

染色体 2p21 易位相关的男性不育症:3 例报告

胡乐宸^{1,2} 李 脉^{1△} 金晓锋^{2△}

(¹宁波大学附属妇女儿童医院生殖医疗中心 宁波 315000; ²宁波大学医学部生物化学与分子生物学系 宁波 315211)

【摘要】 男性不育症在育龄男性生殖健康问题中约占 5%。染色体易位与男性不育症密切相关,易位的断裂点可能破坏或扰乱参与精子发生的重要基因。为探讨 2p21 染色体易位与男性不育症之间的关联,通过对 3 名 2p21 易位携带者进行病史采集、精液分析和细胞遗传学分析,并回顾相关基因功能,发现 2p21 易位可能通过破坏与精子发生密切相关的基因(即 *EPCAM*、*MSH2* 和 *EPAS1*),影响精子数量、活力与功能,从而导致男性不育。在男性不育症的遗传咨询和治疗中应考虑 2p21 易位的重要性,并需要进一步研究其对精子发生潜在机制的具体影响。

【关键词】 染色体易位; 2p21 区带; 男性不育; 精子发生

【中图分类号】 R698.2 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2026.05.016

Male infertility associated with chromosome 2p21 translocation : 3 cases report

HU Le-chen^{1,2}, LI Mai^{1△}, JIN Xiao-feng^{2△}

(¹Reproduction Medicine Center, Women and Children's Hospital, Ningbo University, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China; ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang Province, China)

【Abstract】 Male infertility accounts for approximately 5% of reproductive health problems among men of reproductive age. Chromosomal translocations are closely associated with male infertility. The breakpoint of the translocation may disrupt or dysregulate important genes involved in spermatogenesis. In order to investigate the association between chromosome 2p21 translocation and male infertility, we performed detailed medical history review, semen analysis, cytogenetic analysis, and a review of related gene function in three carriers of a 2p21 translocation. Our findings suggested that this translocation might affect sperm count, motility and function by disrupting genes crucial for spermatogenesis, namely *EPCAM*, *MSH2* and *EPAS1*, thereby leading to male infertility. Therefore, it is important to consider the 2p21 translocation in genetic counseling and treatment of male infertility, and further research is needed to elucidate its specific impact on the underlying mechanisms of spermatogenesis.

【Key words】 chromosome translocation; 2p21 band; male infertility; spermatogenesis

* This work was supported by the Science and Technology Planning Project for Medicine and Health of Zhejiang Province (2025KY271).

不育症定义为未避孕性生活 12 个月未实现妊娠,是一种病因复杂的生殖障碍。据估计,全球约 10% 的育龄夫妇受其影响,其中男性因素约占半

数^[1]。染色体异常是男性不育症的常见遗传因素,在无精子症和少精子症患者中的检出率分别为 13.7% 和 4.6%,其中以常染色体结构异常(如罗伯

浙江省医药卫生科技计划项目(2025KY271)

[△]Corresponding authors E-mail: maimaigoodluck@aliyun.com (LI Mai); jinxiaofeng@nbu.edu.cn (JIN Xiao-feng)

网络首发时间:2026-09-02 17:46:45 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.r.20260902.0938.002

逊易位和相互易位)最为常见^[2]。染色体间的相互易位可通过干扰减数分裂过程导致生精失败,是引起男性不育的重要机制之一^[3]。因此,深入分析染色体易位病例的临床特征与遗传学机制,对阐明男性不育的遗传基础具有重要意义。本研究报道了3例男性 2p21 易位病例的临床特征以及实验室检查,旨在为男性不育症的临床诊断和针对性的遗传咨询提供参考依据。

病例资料 3 名患者均因“不孕不育”在宁波大学附属妇女儿童医院生殖医学中心接受治疗。入

院后,对3名患者进行全面的病史采集、生殖系统体格检查、实验室检查(精液分析、生殖激素检测、细胞遗传学检查)以及影像学超声检查。3 名患者外貌和智力正常;性欲正常,性生活规律,勃起正常;既往体健,否认阴囊手术外伤史及有毒物质接触史;体格检查均未见异常。3 名患者的实验室检查参数和临床特征参见表 1,染色体核型图和部分家系图参见图 1。本研究获得宁波大学附属妇女儿童医院医学伦理委员会批准(批准号:EC2024-074),所有患者均签署知情同意书。

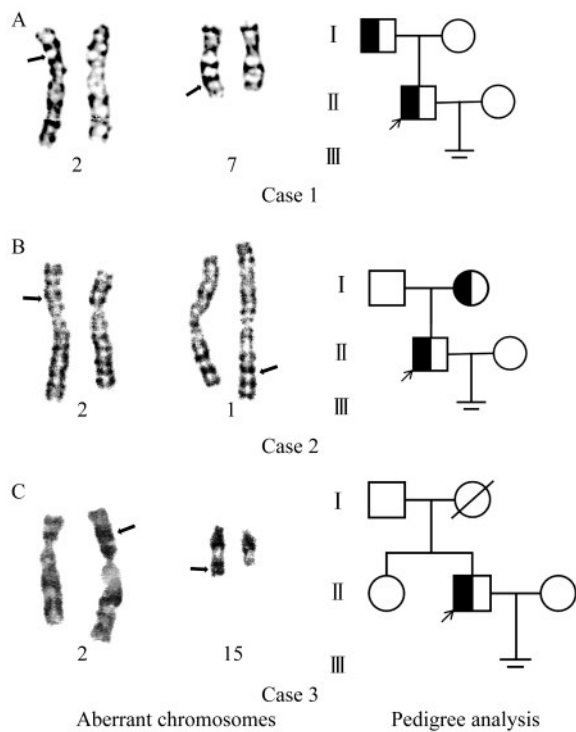
表 1 本研究中 3 例患者的实验室检查参数与临床特征

Tab 1 Laboratory test parameters and clinical features of the 3 patients in this study

Parameters	Case 1	Case 2	Case 3	Reference range
Semen analysis				
Semen volume (mL)	1.9	2.1	2.8	≥1.5
Sperm concentration ($\times 10^6$ /mL)	3.38 ↓	34.21	40.50	≥15.00
Total motility (%)	29.0 ↓	35.0 ↓	50.8	≥40.0
Progressive motility (%)	21.0 ↓	30.0 ↓	36.0	≥32.0
Normal sperm morphology (%)	1.0 ↓	12.1	6.0	≥4.0
Acrosome reaction induction (%)	8.13 ↓	13.30 ↓	11.21 ↓	>15.00
N-acetyl-β-D-glucosaminidase (mU)	23.4	21.6	30.7	≥20.0
Seminal plasma fructose (μmol/ejaculate)	8.88 ↓	31.30	26.25	≥13.00
Seminal reactive oxygen species (%)	22.78 ↑	10.90	12.18	≤20.00
Seminal PMN-elastase (mg/L)	117.5	670.8	242.0	<1 000.0
Seminal plasma citric acid (μmol/ejaculate)	149.7	72.8	56.0	≥52.0
Seminal zinc quantitative test (μmol/ejaculate)	6.5	4.2	7.2	≥2.4
Seminal acid phosphatase (U/ejaculate)	1744.4	2780.9	825.4	≥200.0
Polymorphonuclear leukocytes ($\times 10^6$ /mL)	0.75	0.50	0.75	<1.00
Mitochondrial membrane potential (%)	1.46 ↓	65.22	40.75 ↓	>52.00
DNA fragmentation index (%)	19.84 ↑	8.76	37.17 ↑	≤15.00
Antisperm antibody (%)	19.2 ↑	7.8	16.8 ↑	<10.0
Reproductive hormone test				
Follicle-stimulating hormone (IU/L)	9.63	3.64	3.40	1.50–12.40
Luteinizing hormone (IU/L)	2.38	3.73	2.97	1.70–8.60
Testosterone (μg/L)	228.02 ↓	424.82	315.11	300.00–1 000.00
Estradiol (μg/L)	18.58	22.93	23.55	10.00–40.00
Karyotype analysis				
	46,XY,t(2;7)(p21;q22.1)	46,XY,t(1;2)(p36.1;p21)	46,XY,t(2;15)(p21;q26.1)	–
Clinical features				
	Severe oligoasthenospermia	Asthenospermia	Sperm functional abnormality	–

患者 1,34 岁,因“同居 5 年,女方未避孕未孕”于 2022 年 5 月首次就诊。精液常规示精子浓度为 3.38×10^6 /mL ($<5.00 \times 10^6$ /mL),前向运动率为 21.0% ($<32\%$),提示重度少弱精子症。精液生化示精液白细胞、精浆弹性蛋白正常,未见生殖系统

感染征象。精液功能学检查示精液活性氧和 DNA 碎片指数升高,精子线粒体膜电位和精子诱导顶体反应指标降低,伴抗精子抗体阳性。生殖激素检测示睾酮水平偏低。染色体核型分析显示存在染色体易位[46,XY,t(2;7)(p21;q22.1)]。阴囊彩色超



A: Karyotypic analysis and partial pedigree investigation of a patient with 46,XY,t(2;7)(p21;q22.1); B: Karyotypic analysis and partial pedigree investigation of a patient with 46,XY,t(1;2)(p36.1;p21); C: Karyotypic analysis and partial pedigree investigation of a patient with 46,XY,t(2;15)(p21;q26.1). The arrows indicated the putative translocation loci on the patient's abnormal chromosomes, while the non-arrowed chromosomes exhibit a wild-type phenotype.

图1 3例患者的G显带核型分析与部分家系分析

Fig 1 G-banding karyotypes and partial pedigree analysis of the 3 patients

声示:左侧睾丸 35 mm×13 mm×21 mm,右侧睾丸 33 mm×14 mm×24 mm,包膜完整,双侧附睾形态大小正常,未见精索静脉曲张。综上,考虑为重度少弱精子症伴染色体易位[46,XY,t(2;7)(p21;q22.1)]。

患者2,31岁,因“结婚5年,女方未避孕未孕”于2022年9月首次就诊。精液常规示精子浓度精子正常,前向运动率为30.0%(<32%),提示弱精子症。精液生化示精液白细胞、精浆弹性蛋白正常,未见生殖系统感染征象。精液功能学检查示精子诱导顶体反应指标下降。生殖激素检测正常。染色体核型分析显示存在染色体易位[46,XY,t(1;2)(p36.1;p21)]。患者自述外院睾丸彩超未见异常,故未重复检查,体格检查未见精索静脉曲张。综上,考虑为弱精子症伴染色体易位[46,XY,t(1;2)(p36.1;p21)]。

患者3,31岁,因“同居4年,女方未避孕未孕”于2022年4月首次就诊。精液常规示精子浓度和前向运动率正常。精液生化示精液白细胞、精浆弹性蛋白正常,未见生殖系统感染征象。精液功能学检查示DNA碎片指数升高,精子线粒体膜电位及精子诱导顶体反应指标降低,伴抗精子抗体阳性。生殖激素检测正常。染色体核型分析示患者存在染色体易位[46,XY,t(2;15)(p21;q26.1)]。阴囊彩色超声示:左侧睾丸47 mm×24 mm×28 mm,右侧睾丸45 mm×23 mm×29 mm,包膜完整,双侧附睾形态大小正常,未见精索静脉曲张。综上,考虑为原发性不育伴染色体易位[46,XY,t(2;15)(p21;q26.1)]。

相关基因分析 通过检索NCBI基因组公共数据库发现3个位于2p21染色体断点与精子发生相关的基因,即*EPCAM*、*MSH2*和*EPAS1*。*EPCAM*蛋白是精原干细胞表面标志物,对精原干细胞的扩增具有重要作用^[4]; *MSH2*蛋白参与减数分裂过程中的DNA错配修复,保障DNA复制准确性及重复序列稳定性^[5];而*EPAS1*蛋白则在维持血睾屏障完整性及调控局部缺氧反应中发挥作用,从而影响精子发生过程^[6]。此外,对3名患者所涉及的另外3个非重叠断裂区带(7q22.1、15q26.1及1p36.1)内的基因进行收集和整理(见附表1),以揭示其对精子发生微环境的潜在影响。

治疗过程 经遗传咨询,3名患者均被确诊为染色体平衡易位携带者,符合植入前染色体结构重排遗传学检测(preimplantation genetic testing for structural rearrangements,PGT-SR)指征。患者夫妇充分知情并签署同意书后,进入助孕周期。

患者1:卵泡期长方案促排卵后,经阴道彩超引导下取卵,卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)后形成4枚囊胚。取囊胚滋养层细胞送检:1枚囊胚可优先移植,3枚囊胚不推荐移植(2枚不平衡易位型,1枚染色体异常)。单管冷冻,冷冻4管4胚。患者配偶于2025年9月移植囊胚1枚,之后产检未见明显异常,尚未分娩。

患者2:卵泡期长方案促排卵后,经阴道彩超引导下取卵,ICSI后形成5枚囊胚。取囊胚滋养层细胞送检:3枚囊胚可优先移植,2枚囊胚可移植。单管冷冻,冷冻5管5胚。患者配偶于2024年7月移植囊胚1枚,之后产检未见明显异常,孕37周于我院

娩出一女活婴,体重2 620 g, Apgar评分10分,一般情况及查体正常。

患者3:卵泡期长方案促排卵后,经阴道彩超引导下取卵, ICSI后形成3枚囊胚。取囊胚滋养层细胞送检:1枚囊胚可优先移植,1枚囊胚不推荐移植(4号染色体三体),1枚易位携带型囊胚需遗传咨询。单管冷冻,冷冻3管3胚。患者配偶于2023年3月移植囊胚1枚,之后产检未见明显异常,孕37周于我院娩出一男活婴,体重3 350 g, Apgar评分10分,一般情况及查体正常。

讨论 男性不育症可分为孕前不育(指精子参数异常且未能形成受精卵)与妊娠期不育(指受精后发生胚胎流产)两类^[7],约占不育病例的30%~50%^[8-9]。其中,染色体异常是男性不育症的主要遗传因素之一,某些易位或染色体断点会直接干扰精子生成,导致精子浓度异常^[10]。2号染色体异常与男性不育的关联已有文献支持。Yapan等^[11]曾报告近着丝粒区域2号染色体倒位的不育男性病例; Zhang等^[12]在对9例病例及相关文献综述中指出,2p23、2p13、2p11.2、2q31和2q37等断点与孕前不育及妊娠期不育均存在关联。2p21区带异常被认为与婴幼儿多种先天性疾病相关,如先天性心脏病、颅面发育异常、肌张力减退-胱氨酸尿症综合征和智力障碍等,但与成年男性不育的直接关联尚缺乏充分临床证据^[13-14]。

本研究的3例患者经染色体核型分析均证实为2p21平衡易位携带者。临床评估显示:他们无相关疾病家族史及不良孕产史;体格检查未见特殊面容、心肺异常及肌肉发育异常;智力及精神状态正常,无发育迟缓迹象。3例患者均表现为不同程度的不育表型,包括精子数量减少、活力下降或氧化应激损伤。综上,本组病例提示染色体2p21易位可能独立于其已知的婴幼儿发育异常,直接作为男性不育的潜在致病病因,其主要临床表现为精子数量减少、活力下降及功能受损。

PGT-SR是一种先进的辅助生殖技术,将体外受精与遗传学检测相结合,在胚胎植入前对胚胎的染色体数目和结构进行分析,从而筛选出染色体正常的胚胎进行移植^[15]。PGT-SR是一种有效的助孕方式,适用于夫妻一方携带染色体结构异常或具有染色体相关遗传病史,以及女方年龄超过38岁、卵子质量下降、既往反复流产等情况。该技术能够提

高临床妊娠率和健康活产率,阻断致病性异常染色体的遗传,从而减轻因反复流产和终止妊娠带来的身心痛苦。本研究对患者夫妇采用PGT-SR技术进行治疗,女方成功植入一枚优质胚胎,其中2人各娩出一健康后代,另一人截至发稿尚在妊娠中。因此,对于因男性染色体易位致不育的夫妇建议行PGT-SR治疗,从而提高生育健康后代的概率。

染色体易位导致的断裂重接可直接造成精子发生关键基因的结构破坏或功能丧失,是导致男性不育的重要遗传学病因^[16]。然而,目前对染色体2p21区带易位所致男性不育的具体基因改变的研究仍十分有限。首先,本研究患者诊疗方案采用的G显带分析技术和基于SNP位点连锁分析的PGT-SR技术难以将断裂点精确定位至单基因水平,这限制了对受损基因的直接确认。其次,基于NCBI数据库筛选的候选基因,虽能为揭示男性不育病因提供方向性线索,但仍需构建特定基因缺失的动物模型并进行功能实验验证,以明确染色体2p21易位的具体致病机制。在探究染色体易位断点层面,通过免疫荧光杂交技术进一步界定染色体2p21易位断点区间,并联合PCR/Sanger测序技术以获得断裂点碱基对水平的精确定位,从而明确染色体2p21易位所致具体基因损伤。在明确受损基因的基础上,通过利用CRISPR/Cas9基因编辑技术构建目标基因敲除的小鼠,并通过自然交配测试评估基因敲除小鼠的生育能力;处死小鼠后取睾丸组织,通过HE染色进行组织学评估;同时收集附睾尾部精子,借助CASA定量检测精子浓度、活力及形态学参数。通过上述多层次、多指标的体内外表型分析,明确2p21易位与雄性不育表型之间的关联。

综上所述,本研究报道了3例染色体2p21平衡易位的男性不育病例,该断点重排可能是干扰精子发生并导致男性不育的潜在病因,临床上表现为精子数量下降、活力减弱以及氧化应激损伤等特征。在遗传咨询和临床诊断中应关注2p21的断裂位点,并为患者制定合适的治疗策略。对于携带异常染色体的男性不育患者,建议采用PGT-SR筛选染色体正常的胚胎进行移植,从而解决因胚胎染色体异常导致的反复流产以及致病性染色体遗传问题。

作者贡献声明 胡乐宸 研究设计,论文撰写和修订。李脉 病例收集,研究指导,论文修订。金晓锋 研究设计和指导,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology[J]. *Clin Biochem*, 2018, 62: 2-10.
- [2] van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, *et al.* Cytogenetics of infertile men[J]. *Hum Reprod*, 1996, 11 Suppl 4: 1-26.
- [3] Zhang H, Wang R, Li L, *et al.* Male carriers of balanced reciprocal translocations in northeast China: sperm count, reproductive performance, and genetic counseling[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 18792-18798.
- [4] Kanatsu-Shinohara M, Takashima S, Ishii K, *et al.* Dynamic changes in EPCAM expression during spermatogonial stem cell differentiation in the mouse testis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23663.
- [5] Gunes S, Agarwal A, Henkel R, *et al.* Association between promoter methylation of *MLH1* and *MSH2* and reactive oxygen species in oligozoospermic men-A pilot study[J]. *Andrologia*, 2018, 50(3): e12903.
- [6] Gruber M, Mathew LK, Runge AC, *et al.* EPAS1 is required for spermatogenesis in the postnatal mouse testis[J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(6): 1227-1236.
- [7] Li D, Zhang H, Wang R, *et al.* Chromosomal abnormalities in men with pregestational and gestational infertility in northeast China[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(8): 829-836.
- [8] Eisenberg ML, Esteves SC, Lamb DJ, *et al.* Male infertility [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 49.
- [9] Sylvest R, Fürbringer JK, Schmidt L, *et al.* Infertile men's needs and assessment of fertility care[J]. *Ups J Med Sci*, 2016, 121(4): 276-282.
- [10] Li R, Wang X, Feng S, *et al.* Chromosome 1q21 translocation and spermatogenesis failure: two case reports and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52): e18588.
- [11] Yapan C, Beyazyurek C, Ekmekci C, *et al.* The largest paracentric inversion, the highest rate of recombinant spermatozoa. Case report: 46, XY, inv(2)(q21.2q37.3) and literature review[J]. *Balkan J Med Genet*, 2014, 17(1): 55-62.
- [12] Zhang X, Zhang H, Hu C, *et al.* Clinical features of carriers of reciprocal chromosomal translocations involving chromosome 2: report of nine cases and review of the literature[J]. *Int Braz J Urol*, 2018, 44(4): 785-793.
- [13] Bartholdi D, Asadollahi R, Oneda B, *et al.* Further delineation of genotype-phenotype correlation in homozygous 2p21 deletion syndromes: first description of patients without cystinuria[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161(8): 1853-1859.
- [14] Pueschel SM, Scola PS, Mendoza T. Partial trisomy 2p[J]. *J Ment Defic Res*, 1987, 31(Pt3): 293-298.
- [15] 李耀辉, 李久洋, 韩少华, 等. 胚胎植入前遗传学检测阻断男性染色体复杂重排 1 例报道[J]. *生殖医学杂志*, 2026, 35(3): 383-388.
- [16] Yang X, Zhang H, Yu Y, *et al.* Clinical features of chromosome 6 translocation in male carriers: a report of 10 cases and review of the literature[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4162-4168.

(收稿日期: 2025-10-20; 编辑: 段佳)