

不孕症患者病因调查分析

白 婷, 肖红梅, 卢光琇*

(中南大学 湘雅医学院 生殖与干细胞工程研究所, 中国湖南 长沙 410078)

摘 要: 为探讨及分析不孕不育病因情况, 收集 3 777 对门诊初诊患者的年龄、月经史、孕产史及与不孕不育相关的检查结果等资料进行统计分析, 结果表明, 导致女性不孕的主要病因为输卵管及盆腔疾病, 其次为排卵异常, 包括多囊卵巢综合征, 卵巢早衰等. 导致男性不育的主要因素是精液的数量及质量异常, 无精子症患者在男性不育患者中占主要比重, 其次为少弱畸精子症及严重少弱畸精子症. 在无精子症患者中, 生精功能障碍为其主要致病因素, 先天性输精管缺如也是导致无精子症的重要影响因素. 精液异常患者中遗传缺陷是男性不育重要的致病因素之一.

关键词: 不孕不育; 病因; 遗传缺陷

中图分类号: R711.6

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2008)03-0267-05

Investigation on Etiological Factors of Infertile Couples

BAI Ting, XIAO Hong-mei, LU Guang-xiu*

(Reproductive and Stem Cell Engineering Institute, Xiangya Medical School of Central South University, Changsha 410078, Hunan, China)

Abstract: In order to explore the common causes correlated with infertility, data of 3 777 couples who diagnosed in outpatient department were collected, including age, menstrual cycle, childbearing history and examinations about infertility and sterility. The statistics showed that tubal and pelvic diseases were the major etiological factors in female. Disorder of ovulation elicited by various reasons was the second cause, which included polycystic ovary syndrome (PCOS)、premature ovarian failure (POF) and so on. Abnormalities of quality and quantity of spermatozoon were the major cause inducing male infertility. Azoospermia occupied a large proportion in infertility male. Then went was oligo-asthenospermic and severe oligo-asthenospermic patients. In azoospermic patients, spermatogenesis failure is the chief etiological factor. Congenital absence of the vas deferentia also took an important place. Anomaly of chromosome and gene could cause male infertility and sterility.

Key words: infertility; etiological factor; genetic deficiency

(Life Science Research, 2008, 12 3) : 267 -271)

不孕不育是目前影响家庭稳定和社会和谐的主要原因之一, 这是一个世界性的医学和社会问题, 亦是危害人类生殖健康的重要疾病之一. 近年来, 根据世界卫生组织的统计, 不育夫妇占

已婚育龄夫妇的 7% ~15%^[1]. 导致不孕不育的原因很多, 如年龄、生活习惯、生殖器官炎症、内分泌疾病、生殖器官发育异常等. 本文收集了 3 777 对不孕不育夫妇的相关资料, 对不孕因素进

收稿日期: 2008-02-26; 修回日期: 2008-04-17

作者简介: 白婷 (1980), 女, 湖南衡阳人, 硕士研究生, 主要从事辅助生殖研究, E-mail: cristin_7980@hotmail.com; 肖红梅 (1964), 女, 湖南娄底人, 中南大学教授, 主要从事辅助生殖研究; * 通讯作者: 卢光琇 (1939-), 女, 湖北天门人, 中南大学教授, 博士生导师, 主要从事辅助生殖及干细胞研究.

行病因分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2005 年 11 月~2006 年 4 月在中信湘雅生殖与遗传专科医院门诊初诊的不孕不育患者共 3 777 对。不孕年限为 1~24 年, 平均 4.92 ± 3.44 年。其中原发不孕者 2 161 例, 占 57.21%, 继发不孕者 1 616 例, 占 42.79%。

1.2 研究方法

记录每份病例与不孕不育相关的临床资料, 收集夫妻双方年龄、性生活史、孕产史、不孕年限, 月经史、手术史及基本体格检查、专科体格检查, 记录患者不孕相关检查资料, 女方检查包括: 子宫输卵管通水/造影、妇科超声检查、生殖内分泌检查、血液免疫检测、宫腔镜检查、阴道镜检查、腹腔镜检查等, 男方检查包括: 精液常规分析、精子特殊染色、精子顶体酶活力测定、附睾穿刺、睾丸活检、染色体及 AZF 基因检测等。

1.3 诊断标准

1.3.1 不孕症定义

世界卫生组织 WHO 将不孕症定义为结婚后至少一年、同居、未采取任何避孕措施而不能生育。美国不孕学会的标准是一年不避孕性生活史而未受孕。我国对不孕症的定义是婚后两年未避孕未孕。本文对于不孕症时间的规定, 是根据不同情况具体分析具体判断。

1.3.2 不孕症分类

1) 根据不孕病史分为: 原发不孕, 继发不

孕。原发不孕是指一对夫妇暴露于妊娠可能(希望妊娠、未避孕)一年或一年以上而未妊娠; 继发不孕是指有过妊娠, 暴露于妊娠可能一年或一年以上未能再妊娠(哺乳期的闭经除外)^[2]。

2) 根据不孕主要原因分为: 女性因素不孕、男性因素不育、双方因素不孕及不明原因不孕。

1.3.3 其他

精液常规分析结果参照 WHO 标准; 多囊卵巢综合征诊断参照 2003 年美国生殖医学学会(ASRM)鹿特丹工作组修正的诊断标准; 子宫内膜异位症诊断参照 2006 年 6 月子宫内膜异位症协作组北京会议修正的诊断标准。

2 结果

1) 3 777 对患者中, 原发不孕患者 2 161 对, 占 57.21%, 继发不孕 1 616 对, 占 42.79%。在所有不孕患者中, 以女方因素致不孕的患者占主要构成, 约 49.62%。在原发不孕患者中, 1 180 对不孕原因以男方因素为主, 占 54.60%。而继发不孕患者中, 1 173 对不孕原因以女方因素为主, 占 72.59%。双方因素致不孕的占不孕患者的 9.87%, 另外有 3.28% 的患者不孕原因尚不明确。见表 1。

2) 女性不孕致病原因众多, 其中以输卵管、盆腔炎症, 排卵异常, 子宫内膜异位症等为主, 除此之外, 子宫发育异常、宫内膜病变、免疫因素, 甲状腺疾病亦可导致不孕, 女方因素不孕的病因分类及构成见表 2。

表 1 不孕/不育原因分类及构成

Table 1 Classification and constitution of infertility pathogeny

Classification	Primary infertility	Secondary infertility	Cases	Percentage/%
Female factors simplex	701	1 173	1 874	49.62
Male factors simplex	1 180	226	1 406	37.23
Ambilateral factors	201	172	373	9.88
Ambiguous factors	79	45	124	3.28
Total	2 161	1 616	3 777	100

表 2 女性因素不孕病因分类及构成

Table 2 Classification and constitution of etiological factor of female infertility

Female factors	Cases		Total	
	Primary infertility	Secondary infertility	Sum	Percentage/%
Tubal and cavitas pelvis diseases	771	1 194	1 965	59.37
Disorder of ovulation	376	253	629	19.00
Endometriosis/Adenomyosis	172	130	302	9.12
Others and ambiguous factors	261	153	414	12.51
Total	1 580	1 730	3 310	100

3) 男性不育原因以无精子症为主, 其中多为原发不孕, 此外, 精液质量下降, 性功能障碍

也是导致男性不育的重要因素. 男性不育的病因分类及构成见表 3.

表 3 男性不育病因分类及构成
Table 3 Classification and constitution of male infertility pathogeny

Male factors	Cases		Total	
	Primary sterility	Secondary sterility	Sum	Percentage/%
Azoospermia	901	140	1 041	57.39
Oligo-asthenospermia and severe olig-azoospermia	430	241	671	37.05
Sexual dysfunction	45	19	64	3.53
Necrospermia	15	5	20	1.10
Others and ambiguous factors	16	2	18	0.99
Total	1 407	407	1 814	100

4) 在男性不育患者中, 无精子症患者有 1 041 位, 其中 423 名男性存在睾丸发育不良, 生精功能障碍, 占 40.63%. 108 名男性诊断梗阻性无精子症, 占无精子症患者的 10.37%. 其中 73 名发现先天性输精管缺如, 占梗阻性无精子症患者的 67.59%.

5) 97 位无精子症或严重少弱畸精子症患者进行了染色体检查, 其中 44 位发现异常, 占 45.36%. 其中 13 位的染色体核型为 46, XXY. 56 位无精子症或严重少弱畸精子症患者进行了 AZF 基因检查, 其中 7 位发现基因缺失, 占 12.5%.

3 讨论

3.1 女性不孕原因分析

女性因素致不孕在不孕不育患者中所占比例明显高于其他因素, 达到 50%. 女性不孕因素主要有排卵异常、盆腔异常、子宫内膜异位症等. 在国外学者的研究中, 女性不孕因素以排卵异常为主, 包括闭经、排卵稀发及高泌乳素血症, 其次为盆腔因素, 如输卵管阻塞, 其他致输卵管缺如疾病等^[3]. 而本文统计的盆腔因素则明显高于排卵异常, 与国内多数学者研究报道相一致. 这与社会发展、民族习俗、文化卫生等因素有关.

盆腔因素是目前我国女性不孕的主要病因. 生殖道感染致慢性盆腔炎症是一个重要因素. 未经治疗或未彻底治疗的盆腔炎症, 或外阴阴道和 (或) 子宫内膜感染上行, 均可使输卵管残留瘢痕, 或完全阻塞, 或损伤功能所需的粘膜纤毛, 而盆腔炎症的反复发作, 使输卵管不孕及异位妊娠的风险成倍增加. 在诸多病原体中, 以解脲支原体、沙眼衣原体、念珠菌感染为主, 国外文献报道, 其感染率分别达到 24.35%、10.7%、12.9%^[4].

而支原体、衣原体感染除引起输卵管管腔炎症外, 亦易引起宫腔内感染, 导致流产、死胎或胎儿畸形等情况发生.

在本文统计中, 排卵异常占女性不孕因素的第二位. 多囊卵巢、卵巢早衰、高泌乳素血症、黄体功能不足等均可导致排卵异常. 其中以多囊卵巢占多数, 多囊卵巢综合征是一组以稀发排卵或无排卵、高雄激素血症、卵巢多囊性改变为主要诊断依据的临床症候群. 可以表现为闭经、月经稀发、多毛、痤疮、肥胖等, 患者多有异常的内分泌状态, FSH 减少、LH 升高、FSH/LH 倒置, 导致卵泡成熟障碍, 无排卵, 引起生殖能力下降. 肥胖也是多囊卵巢综合征患者不孕的重要影响因素之一, 近期研究表明, 超重和久坐的生活方式是排卵性不孕的高危因素, 大运动量的活动, 控制体重可有效改善排卵障碍性不孕^[5]. 卵巢早衰是一种妇科内分泌疾病, 是指 40 岁前出现原发/继发闭经、雌激素缺乏、促性腺激素水平升高, 可伴有不孕^[6]. 有研究发现, 卵巢早衰患者染色体异常率较高, 其发生率可达 20%^[7].

3.2 男性不育病因分析

男性因素致不孕在不孕不育患者中的比重达到了 37%. 男性不育原因主要为引起精液数量和质量变化的因素, 其中无精子症占大多数, 达 57.39%, 其次是少弱畸精子症/严重少弱畸精子症. 两者占男性不育原因的近 95%. 此外, 感染、性功能障碍、死精子症、内分泌因素及免疫因素等均可导致男性不育.

在无精子症患者中, 包括生精障碍和输精障碍, 明确诊断生精功能障碍患者占 40.63%, 成为影响男性生育功能的首要因素. 引起生精障碍的原因众多, 原发于性腺本身的多种疾病, 或继

发于垂体前叶、下丘脑病变所致的促性腺激素分泌异常的疾病,均可致性腺功能低下,使睾丸的间质细胞和曲细精管发育不成熟,发生无精子症。睾丸损伤、手术或腮腺炎,暴露于过热的环境,射线及毒素等均可能导致男性发生无精子症。输精障碍则多见于输精管缺如或继发性输精管道阻塞的患者,如果输精管先天性缺如,精液中将不含有精囊所产生的果糖,睾丸活检可以区分是流出管道的阻塞或是原发性损害^[8]。

各种遗传缺陷也是导致男性精液异常的重要原因。本文统计染色体异常患者 44 位,精液异常患者 36 位,包括无精子症 27 位,少弱畸精子症及严重少弱畸精子症 9 位,染色体异常的检出率为 45.36%,有文献报告染色体异常的发病率高达 64%^[9]。在精液异常的男性中,染色体异常的总发病率比 Y 染色体微小缺失的发病率高得多^[10,11]。在本文的结果中,染色体异常的发生率亦明显高于基因异常的发生率。本研究染色体数目异常最常见的核型为 46,XXY,属于常见的睾丸分化异常疾病,其发病机制是生殖细胞在减数分裂时出现 X 染色体不分离所致。该核型在男婴中的发生率约为 1/600。患者性腺功能减退并表现出典型的三联征:小而硬的睾丸,女性型乳房和尿促性腺激素水平升高。在某些患者中,还可出现智力障碍和多种精神障碍。另有文献报道,罗伯逊易位在无精子症、少精子症患者中的发生率高于正常人群,可能与其干扰精母细胞粗线期 X 正常失活,导致生精障碍有关^[12]。无精子症或严重少精子症而输精管道正常者均有一组特定的染色体组核型。最常见于 Kartagener 综合征,其发病率为 1/500,表现为精子无活力、支气管扩张、鼻窦炎和内脏异位^[8]。Y 染色体结构的完整性是维持男性正常生殖功能的关键,部分患者存在 Y 染色体亚微结构缺失,多见于 AZFa、AZFb、AZFc 区段。尤以 AZFc 缺失发生率高于其他区段。本文中 AZF 缺失的 7 名患者中,有 6 位存在 AZFc 缺失。有报道称,患有严重少弱精子症的病人中,7%~10% Y 染色体长臂上的 AZFb 和 AZFc 区段存在缺陷^[13],与本文结果相似。先天性输精管缺如 (congenital absence of the vas deferens, CAVD) 是梗阻性无精子症及男性不育的一个重要原因,其病因尚未完全阐明,研究表明,CAVD 的发病与囊性纤维化跨膜转运调节物 (CFTR) 基因突变和中肾管发育缺陷有关^[14,15],

CAVD 患者可合并肾发育不全和其他泌尿系统异常^[16]。因此,对于无精子症、少弱畸精子症及严重少弱畸精子症和不明原因的不育患者,进行遗传学的咨询和筛查是十分必要的。

参考文献 (References):

- [1] MONTOYA J M, BERNAL A, BORRERO C. Diagnostics in assisted human reproduction[J]. *Reprod Biomed Online*, 2002, 5(2): 198-210.
- [2] 陈子江, 石玉华. 现代不孕症的诊断治疗及研究进展[J]. 现代妇产科进展 (CHEN Zi-jiang, SHI Yu-hua. Diagnosis and therapy and research progression on current infertility[J]. *Current Advances in Obstetrics and Gynecology*), 2004, 13(1): 74-76.
- [3] COLLINS J A, van STEIRTEGHEM A. Overall prognosis with current treatment of infertility[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(4): 309-316.
- [4] RODRIGUEZ R, HERNANDEZ R, FUSTER F, et al. Genital infection and infertility[J]. *Enferm Infecc Microbid Clin*, 2001, 19(6): 261-266.
- [5] RICH-EDWARD S, SPIEGELMAN D, GARLAND M, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility[J]. *Epidemiology*, 2002, 13(2): 184-190.
- [6] KALANTARIDOU S N, DAVIS S R, NELSON L M. Premature ovarian failure[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27: 989-1006.
- [7] 石玉华, 陈子江, 张鹏, 等. 不孕患者卵巢功能早衰病因分析[J]. 现代妇产科进展 SHI Yu-hua, CHEN Zi-jiang, ZHANG Peng, et al. Etiological analysis of infertility women with premature ovarian failure[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*), 2007, 16(3): 199-201.
- [8] PANDIVAN N, JEQUIER A M. Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men[J]. *Human Reproduction*, 1996, 11(12): 2064-2068.
- [9] DADA R, GUPTA N P, KUCHERIA K. Molecular screening for Yq microdeletion in men with idiopathic oligozoospermia and azoospermia[J]. *Biosci*, 2003, 28(2): 163-168.
- [10] SPEROFF L, ROBERT H G, NATHAN G K, et al. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th Edition[M]. USA: Lippincott Williams, 1999.
- [11] VAN D K, MONTAG M, PESCHKA B, et al. Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection[J]. *Mol Hum Reprod*, 1997, 3: 699.
- [12] BACCETTI B, CAPITITANI S, COLLODEL G, et al. Infertile spermatozoa in a human carrier of Robertsonian translocation 14; 22[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(5): 1127-1130.
- [13] GIRARDI S K, MIELNIK A, SCHLEGEL P N. Submicroscopic deletion in the Y chromosome of infertile men[J]. *Human Reproduction*, 1997, 12(8): 1635-1641.
- [14] HOLSCLAW D S, PERLMUTTER A D, JOCKIN H, et al. Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis[J]. *J Urol*, 1971, 106(4): 568-574.
- [15] SHIN D, GILBERT F, GOLDSTEIN M, et al. Congenital absence of the vas deferens: incomplete penetrance of cystic fibrosis gene mutations[J]. *J Urol*, 1997, 158(5): 1794-1798.
- [16] ROBERT F, BEY-OMAR F, ROLLET J, et al. Relation

between the anatomical genital phenotype and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in the

absence of the vas deference[J]. Fertil Steril, 2002, 77(5): 889-896.

核受体的发现者应获诺贝尔奖

孟 坤, 马 特

(北京坤奥基医药科技有限公司, Shenogen Pharm Group, 中国北京 100085)

在王身立先生成功预测诺贝尔生理学 and 医学奖之后, 我们也就生命科学领域的一些重要发现预测诺贝尔生理学 and 医学奖的获得者, 并多次预测成功。在今年的诺贝尔生理学 and 医学奖中, 我们认为核受体 (nuclear receptor) 领域的研究先驱应获得此项殊荣。

核受体是存在于胞浆或核内的一些蛋白质, 与配体结合后, 在核内对特定的基因表达起调节作用。核受体不仅对许多生理、代谢过程起着重要的调节作用, 而且与多种疾病的发生、发展如乳腺癌、前列腺癌、糖尿病及肥胖病等病理过程有直接关联。这一超级家族包括 200 多个成员, 如雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、雄激素受体 (androgen receptor, AR)、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR)、甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)、维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR)、维甲酸受体 (retinoic acid receptor, RAR)、9-顺式维甲酸受体 (9-cis-retinoic acid receptor, RXR) 等。近年来, 将孤受体 (orphan receptor) 也归于核受体。

核受体领域的研究始于 Elwood Jensen。1958 年, 当时芝加哥大学的 E. Jensen 博士发现了与雌二醇结合的成分能够介导雌二醇的功能, 并于随后发现了核内两种雌激素受体与雌激素紧密结合后, 能够促进 RNA 的合成。这项研究开启了核雌激素受体研究的先河, 并引导当时人们从认为雌激素是通过酶来起作用的主流观点, 转向雌激素与受体蛋白结合后通过影响 RNA 合成而起作用的方向上来, 为随后其它核受体的研究提供了启示和借鉴, 因此也成为核受体研究史上的一个重要里程碑。

随后, P. Chambon 博士利用分子生物学的方法, 在 1985 年成功克隆了第一个核雌激素受体, 极大地推动了雌激素受体领域的研究。雌激素受体的发现也为选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 的研制带来革命性的突破。领导这一发明的临床肿瘤学家是宾州大学医学院的 V. Craig Jordan 博士, 他成功的将三苯氧胺 (他莫西芬) 应用于乳腺癌和骨质疏松的治疗和预防, 从而改变了乳腺癌内分泌治疗的历史。V. C. Jordan 博士素有“他莫西芬之父”之称, 曾获得多项国际大奖, 包括不久前美国临床肿瘤学会 (ASCO) 2008 年度最高学术奖——David A. Karnofsky 纪念奖。由于 Jensen 和 Chambon 对雌激素核受体的重要发现和 Jordan 博士领导发明的选择性雌激素受体调节剂, 每年挽救或延长超过 10 万人的生命。

在核受体研究领域还有一位科学家是索萨克研究所的 Ronald M. Evans 博士。早在 1985 年他就成功克隆了第一个核受体——糖皮质激素受体的基因。R. M. Evans 博士在其它核受体领域如维甲酸受体的研究中也做出了重要发现, 并为全反式维甲酸成功治疗早幼粒细胞白血病提供了重要理论依据。R. M. Evans 博士也因此与 E. Jensen 博士、P. Chambon 博士一起获得了 2004 年的拉斯克基础医学奖。

由于 4 位科学家在核受体领域里程碑式的发现, 并将其用于靶向药物研制, 为今天核受体和选择性靶向药物的研制奠定了基础。由于核受体在机体的生长、发育和正常生理功能的维持以及重要性疾病如癌症、代谢性疾病的发生中起着关键作用, 我们有充足的理由相信, 上述 4 位科学家将是角逐 2008 年诺贝尔生理学 and 医学奖的重要人选。2008 年又恰逢第一个雌激素核受体发现 50 年, 我们预祝他们今年荣膺诺贝尔奖的桂冠。