giacco D, et al. High Resolution X-chromosome-Specific Array-CGH Detects New CNVs in Infertile Males[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e44887.
 [13] Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y-chromosome long arm[J]. *Hum Genet*, 1976, 34 (2): 119-124.
 [14] Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17 (2): 197-209.
 [15] Davies M J, Moore V M, Willson K J, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (19): 1803-1813.
 [16] Zini A, Meriano J, Kader K, et al. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20 (12): 3476-3480.
 [17] Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons[J]. *J Androl*, 2009, 30 (3): 219-229.

(收稿日期: 2013-07-29) (本文编辑: 欧丽)

2013年欧洲泌尿科学会男性不育的遗传疾病指南介绍

作者: [王万荣](#), [谭艳](#), [谢胜](#), [谢子平](#), [王澍弘](#), [欧阳海](#), [康熙鹏](#)
作者单位: [湖北医药学院附属人民医院](#) 湖北 十堰 442000
刊名: [中国医学创新](#)

英文刊名: [Medical Innovation of China](#)

年, 卷(期): 2014(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgyxcx201403064.aspx