

Y染色体微缺失在先天性生殖系统疾病男性患儿中的分布及对睾丸发育的影响

梁妍^{1,2}, 吕逸清^{1,2}, 黄轶晨¹, 李嫔^{2,3}, 许无恨⁴, 陈方^{1,2}

1. 上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院泌尿外科, 上海 200062
2. 上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院性发育疾病中心, 上海 200062
3. 上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院内分泌科, 上海 200062
4. 上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院检验科, 上海 200062

[摘要] **目的:** 分析先天性生殖系统疾病男性患儿Y染色体无精子症因子(AZF)微缺失的分布及对睾丸发育的影响。**方法:** 前瞻性队列研究分析2021年11月至2023年12月上海交通大学医学院附属儿童医院泌尿外科收治的手术患儿, 观察组为尿道下裂、隐睾、性发育异常患儿, 对照组为包茎、腹股沟斜疝或鞘膜积液患儿。收集患儿的血液标本, 采用多重聚合酶链反应法对Y染色体AZF的15个位点进行检测。同时对观察组和对照组进行睾丸超声检查, 记录睾丸位置及睾丸体积。经倾向评分匹配(PSM)和按照患儿年龄进行分层后, 分析对照组与观察组间以及有无AZF微缺失患儿间睾丸体积的差异。**结果:** 入组患儿共493例, 其中观察组463例(尿道下裂372例, 隐睾71例, 性发育异常20例), 对照组30例。对照组中未发现Y染色体微缺失病例, 观察组中有4例患儿出现Y染色体微缺失, 其中隐睾患儿1例(AZFc+AZFd区), 孤立性尿道下裂患儿1例(AZFc区), 性发育异常患儿2例(分别为AZFb+AZFc+AZFd区和AZFa区)。超声下测量睾丸888侧, PSM后对照组患儿的睾丸体积大于观察组($P<0.01$)。分层分析结果显示, 观察组有AZF微缺失患儿的睾丸体积有小于对照组和观察组无AZF微缺失患儿的趋势。**结论:** 先天性生殖系统疾病男性患儿出现Y染色体AZF微缺失的概率大于普通人群, 其中性发育异常患儿出现Y染色体AZF微缺失的概率大于隐睾及尿道下裂患儿。尿道下裂、隐睾和性发育异常及AZF微缺失均可能延缓患儿的睾丸发育。



[关键词] 无精子症因子; Y染色体微缺失; 隐睾; 尿道下裂; 性发育异常; 睾丸体积

[中图分类号] R588 **[文献标志码]** A

收稿日期(Received): 2025-02-26 修改返回日期(Revised): 2025-06-23 接受日期(Accepted): 2025-11-19

基金项目(Funding): 上海市儿童医院临床研究培育专项(2021YLYM07)

第一作者(First author): 梁妍, 主治医师, 主要从事小儿泌尿外科常见病和性发育异常的临床工作; E-mail: sh2013liangyan@126.com; ORCID: 0009-0003-2587-6818

通信作者(Corresponding author): 吕逸清, 主任医师, 主要从事小儿泌尿外科常见病及罕见病诊治; E-mail: tristan_ren@hotmail.com; ORCID: 0000-0001-8635-2952

Association between Y chromosome microdeletions and testicular development in male pediatric patients with congenital reproductive system diseases

LIANG Yan^{1,2}, LYU Yiqing^{1,2}, HUANG Yichen¹, LI pin^{2,3}, XU Wuheng⁴, CHEN Fang^{1,2}
(1. Department of Urology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200062, China; 2. Difference of Sex Development Center, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200062, China; 3. Department of Endocrinology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200062, China; 4. Department of Laboratory Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200062, China)

Corresponding author: LYU Yiqing, E-mail: tristan_ren@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8635-2952

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the distribution of Y chromosome azoospermia factor (AZF) microdeletions and their association with testicular development in male pediatric patients with congenital reproductive system diseases. **Methods:** A prospective cohort study was conducted on pediatric patients admitted to the Department of Urology of Shanghai Children's Hospital from November 2021 to December 2023. The observation group included boys with hypospadias, cryptorchidism, or disorders of sex development (DSD), while the control group comprised boys with phimosis, indirect inguinal hernia, or hydrocele. Blood samples were collected for AZF microdeletion analysis using multiplex PCR to detect 15 sequence-tagged sites. Testicular ultrasound was performed to record testicular position and volume. Propensity score matching (PSM) was used to balance the groups. After matching, testicular volume differences were assessed. Stratified analyses compared testicular volume among children with AZF microdeletions, the control group, and children without AZF microdeletions in the observation group. **Results:** A total of 493 children were enrolled (observation group: 463; control group: 30). The observation group consisted of 372 cases of hypospadias, 71 cases of cryptorchidism, and 20 cases of DSD. No Y chromosome microdeletions were detected in the control group. Four boys in the observation group had AZF microdeletions: one with cryptorchidism (AZFc+AZFd), one with isolated hypospadias (AZFc), and two with DSD (one with AZFb+AZFc+AZFd and one with AZFa). Ultrasonography was performed for 888 testes. After PSM, testicular volume was significantly smaller in the observation group than that in the control group ($P<0.01$). Stratified analysis revealed a trend towards smaller testicular volumes in children with AZF microdeletions compared to the other two groups. **Conclusions:** The prevalence of Y chromosome microdeletions is higher in male children with congenital reproductive system diseases compared to the general population, particularly in those with DSD. Hypospadias, cryptorchidism, DSD, and AZF microdeletions may be associated with delayed testicular development in these children.

[**Key words**] Azoospermia factor; Y chromosome microdeletions; Cryptorchidism;

Hypospadias; Disorders of sexual development; Testicular volume

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(6): 746-753.]

[缩略语] 无精子症因子(azoospermia factor, AZF);聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR);性别决定基因(sex determining region Y, SRY);X染色体着丝粒探针(chromosome X centromeric probe, CEPX);荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH);倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)

研究发现,位于Y染色体长臂的AZF与精子发生有关,其编码基因位于Yq11,该基因序列被分为AZFa、AZFb、AZFc和AZFd四个区域^[1-3]。不同亚区的缺失可引起不同程度的精液质量下降^[4-5],表现为原发性无精子症和少精子症,是导致男性不育的重要原因^[6]。AZF微缺失患者可能将微缺失垂直传给子代男性,子代成年后仍面临AZF微缺失造成不育的风险。

隐睾、尿道下裂和性发育异常是较常见的男性先天性生殖系统疾病,患者出现不育症的概率较高,但其具体发病机制目前尚不清楚^[7-8]。研究显示,单侧隐睾术后患儿成年后诊断为无精子症的比例为13.3%,而双侧隐睾术后患儿成年后无精子症的比例高达25%^[9]。尿道下裂患儿成年后激素水平和外生殖器异常可影响其性功能,从而导致生育异常,另外精液质量降低也可能进一步影响其生育情况^[10]。性发育异常发病原因复杂,会出现染色体、性腺和激素合成作用障碍等一系列问题,染色体异常是不育的关键因素^[11]。AZF微缺失作为精子发生异常的核心病因之一,其检测在高危患儿中具有重要的临床价值。本研究在上述三种疾病患儿中对AZF微缺失进行了检测,了解AZF微缺失在这些患儿中的分布,旨在为探讨AZF微缺失对患儿睾丸发育和生育潜能的影响积累资料。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用前瞻性队列研究方法。收集2021年11月至2023年12月上海交通大学医学院附属儿童医院泌尿外科收治的手术男性患儿。观察组纳入标准:①经我院泌尿外科门诊明确诊断为以下疾病之一:尿道下裂、先天性隐睾、46,XY性发育异常或染色体异常型性发育异常(含Y染色体),其中尿道下裂和性发育异常患

儿均进行外周血染色体核型检测以明确诊断,性发育异常的诊断标准参照中华小儿泌尿外科分会泌外科学组2019年制定的专家共识^[12];②同意进行外周血染色体及AZF微缺失分析。排除标准:①性发育异常患儿最终选择性别为女性;②未记录睾丸体积的患儿;③拒绝进行相关基因检测的患儿。对照组纳入标准:①同期经我院泌尿外科门诊明确诊断为以下疾病之一:包茎、腹股沟斜疝或鞘膜积液;②同意进行AZF微缺失分析。排除标准:①合并其他系统疾病者;②未记录睾丸体积的患儿;③拒绝进行相关基因检测的患儿。

1.2 多重PCR法检测Y染色体AZF微缺失

所有患儿均留取外周血进行Y染色体AZF微缺失检测。采用多重PCR法对AZF共15个位点进行检测,包括AZFa区(sY82、sY84、sY86),AZFb区(sY127、sY124、sY134、sY128、sY133、sY143),AZFc区(sY242、sY255、sY254、sY239),AZFd区(sY145、sY152)。若PCR法检测出患儿存在SRY缺失,则用SRY(Yp11.3)/CEPX(DXZ1)位点特异性探针进行FISH检测,精确分析SRY突变情况。所需引物及扩增长度见附表1^[13]。

1.3 超声检查测量睾丸体积

通过超声检查测量患儿的睾丸,并计算睾丸体积:睾丸体积(mL)=0.718×长(mm)×宽(mm)×高(mm)÷1000。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以例数(百分比)[*n*(%)]描述,采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)[*M*(*Q*₁,*Q*₃)]描述,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,两组间比较采用非参数秩和检验(Mann-Whitney *U*检验)。采用PSM控制潜在的混杂偏倚,使用1:1最邻近匹配法,卡钳值设置为0.05。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况

共纳入患儿493例,年龄2.00(1.29,5.00)岁,年龄范围为10个月~15岁,其中观察组463例,对照组30例。所有患儿中仅一例检测出SRY缺失,FISH检测结果显示,在100个中期细胞中,30个细胞只存在CEPX信号,另外70个细胞同时存在SRY和CEPX信号,证实其仍存在Y染色体。

对于观察组中合并两种及以上生殖系统疾病的患儿,根据其主要临床表现或首要诊断进行归类统计。结果显示,尿道下裂患儿372例(80.35%),隐睾患儿71例(15.33%),性发育异常患儿20例(4.32%)。尿道下裂患儿的年龄为2.00(1.33,5.00)岁,外周血染色体核型均为46,XY,其中孤立性尿道下裂361例,尿道下裂合并隐睾11例;远端型尿道下裂69例,中段型尿道下裂143例,近端型尿道下裂160例。隐睾患儿的年龄为1.25(1.00,3.00)岁,左侧38例,右侧27例,双侧6例;腹腔型隐睾6例(不合并腹股沟型隐睾),腹股沟型隐睾71例。性发育异常患儿的年龄为5.00(2.00,6.75)岁,16例染色体核型为46,XY,4例嵌合型患儿的染色体核型分别为46,X add(Y)/45,X、46,X, idic(Y)(q.11.22)(91)/45,X(8)、46,XY(70)/46,XX和45,X/46,XY,其中表现为不同程度的尿道下裂14例,尿道下裂伴隐睾4例,外生殖器外观表现为完全女性2例。

对照组年龄为6.00(3.75,9.00)岁,其中包茎17例,腹股沟斜疝或鞘膜积液13例。

2.2 AZF微缺失检出情况比较

对照组患儿均未检测出AZF微缺失。观察组中4例患儿检出存在AZF微缺失:病例1为左侧隐睾患儿,13个月,睾丸位于腹股沟区,检出AZFc+AZFd区缺失;病例2为中段型尿道下裂患儿,5岁,检出AZFc区缺失;病例3为性发育异常

患儿,6岁,表现为近段型尿道下裂,染色体核型为46,X, idic(Y)(q.11.22)(91)/45,X(8),检出AZFb+AZFc+AZFd区缺失;病例4为性发育异常患儿,11岁,染色体核型为46,XY,检出AZFa区缺失。上述结果提示,AZF微缺失检出率性发育异常患儿(10.0%)高于尿道下裂患儿和隐睾患儿(分别为0.3%和1.4%,均 $P<0.01$)。此外,有一例隐睾患儿虽无AZF微缺失,但其Y染色体可能是二倍体,且外周血染色体证实为47,XYY,可见AZF检测可以发现某些Y染色体方面的问题。

2.3 睾丸体积比较

493例患儿中,4例隐睾患儿超声检查仅见一侧睾丸,1例性发育异常患儿超声检查未见双侧睾丸,17例包茎患儿和29例尿道下裂患儿未进行超声检查,最终超声测量888侧睾丸的体积。

如表1所示,与对照组比较,观察组年龄较小,睾丸体积也较小(均 $P<0.01$)。PSM后,两组间年龄差异无统计学意义($P>0.05$),但睾丸体积观察组仍小于对照组($P<0.01$),提示隐睾、尿道下裂和性发育异常等先天性生殖系统疾病可能延缓患儿的睾丸发育。

分层分析结果显示,在9岁及以下患儿中,观察组有AZF微缺失患儿的年龄有大于对照组和观察组无AZF微缺失患儿的趋势,其睾丸体积小于对照组($P<0.01$),且有小于观察组无AZF微缺失患儿的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);在9岁以上患儿中,三组患儿的年龄相近,但观察组有AZF微缺失患儿的睾丸体积有小于对照组和观察组无AZF微缺失患儿的趋势(因例数过少,未进行统计学分析)。见表2。结果提示,AZF微缺失可能延缓患儿的睾丸发育,且这种影响可能在9岁以上患儿中更加明显。

3 讨 论

AZF不同区域缺失在成年男性中可出现不同的临床表现^[4-5,14],如AZFa区缺失主要表现为唯支持细胞综合征^[14]或与早期的生精阻滞具有明显的相关性;AZFb区缺失分为全部缺失和部分缺

表1 对照组与观察组年龄和睾丸体积比较
Table 1 Age and testicular volume of the control and observation groups

组 别	$[M(Q_1, Q_3)]$					
	倾向评分匹配前			倾向评分匹配后		
	睾丸侧数	年龄(岁)	睾丸体积(mL)	睾丸侧数	年龄(岁)	睾丸体积(mL)
对照组	26	4.00(2.00,6.00)	0.77(0.65,1.05)	26	4.00(2.00,6.00)	0.77(0.65,1.05)
观察组	862	2.00(1.25,5.00)**	0.56(0.42,0.75)**	26	3.00(1.02,5.75)	0.53(0.31,0.68)**

与对照组比较,** $P<0.01$ 。按照睾丸侧数进行倾向评分匹配。

表2 按年龄分层后各组间睾丸体积比较
Table 2 Comparison of testicular volume between different groups after age stratification

组 别	[M(Q ₁ ,Q ₃)]					
	9岁及以下			9岁以上		
	睾丸侧数	年龄(岁)	睾丸体积(mL)	睾丸侧数	年龄(岁)	睾丸体积(mL)
对照组	24	3.50(2.00,6.00)	0.75(0.63,0.99)	2	11,11 [#]	3.06,3.36 [#]
观察组有 AZF 微缺失	6	5.00(1.08,6.00)	0.44(0.35,0.58)**	2	11,11 [#]	0.91,1.10 [#]
观察组无 AZF 微缺失	781	2.00(1.16,3.00)**	0.52(0.41,0.68)**	73	11.00(10.00,12.00)	3.71(1.24,7.02)

与对照组比较,**P<0.01;[#]病例数较少,仅作为描述. AZF:无精子症因子.

失,全部缺失患者存在生精阻滞,镜下主要表现为精子停留在精母细胞或精子细胞阶段,部分缺失临床表现为多样化,包括唯支持细胞综合征、无精子症或少精子症;AZFc+AZFd区缺失则表现多样化,主要表现为成熟停滞和唯支持细胞综合征,成熟精子的检出率低。有研究对254例无精子症或严重少精子症患者进行了Y染色体微缺失分型和睾丸活检,发现AZF微缺失对睾丸生精功能产生严重影响^[15]。目前,AZF微缺失研究主要针对成人男性不育症方面,主要通过睾丸活检和精液分析来诊断成年不育症原因,在儿童相关疾病中鲜见报道。AZF微缺失患者在儿童期是否就已经存在睾丸发育的问题尚不得而知。

目前,对于AZFd区(sY145、sY152)是否需要检测仍存在一定争议。很多学者认为sY152位点位于染色体的多个基因组区域中,不建议常规筛查^[16]。有研究对这两个位点进行了分析,发现AZFd区缺失均会伴随AZFc区缺失,因此可以不用增加AZFd区检测^[17]。但由于本次研究是在儿童中开展筛查,本着避免遗漏的目的仍将AZFd区列为筛查目标之一,结果显示在为数不多的阳性结果中未发现该位点存在孤立性缺失。

隐睾一直是造成男性不育的一个重要危险因素。一般来说,生育潜能与睾丸位置直接相关,隐睾位置越高睾丸功能障碍越重:腹股沟内睾丸20%~40%缺乏生精细胞,而腹腔内睾丸则高达90%^[18]。既往研究多认为AZF微缺失与隐睾患者成年后的不育症无关^[19]。但也有研究指出,AZF微缺失在单侧隐睾和双侧睾丸病变的男性中发生的比例高于普通人群,甚至认为AZF可能在胎儿睾丸下降中发挥作用,10%的隐睾合并AZF微缺失患者双侧睾丸严重受损,出现无精子症和少精子症^[20]。隐睾患者常见的AZF微缺失包含AZFa、AZFb、AZFc三个区域,其中以AZFc区最为多

见^[19]。本文资料显示,71例隐睾患儿中有1例腹腔型隐睾患儿出现AZFc+AZFd区缺失,以往文献报道这类患者成熟精子检出率较低^[19],但由于本文资料患者尚未达到青春期,无法对其精子质量进行检查,需要继续追踪随访。

尿道下裂是另一种与男性不育紧密关联的疾病。尿道下裂的发生与患者胎儿时期乃至出生后的雄激素合成及作用异常有关,而雄激素又与精子发生密切相关。外周血染色体分析中发现,较多尿道下裂患者同时存在其他基因异常^[21]。有文献报道了45,X/46,XY嵌合型合并AZF微缺失成人患者的病例^[22]。印度尼西亚一项研究显示,60例孤立性尿道下裂患者中存在AZF微缺失3例(5%),且均发生在AZFa区^[23]。本文资料显示,361例染色体核型为46,XY的孤立性尿道下裂患儿中,仅有1例发现AZFc区缺失,与上述研究结果大相径庭。因此,尿道下裂患者中是否广泛存在AZF微缺失还需要在更大样本量的患者中进行验证。

性发育异常是指由于染色体、性腺及性腺解剖结构异常等造成的一类先天性疾病,包含因各种先天性因素引起的内外生殖器发育异常,按照最新的分型可分为46,XY型、46,XX型和性染色体异常型^[24]。46,XY型的发病机制包括睾丸异常分化、睾酮生物合成障碍、睾酮功能受损等,继而出现不同程度的外生殖器外观女性化、残留阴道与发育不良的子宫、成年后的不育症等。性染色体异常型包括嵌合型(如45,X/46,XY和46,XY/46,XX等)、Klinefilter综合征(47,XXY)和特纳综合征(45,XO)等。多项研究显示,Klinefilter综合征患者存在AZF微缺失^[25-26]。AZF微缺失在其他类型染色体异常中比例较高,最终表现为唯支持细胞综合征和生精功能阻滞^[27]。本文资料显示,1例46,XY性发育异常患儿和1例嵌合型染色体

异常性发育异常患儿存在AZF微缺失,AZF微缺失检出率高于隐睾和尿道下裂患儿,提示在临床工作中可以考虑对性发育异常患儿进行AZF微缺失筛查,尽早发现是否存在生精功能异常乃至不育症的风险。另外,考虑到性发育异常患者很多会在儿童期进行性别选择,如果能提供更为准确的生育能力预测,患者及其家庭在进行患者性别选择时会有一定的参考价值。

在婴儿期,男性睾丸已形成但体积较小;儿童期睾丸体积保持相对静止;青春期睾丸开始发育,体积开始增大。最初,睾丸体积增大与睾丸内间质细胞和支持细胞增殖有关;随后在这两者的联合作用下,生精细胞开始增殖和分化,可以增加生精小管的体积,从而导致睾丸体积进一步增大^[28]。既往研究显示,成年男性睾丸平均体积为 (17.9 ± 5.1) mL,而非梗阻性无精子症伴有AZF微缺失的成年患者中睾丸平均体积为 (9.74 ± 8.09) mL^[29-30],因此AZF微缺失成年男性患者睾丸体积明显小于正常成年男性。这类睾丸发育不良可能与AZF引起的精原细胞凋亡甚至唯支持细胞综合征有关。本文资料显示,PSM后在患儿年龄相近的情况下,观察组的睾丸体积较对照组明显减小,提示隐睾、尿道下裂和性发育异常等先天性生殖系统疾病对患儿睾丸的发育可能存在一定影响,原因可能有两方面:一是生殖系统本身的病变(如隐睾)限制了睾丸的正常发育;二是胚胎期性腺轴异常导致雄激素合成或功能障碍^[12,31-32],从而引发睾丸、阴茎乃至尿道等一系列男性外生殖器发育异常。根据Tanner分期中睾丸分期阶段G1期(睾丸未发育)为9岁及以下,本研究按年龄进行分层分析发现,9岁及以下患儿中,对照组睾丸体积整体上大于观察组,观察组有AZF微缺失患儿睾丸体积虽然与无AZF微缺失患儿睾丸体积差异无统计学意义,但在年龄存在优势的前提下,AZF微缺失患儿的睾丸体积在三组患儿间最小,提示对于青春期前的尿道下裂、隐睾和性发育异常患儿,AZF微缺失可能对睾丸发育也存在一定影响,但不是影响睾丸体积的主要因素。9岁以上患者因例数较少且分布不均衡,无法进行统计学分析,但在三组患儿年龄基本一致的情况下,AZF微缺失患儿的睾丸体积明显小于其他两组,提示对于进入青春期的患儿,AZF微缺失对睾丸发育的影响逐渐显现。综

上,推测AZF微缺失对患儿的睾丸发育可能存在一定的影响,但由于本文资料例数有限,几个群体在年龄和数量上无法达到匹配,可能存在一定的偏倚,相关结论需要在更大样本量的人群中进一步验证。另外,AZF微缺失是否导致患儿在青春期后进一步出现睾丸发育落后,也值得继续跟踪随访收集数据。

本研究存在以下缺陷:一是由于AZF微缺失检出率较低,本研究中纳入分析的AZF微缺失患儿例数较少,很多结果未发现统计学意义,但仍可以初步观察到AZF微缺失患儿睾丸体积偏小的趋势;二是研究中发现的AZF微缺失患儿大部分尚未进入青春期,无法对其睾丸发育情况及精子质量做进一步验证,需要对这些患儿进行长期随访,跟踪患者睾丸发育情况、精子质量及成年后的生育能力。如果后期证实儿童期发现的AZF微缺失患者发展为不育症,今后对于类似的患者可尝试在青春早期即进行干预,如进行早期精子甚至睾丸组织冻存,以提高成年后生育率。

综上,在隐睾、尿道下裂及性发育异常患者中AZF微缺失的比例可能高于正常人群,尤其是性发育异常患者出现AZF微缺失的概率明显增加,建议对此类人群需重点关注睾丸和精子发育情况。

本文附加文件见电子版。



致谢 本研究得到上海市儿童医院临床研究培育专项(2021YLYM07)支持。《浙江大学学报(医学版)》编辑部沈敏等编辑在稿件修改过程中提供有益建议和帮助

Acknowledgements This study was supported by Shanghai Children's Hospital Clinical Research Cultivation Program (2021YLYM07). The editors of the *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, including SHEN Min, provided insightful suggestions and assistance during the manuscript revision process

作者贡献 梁妍、吕逸清、黄轶晨、李嫔、许无根和陈方参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions LIANG Yan, LYU Yiqing, HUANG

Yichen, LI Pin, XU Wuhen and CHEN Fang participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail: tristan_ren@hotmail.com)处获得

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at tristan_ren@hotmail.com

医学伦理 本研究通过上海市儿童医院伦理委员会审查(2022R014-F02)并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准。所有患儿入组均由患儿(8岁以上)及其监护人签署知情同意书,8岁及以下患儿由监护人代为签署知情同意书

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of Shanghai Children's Hospital (2022R014-F02) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from all pediatric patients (above 8 years of age) and their guardians, while for children aged 8 years and under, consent was provided solely by their guardians

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] VOGT P H, EDELMANN A, KIRSCH S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11[J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(7): 933-943.
- [2] KENT-FIRST M, MUALLEM A, SHULTZ J, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection[J]. *Mol Reprod Dev*, 1999, 53(1): 27-41.
- [3] ATAEI M, AKBARIAN F, TALEBI M A, et al. Analysis of partial AZFc (gr/gr, b1/b3, and b2/b3) deletions in Iranian oligozoospermia candidates for intracytoplasmic sperm injection (ICSI)[J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(2): 251-256.
- [4] LIU X Y, WANG R X, FU Y, et al. Outcomes of intracytoplasmic sperm injection in oligozoospermic men with Y chromosome AZFb or AZFc microdeletions[J/OL]. *Andrologia*, 2017, 49(1): e12602.
- [5] ZHANG Y S, LI L L, XUE L T, et al. Complete azoospermia factor b deletion of Y chromosome in an infertile male with severe oligoasthenozoospermia: case report and literature review[J]. *Urology*, 2017, 102: 111-115.
- [6] ZHANG Y S, DAI R L, WANG R X, et al. Analysis of Y chromosome microdeletion in 1738 infertile men from northeastern China[J]. *Urology*, 2013, 82(3): 584-588.
- [7] SKARIN NORDENVALL A, CHEN Q, NORRBY C, et al. Fertility in adult men born with hypospadias: a nationwide register-based cohort study on birthrates, the use of assisted reproductive technologies and infertility[J]. *Andrology*, 2020, 8(2): 372-380.
- [8] LOEBENSTEIN M, THORUP J, CORTES D, et al. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: a systematic review[J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(7): 1201-1210.
- [9] MORETTI E, DI CAIRANO G, CAPITANI S, et al. Cryptorchidism and semen quality: a TEM and molecular study[J]. *J Androl*, 2007, 28(1): 194-199.
- [10] ASKLUND C, JENSEN T K, MAIN K M, et al. Semen quality, reproductive hormones and fertility of men operated for hypospadias[J]. *Int J Androl*, 2010, 33(1): 80-87.
- [11] MITRAKAS A G, ALEXIADI C A, GARGANI S, et al. Chromosomal roadblocks in male fertility: mechanisms, risk factors and syndromes[J]. *Medicina*, 2025, 61(10): 1864.
- [12] 中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组. 性别发育异常中国专家诊疗共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(4): 289-297.
Group of Urological Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on disorders of sexual development[J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2019, 40(4): 289-297. (in Chinese)
- [13] 郑红云, 李 艳, 童永清, 等. 通用引物多重PCR技术检测540例男性不育患者的Y染色体微缺失[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(10): 30-33.
ZHENG Hongyun, LI Yan, TONG Yongqing, et al. Detection of Y chromosome microdeletions in 540 infertile men by UP-M-PCR[J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2014, 22(10): 30-33. (in Chinese)
- [14] ZHU X B, GONG Y H, HE J, et al. Multicentre study of Y chromosome microdeletions in 1,808 Chinese infertile males using multiplex and real-time polymerase chain reaction[J/OL]. *Andrologia*, 2017, 49(5): e12662.
- [15] 刘兴章, 唐运革, 郑立新, 等. 男性不育无精子症及隐匿精子症患者Y染色体微缺失与性染色体异常

- 分析:中华医学会男科学分会第十三次全国男科学学术会议论文集[C]. 郑州:中华医学会, 2012.
- LIU Xingzhang, TANG Yunge, ZHENG Lixin, et al. Analysis of Y chromosome microdeletions and sex chromosome abnormalities in male infertility patients with azoospermia and cryptozoospermia: Proceedings of the 13th National Andrology Academic Conference of the Chinese Medical Association Andrology Branch[C]. Zhengzhou: Chinese Medical Association, 2012. (in Chinese)
- [16] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国人体健康科技促进会男科学专业委员会. Y染色体微缺失遗传筛查专家建议(2025年)[J]. **中华生殖与避孕杂志**, 2025, 45(8): 757-762.
- Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Andrology Professional Committee of China Association for Promotion of Health Science and Technology. Experts advice of Chinese experts on genetic screening for Y chromosome microdeletions (2025)[J]. **Chinese Journal of Reproduction and Contraception**, 2025, 45(8): 757-762. (in Chinese)
- [17] 田 浩, 邵敏杰, 闫丽盈, 等. 针对Y染色体微缺失检测两种不同方案的比较[J]. **中华男科学杂志**, 2023, 29(4): 306-310.
- TIAN Hao, SHAO Minjie, YAN Liying, et al. Six-sequence-tagged site (STS) versus eight-STS scheme for detection of Y chromosome microdeletions[J]. **National Journal of Andrology**, 2023, 29(4): 306-310. (in Chinese)
- [18] GAO S, YANG X, XIAO X, et al. Outcomes and affecting factors for ICSI and microTESE treatments in nonobstructive azoospermia patients with different etiologies: a retrospective analysis[J]. **Front Endocrinol**, 2022, 13: 1006208.
- [19] CASTRO A, CODNER E, KAUNE H, et al. Absence of Y chromosome microdeletions in patients with cryptorchidism and hypospadias[J]. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 2004, 17(2): 143-148.
- [20] FORESTA C, MORO E, GAROLLA A, et al. Y chromosome microdeletions in cryptorchidism and idiopathic infertility[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 1999, 84(10): 3660-3665.
- [21] VAN DER ZANDEN L F M, VAN ROOIJ I A L M, FEITZ W F J, et al. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment[J]. **Hum Reprod Update**, 2012, 18(3): 260-283.
- [22] MENDELUK G R, PARDES E M, LÓPEZ-COSTA S. 45, X/46, XY qh-karyotype and aspermia. A case report [J]. **Tsitol Genet**, 2012, 46(4): 27-30.
- [23] ACHMADZULFAJUNIARTO, NURINAI SYIAHLIST-YASARI, SANTOSA A, et al. Investigation of azoospermia factor (AZF) microdeletion of hypospadias patients in Indonesian population[J]. **Pak J Med Health Sci**, 2018, 12(3): 1350-1353.
- [24] HUGHES I A, HOUK C, AHMED S F, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. **J Pediatr Urol**, 2006, 2(3): 148-162..
- [25] 田 莉, 张建武, 沈长新, 等. 1例嵌合型Klinefelter综合征患者细胞与分子遗传学研究[J]. **中华男科学杂志**, 2012, 18(6): 545-550.
- TIAN Li, ZHANG Jianwu, SHEN Changxin, et al. Cytogenetics and Y chromosome AZF microdeletions in infertile patients with mosaic karyotype Klinefelter syndrome (46,XY/47,XXY/48,XXYY/49,XXXXY)[J]. **National Journal of Andrology**, 2012, 18(6): 545-550. (in Chinese)
- [26] TIAN L, CHEN M, PENG J H, et al. Clinical characteristics, cytogenetic and molecular findings in patients with disorders of sex development[J]. **J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci**, 2014, 34(1): 81-86.
- [27] 于瑞梅, 房 格, 王丹丹, 等. 染色体异常及AZF缺失与男性睾丸活检无精症的关系[J]. **医药前沿**, 2021, 11(8): 6-8.
- YU Ruimei, FANG Ge, WANG Dandan, et al. Chromosomal abnormalities and AZF deletions in 203 azoospermia patients with testicular biopsy[J]. **Journal of Frontiers of Medicine**, 2021, 11(8): 6-8. (in Chinese)
- [28] KOSKENNIEMI J J, VIRTANEN H E, TOPPARI J. Testicular growth and development in puberty[J]. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, 2017, 24(3): 215-224.
- [29] ROCHER L, CRITON A, GENNISSON J L, et al. Testicular shear wave elastography in normal and infertile men: a prospective study on 601 patients[J]. **Ultrasound Med Biol**, 2017, 43(4): 782-789.
- [30] CETINKAYA M, ONEM K, ZORBA O U, et al. Evaluation of microdissection testicular sperm extraction results in patients with non-obstructive azoospermia: independent predictive factors and best cutoff values for sperm retrieval[J]. **Urol J**, 2015, 12(6): 2436-2443.
- [31] IWATSUKI S, KOJIMA Y, MIZUNO K, et al. Endocrine assessment of prepubertal boys with a history of cryptorchidism and/or hypospadias: a pilot study[J]. **J Urol**, 2011, 185(6 Suppl): 2444-2450.
- [32] SKAKKEBAEK N E, RAJPERT-DE MEYTS E, BUCK LOUIS G M, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility[J]. **Physiol Rev**, 2016, 96(1): 55-97.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]