

湖北地区 1725 例不育男性的外周血染色体核型分析

肖卓妮 徐望明 杨菁

【摘要】 目的 研究湖北地区不育男性的细胞染色体异常及染色体多态性的发生情况。方法 回顾性分析 2006 年 8 月至 2011 年 8 月武汉大学人民医院生殖医学中心细胞遗传学实验室 1725 例不育男性患者的外周血染色体核型分析结果,其中包括严重少精症或无精症患者 997 例(A组),具有复发性自然流产和反复体外受精/单精子卵泡浆内显微注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)后结局不良 728 例(B组)。**结果** A组男性的染色体异常发生率为 3.81%,无精症男性的染色体异常发生率(4.37%)高于严重少弱精症男性(3.69%)。相互平衡易位和克氏征是最常见的结构和数目异常。其中,88 例男性患者被发现为具有染色体多态性,发生率为 8.83%。最常见的多态性发生于 Y 染色体。B 组男性中共发现 11 例染色体异常,发生率为 1.51%,11 例患者均为结构异常。B 组男性中发现 53 例染色体多态性,发生率为 7.28%。最常见的多态性仍发生于 Y 染色体,发生率为 6.59%(48/728)。**结论** 不育症男性的染色体异常和多态性发生率明显较高。Y 染色体多态性对于男性生育力有不良影响。应该鼓励不育男性进行全面的遗传学检查。

【关键词】 不育,男(雄)性; 细胞遗传学; 染色体畸变; 多态现象,遗传

Cytogenetic anomalies in subfertile males in Hubei province XIAO Zhuo-ni, XU Wang-ming, YANG Jing.

Department of Reproductive Centre, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: XIAO Zhuo-ni, Email: xiaozhuoni@hotmail.com

【Abstract】 Objective To identify the prevalence of cytogenetic aberrations in subfertile Chinese males. **Methods** Chromosomal analysis included 1725 subfertile men from August 2006 to August 2011 at the Cytogenetics Laboratory of the IVF Center at Renmin Hospital of Wuhan University, China. All the males were divided into two groups: Group A (997 cases of severe oligospermia and azoospermia) and Group B (728 cases with history of repeated spontaneous abortion and IVF/ICSI-ET failure). **Results** The frequency of somatic chromosomal abnormalities detected in our sample was 3.81% in Group A males, and was more prevalent in the azoospermic group (4.37%) than in the oligospermic group (3.69%). Balanced reciprocal translocations (BRT) and Klinefelter syndrome are the most common aberration of the chromosomal abnormalities. 88 cases showed polymorphic variations (8.83%) in Group A males, and aberrations in the heterochromatin region of the Y chromosome were the most frequent polymorphism. Chromosomal abnormalities were found in 1.51% (11/728) of RSA men. All 11 cases showed structural aberrations. 7.28% (53/728) of Group B males showed polymorphic variations, and Yqh+ was the most frequent polymorphism, identified in 48 (6.59%) Group B men. **Conclusions** The subfertile males definitely have an increased risk to carry a chromosomal abnormality or polymorphisms, and Y chromosome polymorphisms likely has some negative effects on the male reproductive ability. The subfertile males should be encouraged to discuss genetic testing with their healthcare providers.

【Key words】 Infertility, male; Cytogenetics; Chromosome aberrations; Polymorphism, genetic

广义的男性不育包括不孕与不育两种情况:不孕是指一对夫妻正常性生活一年,未采用避孕措施未妊娠;不育是指一对夫妻虽然能够妊娠,但不能正常维持整个妊娠过程并分娩活婴。目前,男性不育是一种常

见疾病,大约有 50% 的不孕症是由于男性因素,而这又多半与染色体异常相关^[1-2]。据统计,大约有 30% 的男性不育患者被诊断为严重少精症或无精症,而这些患者都具有明显的遗传学异常^[3]。

复发性自然流产是不育夫妇的常见临床表现。在各种导致复发性自然流产的原因中,细胞遗传学异常是主要因素。复发性自然流产的夫妇染色体异常的发生率比正常人群要高。报道的染色体异常发生率彼此

不同,大约在5%~30%到50%~60%^[4-5]。

辅助生殖技术的飞速发展让许多严重少精症、无精症和其他原因不孕的夫妻拥有了自己的下一代。虽然体外受精/单精子胞浆内显微注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)革命性地改变了不孕症的治疗,但是仍然有一部分患者反复移植优质胚胎,但却没有获得良好的妊娠结局,这包括反复着床失败、反复生化妊娠和反复流产,而这些不良结局与染色体异常相关^[6]。

在本研究中,我们回顾性分析男性不育患者细胞遗传学检查结果,通过调查湖北地区不育男性各种染色体异常的发生率,为临床遗传咨询提供线索。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析2006年8月至2011年8月武汉大学人民医院生殖医学中心细胞遗传学实验室1725例不育男性患者的外周血染色体核型分析结果,其中包括严重少精症或无精症患者997例(A组),具有复发性自然流产和反复IVF/ICSI-ET后结局不良728例(B组)。

严重少精症定义为精子计数小于 5×10^6 个/ml;无精症定义为精液中完全没有精子。总共有814例少精症和183例无精症患者纳入本次研究。所有患者均进行了体格检查、专科体检、激素测定和至少两次精液分析。精液分析前所有患者均被要求禁欲3~7 d。

同期包括692例自然妊娠后反复性自然流产和36例反复IVF/ICSI-ET后结局不良(3例反复着床失败,7例反复生化妊娠,26例反复流产)的男性患者纳入本次研究。所有患者均经过详细检查,排除内分泌、免疫、感染和生殖器异常等因素。所有夫妻的女方染色体均为正常。

2. 细胞遗传学分析:所有患者在进行抽血行外周血核型分析前均签署知情同意书。采用标准方法行外周血淋巴细胞核型分析。对于每一例患者,采用G显带方法分析30个中期染色体核型,若有嵌合体存在,则分析100个中期染色体核型。C显带和NOR染色在必要时运用来分析多态现象。

结 果

1. 严重少精症与无精症的不孕男性患者染色体异常的核型分析结果(表1):总共有38例患者发现染色体异常(3.81%),在这38例患者中,26例为结构异常(2.61%),12例为数目异常(1.20%)。少精症和无精症男性的异常核型发生率分别为3.69%(30/814)和4.37%(8/183)。最常见的结构异常为染色体相互易位(19例),罗氏易位见于其中的13例患者,涉及13、

14和21号染色体。在12例染色体数目异常的患者中,最常见的为克氏征。

表1 严重少精症和无精症男性患者染色体异常分析

分类	核型	例数	
严重少精症 (n = 814)	数目异常 47,XXY	6	
	47,XXY	1	
	46,XY[23]/47,XXY[77]	1	
	46,XY[91]/47,XXY[9]	1	
	结构异常	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	6
		45,XY,der(13;14)(q10;q10),Yqh+	2
		45,XY,der(14;14)(q10,q10)	1
		45,XY,der(14;21)(q10;q10)	2
		46,XY,t(Y;15)(q12;p13)	1
		46,XY,t(Y;15)(q12;p12)	3
		46,XY,t(6;8)(q29;p23)	1
		46,XY,t(11;14)(p10;p10)	1
		46,XY,t(1;11)(p21;p12)	1
		46,XY,t(1;15)(p10;q10),Yqh+	1
46,XY,inv(9)(p12;q21)	1		
46,XY,inv(9)(p21;q21)	1		
无精症 (n = 183)	数目异常 47,XXY	3	
	结构异常	46,XY,t(Y;14)(q12;p12)	1
		46,XY,t(Y;15)(q12;13,p12)	1
		46,XY,inv(Y)(p11.2;q11.22)	1
		46,XY,r(14)	1
		chi 46,XX/46,XY	1

2. 严重少精症与无精症的男性患者染色体多态性的核型分析结果(表2):多态现象包括46,XY,1qh+,Yqh+(2例);46,XY,9qh+(2例);46,XY,21pstk+(1例);46,XY,Yqh+(80例);46,XY,Yqh-(3例)。总共有88例患者发现染色体多态性(8.83%),Y染色体的异染色质区是多态性的最常见部位,发生率为8.32%。严重少精症和无精症男性的染色体多态性的发生率分别为8.35%(68/814)和10.93%(20/183),其中46,XY,Yqh+在少精症和无精症的男性中发生率分别为7.74%(63/814)和9.29%(17/183)。

3. B组不育男性的染色体异常的核型分析结果(表3):反复IVF失败的患者未见异常染色体核型,反复自发性流产的患者染色体异常的发生率为1.51%(11/728)。所有的11例患者均为结构异常,最常见的结构异常仍然为染色体相互易位(8例)。

表2 严重少精症和无精症男性染色体多态性分析

分类	例数	核型	例数
严重少精症	814	46,XY,1qh+,Yqh+	2
		46,XY,9qh+	1
		46,XY,21pstk+	1
		46,XY,Yqh+	63
		46,XY,Yqh-	1
无精症	183	46,XY,9qh+	1
		46,XY,Yqh+	17
		46,XY,Yqh-	2

表3 复发性自然流产男性染色体异常分析(n=692)

核型	例数
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1
46,XY,t(Y;15)(q12;p12),9qh+	1
46,XY,t(1;20)(p36.3;q12)	1
46,XY,t(1;5)(q31;q35)	1
46,XY,t(11;12)(qter;q12)	1
46,XY,t(14;18)(q11;q22)	1
46,XY,t(3;5)(qter;q14)	1
46,XY,t(5;13)(q37;q22)	1
46,XY,inv(9)(p12;q21)	2
46,XY,inv(11)(p12;q14),1qh+	1

4. B组不育男性的染色体多态性的核型分析结果(表4):多态性包括46,XY,1qh+(2例);46,XY,9qh+(1例);46,XY,14ps+(1例);46,XY,22ps+(1例);46,XY,Yqh+(48例)。不育男性的染色体多态性发生率为7.28%(53/728),Yqh+为最常见的多态性,发生率为6.59%。复发性流产和反复IVF失败的男性Yqh+的发生率分别为6.5%(45/692)和8.33%(3/36)。

表4 复发性自然流产和反复IVF/ICSI-ET失败男性染色体多态性分析

分类	例数	核型	例数
复发性自然流产	692	46,XY,1qh+	2
		46,XY,9qh+	1
		46,XY,14ps+	1
		46,XY,22ps+	1
		46,XY,Yqh+	45
反复IVF着床失败	3	46,XY,Yqh+	1
反复IVF生化妊娠	7	46,XY,Yqh+	1
反复IVF流产	26	46,XY,Yqh+	1

讨 论

本文研究结果显示:染色体异常和多态性现象在

不育男性中非常常见。长久以来,女性因素被认为是不孕不育的主要原因,而2001年美国男科与生殖医学会的研究结果显示,在大约一半的不孕不育夫妇中,男性因素是主要或者协同因素。

男性不育的病因常通过精液分析结果得出。严重少精症与无精症是最常见的精液异常^[7](Brugh, 2004)。我们的研究提示严重少精症与无精症男性的染色体异常发生率为3.81%,无精症男性的染色体异常发生率(4.37%)高于严重少精症男性(3.69%)。这些结果提示:随着精子数目减少,染色体异常的发生率会逐渐升高。与以往的研究结果相比,严重少精症男性的染色体异常发生率类似,而无精症男性的染色体异常发生率较低^[8-12]。这其中的主要原因是我们的无精症包括了梗阻性与非梗阻性无精症。染色体异常的主要结构异常为染色体相互异位,共发现11例罗氏异位,涉及13、14和21号染色体。12例数目异常的患者9例为克氏征,这些结果与以前的报道相似^[8-9,13]。

反复性着床失败、反复性生化妊娠和复发性流产是多个周期IVF/ICSI-ET不孕的主要原因,而这与不明原因的复发性流产可能有相同或相似的病因。研究发现:部分多个IVF/ICSI-ET失败的患者胚胎染色体数目异常的发生率较高^[14-15]。然而体细胞染色体异常或多态性是否也是反复IVF/ICSI-ET失败的原因至今鲜见报道。

我们的研究发现:728例其妻具有复发性自然流产并排除女方遗传因素的不育男性中,11例被发现为染色体异常,发生率为1.51%,其中8例为染色体相互异位。如果加上女方染色体异常,总染色体异常发生率与以前的报道类似^[4,16-17]。平衡易位是复发性自然流产的常见染色体异常^[18],会引起减数分裂过程中染色体的不平衡交换,最终导致配子染色体不平衡,如重复或缺失。而这种不平衡最终会导致胚胎发育停滞、流产或者新生儿死亡^[19]。在728例不育男性中,共发现53例染色体多态性,发生率为7.28%,最常见的多态性是Yqh+。

Y染色体多态性的重要性至今仍是一个有争议的问题。目前的研究进展提示:Y染色体男性决定区是常染色质和异染色质的嵌合区^[20]。在人类和果蝇的研究中发现,Y染色体异染色质区的结构多态性会通过表观遗传影响基因表达^[21]。因此,Y染色体异染色质区的变异可能通过诱导表观遗传改变或重建导致男性不育。

严重少精子症、无精子症及复发性流产患者中染色体异常发生率较高,这些异常与多态性对于男性不育的诊断、治疗、妊娠风险评估等都具有重要意义。Y

染色体多态性(Yqh+)对男性生育力可能有一定影响,应该引起足够的重视。

参 考 文 献

- [1] de Kretser DM. Male infertility. *Lancet*, 1997, 349:787-790.
- [2] De Kretser DM, Baker HW. Infertility in men: recent advances and continuing controversies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 3443-3450.
- [3] Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*, 1996, 11 Suppl 4:1-24; discussion 25-26.
- [4] Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation of previous miscarriage. *Fertil Steril*, 2000, 73:300-304.
- [5] Papp Z, Gardó S, Dolhay B. Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortions. *Fertil Steril*, 1974, 25:713-717.
- [6] Stern C, Pertile M, Norris H, et al. Chromosome translocations in couples with in vitro fertilization implantation failure. *Hum Reprod*, 1999, 14:2091-2101.
- [7] Brugh VM 3rd, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am*, 2004, 88:367-385.
- [8] Ceylan GG, Ceylan C, Elyas H. Genetic anomalies in patients with severe oligozoospermia and azoospermia in eastern Turkey; a prospective study. *Genet Mol Res*, 2009, 8:915-922.
- [9] Balkan M, Tekes S, Gedik A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey. *J Assist Reprod Genet*, 2008, 25: 559-565.
- [10] Koşar PA, Özçelik N, Koşar A. Cytogenetic abnormalities detected in patients with non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27:17-21.
- [11] Vicdan A, Vicdan K, Gunalp S, et al. Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 117:49-54.
- [12] Tuerlings JH, Kremer JA. Genetics of male subfertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000, 89:117-121.
- [13] Ng PP, Tang MH, Lau ET, et al. Chromosomal anomalies and Y-microdeletions among Chinese subfertile men in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 2009, 15:31-38.
- [14] Mozdarani H, Meybodi AM, Zari-Moradi S. A cytogenetic study of couples with recurrent spontaneous abortions and infertile patients with recurrent IVF/ICSI failure. *Indian J Hum Genet*, 2008, 14:1-6.
- [15] Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111:317-336.
- [16] Pal S, Ma SO, Norhasimah M, et al. Chromosomal abnormalities and reproductive outcome in Malaysian couples with miscarriages. *Singapore Med J*, 2009, 50:1008-1012.
- [17] Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update*, 2008, 14:379-390.
- [18] Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998, 81:171-176.
- [19] Rao L, Murthy K, Babu A, et al. Chromosome inversions and a novel chromosome insertion associated with recurrent miscarriages in South India. *Arch Gynecol Obstet*, 2005, 272:273-277.
- [20] Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 2000, 423:825-837.
- [21] Cryderman DE, Cuaycong MH, Elgin SC, et al. Characterization of sequences associated with position effect variegation at pericentric sites in *Drosophila* heterochromatin. *Chromosoma*, 1998, 107:277-285.

(收稿日期:2012-02-20)

(本文编辑:郝锐)

肖卓妮,徐望明,杨菁.湖北地区1725例不育男性的外周血染色体核型分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(16):4671-4674.