

· 短篇论著 ·

假双着丝粒染色体伴男性不育一例*

邓天勤^{1,*} 谢雨莉² 陈海燕¹ 付志红¹ 李雪梅¹

1.南方医科大学深圳妇幼保健院生殖医学中心 (广东 深圳 518028)

2.南方医科大学深圳妇幼保健院新生儿疾病筛查中心 (广东 深圳 518028)

【摘要】目的 探讨植入前遗传学检测在假双着丝粒染色体伴男性不育中的应用价值。方法 针对1例假双着丝粒染色体伴男性不育患者，应用胚胎植入前染色体结构变异遗传学检测，鉴定染色体的断裂位点及附近单体型，区分染色体完全正常与携带者胚胎。选取可用囊胚进行移植，于孕18周抽取羊水样本，确认胎儿染色体是否正常。结果 胚胎植入前染色体结构变异遗传学检测提示，1枚胚胎染色体正常，1枚异常，妊娠中期羊水染色体检测证实胎儿染色体核型正常。结论 对于染色体结构或数目异常导致的男性不育，植入前遗传学检测是解决其生育问题的方法之一。

【关键词】假双着丝粒染色体；不育，男性；植入前遗传学检测

【中图分类号】R256.56

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市医学重点学科建设经费资助(NO.SZXK031)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.003

A Case of Pseudobivalent Chromosome with Male Infertility*

DENG Tian-qin^{1,*}, XIE Yu-li², CHEN Hai-yan¹, FU Zhi-hong¹, LI Xue-mei¹.

1.Reproductive Medical Center, Affiliated Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518028, Guangdong Province, China

2.Neonatal Screening Center, Affiliated Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518028, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the application value of preimplantation genetic testing in pseudobivalent chromosome with male infertility. **Methods** A patient with pseudobivalent chromosomes with male infertility was analyzed by preimplantation genetic testing for structural rearrangements to identify chromosomal breakpoints and nearby haplotypes, and to distinguish chromosomally normal and carrier embryos. The available blastocyst was selected for transplantation, and amniotic fluid was taken at 18 weeks of gestation to confirm whether the fetal chromosomes were normal. **Results** preimplantation genetic testing for structural rearrangements indicated that one embryo has normal chromosomes and the other has abnormal chromosomes. Chromosomal detection of amniotic fluid in the second trimester confirmed that the fetal karyotype was normal. **Conclusion** For male infertility caused by abnormal structure or number, preimplantation genetic testing is one of the methods to solve the problem of fertility.

Keywords: Pseudobivalent Chromosome; Infertility; Male; Preimplantation Genetic Testing

1 临床资料

患者：唐某，33岁，因“婚后未避孕未育3年”就诊，智力正常，身高171cm，体重70kg，无乳房发育。专科体查：阴毛呈倒三角形分布，尿道外口无异常，阴茎疲软状态下长约7cm，双侧睾丸体积大小约14mL，质地韧，双侧输精管及附睾未见异常，未见精索静脉曲张。辅助检查：计算机辅助精液分析：精液体积 1.8mL，pH7.2，精子浓度 $31.7 \times 10^6/\text{mL}$ ，前向运动精子百分率 11.83%，总活力16.41%，精子正常形态率 0.95%，精子DNA碎片率 21%。性激素：促卵泡刺激素 13.44IU/L，促黄体生成素 5.67IU/L，泌乳素 10.73μg/L，雌二醇 14pg/mL，睾酮 3.66μg/L。外周血染色体核型分析(G显带)：45, XY, psu dic(14; 22)(p11.2; p11.2)，(见图1)；Y染色体微缺失：未见缺失。临床诊断：男性不育症，弱畸精子症，染色体异常。因染色体异常行遗传学咨询：建议行胚胎植入前染色体结构变异遗传学检测(preimplantation genetic testing for structural rearrangements, PGT-SR)。于2020年11月16日在本院行PGT-SR助孕，一共获得了2枚胚胎，进行PGT-SR检测后，结果显示其中有1枚可移植胚胎(表1)。于2020年12月29日移植1枚染色体核型正常的囊胚，成功妊娠。2021年4月19日行羊水穿刺，羊水染色体核型和微阵列未见异常(图2)，目前随访中。

表1 胚胎植入前遗传学检测结果

胚胎编号	形态评分	CNV检测
WJY01	3BB	46,XN
WJY02	6BB	46,XX,-Xp(×1,mos,~40%),-Xq(×1,mos,~50%),

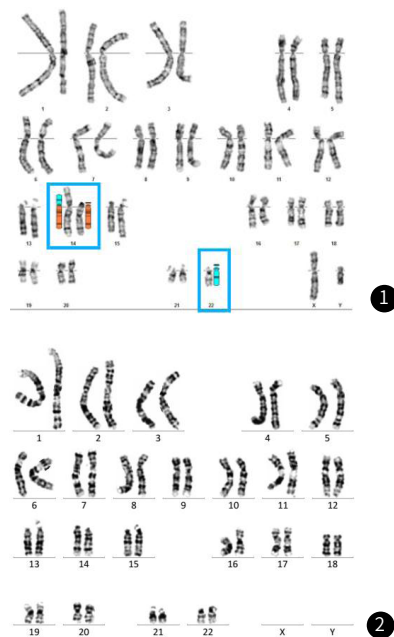


图1 外周血染色体核型：45, XY, psu dic(14; 22)(p11.2; p11.2)，男性核型，psu dic(14; 22)(p11.2; p11.2)表示为假双着丝粒染色体，断裂与重接发生在14p11.2与22p11.2处(蓝框)。图2 羊水染色体核型(G显带320~450条带)：46, XN，未见染色体明显异常。

(下转第 19 页)

【第一作者】邓天勤，男，副主任医师，主要研究方向：男性不育。E-mail: tianqin02@163.com

【通讯作者】邓天勤

3 讨论

当前临床对HIV相关神经认知紊乱的发病机制还未全部了解,但普遍认为同HIV感染后淋巴细胞以及巨噬细胞浸润脑组织形成的炎症、氧化应激、星形细胞增多症以及突触末端神经损伤等相关。由于炎症使得神经元出现慢性损伤以及功能异常,神经胶质细胞大量增殖、活化,尤其是额叶深部白质影响最为突出。HIV相关神经认知紊乱作为HIV病患神经系统重要的并发症,会对病患执行能力、记忆力以及注意力等产生不利影响,进而影响病患身心健康,导致其生活质量水平下降。因此,及时诊断疾病并开展有效措施治疗对改善疾病预后具有积极意义。

目前临床对HIV相关神经认知紊乱多采用神经心理测试以及临床评估等方式,但是由于神经心理测试存在较多不足,在敏感性以及特异性方面较差,并且极易受到社会经济低位以及学习效应等因素影响。另外,在病患出现神经精神症状前,开展神经心理测试可能无法对疾病进行有效诊断。故而,探寻有效且无创的诊断方式是临床研究的关键。在钟正等^[7]人的研究中,其对HIV相关神经认知紊乱病患开展磁共振波谱检查,结果发现右侧额叶白质N-乙酰天门冬氨酸下降在诊断疾病方面可发挥重要作用。因此其认为对病患开展磁共振波谱检测,能够有效诊断疾病。本次研究中,在左侧豆状核方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸水平低于常规组;在右侧豆状核方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及胆碱水平均低于常规组($P<0.05$)。在左侧额叶白质方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均低于常规组;在右侧额叶白质方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均低于常规组($P<0.05$)。分析结果可知,HIV是逆转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组,当其感染机体后,会对CD4T淋巴细胞造成侵犯,使得机体细胞免疫功能受到损伤,进而增加机体肿瘤易感性以及机会感染的出现率。感染HIV的单核细胞会通过血脑屏障进入中枢神经系统,对大脑、脊髓以及周围神经造成损伤。病毒一般不直接对神经组织产生损伤,可通过持续性胞内感染以及免疫介导间接损伤、受染的单核-巨噬细胞释放细胞因子、胞内钙超载、兴奋性氨基酸、脂质炎性介质、自由基以及组织炎症损害^[8]。脑部磁共振检查是对HIV感染病患脑功能障碍进行检测的常用方式,但是开展常规磁共振检查,无法有效诊断早期颅内感染情况。实施磁共振波谱检查能够无损伤性半定量检测活体代谢物水平,提示脑部病理生理信息^[9]。常用检测

指标有N-乙酰天门冬氨酸、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸、胆碱,其中N-乙酰天门冬氨酸属于神经元标记物,当其水平下降时则表明神经元破坏以及功能下降;肌酸能够提示细胞能量状态和代谢情况,由于其在机体内总量维持相对稳定状态,故而常被作为基准物质,用于判断其他代谢产物的改变情况;胆碱能够提示细胞增殖以及炎症反应情况,当其水平上升时,表明细胞合成、密度增加以及炎症反应^[10-12]。尽管本次研究取得一定成绩,但是仍存在不足之处,例如对于代谢产物的研究较少,尤其是无法检测肌醇以及谷氨酸类化合物,无法全面提示各项感兴趣区的代谢改变情况,另外磁共振波谱扫描极易受到体外外信号影响,出现数据误差情况。因此在今后还需采集更多样本,规范操作步骤,深入分析磁共振波谱检查在HIV相关性神经损伤方面的应用价值。

综上所述,将短回波时间质子磁共振波谱应用在严重HIV相关弥漫性白质异常区检测中,能够及时发现病患脑组织代谢障碍情况,进而协助临床对疾病进行诊断,发挥一定干预作用。

参考文献

- [1] 黎彦君, 熊燕, 黄金萍, 等. 高效抗逆转录病毒治疗后脂肪分布异常HIV/AIDS患者的HIV相关神经认知功能障碍发生情况及其影响因素[J]. 广西医学, 2020, 42(9): 1080-1084.
- [2] 单晓宇, 曹馨月, 邓文慧, 等. HAD及非HAD患者中枢神经系统来源的HIV-1Nef蛋白对U87细胞自噬的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(1): 7-11.
- [3] 付思受, 张文琼, 焦相博, 等. 以中枢神经系统症状为首发的HIV感染病例临床特点分析[J]. 职业与健康, 2020, 36(11): 1530-1533.
- [4] 罗注, 师金川, 颜廷波, 等. 组织蛋白酶S对HIV相关神经认知功能障碍的调控作用及其机制研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(9): 103-108.
- [5] 孙娜, 范颂, 郭亚欣, 等. 抗病毒治疗对HIV相关神经认知障碍病人脑组织基因表达谱的改变及生物信息学分析[J]. 中国艾滋病病, 2019, 25(1): 9-13.
- [6] 高树波, 吴光耀, 王翔. HIV相关神经认知疾病3. 0T1H-MRS大脑代谢物与其神经认知功能损伤的相关性[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(10): 1619-1623.
- [7] 钟正, 李亚军. 早期HIV相关神经认知紊乱的磁共振波谱研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(9): 641-645.
- [8] 孔超男, 李军. 热射病影像研究进展[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(6): 103-105.
- [9] 郑文慧, 秦泽明, 李昕, 等. HIV相关脑病患者中枢神经系统来源的HIV-1 Tat蛋白对HUVECs活性的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(6): 561-565.
- [10] 彭程, 王立非, 梁芳芳, 曹义. 比较HIV阳性和HIV阴性患者粟粒型结核CT征象[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(4): 14-16+24.
- [11] 丁茜琳, 邓文娟, 符丹卉, 等. 艾滋病病毒相关神经认知障碍的1H-MRS诊断初探[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(5): 689-693.
- [12] 高昱迅, 李宏军. 基于MRI的HIV相关神经认知功能障碍综合征研究现状与进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(1): 65-69.

(收稿日期: 2022-02-02)

(上接第8页)

2 讨 论

染色体是人类遗传物质的主要载体,染色体数目或结构异常是导致不孕不育的重要病因之一,15%的男性不育是由遗传因素导致^[1]。双着丝粒染色体是由两条非同源或同源染色体发生一次末端缺失后,两段具有着丝粒的片段重接形成^[2]。判断双着丝粒的活性,可初步从G显带结果判断,从遗传学来看,2个着丝粒中只有一个是具有活性的,才能保证细胞分裂的稳定性^[3],假双着丝粒染色体(pseudodicentric chromosome, psu dic)中有呈现缢痕形态正常的着丝粒,而另一着丝粒是失活的,不呈现缢痕,仅表现为染色质^[4]。假双着丝粒染色体形成机制至今未阐明,推论其发生的机制为它们在亲代遗传的过程中,相应的染色体物质不分离导致染色体在交换联会时出现双着丝粒染色体^[5]。假双着丝粒染色体一般多见于性染色体或者D组和G组染色体,假双着丝粒染色体携带者形成正常配子的概率与罗伯逊易位患者相似,有1/6概率产生正常配子,1/6概率产生假双着丝粒配子,其余的均为不平衡配子^[2]。

Marion Beaumont等^[6]报道一例通过FISH和微阵列证实9号与21号染色体形成假双着丝粒染色体导致精子发生障碍引起少精子症的男性不育患者。本例患者是22号染色体与14号形成假双着丝粒染色体, Y染色体微缺失未见异常, 该患者精子质量异常

是否与假双着丝粒染色体有关,需要进一步研究。本例患者通过PGT-SR技术,筛选出染色体核型和结构正常的胚胎,孕中期羊水穿刺检测染色体核型和微阵列未见异常。对于染色体结构或数目异常导致的男性不育,PGT-SR是解决其生育问题的方法之一^[7]。

参考文献

- [1] Gunes S, Esteves S C. Role of genetics and epigenetics in male infertility[J]. Andrologia, 2021; 53(1): e13586.
- [2] 韦小妮, 严提珍, 罗颖花, 等. 非罗伯逊易位型的双着丝粒染色体的表型与分子、细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 41-42, 4, 封4.
- [3] 徐玉婵, 韦德宁, 罗颖花, 等. C显带和N显带技术在标记染色体和双着丝粒染色体辅助诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 793-796.
- [4] 薛会丽, 李英, 安刚, 等. 假双着丝粒染色体九例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(1): 150-152.
- [5] 郑来萍, 张忆聪, 陈汉彪, 等. 胎儿新发假双着丝粒染色体伴发育异常1例[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(4): 105-106.
- [6] Beaumont M, Tucker E J, Mary L, et al. Pseudodicentric chromosome originating from autosomes 9 and 21 in a male patient with oligozoospermia[J]. cytogenet genome res, 2019; 159(4): 201-207.
- [7] 史达源, 徐家伟, 孙莹璞. 植入前遗传学检测技术在单基因病和染色体平衡易位中的应用进展[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(12): 1515-1520.

(收稿日期: 2021-09-21)