

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.053

# 1 例 46,XX 男性综合征患者的遗传学分析

方小武,温晓君,柯玩娜,刘作强

中山市博爱医院生殖遗传医学中心,广东中山 528403

**关键词:**SRY 基因; 核型分析; Y 染色体缺失; 染色体微阵列; 无精子症

**中图分类号:**R596.1

**文献标志码:**C

**文章编号:**1672-9455(2020)24-3707-02

无精子症所致的不育约占所有不育男性的 10%~20%<sup>[1]</sup>。由无精子症导致的男性不育中,遗传因素占 15%~20%<sup>[2]</sup>。克氏综合征、染色体结构异常和 Y 染色体微缺失(AZF)是导致男性无精子症最常见的遗传因素<sup>[3]</sup>。46,XX 男性综合征为具有男性表型(有内生生殖腺),但染色体核型为 46,XX 的一种疾病<sup>[4]</sup>,该病相对罕见,相关文献报道较少。本文报道了 1 例 46,XX 男性综合征的遗传学检测结果,尝试从遗传学角度解析其不育的原因。

## 1 临床资料及实验室检查结果

**1.1 临床资料** 患者,男,41 岁,因婚后无避孕正常性生活 1 年未育来诊。身高 160 cm,体质量 48 kg,智力正常,阴茎发育正常,双侧睾丸体积小,各约 5 mL,质地中等。B 超检查示:双侧睾丸小,左侧睾丸 15 mm×7 mm×12 mm,右侧睾丸 18 mm×7 mm×12 mm。精液间隔 1 周检测 2 次,结果均示无精子症。精液中生精细胞检测结果显示:各级生精细胞缺失。血清性激素检测结果显示:卵泡刺激素(FSH)42.05 mIU/mL、黄体生成素(LH)19.54 mIU/mL,催乳素 16.68 ng/mL,睾酮(T)1.68 ng/mL。根据患者体格检查及精液情况,建议其行外周血染色体核型分析和 AZF 检测。

**1.2 外周血染色体核型分析** 抽取患者外周静脉血 2~3 mL 于肝素抗凝管内,从中取适量标本接种于含有植物凝集素的培养基中,37℃培养约 72 h 后,秋水仙素处理,低渗,制片,胰酶处理,吉姆萨显带,显微镜下计数 20 个细胞核型,分析其中 5 个细胞核型。按《人类细胞遗传学国际命名体制 2016 版》标准描述核型,结果为 46,XX。

**1.3 AZF 检测** 采用 PCR-毛细管电泳法,试剂盒购自亚能生物技术(深圳)有限公司,按说明书进行操作。检测 AZF 区域 15 个序列标签位点(STS)。其中 AZFa 区检测 SY82、SY84、SY86 位点;AZFb 区检测 SY124、SY127、SY128、SY133、SY134、SY143 位点;AZFc 区检测 SY152、SY239、SY242、SY254、SY255 位点;AZFb/c 区检测 SY145 位点;8 个需确证是否整段完全缺失的 STS:AZFa 区 SY82、SY1064、SY1065、SY88 位点, AZFb 区 SY105、SY121、SY1192、SY153 位点。AZF 检测结果显示,患者 AZFa 区 3 个位点全缺失, AZFb 区 6 个位点全缺失, AZFc 区 5 个位点全

缺失, AZFb/c 区 SY145 位点缺失。

**1.4 SRY 基因片段分析及 SRY 基因测序** 提取标本 DNA,利用特异性引物分别扩增 SRY 基因和 AF4 内参基因,经过毛细管电泳判断是否存在符合目标片段大小的条带,当同时存在 SRY 基因的扩增产物(464 bp)和内参基因的扩增产物(601 bp)时,表明受检者存在 SRY 基因。如果受检者存在 SRY 基因,随后利用特异性引物对 SRY 基因进行扩增,采用毛细管电泳检测扩增产物长度。如能扩增出 SRY 基因,则进行直接测序,与参考序列(NM-003140.1 与 NC-000024.9)进行比对。结果显示,内参基因阳性, SRY 基因阳性,且经测序未检测出致病性变异。

**1.5 染色体微阵列检测** 采用 Affymetrix 公司生产的染色体微阵列检测试剂盒及优化的标准操作流程,使用 CytoScan HD 芯片进行全基因组扫描。整个分析过程严格按照质控标准进行,包括 DNA 提取、酶切、连接、PCR 扩增、PCR 产物纯化、片段化、标记、杂交、扫描和结果分析等步骤。检测仪器为 Affymetrix GeneChip System 3000DX v.2 基因芯片扫描系统,分析软件为 Affymetrix Chromosome Analysis Suite Software version4.0。染色体微阵列检测结果显示,标本中存在 2 条 X 染色体,且 chrYp11.31p11.2 和 chrYp11.2 处各存在 1 个拷贝, Y 染色体长臂缺失, chrXp22.33 缺失 656 kb。

## 2 讨论

46,XX 男性综合征是一种具有临床异质性的罕见疾病,其在新生男婴中的发生率约为 1/20 000<sup>[5]</sup>。依据外生殖器特征的不同,临床上可将患者分为 3 大类,包括男性化表型、性别模糊和雌雄同体。儿童患者可因外生殖器异常就诊,但多数患者在青春期前缺乏特征性的临床表现,常因发现性腺功能减退、男性乳房女性化或不育才就诊。

本文中该患者社会性别男性,婚后性生活正常,因原发性不育就诊。重要的阳性发现为身高偏矮(160 cm),双侧睾丸体积偏小(各约 5 mL),精液检查显示无精子症,血清性激素检测示 FSH、LH 升高, T 偏低,表现为原发性睾丸生精功能障碍。外周血染色体核型分析为 46,XX; AZF 检测显示: AZFa、AZFb、AZFc、AZFb/c 区位点全缺失; SRY 基因阳性; 染色体微阵列检测显示: Y 染色体长臂缺失。男性化表型与

女性核型的不一致性为临床诊断 46,XX 男性综合征的重要依据<sup>[6]</sup>。该患者 SRY 基因阳性,chrXp22.33 缺失 656 kb,说明 SRY 基因易位到 X 染色体的短臂上。SRY 基因编码性别决定区域 Y 蛋白,是人类性别决定的主要调控基因,其存在使胎儿具有双向分化潜能的生殖脊向睾丸方向发展<sup>[7]</sup>。临床上,约 80% 的 46,XX 男性综合征由 X 染色体和 Y 染色体间的易位所致<sup>[8]</sup>,但也有部分患者 SRY 基因检测阴性,说明尚存在其他基因参与了人类的性别决定<sup>[9]</sup>。

精子的发生和成熟是一个动态且持续的过程。SRY 基因通过直接调控 SOX9 的表达启动了一系列的基因网络<sup>[10]</sup>。与男性精子发生密切相关的一系列基因(或功能模块)主要存在于 Y 染色体长臂<sup>[11]</sup>,因此 Y 染色体长臂的缺失将导致无精子症。

参考文献

[1] ARAFAT M, HAR-VARDI I, HARLEV A, et al. Mutation in TDRD9 causes non-obstructive azoospermia in infertile men[J]. J Med Genet, 2017, 54(9): 633-639.

[2] FLANNIGAN R, SCHLEGEL P N. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 44: 26-37.

[3] RÖPKE A, TÜTTELMANN F. Mechanisms in endocrinology: aberrations of the X chromosome as cause of male infertility[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(5): 249-259.

[4] 郭应禄, 辛钟成, 金杰. 男性生殖医学[M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 123.

[5] ERGUN-LONGMIRE B, VINCI G, ALONSO L, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(8): 739-748.

[6] WU Q Y, LI N, LI W W, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive[J]. BMC Urol, 2014, 28(14): 70-74.

[7] REDDY P P, PAPENHAUSEN P R, SUH Y M, et al. XX sex reversal: molecular analysis of the SRY/ZFY regions[J]. J Urol, 1997, 158(3/2): 1305-1307.

[8] GHIEH F, MITCHELL V, MANDON-PEPIN B, et al. Genetic defects in human azoospermia[J]. Basic Clin Androl, 2019, 29: 4.

[9] YUE F G, ZHANG H G, XI Q, et al. Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling: a case report of eight 46, XX males and a literature review[J]. Mol Cytogenet, 2019, 12(1): 1-6.

[10] SHE Z Y, YANG W X. Sry and SoxE genes: how they participate in mammalian sex determination and gonadal development? [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 63: 13-22.

[11] MAAN A A, EALES J, AKBAROV A, et al. The Y chromosome: a blueprint for men's health? [J]. Eur J Hum Genet, 2017, 25(11): 1181-1188.

(收稿日期: 2020-03-25 修回日期: 2020-09-26)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 24. 054

# 脱氢表雄酮在评估非 ACTH 依赖性库欣综合征患者肾上腺静脉取血选择性中的应用 1 例并文献复习

杨有强, 杨桂强, 李 桃, 唐志浩, 李化升, 莫超艳  
玉林市红十字会医院内分泌科, 广西玉林 537000

关键词: 脱氢表雄酮; 非促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征; 肾上腺静脉取血  
中图分类号: R586. 2 文献标志码: C 文章编号: 1672-9455(2020)24-3708-03

在原发性醛固酮增多症患者利用肾上腺静脉取血(AVS)进行分型诊断中,皮质醇(Cor)水平常用来计算选择指数(SI),评估选择性,验证插管是否成功<sup>[1]</sup>。但非促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性库欣综合征患者功能侧分泌过多 Cor,可能抑制对侧 Cor 的分泌,使基于 Cor 水平评估的选择性可能不准确。目前,国内尚无相关文献报道如何判断非 ACTH 依赖性库欣综合征患者 AVS 置管是否成功。本文报道了 1 例非 ACTH 依赖性库欣综合征患者在行 AVS 判断功能性分泌时,基于脱氢表雄酮(DHEA)水平计算 SI,评估选择性,以探讨 DHEA 在 AVS 置管中的应用价值。

1 诊疗经过

1.1 临床资料 患者,女,49 岁,因“发现肾上腺肿物 3 d”入院。患者 3 d 前出现腰部胀痛,到当地医院就

诊,上腹部 CT 提示右肾上腺占位,为进一步治疗就诊于本院。既往无高血压及糖尿病史。入院查体:血压 116/81 mm Hg,心、肺、腹部查体均无明显异常。辅助检查结果:血常规、尿常规、肝肾功能、甲状腺功能、凝血功能均无异常;胸部 X 线片、心电图、腹部彩超、心脏彩超均正常;去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、24 h 尿香草扁桃酸、肾素-血管紧张素-醛固酮系统均正常。Cor 昼夜节律紊乱,见表 1。1 mg 过夜小剂量地塞米松抑制试验及 2 mg 小剂量地塞米松抑制试验结果显示,抑制后 Cor 水平均在 50.0 nmol/L 以上,见表 2;8 mg 大剂量地塞米松抑制试验结果显示,Cor 未抑制到 50% 以下,ACTH 抑制后小于 1.00 pmol/L,见表 3。肾上腺 CT 平扫+增强显示:平扫提示右肾上腺外侧支见两个大小不等紧密相贴结节,较大者 15 mm×23 mm×19 mm;增强提示结节不均匀强