

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.003

男性 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13) 与精液质量的关系分析*

王芬芬, 赵丽娟, 刘 雯, 史露露, 解 磊, 杨斯桀, 李嘉冬, 王 鑫, 高 选[△]

山东大学附属生殖医院检验科/生殖内分泌教育部重点实验室(山东大学)/山东省生殖医学重点实验室/
山东省生殖健康临床医学研究中心/山东省生殖健康技术创新中心/国家辅助生殖与
优生工程技术研究中心, 山东济南 250012

摘 要:目的 探讨 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13) 与精液质量的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于该院就诊的 151 例 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13) 男性患者作为病例组, 选取同期就诊的 201 例染色体核型正常的男性作为对照组。通过计算机辅助精子分析(CASA)系统检测精液常规参数, 同时采用改良巴氏染色法进行精子形态学染色。比较两组精液常规参数及精子形态学指标。结果 病例组检出无精子症 8 例, 占 5.3%, 对照组检出无精子症 1 例, 占 0.5%。病例组和对照组精子浓度、精子总数、精液量、非前向运动精子百分比、前向运动精子百分比、不活动精子百分比、精子总活力、畸形精子指数、畸形精子比例、正常形态精子比例及头部、中段、尾部缺陷精子比例差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组精子存活率高于病例组, 精子存活率异常比例低于病例组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 男性 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13) 与精子存活率有一定的关联性, 对精液质量存在一定影响。

关键词: 9 号染色体; 臂间倒位; 精液质量; 精子存活率

中图分类号: R394.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)16-2169-04

Analysis of the relationship between the pericentric inversion inv(9)(p12q13) of male chromosome 9 and semen quality*

WANG Fenfen, ZHAO Lijuan, LIU Wen, SHI Lulu, XIE Lei, YANG Sijie,
LI Jiadong, WANG Xin, GAO Xuan[△]

Department of Clinical Laboratory, Center for Reproductive Medicine, Shandong University/
Key Laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education, Shandong University/
Shandong Key Laboratory of Reproductive Medicine/Shandong Provincial Clinical
Research Center for Reproductive Health/Shandong Technology Innovation Center for
Reproductive Health/National Research Center for Assisted Reproductive Technology and
Reproductive Genetics, Shandong University, Ji'nan, Shandong 250012, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the pericentric inversion inv(9)(p12q13) of male chromosome 9 and semen quality. **Methods** A total of 151 male patients with pericentric inversion inv(9)(p12q13) of chromosome 9 who were treated in this hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the case group. A total of 201 males with normal karyotype who visited the clinic during the same period were selected as the control group. The routine parameters of semen were detected by computer-assisted sperm analysis (CASA) system, at the same time, the modified Pap staining method was used to stain the sperm morphology. The semen routine parameters and sperm morphological indexes were compared between the two groups. **Results** Eight cases of azoospermia were detected in the case group, accounting for 5.3%, and one case of azoospermia was detected in the control group, accounting for 0.5%. There were no significant differences in sperm concentration, total sperm count, semen volume, percentage of non-forward motile sperm, percentage of forward motile sperm, percentage of immotile sperm, total sperm motility, abnormal sperm index, percentage of abnormal sperm, percentage of normal sperm, percentage of sperm with head, middle and tail defects between the case group and the control group ($P>0.05$). The sperm survival rate in the control group was higher than that in the case group, and the percentage of abnormal sperm survival rate was lower

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS107)。

作者简介: 王芬芬, 女, 技师, 主要从事医学检验细胞遗传研究。 [△] 通信作者, E-mail: stemgx@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220727.1113.002.html\(2022-07-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220727.1113.002.html(2022-07-27))

than that in the case group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The pericentric inversion inv(9)(p12q13) of male chromosome 9 has a certain correlation with sperm survival rate, and has a certain impact on semen quality.

Key words: chromosome 9; pericentric inversion; semen quality; sperm survival rate

不育不孕症患者在采用辅助生殖技术治疗时,通常会进行染色体的异常筛查,其中染色体臂间倒位较为常见。染色体臂间倒位是染色体分裂过程中由于长臂和短臂同时发生断裂,部分染色体片段倒转 180°后重新连接而形成的倒位染色体,其中,以 9 号染色体臂间倒位现象最为常见^[1-2]。由于染色体臂间倒位大多不会引起染色体数目或基因片段的丢失,临床上很多研究人员认为 9 号染色体臂间倒位是一种染色体多态现象,不会引起临床表型改变^[3-4]。随着对染色体臂间倒位现象研究的不断深入,有研究发现 9 号染色体臂间倒位可以影响男性精液质量,如精子形态改变、精子活力降低等^[5-6]。因此,本研究通过分析 151 例男性 9 号染色体臂间倒位患者[核型 46,XY,inv(9)(p12q13)]的精液常规参数和精子形态学指标,以探讨 9 号染色体臂间倒位与男性精液质量的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于本院就诊的 151 例 9 号染色体臂间倒位男性患者作为病例组,年龄(32.9 ± 6.1)岁,染色体核型为 46,XY,inv(9)(p12q13)。排除有其他染色体异常、先天发育异常、输精管道梗阻、AZF 基因异常等的患者。另选取同期就诊的染色体核型正常的男性 201 例为对照组,年龄(32.9 ± 5.6)岁,染色体核型为 46,XY。

1.2 方法

1.2.1 精液标本采集 嘱患者禁欲 2~7 d 后采用手淫法将一次采样获得的精液全部排入洁净的取精管内,并于 30 min 内保温送检,然后将精液置于 37 °C 水浴箱内液化待检。

1.2.2 精液常规参数检测 (1)计算机辅助检测。采用计算机辅助精子分析(CASA)系统(美国)检测精液量、精子浓度、精子总数、非前向运动精子百分比

(NP)、前向运动精子百分比(PR)、不活动精子百分比(IM)、精子总活力等常规参数。(2)精子活体染色低渗膨胀试验。取完全液化的 100 μ L 精液标本加入染色试剂(安徽安科精子活体染色试剂盒),混匀后 37 °C 水浴加热 30 min,取 15 μ L 染色精液进行滴片,在显微镜下统计至少 200 个精子的尾部膨胀状态。精子活体染色低渗膨胀试验显示尾部膨胀的精子为活精子,统计活精子占全部精子的百分比,即为精子存活率。

1.2.3 精子形态学检测 采用拉薄法与改良巴氏染色法分别进行精液涂片制备与染色,严格按照《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册(第 5 版)》相关标准进行操作,将精液涂片放至油镜下观察至少 200 个精子,记录形态正常或存在头、中、尾部畸形的精子个数,统计正常形态精子比例、畸形精子指数、畸形精子比例、头部缺陷精子比例、中段缺陷精子比例及尾部缺陷精子比例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用秩和检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组精液常规参数及精子形态学指标比较 病例组检出无精子症 8 例,占 5.3%,对照组检出无精子症 1 例,占 0.5%。病例组和对照组精子浓度、精子总数、精液量、NP、PR、IM、精子总活力、畸形精子指数、畸形精子比例、正常形态精子比例及头部、中段、尾部缺陷精子比例差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组精子存活率高于病例组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组精液常规参数及精子形态学指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	精子浓度($\times 10^6$ /mL)	精子总数($\times 10^6$)	精液量(mL)	NP(%)	PR(%)
病例组	151	46.35(26.38, 71.88)	164.95 $\pm$ 118.45	3.30(2.80, 4.40)	9.20(6.10, 15.00)	39.40(28.40, 51.40)
对照组	201	40.40(24.00, 64.70)	191.04 $\pm$ 134.08	3.60(2.73, 4.70)	10.65(6.75, 15.53)	41.70(27.90, 53.48)
t/Z		-1.650	1.864	-0.917	-1.247	-0.807
P		0.099	0.774	0.359	0.212	0.420
组别	n	IM(%)	精子总活力(%)	精子存活率(%)	畸形精子指数	畸形精子比例(%)
病例组	151	49.20(35.60, 64.00)	50.80(36.00, 64.40)	60.00(47.00, 71.00)	1.34(1.28, 1.39)	95.43(93.70, 97.04)
对照组	201	48.15(32.40, 65.60)	51.85(34.40, 67.60)	67.00(56.00, 76.00)	1.37(1.32, 1.40)	95.34(93.56, 97.12)
t/Z		-0.961	-0.950	-3.724	-1.869	-0.148
P		0.336	0.342	<0.05	0.062	0.882

续表 1 两组精液常规参数及精子形态学指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	正常形态精子比例(%)	头部缺陷精子比例(%)	尾部缺陷精子比例(%)	中段缺陷精子比例(%)
病例组	151	4.57(2.96, 6.36)	95.00(94.00, 97.00)	10.00(8.00, 13.00)	23.00(17.00, 26.00)
对照组	201	4.66(2.88, 6.44)	95.00(94.00, 97.00)	10.50(8.00, 13.00)	23.00(19.25, 26.00)
<i>t/Z</i>		-0.084	-0.543	-0.840	-1.114
<i>P</i>		0.933	0.587	0.401	0.265

2.2 两组精液常规参数及精子形态异常比例比较
病例组精子存活率异常比例高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组精液量异常、精子浓度异常、

PR 异常、精子总活力异常、精子形态异常比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组精液常规参数及精子形态异常比例比较(%)

组别	<i>n</i>	精液量异常	PR 异常	精子浓度异常	精子总活力异常	精子存活率异常	精子形态异常
病例组	151	3.50	35.66	13.29	32.17	45.45	42.66
对照组	201	3.00	36.00	9.50	30.50	27.00	41.50
χ^2		0.066	0.004	1.214	0.108	12.533	0.046
<i>P</i>		0.797	0.949	0.271	0.742	< 0.05	0.830

3 讨 论

目前, 很多研究者认为 9 号染色体臂间倒位对精液质量有一定影响, 如 XIE 等^[7]报道在 67 例 9 号染色体异常患者中, 有 62 例表现出了不同的临床特征, 包括少、弱精子症或无精子症等; 张海霞等^[8]研究发现, 377 例 9 号染色体臂间倒位患者中有 20 例无精子症和少精子症, 发生率为 5.3%。在本研究中, 病例组无精子症检出 8 例(5.3%), 对照组无精子症检出 1 例(0.5%), 由该结果可以推断 9 号染色体臂间倒位可能增加了无精子症等男性不育疾病的发生风险, 与上述研究结论基本一致。

本研究发现, 病例组患者的精子存活率低于对照组, 精子存活率异常比例高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但两组精子形态异常比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。韦家伟等^[9]研究发现, 9 号染色体臂间倒位仅与精子形态学指标的异常率存在一定的关系, 而与其他精液质量相关指标无明显关联性, 与本研究结论有一定差异。分析原因如下: 一方面精子形态学检测结果主要来源于显微镜下形态辨认, 受检测人员的技术水平影响, 存在主观偏差; 另一方面, 9 号染色体臂间倒位除本研究的 46, XY, inv(9)(p12q13)核型外, 还存在其他核型, 同时研究的样本量差异也会对结论产生影响。本研究结合 CASA 系统检测和精子形态学综合分析, 认为 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13)与精子存活率有一定的关系, 对精液质量存在一定影响。

9 号染色体断裂常发位点在染色体短臂 9p12 和长臂 9q13-21.1, 较少位于长臂 q12 的次缢痕区(异染色质区内)^[10], 即 9 号染色体臂间倒位更多发生于异

染色质区外, 而异染色质区外染色体结构的改变通常会使患者出现较为明显的临床表型。本研究所纳入的 9 号染色体臂间倒位患者核型均为 46, XY, inv(9)(p12q13), 断裂点均在 q12 远端异染色质区外, 又因 9 号染色体 Pter→q12 片段上存在可影响男性精子运动的松弛素基因^[11], 本研究中 p12q13 也涉及该片段的倒位, 而且病例组精子存活率异常比例明显高于对照组($P < 0.05$), 因此, 考虑 9 号染色体臂间倒位[核型 46, XY, inv(9)(p12q13)]能够影响精液质量。此外, 根据 9 号染色体臂间倒位断裂点不同, 研究发现, 9 号染色体臂间倒位除常见的 inv(9)(p12q13)外, 还包括 inv(9)(p11q12)、inv(9)(p11q13)、inv(9)(p13q13)、inv(9)(p12q21)等^[12-14]。不同的染色体臂间断裂点会引起基因排列顺序出现差异, 同时在 9 号染色体断裂点处也存在发生基因突变或断裂点周围发生基因细微缺失的可能, 进而使遗传效应也会有所差异。有研究报道, 9 号染色体臂间倒位核型为 46, XY, inv(9)(p11q13)的患者少、弱精子症发生率高于核型为 46, XY, inv(9)(p11q12)的患者; 9 号染色体臂间倒位核型为 46, XY, inv(9)(p11q13)的患者弱精子症发生率高于核型为 46, XY, inv(9)(p11q11)的患者, 而少精子症发生率低于核型为 46, XY, inv(9)(p11q11)的患者^[13, 15]。因此, 9 号染色体臂间倒位不同核型的遗传特性仍需进行大量的临床数据和基因学分析验证。本研究也存在一定的缺陷, 如精子存活率数据只来源于低渗膨胀试验, 而在低渗膨胀试验中, 精子头部膜和尾部膜对低渗液的顺应性不同, 精子头部并不能准确表现出明显的膨胀现象, 即低渗膨胀试验不能反映精子头部膜的功能, 仅能反映尾部膜功能的完整性,

而且是在显微镜下统计膨胀精子,存在主观判断误差,仅能粗略评价精子质膜的完整性,具有一定的局限性,如结合其他方法(如荧光分子探针染色法)所得结果会更有说服力。

综上所述,精子存活率是反映精子质量的重要参数,精子存活率正常可提高受孕率。男性 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13)会影响精子存活率,与精液质量存在一定的关系,在临床分析时,应更加重视 9 号染色体臂间倒位 inv(9)(p12q13)的遗传效应,这对于综合提升辅助生殖技术的治疗效果有重要意义。

参考文献

- [1] 林维新,王奇玲,张欣宗,等. 广东地区 3 528 例捐精志愿者细胞遗传学筛查及结果分析[J]. 中国生育健康杂志, 2021,32(5):471-473.
- [2] CHENG R, MA Y, NIE Y, et al. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(1):72-80.
- [3] 刘群,裴娟,王美仙,等. 30 例染色体倒位携带者生育结局追踪及临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017,25(2):51-53.
- [4] 何瑶,刘东云,张孝东,等. 携带 9 号染色体臂间倒位的不育症夫妇行体外受精-胚胎移植结局分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017,34(3):456-458.
- [5] 唐瑾,章志国. 6 600 例不孕症患者细胞遗传学分析[J]. 安徽医学, 2019,40(4):406-409.
- [6] 罗小金,韦深,卫升市,等. 染色体臂间倒位与不良孕产史的临床研究分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018,26(9):35-36.
- [7] XIE X, LI F, TAN W, et al. Analysis of the clinical features of pericentric inversion of chromosome 9[J]. J Int Med Res, 2020,48(9):300060520957820.
- [8] 张海霞,任晨春,王文靖,等. 381 例 9 号染色体倒位患者的遗传效应分析[J]. 中国妇幼保健, 2012,27(12):1823-1824.
- [9] 韦家伟,韦德宁,严提珍,等. 4 000 例不育症男性 9 号染色体臂间倒位的调查及其与精液质量的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014,22(11):145-146.
- [10] 梁济慈,王兴,郭媛媛,等. 9 号染色体臂间倒位与生育异常的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018,26(12):55-56.
- [11] 刘芳,于辛酉,包俊华,等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020,42(8):859-863.
- [12] 代海兵,宋洁,刘侠,等. 6 例 9 号染色体倒位的遗传学分析[J]. 实验室科学, 2019,22(2):33-34.
- [13] 郭东花,任晨春,梁玥宏,等. 117 例 9 号染色体倒位患者外周血染色体核型分析[J]. 中国妇幼保健, 2017,32(8):1728-1730.
- [14] 王艳丽,位婷婷,张超楠,等. 173 对生育异常夫妇的外周血染色体核型分析[J]. 中国产前诊断杂志, 2021,13(3):24-28.
- [15] 孙健,张颖,肖瑛,等. 9 号染色体两种臂间倒位的遗传效应[J]. 新疆医学, 2014,44(2):55-56.

(收稿日期:2021-11-28 修回日期:2022-03-23)

(上接第 2168 页)

- of pirfenidone and nintedanib in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017,57(1):10-11.
- [7] 张茜茜,汪铮,安云霞,等. 血管紧张素 II 对大鼠肺部纤维化的诱导机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019,40(3):352-355.
- [8] 李玖军,李洪鹏,薛辛东. 高氧致慢性肺疾病新生大鼠肺组织肾素-血管紧张素系统和 TGF- β 1 的动态变化及卡托普利的干预机制[J]. 中国医科大学学报, 2009,38(2):83-86.
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 早产儿支气管肺发育不良临床管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020,71(5):358-365.
- [10] 黄静兰,王华,唐军,等. 不同胎龄早产儿支气管肺发育不良的影响因素[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017,32(14):1073-1075.
- [11] CARDOEN F, VERMEULEN F, PROESMANS M, et al. Lung function evolution in children with old and new type bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort analysis[J]. Eur J Pediatr, 2019,178(12):1859-1866.
- [12] YANG J, KINGSFORD R A, HORWOOD J, et al. Lung function of adults born at very low birth weight[J]. Pediatrics, 2020,145(2):e20192359.
- [13] GAN W, REN J, LI T, et al. The SGK1 inhibitor EMD 638683, prevents angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018,1864(1):1-10.
- [14] 占珠琴,连珠兰,黄欢,等. 血管紧张素 II 及其受体在脂多糖诱导的大鼠急性肺、肾损伤中的变化[J]. 中国小儿急救医学, 2020,27(8):597-603.
- [15] 马志敏,魏会强,李海宁,等. 血管紧张素 II 在肺纤维化进展中的作用机制研究[J]. 河北医药, 2019,41(12):1793-1796.
- [16] 李文丽,徐发林,牛铭,等. 不同程度支气管肺发育不良早产儿的临床特征及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018,20(4):261-266.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-03-08)