

• 临床检验研究论著 •

染色体变异、畸变与男性生殖激素水平和精子生成的关系

刘 浩¹,耿春惠²,沈 楷³,黄永祥¹,张丽燕¹,陈爱群¹

(深圳市宝安区妇幼保健院:1. 生殖健康科;2. 手术室;3. 中心实验室, 广东深圳 518133)

摘要:目的 探讨染色体变异、畸变与男性生殖激素水平和精子生成的关系。方法 对 147 例男性不育和复发性流产患者进行染色体核型、生殖激素和精液分析, 并对其结果进行对比分析。结果 染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率分别高于染色体变异组和正常组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清 T 水平显著低于染色体变异组和正常组($P < 0.05$)。Y 染色体变异组血清 FSH 水平和少精子症发生率显著高于常染色体变异组($P < 0.05$), 两组无精子症发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。性染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率显著高于常染色体畸变组($P < 0.05$), 血清 T 水平显著低于常染色体畸变组($P < 0.05$)。结论 染色体变异、畸变与生殖激素紊乱和生精功能障碍密切相关, 性染色体变异和畸变导致男性血清 FSH、LH 水平显著升高、T 水平显著降低可能是导致少精子症和无精子症的发病机制之一。

关键词:染色体畸变; 染色体变异; 生殖激素; 少精子症; 无精子症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)24-3347-03

Association between chromosome variations, abnormalities and male reproductive hormones level with spermatogenesis

Liu Hao¹, Geng Chunhui², Shen Kai³, Huang Yongxiang¹, Zhang Liyan¹, Chen Aiqun¹

(1. Department of Reproduction Health; 2. Operation Room; 3. Central Laboratory, Bao'an District Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong 518133, China)

Abstract: Objective To investigate the association between chromosome variations, abnormalities and male reproductive hormones level with spermatogenesis. **Methods** The chromosome karyotype, serum reproductive hormone including FSH, LH, T, PRL and E2, and semen were detected in 147 patients with male infertility or recurrent spontaneous abortion. The results were performed the comparative analysis. **Results** Serum FSH, LH level and the incidence rate of azoospermia in the chromosome abnormality group were significantly higher than those in the chromosome variation group and the normal group($P < 0.05$, $P < 0.01$), serum T level was significantly lower than that in the chromosome variation group and the normal group($P < 0.05$). Serum FSH and the incidence rate of oligospermia in the Y chromosome variation group were significantly higher than those in the autosomal variation group($P < 0.05$). The incidence rate of azoospermia had no statistically significant difference between the Y chromosome variation and the autosomal variation group($P > 0.05$). Serum FSH, LH level and the incidence rate of azoospermia in the sex chromosome abnormality group were obviously higher than those in the autosomal abnormality group($P < 0.05$), the serum T level was significantly lower than that in the autosomal abnormality group($P < 0.05$). **Conclusion** The chromosome variation and abnormality are closely related with the reproductive hormones disorder and spermatogenetic function disorder. The obvious increase of serum FSH, LH level and obvious decrease of T level caused by sex chromosome variation and abnormality is one of the pathogenesis of oligospermia and azoospermia.

Key words: chromosome abnormality; chromosome variation; reproductive hormones; oligospermia; azoospermia

人类基因组中约有 1/25 的基因在男性生殖系统特异性表达, 上千基因的突变可能引起精子质量下降甚至男性不育^[1]。因此, 男性不育具有很高的遗传异质性。近些年来随着细胞、分子遗传学技术的发展, 染色体变异、畸变与临床表型相关研究的不断深入, 越来越多的资料表明: 无论是染色体变异还是染色体畸变均是导致生殖异常的重要原因之一^[2-4]。精子发生过程受到遗传基因和生殖内分泌等水平的调控, 染色体变异和畸变是否导致男性生殖激素水平改变, 是否干扰精子生成以及影响机制等问题目前尚不清晰, 相关研究报道也较少, 为进一步探讨染色体变异、畸变对男性生殖激素水平和精子生成的影响, 对本院 147 例男性不育和复发性流产患者进行染色体核型、生殖激素和精液质量分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 来自 2012 年 1 月至 2013 年 12 月因男性不育症、复发性流产病因而来本院就诊的患者 147 例, 平均(30.7 ±

4.9)岁(22~45 岁)。根据染色体核型结果分为染色体正常组($n=98$)、染色体变异组($n=36$)和染色体畸变组($n=13$), 其中 Y 染色体变异 19 例, 性染色体畸变 8 例, 常染色体变异 17 例, 常染色体畸变 5 例。

1.2 仪器与试剂 精子 CASA 分析系统为北京伟力公司 WLJY-9000 型, 化学发光免疫分析仪为 Beckman coulter Uni-Cel DXI800 型, 试剂定标液均为 Beckman 配套试剂盒定标品, 1640 培养基由广州拜迪生物医药公司生产。

1.3 方法

1.3.1 外周血淋巴细胞染色体制备和核型分析 抽取血液 0.7 mL, 接种于 1640 培养基, 37 ℃ 培养箱培养 68~70 h 后每瓶培养基加入秋水仙素(20 μg/mL)0.06 mL, 继续培养 2 h 后, 低渗、固定、制片、G 显带和分析。

1.3.2 生殖激素检测方法 上午 8:00~9:00 空腹采集静脉血 3 mL, 离心分离血清, 待检。采用化学发光免疫法测定血

清生殖激素:卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)和雌二醇(E2)水平,分析严格按照操作说明进行,试剂批内误差小于 5%。

1.3.3 少精子症、无精子症诊断标准 参照《人类精液检查与处理实验室手册(第五版)》的判断标准^[5],精子总数小于 $39 \times 10^6/\text{mL}$ 为少精子症;无精子症为临床进行 3 次精液常规检查(离心后)均未见到精子。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析,组间均数比较采用 *t* 检验,组间发生率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 染色体变异和畸变类型及占比 结果见表 1。

2.2 染色体正常、变异和畸变组生殖激素水平和少精子症、无精子症发生率的比较 染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率分别高于染色体变异组和染色体正常组($P < 0.05$),血清 T 水平显著低于染色体变异组和染色体正常组

($P < 0.05, P < 0.01$),3 组血清 PRL、E2 水平和少精子症发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 染色体变异和畸变类型及占比

类型	染色体变异组		类型	染色体畸变组	
	<i>n</i>	占比(%)		<i>n</i>	占比(%)
46,XY,Yqh+	19	52.80	47,XYY	3	23.05
46,XY,1qh+	9	25.00	47,XXY	3	23.05
46,XY,inv(9)	3	8.30	46,XX	1	7.70
46,XY,16qh+	2	5.50	46,XY,del(Y)	1	7.70
46,XY,19qh+	1	2.80	46,XY,t(4;16)	1	7.70
46,XY,21pstk+	1	2.80	46,XY,t(14;22)	1	7.70
46,XY,9qh+	1	2.80	46,XY,t(4;5)	1	7.70
			46,XY,inv(7)	1	7.70
			45,XY,der(13;14)	1	7.70
合计	36	100.0		13	100.0

表 2 染色体正常、变异和畸变组生殖激素水平和少精子症、无精子症发生率的比较

组别	<i>n</i>	生殖激素水平				少精子症 [<i>n</i> (%)]	无精子症 [<i>n</i> (%)]
		FSH(IU/L)	LH(IU/L)	PRL(μg/L)	T(nmol/L)		
染色体正常组	98	8.4±7.6*	4.5±3.3*	11.2±4.5	15.2±4.4*	116.4±56.5	8(8.2)
染色体变异组	36	12.3±11.3*	5.0±2.8*	13.0±8.6	15.3±3.5	112.5±33.8	8(22.2)
染色体畸变组	13	31.6±28.6	12.6±10.7	10.9±4.9	12.2±4.6	102.9±32.5	2(15.4)
							7(53.9)

*: $P < 0.05$, 与染色体畸变组比较; **: $P < 0.01$, 与染色体畸变组比较。

2.3 性染色体与常染色体变异组、畸变组生殖激素水平和少精子症、无精子症发生率的比较 Y 染色体变异组血清 FSH 水平和无精子症发生率显著高于常染色体变异组($P < 0.05$),2 组血清 LH、PRL、T、E2 水平和无精子症发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。性染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率显著高于常染色体组($P < 0.05$),血清 T 水平显著低于常染色体畸变组($P < 0.05$),2 组血清 PRL、E2 水平和少精子症发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 性染色体与常染色体变异组、畸变组生殖激素水平和少精子症、无精子症发生率的比较

项目	染色体变异组		染色体畸变组		
	Y 染色体 (<i>n</i> =19)	常染色体 (<i>n</i> =17)	性染色体 (<i>n</i> =8)	常染色体 (<i>n</i> =5)	
FSH(IU/L)	16.6±10.3	10.1±9.2*	40.7±27.4	5.4±1.9*	
LH(IU/L)	5.0±3.2	5.1±2.3	15.6±10.8	3.6±1.6*	
PRL(μg/L)	10.8±6.1	14.8±10.0	10.7±4.2	11.4±9.1	
T(nmol/L)	15.1±3.7	15.8±3.5	11.2±3.2	16.1±2.8*	
E2(pmol/L)	96.3±47.8	118.6±47.3	88.8±20.3	105.0±24.1	
少精子症[<i>n</i> (%)]	7(36.8)	1(5.9)*	1(12.5)	1(20.0)	
无精子症[<i>n</i> (%)]	4(21.1)	1(5.9)	7(87.5)	0(0.0)*	

*: 两组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨 论

染色体变异主要表现为异染色质的增加(以 1qh+、9qh+、16qh+ 和 Yqh+ 表示),其次是位于近端着丝粒染色体 13~15、21 和 22 短臂上的随体和随体蒂(其增大增长可用 13ps+ 和 13pstk+ 等来表示)。许多研究表明:富含 DNA 重复序列的异染色质并非完全是惰性的,与早期流产、男性不育

等密切相关^[6-7]。本组资料显示:染色体变异是导致早期流产、男性不育等生殖异常的主要影响因素之一,染色体变异以 Yqh+、1qh+ 为主要类型,与国外报道的 9 号染色体变异多见有所不同^[8],可能与研究中的抽样人群和样本量有关。

精子发生(spermatogenesis)是一复杂的生理过程,从精原细胞发育为精母细胞、单倍体精细胞最后分化为成熟精子,这些过程均受到多种因素调控。精子发生的激素环境是垂体分泌一定浓度的 FSH、LH 经血液循环到达睾丸,FSH 与曲细精管的支持细胞受体特异性结合,刺激性激素结合蛋白(TBG)生成,曲细精管中高浓度的 TBG 能促进生殖细胞分化,LH 与睾丸间质细胞上的受体结合,合成分泌雄激素 T,两者共同促进曲细精管精子生成和成熟。当曲细精管上皮细胞受损时,血清抑制素 B 生成减少使抑制垂体分泌 FSH 功能下降,导致血清 FSH 升高,当睾丸间质细胞发生变性和功能障碍,T 生成减少,负反馈抑制作用使 LH 升高。本研究结果显示:染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率分别高于染色体变异组和正常组($P < 0.05, P < 0.01$),血清 T 水平显著低于染色体变异组和正常组($P < 0.05$)。提示染色体畸变与生殖激素紊乱和无精子症发生密切相关,推测染色体畸变可导致血清 FSH、LH 水平升高、T 生成减少从而改变精子生成的激素环境最终导致生精功能障碍。

Y 染色体变异是否与男性不育和不良妊娠的发生有关,一直存有争议。本文中 Y 染色体变异组血清 FSH 水平和少精子症发生率显著高于常染色体变异组($P < 0.05$),结果提示:Y 染色体变异可能导致睾丸曲细精管上皮细胞受损,从而干扰精子生成过程,导致少精子症的发生。Y 染色体变异影响精子生成的机制目前尚不清楚,可能与下列机制有关:Y 染色体长臂异染色质区域 56-序列的过度重复,可能产生剂量效应或微小

变异,与某些有丝分裂发生错误有关,或与基因调节及细胞分化异常有关,干扰了相邻常染色质区与精子生成和发育有关基因功能的正常发挥,从而导致精子形成障碍和不良妊娠的发生^[9]。另一种解释是 Y 长臂存在一种热休克转录因子(HSFY),这种蛋白与精子发生有关,在冷、热、缺氧等应激状态下,Y 染色体结构异染色质的 HSFY 转录活性被激活,干扰了精子正常发育过程^[10]。

本资料中性染色体畸变组血清 FSH、LH 水平和无精子症发生率显著高于常染色体组($P < 0.05$),血清 T 水平显著低于常染色体畸变组($P < 0.05$),8 例患者均表现为 FSH、LH 升高和 T 降低,7 例为无精子症,1 例为少精子症。值得关注的是 3 例患者具有相同的核型 47, XYY, 2 例表现为无精子症,其 FSH 值均大于 45 IU/L, LH 值大于 15 IU/L, T < 9 nmol/L, 1 例表现为少精子症,其血清 FSH 为 12.0 IU/L, LH: 4.1 IU/L, T 为 13.5 nmol/L。由此可见,性染色体畸变伴随着生殖激素的异常和不同程度的生精功能障碍,血清 FSH 水平越高,T 水平越低,无精子症和染色体异常的可能性越大。形成上述结果可能的原因是多余的 X 或 Y 染色体基因对睾丸有不利的影响,2 个 X 或 Y 与 Y 组合后,抑制 Y 染色体的正常功能,引起性腺发育不良或曲细精管玻璃样变性和间质细胞变性和功能障碍,导致血清 FSH 升高,T 降低,LH 负反馈性升高。

参考文献

- [1] Schuhz N, Hamra FK, Garbers DL. A multitude of genes expressed solely in meiotic or postmeiotic spermatogenic cells offers

(上接第 3346 页)

是重要的辅助参考指标。本统计结果表明,CRP 和 SR 两者指标不具有临床诊断价值,不能单独用于 RA 的诊断,但是由于两者与炎症的发展的密切相关性,可为 RA 的诊断提供重要辅助参考。

目前联合多个检测指标,以提高敏感度或特异性成为诊断 RA 的新趋势。临床工作中对疑似患者应首选定量检测 Anti-CCP 抗体,有条件时联合检测多个指标为临床医生进行更加科学的诊断与治疗提供参考。

参考文献

- [1] Allaire S, Wolfe F, Niu J, et al. Contemporary prevalence and incidence of work disability associated with rheumatoid arthritis in the US[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59(4): 474-480.
- [2] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [3] Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(11): 707-713.
- [4] 杨有业. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 340-361.
- [5] Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies[J]. J Clin Invest, 1998, 101(2): 273-281.
- [6] Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, et al. The diagnostic

a myriad of contraceptive targets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(21): 12201-12206.

- [2] 刘丽丽, 王朝祥, 孙晓玲, 等. 染色体变异与生殖异常的关系[J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(2): 139-141.
- [3] 张璘, 任梅宏, 张晓红. 276 例染色体多态性引起生殖异常分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(1): 103-104.
- [4] 章炎铃, 毛路彩. 男性不育患者染色体核型与精液检查结果分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(21): 1692-1696.
- [5] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen[M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010.
- [6] 杨元, 张思仲. Y 染色体变异与男性不育[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(3): 276-281.
- [7] 于颖. 常见的 Y 染色体异常及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(1): 152-153.
- [8] Yakin K, Balaban B, Urman B. Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? [J]. Int J Urol, 2005, 12(11): 984-989.
- [9] Krausz C, Quintana-Murci L, Forti G. Y chromosome polymorphisms in medicine[J]. Ann Med, 2004, 36(8): 573-583.
- [10] Tessari A, Salata E, Ferlin A, et al. Characterization of HSFY, a novel gene on the Y chromosome with a possible role in human spermatogenesis[J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(4): 253-258.

(收稿日期: 2014-03-21)

properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(2): 155-163.

- [7] Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al. The 2010 American College of Rheumatology / European League against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(24): 2582-2591.
- [8] Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(6): 860-866.
- [9] Papadopoulos NG, Tsiaousis GZ, Pavlitou-Tsiontsi A, et al. Does the presence of anti-CCP autoantibodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2008, 34(1): 11-15.
- [10] Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaaert T, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor[J]. Autoimmun Rev, 2005, 7(4): 468-474.
- [11] Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2007, 386(1/2): 76-81.
- [12] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. [J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1805-1812.

(收稿日期: 2014-04-27)