

乱,发生腹痛、饱胀、恶心呕吐、腹泻、倾倒综合征等,严重影响患者的 QOL^[10,11]。可见,手术切除范围越小,胃肠功能破坏越小,患者 QOL 越高。因而在保证根治的前提下,应尽可能保留胃组织。

2. 合并脏器切除:本研究表明,合并脏器切除患者的生活质量偏向较差的可能性是无合并脏器切除患者的 7.570 倍。说明合并脏器切除患者的生理、心理和社会功能等方面的恢复明显低于未合并脏器切除者,与相关报道相同^[12]。但是如果确有周围器官组织浸润而没有联合脏器切除,会失去最佳治疗时机而影响生存时间。因此,术中是否合并脏器切除应慎重。

3. 肿瘤本身的影响:单因素 Logistic 分析显示浸润深度、淋巴转移、脏器转移、肿瘤大体分型、病理类型、TNM 分期对胃癌患者的生活质量有一定影响,结合多因素分析显示淋巴转移患者的 QOL 偏向差的概率是无淋巴转移患者的 4.921 倍。说明肿瘤的恶性程度越高,患者在生理、心理上遭受疾病的损耗越大,日后 QOL 就越差,这也是癌症三级预防的原因所在。

4. KPS 评分:KPS 量表,即 Karnofsky(1948 年)的行为表现量表(karnofsky performance status, KPS),由医务人员根据病情变化对癌症病人的身体功能状况进行测评。该量表评分虽不包括病人的主观感受,但有较好的重复性、评定者信度和结构性效度。本研究表明,KPS 评分较差(KPS ≤ 60)的患者的 QOL 偏向差的概率是 KPS 评分较好(KPS > 60)者的 4.876 倍,且 KPS 评分与生活质量总评分具有相关性(Pearson 相关系数为 0.368, $P < 0.001$)。Simes 等和 Morita 等也提出应包含辅助性 QOL 信息,如医生评估的健康状况在内。可见 KPS 评分对患者 QOL 自评有一定参考价值,在评估患者 QOL 时可综合考虑 KPS 评分与患者的生活质量自测量表。

有研究指出,胃癌术后采用辅助化疗可提高治愈率,降低复发风险。但目前关于化疗对胃癌患者 QOL 的影响尚无定论。氟尿嘧啶类及铂类药物是目前化疗的主要药物,其中以 5-FU、奥沙利铂最为常用。故本研究采用 XELOX 及 FOLFOX-4 辅助化疗方案探讨辅助化疗对胃癌患者 QOL 的影响。本研究中两化疗方案间 QOL 无明显差异,而随着联合化疗方案实施时间的推移,胃癌患者的生活质量、情绪功能、社会功能均有所改善,疲倦症状、经济困难有所缓解,与 Conroy、Park 及 Bouché 等的研究结果基本一致。然而 Kassam 等的研究指出,胃癌患者 QOL 在辅助放化疗之时和之后后一段时间明显降低,此后再逐

渐恢复至基线水平。不排除本研究中患者 QOL 在化疗进行时曾一度下降,但随着化疗方案实施时间的推移,患者对化疗的耐受性的提高,生活及社会功能逐渐恢复,化疗后 3 个月及之后的随访时间里 QOL 表现为较基线水平有所提高。也有文献指出在化疗后 6~12 个月患者 QOL 仍在基线水平之下,这可能与化疗的剂量有关。同时,这也正说明了化疗的两面性,既有抗肿瘤作用使胃癌患者 QOL 提高,又同时伴有明显的不良反应使 QOL 下降。因而在选取化疗方案及化疗药物剂量时,如何在提高化疗抗肿瘤作用的同时,又尽量减少化疗相关的毒性不良反应,提高患者的 QOL,是每个临床医师应当反复斟酌、权衡利弊的。以客观疗效为主,主观疗效为辅,从患者的主观感受出发,将 QOL 评估和各项临床指标相结合是评价治疗疗效的有效终点之一。

参考文献

- Morita S, Kaptein A, Tsuburaya A, *et al.* Assessment and data analysis of health-related quality of life in clinical trials for gastric cancer treatments [J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(4): 254-261
- 王吉耀. 循证医学与临床实践[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 211-227
- 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J]. *实用肿瘤杂志*, 2005, 20(4): 353-355
- WHO. The development of the WHO Quality-of-Life Assessment Instrument [R]. Geneva: WHO, 1993
- Scott NW, Fayers PM, Bottomley A, *et al.* Comparing translations of the EORTC QLQ-C30 using differential item functioning analyses [J]. *Quality of Life Research*, 2006, 15(6): 1103-1115
- Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC QLQ-C30 [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(4): 125-133
- Morten P, Mogens G, Neil A, *et al.* Multidimensional computerized adaptive testing of the EORTC QLQ-C30: Basic developments and evaluations [J]. *Quality of Life Research*, 2006, 15(3): 315-329
- Zhang H, Sun Z, Xu HM, *et al.* Improved quality of life in patients with gastric cancer after esophagogastronomy reconstruction [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(25): 3183-3190
- Sun Y, Yang Y. Study for the quality of life following total gastrectomy of gastric carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(106): 669-673
- 张延亮, 牟洁, 孙栋, 等. 胃癌根治术后患者近期生活质量的研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(10): 861-865
- 李文英, 曹淑红, 张晓峰, 等. 胃癌术后患者生活质量研究 [J]. *现代预防医学*, 2011, 8(21): 4441-4446
- 刘统成, 詹文华, 汪建平, 等. 胃癌根治术后患者生活质量的研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2002, 5(1): 20-23

(收稿: 2012-03-25)

(修回: 2012-04-17)

无精症及严重少精症患者 Y 染色体微缺失及细胞遗传学研究

杨欢利 毛英姿 诸溢扬 陈辉波

摘要 目的 通过多重 PCR 及细胞遗传学技术,探讨导致男性无精症及严重少精症的遗传原因,调查无精症及严重少精症患者 Y 染色体微缺失及染色体异常的类型及分布频率。方法 利用 Y 染色体上 15 个特异性序列标签(STS)设计引物,采用多重 PCR 的方法对无精症及严重少精症组 73 例对象、精液正常对照组 138 例对象的外周血 DNA 进行 Y 染色体微缺失的分子遗传学检测,同时采用外周血淋巴细胞培养 G 显带方法进行细胞遗传学分析。结果 无精症及严重少精症患者 Y 染色体微缺失发生的频率为 9.6%,缺失的位点涉及到 AZF(无精子因子)的 3 个区域,其中 AZFb 缺失率为 1.4%,AZFc 缺失率为 8.2%,AZFd 缺失率为 9.6%,缺失率极显著的高于精液正常对照组($P < 0.01$);细胞遗传学研究检测到 7 例染色体核型异常,异常核型频率为 9.6%,正常精液对照组未检测到染色体核型异常,两者染色体核型异常率差异极显著($P < 0.01$)。结论 不育男性特别是无精症及严重少精症患者染色体核型异常及 Y 染色体微缺失的发生率较高,Y 染色体微缺失及细胞遗传学检测可为不育患者提供治疗前的遗传咨询,避免遗传缺陷垂直传递给后代。

关键词 无精症及严重少精症 Y 染色体微缺失 细胞遗传学

Study on the Y Chromosome Microdeletions and Cytogenetics in the Patients with Azoospermia and Severe Oligozoospermia. Yang Huanli, Mao Yingzi, Zhu Yiyang, et al. Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To investigate the genetic reasons and find the frequency and types of the Y chromosome microdeletions and chromosomal abnormalities of azoospermia and severe oligozoospermia by using multiplex polymerase chain reaction and cytogenetic technique. **Methods** The primers were designed according to the fifteen specific sequence tagged sites of the Y chromosome. The peripheral blood DNA of the azoospermia and severe oligozoospermia group ($n = 73$) and normal control group ($n = 138$) were isolated and the molecular genetics detection of the Y chromosome microdeletions was performed by using the multiplex polymerase chain reaction. Cell genetics analyses was performed on the peripheral blood lymphocytes with G-banding. **Results** Y chromosome microdeletions were detected in 9.6% of azoospermia and severe oligozoospermia patients. The types of site deletion referred to the three domains of azoospermia factor (AZF). The miss rate of AZFb, AZFc and AZFd was found to be 1.4%, 8.2% and 9.6% respectively and the difference was extremely significant comparing with normal control group ($P < 0.01$). Six abnormal karyotypes were detected by cell genetics and the frequency was found to be 9.6%. There was no chromosome abnormality be detected in normal control group. The difference was extremely significant comparing with normal control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The incidence rate of chromosomal karyotype abnormality and the Y chromosome microdeletions are more high in infertile males especially with azoospermia and severe oligozoospermia. The Y chromosome microdeletions and cell genetics analysis can provide genetic counseling prior to treatment and to avoid the genetic deficiency descend to offspring vertically.

Key words Azoospermia and severe oligozoospermia; Y chromosome microdeletions; Cell genetics

全世界大约有 15% 的育龄夫妇不育,不育夫妇中大约有 50% 与各种因素导致的男性精子发生障碍有关,其中 30% 的男性精子发生障碍是由染色体异常和基因突变、缺失等遗传因素造成的^[1]。人类基因组序列分析及大片段功能性遗传序列检测证实人类 Y 染色体上存在许多精子发生相关基因,这些基

因缺失或突变是导致男性原发性不育的遗传病因^[2]。大约有 5% ~ 10% 的少精子患者及 15% ~ 20% 的无精子患者存在遗传异常,其中包括 Y 染色体微缺失及以 Klinefelter 综合征为主的染色体异常^[3]。近年来随着睾丸内精子获取术(TESE)及胞质内单精子注射技术(ICSI)应用到男性不育的治疗中,使一些无精症及严重少精症患者获得了生育的机会。然而由于这些技术越过了自然选择的过程,具有将父代的遗传缺陷垂直传递给后代的危险。因此,在 ICSI

作者单位:317000 温州医学院附属台州医院生殖中心

通讯作者:杨欢利,电子信箱:yanghuanli@126.com

前进行遗传检测显得尤为重要。本研究通过对无精症及严重少精症患者进行 Y 染色体微缺失及细胞遗传学研究,调查其遗传异常发生类型及分布频率,同时为 ICSI 辅助生殖患者提供治疗前的遗传咨询。

对象与方法

1. 对象:选择 2010 年 3 月~2012 年 3 月来浙江省台州医院生殖中心进行 Y 染色体微缺失及细胞遗传学检测的不育男性及婚检男性共 211 人,年龄 19~40 岁,中位年龄 29 岁。所有检测者禁欲 2~7 天后自慰法留取精液,精液分析参照 WHO 第 5 版《人类精液检查与处理实验室手册》^[4] 进行。根据精液分析结果将研究对象分为无精症及严重少精症组($<5 \times 10^6/\text{ml}$)和精液正常对照组,其中无精症患者精液连续 3 次检查并离心检测均未发现精子;严重少精子症患者精液分析 3 次,浓度均 $<5 \times 10^6/\text{ml}$,正常对象分析 2 次结果都正常。同时留取检测者外周血标本 2ml,一部分血液样本提取 DNA 进行 Y 染色体微缺失检测,另一部分培养用于细胞遗传学分析。

2. 试剂:DNA 提取试剂盒购自亚能生物,引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成,Multiplex PCR Assay Kit 购自大连宝生物公司,RPMI1640 培养基为 Sigma 公司产品。

3. 方法:(1)Y 染色体微缺失检测:取 EDTA 抗凝的外周血 100 μl 提取 DNA,用琼脂糖凝胶电泳检测所提 DNA 的质量。根据目的基因大小及其之间互作效应将 15 个 STS 分到 4 管多重 PCR 体系中,每管采用性别决定因子(SRY)作为内控条带,其中 I 管为 SY254、SY143、SY242、SY255,II 管为 SY84、SY239、SY152,III 管为 SY86、SY127、SY145、SY124,IV 管为 SY134、SY82、SY128、SY133。反应总体积为 25 μl ,扩增条件为

50 $^{\circ}\text{C}$ 10min;95 $^{\circ}\text{C}$ 15min;94 $^{\circ}\text{C}$ 30s,58 $^{\circ}\text{C}$ 60s,72 $^{\circ}\text{C}$ 60s,35 个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10min。取 10 μl PCR 产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳检测,用 BIO-RAD 凝胶成像系统检测 PCR 产物条带的分布,判断 Y 染色体是否有缺失及缺失的位点和类型。如果存在位点的缺失,则利用该位点的特异性引物以 SRY 为内参重复进行 2 次扩增,无扩增该位点的条带时即确定该位点缺失。

(2)细胞遗传学检测:将外周血用 RPMI1640 培养基培养 72h,在终止培养前 3~4h 加入秋水仙素,继续培养 3~4h。将培养的细胞浊液离心,对分离的细胞进行低渗、固定、胰蛋白酶消化及吉姆萨染色,每个样本至少分析 20 个分裂相。

4. 统计学方法:采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理,组间缺失率差异比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. Y 染色体微缺失及细胞遗传学异常的分布:在 73 例无精症及严重少精症患者中检测到 7 例 Y 染色体微缺失及 7 例染色体核型异常,138 例精液正常对照组中均未检测到 Y 染色体微缺失及染色体核型异常。无精症及严重少精症组 Y 染色体微缺失率为 9.6% (7/73),染色体核型异常率为 9.6% (7/73),其中 Y 染色体微缺失涉及 AZF 的 3 个区域,AZFb 缺失率为 1.4%,AZFc 缺失率为 8.2%,AZFd 缺失率为 9.6%,AZFa 未见缺失,具体见表 1。经 χ^2 检验,无精症及严重少精症组与精液正常对照组相比 Y 染色体微缺失频率差异极显著($\chi^2 = 10.86, P < 0.01$)。

表 1 无精症及严重少精症患者 Y 染色体微缺失类型的分布

精液参数分组	AZF 各区缺失的频数				Y 染色体微缺失率
	AZFa	AZFb	AZFc	AZFd	
无精症及严重少精症组($<5 \times 10^6/\text{ml}$)	0	1	6	7	9.6%
位点缺失率(%)	0	1.4	8.2	9.6	
精液参数正常对照组($>15 \times 10^6/\text{ml}$)	0	0	0	0	0
位点缺失率(%)	0	0	0	0	

细胞遗传学异常涉及到 5 种核型,具体见表 2。经 χ^2 检验,无精症及严重少精症组与精液正常对照

组相比染色体核型异常差异极显著($\chi^2 = 10.86, P < 0.01$)。

表 2 无精症及严重少精症患者染色体核型类型分布

精液参数分组	染色体核型类型分布						染色体核型异常率
	46,XY	46,XXY	46,XYY	46,Y,inv(X)	46,XY,21S ⁺	46,XY,del(Yq)	
无精症及严重少精症组($<5 \times 10^6/\text{ml}$)	66	3	1	1	1	1	9.6%
各核型所占百分率(%)	90.4	4.1	1.4	1.4	1.4	1.4	
精液参数正常对照组($>15 \times 10^6/\text{ml}$)	138	0	0	0	0	0	0
各核型所占百分率(%)	100	0	0	0	0	0	

2. 无精症及严重少精症患者 Y 染色体微缺失与染色体核型比较分析:见表 3,Y 染色体微缺失在正

常和异常染色体核型中都有发生,其缺失后的表现为无精症或严重少精症;其中 AZFb 位点缺失者都表现

为无精症, AZFc 或 AZFd 位点缺失者表现为无精症或严重少精症。通过 Y 染色体微缺失检测不能准确判断染色体核型是否异常, 而仅进行细胞遗传学的核型分析也不能判断 Y 染色体微缺失是否发生, 所以, 对这些患者应进行 Y 染色体微缺失和核型分析两项检测。此外, 染色体核型异常者表现为无精症。

表 3 无精症及严重少精症患者 Y 染色体微缺失与染色体核型比较分析

染色体核型类型	频数	Y 染色体微缺失频数	精液质量
46, XY	66	6	无精症或严重少精症
46, XXY	3	0	无精症
46, XYY	1	0	无精症
46, Y, inv(X)	1	0	无精症
46, XY, 21S ⁺	1	0	无精症
46, XY, del(Yq)	1	1	无精症

3. Y 染色体微缺失的多重 PCR 电泳图: 在所检测到的 7 例 Y 染色体微缺失患者中共有 3 种类型的缺失, 其中 5 例是 AZFc 和 AZFd 联合缺失, 1 例为 AZFb、AZFc 和 AZFd 联合缺失, 1 例为 AZFd 位点单独缺失(图 1 ~ 图 3)。

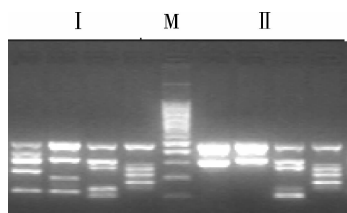


图 1 正常男性及 C、D 位点联合缺失电泳图

I. 正常男性电泳图; M. DL100 标准参照物; II. AZFc 和 AZFd 联合缺失

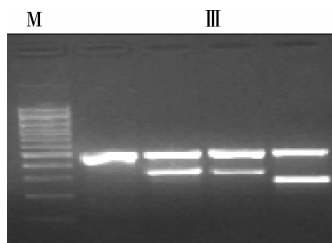


图 2 B、C、D 位点联合缺失电泳图

M. DL100 标准参照物; III. AZFb、AZFc 和 AZFd 联合缺失

讨 论

在导致男性不育的各种因素中遗传因素起着关键作用, 其中最常见的是 Klinefelter 综合征为主的染色体核型异常及 Y 染色体长臂微缺失^[1]。本研究发现的 7 例染色体核型异常都导致无精症, 其中 3 例为

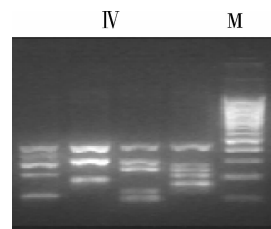


图 3 D 位点单独缺失电泳图

M. DL100 标准参照物; IV. AZFd 位点单独缺失

Klinefelter 综合征。Tiepolo 等^[5]首次发现了 Y 染色体长臂 1 区 1 带存在精子发生相关基因, 称为无精子因子(AZF)。随后研究者将 AZF 分为 AZFa、AZFb、AZFc、AZFd 4 个区域, AZFa 缺失可导致青春期精子发生阻滞, 临床表现为“唯支持细胞综合征”无精子生成^[6]; AZFb 缺失可导致精子发生过程阻滞于精母细胞阶段, 睾丸内仅见精原细胞和初级精母细胞, 无精子生成; AZFc 缺失的临床表现从正常精子到无精子各种表型^[7]; AZFd 缺失可导致不同程度的生精障碍形式。本研究共发现 7 例 Y 染色体微缺失, 1 例为有 AZFb 位点缺失患者, 未检测到精子; 5 例为有 AZFc 位点缺失患者, 其中 3 例有精子; 1 例为单独的 AZFd 位点缺失, 可检测到精子, 各缺失类型检测到的精子浓度都 $< 5 \times 10^6 / \text{ml}$ 。

目前细胞遗传学分析采用外周血 G 显带分析的方式, 这种方法可准确诊断各染色体数目和结构异常, 但这种技术的精确度较低, 不能可靠地检测低于 5 万 ~ 10 万个碱基对或更小的基因组片段的缺失、重复或重排^[8]。Y 染色体微缺失检测采用多重 PCR 的方法, 具有简单、快速、灵敏等特点, 检测片段可达到 1 个碱基对即可对基因水平进行检测。刘晓翌等^[9]研究发现细胞遗传学检测 Y 染色体有 q12 缺失及邻近部位 q11.23 缺失的病例却没有检测到 AZF 位点的缺失, 说明细胞遗传学不能反映 Y 染色体上 AZF 缺失情况; Y 染色体有缺失, 不一定有 AZF 的缺失, 染色体核型正常也不排除有 AZF 的缺失。本研究检测到 1 例 46, XYq⁻, Y 染色体长臂缺失患者, 同时检测到 AZF 的缺失, 由于 Yq 是 DNA 高度重复的区域, 只有细胞遗传学检测到 Yq11 大片段或完全缺失时才会有 AZF 的缺失。同时检测到另外 6 例 AZF 缺失患者, 其染色体核型是正常的。所以对无精症及严重少精症患者进行遗传诊断时要同时进行细胞遗传学分析和 Y 染色体微缺失检测。

不育患者染色体核型异常的发生率与许多因素

有关,其中最重要的是基于病人精子计数的选择标准,特别是无精症及严重少精症患者有着较高的发生率^[10]。Akgul 等^[1]在无精症患者中检测到 17.4% 及严重少精症患者中检测到 6.8% 的染色体核型异常,而正常精液人群未发现异常。本研究只在无精症患者中检测到染色体核型异常,发生率为 9.6%,与其他研究报道的 8.5% ~ 14.3% 结果相一致^[10~12]。其中 Klinefelter 综合征发生率最高为 4.1% 与以前报道的 3.6% ~ 4.0% 的结果相一致^[13,14]。Y 染色体微缺失的发生率与实验室选取检测的 STS 位点,检测标准及人群的种族差异,检测方法 & 质控相关^[15]。本研究只在无精症及严重少精症患者中检测到 Y 染色体微缺失,正常对照未见缺失且两者差异极显著。Y 染色体微缺失发生率为 9.6%,与国内外报道的 8.2% ~ 10.8% 结果相一致,其中 AZFc、AZFd 位点发生率较高,是热点缺失区域^[10]。

随着辅助生殖技术的应用,越来越多的不育患者选择辅助生殖的方式来获得后代,特别是一些无精症及严重少精症患者只有通过 ICSI 才能有获得自己后代的机会。由于 ICSI 操作越过了一些自然选择屏障,Y 染色体微缺失或染色体异常的患者,具有将这些遗传缺陷垂直传递给后代的风险。不育父代将染色体异常传递给后代的概率为 9.4% ~ 33.0%。此外,AZFa 和 AZFb 完全缺失患者几乎不能从睾丸内获得精子^[6,7],只能通过供精来获得生育。因此,在辅助生殖前进行 Y 染色体微缺失筛查和细胞遗传学检测可减少不必要的睾丸穿刺取精,降低患者身体、精神上的伤害及减少经济损失,同时指导患者选择可行的生育途径。对于 AZFc 和 AZFd 缺失患者睾丸中凋亡的生殖细胞的比例显著增加,导致具有这些位点缺失且可检测到精子的患者的精子数目有进行性下降的风险,最终可发展至无精症。对于这些患者应及早治疗或精液冷冻保存,避免发展到有创伤的取精或不能生育的风险。此外,对于这些 Y 染色体微缺失或染色体异常患者,进行辅助生殖时,应选择种植前遗传学诊断,避免缺陷传递给后代。

总之,Y 染色体微缺失及染色体核型异常是导致男性不育的主要的遗传原因,常导致男性出现无精症或严重少精症而不育。因此,为了较好的治疗及获得健康后代,需要进行 Y 染色体微缺失及细胞遗传学检测,同时也为辅助生殖提供遗传咨询及制定合理的

治疗方案提供依据。

参考文献

- 1 Akgul M, Ozkinay F, Ereal D, *et al.* Cytogenetic abnormalities in 179 cases with male infertility in Western Region of Turkey: report and review [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2009, 26(2-3): 119-122
- 2 Ferlin A, Raicu F, Gatta V, *et al.* Male infertility: role of genetic background [J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 14(6): 734-745
- 3 Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Cytogenetic and molecular analysis of male infertility chromosome deletion during nonobstructive Azoospermia and severe Oligozoospermia [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2006, 44(1): 171-177
- 4 World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen [M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2010: 10-56
- 5 Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent Portion of the human Y chromosome long arm [J]. *Hum Genet*, 1976, 34(2): 119-124
- 6 Taskiran C, Bahaci V, Gunalp S. Globozoospermia: Do Y chromosome microdeletions play a role inn this rare spermatogenic? [J]. *J Reprod Med*, 2006, 51(8): 628-634
- 7 Imeken L, El Houate B, Chafik A, *et al.* AZF microdeletions and partial deletions of AZFc region on the Y chromosome in Moroccan men [J]. *Asian J Androl*, 2007, 9(5): 674-678
- 8 刘晗, 李东至. 分子细胞遗传学技术应用于产前诊断的新进展 [J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2010, 2(3): 27-30
- 9 刘晓翌, 肖晓素, 王勇强, 等. 54 例无精子症、少精子症患者 Y 染色体 AZF 微缺失的检测 [J]. *中国男科学杂志*, 2004, 18(4): 36-38
- 10 Wang RX, Fu C, Yang YP, *et al.* Male infertility in China: laboratory finding for AZF microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile men from Northeastern China [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27(7): 391-396
- 11 Vutyavanich T, Piromlertamorn W, Sirirungsri W, *et al.* Frequency of Y chromosome microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile Thai men with oligozoospermia and azoospermia [J]. *Asian J Androl*, 2007, 9(1): 68-75
- 12 Hofherr SE, Wiktor AE, Kipp BR, *et al.* Clinical diagnostic testing for the cytogenetic and molecular causes of male infertility: the Mayo clinic experience [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(11): 1091-1098
- 13 Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, *et al.* Chromosomal variants among 1790 infertile men [J]. *Int J Urol*, 2001, 8(2): 49-52
- 14 Yatsenko AN, Yatsenko SA, Weedon JW, *et al.* Comprehensive 5-year study of cytogenetic aberrations in 668 infertile men [J]. *J Urol*, 2010, 183(4): 1636-1642
- 15 王卫萍, 崔英霞. Y 染色体上无精子因子检测的临床意义及相关实验技术 [J]. *中华男科学杂志*, 2007, 13(12): 1117-1120

(收稿: 2012-03-26)

(修回: 2012-05-02)