

# 无精或严重少弱精症与雄激素受体基因重复多态性的关系

卢少明<sup>1</sup> 陈子江<sup>1</sup> 赵力新<sup>1</sup> 李媛<sup>1</sup> 胡京美<sup>1</sup>  
李 晓<sup>1</sup> 张浩波<sup>1</sup> 李琳琳<sup>1</sup>

[摘要] 目的: 探讨无精或严重少弱精症患者与雄激素受体基因(CAG)<sub>n</sub>重复多态性的关系。方法: 应用DNA双链循环测序方法, 对32例无精或严重少弱精症患者(不育组)、15例正常生育男性(对照组), 进行外周血雄激素受体基因(CAG)<sub>n</sub>重复数的测定。结果: 不育组32例患者(CAG)<sub>n</sub>重复数为17~25, 平均 $21.08 \pm 2.1$ ; 对照组15例为11~27, 平均 $21.2 \pm 2.3$ 。两者比较差异无统计学意义。结论: 无精或严重少弱精症患者与雄激素受体基因(CAG)<sub>n</sub>重复数的没有关系。

[关键词] 无精症; 严重少弱精症; 雄激素受体基因

[中图分类号] R711.6 [文献标识码] A [文章编号] 1001-1420(2006)04-0274-02

## Study on the polymorphism of (CAG)<sub>n</sub> repeats within androgen receptor gene in severe oligozoospermia or azoospermia patients

LU Shaoming<sup>1</sup> CHEN Zijiang<sup>1</sup> ZHAO Lixin<sup>1</sup> LI Yuan<sup>1</sup>  
HU Jingmei<sup>1</sup> LI Xiao<sup>1</sup> ZHANG Haobo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>The Reproductive Center, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, 250021, China)

**Abstract Objective:** To study the relationship between polymorphism of (CAG)<sub>n</sub> repeats within androgen receptor gene with severe oligozoospermia or azoospermia patients. **Methods:** 32 severe oligozoospermia or azoospermia patients and 15 health controls were assessed (CAG)<sub>n</sub> repeats by dsDNA cycle sequencing. **Results:** The number of (CAG)<sub>n</sub> repeats of 32 patients was 17~25 with the mean of  $21.08 \pm 2.1$ ; whereas 15 health men was 11~27 with the mean of  $21.2 \pm 2.3$ . No significant difference in the the polymorphism of (CAG)<sub>n</sub> repeats in androgen receptor gene was found between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** No significant increased length of (CAG)<sub>n</sub> repeats in androgen receptor gene is found for severe oligozoospermia or azoospermia patients.

**Key words** Oligozoospermia; Azoospermia; Androgen receptor gene

大约1/4精子异常的男性临床病因不明。对于一些严重生精障碍的患者, 基因改变可能是重要的病因。虽然男性生殖细胞不能表达雄激素受体, 但雄激素可以通过支持细胞影响生殖细胞的分化。因此, 雄激素受体基因(CAG)<sub>n</sub>的改变能破坏精子生成的特异性靶基因, 影响正常睾丸功能的基本级联反应所需的良好平衡关系, 成为部分睾丸功能不全患者的病因。近年来国外研究发现, 作为遗传标记的雄激素受体多态性与男性精子生成障碍及不育有关。目前, 国内尚无此方面类似的相关报道。新近, 我们调查了本中心部分无精或严重少弱精症患者的(CAG)<sub>n</sub>序列的多态性, 与健康男性进行比较, 借以探讨该基因重复多态性与男性精子生成障碍的关系。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料来源

选取32例来本中心就诊的无精或严重少弱精

症患者(不育组), 均按照WHO标准至少进行2次以上的精液常规分析。另以15例已生育且精液正常的健康男性作为对照组。抽取受试对象外周血4 ml, 肝素/枸橼酸钠抗凝。

#### 1.2 检测方法

以DNA提取纯化试剂盒(Promega公司)提取基因组DNA。参照参考文献<sup>[1,2]</sup>, 在(CAG)<sub>n</sub>两侧合成5'引物(5'-CGCCTGTTGAACTCTTC TGAGG3)和3'引物(5'-GCTGTGAAGGTTGCTGTTTCCTG3), 热启动PCR方法扩增(CAG)<sub>n</sub>序列, 纯化和回收扩增产物, 按照测序盒说明书对(CAG)<sub>n</sub>进行双链DNA循环测序。

#### 1.3 统计学分析

采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

### 2 结果

受检对象外周血雄激素受体(CAG)<sub>n</sub>重复呈多态性, 不育组(CAG)<sub>n</sub>重复数为17~25之间, 平均 $21.08 \pm 2.1$ 。对照组为11~27之间, 平均 $21.2$

<sup>1</sup>山东省立医院生殖中心(济南, 250021)

±2.3, 两者比较无明显差异(表 1, 图 1)。

表 1 两组受检者的(CAG)n 重复数分布

分组	例数	11	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
不育组	32	0	1	1	2	4	3	4	7	7	3	0	0
对照组	15	1	0	1	1	2	4	2	0	1	1	1	1

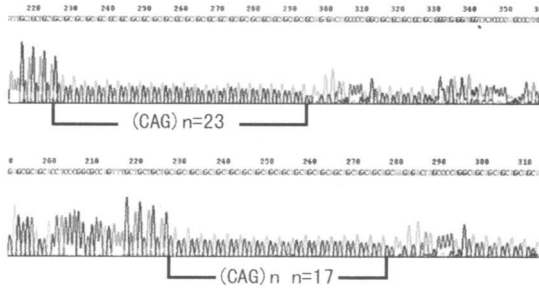


图 1 2 例受检者 (CAG)n 重复多态性的检测

### 3 讨论

雄激素为类固醇激素,对男性第二性征发育和精子生成有重要的意义。虽然雄激素能扩散至所有细胞,但发生应答的靶细胞必需要有一个组织特异性受体雄激素受体(AR),因此雄激素是通过 AR 而发挥生理效应。AR 以共价形式结合睾酮和 5 $\alpha$  脱氢睾酮,激活激素受体复合物,启动特异性 DNA 序列,调节靶基因,最后通过控制靶基因的表达改变细胞功能。因此,雄激素受体基因的突变可造成部分或完全的睾酮不敏感综合征,突变的基因受体在与雄激素结合时活性下降,导致相对性雄激素水平下降,影响生精过程,表现为严重生精功能障碍以及性分化的异常等<sup>[3-5]</sup>。

AR 受体基因位于 X 染色体 Xq11-12 区域,由 8 个外显子编码。氨基酸末端处理区由较大的外显子 1 编码,DNA 结合区由外显子 2、3 编码,类固醇结合区由外显子 4~8 编码。外显子 1 包含多形谷酰胺(CAG)n 和甘氨酸重复序列。正常 CAG 重复长度是 9~36 重复。在这个正常的多形范围内,(CAG)n 的重复长度影响雄激素受体的功能,重复较短者可提高雄激素功能,重复较长者可降低功能<sup>[1,2]</sup>。CAG 重复长度与精子生成障碍是否存在关系目前尚有争议。Mifsud 等<sup>[3]</sup>报道,不育患者的 AR(CAG)n 的重复长度比生育组长。Tut 等<sup>[4]</sup>的体内、体外实验均提示,较长(CAG)n 重复数与 AR 引起的男性雄性特征低下相关。Young 等<sup>[5]</sup>报道高达 20% 精子生成障碍和亚生育状态患者,(CAG)n 重复数增加。相反,Komori 等<sup>[6]</sup>报道少于 16 的(CAG)n 重复数与日本不育男性精子生成阻滞明显相关。Van 等<sup>[7]</sup>也报道 AR 基因(CAG)n 重复数延长与男性亚生育状态有关。本文资料

显示,32 例无精或严重少精症患者和 15 例正常男性 AR(CAG)n 重复数在 11~27 之间,均在正常范围内。其中不育组平均为 21.08,生育组 21.2,两组间无明显差别,同样提示(CAG)n 基因多态性与男性精子生成障碍没有关系。当然,此种结果还有待于更多样本数的研究证实。

造成上述结论明显矛盾的原因可能有以下几个方面:①人种的差异。目前研究资料显示 AR 基因(CAG)n 重复数的长短存在明显人种特异性,75% 的美国黑人(CAG)n 重复数少于 22,而在亚洲人这一比例不到 49%。②研究对象的选择。不育组中无精子症患者所占的比例差异,以及生育对照组可能包含一些获得生育的亚生育男性,都有可能致潜在的偏差。③样本的大小。我们参与调查的样本例数相对较少。此外,Mifsud 等<sup>[3]</sup>报道无精子症患者(CAG)n 重复长度明显增加,但在我们调查的 22 例无精子症患者中最长为 25,低于文献 26 的危险值,同样也不支持上述文献的结果。

### [参考文献]

- 1 王钢,陈光椿,王晓慧,等. 前列腺癌与雄激素受体基因(CAG)n 重复多态性的关系[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23: 351-353.
- 2 王钢,陈光椿,王晓慧,等. 中国男性雄激素受体基因(CAG)n 重复多态性的初步研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2001, 18: 456-458.
- 3 Mifsud A, Sim C K, Boettger Tong H, et al. Trinucleotide (CAG) repeat polymorphisms in the androgen receptor gene: molecular markers of risk for male infertility[J]. Fertil Steril, 2001, 75: 275-281.
- 4 Tut T G, Ghadessy F J, Trifiro M A. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans activation, impaired sperm production, and male infertility[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 3777-3782.
- 5 Yong E L, Ghadessy F, Wang Q. Androgen receptor transactivation domain and control of spermatogenesis [J]. Rev Reprod, 1998, 3: 141-144.
- 6 Komori S, Kasumi H, Kanazawa R. CAG repeat length in the androgen receptor gene of infertile Japanese males with oligozoospermia [J]. Mol Hum Reprod, 1999, 5: 14-16.
- 7 van Golde R, van Houwelingen K, Kiemene L. Is increased CAG repeat length in the androgen receptor gene a risk factor for male subfertility [J]? J Urol, 2002, 167: 621-623.

(收稿日期: 2005 12 18)