

指长波动性不对称与男性不育的相关性

陆宏^{1, 2, 3}, 刘永杰⁴, 霍正浩^{1, 2, 3}, 师志云⁵, 党洁^{1, 2}, 彭亮¹

(1. 宁夏医科大学医学遗传与细胞生物学系, 银川 750004 ; 2. 宁夏回族自治区生殖与遗传重点实验室, 银川 750004 ;
3. 教育部生育力保持省部共建重点实验室, 银川 750004; 4. 宁夏银川市妇幼保健院, 银川 750001;
5. 宁夏医科大学附属医院医学实验中心, 银川 750004)

摘要: 本文研究了宁夏汉族男性不育患者指长波动性不对称(FA)与不育的相关性。分析了宁夏汉族男性不育患者308例(原发组196例, 继发组112例)各指指长FA(2FA、3FA、4FA、5FA)及复合FA(CFA)的均值及其均值的差异性; 比较了指长FA与a+b级精子比率间的关系。结果表明: 1) 原发组各指指长FA均值均高于继发组, 且2FA ($P<0.01$)、4FA ($P<0.05$)和CFA($P<0.05$)有显著性差异; 2) 原发组a+b级精子比率显著低于继发组 ($P<0.05$); 3) 原发组2FA分布在 $|L-R|\geq 0.04$ 组显著增高 ($P<0.05$), 2FA与a+b级精子比率呈高度负相关 ($P<0.001$)。

关键词: 不育; 波动性不对称; 指长

中图法分类号: Q983; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1000-3139 (2012) 01-0082-07

大量研究表明, 人类和其他物种一样有很多两侧对称性状, 其中一些(如: 手的长、宽等体质人类学特征, a-bRC等皮纹学特征)属于多基因控制的数量性状, 由遗传和环境因素共同决定^[1]。生物体在胚胎发育过程中常常会受到遗传因素(如, 基因突变、染色体异常等)或环境因素(如, 污染、传染病等)的干扰, 然而其复杂的发育过程却有着惊人的稳定性, 即使在内、外因素的干扰下, 他们往往依然能够发育成正常表型, 这种现象称为发育稳态^[2]。随着遗传因素和环境条件对胚胎发育干扰程度的增加, 表型的变异程度也随之增加, 在生物体两侧对称性状中则表现为波动性不对称(Fluctuating Asymmetry, FA)。

所谓FA^[3]是指相对于两侧对称性状的细微随机偏离, 它是生物在发育过程中由环境压力、发育稳态及遗传因素共同作用的结果, 其遗传力极低, 故可用来指示环境压力对生物种群的作用。某个生物个体的对称性状越精确, 则该个体的发育稳态性越好, 越能应对环境的干扰, 因此, FA可作为判定环境和遗传压力对具有两侧对称性状的生物体作用的一个指标。

以往研究显示, 皮纹学特征FA与人类疾病(如, 唇、腭裂、某些智力发育迟缓及乳腺癌等)有一定关联^[4-6]。目前, 有关体质人类学特征FA与发育稳态的研究国外报道很多。已有研究证明, 体质人类学特征FA与人类疾病(如, 孤僻症、精神分裂症及抑郁症等)具有相关性^[2]。为了探究体质人类学特征中指长FA与男性不育是否相关, 我们对宁夏汉族成年男性不育患者的指长FA进行了调查分析。

收稿日期: 2010-07-05; 定稿日期: 2011-02-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30960154)

作者简介: 陆宏(1969-), 女, 汉, 山东省乐陵市人, 宁夏医科大学医学教授, 硕士生导师, 硕士, 主要从事人类群体遗传学研究。E-mail: luh@nxmu.edu.cn

1 对象和方法

1.1 研究对象

本文调查了宁夏汉族男性不育患者 308 例, 根据患者是否曾使女性受孕, 将其分为原发和继发两组 (原发组 196 例, 继发组 112 例), 被调查对象祖居宁夏, 父母均为同一民族, 无亲缘关系, 年龄在 24~45 岁之间。所有患者均经精液等相关检查, 被宁夏医科大学附属医院及宁夏银川市妇幼保健院确诊, 排除染色体异常及泌尿生殖系统感染等其他疾病。

1.2 测量及计算方法

在知情同意的前提下, 采用数码相机提取研究对象左、右手正面照片, 去除手指有损伤的样本, 记录年龄等相关参数。将所取样本存入电脑, 打印后以电子游标卡尺 (精确度 0.01mm) 从手指基部 (近体侧指基褶纹) 到指尖测量左、右手手指长度 (digit length, DL) (图 1) 并记录, 每只手 (拇指除外) 的 4 个手指长度 (2DL、3DL、4DL、5DL) 均测量两次, 取其平均值为每个手指的长度。用文献方法 $FA = |L - R|$ (L 为左手, R 为右手) [2] 计算 2-4 四个手指的 FA 值, 复合 FA (composite FA, CFA) 为 4 个手指 FA (2FA、3FA、4FA、5FA) 的平均值, 为了避免测量误差和计算误差, 4 个手指的 FA 值需用以下公式进行校正, $FA = [|L - R| / 0.5(L + R)]$ 。精子计数采用瑞-吉染色 [7], 按 WHO 《人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册》 (第四版) 标准进行。

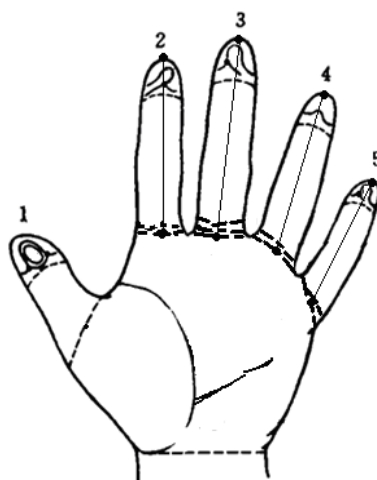


图 1 各指指长测量示意图

Figure 1 The schematic diagram of each digit length

1.3 统计方法

运用 SPSS 11.5 统计软件对所测数据进行统计学处理, 测量结果采用重复测量方差 (ANOVA) 分析、t 检验、卡方检验及相关分析, 根据 a+b 级精子比率的数值特点, 相关分析时采用其 $\log(1+x)$ 转换值。

2 结果

对宁夏汉族男性不育患者左、右手各指长两次测量结果进行重复测量方差 (ANOVA) 分析, 结果显示: 左手 2DL ($F=0.222$, $P=0.637$)、3DL ($F=0.006$, $P=0.937$)、4DL ($F=0.021$, $P=0.885$)、5DL ($F=0.296$, $P=0.586$); 右手 2DL ($F=0.322$, $P=0.571$)、3DL ($F=0.235$, $P=0.799$)、4DL ($F=0.398$, $P=0.528$)、5DL ($F=0.041$, $P=0.840$), 均无显著性差异 ($P>0.05$), 表明男性不

育患者左、右手各指长差异并非测量误差所致。

2.1 宁夏汉族男性原发不育与继发不育患者各指标均值

宁夏汉族男性原发不育和继发不育患者各指标均值及 t-检验结果见表 1。结果显示,原发不育患者与继发不育患者各指标均值的差异性比较中,原发组四个手指 FA 及 CFA 均值均高于继发组,且两组 FA 均值在 2FA ($P<0.01$)、4FA ($P<0.05$)和 CFA($P<0.05$)有显著性差异;a+b 级精子比率表现为原发组显著低于继发组 ($P<0.05$)。

表 1 男性原发不育和继发不育患者各指标均值

Table 1 The mean values of each index of primary sterility group and secondary sterility group in men

指标index		原发组 primary sterility		继发组 secondary sterility		<i>t</i>	<i>P</i>
		例数 N	均值 mean	例数 N	均值 mean		
指长 FA (digit FA)	2FA (mm)	196	0.0211±0.0014	112	0.0205±0.0013	3.140	0.002**
	3FA (mm)	196	0.0161±0.0012	112	0.0156±0.0011	1.510	0.070
	4FA (mm)	196	0.0200±0.0015	112	0.0198±0.0016	2.180	0.034*
	5FA (mm)	196	0.0160±0.0013	112	0.0153±0.0011	1.590	0.058
	CFA (mm)	196	0.0183±0.0014	112	0.0173±0.0017	2.270	0.020*
a+b 级精子比率 sperm rate(%)		196	29.7930±2.1200	112	39.0140±3.880	2.280	0.027*

** $P<0.01$ * $P<0.05$

2.2 原发不育与继发不育患者 2FA 的分布

从表1可以看出,无论在原发组还是继发组,二指FA(2FA)的均值均为最高,且三项有显著性差异的FA值中,2FA的差异最显著($P<0.01$),故我们对原发组和继发组2FA的分布做了进一步分析。根据2FA水平程度的不同,将两组分别划分为4组,即 $|L-R|=0$, $|L-R|>0\sim 0.02$, $|L-R|\geq 0.02\sim 0.04$, $|L-R|\geq 0.04$ (表2,图2)。结果显示,原发组2FA在后两组表现为人数增多,且在 $|L-R|\geq 0.04$ 组有显著差异($P<0.05$)。

表 2 原发组与继发组 2FA 的分布

Table 2 Distribution of 2FA of primary sterility group and secondary sterility group

分组 group	原发组 primary sterility group		继发组 secondary sterility group	
	人数 number	%	人数 number	%
FA=0	6	3.06	3	2.68
FA>0~0.02	109	55.61	80	71.43
FA≥0.02~0.04	42	21.43	19	16.96
FA≥0.04*	39	19.90	10	8.93

* $\chi^2=6.411$ $P<0.05$

2.3 原发不育及继发不育患者 2FA 与 a+b 级精子比率的相关性分析

人类2指及4指的相对长度与男性不育症、抑郁症等密切相关^[8,9]。表1表明,两组a+b级精子比率表现为原发组显著低于继发组($P<0.05$)。为了了解2FA水平与不育患者a+b级精子比率是否关联,本文对宁夏汉族原发不育及继发不育患者2FA与其a+b级精子比率分别进行了相关性分析(表3,图3和图4)。结果显示,原发组2FA均值与其a+b级精子比率呈高度负相关($P<0.001$);继发组2FA均值与其a+b级精子比率无明显的相关性($P>0.05$)。

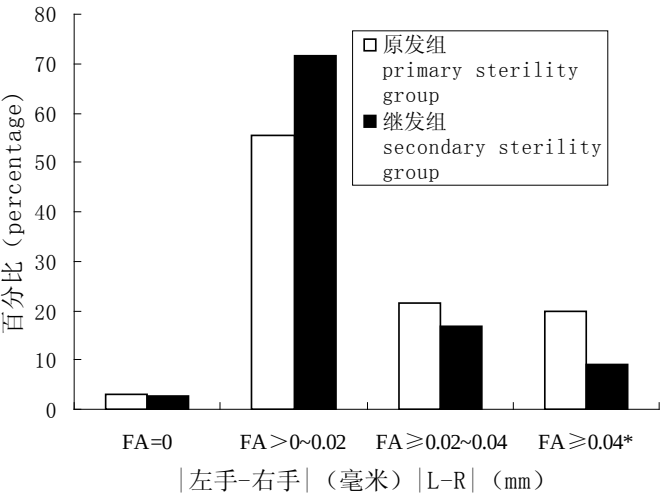


图 2 原发组与继发组 2FA 的分布

Figure 2 the distribution of 2FA of primary sterility group and secondary sterility group

表 3 原发不育和继发不育患者 2FA 与 a+b 级精子比率的相关性分析结果

Table 3 The results of correlation between 2FA and a+b sperm number of primary sterility group and secondary sterility group

样本sample	例数number	a+b级精子sperm rate(%)	相关correlation	
			<i>r</i>	<i>p</i>
原发组(primary sterility group)	196	29.7930±2.1200	0.850	0.000*
继发组(secondary sterility group)	112	39.0140±3.880	0.102	0.282

**P*<0.001

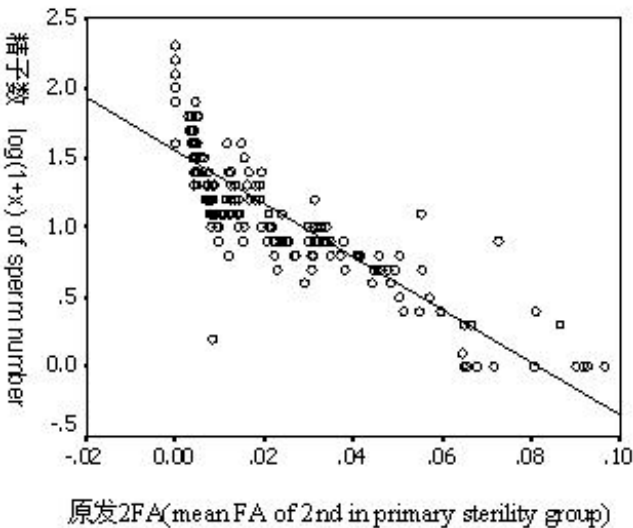


图 3 原发组 2FA 与 a+b 级精子比率[log(1+x)]关系图

Figure 3 The relationship between 2FA and a+b sperm number[log(1+x)] in primary sterility group

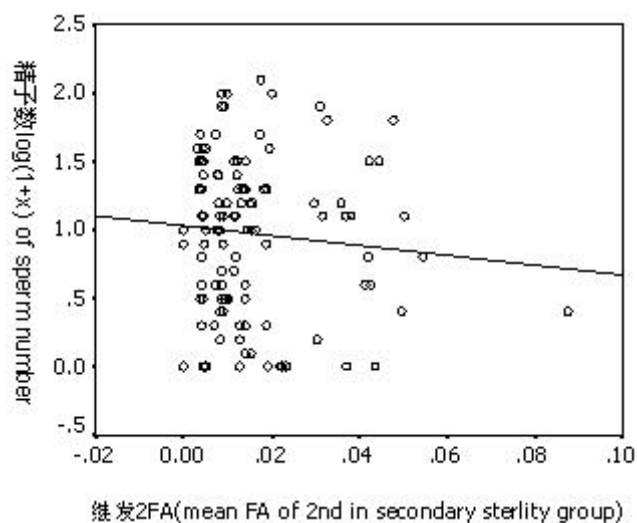


图 4 继发组 2FA 与 a+b 级精子比率[log(1+x)]关系图

Figure 4 The relationship between 2FA and a+b sperm number[log(1+x)] in secondary sterility group

3 讨 论

不育症的产生原因很复杂。据 WHO 报道,世界范围内育龄夫妇中约有 10%~15% 不育,其中男性因素引起的不育约占 50%。在我国,男性不育发病率约为 5%~6%。研究表明,生物发育稳态与个体器官的形成及生殖健康之间有着一定的关联性,而与发育不稳定性相关的因素可能会导致个体出现某些特异性改变,包括个体体质特征的微小改变 (FA) [8]。

对人类手指形成与泌尿生殖系统(包括性腺)分化间关系的研究发现,指长表型与性腺(睾丸和卵巢)功能之间存在着内在的联系,它们的发育受到同一基因——*HOX* 基因的双重控制。人类的 *HOX* 基因可分为从 *HOXA* 到 *HOXD* 四个基因簇,其中, *HOXA* 和 *HOXD* 两个基因簇决定手指的形成及泌尿生殖系统的分化,某个个体这两组基因在胚胎期若受到环境因素的影响发生突变,则会造成胎儿手指和生殖器发育的缺陷[8]。由于出生前个体各组织器官的发育状况并不能直接呈现在我们面前,因此,研究人员常常通过研究个体体质人类学特征的微细变化 (FA) 来进行疾病的病因学推断。

Rosa 等[10]研究发现,个体胚胎期发育的不稳定性会造成手部形态学特征 FA 水平的增高。本研究对原发不育组和继发不育组各指长 FA 及 CFA 的分析结果显示:各指长 FA 及 CFA 均值均为原发组高于继发组,其中, 2FA ($P < 0.01$)、4FA ($P < 0.05$)和 CFA ($P < 0.05$)差异显著。虽然 3FA 和 5FA 在两组并未表现出显著性差异,但从发育稳态的角度来看,原发组较继发组依然具有更高的发育不稳定性。以往研究表明:人手的发育于胚胎期第 6 周开始,生殖腺于胚胎期第 5—14 周基本形成。而妊娠的第 3 至 6 个月是胎儿各器官发育的敏感期,在这一期间胎儿手部及生殖器官的发育都会受到来自环境因素的干扰,此时,生殖器官的发育若受到干扰就会增加此胎儿日后患与之相关的疾病的风险,这种风险在成年后便通过指长的微细变化 (FA) 表现出来。故推测:原发不育的产生或许是因为在其胚胎发育的过程中,由于缺乏有效的应对环境压力干扰的缓冲体系,从而导致 *HOXA* 或 *HOXD*

基因发生了突变, 因为手指的形成和生殖腺的发育都受到 *HOX* 基因控制, 一方的变化总能反映另一方的变化, 故导致其手指 FA 增高的因素则可能造成其日后不育风险的增大。说明: 环境因素对个体胚胎早期的发育具有重要的作用。进一步说明, 原发不育症是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 并且, 较继发不育患者而言, 原发不育患者在胚胎早期可能更易受到环境因素的影响。

本研究两组 FA 均值中, 2FA 均为最高且差异最显著($P<0.01$)。提示: 与其他手指相比, 2 指指长的发育不稳定性最高, 对环境的变化可能具有更高的敏感性。由于胚胎期母体子宫内或个体自身的雌性激素对食指(2 指)生长有一定的刺激作用, 而雄性激素对环指(4 指)生长有一定的刺激作用^[11], 由此推测: 2FA 在两组的差异可能是因为在胚胎发育的过程中, 两组患者的母体子宫内或个体自身性激素水平的不同而造成。同时也提示: 2FA 可为监测原发不育患者在早期发育期间受到的来自环境因素的影响提供有价值的信息。

Manning 等^[11]对 69 名不育男性的研究表明: 2-5 指指长 FA 水平与每次射精的精子总数及精子活力呈负相关。与 Manning 等研究结果相似的是, 本研究发现: 原发不育组 2FA 与其 a+b 级精子比率呈现高度负相关($P<0.001$)。故推测: 个体手指的表型可能与其生育性间有着密切的关系。对原发组和继发组 2FA 水平分布趋势的分组统计结果显示, 原发组在 $FA\geq 0.04$ 组的人数明显增高, 差异显著($P<0.05$), 而两组 a+b 级精子比率的差异性比较中, 原发组显著低于继发组($P<0.05$)。推测: 原发不育患者精子的数量可能与其发育不稳定性有关。个体发育不稳定性越高, 其产生的精子数量越少, 生育性亦越低。提示: 手指 FA 水平, 尤其是 2FA 水平可能是原发不育早期筛查的一个重要参数之一。

由于目前尚缺乏健康已育男性的相关资料, 且国内尚未见有关指长 FA 与不育症的研究报道, 因此, 阐明 FA, 尤其是 2FA 水平是否可作为原发不育早期筛查的一个参考指标, 并为探讨其病原学研究提供理论依据, 尚待今后收集足够健康已育男性样本后, 继续对原发不育患者与健康已育男性、继发不育患者与健康已育男性指长 FA 做进一步的研究。本研究中继发不育的产生原因是否主要与后天成长过程中的某些因素相关, 它与原发不育研究结果的不同能否用波动性不对称理论进行解释亦需积累更多资料做更深层次的研究。

参考文献

- [1] Avrilets S. A quantitative-genetic model for selection on developmental noise[J]. *Evol*, 1994, 48: 1478-1486.
- [2] Palmer AR, Strobeck C. Fluctuating asymmetry analysis revisited [A]. In: Polal M, ed. *Development Stability: Causes and Consequences*. New York: Oxford University Press, 2003: 279-319.
- [3] Larry JL, Christian PK. The genetics and evolution of fluctuating asymmetry [J]. *Annu Rev Ecol Syst*, 2005, 36: 1-21.
- [4] Mathew L, Hegde MA, Rai K. Dermatoglyphic peculiarities in children with oral clefts [J]. *Indian Pedod Prev Dent*, 2005, 23: 179-182.
- [5] Ravindranath R, Joseph AM, Boscusi SI, *et al*. Fluctuating asymmetry in dermatoglyphics of non-insulin-dependent diabetes mellitus Bangalore based population[J]. *Indian J Hum Genet*, 2005, 11: 149-153.
- [6] 陆宏, 霍正浩, 高平, 等. 乳腺癌患者数量皮纹学特征的波动性不对称[J]. *解剖学报*, 2009, 2, 40 (1): 37-40.
- [7] 黄宇峰, 许瑞吉. *男科诊断学*[M]. 上海: 第四军医大学出版社, 1999: 205-222.
- [8] Renee CF, Leigh WS, James MC, *et al*. Are body fluctuating asymmetry and the ratio of 2nd to 4th digit length reliable predictors of semen quality? [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(4): 808-812.

- [9] Martin SM, Manning JT. Fluctuating asymmetry, relative digit length, and depression in men[J]. *Evol and Hum Behav*, 1999, 20: 203-214.
- [10] Rosa A, van Os J, Fananas L, *et al.* Developmental instability and schizotypal[J]. *Schizophr Res*, 2000, 43: 125-134.
- [11] Manning JT. Digit Ratio: A Pointer to Fertility, Behavior, and Health[M]. London: Rutgers Univ Press, 2002: 121-411.

A Study of the Relationship Between Fluctuating Asymmetry of Digit Length and Infertile Men

LU Hong^{1,2,3}, LIU Yong-jie⁴, HUO Zheng-hao^{1,2,3},
SHI Zhi-yun⁵, DANG Jie^{1,2}, PENG Liang¹

(1. Department of Medical Genetics and Cell Biology, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004;

2. Key Laboratory of Reproduction and Genetics in Ningxia, Yinchuan 750004; 3. Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance, Ningxia Medical University, Ministry of Education, Yinchuan 750004;

4. Ningxia Women-Children Care Health Hospital, Yinchuan 750001;

5. Medical Experimental Center in Affiliated Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004)

Abstract: To investigate the relationship between fluctuating asymmetry (FA) of digit length and infertile men of the Han ethnic community from Ningxia, the mean values of fluctuating asymmetry (FA) of digits (2FA, 3FA, 4FA, 5FA) of 308 infertile men (primary sterility group totaled 196; secondary sterility group totaled 112) were studied. The relationship between 2FA and a+b ratio of sperm number were also analyzed, with the following results: 1) the primary sterility group had higher FA as compared to the secondary sterility group, with significant differences in 2FA ($P<0.01$), 4FA ($P<0.05$) and CFA ($P<0.05$); 2) the a+b ratio of sperm number was lower in the primary sterility group compared to the secondary sterility group ($P<0.05$); 3) there was a higher difference in the $|L-R|\geq 0.04$ on distribution of 2FA ($P<0.05$) and a significant negative relationship between 2FA and the a+b ratio of sperm number in the primary sterility group ($P<0.001$).

Keywords: Infertility; Fluctuating asymmetry (FA); Digit length