

非梗阻性无精子症的遗传学基础及研究进展*

涂超峰¹⁾ 袁诗敏²⁾ 蒙岚岚¹⁾ 罗爱祥¹⁾ 谭跃球^{1,2)**}

(¹⁾中南大学生殖与干细胞工程研究所, 长沙 410078; ²⁾中信湘雅生殖与遗传专科医院, 长沙 410078)

摘要 非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)是导致男性不育的重要原因,影响着约 0.6%的男性或 10%的不育男性。NOA 是一种由多因素引起的具有高度遗传异质性和表型异质性的复杂疾病,其中遗传学病因包括染色体异常、Y 染色体微缺失、基因突变以及表观遗传修饰等。目前临床上针对 NOA 患者的遗传学检测,还仅限于结合附睾和睾丸穿刺活检的核型分析及 Y 染色体微缺失检测,而且一直缺乏理想的治疗方案。因此,深入解析 NOA 的具体分子机理,对阐明 NOA 的病因、提高男性不育的临床诊断和治疗具有重要意义。本综述将从 NOA 的遗传学基础、NOA 的病理特征、临床诊断及治疗等方面进行系统的探讨。

关键词 非梗阻性无精子症, 男性不育, 遗传异常

学科分类号 Q31, Q39

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0345

不孕不育症是严重危害人类生殖健康的一种常见重大疾病,发生率约占全世界育龄夫妇的 1/6,其中接近 50%是由男性因素所导致,主要表现为严重少精、弱精、畸精或无精子症。无精子症是指在精液中完全没有精子,包括梗阻性无精子症(obstructive azoospermia, OA)和非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA),约占男性不育群体的 20%以上^[1]。NOA 主要是由精子发生或者成熟障碍引起,是导致人类生殖健康最为严重的一类表型,目前缺乏使患者恢复生精功能的治疗手段,主要通过供精生育下一代,约占无精子症的 60%^[2-3]。

探讨 NOA 的分子机制,是发育生物学的一个重要的基础性问题,对于生命的起源、进化均具有重大意义。在临床上,近年来通过睾丸显微活检技术发现一部分 NOA 患者睾丸中有少量的精子^[4-5],通过诱导性多能干细胞技术(iPS)已能从患者的皮肤中产生精子样细胞^[6-7],结合单精子胞浆内注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)技术,NOA 患者已有机会生育自己的后代。然而,如果 NOA 患者本身携带有遗传异常或者表观遗传异常^[8-11],对这些患者通过辅助生殖技术治疗将绕过精子形成过程中自然选择的机制,将增加遗传缺陷的异常精

子传递给后代的风险,因此,了解 NOA 发生的遗传学机制是最终治疗 NOA 的基础。本综述试图从 NOA 的遗传学基础、NOA 致病基因的克隆、病理特征、临床诊断及治疗等方面探讨 NOA 的遗传学研究进展。

1 NOA 精子发生障碍的遗传学基础

精子发生(spermatogenesis)是指精原细胞分化为高度特化的精子的过程,该过程以减数分裂、染色质重建与包装、表观遗传修饰等生殖细胞特异性事件为特征,该过程中的任何环节出现异常均可引起精子发生失败而导致 NOA 的发生(图 1)。

1.1 染色体异常参与 NOA 的发生发展

染色体异常包括染色体结构和数目异常,其发生率在 NOA 患者中高达 15%,已成为引起男性不育的一个主要因素^[12]。

1.1.1 染色体结构异常与 NOA

染色体结构异常是指染色体经过断裂重接产生

* 国家自然科学基金(81471432)和中南大学研究生自主创新基金(2017zzts071)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0731-82355303, E-mail: tanyueqiu@csu.edu.cn

收稿日期: 2017-04-25, 接受日期: 2017-06-01

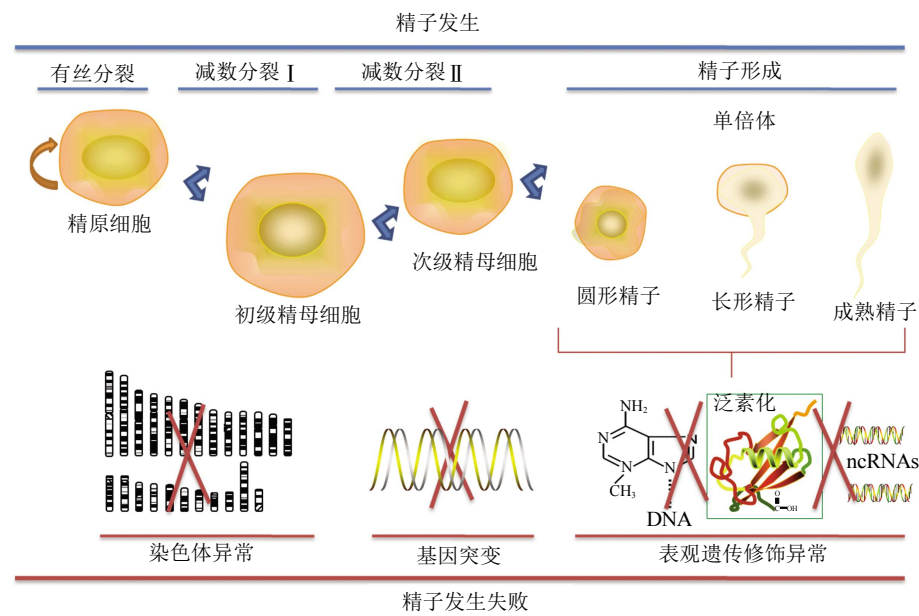


Fig. 1 Diagram shows the relationship between the spermatogenesis and spermatogenic failure
图 1 精子发生及精子发生障碍之间的关系

的染色体畸变，包括易位、倒位、重复和缺失等类型，其中平衡的染色体结构异常，如相互易位、罗氏易位和倒位，可以引起少、弱、畸精子症或者NOA^[13]，其原因可能是结构异常导致的二倍体减少，或者断裂位点破坏了与生精相关的基因。研究表明，在严重少弱精或NOA患者中，相互易位发生率约为0.7%^[14]；罗氏易位发生率约为0.8%^[15]，远高于一般人群中相互易位与罗氏易位的发生率。

Y染色体长臂的微缺失是导致NOA的最常见原因，Y染色体长臂存在调控精子发生的基因，称为无精子因子(azoospermia factor, AZF)^[16]。目前认

为在AZF区上存在4个精子发生亚区(AZF_a、AZF_b、AZF_c、AZF_d)，不同的AZF区域发生缺失的频率存在一定差异。在AZF微缺失中，以AZF_c区缺失占比最高，达到54.17%，而AZF_a、AZF_b和AZF_{b+c}占比分别为9.03%、10.42%、18.75%^[17]；AZF微缺失可致患者表现为少、弱精症或无精子症从而引发不育^[18]。研究表明，AZF各亚区包含的位点在男性生殖细胞发育的不同时期起着不同的作用，缺失区域与精子异常的表现有一定的联系(图2)。AZF_a缺失者病理表现为唯支持细胞综合征(sertoli-cell-only syndrome)，即生精小管中仅有支

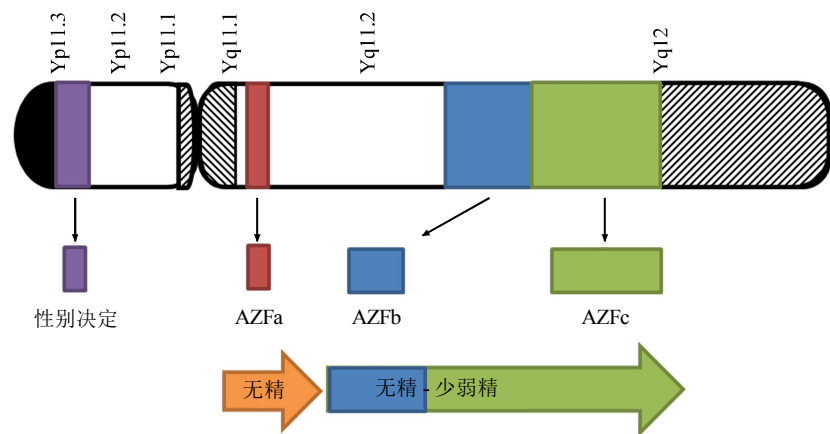


Fig. 2 The schematic structure of the Y chromosome^[18]
图 2 Y染色体的结构示意图^[18]

持细胞而没有生殖细胞,并伴有睾丸体积缩小;AZFb 缺失病理表现为精子发生停滞(spermatogenesis arrest),即生精过程停滞在精原细胞或初级精母细胞阶段,无精子生成;AZFc 缺失则有多种表现,各级生精细胞在生精小管内均可找到,但数目大量减少,畸形精子明显增多^[19];而AZFd 区表现为轻度少精子症^[20];当AZFb+c 联合缺失则表现为严重的生精功能阻滞,且精子表型的严重程度与AZF 缺失范围的大小密切相关^[21]。

1.1.2 染色体数目异常与 NOA

染色体数目异常是导致 NOA 的重要遗传因素,常见的异常核型类型有 47, XXY 及其嵌合体(klinefelter syndrome, 克氏综合征)、46, XX、47, XYY 等。其中,47, XXY 常表现为小睾丸、无精子,在人群中发生率高达 1/500~1/1 000^[22],约占克氏征表型患者的 80%~90%,其他有克氏征表型的染色体异常包括 48, XXXY、48, XXYY 或 47, XXY/46, XY 等^[23]。研究认为克氏征患者由于有 2 条 X 染色体, X 染色体上参与性别决定的基因表达增加,导致睾丸萎缩、生殖细胞成熟受阻、表现为无精子症^[24]。46, XX 男性综合征在人群中的发生率为 1/10 000,患者虽然无 Y 染色体,但内外生殖器表现为男性,主要由睾丸严重萎缩而导致无精子症,其发病机制可能在减数分裂期间来自父性的 X 染色体和 Y 染色体部分互换有关,导致 XX 男性中来源于父亲的 X 染色体含有男性决定基因(SRY 基因)^[25]。

1.2 基因突变与 NOA

精子发生依赖于数以千计的生精相关基因的调控,从而保证减数分裂的顺利完成^[26]。当这些生精相关基因发生突变则可能影响精子发生或成熟,导致 NOA 的发生。目前,通过模式动物已发现数百个导致精子细胞成熟发生障碍的基因^[26]。例如,转录因子 *RFX2* 特异性表达于睾丸组织并参与精子的发生,而敲除 *RFX2* 基因的小鼠则使减数分裂停滞在早期圆形精子细胞阶段,导致精子发生成熟障碍^[27]。*BRDT* 能够通过溴区结构与乙酰化组蛋白 H4 结合调控精子细胞的发育后期,*BRDT* 突变的小鼠后期精子细胞发育出现异常而导致雄性小鼠不育^[28]。此外,哺乳动物雄性生殖细胞内存在一类特殊结构——拟染色小体(chromatoid bodies, CB)。CB 在精母细胞时期出现,圆形精子时期成熟,而逐渐消失于长形精子细胞时期。CB 是一个蛋白质和 RNA 的复合物,包含 MVH、MIWI 家族、

TDRD 家族和 piRNAs 等,是精子发生后期的 RNA 加工、存储中心,参与精子发生的蛋白质翻译调控。CB 结构组分的相关基因出现异常也可引起精子发生失败,导致雄性不育。例如,研究发现 CB 中的一个蛋白成员 CaMKIV 能够促进 MVH、MIWI 与 KIF17b 的结合能力,进而促进 CB 的组装,CaMKIV 是精子发生过程中的一个重要调控因子,其缺失引起精子头部异常,导致雄性不育^[29],而敲除 *MVH* 基因的小鼠可使精子发生阻滞在细线期精母细胞阶段而导致雄性小鼠不育^[30]。

线粒体 DNA 突变也可导致精子发生障碍,如线粒体翻译延伸因子 4(*mtEF4*)决定线粒体蛋白质翻译速率,并发现与小鼠雄性不育相关,研究人员采用信号通路磷酸化广谱筛选抗体芯片(PEX100),对 WT 和 *mtEF4*^{-/-} KO 小鼠睾丸组织中的蛋白磷酸化谱进行了系统筛选,发现 mTOR 通路在线粒体蛋白质翻译与细胞质蛋白质翻译之间发挥动态平衡调控作用,而 mTOR 通路的缺陷会引起精子细胞的细胞周期停滞和凋亡异常,进而诱发 *mtEF4* 敲除小鼠不育^[31]。

1.3 表观遗传学异常与 NOA

表观遗传学是在 DNA 碱基序列不变的前提下引起基因表达或细胞表型变化的一种遗传,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调控等。精子发生过程中表观遗传修饰异常直接影响精子质量及受精后胚胎的发育,是导致男性不育的重要因素。

1.3.1 DNA 甲基化与 NOA

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转化酶的作用下,将甲基基团共价结合在胞嘧啶的 5' 碳位上,形成 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5Mc)的过程,可作为调控基因表达的一种重要方式而稳定存在基因组中并可遗传给后代。异常精子 DNA 的甲基化模式主要包括印记基因及非印记基因的异常甲基化,从而导致男性不育^[32]。Khazamipour 等^[33]在 32 例 NOA 及 OA 患者睾丸活检组织 DNA 中检测 *MTHFR* 基因启动子区的甲基化状态,发现在 NOA 睾丸活检组织 DNA 中 *MTHFR* 基因较对照组处于高甲基化状态,表明 *MTHFR* 基因的表观遗传沉默可能在 NOA 患者中扮演重要作用。Ramasamy 等^[34]通过 DNA 甲基化芯片技术对 16 例 NOA 患者及 5 例正常对照样本的 DNA 启动子区进行甲基化测序,发现并证实 *DDR1* 基因启动子区的高甲基化及其在睾丸中的表达水平与 NOA 患者密切相关。

Ferfour 等^[35]采用高通量甲基化芯片对 29 例 OA 及 65 例 NOA 患者进行全基因组范围的甲基化水平进行分析, 共发现 212 个 CpGs(涉及 14 个睾丸特异表达基因)的甲基化水平存在显著差异, 这为深入研究 NOA 患者精子发生障碍提供了重要的线索。

1.3.2 组蛋白修饰与 NOA

组蛋白通过甲基化、乙酰化、磷酸化等不同的修饰在精子发生的不同阶段精确地调控着精子的发生过程, 组蛋白修饰出现异常则会导致精子发生障碍, 引发雄性不育。其中, 组蛋白甲基化修饰通常发生在组蛋白 H3 和 H4 N- 端的精氨酸或赖氨酸残基上, 是最常见的一种组蛋白修饰。例如, G9a/EHMT2 是一种 H3K9 单和双甲基转移酶, 敲除 *G9a* 基因的小鼠生殖细胞导致联会复合体畸形, 使精子发生阻滞于减少分裂早期^[36]。Meiset 作为一种高效的组蛋白甲基化转移酶, 可特异性催化组蛋白 H3K4 三甲基化, 如果小鼠生殖细胞特异性缺失 *Meiset* 基因可使精子发生受阻于减数分裂粗线期而导致雄性不育^[37]。组蛋白乙酰化则在染色质重组过程中发挥重要作用, 在单倍体精子细胞中, 乙酰化的组蛋白基团由碱性变为酸性, 从而降低与 DNA 的亲和力, 为鱼精蛋白与 DNA 之间的结合提供了机会, 使得睾丸特异性组蛋白逐渐被鱼精蛋白所取代^[38]。组蛋白磷酸化主要发生在丝氨酸或苏氨酸残基上, 当组蛋白变异体 H2AX 139 位丝氨酸残基被磷酸化后, 可使精母细胞减数分裂细线期和偶线期发生染色质浓缩和基因沉默^[39]。此外, 研究人员揭示了在精子形成过程中调控基因表达的关键表观遗传学开关 H2A.Lap1, 可通过直接打开调控精子发生相关基因的转录起始位点的染色质结构, 从而调控基因的表达^[40]。

1.3.3 非编码 RNA 与 NOA

生殖细胞发育及精子发生还受大量非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNAs)的调控^[41], ncRNAs 包括 siRNA、miRNA 及特异性表达于生殖细胞中的 piRNA 等。研究发现, 这些 ncRNAs 在生殖细胞中的异常表达与 NOA 的发生密切相关。例如, Lian 等^[42]采用微阵列芯片技术筛选 3 例 NOA 和 2 例 OA 患者中差异表达的 miRNAs, 发现 154 个 miRNAs 显著下调及 19 个 miRNAs 显著上调。进一步挑选下调显著的 miR-383 进行功能研究, 证实 miR-383 可通过靶向 PNUTS, 介导 γH2AX 的生成, 或者通过抑制细胞周期的停滞, 减少 γH2AX 的表达, 从而使 DNA 损伤加重而导致生精过程发

生障碍导致男性不育^[43]。此外, Zhuang 等^[44]对 4 例 NOA 患者及 3 例 OA 患者睾丸活检组织进行基因表达谱芯片和 miRNA 芯片分析, 相对于 OA, 分别发现 1 944 个上调和 2 768 个下调的基因, 以及 51 个上调和 42 个下调的 miRNAs, 并证实 miR-34c 和 miR-275 等在 NOA 患者睾丸中显著高表达, 而研究发现高表达的 miR-34c 可通过靶向 AMP 依赖的周期性转录因子 ATF1 启动生殖细胞凋亡^[45]。精子染色体经鱼精蛋白包装重塑的关键在于正确的时间节点表达适量的转换蛋白(transition proteins, TP)和鱼精蛋白(protamines, Prnl), 而 miRNAs 在调控正确表达转换蛋白和鱼精蛋白的作用中功不可没。MiR-469 靶向 Tp2 和 Prnl2 的 mRNA, 从翻译水平上抑制粗线期精母细胞和圆形精子中 TP2 和 PRM-2 的表达^[46]。由于 miRNA 在 NOA 患者中存在明显的差异表达且具有重要的生物学功能, 因此 miRNAs 可作为男性生育力诊断和分型的潜在分子标记物, 同时也可根据 miRNAs 在精子发生中的功能为临床治疗男性不育提供新的解决方案。

piRNA 特异性表达于哺乳动物的生殖细胞和干细胞中, 在精子发生过程中的减数分裂阶段扮演着重要的作用^[47]。piRNA 主要从转座子、编码蛋白的基因以及基因间区产生的 RNA 衍生而来, 如 PIWI 蛋白和多数相互作用蛋白皆参与 piRNA 的生物合成, 而 piRNA 则负责引导 PIWI 蛋白至特定靶序列, 以调节转座子和其他基因在转录和转录后水平的表达^[48]。近年来发现了许多与 PIWI 相互作用的蛋白质, 包括多个 TUDOR 蛋白家族成员, 并揭示了 PIWI 相互作用蛋白突变可导致类似于 PIWI 的突变表型^[49-50]。研究发现, piRNA 通过与 PIWI 亚家族蛋白结合形成 piRNA 复合物(piRC)来调控基因沉默途径, 抑制与精子发生异常相关基因的表达, 从而调控精子发生过程, 当这些蛋白质发生突变则会导致 NOA 的发生^[49, 51]。

2 克隆人类 NOA 致病基因的方法

人类无精子症相关基因的克隆和鉴定一直是研究的热点和难点, 目前仅有少数基因被确定为导致人类无精子症的致病基因(表 1)。因此, 寻找并克隆出 NOA 致病基因的方法就显得尤为重要, 目前较为常见的方法主要包括全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)、基因芯片分析、基于家系的全外显子测序和基因突变筛查

等. 其中, 全基因组关联分析主要从全基因组水平上寻找与 NOA 发生相关的易感基因. 如, Hu 等^[52]对 2 927 位来自中国汉族的 NOA 患者及 5 734 位健康男性对照进行 GWAS 研究, 确定了 1p13.3、1p36.32 和 12p12.1 这 3 个染色体区域在 NOA 和正常群体存在着显著性变异, 表明这些区域是导致中国汉族男性 NOA 发生的遗传易感因素. 研究人员在此基础上进一步扩大样本, 对初筛未达到显著水平的 P 值位于 10^5 与 10^7 的位点进行二轮扩大验证, 他们对 3 608 例 NOA 患者及 5 909 位健康男性对照进行 GWAS 分析找到了强有力的证据, 揭示了

3 个 NOA 易感位点, 6p21.32、10q25.3、6p12.2, 以及 1 个接近全基因组显著水平的位点 1q42.13, 进一步利用果蝇模型证实了位于 1q42.13 区域的 *CDC42BPA* 缺失可导致雄性不育^[53]. 基因芯片分析可用于寻找与 NOA 发生相关的异常表达基因, 为 NOA 的分子诊断提供潜在的标记物, 例如, Malcher 等^[54]通过对 18 例 NOA 患者及 4 例正常对照样本进行基因芯片表达谱分析, 发现并证实 *AKAP4*、*UBQLN3*、*CAPN11* 等基因在 NOA 患者中表达显著下调, 而 *WBSR28*、*ADCY10*、*TMEM225* 等基因则在 NOA 患者中显著上调.

Table 1 Human genes involved in spermatogenesis

表 1 部分已知的人类无精子症致病基因

Gene	Location	OMIM	Inheritance*	Reproductive phenotype	Ref
<i>AURKC</i>	19q13.43	603495	AR	Spermatogenic failure	[55–56]
<i>SPATA16</i>	3q26.31	609856	AR	Spermatogenic failure	[57]
<i>DAZ</i>	Yq11.223	400003	Unknown	Sertoli-cell-only syndrome	[58]
<i>KLHL10</i>	17q21.2	608778	AD	Spermatogenic failure	[59]
<i>USP9Y</i>	Yq11.221	400005	YL	Spermatogenic failure	[60]
<i>RBMV</i>	Xq26.3	300199	XLR	Spermatogenic failure	[61]
<i>SYCP3</i>	12q23.2	604759	AD	Spermatogenic failure	[62–63]
<i>TEX11</i>	Xq13.1	300311	XLR	Spermatogenic failure	[11, 64]
<i>TAF4B</i>	18q11.2	601689	AR	Spermatogenic failure	[65]
<i>ZMYND15</i>	17p13.2	614312	AR	Spermatogenic failure	[65]
<i>DAZL</i>	3p24.3	601486	Unknown	Spermatogenic failure	[66]
<i>NR5A1</i>	9q33.3	184757	AR	Spermatogenic failure	[67]
<i>SYCE1</i>	10q26.3	611486	AR	Spermatogenic failure	[68]
<i>SLC26A8</i>	6p21.31	608480	AD	Spermatogenic failure	[69]
<i>CEP19</i>	3q29	615586	AR	Spermatogenic failure	[70]
<i>SEPT12</i>	16p13.3	611562	AD	Spermatogenic failure	[71]
<i>CATSPER1</i>	11q13.1	606389	AR	Spermatogenic failure	[72]
<i>NANOS1</i>	10q26.11	608226	AD	Spermatogenic failure	[73]
<i>MEIOB</i>	16p13.3	Unknown	AR	Spermatogenic failure	[74]
<i>TEX14</i>	17q22	605792	AR	Spermatogenic failure	[74]
<i>DNAH6</i>	2p11.2	603336	AR	Spermatogenic failure	[74]

*AR: Autosomal recessive; AD: Autosomal dominant; XLR: X-linked recessive; YL: Y-linked.

随着新一代测序技术的测序成本降低及临床应用的普及, 基于家系的全外显子测序和基因突变筛查是目前克隆人类 NOA 患者致病基因的主要方法, 如, Yatsenko 等^[11]通过 a-CGH 及测序发现, 在一个无精子症家系中 *TEX11* 基因的一个移码突变符合 X 连锁遗传, 随后在 246 例 NOA 患者及 175 例正常对照样本进行 *TEX11* 基因突变筛查,

共发现 5 个新的 *TEX11* 突变, 采用小鼠模型证实该突变可使减数分裂障碍而引起雄性不育^[64]. 目前, 临床上主要采用全外显子测序来自近亲结婚家系的无精子症患者中寻找明确致病的候选基因. 如, Maor-Sagie 等^[68]对来自近亲结婚家系的一位诊断为 NOA 的患者进行全外显子测序, 进一步通过 Sanger 法测序及基因型与表型共分离分析证实

SYCE1 基因突变是导致该近亲结婚家系中 NOA 患者的致病基因。Gershoni 等^[74]采用新一代测序技术对来自以色列的 3 个近亲结婚家系中的 NOA 患者进行测序, 分别证实 *MEIOB*、*TEX14*、*DNAH6* 的纯合突变是导致这 3 个近亲结婚家系中 NOA 患者的致病突变。

3 NOA 的病理特征及临床遗传学检测

3.1 NOA 的病理特征

NOA 包括原发性睾丸功能衰竭和继发性睾丸功能衰竭, 前者表现为高水平的黄体生成素和卵泡刺激素或者小睾丸, 大约影响着超过 10% 的男性不育患者; 后者表现为先天性性腺功能减退并伴有低水平的黄体生成素和卵泡刺激素或小睾丸; 此外还包括其他原因不明的睾丸发育不良, 表现为高水平的卵泡刺激素和正常睾丸, 或正常水平的卵泡刺激素和小睾丸等。例如, 精子成熟障碍往往伴有正常的卵泡刺激素水平或睾丸体积, 与包括 *MLH1* 突变在内的遗传异常有关, 该突变能降低同源染色体的重组率^[75]。血清睾酮、黄体生成素、卵泡刺激素以及催乳素的水平可以用来区分 NOA 及 OA, 患者通常表现为不同于 OA 中正常睾丸体积的小睾丸或萎缩性睾丸。此外, 长期暴露于有毒物质(如放、化疗), 或发育异常、隐睾及精索静脉曲张均可导致 NOA 的发生^[76]。

3.2 NOA 的遗传学检测

NOA 的遗传学检测包括染色体分析和基因诊断^[77-79], 常见的导致 NOA 的遗传异常包括 47, XXY (Klinefelter syndrome)^[9]、罗伯逊易位和相互易位^[80], 以及 Y 染色体上的 AZF 微缺失等。因此, 对于睾丸显微活检显示无精的 NOA 患者, 目前已常规地进行染色体核型分析及 AZF 微缺失检测^[81-82], 其检测结果可作为这类患者是否进行供精的重要参考指标^[83-84]。

由于人们对于导致 NOA 的基因了解得还很少, 而且已知导致 NOA 的基因都仅能解释极少一部分 NOA 患者, 因此, 目前还无法在临床上逐个对已知基因进行基因诊断。将所有已知基因设计成一个 Panel, 通过高通量的二代测序(NGS), 进行外显子捕获测序, 是一个潜在高效的检测手段, 目前市场上还没有这类 Panel 出现。对于一些特殊的 NOA 患者, 例如卡尔曼综合征 (Kallmann syndrome), 该病为低促性腺激素性性腺功能低下的一种嗅觉丧失综合征, 病变部位在下丘脑, 由于

下丘脑 GnRH 分泌障碍, 导致垂体促性腺激素分泌减少, 使睾丸中精子发生和睾酮产生减少, 遗传方式包括 X 连锁隐性遗传和常染色体显性或隐性遗传, 如在 10% 的散发病例及 15%~20% 的家族性 X 连锁病例中可检测到 *KAL1* 突变(Xp22.32), 因此, 有必要根据不同的遗传方式进行特定的基因检测^[85-87]。由于胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)能够增加某些患者妊娠失败或出生异常后代的风险^[88], 因此, 不论基因诊断前还是基因诊断后都需要进行遗传咨询。

4 NOA 的临床治疗策略

如何恢复 NOA 患者的生育能力是目前临床上遇到的一大难题。在早期, 人们对于 NOA 患者的生育无能为力, 随着人类精子库技术的出现, 许多患者选择供精的方式生育孩子。近年来, 人们发现部分患者可通过微创睾丸取精术(microdissection testicular sperm extraction, microTESE)从睾丸中获取少量存活精子, 并采用 ICSI 生育下一代^[89]。此外, 人们也发现药物治疗对于一部分 NOA 患者有效, 可以恢复生精功能^[90-91]。例如, 部分克氏综合征患者在行药物治疗后睾酮水平上升至 2.5 $\mu\text{g/L}$ 时, 生精细胞具有恢复生精功能的趋势, 且克氏综合征早期患者在睾丸中可见少量精子细胞, 但随着年龄增大, 患者逐渐表现为无精子症状^[92]。因此, 针对克氏综合征患者, 可进行早期筛查预防, 如果确诊可在成年之后预先冻存精液, 避免将来不必要的供精助孕治疗^[93]。

通过胚胎干细胞或诱导性多能干细胞恢复 NOA 患者的生精功能, 为 NOA 的临床治疗提供了新的希望。Hayashi 等^[94]将胚胎干细胞和诱导多能干细胞成功诱导形成 epiblast-like cells, 并最终获得原始生殖细胞, 当这些原始生殖细胞移植到不育小鼠的睾丸后, 有效地刺激了精子的生成, 并采用 ICSC 技术成功获得了存活的后代。Yang 等^[95]采用隐睾症患者的精原干细胞诱导生成了有受精和发育能力的单倍体精子细胞。这些研究成果为 NOA 患者生成功能性的精子细胞, 使得人们有望用患者自己的雄性配子治疗男性不育。此外, Zhou 等^[96]成功诱导小鼠胚胎干细胞转变成为了功能性精子样细胞, 然后将它们注入到卵细胞中生成了能生育的小鼠后代。这也为将来通过体外诱导产生单倍体精子细胞, 治疗 NOA 患者提供了一个重要的平台。

5 小结与展望

NOA 是一种由多因素引起的具有高度异质性的复杂疾病. 近年来, 针对 NOA 的分子机制研究已经取得了较大的进步, 随着新一代测序技术在临床上应用的不断普及, 大量导致 NOA 发生的易感位点及新的致病基因也陆续被发现, 然而大部分新发现的致病基因并未在 NOA 散发患者或家系中得到进一步验证. 此外, 许多人期望全基因组 SNP 芯片能够提供更有效的数据, 然而基于共同的突变分析, 不同研究鉴定到的结果中却没有共同的重叠的 SNPs. 可能的解释是, 共有的 SNPs 如果同时出现在同一类型的人群中, 有着显著但不大的影响, 最终导致精子发生受阻. 因此, 对于 NOA 的遗传学病因和进一步的遗传学诊断, 还需要更多的研究来深入探讨.

目前临床上对 NOA 的诊断主要还是依赖于核型分析及 Y 染色体 AZF 微缺失的检测. 随着对 NOA 患者分子机理认识的不断深入, 未来可在整体上一次性检测所有的导致 NOA 的基因, 包括分析与精子发生密切相关的基因突变、非编码 RNA 的表达水平、表观遗传修饰状态等, 将影响精子发生失败的相关指标(如 DNA 损伤、凋亡、拷贝数变异等)纳入 NOA 患者的诊断和治疗范围, 并开发针对涉及精子发生障碍相关基因的靶向药物, 为 NOA 患者提供新的遗传学检测手段和治疗方案.

参 考 文 献

- [1] Lee J Y, Dada R, Sabanegh E, *et al.* Role of genetics in azoospermia. *Urology*, 2011, **77**(3): 598-601
- [2] Fogle R H, Steiner A Z, Marshall F E, *et al.* Etiology of azoospermia in a large nonreferral inner-city population. *Fertil Steril*, 2006, **86**(1): 197-199
- [3] Jarow J P, Espeland M A, Lipshultz L I. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*, 1989, **142**(1): 62-65
- [4] Simopoulou M, Gkoles L, Bakas P, *et al.* Improving ICSI: A review from the spermatozoon perspective. *Syst Biol Reprod Med*, 2016, 1-13
- [5] Hessel M, De Vries M, D'hauwers K W, *et al.* Cytological evaluation of spermatogenesis: a novel and simple diagnostic method to assess spermatogenesis in non-obstructive azoospermia using testicular sperm extraction specimens. *Andrology*, 2015, **3**(3): 481-490
- [6] Li Y, Wang X, Feng X, *et al.* Generation of male germ cells from mouse induced pluripotent stem cells *in vitro*. *Stem Cell Res*, 2014, **12**(2): 517-520
- [7] He Z. Derivation of male germ cells from induced pluripotent stem (iPS) cells: a novel and crucial source for generating male gametes. *Asian J Androl*, 2012, **14**(4): 516-517
- [8] Poongothai J, Gopenath T S, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J*, 2009, **50**(4): 336-347
- [9] Bar G, Lunenfeld E, Levitas E. Klinefelter syndrome: genetic aspects, characteristics and reproduction—present and future. *Harefuah*, 2014, **153**(6): 342-345, 366
- [10] Singh K, Raman R. Male infertility: Y-chromosome deletion and testicular aetiology in cases of azoo-oligospermia. *Indian J Exp Biol*, 2005, **43**(11): 1088-1092
- [11] Yatsenko A N, Georgiadis A P, Ropke A, *et al.* X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med*, 2015, **372**(22): 2097-2107
- [12] Wong W Y, Thomas C M, Merkus J M, *et al.* Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*, 2000, **73**(3): 435-442
- [13] Zhuang X, Huang J, Jin X, *et al.* Chromosome aberrations and spermatogenic disorders in mice with Robertsonian translocation (11; 13). *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, **7**(11): 7735-7743
- [14] Mau-Holzmann U A. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res*, 2005, **111**(3-4): 317-336
- [15] Simpson J L, Bischoff F. Genetic counseling in translocations. *Urol Clin North Am*, 2002, **29**(4): 793-807, vii-viii
- [16] Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx P J, *et al.* The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 2003, **423**(6942): 825-837
- [17] Fu L, Xiong D K, Ding X P, *et al.* Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet*, 2012, **29**(6): 521-527
- [18] Foresta C, Ferlin A, Moro E. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum Mol Genet*, 2000, **9**(8): 1161-1169
- [19] McLachlan R I, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen C E, *et al.* Histological evaluation of the human testis—approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Hum Reprod*, 2007, **22**(1): 2-16
- [20] Muslumanoglu M H, Turgut M, Cilingir O, *et al.* Role of the AZFd locus in spermatogenesis. *Fertil Steril*, 2005, **84**(2): 519-522
- [21] Kleiman S E, Yogev L, Lehavi O, *et al.* The likelihood of finding mature sperm cells in men with AZFb or AZFc deletions: six new cases and a review of the literature (1994-2010). *Fertil Steril*, 2011, **95**(6): 2005-2012, 2012 e2001-2004
- [22] Bojesen A, Juul S, Gravholt C H. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**(2): 622-626
- [23] Forti G, Corona G, Vignozzi L, *et al.* Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update. *Sex Dev*, 2010, **4**(4-5): 249-258
- [24] Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, *et al.* Klinefelter syndrome

- (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*, 2016
- [25] Velasco G, Savarese V, Sandorfi N, *et al.* 46, XX SRY-positive male syndrome presenting with primary hypogonadism in the setting of scleroderma. *Endocr Pract*, 2011, **17**(1): 95–98
- [26] Matzuk M M, Lamb D J. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med*, 2008, **14**(11): 1197–1213
- [27] Wu Y, Hu X, Li Z, *et al.* Transcription factor RFX2 is a key regulator of mouse spermiogenesis. *Sci Rep*, 2016, **6**: 20435–20448
- [28] Shang E, Nickerson H D, Wen D, *et al.* The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation. *Development*, 2007, **134**(19): 3507–3515
- [29] Wang G, Zhang H, Wang L, *et al.* Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase IV promotes interplay of proteins in chromatoid body of male germ cells. *Sci Rep*, 2015, **5**: 12126–12137
- [30] Tanaka S S, Toyooka Y, Akasu R, *et al.* The mouse homolog of *Drosophila* Vasa is required for the development of male germ cells. *Genes Dev*, 2000, **14**(7): 841–853
- [31] Gao Y, Bai X, Zhang D, *et al.* Mammalian elongation factor 4 regulates mitochondrial translation essential for spermatogenesis. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, **23**(5): 441–449
- [32] Uysal F, Akkoyunlu G, Ozturk S. DNA methyltransferases exhibit dynamic expression during spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*, 2016
- [33] Khazamipour N, Noruzinia M, Fatehmanesh P, *et al.* MTHFR promoter hypermethylation in testicular biopsies of patients with non-obstructive azoospermia: the role of epigenetics in male infertility. *Hum Reprod*, 2009, **24**(9): 2361–2364
- [34] Ramasamy R, Ridgeway A, Lipshultz L I, *et al.* Integrative DNA methylation and gene expression analysis identifies discoidin domain receptor 1 association with idiopathic nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2014, **102**(4): 968–973 e963
- [35] Ferfouri F, Boitrelle F, Ghout I, *et al.* A genome-wide DNA methylation study in azoospermia. *Andrology*, 2013, **1**(6): 815–821
- [36] Tachibana M, Sugimoto K, Nozaki M, *et al.* G9a histone methyltransferase plays a dominant role in euchromatic histone H3 lysine 9 methylation and is essential for early embryogenesis. *Genes Dev*, 2002, **16**(14): 1779–1791
- [37] Hayashi K, Yoshida K, Matsui Y. A histone H3 methyltransferase controls epigenetic events required for meiotic prophase. *Nature*, 2005, **438**(7066): 374–378
- [38] Kimmins S, Sassone-Corsi P. Chromatin remodelling and epigenetic features of germ cells. *Nature*, 2005, **434**(7033): 583–589
- [39] Reina-San-Martin B, Difilippantonio S, Hanitsch L, *et al.* H2AX is required for recombination between immunoglobulin switch regions but not for intra-switch region recombination or somatic hypermutation. *J Exp Med*, 2003, **197**(12): 1767–1778
- [40] Soboleva T A, Nekrasov M, Pahwa A, *et al.* A unique H2A histone variant occupies the transcriptional start site of active genes. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, **19**(1): 25–30
- [41] Holt J E, Stanger S J, Nixon B, *et al.* Non-coding RNA in spermatogenesis and epididymal maturation. *Adv Exp Med Biol*, 2016, **886**: 95–120
- [42] Lian J, Zhang X, Tian H, *et al.* Altered microRNA expression in patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, **7**: 13–23
- [43] Huang H, Tian H, Duan Z, *et al.* microRNA-383 impairs phosphorylation of H2AX by targeting PNUTS and inducing cell cycle arrest in testicular embryonal carcinoma cells. *Cell Signal*, 2014, **26**(5): 903–911
- [44] Zhuang X, Li Z, Lin H, *et al.* Integrated miRNA and mRNA expression profiling to identify mRNA targets of dysregulated miRNAs in non-obstructive azoospermia. *Sci Rep*, 2015, **5**: 7922–7931
- [45] Liang X, Zhou D, Wei C, *et al.* MicroRNA-34c enhances murine male germ cell apoptosis through targeting ATF1. *PLoS One*, 2012, **7**(3): e33861
- [46] Dai L, Tsai-Morris C H, Sato H, *et al.* Testis-specific miRNA-469 up-regulated in gonadotropin-regulated testicular RNA helicase (GRTH/DDX25)-null mice silences transition protein 2 and protamine 2 messages at sites within coding region: implications of its role in germ cell development. *J Biol Chem*, 2011, **286**(52): 44306–44318
- [47] Hirakata S, Siomi M C. piRNA biogenesis in the germline: From transcription of piRNA genomic sources to piRNA maturation. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1859**(1): 82–92
- [48] Huang Y, Bai J Y, Ren H T. PiRNAs biogenesis and its functions. *Bioorg Khim*, 2014, **40**(3): 320–326
- [49] Pandey R R, Tokuzawa Y, Yang Z, *et al.* Tudor domain containing 12 (TDRD12) is essential for secondary PIWI interacting RNA biogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(41): 16492–16497
- [50] Tanaka T, Hosokawa M, Vagin V V, *et al.* Tudor domain containing 7 (Tdrd7) is essential for dynamic ribonucleoprotein (RNP) remodeling of chromatoid bodies during spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(26): 10579–10584
- [51] Stalker L, Russell S J, Co C, *et al.* PIWIL1 is expressed in the canine testis, increases with sexual maturity, and binds small RNAs. *Biol Reprod*, 2016, **94**(1): 17–27
- [52] Hu Z, Xia Y, Guo X, *et al.* A genome-wide association study in Chinese men identifies three risk loci for non-obstructive azoospermia. *Nat Genet*, 2011, **44**(2): 183–186
- [53] Hu Z, Li Z, Yu J, *et al.* Association analysis identifies new risk loci for non-obstructive azoospermia in Chinese men. *Nat Commun*, 2014, **5**: 3857–3864
- [54] Malcher A, Rozwadowska N, Stokowy T, *et al.* Potential biomarkers of nonobstructive azoospermia identified in microarray

- gene expression analysis. *Fertil Steril*, 2013, **100** (6): 1686–1694 e1681–1687
- [55] Dieterich K, Soto Rifo R, Faure A K, *et al.* Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet*, 2007, **39**(5): 661–665
- [56] Ben Khelifa M, Zouari R, Harbuz R, *et al.* A new AURKC mutation causing macrozoospermia: implications for human spermatogenesis and clinical diagnosis. *Mol Hum Reprod*, 2011, **17**(12): 762–768
- [57] Dam A H, Kosciński I, Kremer J A, *et al.* Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet*, 2007, **81**(4): 813–820
- [58] Reijo R, Lee T Y, Salo P, *et al.* Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet*, 1995, **10**(4): 383–393
- [59] Yatsenko A N, Roy A, Chen R, *et al.* Non-invasive genetic diagnosis of male infertility using spermatozoal RNA: KLHL10 mutations in oligozoospermic patients impair homodimerization. *Hum Mol Genet*, 2006, **15**(23): 3411–3419
- [60] Sun C, Skaletsky H, Birren B, *et al.* An azoospermic man with a *de novo* point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet*, 1999, **23**(4): 429–432
- [61] Elliott D J, Millar M R, Oghene K, *et al.* Expression of RBM in the nuclei of human germ cells is dependent on a critical region of the Y chromosome long arm. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**(8): 3848–3853
- [62] Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, *et al.* Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *Lancet*, 2003, **362**(9397): 1714–1719
- [63] Aarabi M, Modarressi M H, Soltanghorae H, *et al.* Testicular expression of synaptonemal complex protein 3 (SYCP3) messenger ribonucleic acid in 110 patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2006, **86**(2): 325–331
- [64] Yang F, Silber S, Leu N A, *et al.* TEX11 is mutated in infertile men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse. *EMBO Mol Med*, 2015, **7**(9): 1198–1210
- [65] Ayhan O, Balkan M, Guven A, *et al.* Truncating mutations in TAF4B and ZMYND15 causing recessive azoospermia. *J Med Genet*, 2014, **51**(4): 239–244
- [66] Teng Y N, Lin Y M, Lin Y H, *et al.* Association of a single-nucleotide polymorphism of the deleted-in-azoospermia-like gene with susceptibility to spermatogenic failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**(11): 5258–5264
- [67] Bashamboo A, Ferraz-De-Souza B, Lourenco D, *et al.* Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am J Hum Genet*, 2010, **87**(4): 505–512
- [68] Maor-Sagie E, Cinnamon Y, Yaacov B, *et al.* Deleterious mutation in SYCE1 is associated with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet*, 2015, **32**(6): 887–891
- [69] Dirami T, Rode B, Jollivet M, *et al.* Missense mutations in SLC26A8, encoding a sperm-specific activator of CFTR, are associated with human asthenozoospermia. *Am J Hum Genet*, 2013, **92**(5): 760–766
- [70] Shalata A, Ramirez M C, Desnick R J, *et al.* Morbid obesity resulting from inactivation of the ciliary protein CEP19 in humans and mice. *Am J Hum Genet*, 2013, **93**(6): 1061–1071
- [71] Lin Y H, Wang Y Y, Chen H I, *et al.* SEPTIN12 genetic variants confer susceptibility to teratozoospermia. *PLoS One*, 2012, **7** (3): e34011
- [72] Avenarius M R, Hildebrand M S, Zhang Y, *et al.* Human male infertility caused by mutations in the CATSPER1 channel protein. *Am J Hum Genet*, 2009, **84**(4): 505–510
- [73] Julaton V T, Reijo Pera R A. NANOS3 function in human germ cell development. *Hum Mol Genet*, 2011, **20**(11): 2238–2250
- [74] Gershoni M, Hauser R, Yogev L, *et al.* A familial study of azoospermic men identifies three novel causative mutations in three new human azoospermia genes. *Genet Med*, 2017
- [75] Gonsalves J, Sun F, Schlegel P N, *et al.* Defective recombination in infertile men. *Hum Mol Genet*, 2004, **13**(22): 2875–2883
- [76] Ira D S, Jonathan J, Arnold M, *et al.* Report on evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril*, 2006, **86**(5): S210–215
- [77] Gao M, Pang H, Zhao Y H, *et al.* Karyotype analysis in large sample cases from Shenyang Women's and Children's hospital: a study of 16,294 male infertility patients. *Andrologia*, 2016
- [78] Cheng D H, Gong F, Tan K, *et al.* Karyotype determination and reproductive guidance for short stature women with a hidden Y chromosome fragment. *Reprod Biomed Online*, 2013, **27**(1): 89–95
- [79] Dhanoa J K, Mukhopadhyay C S, Arora J S. Y-chromosomal genes affecting male fertility: A review. *Vet World*, 2016, **9**(7): 783–791
- [80] Song J, Li X, Sun L, *et al.* A family with Robertsonian translocation: a potential mechanism of speciation in humans. *Mol Cytogenet*, 2016, **9**: 48–57
- [81] Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet*, 1976, **34**(2): 119–124
- [82] Vogt P H, Edelmann A, Kirsch S, *et al.* Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*, 1996, **5**(7): 933–943
- [83] Hopps C V, Mielnik A, Goldstein M, *et al.* Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*, 2003, **18**(8): 1660–1665
- [84] Choi J M, Chung P, Veeck L, *et al.* AZF microdeletions of the Y chromosome and *in vitro* fertilization outcome. *Fertil Steril*, 2004, **81**(2): 337–341
- [85] Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff D W. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res*, 1989, **6**(4): 311–326
- [86] Legouis R, Hardelin J P, Leveilliers J, *et al.* The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell*, 1991, **67**(2): 423–435

- [87] Silveira L F, Trarbach E B, Latronico A C. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, **324**(1-2): 30-38
- [88] Escudero T, Abdelhadi I, Sandalinas M, *et al.* Predictive value of sperm fluorescence *in situ* hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Fertil Steril*, 2003, **79**(3):1528-1534
- [89] Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy M P. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*, 2014, **4**: e28218
- [90] Ramasamy R, Yagan N, Schlegel P N. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 2005, **65**(6): 1190-1194
- [91] Schiff J D, Palermo G D, Veeck L L, *et al.* Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**(11): 6263-6267
- [92] Ramasamy R, Ricci J A, Leung R A, *et al.* Successful repeat microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*, 2011, **185**(3): 1027-1031
- [93] Stahl P J, Masson P, Mielnik A, *et al.* A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril*, 2010, **94**(5): 1753-1756
- [94] Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, *et al.* Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell*, 2011, **146**(4): 519-532
- [95] Yang S, Ping P, Ma M, *et al.* Generation of haploid spermatids with fertilization and development capacity from human spermatogonial stem cells of cryptorchid patients. *Stem Cell Reports*, 2014, **3**(4): 663-675
- [96] Zhou Q, Wang M, Yuan Y, *et al.* Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells *in vitro*. *Cell Stem Cell*, 2016, **18**(3): 330-340

The Progress of Genetics for Non-obstructive Azoospermia*

TU Chao-Feng¹⁾, YUAN Shi-Min²⁾, MENG Lan-Lan¹⁾, LUO Ai-Xiang¹⁾, TAN Yue-Qiu^{1,2)**}

¹⁾ Institute of Reproduction and Stem Cell Engineering, Central South University, Changsha 410078, China;

²⁾ Reproductive and Genetic Hospital of Citic-Xiangya, Changsha 410078, China)

Abstract Non-obstructive azoospermia (NOA) with meiotic arrest is largely unknown in the majority of male infertility, which affecting about 0.6% of men from the general population and 10% of infertile men. NOA is a complicated disease caused by multiple factors which featured high genetic and phenotype heterogeneity. This condition is related to known genetic disorders, including chromosomal abnormality, Y-chromosome microdeletions, single-gene mutation and epigenetic modification. Currently, the diagnosis and treatment of patients with NOA was limited to routine epididymal puncture biopsy, karyotype analysis and Y-chromosome microdeletion detection in the clinical. Effective diagnosis and treatment strategies were deficiency for NOA with complicated etiology. Therefore, a more comprehensive exploration of the molecular mechanism of NOA will be helpful to clarify the genetic causes of non-obstructive azoospermia, the clinical diagnosis and treatment of male infertility. In this paper, we comprehensively reviewed the several aspect of NOA, including the genetic basis of NOA, the pathological features of NOA, the clinical diagnosis and treatment of NOA.

Key words non-obstructive azoospermia, male infertility, genetic abnormalities

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0345

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81471432) and Graduate Research and Innovation Projects of Central South University (Grant 2017zzts071).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-82355305, E-mail: tanyueqiu@csu.edu.cn

Received: April 25, 2017 Accepted: June 1, 2017