

Y 染色体微缺失：剥夺做爸爸权利的罪魁祸首之一

随着环境恶化和生活节奏的不断加快，国内外不孕不育人口急剧增加，2012 年中国人口协会关于《中国不孕不育现状调查报告》数据显示全球有 13% 夫妇遭受不育的困扰，我国不孕不育患者数量已超过 4000 万，而 20 年前我国育龄人群中不孕不育率仅为 3%，如今已攀升至 15%，而男性不育引起的不孕从 10 年前占 35% 增加至 50%。Y 染色体作为男性性染色体，在男性精子发生和性征维持中承担着非常重要的作用，如 Y 染色体 Yq11 区的 USP9，RMB 和 DAZ 等男性特异性基因决定或影响着睾丸组织结构和精子发生过程。因此特定区域的 Y 染色体缺失影响到这些基因表达后，精子发生过程就会受到干扰甚至停止发生，从而导致不育症。

1、Y 染色体微缺失发生频率及临床表现

Y 染色体微缺失在造成男性不育症的遗传因素中居第二位，发生率仅次于克氏综合征。一般人群 Y 染色体微缺失发生率为 1/4,000，但在不育男性中显著升高。无精子症微缺失的发生率要高于少精子症，最新指南指出中国地区 Y 染色体微缺失缺失频率为 11.5%，高于世界平均水平。目前 Y 染色体微缺失已成为无精、少精和弱精患者的常规检测项目。

随着微缺失分子机制的阐明和 MSY 测序完成，结合十多年临床数据分析，专家总结只有下列微缺失模式有明确的临床表现，（图 1）：

-AZFa

-AZFb（P5/P1 近端）

-AZFbc（P5/P1 远端或 P4/P1 远端）

-AZFc（b2/b4）

尽管发现在 AZFb 与 AZFc 两区域之间存在新的缺失位点（一些学者认为的 AZFd 区缺失），但是该区域缺失没有明确的临床意义，也并非独立存在的缺失模式。MSY 序列和 Y 染色体微缺失机制明确显示，第四个区域 AZFd 实际上并不存在。

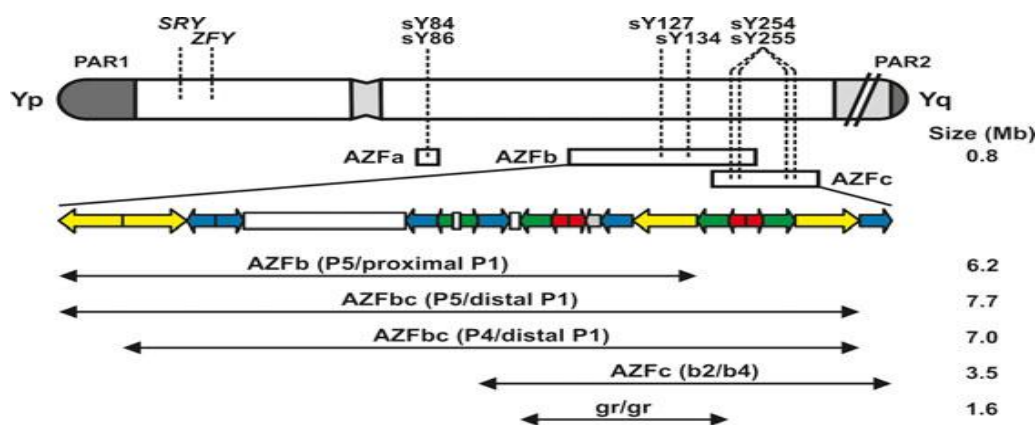


图 1: Y 染色体微缺失模型示意图。

重复序列（不同的回文序列采用不同颜色标注），相同的序列之间的同源重组最后导致 AZFbc 区域缺失。STS 位置用虚线标示。Y 染色体上 DAZ 基因有四拷贝。

2、谁应该检测 Y 染色体微缺失？

当患者精液检测为无精或严重少精时（ $<5 \times 10^6/\text{ml}$ ）时，建议行 Y 染色体微缺失筛查。AZF 微缺失筛查结果对睾丸穿刺有预后价值：如果诊断为整个 AZFa、AZFb 和 AZFb+c 等缺失，想从睾丸中获得精子进行 ICSI 已不大可能，而 AZFc 区缺失还尚存一丝机会。对无精子症患者推荐用睾丸显微切开取精术替代传统的睾丸穿刺，因为前者精子获取率更高。此外研究发现如果整个 AZFc 或者部分 AZFb 和 AZFa 缺失，那其家族其他男性也可能存在缺失，建议家族其他男性也进行检测。

3、如何检测 Y 染色体微缺失？

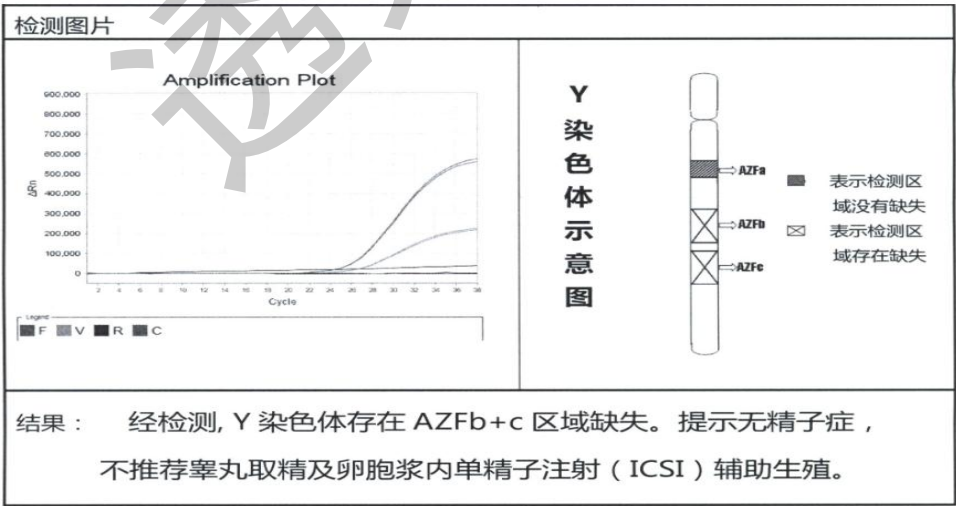
虽然目前 Y 染色体微缺失已经成为临床上男性不育症的重要检测项目，但是在国内仍为有统一的临床指导意见，因为缺乏大规模的临床验证实验。而自 1999 年以来，欧洲男科学协会和欧洲分子遗传实验质控网一直致力于提高 Y 染色体微缺失分子诊断的质量，并发布了 Y 染色体微缺失分子诊断指南，提供了一套客观的检测质量评价实验方法。2004 年版的实验操作指南修订版总结了最新的 Y 染色体相关的临床资料（经典的部分基因区域特异性缺失、基因型与表型的相关性、检测方法）并对质量控制结果加以阐述。2013 年 9 月 19-21 日犹他州佛罗伦萨开展的“男性不育遗传学”圆桌会议上，专家们就 Y 染色体微缺失检测临床应用指导意见达成共识，结合 12 年的临床积累和专家共识再次更新 Y 染色体微缺失的分子诊断操作指南。新指南重点包括：目前在少精子症或无精子症男性中发现的 Y 染色体缺失区域只有 AZFa、AZFb、AZFbc、AZFc 区，**假定的独立 AZFd 区并不存在**；AZFc 区中 gr/gr 缺失是影响精子生成的一个危险因素，但临床意义尚存争议，未成为常规筛查指标；**检测位点增加并不能提高检测灵敏度，反而可能使结果复杂化**；基于两管多重 PCR 的检测方法仍适用于整个无精子因子（azoospermia factor, AZF）缺失检测。EAA/EMQN 十二年国际质量评估计划

(EQA) 实施结果表明诊断错误率（错误的表型描述可能会导致错误诊断）急剧下降，从开始的前 5 年的 8%到现在的 1-2%，且评估诊断报告质量也有提升。总之，EQA 计划非常成功，改善了参与实验室的实验操作，提高了其报告质量，且降低了误诊率。强烈建议国内 AZF 检测实验室加入 EQA 计划，完善中国 Y 染色体微缺失检测规范。

4、透景 Y 染色体微缺失检测，历经 3 代产品更新，始终符合指南要求

透景科技拥有十多年的 Y 染色体微缺失产品经验，研发初衷仅为科研服务，但透景研发人员从最初就不是盲从市场，考虑到中国目前在该领域并没有相应的检测指南，为了规避临床风险，在产品研发之初就选择欧洲男科学协会和欧洲分子遗传实验质控网 Y 染色体微缺失检测操作指南作为参考，3 代产品上市都随着指南更新升级做了相应方法学的改变。从最初的电泳法，到之后的熔解曲线法再到最新的荧光 PCR 方法，方法学一直在优化更新，但始终坚持指南建议 6 个 STS 位点（AZFa: sY84,sY86、AZFb: sY127,sY134 和 AZFc: sY254,sY255）检测，因为这 6 个 STS 几乎可以检测所有临床相关和文献报道的三个 AZF 区域 95%以上的缺失，完全可以满足实验室常规检测，且其操作简单，在不同档次实验室都可以开展。

透景第三代基于荧光 PCR 方法学开展的 Y 染色体微缺失检测，于 15 年 1 月份获得 CFDA 认证，是国内第一家获得认证可用于临床的 Y 染色体微缺失检测试剂。采用实时荧光 PCR 检测，免去了繁琐的电泳跑胶步骤，简单快捷的操作解放了实验人员的双手。而数字化结果，彩色的 S 形曲线一目了然，大大降低的认为误判的概率，整个检测完成仅需两个小时。目前很多大的医院如北医三院生殖中心，上海长海医院开始使用透景该产品，帮助不育患者查明病因，少花冤枉钱。



检验日期： 2015 年 01 月 26 日
检验者： [Redacted]

报告日期： 2015 年 01 月 26 日
核对者： [Redacted]