

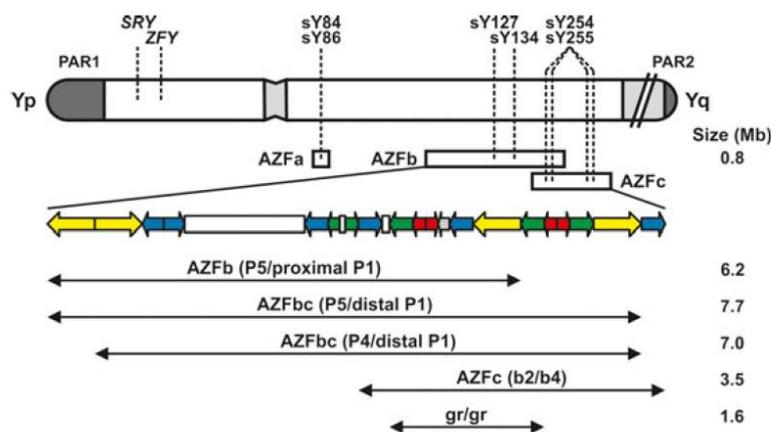
## Y 染色体微缺失检测，祝您成就“爸”业

不孕不育症是一种发病率很高的常见疾病，据统计，全球范围内平均每 7-8 对育龄夫妇中就有 1 对患有不孕不育症。这种疾病虽然对患者身体伤害不大，但却剥夺了患者为人父母的权力。

据统计，近 50% 的不孕不育是男性因素所导致。引起男性不育的因素很多，包括激素内分泌异常、感染因素、遗传因素、环境因素以及放化疗暴露等<sup>[1]</sup>。其中遗传因素引起的不育症占 30%。近年来，越来越多的男性不育研究将注意力集中到遗传因素，尤其是 Y 染色体微缺失上。

### 你该知道的 Y 染色体微缺失

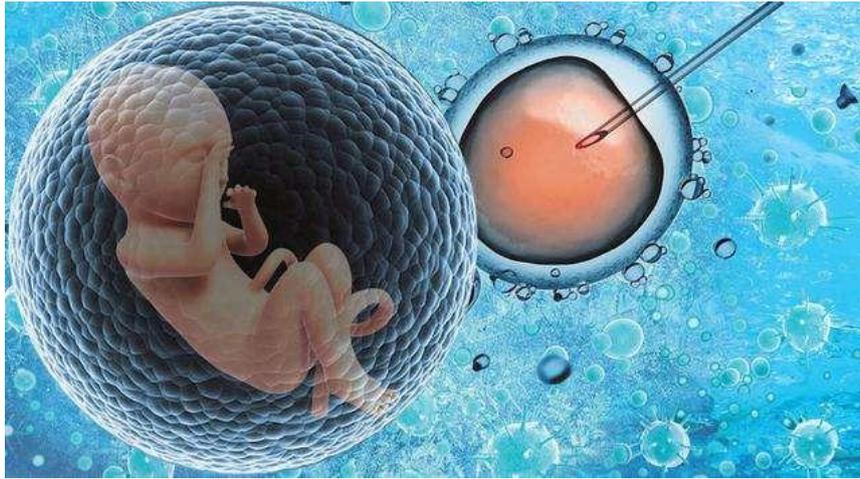
Y 染色体微缺失是导致男性不育的第二大遗传因素，仅次于克氏综合症。Y 染色体长臂上无精子因子（AZF）区域的缺失是 Y 染色体微缺失的主要形式，该区域控制精子生成，因而与精子的发生障碍密切相关。分子流行病学研究结果显示，中国人原发性无精与严重少精症患者群体 AZF 区微缺失率均高于 17 %<sup>[2]</sup>。



目前明确的 3 个不重叠的 AZF 亚区分别为：AZFa、AZFb 和 AZFc。常见的 AZF 缺失包括 5 种缺失模式：AZFa、AZFb、AZFc、AZFb+c、和 AZFa+b+c。其中 AZFc 区域缺失的发生率最高约占 80%，临床表型从无精子到中度或重度少精子均有发生。AZFb 发生率约 1~5%，表现为生精阻滞，睾丸内可见精原和精母细胞，但无精子生成。AZFa 缺失较少见，整个 AZFa 区域的缺失通常表现为支持细胞综合症（sertoli cell only syndrome, SCOS），为绝对的无精子症，同时伴有睾丸缩小等。

### 辅助生殖（ART）真的就解决问题了吗？

ART 手术很大程度上帮助许多患者圆了父母梦。然而大量研究数据显示，卵胞浆内单精子注射（ICSI）为代表的辅助生殖可将 Y 染色体微缺失垂直传播给男性后代，甚至缺失范围扩大。



台湾大学报道的一项临床案例中<sup>[3]</sup>，一位患有严重少精症的 29 岁男性和同龄健康的妻子经 ICSI 手术孕育了一名男性婴儿。测序显示该名男性的 Y 染色体 AZFc 区有缺失（核型是正常的 46, XY），并且他的儿子 Y 染色体上存在与其完全一致的缺失。然而这位男性的父亲 Y 染色体却完全正常，DNA 指纹图谱证明了他们之间的亲缘关系。

韩国卫生与福利部支持的一项研究<sup>[4]</sup>发现，在 4 对接受 ICSI 手术并生育男性婴儿的夫妇中，两例父亲 AZFc 区有缺失，另两例为 AZFb 缺失。发现 Y 微缺在两名婴儿中垂直传播，而另外两例中缺失区域扩大。同时，有 7 名 AZF 区位点缺失的男婴，他们的父亲是没有缺失的。

此外，近年来有研究显示<sup>[5]</sup>，Y 染色体微缺失会增加胚胎非整倍体发生的风险，使得 ART 手术流产的几率升高。

由此可见，纵使 ART 也无法避免 Y 染色体微缺失的影响，甚至会引发更严重的问题。

### Y 染色体微缺失检测的临床意义

男性不育患者，尤其是无精或严重少精症患者的 Y 染色体微缺失检测非常必要，不仅有助于明确病因，还可预测睾丸取精术（TESE）获取精子的可能性（AZF c 区缺失有 50% 的几率可取出精子，但若整个 AZFa、AZFb、AZFa+b 或 AZFa+b+c 区缺失，则几乎没有精子形成的可能）<sup>[6]</sup>，从而避免不必要的有创措施，减少身心痛苦和经济负担。

提升辅助生殖成功的几率：AZF c 区缺失患者的精子数量有进行性下降的趋势，通过建议其尽早生育或者精液及时冻存，可避免以后想生育时睾丸穿刺取精的痛苦，且精液质量也较高<sup>[6]</sup>。

遗传咨询，指导优生优育：由于 Y 染色体微缺失在男性后代中有垂直遗传甚至缺失扩大的趋势，可向患者及其配偶提供遗传咨询，决定是否进行辅助生殖，或进行种植前的遗传学诊断（PGD）选择性移植胎女性胚胎来避免微缺失的发生。

### 国际指南和相关标准

EAA / EMQN 是国际公认的男科学术权威，其制订的 Y 染色体微缺失检测指南已修订至第三版<sup>[7]</sup>。指南始终推荐多重 PCR 检测应将 (sY84、sY86)，(sY127、sY134) 及 (sY254、

sY255) 作为 AZFa、AZFb 及 AZFc 区的 STSs 检测位点, 且应选用 SRY 及 ZFX/ZFY 为内质控基因。此 6 个位点能够诊断几乎所有临床相关及 95% 以上文献报道的 AZF 缺失情形, 满足常规诊断需求。

## REVIEW ARTICLE

### Correspondence:

Csilla Krausz, Andrology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, Viale Pieraccini 6, Florence 50139, Italy.  
E-mail: c.krausz@dfc.unifi.it;  
Frank Tüttelmann, Institute of Human Genetics, University of Münster, Vesaliusweg 12-14, Münster 48149, Germany.  
E-mail: frank.tuettelmann@ukmuenster.de

### Keywords:

AZF, azoospermia, genetics, gr/gr deletion, male infertility, oligozoospermia, quality control, spermatogenesis, Y chromosome microdeletion

## EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013

<sup>1</sup>C. Krausz, <sup>2</sup>L. Hoefsloot, <sup>3,4</sup>M. Simoni and <sup>5</sup>F. Tüttelmann

<sup>1</sup>Andrology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy, <sup>2</sup>Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, <sup>3</sup>Department of Biomedicine, Metabolism and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, <sup>4</sup>Azienda USL di Modena, NOCSAE, Modena, Italy, and <sup>5</sup>Institute of Human Genetics, University of Münster, Münster, Germany

In summary, the set of PCR primers which should be used in multiplex PCR reactions as best choice for the diagnosis of microdeletion of the AZFa, AZFb and AZFc region includes: sY14 (SRY), ZFX/ZFY, sY84, sY86, sY127, sY134, sY254, sY255. The location of these primers on the Y chromosome is indicated in Fig. 2. The sequence of the primers and an example of a PCR protocol are reported in the Appendix. The use of this primer set will enable the detection of almost all clinically relevant deletions and of over 95% of the deletions reported in the literature in the three AZF regions and is sufficient for routine diagnostics. Adoption of this favourite set of primers by all laboratories is strongly recommended as it allows a minimal standardization and good comparison of laboratory performance and interlaboratory variability.

2017年9月, 中国Y染色体微缺失筛查质控联盟(YEQA)正式成立。相信随着联盟的成立, 我国Y染色体微缺失的实验操作规范和诊疗水平提高将不断得以实现。

此外, 不孕不育症的正确认知还需加强宣传教育, 破除“不孕不育都是女性的原因”等思想桎梏, 引发社会对男性生殖健康的更多关注。愿医学昌明能守护每位男性做父亲的权力!

### 参考文献

- [1] Yong-Sheng Zhang, Ru-Lin Dai, Rui-Xue Wang, et al. Analysis of Y Chromosome Microdeletion in 1738 Infertile Men From Northeastern China[J]. Urology, 2013, 82(3):584-588.
- [2] Yang Y,Zhang SZ,Peng LM,et al.Studies on molecular epidemiology of Y chromosome azoospermia or severe oligozoospermia[J]. Chin J Med Genet,2003,20: 385-389.
- [3] Jiang M C, Lien Y R, Chen S U, et al. Transmission of de novo mutations of the deleted in azoospermia genes from a severely oligozoospermic male to a son via intracytoplasmic sperm injection ☆ [J]. Fertility & Sterility, 1999, 71(6):1029-1032.
- [4] Lee S H, Ahn S Y, Lee K W, et al. Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses.[J]. Fertility & Sterility, 2006, 85(5):1512-1515.
- [5] Frikha R, Rebai T. Assessment of male factor involved in recurrent pregnancy loss: A

preliminary study[J]. Middle East Fertility Society Journal, 2018.

[6] Carlo Foresta, Enrico Moro, Alberto Ferlin. Prognostic value of Y deletion analysis The role of current methods[J]. Human Reproduction, 2001, 16(8): 1543-1547.

[7] 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, 2010, 27(4):240-249.