

遗传性病因致男性不育的研究进展

张正果 综述 陈 斌 审校

上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科, 上海市男科学研究所 (上海 200001)

据统计, 约 15% 的高龄夫妇受不育症困扰^[1]。其中遗传性因素是导致不育的重要原因之一, 大约有 15% 的男性不育症是由遗传性因素引起, 包括染色体异常和单基因突变。估计在男性不育症患者中染色体异常占 2%~8%, 平均 5%^[2]。卵胞浆内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 和体外授精 (in vitro fertilization, IVF), 是治疗男性不育症的辅助生殖技术。发生基因突变或染色体畸变的男性, 因为不育而阻止将这些突变的基因传递给下一代, 但是目前通过辅助生殖技术可使得他们能够产生下一代。随着辅助生殖技术应用的日益广泛, 在不远的将来, 由于遗传学原因导致的不孕不育将会日益增多。因此, 对不育夫妇在辅助生殖前行遗传学筛查、遗传学咨询, 对于评估子代遗传风险及优生优育具有重要意义。本文主要综述了男性不育常见的遗传学病因以及与男性不育相关的遗传多态性研究进展。

一 染色体畸变

(一) 性染色体数目异常

1. Klinefelter 综合征: Klinefelter 综合征是男性最为常见的染色体异常, 在男性新生儿中占 0.1%~0.2%, 占无精子症男性的 10%, 严重少精子症的 5%^[2]。Klinefelter 综合征是一种因睾丸萎缩而导致的原发性睾丸功能衰竭和血清促性腺激素水平升高。

Klinefelter 综合征患者因原发性睾丸功能衰竭而导致不育。过去认为 Klinefelter 综合征是绝对不能生育的, 但是近年来随着显微外科及辅助生殖技术的发展, 超过 50% 的 Klinefelter 综合征患者通过显微外科技术: 显微取精 (microsurgical testicular sperm extraction, MicroTESE) 获得精子并将取来的精子立即进行 IVF 而获得后代^[5]。Ferhi 等^[4]发现年龄是克氏综合征取精成功率的唯一预测因素, 取精年龄在 32 岁以前成功率明显高于 32 岁以后。目前认为 Klinefelter 综合征患者出生时有一定数量的精原干细胞, 然而在青春期早期发生大量凋亡^[5,6]。因而在青春期就保存患者的精子对于克氏综合征患者具有重要意义。

2. 其他性染色体畸变: 男性不育症常见的其他性染色体异常主要有 47, XYY, 46, XX 男性综合征等。47, XYY 在新生儿的发病率为 0.1%~0.4%^[7]。此类患者精子染色体异常发生率明显增加, 因此行辅助生殖前, 应进行遗传学咨询。46, XX 男性综合征发生率为 1: 20 000~30 000^[8], 此类患者因 Y 染色体上控制精子生成的无精子因子 (azoospermia factor, AZF) 区域全部缺失, 而不能产生精子, 因此此类患者只能领养小孩或是采用供者精液人工受精 (artificial insemination with donor sperm, AID)。

(二) 涉及性染色体的平衡性易位

X-常染色体易位, Y-常染色体易位也是男性不育症的一个较为常见的染色体畸变。Ma u-Holzmann UA^[9]分析了在行辅助生殖治疗前染色体核型分析异常的男性中, X-常染色体或 Y-常染色体易位男性占 4%。

(三) 罗伯逊易位

罗伯逊易位是最常见的染色体结构异常, 也会影响男性生育力。罗伯逊易位发生在两个近端着丝粒染色体 (13~15, 21, 22) 之间的相互融合。由此产生一个异常染色体, 一般含有双着丝粒, 包含大多数的原染色体的长臂, 而丢失其短臂。罗伯逊易位携带者只有 45 个染色体。根据 Simpson 等^[10]的报道, 活产儿常染色体罗伯逊易位发生率为 0.099%, 然而在不育男性的发病率明显增高为 0.8%^[11]。最常见的染色体融合为 13 号和 14 号染色体之间, 以及 14 号和 21 号染色体之间。男性罗伯逊易位携带者的生育问题可能是主要干扰了精子的减数分裂过程而不同程度地引起生精障碍。

(四) 交互易位

交互易位是指两个染色体之间相互交换部分染色体片断。一般情况下, 交互易位携带者表型无异常。然而, 在精子减数分裂的时候, 四个杂合型同源染色体配对, 很有可能分裂成不平衡的单倍体型。对交互易位患者的精子进行荧光原位杂交 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 发现染色体不平衡的精子约为 50%^[12]。在习惯性流产的夫妇中, 交互易位的发生率要高于一般人群^[13]。

二、Y 染色体微缺失

在 1992 年 Ma 等^[13]首次对 Y 染色体微缺失与男性不育的病例进行了报道。Y 染色体微缺失患者占非梗阻性无精子症和严重少精子症的 10%~15%^[14]。邵发明等^[15]研究了 122 例非梗阻性无精子症及严重少弱精子症患者,发现 AZF 微缺失 13 例 (10.06%),因此此类患者选择辅助生殖技术生育子代之前,进行 Y 染色体 AZF 微缺失的分子遗传学筛查应为常规检查项目。Y 染色体长臂 Yq11.23 存在控制精子发生的基因,将其命名为无精子因子 (AZF) 区域,并划分为 3 个相互独立的区域:AZFa、AZFb 和 AZFc。第四个区域 AZFd 与 AZFc 部分重叠,部分专家认为是一个独立的区域^[16, 17]。但是 Noordam 等^[18]认为 AZFd 的缺失仅是一种多态型的表现,而不是致病的原因,因而测定 AZFd 的缺失没有临床意义。Y 染色体微缺失导致生精功能障碍的具体机制目前还不清楚。AZF 区域的基因在精子生成过程中的具体作用机制尚不明。大多数 AZF 微缺失是由于染色体内的回文序列发生同源重组而产生^[19]。AZFa 缺失较为罕见,通常导致唯支持细胞综合征。其只涉及两个基因:USP9Y 和 DBY。Luddi 等^[20]报道了一病例 USP9Y 基因完全缺失,但并不影响精子的生成并可自然受孕。这提示此基因可能与精子生成无关。AZFb 完全缺失或 AZFb+c 缺失导致唯支持细胞综合征或减数分裂前生精停滞。AZFc 缺失最为常见,其临床表现可为无精子症或是严重少精子症。其睾丸组织学表型也各不相同。一般来说,大约 60%~70% 的患者在射出的精液或睾丸中存在精子^[21]。

三、基因突变

(一) 囊性纤维化跨膜介导的调节子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 基因

CFTR 基因定位于染色体的 7q31。CFTR 基因突变可导致囊性纤维化病 (cystic fibrosis, CF)、先天性双侧输精管缺如 (congenital bilateral absence of the vasa deferentia, CBAVD)。CF 患者表现为反复的肺部感染,在欧洲起源的人群中常见。目前发现的 CFTR 基因突变的类型约 1600 多种。Welsh 等^[22]按对 CFTR 蛋白合成的影响程度,把 CFTR 基因突变为五类:(1) 基因突变导致没有 CFTR 蛋白的合成;(2) 导致 CFTR 蛋白成熟障碍随后被降解;(3) CFTR 蛋白能够合成、并能够到达细胞顶部,但其氯离子通道的调控途径异常;(4) 导致氯离子通道的传导属性异常;(5) CFTR 蛋白部分功能异

常。其中 1 到 3 类突变为严重突变,4、5 类突变为轻型突变。Claustres 等^[23]研究发现在 CBAVD 患者中,如果两个等位基因都有突变,大约 88% 的患者一个等位基因是轻型突变、另一等位基因是严重突变,另外 12% 的患者两个等位基因都是轻型突变;然而在 CF 患者中,约 88% 的患者两个等位基因都是严重突变,大约 11% 的患者是一个等位基因是严重突变、另一等位基因为轻型突变。目前国外研究^[24]发现 CBAVD 患者中最常见的突变为:ΔF508,接着是 T5 突变,然后是 R117H。大量研究表明 CBAVD 与 CFTR 基因突变密切相关^[25]。有临床症状的 CF 患者基本上同时存在 CBAVD,至少 2/3 的 CBAVD 患者存在 CFTR 基因突变。对于 CBAVD 患者可行 ICSI 治疗。但在行 ICSI 治疗之前需对男女双方行遗传学检查,从而评估子代遗传风险。

(二) 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 基因

雄激素和雄激素受体是维持男性性征和精子生成必不可少的。编码雄激素受体的基因位于 X 染色体上,包括 8 个外显子。AR 基因突变可导致雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS)。轻度 AIS 以不育为主要甚至唯一的临床表现。

Ferlin 等^[26]研究了 1517 例少弱精子症患者,发现 26 例 (1.7%) 携带 AR 基因突变,其中 2 例同时有隐睾、1 例隐睾合并尿道下裂、1 例同时伴有乳房女性化,其余 22 例仅为精子产生障碍,而且仅有少数有 LH 和 T 的升高。因此他们认为 AR 基因突变约占所有男性不育患者的 2%,是男性不育的遗传学病因之一。

(三) 胰岛素样因子 3 (Insulin-like factor 3, INSL3) 基因和富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 8 (leucine-rich-repeat-containing Gprotein-coupled receptor 8, LGR8) 基因

INSL3, 也被称为松弛素样因子 (relaxin-like factor, RLF) 是松弛素类激素家庭的一个成员,由睾丸间质细胞产生,其受体为 LGR8。在男性睾丸下降过程中,INSL3 基因和 LGR8 基因的编码蛋白控制索状引带和腹股沟韧带的分化发育,而这些都是睾丸下降所必需的。Ferlin 等^[27]总结了仅在睾丸下降不良患者中存在的 INSL3 基因的 5 个突变位点 (P49S, R73X, P93L, R102C, N110K) 和 LGR8 基因的 1 个突变位点 (T222P),因此他们认为 INSL3 或 LGR8 基因的这些位点的突变可能导致隐睾症。INSL3 和 LGR8 在隐睾中的作用是肯定的,但是阻断 INSL3 信号通路对男性不育以及睾丸癌的影响仍需要进一步研究。

四、遗传多态性

基因多态性是男性不育的遗传学研究中令人兴奋的领域之一。某些基因多态性或遗传变异被认为是导致生精功能障碍的潜在的危险因素。目前已发现一些基因的多态性与男性不育相关。然而, 这些研究没有得出统一的结论。这主要是由于以下几个因素都有可能影响遗传多态性分析: 研究人群的规模和组成的不同, 多态性分析的类型及所使用的技术的差别, 个体间的差异, 以及种族和地域的差异等。因此, 多态性很可能只有与特定的遗传背景和(或)环境因素相互作用才可能会导致睾丸生精功能障碍。

(一) 雄激素受体基因外显子 1

雄激素受体基因外显子 1 有两个多态性位点, 其特点是 (CAG) n 和 (GGC) n 重复导致雄激素受体蛋白 N 端有不同长度的多聚谷氨酸和多聚甘氨酸链, 这可能与调节 AR 的功能有关。在正常男性, CAG 和 GGC 的重复范围分别为 10 到 35 (平均 21~23) 及 4 到 24 (平均 16~17)。CAG 重复的长度和男性不育相关, (CAG) n 过长会导致 AR 受体基因转录活性降低。但是, 以前关于 CAG 重复的长度与男性不育的关系研究结论并不一致。最近的 meta 分析表明: 男性不育患者的 (CAG) n 长度明显大于生育力正常者, 因此 (CAG) n 与男性不育有关^[28]。目前有两项研究发现 GGC 重复长度在不育男性与普通人群中无明显差异^[29,30]。因此, AR 外显子 1 多态性与男性不育症的关系仍需要进一步研究。

(二) 亚甲基四氢叶酸还原酶

5-亚甲基四氢叶酸还原酶(5-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 参与同型半胱氨酸转化为蛋氨酸。在其编码区的点突变 (C677T) 可降低酶的活性, 在杂合子中降低约 30%, 而纯合子中降低 80%。此酶活力的降低可影响叶酸在体内的合成, 从而影响 DNA 的合成和 DNA 的甲基化。MTHFR 基因 (C677T) 突变对男性生殖能力产生的负面影响, 可能是由于 DNA 低甲基化而改变精子发生的相关基因的表达。目前 Meta 分析^[31]表明 MTHFR 基因 (C677T) 突变与男性不育相关 (OR 1.39, 95% CI 1.15-2.69, $P=0.0006$)。

(三) DAZL (deleted in azoospermialike) 基因

DAZL 基因是与 Y 染色体上的 DAZ 基因同源的常染色体基因, 它生殖细胞中表达并编码一种 RNA 结合蛋白。目前报告了两个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), 在外显子 2

(A260G) 和外显子 3 中 (A386G)。Teng YN^[32] 等报告在台湾男性中 DAZL 基因的 386 位点 SNP (T54A) 与男性不育显著相关。但是, 没有被随后的研究所证实。最新有研究^[33]发现 DAZL 基因的四个新的无义突变与男性不育有关。总之, DAZL 基因对于男性不育的影响仍需要进一步的研究。

五、结语

男性不育的遗传学病因有染色体畸变、Y 染色体微缺失和基因突变, 遗传多态性也与其有关。目前对于遗传性病因导致生精功能受损的分子机制尚未完全阐明。我们应深入研究调控精子发生的遗传机制, 建立包括染色体核型分析、基因突变检测等方法用于临床诊断, 同时进行临床研究发现更多的男性不育的遗传学机制, 为进一步提高男性不育的诊治水平奠定基础。对于行辅助生殖治疗的患者, 一方面不育患者自身存在的遗传方面缺陷可能传给下一代, 另一方面, 有些辅助生殖技术如: ICSI 本身可能导致一些新的遗传问题出现。因此在行辅助生殖之前, 进行遗传学检查及遗传学咨询十分必要^[34]。

关键词 不育, 男性 / 遗传学

中图分类号 R 698. 2

参 考 文 献

- 1 De Kretser DM. *Lancet* 1997; 349: 787-790
- 2 Ferlin A, Arredi B, Foresta C. *Reprod Toxicol* 2006; 22 (2): 133-141
- 3 Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6263-6267
- 4 Ferhi K, Avakian R, Griveau JF, Guille F. *Andrologia* 2009; 41(2): 84-87
- 5 Aksglaede L, Wikstrom AM, Rajpert-De Meyts E, et al. *Hum Reprod Update* 2006; 12(1): 39-48
- 6 Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2263-2270
- 7 Sigman M, Jonathan P. in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al (Eds): *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 1505-1506
- 8 Chapdle A. *Hum Genet* 1981; 58(1): 105-106
- 9 Mau-Holzmann UA. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111 (3-4): 317-36
- 10 Simpson JL, Bisehoff F. *Urol Clin North Am* 2002; 29 (4): 793-807
- 11 De Braekeleer M, Dao TN. *Hum Reprod* 1991; 6(2):

- 245-250
- 12 Nishikawa N, Sato T, Suzumori N, *et al. Int J Androl* 2008; 31(1): 60-66
 - 13 Ma K, Sharkey A, Kirsch S, *et al. Hum Mol Genet* 1992; 1(1):29-33
 - 14 Foresta C, Moro E, Ferlin A. *Hum Reprod* 2001; 16(8): 1543-1547
 - 15 邵法明, 虞建达, 缪起龙, 等. 中国男科学杂志 2008; 22(6): 18-20
 - 16 Kent-First M, Muallem A, Shultz J, *et al. Mol reprod dev* 1999; 53(1): 27-41
 - 17 Hsu CC, Kuo PL, Chuang L, *et al. Asian J Androl* 2006; 8(2): 205-211
 - 18 Noordam MJ, van der Veen F, Repping S. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1801-1802
 - 19 Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, *et al. Nat Genet* 2001; 29(3): 279-286
 - 20 Luddi A, Margollicci M, Gambera L, *et al. N Engl J Med* 2009; 360(9): 925-927
 - 21 Ferlin A, Arredi B, Speltra E, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 762-770
 - 22 Welsh MJ, Smith AE. *Cell* 1993; 73(7): 1251-1254
 - 23 Claustres M, Guittard C, Bozon D, *et al. Human Mutation* 2000; 16(2): 143-156
 - 24 Gallati S, Hess S, Galie-Wunder D, *et al. Reproductive Biomedicine Online* 2009; 19(5): 685-694
 - 25 Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008; 90(5 Suppl): S74-77
 - 26 Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, *et al. Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5): 606-610
 - 27 Ferlin A, Foresta C. *Curr Med Chem* 2005; 5(5): 421-429
 - 28 Davis-Dao CA, Tuazon ED, Sokol RZ, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4319-26
 - 29 Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3777-3782
 - 30 Lundin KB, Giwercman A, Richthoff J, *et al. Mol Hum Reprod* 2003; 9(7): 375-379
 - 31 Tüttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, *et al. Reprod Biomed Online* 2007; 15(6): 643-658
 - 32 Teng YN, Lin YM, Lin YH, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 5258-5264
 - 33 Tung JY, Rosen MP, Nelson LM, *et al. Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4: 40
 - 34 戴继灿, 江鱼. 中国男科学杂志 2008; 22(1): 1-2
- (2010-03-17 收稿)

(上接第 64 页)

- Androl* 2009; 30(5): 477-494
 - 24 Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108(3-5): 272-280
 - 25 Rodrigues A, Muller DC, Metter EJ, *et al. Aging, Androgenous and the Metabolic Syndrome in a longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3568-3572
 - 26 Marin P, Lonn L, Andersson B, *et al. Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissues in vivo in men: effects of testosterone. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3): 1018-1022
 - 27 Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, *et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. Clin Endocrinol* 2005; 63(3): 239-250
 - 28 Singh R, Artaza JN, Taylor WE, *et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adtpogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. Endocrinology* 2003; 144(11): 5081-5088
 - 29 De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl. 2):S59-63
 - 30 Ding EL, Song Y, Malik VS, *et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes:a systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc* 2006; 295(11): 1288-1299
- (2010-06-09 收稿)