

• 综述 •

男性生殖遗传学的临床研究进展*

范国庆¹ 高勇^{1△} 邓春华² 徐艳文¹ 周灿权¹

【摘要】 男性生殖遗传学异常包括染色体、基因、精子 DNA 完整性及表观遗传学等多个方面,是导致男性不育的重要病因。随着基因测序技术的进步和辅助生殖技术的广泛应用,男性生殖遗传学已成为近年来的研究热点。本文对近年的男性生殖遗传学临床研究进行了分析和总结。重点探讨了 3 种常见的男性生殖遗传学疾病:克氏综合征、Y 染色体微缺失和先天性输精管缺如。克氏综合征的流行病学现状、临床表现、治疗方法、手术取精成功率等;Y 染色体微缺失的流行病学现状、各种分型的临床表现和治疗方法,重点探讨了 Y 染色体 AZFc 区缺失的不同治疗方式及妊娠结局;先天性输精管缺如患者的 CFTR 基因突变情况,及其对生育的影响及治疗策略。指出了目前研究的不足,展望了未来研究的方向。

【关键词】 克氏综合征;Y 染色体微缺失;先天性输精管缺如

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.12.014

【中图分类号】 R697 **【文献标志码】** A

Progress in clinical research of male infertility reproductive genetics

FAN Guoqing¹ GAO Yong¹ DENG Chunhua² XU Yanwen¹ ZHOU Canquan¹

(¹Reproductive Medicine Center, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China; ²Department of Andrology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University)

Corresponding author: GAO Yong, E-mail: gyong@mail.sysu.edu.cn

Abstract The abnormalities of male reproductive genetics include chromosomes, genes, sperm DNA integrity and epigenetics, which are important causes of male infertility. With the advancement of gene sequencing technology and the widespread application of assisted reproductive technology, male reproductive genetics has become a research hotspot in recent years. This article analyzes and summarizes the clinical research on male reproductive genetics in recent years. We mainly focus on three common male reproductive genetic diseases: Klinefelter syndrome, Y chromosome microdeletions and congenital absence of vas deferens. Epidemiological status, clinical manifestations, treatment methods of Klinefelter syndrome and sperm retrieval rate after surgery are discussed. Epidemiological status of Y chromosome microdeletions, the clinical manifestations and treatment of different types are also discussed, and the treatment and pregnancy outcomes of AZFc deletion are the main focuses. We discuss CFTR gene mutation in patients with congenital absence of vas deferens, its impacts on fertility and treatment as well. Finally, we point out the shortcomings of current researches, and look forward to the direction of future research.

Key words Klinefelter syndrome; Y chromosome microdeletion; congenital absence of the vas deferens

男性生殖遗传学异常包括染色体、基因、精子 DNA 完整性及表观遗传学等多个方面,是导致男性不育的重要病因。随着基因测序技术的进步和辅助生殖技术的广泛应用,男性生殖遗传学已成为近年来的研究热点。开展男性生殖遗传学研究,不仅可以对不育的病因给出遗传学解释,而且对治疗方式的选择也具有重要的指导意义。本文对近年的男性生殖遗传学临床研究进行了分析和总结。

1 染色体异常

1.1 染色体数量异常

克氏综合征(Klinefelter syndrome, KS)是男性不育的最常见遗传学病因,是性染色体非整倍体中最常见的类型,也称 47,XXY 综合征。多出的 X 染色体来自父亲或母亲。克氏综合征的特征是男性乳房发育、卵泡刺激素升高和精液中无精子。克氏综合征最常见的典型核型是 47,XXY,这类非嵌合型 KS 约占全部患者的 80% 以上;嵌合型为典型核型嵌合正常男性核型,即 47,XXY/46,XY,约占全部患者的 15%;其余核型为多出 2 条及 2 条以上的 X 染色体,即 48,XXX 或 49,XXXXY 等。最近丹麦、美国、澳大利亚^[1]的流行病学研究显示,每

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81871110)

¹ 中山大学附属第一医院生殖医学中心(广州,510080)

² 中山大学附属第一医院男科

△ 审校者

通信作者:高勇, E-mail: gyong@mail.sysu.edu.cn

10万男性约有85~250例KS患者,但只有25%~40%在出生后被诊断,而诊断时间要到成年以后。亚裔男性的KS患病率更高,Ks约占不育患者3%~4%,占无精子症患者的10%~12%。在中国东北地区的不育男性中,非嵌合型KS约占4.12%^[2]。

临床表现:KS典型临床表现是睾丸发育不良。在不同年龄的临床表现不同,成年后多因不育及性功能障碍就诊;而在青春期及之前,往往因为没有明显的临床表现,诊断率较低。其主要的临床表现为^[3],成人:不育(>99%),无精子症(>95%),睾丸体积减小(>95%),胡须减少(60%~80%),阴毛减少(30%~60%),性功能障碍(18.9%~54.7%)等。青少年:学习障碍(>75%),言语功能迟缓(>40%)等。伴随症状:男性乳房发育(28%~75%),隐睾(27%~37%),睾酮水平降低及促性腺激素水平升高(>75%),身材高大(>30%)等。

治疗方法:不育是成年KS患者需要解决的主要问题。KS嵌合体可产生精子从而生育后代。非嵌合体KS是典型的三倍体,过去认为无法产生精子,只能通过供精人工授精(artificial insemination by donor, AID)生育后代;但有学者发现睾丸组织中存在局部的精子发生灶,使得通过手术从睾丸中获得精子成为可能。一项包括1248例KS患者的荟萃分析显示^[4],使用常规的睾丸切开精子提取术(testicular sperm extraction, TESE)可以在近50%的KS患者睾丸组织中发现精子。年龄、睾丸体积、卵泡刺激素、黄体生成素和睾酮等参数,对TESE能否取到精子均没有预测价值。与常规TESE相比,使用显微镜下睾丸切开放精术(microscopic testicular sperm extraction, micro-TESE)不能提高精子获得率。单侧和双侧睾丸TESE的精子获得率,没有明显差异。对已取到精子的患者行卵胞浆内单精子显微注射技术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的410个周期统计,其临床妊娠率为43%(可信区间36%~50%),活产率为43%(可信区间34%~53%),而且使用新鲜精子和冷冻精子并无明显差异。

关于KS患者生殖细胞丢失的发生时期,早期研究认为在青春早期出现第一次生精过程后,精原干细胞开始大量凋亡。最近一项病例数较少的研究显示,在孕中期的胎儿睾丸组织中未发现生殖细胞丢失,青春期前KS患儿的睾丸组织结构仍然正常,在青春期睾丸出现生殖细胞丢失和纤维化^[5]。这提示假设我们将取精时间前移到青春期附近,可能有更大机会获取精子并冻存,以实现生育力保存。然而,近几年的多项研究结果均对这一假设提出了质疑和否定。

一方面,多项研究均不支持前移取精年龄可提高精子获得率。一项临床随机对照试验招募了15例12~25岁的青少年KS患者,他们精液中无精子,其中10例进行了micro-TESE,5例获得精子,这一比例与成年男性相当。但是由于样本例数少,本研究结论缺乏代表意义^[6]。一项荟萃分析表明,不宜为年龄<16岁的KS患者进行取精手术,因为TESE对16岁以下KS患者精子获取率(0~20%)明显低于16~30岁的KS患者(40%~70%)^[7]。一项前瞻性的研究显示,在非嵌合体KS无精子症患者中,年轻患者(15~23岁)进行TESE相对于成年患者(25~39岁)没有增加精子获取率。TESE前使用中等剂量的睾酮替代治疗,不能促进产生精子^[8]。另一方面,KS患者在成年前的早期诊断比例太低。因KS患者常在成年后才出现不育或性功能障碍等临床表现,只有不到10%的KS患者在青春期或成年早期被诊断出来。

总之,在KS患者取精手术时机的选择上,并没有年龄段的倾向性,将时间提前对精子获得率并没有益处。将取精手术合适时间段定为青春期末至30岁^[7],更像是一个合适生育年龄段的定义。

提高精子获得率的另一个思路是多次行micro-TESE。这带来两方面的问题,一方面是,双侧睾丸取精成功率与单侧相当,提示多次取精对提高获精率并无益处;另一方面,多次TESE取精手术可能损伤睾丸功能,从而使本来就处于较低水平的雄激素严重降低^[4]。一项荟萃分析显示^[9],KS患者TESE手术后,受血肿及炎症等因素的影响,总睾酮水平于术后6个月下降最为显著,平均下降4.1 nmol/L,26个月后会恢复至基线水平。

对早期确诊的KS患儿如何治疗?有学者认为KS患儿要在青春期前进行睾酮补充治疗。因为睾酮缺乏对KS患儿的认知行为和社交功能都有重要影响,早期补充睾酮结合家庭和社会的支持,可改善行为功能^[10]。一项临床试验表明^[11],青春期前的睾酮补充治疗可使KS患儿的海马体积增大到正常对照组水平,这可能是雄激素改善大脑功能的生理基础。然而,睾酮补充治疗也有风险和弊端。Davis等^[12]的一项临床试验提示了早期进行睾酮补充治疗的风险,Ks患儿在青春期前进行两年的睾酮补充治疗,会增加患睾丸癌的风险,平均比安慰剂组的KS男孩早两年。德国的一项研究提示,青春期前睾酮的低水平可以反馈性促进促性腺激素的分泌,这可以使15~25岁60%的KS患者睾酮水平代偿性升高,从而可以自发完成青春期发育,这提示KS患儿不需要在青春期前使用睾酮补充治疗^[13]。

后代的遗传安全:可以在射出精液中或睾丸组

织中找到精子的 KS 患者,可以通过 ICSI 技术生育后代。KS 患者后代的胚胎染色体异常概率是 46%,显著高于正常对照组的 23%。其中,胚胎性染色体异常概率为 13.2%,显著高于正常对照组的 3.1%;虽然胚胎染色体非整倍体比率显著高,但出生后代中未见明显异常,原因是如其他非整倍体胚胎一样,在出生前即生化妊娠、流产或胚胎停育,这同时也得益于产前诊断技术的提高。

1.2 染色体结构异常

Y 染色体微缺失是男性不育的常见遗传学病因,仅次于 KS,约占不育患者 2.9%~10.8%,约占无精子症和严重少精子症患者的 9.2%~14.4%^[14]。

Y 染色体微缺失是指 Yq1.1 的无精子症因子 (azoospermic factor, AZF) 在亚染色体层面的片段缺失。根据这一片段在染色体的相对位置及无精子症的发生机制及临床表型不同,可以分为 3 个不同的区域:AZFa 区(近端)、AZFb 区(中段)、AZFc 区(远端)。Kent-First 根据精子表型不同提出,在 AZFb 区和 AZFc 区之间的重叠区域为 AZFd 区。但欧洲泌尿外科协会不育指南认为 AZFd 区并不存在,AZF 区域只存在 abc 三个独立的分区。每个区域包括多种基因,可部分或完全缺失,以及两个或三个区域合并缺失。最常见的缺失类型是 AZFc 区缺失(约占全部 AZF 缺失的 80%),其次是 AZFa 区缺失(0.5%~4%),AZFb 区缺失(1%~5%)和 AZFbc 缺失(1%~3%),以及 AZFab、AZFac、AZFabc 缺失等^[15]。

目前,临床上对非梗阻性无精子症及严重少弱精子症的男性不育患者常规行 Y 染色体微缺失的序列标记位点筛查。一般采用实时荧光定量聚合酶链式反应技术,在每个区域使用两个从两侧标记进行筛选可以增加诊断准确率,即 AZFa 区(sY84、sY86)、AZFb 区(sY127、sY134)、AZFc 区(sY254、sY255)和 AZFd 区(sY145、sY152)^[15]。精子浓度是 Y 染色体微缺失检出阳性率的预测因素,精子浓度阈值为 50 万/mL,可在不降低灵敏度的同时增加特异度,有益于控制医疗成本^[16]。此外,Y 染色体核型异常的不育患者中,AZF 缺失的概率为 38.5%,提示应对这部分患者行 Y 染色体微缺失筛查^[17]。

临床表现及治疗:AZFa 区缺失会导致无精子症,其睾丸组织学表现为唯支持细胞综合征(SCOS),临床表现为睾丸体积缩小。由于 AZFa 区包含着精子生成必需的基因,一旦确诊为 AZFa 区缺失,就意味着即使采用包括 micro-TESE 在内的所有取精手术都不能获得精子^[15]。使用精子库精子进行 AID 辅助生殖是推荐的生育策略。

虽然有 AZFa 区缺失可生育后代的报道,但這些报道均不是真正的 AZFa 区缺失,往往是检测假阳性。比如:有病例报道了同时存在 sY84、sY86 缺失,但精液正常的男性,进一步深入分析发现该男性及其父亲均符合 AZFa 部分缺失的诊断,即缺少 3 个假基因和 1 个非编码 RNA 基因^[18]。一个病例报道了精子正常的患者存在 sY84 的扩增失败,提示 AZFa 部分缺失,进一步分析发现患者存在部分 AZFa 非编码区和 5' 部分 USP9Y 基因缺失,且该缺失是从父亲遗传而来,这说明涉及部分 USP9Y 基因的 AZFa 部分缺失并不会导致严重的不育结局^[19]。更多的关于 sY84 反向侧翼序列上的单核苷酸位点多态性的报道,这使在无精子和严重少精子症患者中 sY84 缺失的假阳性率高达 9.8%,从而进一步挑战了 AZFa 区缺失的诊断。这些挑战不能改变一旦诊断 AZFa 区缺失就意味着严重生精障碍而只能采取 AID 生育后代的事实,只会为 AZFa 区的检测技术提出更高的要求。中国的一项研究使用多重和实时 PCR 可以在 1.5 h 内快速可靠地检测样本,从而最大程度的提高了诊断的准确率^[20]。巴西一项利用多重配体探针依赖性扩增(MLPA)技术检测 Y 染色体微缺失也显示出一定优势^[21],但还有待进一步探究。另外,利用二代测序技术标记更密集的位点成为降低检测假阳性的可能^[22],并对 AZF 各区缺失进行更精准分型,并指导治疗。

AZFb 区缺失也会导致无精子症,其睾丸组织学表现为严重的生精停滞。睾丸取精手术也无法获取精子。使用精子库精子进行 AID 辅助生殖是推荐的生育策略。

AZFc 区缺失包括完全缺失和部分缺失,AZFc 区部分微缺失可发生在不同子区域,即 gr/gr, b2/b3 和 b1/b3,它们也都有对应为序列标记位点标记^[15]。AZFc 区缺失的精子表型存在很大差异,可以表现为精子数量正常、少精子症或无精子症。这使得其成为唯一一种可获得自身后代的 Y 染色体微缺失类型。AZFc 微缺失可以随着 Y 染色体遗传给男性后代,并表现为同样的生育障碍。AZFc 区缺失的不育患者可以选择做胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)生育女孩,也可以直接做 ICSI。对于 AZFc 区缺失精液中可见精子的患者,可直接行 ICSI 助孕;对于 AZFc 缺失的无精子症患者,可以通过睾丸取精手术获取精子行 ICSI。

临床研究进展:AZFa 区或 AZFb 区完全缺失,因睾丸中无精子,故并不推荐睾丸取精手术。近年的研究进展都主要集中于 AZFc 区缺失。

关于取精手术方式的探讨,多项研究均证实

micro-TESE的取精率要明显高于常规TESE。一项德国的回顾性研究,通过对20例AZFc区缺失的无精子症患者进行两种睾丸取精方式的比较,结果micro-TESE的精子获取率(67%)要显著优于常规TESE(25%)^[23]。这一结果与中国的一项回顾性研究结果相似,其micro-TESE取精率为61.8%^[24]。此外,一项来自中国的更全面评估AZFc区缺失患者可生育情况的多中心回顾性研究显示:AZFc区缺失的无精子症患者行micro-TESE,精子获取率为73.6%,但这些精子ICSI受精率仅为27.9%,临床妊娠率20.3%和活产率18.8%均要低于其他原因导致的非梗阻性无精子症对照组,甚至显著低于特发性无精子症组^[25]。这与国外一项病例数较少的研究结果相似,AZFc区缺失无精子症患者行micro-TESE获精率53.3%,临床妊娠率37.5%,活产率25%^[26]。

当然,还需要更全面且偏倚较小的系统综述对上述比例进行修正,一项最近的荟萃分析^[27]全面梳理了所有非梗阻性无精子症中精子获取率和ICSI结局的关系,但由于没有将AZF缺失单独列出并比较其两种手术方式获精率以及受精率、临床妊娠率和活产率的差异,这使得到的总结论受到了炎症性等非生精障碍疾病的影响,不能具体指导AZFc缺失的无精子症患者的诊疗策略。

与无Y染色体微缺失而行ICSI的不育患者相比,Y染色体微缺失患者行ICSI的受精率、临床妊娠率、活产率等临床结局是否会降低,目前仍存在争议。有研究认为Y染色体微缺失患者更容易有不良妊娠结局^[28],有研究认为其妊娠结局与无缺失组无明显差异^[29]。

有学者认为,AZFc区部分缺失患者比AZFc区完全缺失患者有更好的取精成功率、临床妊娠率和活产率。一项研究显示:在无精子症男性中无法通过是否存在AZFc区部分缺失来判断是否可以利用micro-TESE成功获得精子^[30]。这项研究的局限是研究的人群范围选择过大,如果将范围缩小到存在AZFc区缺失的患者中,结果可能会完全不同。另一项研究的结果发现,AZFc区部分缺失患者的micro-TESE取精率25.5%,妊娠率63.9%,活产率8.7%,显著高于AZFc完全缺失患者的取精率20.0%,妊娠率10%,活产率0,总体micro-TESE成功率为25%,妊娠率为26%,活胎率为2.2%^[31]。

此外,AZFc区缺失但精液中可见精子的患者,其精子数目与年龄呈负相关,这提示建议这类患者应该尽早生育或提前实行冷冻精子的生育力保存策略^[32]。

2 基因异常

2.1 先天性输精管缺如

先天性输精管缺如(congenital absence of the vas deferens,CAVD)约占不育男性的1%~2%^[33]。可分为双侧输精管缺如(congenital bilateral absence of the vas deferens,CBAVD)、单侧输精管缺如(congenital unilateral absence of the vas deferens,CUAVD),根据其程度不同,每种又分为完全缺如和部分缺如。其中,CBAVD因双侧输精管缺如会导致射出精液中无精子^[34]。

囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)基因突变,可导致一种常染色体隐性的遗传性疾病——囊性纤维化病(Cystic fibrosis,CF),而近95%的囊性纤维化(CF)男性存在CBAVD。这使得CFTR与CBAVD建立了联系。68%~80% CBAVD的病因可由CFTR基因突变解释^[35-36],2%的CBAVD可由X染色体上的ADGRG2基因突变解释^[37],46%~67%的CUAVD可由CFTR基因突变解释^[36]。

临床表现:CBAVD属梗阻性无精子症,除不育外,主要表现为精液量少,一般无其他症状。如伴有CF病,可表现为多器官受累,如慢性肺阻塞、胰腺功能不全等。CF病在欧美人群发病率高,每2000个新生儿就有1个发病,而在亚洲人群发病率明显降低,约90 000新生儿中1例,但在亚洲人群CBAVD的发病率却显著高于这一比例^[34]。有研究分析认为,我国CBAVD的高发病率与中国女性人群CFTR的高突变率有关,这将导致男性后代容易从其携带者父母那里遗传CFTR的纯合子或复合杂合子突变从而患病^[36]。因此我国的CBAVD患者除不育外,一般无其他任何症状,主要以不育或自觉精液量少而就诊,在精液检查和超声影像学辅助下确诊。精液检查常可发现:精液量少(<1 mL),精液酸性(pH<6.4),精浆果糖和中性 α -葡萄糖苷酶水平显著降低等。影像学可发现:双侧或单侧附睾发育不良、双侧精囊腺发育不良等。常根据CFTR基因突变位点与疾病的严重程度不同,把CFTR基因突变引起的症状由重到轻分成6类:分别是I~VI型,其中I~III型为极重度,IV~VI型为次重度,可据此指导不同的治疗策略^[38]。

检测:2020年5月的囊性纤维化突变数据库显示,目前已知的CFTR基因突变有2090种,并且仍然在不断增加。亚裔与非亚裔人群中突变热点变异较大,在我国甚至并不存在所谓的突变热点,所以基因芯片位点检测难以有效覆盖所有类型的突变,随着基因检测技术的发展以及检测费用的降低,目前理想的检测方式是采集外周血后,对整个

CFTR 基因及 ADGRG2 基因进行测序^[35]或进行外显子测序^[39],然后对突变位点进行解释,但解释的程度仍然要依靠大样本的中国人基因数据库支撑。

治疗进展:因 CBVAD 是精液运输的通道缺失,患者附睾及睾丸中可获得精子,因此可行 ICSI 技术生育后代。但因 CBVAD 患者可能携带致病基因突变,为避免遗传给后代,一般要对存在 CBAVD 男性要进行 CFTR 基因及 ADGRG2 基因的突变检测。如果检测到致病突变,应为其配偶同时进行基因检测,并根据结果进行遗传咨询,必要时可行 PGT 以避免将此病遗传给后代。此外还可以考虑联合产前筛查,以降低患儿出生率。

CBVAD 的治疗,最早由 Silber 等采用显微附睾精子抽吸术(MESA)从附睾中抽吸精子,然后进行 ICSI。随后又发展出经皮附睾精子抽吸术(percutaneous epididymal sperm aspiration,PESA),经皮细针睾丸精子抽吸术(Testicular sperm aspiration,TESA)等多种取精手术方法。但目前并没有研究试图比较几种获精方式对辅助生殖结局的影响,这可能是因为绝大多数的 CBAVD 患者的精子获取率几乎为 100%。2014 年我国一项较大样本的单中心回顾性研究发现^[40]:发现 CBAVD 组和非 CBAVD 组的受精率(分别为 70.1%和 68.2%),胚胎质量(51.1%和 52.1%),临床妊娠率(49.7%和 48.8%)和异位妊娠率(5.7%和 2.6%)相当,而活产率(70.5%和 84.9%)存在显著差异,并且携带 CFTR 基因突变男性的胚胎的流产死胎比率明显高于没有携带 CFTR 基因突变的(13%和 4.1%)。这暗示了 CFTR 基因可能对胚胎发育有潜在影响。这与我国另一项研究的结果较吻合,在接受 MESA 或 TESE 手术的所有 9 例患者中均成功获得了精子,但大多数患者的精子活动力相对较低且异常率较高^[35]。对 ADGRG2 突变导致的 CBAVD 患者的治疗结果报道较少,仅有研究报道了少数 ADGRG2 突变的 CBAVD 患者 ICSI 成功妊娠^[41]。

2.2 其他基因异常

随着男性生殖遗传学研究发展,目前对影响性腺发育、精子形态的基因也有很多发现与研究。比如 NR5A1 基因变异可使性腺向睾丸分化过程受阻,从而表现出复杂多样的男性外生殖器特征。5 α 还原酶基因(SRD5A2)、雄激素受体基因(AR)变异可导致的雄激素合成和功能障碍^[42],其中 SRD5A2 异常可导致雄激素生成障碍,即睾酮转化二氢睾酮障碍,激素替代治疗效果^[43];AR 基因变异导致的雄激素不敏感综合征,大约占非梗阻性无精子症的 2%~3%,激素治疗效果不佳。如

ANOS1、FGFR1、PROK2、PROKR2 等基因突变引起的先天性下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)神经元功能受损,从而导致性腺功能不足。还有 AURKC 基因突变导致的大头多鞭毛精子症,通常人工辅助生殖预后差。

3 精子 DNA 完整性及表观遗传学异常

精子 DNA 碎片率是评估精子 DNA 完整性的有效方法。精子成熟后基因组中蛋白往往要经历组蛋白到鱼精蛋白的转变,这一过程对于精子 DNA 在受精前保持完整性至关重要,然而在其高度螺旋化的间隙存在很多未螺旋化的片段,成为精子 DNA 最脆弱的部位,易受氧自由基等因素的破坏,进而破裂成 DNA 碎片。精子 DNA 碎片率与受精率呈负相关,尤其是在因各种因素导致精子不佳而需行 ICSI 的人群中更是如此^[44]。但也有研究认为精子 DNA 碎片与并不能预测辅助生殖结果^[45]。

精子表观遗传学的应用距离临床实践还有很长一段距离,目前研究方法仍处于探索阶段,精液中的精子本身就存在大量的遗传学异常,这对表观遗传学的检测和研究都带来极大的挑战^[46-47]。但睾丸微环境的表观遗传学,以及原始生殖细胞的表观遗传学改变,可能解释因年龄增大而导致的生精异常的发生,如 Y 染色体微缺失中的 AZFc 区缺失患者的继发不育^[32]。

4 总结与展望

男性生殖遗传学包括染色体、基因、精子 DNA 完整性及表观遗传学等多个方面,纷繁复杂的遗传学异常带来复杂多变的临床表型。本文对近年的男性生殖遗传学临床研究进行了分析和总结,重点探讨了 3 种常见的男性生殖遗传学疾病的临床表现和治疗方法克氏综合征、Y 染色体微缺失和先天性输精管缺如。展望未来,随着基因测序等技术的进步,会有越来越多的男性不育遗传学病因被发现和发病机制被揭示,并指导临床采用更好的治疗方法帮助不育患者生育健康后代。

【参考文献】

- 1 Viuff MH,Stochholm K,Ulbjerg N,et al. Only a minority of sex chromosome abnormalities are detected by a national prenatal screening program for down syndrome[J]. Hum Reprod,2015,30(10):2419-2426.
- 2 Zhang M,Fan HT,Zheng HS,et al. Clinical characteristics of men with non-mosaic klinefelter syndrome in northeastern China; implications for genetic counseling [J]. Gen Mol Res,2015,14(3):10897-10904.
- 3 Chang S,Skakkebaek A,Trolle C,et al. Anthropometry in klinefelter syndrome--multifactorial influences due to cag length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism [J]. J Clin Endocrinol Metabol,

- 2015,100(3):E508—E517.
- 4 Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, et al. Sperm recovery and icsi outcomes in klinefelter syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(3): 265—275.
 - 5 Van Saen D, Vloeberghs V, Gies I, et al. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with klinefelter syndrome? [J]. Hum Reprod, 2018, 33(6): 1009—1022.
 - 6 Nahata L, Yu RN, Paltiel HJ, et al. Sperm retrieval in adolescents and young adults with klinefelter syndrome: A prospective, pilot study[J]. J Pediatr, 2016, 170: 260—265, e261—262.
 - 7 Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, et al. Klinefelter syndrome and fertility; Sperm preservation should not be offered to children with klinefelter syndrome[J]. Hum Reprod, 2016, 31(9): 1952—1959.
 - 8 Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, et al. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47, xxy klinefelter syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2015, 100(3): 961—967.
 - 9 Eliveld J, van Wely M, Meißner A, et al. The risk of tese-induced hypogonadism: A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(4): 442—454.
 - 10 Flannigan R, Patel P, Paduch DA. Klinefelter syndrome. The effects of early androgen therapy on competence and behavioral phenotype[J]. Sex Med Rev, 2018, 6(4): 595—606.
 - 11 Foland-Ross LC, Ross JL, Reiss AL. Androgen treatment effects on hippocampus structure in boys with klinefelter syndrome [J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 100: 223—228.
 - 12 Davis SM, Lahlou N, Cox-Martin M, et al. Oxandrolone treatment results in an increased risk of gonadarche in prepubertal boys with klinefelter syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(9): 3449—3455.
 - 13 Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, et al. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid[J]. Andrology, 2016, 4(6): 1178—1186.
 - 14 Fu L, Xiong DK, Ding XP, et al. Genetic screening for chromosomal abnormalities and y chromosome microdeletions in chinese infertile men[J]. J Assist Reprod Gen, 2012, 29(6): 521—527.
 - 15 Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, et al. Eaa/emqn best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions: State-of-the-art 2013[J]. Andrology, 2014, 2(1): 5—19.
 - 16 Johnson M, Raheem A, De Luca F, et al. An analysis of the frequency of y-chromosome microdeletions and the determination of a threshold sperm concentration for genetic testing in infertile men[J]. BJU Int, 2019, 123(2): 367—372.
 - 17 Pan Y, Zhang HG, Xi QI, et al. Molecular microdeletion analysis of infertile men with karyotypic y chromosome abnormalities[J]. J Intl Med Res, 2018, 46(1): 307—315.
 - 18 Tang D, Liu W, Li G, et al. Normal fertility with deletion of sy84 and sy86 in AZFa region[J]. Andrology, 2020, 8(2): 332—336.
 - 19 Alksere B, Berzina D, Dudorova A, et al. Case of inherited partial azfa deletion without impact on male fertility [J]. Case Rep Gen, 2019, 2019: 3802613.
 - 20 Zhu XB, Gong YH, He J, et al. Multicentre study of y chromosome microdeletions in 1,808 chinese infertile males using multiplex and real-time polymerase chain reaction[J]. Andrologia, 2017, 49(5).
 - 21 Franchim CS, Soares-Junior JM, Serafini PC, et al. Efficacy of mpla for detection of y-chromosome microdeletions in infertile brazilian patients[J]. J Assis Reprod Gen, 2020, 37(5): 1251—1259.
 - 22 Liu X, Li Z, Su Z, et al. Novel y-chromosomal microdeletions associated with non-obstructive azoospermia uncovered by high throughput sequencing of sequence-tagged sites[J]. Scien Rep, 2016, 6: 21831.
 - 23 Schwarzer JU, Steinfatt H, Schleyer M, et al. Microdissection tese is superior to conventional tese in patients with nonobstructive azoospermia caused by y chromosome microdeletions[J]. Andrologia, 2016, 48(4): 402—405.
 - 24 Chen X, Ma Y, Zou S, et al. Comparison and outcomes of nonobstructive azoospermia patients with different etiology undergoing microtese and icsi treatments[J]. Tran And Urol, 2019, 8(4): 366—373.
 - 25 Zhang HL, Zhao LM, Mao JM, et al. Sperm retrieval rates and clinical outcomes for patients with different causes of azoospermia who undergo microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection[J]. Asn J Androl, 2020.
 - 26 Abur U, Gunes S, Asci R, et al. Chromosomal and y-chromosome microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions[J]. Andrologia, 2019, 51(11): e13402.
 - 27 Corona G, Minhas S, Giwercman A, et al. Sperm recovery and icsi outcomes in men with non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(6): 733—757.
 - 28 Colaco S, Modi D. Consequences of y chromosome microdeletions beyond male infertility[J]. J Assist Reprod Gen, 2019, 36(7): 1329—1337.
 - 29 Xi Q, Zhang Z, Wang R, et al. Obstetric and perinatal outcomes of intracytoplasmic sperm injection for infertile men with y chromosome microdeletions[J]. Medi-

- cine, 2019, 98(41): e17407.
- 30 Miraghazadeh A, Sadighi Gilani MA, Reihani-Sabet F, et al. Detection of partial azfc microdeletions in azoospermic infertile men is not informative of microtese outcome[J]. *Intl J Fertil Steril*, 2019, 12(4): 298—302.
- 31 Salvarci A, Gurbuz AS, Balasar M. Evaluation from a different perspective of 10-year results of infertile males with y chromosome AZFc microdeletions compared with a control group [J]. *Andrologia*, 2020, 52(6): e13572.
- 32 Verón GL, Tissera AD, Bello R, et al. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(1): 68—75. e64.
- 33 Bieth E, Hamdi SM, Mieuisset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens[J]. *Hum Gen*, 2020.
- 34 de Souza DAS, Fauz FR, Pereira-Ferrari L, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: Reproductive implications and genetic counseling[J]. *Andrology*, 2018, 6(1): 127—135.
- 35 Wang H, An M, Liu Y, et al. Genetic diagnosis and sperm retrieval outcomes for chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens[J]. *Andrology*, 2020, 8(5): 1064—1069.
- 36 Yuan P, Liang ZK, Liang H, et al. Expanding the phenotypic and genetic spectrum of chinese patients with congenital absence of vas deferens bearing cftr and adgrg2 alleles[J]. *Andrology*, 2019, 7(3): 329—340.
- 37 Patat O, Pagin A, Siegfried A, et al. Truncating mutations in the adhesion g protein-coupled receptor g2 gene adgrg2 cause an x-linked congenital bilateral absence of vas deferens[J]. *Am J Hum Gen*, 2016, 99(2): 437—442.
- 38 Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of cftr mutation classes[J]. *Lancet. Resp med*, 2016, 4(8): e37—e38.
- 39 Yang B, Wang X, Zhang W, et al. Compound heterozygous mutations in cftr causing cbavd in chinese pedigrees[J]. *Mol Gen Gen Med*, 2018, 6(6): 1097—1103.
- 40 Lu S, Cui Y, Li X, et al. Association of cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator gene mutation with negative outcome of intracytoplasmic sperm injection pregnancy in cases of congenital bilateral absence of vas deferens[J]. *Ferti Steril*, 2014, 101(5): 1255—1260.
- 41 Wu H, Gao Y, Ma C, et al. A novel hemizygous loss-of-function mutation in adgrg2 causes male infertility with congenital bilateral absence of the vas deferens[J]. *J Assist Reprod Gen*, 2020.
- 42 Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: Insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 243.
- 43 Kar B, Sivamani S, Kundavi S, et al. Complete androgen insensitivity syndrome in three generations of indian pedigree[J]. *J Obst Gyn India*, 2016, 66(Suppl 1): 358—362.
- 44 Xue LT, Wang RX, He B, et al. Effect of sperm DNA fragmentation on clinical outcomes for chinese couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1283—1291.
- 45 Sun TC, Zhang Y, Li HT, et al. Sperm DNA fragmentation index, as measured by sperm chromatin dispersion, might not predict assisted reproductive outcome[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(4): 493—498.
- 46 Cheung S, Parrella A, Rosenwaks Z, et al. Genetic and epigenetic profiling of the infertile male[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0214275.
- 47 Carrell DT. The sperm epigenome: Implications for assisted reproductive technologies[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1166: 47—56.

(收稿日期: 2020-06-21)