

男科实验室中遗传性男性不育症的基因研究与诊断方法探索

娄变¹, 刘晓贤¹, 蒙好孝¹, 张燕飞², 王晓军^{1*}

¹乌鲁木齐市妇幼保健院 新疆乌鲁木齐

²新疆农业大学 新疆乌鲁木齐

【摘要】在广大男性日常生活中,因为不育症的存在,不仅威胁到了他们的健康,更是对生活品质带来了巨大影响。虽然不育症的病因复杂多样,但其中大约 50%的病例与男性生殖系统的异常有关。近年来,精液分析作为男性不育症的重要诊断方法,受到了广泛关注。其中,精液中白细胞的检测被认为是评估男性生育能力的重要指标之一。本文以综述形式,总结分析男科实验室中遗传性男性不育症的基因研究与诊断方法。

【关键词】男性不育症;精液;白细胞检测

【收稿日期】2024 年 5 月 17 日

【出刊日期】2024 年 6 月 25 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20240225

Genetic studies and diagnostic methods of hereditary male infertility in andrology laboratory

Bian Lou¹, Xiaoxian Liu¹, Haoxiao Meng¹, Yanfei Zhang², Xiaojun Wang^{1*}

¹Urumqi Maternal and Child Health Hospital, Urumqi, Xinjiang

²Xinjiang Agricultural University, Urumqi, Xinjiang

【Abstract】In the daily life of the majority of men, because of the existence of infertility, not only threatens their health, but also has a huge impact on the quality of life. Although the causes of infertility are complex and varied, approximately 50% of these cases are related to abnormalities in the male reproductive system. In recent years, semen analysis, as an important diagnostic method for male infertility, has received extensive attention. Among them, the detection of white blood cells in semen is considered to be one of the important indicators to evaluate male fertility. This paper summarizes and analyzes the genetic research and diagnostic methods of hereditary male infertility in andrology laboratory.

【Keywords】Male infertility; Semen; Leukocyte detection

引言

男性不育症作为一种常见的生殖健康问题,对于个体和家庭而言具有重要的影响^[1]。根据世界卫生组织(WHO)的数据显示,全球约有 8%至 12%的夫妻面临不孕不育的困扰,其中男性不育症占到一半以上^[2]。男性不育症的病因复杂多样,包括精子质量异常、精子数量减少、生殖系统结构异常等^[3]。因此,准确地评估男性生育能力对于制定合理的治疗方案和提供咨询建议至关重要^[4]。基于此,本文研讨男科实验室中遗传性男性不育症的基因研究与诊断方法,综述如下。

1 遗传性男性不育症

1.1 染色体异常

染色体异常通常是指细胞内染色体数量或结构异常,可能与辐射、化学物质、遗传等因素有关^[5]。如果

男性存在染色体异常的情况,可能会导致精子的质量下降,从而引起不育的情况。

常见的染色体异常有克氏综合症(Klinefelter syndrome)。克氏综合征或称 XXY、47XXY 综合征,俗称次雄性综合征,是由于男性有两条或两条以上的 X 染色体所致的疾病。该疾病的主要特征为不孕。通常症状很轻微,甚至许多患者根本不知道他们患有该病。有些时候症状会非常显著,可能会出现肌肉虚弱、身高较高、运动协调差、体毛稀少、外生殖器异常、缺乏性欲和严重的有男性乳房症,这些征状通常在青春期被识别出来。虽然克氏综合征患者的智力发展大多正常,但他们中的一些人可能会经历阅读障碍或语言表达上的困难。若携带超过两条 X 染色体,症状通常会更加严重。克氏综合征的发生是随机的,并且随着孕妇年龄

*通讯作者: 王晓军

的增长, 生下患有此病的婴儿的可能性也会增加。这种情况并不具有遗传性, 即患者无法将此病遗传给后代。这种疾病的根本原因在于男性体内除了 Y 染色体外, 还额外存在一条或多条 X 染色体, 使得总染色体数达到 47 条甚至更多, 超出常人的 46 条。

因此, 建议男性及时就医, 可以通过染色体检查明确诊断。对于无症状的患者, 通常不需要进行特殊治疗, 定期随访即可。对于出现精子质量下降的情况, 则可以通过辅助生殖技术进行治疗。

1.2 精索静脉曲张

精索静脉曲张通常是指精索内静脉回流受阻的情况, 可能与静脉瓣膜功能不全、静脉血回流障碍等因素有关^[6]。这种状况可导致阴囊内温度升高, 影响精子生成和功能, 进而引发不育症。临床上一般会引引起阴囊肿胀、疼痛等不适症状, 部分男性患者可能会出现不育的情况。建议患者可以在医生指导下使用地奥司明、阿司匹林等药物进行治疗^[7]。必要时, 患者可以通过手术的方式进行治疗。

1.3 睾丸炎

睾丸炎主要是由于细菌感染、病毒感染等因素引起的睾丸炎症反应。临床上一般会引引起睾丸疼痛、肿大、发热等症状。这种病症不仅会导致局部不适, 还可能对精子质量造成长期影响, 增加不育的风险。细菌性睾丸炎常见的病原体包括大肠杆菌和葡萄球菌, 而病毒性睾丸炎如腮腺炎病毒则通常见于青少年及成年男性。性传播感染, 如淋病和衣原体, 也是常见的致病因素。治疗方法包括使用针对性的抗生素, 如头孢唑辛酯和盐酸左氧氟沙星, 以及支持性措施, 如卧床休息和局部冷敷以减轻疼痛和肿胀。此外, 采用非处方的抗炎药物也可以有效管理疼痛和炎症^[8]。建议患者可以在医生指导下使用头孢唑辛酯、盐酸左氧氟沙星等药物进行抗感染治疗。

1.4 弱精症

弱精子症是指男性因精子运动能力不足而导致的不育症。根据连续三次精液常规检查, 若精子前向运动率均小于 32%, 即可诊断为弱精子症。弱精子症在所有男性不育致病因素中占比高达 50%。精子活动主要依赖于鞭毛的摆动, 而鞭毛外围的致密纤维和纤维鞘在鞭毛摆动过程中发挥着主要作用。若这些致密纤维和纤维鞘异常, 就会导致精子运动能力下降。弱精子症的病因较为复杂, 早期的研究结果认为其包括微生物感染、精液凝固及液化异常、免疫性不育、精子本身结构异常、相关基因组学有关系; 其中在基因组学中

SEPT4 基因位于人类染色体 17q23, 属于 Sedlin 家族成员之一, SEPT4 蛋白具有三磷酸鸟苷 (GTP) 酶活性, 是一种高度保守的蛋白, 多是表现在神经细胞和男性生殖细胞中, 但是弱精症疾病则是精子中 SEPT4 表达量显著低于具有正常生育力的男性^[9]; 在海胆精子鞭毛中首次发现了一种名为 TEKT4 的蛋白质, 人类睾丸、精子鞭毛中包含 5 种 Tektins 家族成员, 主要参与构成精子鞭毛的轴丝微管, 在弱精症患者精子中, 两者的表达水平明显下降。

TEKT4 作为精子鞭毛外周致密纤维 (ODFs) 的主要组成成分之一, 其表达下降可能是弱精症的病因之一; TCTE3, 全称为 T 复合体相关睾丸表达 3, 首次在小鼠精子鞭毛中段轴丝外侧双联微管中被发现, 是精子鞭毛和纤毛中段轴丝动力蛋白轻链家族的成员之一, 弱精症患者精子中 TCTE3mRNA 和蛋白表达显著下降, 可能会引起精子鞭毛轴丝双联微管内侧轻链缺失, 从而导致男性不育症。

2 精液中白细胞检测在男性不育症诊断中的应用

2.1 白细胞检测与不育症病因分析的关联

男性不育症是一种常见而严重的生殖健康问题, 其病因复杂多样。准确地确定不育症的病因对于制定合理的治疗方案至关重要。近年来, 研究人员发现精液中白细胞的异常增加与不育症存在一定的关联, 因此白细胞检测成为不育症病因分析的重要指标之一^[9-10]。白细胞是免疫系统中的重要成分, 其正常数量在精液中很低。

研究表明, 精液中白细胞的异常增加可能与多种不育症病因相关。首先, 精液中的白细胞增加可能与精子的功能和质量下降有关^[11]。白细胞通过产生大量的活性氧种 (ROS) 和氧自由基, 可能对精子的 DNA 完整性造成损害。这种氧化压力不仅影响精子的活力和运动能力, 还可能导致 DNA 断裂, 降低精子的受精能力和后代健康。其次, 精液中的白细胞增多可能反映了自身免疫性疾病的存在, 其中抗精子抗体的产生可能会对精子的功能产生直接的负面影响。精液中白细胞的增加也可能与生殖道感染有关。生殖道感染是导致不育症的常见原因之一, 而白细胞的增加可以是感染的表现之一。通过检测精液中白细胞的数目, 可以提供有关不育症病因的重要线索。当精液中白细胞异常增加时, 医生可以进一步进行感染性病原体的检测, 以确定是否存在生殖道感染^[12-13]。持续的生殖道炎症可能导致慢性盆腔病, 不仅影响精子的生产和功能, 还可能通过结构改变如精索静脉曲张加剧症状。利用高敏感

性的分子生物学技术, 如聚合酶链反应 (PCR), 检测精液样本中特定的病原体 DNA, 能够为这类隐性感染提供准确的诊断依据。此外, 还可以通过识别和量化精液中特定的炎症相关蛋白质和细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 6 (IL-6) 等, 可以为炎症的活性和病因提供更深层的见解。

2.2 白细胞检测在不育症治疗策略选择中的指导作用

不育症是一个复杂的问题, 其病因多样, 包括生殖道感染、炎症、免疫异常等因素^[4]。精液中白细胞的检测可以提供关于炎症和免疫反应的信息, 从而帮助医生制定个体化的治疗方案。高白细胞数量提示存在炎症反应, 可能源于细菌、病毒或真菌感染。通过检测感染病原体的敏感性和抗生素的选择, 可以针对性地消除感染源, 从而减轻炎症反应, 提高生育能力^[15]。

3 结论

简而言之, 精液中白细胞的检测在男性不育症的诊断和病因评估中具有重要的价值, 有望为不育患者提供更准确的诊断和个体化治疗方案, 从而改善生育能力和生活质量。随着医学技术的进步和生物标志物研究的深入, 未来精液中的白细胞检测有望结合更多的生物化学和分子生物学技术, 提供更为深入的生物机制解释和更精准的治疗目标, 进一步推动男性不育症治疗策略的革新与发展。

参考文献

[1] 倪语星, 尚红. 临床微生物学与检验[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 258.

[2] 张振成, 韩慕天, 吴文君. 男性不育症患者解脲脲原体与抗精子抗体类型的关联分析[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(2): 147-151.

[3] 余欣, 冯渝, 陈馨怡, 等. 致男性不育非遗传性因素研究进展[J]. 中国保健营养, 2021, 31(25): 46.

[4] 李双儿, 朱梦丽, 李金泽, 等. 非梗阻性无精子症治疗新进展[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(6): 109-115.

[5] 张正果. 遗传性病因致男性不育的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2010, 24(10): 69-72.

[6] 杨家辉, 康根水, 冯长青. 男性不育症内科治疗地位的思考[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(5): 66-68.

[7] 李永伟, 王春霞. 浅谈精液检查的标准化[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(1): 20-22.

[8] 李澄棣, 翁志梁. 男性不育症患者辅助生育技术中的遗传学问题[J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19(10): 635-637.

[9] 顾志芬, 金之瑾. 男性不育症患者细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(5): 51, 34.

[10] 杨文涛, 方茂霖, 刘金冬, 等. 生殖道感染所致男性不育症的研究概况[J]. 广西中医药大学学报, 2013, 16(4): 66-68.

[11] 焦瑞宝, 唐吉斌, 姚余有. 弱精症相关基因、蛋白及酶学研究进展. 实验与检验医学, 2016, 34(4): 473-476.

[12] Saleh Jaweesh M, Hammadeh M E, Dahadhah F W, et al. Association between the single nucleotide variants of the mitochondrial cytochrome B gene (MT-CYB) and the male infertility[J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(5): 3609-3616.

[13] Zhang Q, ** H, Long S, et al. P-027 Absence of perinuclear theca ACTRT1 protein induces sperm head deformation and primary male infertility in humans[J]. Human Reproduction, 2023, 38(Supplement_1): dead093. 394.

[14] Joshi M, Andrabi S W, Singh V, et al. Coding and regulatory transcriptome comparisons between fertile and infertile spermatozoa identify RNA signatures of male infertility[J]. Andrologia, 2022, 54(7): e14437.

[15] Okashah S, Abunada T, Zayed H. Genetic epidemiology of male infertility (MI) in Arabs: a systematic review[J]. Reproduction, Fertility and Development, 2022.

[16] Ohlsen C S, Whitcomb D C. Hereditary Pancreatitis and Complex Genetic Causes[J]. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 2023: 375-382.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS