

309 例男性不育患者的染色体核型分析

严 芳, 张 智, 李亚红, 张 珍 (广东省第二人民医院中心实验室, 广州 510317)

【摘要】 目的 探讨男性不育与染色体异常的关系。**方法** 回顾性分析 2012~2013 年临床诊断为男性不育患者 309 例, 其中包括生精功能异常组(A 组)206 例, 配偶复发性自然流产组(B 组)103 例。采集所有病例外周血行常规细胞培养及 G 显带, 镜下观察并分析染色体核型。**结果** A 组 206 例患者染色体异常发生率为 8.7%(18/206), 其中严重少精症患者中染色体异常发生率为 7.6%(11/145), 无精症患者中染色体异常发生率为 11.5%(7/61); 最常见的染色体异常是 47, XXY, 共检出 8 例(包括 1 例镶嵌体), 占异常核型的 44.4%(8/18)。B 组 103 例患者染色体异常发生率为 9.7%(10/103), 10 例染色体异常全为平衡型染色体结构异常, 包括 6 例相互易位, 2 例罗氏易位, 2 例臂间倒位。**结论** 染色体异常是男性不育的重要遗传学病因, 男性不育患者应行染色体检查以排除染色体异常。

【关键词】 染色体; 不育; 男性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.022 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)23-3287-02

Analysis of chromosome karyotypes in 309 male infertile patients YAN Fang, ZHANG Zhi, LI Ya-hong, ZHANG Zhen (Department of Central Laboratory, Guangdong NO. 2 Provincial People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510317, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between chromosomal abnormalities and male infertility. **Methods** A total of 309 cases diagnosed as male infertility from 2012 to 2013 were enrolled in this study and divided into two groups (206 cases with severe oligospermia and azospermia for group A, and 103 cases with recurrent spontaneous abortion for group B). Cell culture and G-binding were conducted after drawing peripheral blood in all 309 cases, and chromosome karyotypes were observed and analyzed under microscope. **Results** The frequency of chromosome abnormalities was 8.7% (18/206) in group A, of which the frequency of chromosome abnormalities in severe oligospermia cases and azospermia cases was 7.6% (11/145) and 11.5% (7/61) respectively. Karyotype 47, XXY was the most common chromosome abnormality, accounting for 44.4% (8/18) of all chromosome abnormalities. The frequency of chromosome abnormalities was 9.7% (10/103) in group B. Ten cases with balanced chromosome structural abnormalities were detected, including 6 cases with reciprocal translocations, 2 cases with Robertsonian translocations and 2 cases with pericentric inversions. **Conclusion** Chromosome abnormality could be an important genetic factor for male infertility. Cytogenetic analysis should be performed in male infertile patients for excluding potential chromosome abnormalities.

【Key words】 Chromosome; infertility; male

不育症在已婚育龄夫妇中的发生率约为 15%, 而其中男性相关的不育症约占 50%^[1]。男性不育是一个多因素综合征, 由遗传因素引起的生精功能异常是其中一个重要的因素。其中, 染色体异常可以导致严重的少精症或无精症而影响正常的受精过程, 或者导致精子基因组的非平衡性改变, 从而影响胚胎的正常发育, 是男性不育的一个重要原因。本研究通过回顾性分析男性不育患者外周血染色体核型分析结果, 评估染色体异常在男性不育患者中的发生率, 为临床遗传咨询提供诊断线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012~2013 年 309 例男性不育患者的外周血核型分析结果, 其中包括生精功能异常组(A 组)206 例, 配偶复发性自然流产组(B 组)103 例。病例纳入标准: 婚后 2 年, 性生活正常, 未避孕, 不育(排除女方因素: 内分泌、染色体、免疫因素、生殖器畸形等)。临床检查排除精索静脉曲张、阻塞性无精子症、生殖器畸形、生殖道感染、免疫因素等异常; 睾丸大小在正常范围内, 血清性激素(黄体生成素、卵泡刺

激素、睾酮)水平均在参考值范围内。无特殊病史或家族史、无吸烟、酗酒。连续 3 次精液常规结果精子密度小于 5×10^6 / mL, 提示为严重少精症; 或连续 3 次精液分析并经离心沉淀均无精子者, 提示无精子症; 将两者归入 A 组(包括严重少精症 145 例和无精症 61 例)。而精液常规正常但配偶连续发生两次或两次以上自然流产者归入配偶复发性自然流产组(B 组)。

1.2 染色体 G 显带及核型分析 按照常规方法, 采集患者外周静脉血各 2 mL(肝素钠抗凝), 行细胞培养, 获取中期染色体标本, 行 G 显带。按照人类细胞遗传学国际命名体制 2009 版 (ISCN 2009) 标准进行核型分析和描述。油镜下计数 20 个核型(镶嵌体则计数 100 个核型), 分析 5 个核型。

2 结 果

2.1 A 组染色体核型分析结果 A 组 206 例患者共检出 18 例染色体异常, 占被检者的 8.7%(18/206)。其中严重少精症患者中染色体异常发生率为 7.6%(11/145), 无精症患者中染色体异常发生率为 11.5%(7/61)。A 组患者中最常见的染色体异常核型是 47, XXY, 共检出 8 例(包括 1 例镶嵌体), 占异

常核型的 44.4%(8/18)。共检出 9 例 Y 染色体的结构异常, 占异常核型的 50%(9/18), 包括 3 例 46,X,Yqh-, 1 例 46,X,Yqh+, 1 例 46,X,+mar, 2 例 Y 与近端着丝粒染色体易位, 1 例 46,X,+mar[22]/46,XY[78], 以及 1 例 Y 染色体臂间倒位。另外 1 例染色体异常为 9 号染色体臂间倒位。见表 1。

2.2 B 组染色体核型分析结果 B 组 103 例患者共检出 10 例染色体异常, 占被检者的 9.7%(10/103)。10 例染色体异常全为平衡型染色体结构异常, 包括 6 例相互易位, 2 例罗氏易位, 2 例臂间倒位。其中 2 例涉及 Y 染色体结构异常, 其余为常染色体结构异常。见表 1。

表 1 不育男性异常核型分析结果

不育症分组	临床表现	异常核型	n		
A 组 (n=206)	严重少精症 (n=145)	47,XXY	4		
		46,X,Yqh-	2		
		47,XXY[34]/46,XY[66]	1		
		46,X,+mar[22]/46,XY[78]	1		
		46,XY,t(Y;15)(q11;p12)	1		
		46,X,inv(Y)(p11.2q12)	1		
		46,XY,inv(9)(p11q13)	1		
		无精症	47,XXY	3	
		B 组 (n=103)	配偶复发性流产 (n=103)	46,X,Yqh-	1
				46,X,Yqh+	1
46,X,+mar	1				
46,XY,t(Y;14)(q12;p12)	1				
46,XY,der(13;14)(q10;q10)	2				
46,XY,t(5;15)(p15.3;q22)	1				
		46,XY,t(8;14)(p12;q11)	1		
		46,XY,t(2;12)(q37;q24)	1		
		46,XY,t(9;15)(q12;p11)	1		
		46,XY,t(7;13)(p13;q11)	1		
		46,XY,t(Y;13)(q12;p12)	1		
		46,XY,inv(4)(p14q27)	1		
		46,X,inv(Y)(p11.2q12)	1		

3 讨 论

男性不育患者既可表现为精液常规检查的异常, 也可表现为配偶发生复发性流产。两者都可能是由于染色体异常而导致的, 但是具体到染色体异常的类型, 两者可能存在差异。本研究结果显示, 严重少精症或无精症患者染色体异常主要是 47,XXY 以及 Y 染色体结构异常; 而配偶发生复发性流产的男性不育患者, 染色体异常的主要类型是染色体平衡易位或倒位。

克氏综合征(Klinefelter's syndrome)也称先天性睾丸发育不良, 其染色体核型为 47,XXY 或其镶嵌体, 一般认为是亲代生殖细胞减数分裂过程中性染色体不分离所致。其嵌合体是由于卵细胞及精子在减数分裂过程中或者受精卵在有丝分裂过程中 X 染色体不分离所致。在新生儿中的发病率为 1/1 000~2/1 000, 临床上主要表现为因少精症或无精症等生精功能障碍而导致的不育, 是引起男性不育的重要遗传学病因^[2]。克氏综合征由于多出的一条 X 染色体产生的剂量效应, 影响睾丸的正常发育, 抑制了 Y 染色体的正常功能, 使曲细精管上皮细胞玻璃样变或纤维化造成生精上皮坏死, 睾丸功

能严重受损, 不能生成精子而出现少精子症或无精子症^[3-4]。也可能影响决定男性性状的基因产物的表达水平, 从而造成性激素水平的异常, 导致生殖器官的发育不良而造成不育。另外, 染色体数目的异常导致精子形成减数分裂过程中染色体配对及联会阶段的紊乱, 影响精子的正常生育。

本研究检出的 Y 染色体结构异常, 包括 Yqh+, Yqh-, 46,X,+mar、Y 与其他染色体的易位。Yqh- 及 Yqh+ 属于显微水平观察到的 Y 染色体长度的变异, 其是否存在临床效应尚存争议。但是, Y 染色体长臂异染色质区主要包含 Y 染色体特有的串联重复序列, 该区域 DNA 过多的重复可能产生剂量效应, 可能与有丝分裂错误有关或与基因调节及细胞分化有关, 从而可能导致不良妊娠^[5-6]。并且, 异染色质的异常有可能影响减数分裂时同源染色体的配对联会, 乃至影响配子的形成, 进而可能导致不育。Yqh- 患者有可能存在肉眼无法观察的 Y 染色体微缺失, 但是进一步的检测需要分子水平的研究。由于 Y 染色体长臂上有无精子因子(AZF), 短臂上有性别决定因子(SRY), 这些区域的缺失, 可能影响睾丸的正常发育及精子的生成。核型为 46,X,+mar 的标记染色体属于 Turner 综合征型标记染色体, 该类型标记染色体 99% 左右来源于性染色体^[7]。由于本研究 2 例核型为 46,X,+mar 及 46,X,+mar[22]/46,XY[78] 的患者社会性别为男性, 推测其标记染色体来源于 Y 染色体(标记染色体来源的确定必须采用荧光原位杂交或微阵列比较基因组杂交技术进行检测); 但是由于染色体结构发生重排, 在 G 显带下无法识别, 而在核型分析时归为标记染色体。此类标记染色体可能存在 Y 染色体片段的缺失或重复, 有可能破坏生精相关基因而导致不育。

染色体易位是复发性流产一个重要的遗传学病因, 易位携带者因无遗传物质的丢失, 通常不具有表型效应。易位的染色体在减数分裂过程中, 由于同源染色体配对与分离异常, 可形成染色体大片段重复或缺失的配子, 从而影响受精卵或胚胎的正常发育。在形成生殖细胞时, 由于染色体断裂、易位导致精子生成阻滞在精母细胞水平而不能继续分化成精子, 影响生精功能而表现为少精症、无精症。染色体断裂点破坏了生精功能相关基因, 或者是由于易位造成的位置效应而影响该基因的表达水平。并且, 发生结构畸变的染色体稳定性相对较差, 伴随着易位的发生, 容易在断裂位点或其附近形成隐性非平衡改变^[8]。

染色体倒位携带者一般表型正常, 通常倒位片段越短, 则其重复和缺失的片段越长, 形成配子和合子正常发育的可能性越小, 临床上表现为婚后不育、早期流产和死产的比例越高, 娩出子女的可能性相对低; 而倒位片段越长, 则其重复和缺失部分越短, 其配子和受精卵正常发育的可能性越大, 娩出畸形胎儿的危险性相对较高。因此, 减数分裂过程中, 倒位的染色体和同源染色体之间的配对紊乱或发生错误, 导致配子形成障碍, 造成少精症或无精症; 若倒位的染色体为 Y 染色体, 有可能破坏生精相关基因, 造成患者精子生成障碍而不育^[9]; 减数分裂生成的含有异常重组染色体的配子, 影响受精卵或胚胎的正常发育, 导致流产或死胎。

综上所述, 染色体数目、结构的异常与生精功能障碍(无精子症及严重少精子症)及复发性流产的发生密切相关。染色体异常可影响调控精子生成的多种基因功能, 进而影响精子产生, 也可影响正常的减数分裂过程而导致不平衡配子的生成, 影响胚胎的正常发育, 进而导致配偶发生流产。因此, 染色体异常是男性不育的重要遗传学病因, 男性不(下转第 3291 页)

创造了良好的条件。同时以同期手术代替分期二次手术,避免了患者二次手术的痛苦,缓解患者的经济压力,避免了很多遗憾。但是既往分流管压力的选择,多以术前脑脊液压力的测定为标准,但临床发现术后有相当比例的患者会出现严重的术后并发症,严重降低了治疗的效果。本研究通过对术前术后脑脊液压力的变化测定,探讨膨出程度与之的联系,为临床分流管的选择,提供一定的参考,尽量减少术后并发症。

本研究发现,颅骨修补后颅内压升高的程度与颅骨修补前骨窗区膨出程度有一定关系,术前颅骨膨出程度越明显者,术后颅内压升高越明显。考虑以下因素造成颅骨修补后颅内压升高:颅骨修补后膨出区复位,颅腔内容物相对增多;脑脊液的分泌、吸收短期内并不处于正常的平衡状态;颅腔容积在修补后缩小进一步造成颅内压力升高。此外,本研究发现,骨窗膨出 3 cm 为一临界值;术前骨窗膨出超过 3 cm 的患者同期行颅骨修补及脑室-腹腔分流术,术后脑脊液压力明显升高;而膨出低于 3 cm 的患者术后脑脊液压力变化不大。因此,作者认为对于膨出低于 3 cm 的患者以术前腰穿测压的压力选择分流管可以保证安全性;而对于膨出超过 3 cm 的患者建议选择可调压分流管,术后根据腰穿测压的结果和患者的临床表现适当调整分流管压力,避免分流管压力过低引起分流过度,造成严重的并发症。

正常情况下,颅腔与脊髓腔形成一个密闭系统,由于颅骨、脊椎骨的支撑作用,这个密闭系统几乎不受外界非损伤性压力因素的直接影 响。当颅骨有缺损时,大气压可通过头皮软组织施予颅内一个正性压力,在血流动力学意义上,这个压力将成为使脑血流减少的因素。颅骨修补后,这个压力因素的影响得以消除,从而脑血流在术后得以提高。但本研究结果显示,颅骨修补前后脑血流速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。这是因为人体脑血流的调节十分复杂,其中脑血流的自动调节作用可在很大范围内将压力对脑血流的影响减小到最低限度,甚至可使脑血流在一定压力变化范围内保持不变,因此脑血供的改善不能单从脑血流速度角度来评价,脑血管直径的变化、脑血流特性的改善等对脑血供也十分重要^[10]。

综上所述,颅骨修补后颅内压变化与修补前骨窗区膨出程度相关,据此可以指导临床分流管的选择。颅骨修补之后颅腔物理性能的改善、颅内压的变化和脑血流特性的改善对于脑功

能的恢复都是有益的。多普勒超声诊断仪不仅检测脑血流速度,还要观察频谱的形态、声频、层流以及血管的弹性等,对这些参数还需进一步量化和分析探讨。

参考文献

- [1] 金科,褚荣涛. 颅脑损伤后同期行颅骨修补及脑室-腹腔分流术的治疗体会[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(23): 12-15.
- [2] 陈润宏,王绘龙,郭红英. 慢性脑积水合并颅骨缺损同期手术治疗体会[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 509-510.
- [3] 郭芳,周锋,王亚东,等. 同期颅骨修补和脑室-腹腔分流治疗颅脑损伤后颅骨缺损合并脑积水[J]. 中国临床神经外科杂志, 2008, 13(12): 733-735.
- [4] 王超,韩国强,王俊,等. 早期一期手术治疗术后颅骨缺损并脑积水[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(1): 79-81.
- [5] 陈鸿光,边玉松,关茂武,等. 去骨瓣减压术后减压窗明显膨出患者的早期颅骨修补[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(12): 1135-1137.
- [6] 王兆岭,陈家焱,张秀芳,等. 早期同期颅骨修补联合脑室-腹腔分流对脑外伤预后的影响[J]. 中国临床神经科学, 2010, 18(6): 639-643.
- [7] 周金良,江勇,胡世华,等. 同期颅骨修补术及脑室-腹腔分流术治疗大骨瓣减压后慢性脑积水[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(2): 79-80.
- [8] 高峰,张强,伊志强,等. 联合手术治疗脑积水合并颅骨缺损的临床观察[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7(4): 370-371.
- [9] 杨建雄,叶志其. 早期颅骨修补及脑室腹腔分流治疗脑外伤的疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(2): 190-191.
- [10] 王文杰,司文,吴瑞岳,等. 同期颅骨修补联合脑室-腹腔分流术对脑外伤预后的影响[J]. 现代医院, 2012, 12(8): 25-26.

(收稿日期:2014-03-16 修回日期:2014-07-20)

(上接第 3188 页)

育患者应行染色体检查以排除染色体异常。

参考文献

- [1] Bhasin S, MaK, de kretser DM. Y chromosome microdeletions and male infertility[J]. Ann Med, 1997, 29(4): 261-263.
- [2] Zhimulev IF, Heterochromatin BE. Gene position effect and gene silencing[J]. Genetika, 2003, 39(2): 187-201.
- [3] Obrien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: A review[J]. Fertil Steril, 2010, 93(1): 1-12.
- [4] 阿周存,杨元,张思仲,等. 中国无精症、严重寡精症患者的染色体异常和 Y 染色体缺失[J]. 遗传学报, 2006, 33(2): 111-116.
- [5] Genest P. Chromosome variants and abnormalities detected in 51 married couples with repeated spontaneous abor-

- ptions[J]. Clin Genet, 1979, 16(6): 387-389.
- [6] 张清健,郑立新,田佩玲,等. 染色体变异对男性生育能力影响的分析[J]. 中国男科学杂志, 2006, 20(5): 13-16, 20.
- [7] Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S, et al. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45, X/46, X, +mar karyotype - 17 new cases and a review of the literature[J]. Sex Dev, 2007, 1(6): 353-362.
- [8] Schluth-Bolard C, Delobel B, Sanlaville D, et al. Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements; array CGH study of 47 unrelated cases[J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(5): 291-296.
- [9] Causio F, Canale D, Schonauer LM, et al. Breakpoint of a Y chromosome pericentric inversion in the DAZ gene area. A case report[J]. J Reprod Med, 2000, 45(7): 591-594.

(收稿日期:2014-02-14 修回日期:2014-06-12)