DOI:10.16016/j.1000-5404.202009205

重庆市大学生指长比与男性生殖表型的关联研究

李 雪,何孟超,王艺蒙,周妮娅,杨 桓,敖 琳,刘晋祎,曹 佳,陈 卿 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系毒理学研究所

[**摘要**] **目的** 分析重庆市大学生指长比与多种男性生殖表型的关联。**方法** 对重庆市大学生男性生殖健康队列(male reproductive health in Chongqing college students, MARHCS)的569名志愿者测量左手食指和无名指的比值("食无比"),同时测量肛殖距(阴囊后基部至肛门中心)、睾丸纵径、睾丸体积、精液参数和性激素水平。**结果** 志愿者食无比中位数为0.97,比值≤1者占86.29%。校正年龄、体质量指数、饮酒、吸烟、禁欲天数后,食无比每增加0.1,精液体积相应增加12.5%(95%*CI*:0.7%~37.3%,*P*=0.033),精子总数增加87.1%(95%*CI*:1.3%~819.9%,*P*=0.038)。食无比与肛殖距单因素分析呈弱相关(*r*=0.136,*P*=0.001),校正混杂因素后,食无比每增加0.1,肛殖距相应增加2.5%(95%*CI*:0.3%~5.2%,*P*=0.023)。与食无比≤1者相比,比值>1者的卵泡刺激素降低10.3%(95%*CI*:-17.6%~-2.5%,*P*=0.012)。但上述关联经多重检验校正后均无统计学意义。**结论** 在重庆市健康男性大学生群体中,食无比与精液参数和性激素等成年后生殖表型无显著关联。

[**关键词**] 指长比;食无比;精液;性激素;肛殖距;MARHCS队列

[**中图法分类号**] R181.37; R322.64; R323.71 [**文献标志码**] A

Correlation between second to fourth digit ratio and male reproductive phenotypes in college students in Chongqing

LI Xue, HE Mengchao, WANG Yimeng, ZHOU Niya, YANG Huan, AO Lin, LIU Jinyi, CAO Jia, CHEN Qing
Institute of Toxicology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the association of the ratio of second to fourth digit with adult male reproductive phenotypes in the undergraduates in Chongqing. **Methods** A total of 569 male undergraduates were sampled from our previously established cohort of the male reproductive health in Chongqing college students (MARHCS) study. Their lengths of second and fourth digits in the left hand were measured to calculate the ratio of second to fourth digit. And their anogenital distance, testicular vertical diameters, testicular volume, semen parameters and reproductive hormone levels were measured and detected. **Results** The median digit ratio was 0.97 in the subjects, with 86.29% of them having the ratio ≤1. After adjustment of smoking, drinking, body mass index and abstinence period, a 0.1 increase of digit ratio was associated with 12.5% (95%*CI*: 0.7%~37.3%, *P*=0.033) increase of semen volume, and 87.1% (95%*CI*: 1.3%~819.9%, *P*=0.038) increase of total sperm count. Single factor variance analysis showed that the digit ratio was significantly correlated with the distance of anus center to scrotum posterior base (AS) in

[**基金项目**] 国家自然科学基金重点项目(81630087);国家重点研发计划(2017YFC1600200)

[**通信作者**] 陈 卿,E-mail:chenqingforward@gmail.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

($r=0.136$, $P=0.001$). When the covariates were controlled, a 0.1 increase of digit ratio was associated with 2.5%(95%*CI*: 0.3%~5.2%, $P=0.023$) increase of the anogenital distance. Compared to the subjects with digit ratio ≤1, those with digit ratio>1 were associated with −10.3%(95%*CI*: −17.6%~−2.5%, $P=0.012$) follicle-stimulating hormone. However, these associations were not statistical significance after multiple-test correction. **Conclusion** Digit ratio has no substantial association with adult reproductive phenotypes, including semen parameters and reproductive hormones in the healthy male college students in Chongqing.

[**Key words**] digit ratio; second to fourth digit ratio; semen; sex hormone; anogenital distance; MARHCS cohort

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China(81630087) and the National Key R&D Program of China(2017YFC1600200).
Corresponding author: CHEN Qing, E-mail: chenqingforward@gmail.com

近年来,随着全社会对健康的重视,生殖健康也受到国家和社会的高度重视。目前,生殖健康损害已成为全球性卫生问题。在临床不孕不育的研究中,发现男性因素引起的不育的问题约占40%[1]。但临床上男性做生殖健康检查的比例相对于女性较少,容易导致男性生殖损害因素的漏检。暴露组学(exposome)概念的提出,为研究人体健康的影响因素提供了新的视野。其强调全生命周期的暴露因素均可能对成年后表型造成影响。“健康和疾病的发育起源理论”(the developmental origins of health and development, DOHaD)也认为,生命早期暴露与成年后表型具有密切的联系。人类指长比(digit ratio)是手指长度的比值,其中最常用的是食指与无名指的比值(2D:4D,又称为“食无比”),其被认为受到胎儿期母体性激素暴露水平的影响,是反映生命早期激素暴露水平的指标[2]。近年来有研究显示指长比与成年男性生殖表型存在一定的关联。如1998年英国MANNING等[3]的研究表明,食无比与男性睾酮浓度、精子数量呈负相关;与黄体生成素、雌激素呈正相关。2010年法国AUGER等[4]研究也证实了食无比与精子数量、睾酮浓度均呈负相关。2012年LU等[5]的研究指出左手食无比与精子数量呈负相关;2015年的研究又表明食无比与男性精子活力等级呈负相关[2]。然而也有与之相反的结果显示:指长比与男性生育力呈正相关[6]。由于人群中食无比>1的现象较为少见,也有研究者将食无比单纯分为>1者和<1者并进行比较,但其结果彼此也不完全一致[6-7]。可见指长比与男性成年后生殖表型是否存在关联,目前尚无确切结论。

上述研究主要以不育症患者为研究对象,无法排除指长比异常是不育症致病因素导致的并发症的可能性。而正常人群中指长比与男性生殖表型之间是否存在关联,目前研究报道有限。丹麦2005年有1项在青年男性中开展的关于指长比与男性精液质量及性激素关联的研究,但其未发现指长比与睾丸功能、卵泡刺激素水平等指标存在显著关联[8]。目前尚未见中国健康人群中指长比与男性生殖表型是否存在关联的报道。本课题组基于重庆市大学生男性生殖健康队列(male reproductive health in Chongqing college students, MARHCS),对健康青年男性的食无比进行测量,并分析其与睾丸纵径、睾丸体积、肛殖距(anogenital distance,AGD)及精液参数和性激素水平的关联,探讨中国健康人群中食无比与男性生殖表型的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来自MARHCS队列。该队列于2013年在重庆市大学城地区招募了796名在读的男性大学生志愿者,并在2014年和2015年分别进行了随访。纳入标准:①年龄≥18岁;②在重庆大学城就读的健康男性大学生;③禁欲时间为2~7 d。排除标准:有泌尿生殖系统疾病史、家族遗传病史和重大疾病史。本研究通过第三军医大学伦理委员会审批(1.0/2013.4-12)。因MARHCS队列在2015年增加了食无比的测量,故本研究以该队列2015年研究数据进行分析。入组前所有志愿者已签署知情同意书。随访中已完成相关问卷调查及血液和精液样本采集。

1.2 方法

1.2.1 体格测量

1.2.1.1 指长比(食无比)测量 采用数显游标卡

尺分别对双手的食指和无名指长度进行测量。每只手指重复测量两次并分别记录结果,研究时取两次结果的平均值并计算出食无比(2D:4D)。具体测量方法:取手的掌侧,以手指近端(近心端)的明显褶皱的中点以及手指远端中点为两个端点,以数显游标卡尺测量两点间的距离,并作记录,读数精确到0.01 mm。

1.2.1.2 睾丸纵径和睾丸体积的测量 由具有执业资质的男科医师测量志愿者双侧睾丸纵径和睾丸体积。睾丸纵径采用数显游标卡尺进行测量,睾丸体积采用睾丸体积测量器进行测量。

1.2.1.3 肛殖距测量 志愿者取屈膝仰卧位,大腿与检查台成45°角。由医师使用数显游标卡尺对志愿者进行肛殖距的测量:测量从阴茎头端至肛门中心处的距离[肛殖距 AP(anus-penis)]和从阴囊后基部至肛门中心处的距离[肛殖距 AS(anus-scrotum)]。每种肛殖距指标均测量两次,结果取两次测量值的平均值。

1.2.1.4 体质量指数(BMI)的测量 采用标准方法测量身高和体质量,并算出BMI,具体公式为BMI=体质量(kg)/身高的平方(m^2)。测量BMI并纳入本研究的原因是:既往研究显示身高和体质量与肛殖距之间存在关联,因此同类研究中常以BMI的形式对身高和体质量因素进行校正[9-10];同时,BMI还与精液参数及性激素水平存在密切联系[11-12]。

1.2.2 精液样本采集和精液参数检测 精液采集和检测的具体方法见前期研究[13]。志愿者在经研究者指导后,采用世界卫生组织推荐的手淫法采集精液样本于一次性采精杯中。研究人员记录准确的禁欲天数和样本接收时间,立即将精液样本置于37 ℃孵育,待其完全液化后进行分析。

1.2.2.1 精液体积测量 采用世界卫生组织推荐的称量法测量精液体积。将装有精液样本的一次性采精杯放置于电子天平上测出其质量,再减去空杯质量,得出精液质量。再用精液质量除以精液密度(统一视为1 g/mL)得出精液体积。

1.2.2.2 精子活动力和精子浓度测量 采用计算机辅助精子分析(computer-aided sperm analysis,CASA)系统进行测量。按照使用仪器说明,具体步骤如下:开启CASA的显微镜,放入绿色滤光片,设定好相差环的位置,物镜调至10倍镜,预热板温度保持在37 ℃;取混匀后的精液10 μL于人精液检测专用玻片;使用CASA的自动扫描软件对显微镜下精液进行自动检查。在不同视野中累计捕捉不少于500个精子,由系统自动得出精子浓度、精子前向运动和精子总活动力数据。

1.2.2.3 精子总数的计算 用已经测出的精子浓度和精液体积的数值,二者相乘,算出精子总数。

1.2.3 血液采集和性激素的检测 研究对象的血液采集和性激素检测方法已在前期研究中进行介绍[14]。采集志愿者静脉血5 mL,避光静置后,3 000 r/min离心10 min。分离血清0.8 mL,委托我校第一附属医院检验科,采用基于微粒子酶促发光原理的全自动免疫分析仪Beckman Unicel DXI 800 Immunoassay System(Beckman Coulter Inc.,Brea,CA,USA)进行血清性激素(雌激素、孕激素、泌乳素、睾酮、卵泡刺激素以及黄体生成素)的检测。

1.2.4 问卷调查 志愿者填写经过前期验证的调查问卷,记录其与生殖表型有关的混杂因素信息,如年龄、吸烟、饮酒的情况。

1.3 统计学分析

和本领域同类研究相似[3,5,8],本研究中测量的大部分因变量(生殖表型指标)呈现偏态分布,故将连续变量表示为中位数(四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]形式,分类变量采用例数(%)形式描述。使用Spearman等级相关分析法进行食无比与睾丸参数/肛殖距以及精液参数/性激素的关联分析。采用Mann-Whitney U检验比较食无比≤1和食无比>1两组研究对象之间的特征差异。采用线性回归方法进行食无比与睾丸参数/肛殖距以及与精液参数/性激素的多因素关联分析,并校正禁欲天数、BMI、饮酒、吸烟等混杂因素。由于生殖表型指标呈偏态分布,故在线性回归前对其进行对数转换,获得回归系数后再进行逆变换。部分变量存在少量缺失,由于缺失值的占比均低于6%,所以分析时不做填补处理。采用Bonferroni法校正多次比较的结果。检验水准为$\alpha=0.05$,统计分析软件使用SPSS 18.0。

2 结果

2.1 研究对象的特征分布

569名研究对象的基本特征如表1所示。研究人群的年龄为22(22,23)岁,禁欲天数为4(3, 5)d,BMI为21.8(20.2,23.7)。食无比为0.97(0.95, 0.99),其中食无比≤1的人群占比为86.29%,而食无比>1者仅占13.71%。本研究将食无比>1称为"极端食无比"。肛殖距AP为3.8(3.2, 4.7)cm,肛殖距AS为11.5(11.0, 12.4)cm。

表 1 研究对象的特征分布

特征	总人群		食无比≤1		食无比>1		*P* 值
	频数	数据分布	频数	数据分布	频数	数据分布	
食无比	569	0.97(0.95, 0.99)	491	0.96(0.94, 0.98)	78	1.02(1.01,1.03)	<0.001
年龄/岁	569	22(22, 23)	491	22(22, 23)	78	22(22, 23)	0.502
禁欲时间/d	566	4(3, 5)	488	4(3, 5)	78	4(3, 5)	0.735
BMI/kg·m^{-2}							0.127
<18.5	32	5.6%	28	5.7%	4	5.1%	
18.5~23.9	409	72.0%	355	72.4%	54	69.2%	
24~27.9	102	18.0%	85	17.3%	17	21.8%	
≥28	25	4.4%	22	4.5%	3	3.8%	
吸烟							0.562
不吸烟	415	72.9%	360	73.3%	55	70.5%	
戒烟	26	4.6%	23	4.7%	3	3.8%	
吸烟	128	22.5%	108	22.0%	20	25.6%	
饮酒行为							0.830
不饮	122	21.5%	106	21.6%	16	20.5%	
戒酒	22	3.9%	17	3.5%	5	6.4%	
饮酒	424	74.6%	367	74.9%	57	73.1%	
左侧睾丸体积/mL	549	20(15, 20)	473	20(15, 20)	76	20(15, 20)	0.499
左侧睾丸纵径/cm	535	4.5(4.3, 4.8)	462	4.5(4.3, 4.7)	73	4.6(4.3, 4.8)	0.148
右侧睾丸体积/mL	549	20(15, 20)	473	20(15, 20)	76	20(15, 20)	0.843
右侧睾丸纵径/cm	535	4.6(4.4, 4.8)	462	4.6(4.4,4.8)	73	4.6(4.4, 5.0)	0.118
肛殖距 AP/cm	561	3.8(3.2, 4.7)	484	3.8(3.2, 4.7)	77	3.9(3.4, 4.5)	0.707
肛殖距 AS/cm	561	11.5(11.0, 12.4)	484	11.5(11.0 12.3)	77	12.0(11.1,12.5)	0.034
精子总数(×10^6)	564	158.6(85.4 ,267.3)	487	155.8(83.7, 259.8)	77	192.2(100.2,311.3)	0.059
精液体积/mL	565	3.6(2.7, 4.7)	488	3.5(2.7, 4.7)	77	3.8(2.8, 4.9)	0.345
精子浓度/10^6·mL^{-1}	565	42.0(26.5, 71.2)	487	41.8(25.1, 69.6)	78	45.1(29.7, 78.1)	0.188
精子前向运动(%)	565	57.0(44.9, 67.6)	487	57.4(45.2, 67.9)	78	52.9(44.7, 63.2)	0.057
精子总活力(%)	565	82.8(72.6, 91.6)	487	83.2(72.8, 91.6)	78	81.1(71.4,90.9)	0.444
雌激素/pg·mL^{-1}	558	30.0(18.0, 41.0)	483	30.0(18.0, 41.0)	75	32.0(18.0,46.0)	0.365
卵泡刺激素/mIU·mL^{-1}	560	3.2(2.3, 4.4)	484	3.3(2.4,4.5)	76	2.8(2.2, 3.8)	0.008
黄体生成素/mIU·mL^{-1}	558	4.1(3.2, 5.2)	482	4.1(3.2, 5.2)	76	4.0(3.1, 5.2)	0.959
泌乳素/ng·mL^{-1}	560	9.5(7.2, 12.3)	484	9.5(7.2,12.0)	76	8.9(7.0, 12.7)	0.666
孕酮/ng·mL^{-1}	559	0.5(0.3, 0.8)	483	0.5(0.3, 0.8)	76	0.5(0.3, 0.7)	0.338
睾酮/ng·mL^{-1}	560	3.6(3.0, 4.4)	484	3.7(3.0, 4.4)	76	3.6(3.0, 4.4)	0.927

2.2 食无比与男性生殖表型的关联分析

分析食无比与睾丸参数/肛殖距以及精液参数/性激素的关联,单因素结果如表 2 所示,食无比与肛殖距 AS 呈弱相关(相关系数 $r=0.136$, $P=0.001$),与精液体积呈弱相关($r=0.105$, $P=0.013$),但后者在经过 Bonferroni 多重检验校正后结果无统计学意义。其余睾丸参数/肛殖距以及精液参数/性激素与食无比之间则未见有统计学意义的关联。

进一步运用多重线性回归开展多因素分析发现,在校正了年龄、禁欲天数、BMI、饮酒、吸烟等混杂因素后,食无比与肛殖距 AS 以及精液体积仍然呈正相关(表 3),食无比每增加 0.1,肛殖距 AS 相应增加 2.5%(95%*CI*: 0.3%~5.2%, $P=0.023$),精液体积相应增加 12.5%(95%*CI*: 0.7%~37.3%,$P=0.033$)。食无比与精子总数也呈现正相关,食无比每增加 0.1,精子总数相应增加 87.1%(95%*CI*: 1.3%~819.9%,$P=0.038$),但该指标在单因素分析时未达到预设的统计检验水准。其余生殖表型与食无比之间未见有统计学意义的关联。

表 2 食无比与男性生殖表型的单因素关联分析

生殖表型	相关系数(r)	*P* 值
左侧睾丸体积	0.017	0.686
左侧睾丸纵径	0.055	0.205
右侧睾丸体积	0.003	0.953
右侧睾丸纵径	0.058	0.178
肛殖距 AP	−0.030	0.471
肛殖距 AS	0.136	0.001
精子总数	0.054	0.198
精液体积	0.105	0.013
精子浓度	−0.001	0.981
精子前向运动	−0.060	0.152
精子总活力	−0.040	0.345
雌激素	0.025	0.562
卵泡刺激素	−0.049	0.246
黄体生成素	−0.028	0.510
泌乳素	−0.040	0.346
孕酮	0.013	0.759
睾酮	−0.036	0.397

表 3 食无比与男性生殖表型的多因素关联分析

生殖表型	β(95%*CI*)	*P* 值
左侧睾丸体积	-0.1%(-4.1%~7.4%)	0.960
左侧睾丸纵径	1.1%(-1.3%~4.0%)	0.410
右侧睾丸体积	-1.0%(-5.0%~6.0%)	0.706
右侧睾丸纵径	1.0%(-1.4%~4.1%)	0.434
肛殖距 AP	-2.1%(-6.1%~6.1%)	0.515
肛殖距 AS	2.5%(0.3%~5.2%)	0.023
精子总数	87.1%(1.3%~819.9%)	0.038
精液体积	12.5%(0.7%~37.3%)	0.033
精子浓度	22.3%(-4.9%~196.1%)	0.214
精子前向运动	-2.3%(-7.7%~16.0%)	0.675
精子总活力	0.3%(-6.2%~17.6%)	0.955
雌激素	6.1%(-7.8%~106.7%)	0.634
卵泡刺激素	-4.8%(-7.7%~1.6%)	0.108
黄体生成素	-2.1%(-6.0%~5.5%)	0.494
泌乳素	-2.1%(-6.7%~8.8%)	0.596
孕酮	0.8%(-3.6%~8.4%)	0.761
睾酮	1.1%(-3.3%~8.2%)	0.685

使用多重线性回归分析食无比与各生殖表型关联;由于因变量呈偏态分布,分析时先将其进行对数变换后纳入方程;得到回归系数后进行逆变换,得出生殖表型的相对变换值(%);考虑到食无比的实际意义,故本表中展示的β为食无比每增加 0.1 时因变量的相应变化百分比

按照食无比是否>1 进行分组,对食无比与男性生殖表型的关联进行亚组分析。如表 4 所示,仅在食无比≤1 组中,食无比与精液体积呈正相关。食无比每增加 0.1,精液体积相应增加 23.6%(95%*CI*:1.8%~85.5%,*P*=0.023)。但经过 Bonferroni 校正后,该关联的显著性水平无法达到统计学意义。亚组分析中食无比与其他生殖表型的关联无统计学意义。

2.3 极端食无比与男性生殖表型的关联分析

比较极端食无比组(>1)与非极端食无比组(≤1)的男性生殖表型,结果显示两组间卵泡刺激素水平存在差异(*P*=0.008),见表 1。

通过多重线性回归分析校正年龄、禁欲天数、BMI、饮酒、吸烟等混杂因素后,极端食无比与卵泡刺激素仍呈负相关(表 5)。食无比>1 者与≤1 者相比,其卵泡刺激素水平降低 10.3%(95%*CI*:-17.6%~-2.5%,*P*=0.012)。但经过 Bonferroni 校正后,该差异的显著性水平无法达到统计检验水准。

表 4 食无比与男性生殖表型关联的亚组分析

变量	食无比≤1		食无比>1	
	β(95%*CI*)	*P* 值	β(95%*CI*)	*P* 值
左侧睾丸体积	-1.9%(-6.2%~7.2%)	0.575	2.6%(-8.6%~102.7%)	0.833
左侧睾丸纵径	-0.7%(-3.2%~2.8%)	0.663	-2.7%(-7.7%~13.1%)	0.591
右侧睾丸体积	-2.2%(-6.5%~7.6%)	0.547	2.2%(-8.9%~120.3%)	0.867
右侧睾丸纵径	-0.6%(-3.2%~3.0%)	0.700	-2.7%(-7.8%~14.0%)	0.605
肛殖距 AP	-4.5%(-8.0%~5.0%)	0.243	-3.7%(-9.6%~81.2%)	0.732
肛殖距 AS	2.8%(-0.3%~6.8%)	0.082	-0.8%(-5.5%~9.1%)	0.827
精子总数	48.7%(-7.1%~1 175.8%)	0.247	2 996.1%(-9.2%,11 402 487.9%)	0.172
精液体积	23.6%(1.8%~85.5%)	0.023	-0.6%(-9.5%~151.1%)	0.964
精子浓度	1.4%(-9.1%~140.3%)	0.920	1 926.4%(-8.9%~3 388 431.6%)	0.164
精子前向运动	-3.1%(-8.7%~27.6%)	0.669	553.6%(-6.3%~85 693.8%)	0.114
精子总活力	0.2%(-7.3%~28.4%)	0.972	336.7%(-7.5%~48 742.8%)	0.157
雌激素	-0.3%(-9.4%~144.5%)	0.984	54.6%(-10.0%~192 742.5%)	0.643
卵泡刺激素	0.4%(-6.7%~23.0%)	0.946	-6.7%(-9.7%~32.2%)	0.385
黄体生成素	-3.4%(-7.4%~6.9%)	0.383	-2.1%(-9.5%~126.1%)	0.870
泌乳素	-4.6%(-8.4%~8.2%)	0.318	16.3%(-9.1%~750.3%)	0.569
孕酮	4.8%(-3.3%~21.3%)	0.311	16.2%(-5.7%~150.0%)	0.293
睾酮	-1.7%(-5.8%~6.7%)	0.609	38.1%(-3.0%~322.7%)	0.110

使用多重线性回归分析食无比与各生殖表型关联;由于因变量呈偏态分布,分析时先将其进行对数变换后纳入方程;得到回归系数后进行逆变换,得出生殖表型的相对变换值(%);考虑到食无比的实际意义,故本表中展示的β为食无比每增加 0.1 时因变量的相应变化百分比

表 5 极端食无比与男性生殖表型的多因素关联分析

变量	β(95%*CI*)	*P* 值
左侧睾丸体积	2.3%(-3.4%~8.4%)	0.429
左侧睾丸纵径	2.3%(-0.2%~5.0%)	0.065
右侧睾丸体积	0.5%(-5.4%~6.9%)	0.863
右侧睾丸纵径	2.3%(-0.5%~5.0%)	0.091
肛殖距 AP	1.9%(-5.4%~9.6%)	0.624
肛殖距 AS	1.9%(-0.2%~3.8%)	0.095
精子总数	18.0%(-5.8%~47.9%)	0.150
精液体积	3.8%(-4.1%~12.2%)	0.369
精子浓度	12.7%(-7.1%~36.8%)	0.225
精子前向运动	-5.4%(-16.8%~7.4%)	0.385
精子总活力	-3.2%(-12.7%~7.4%)	0.530
雌激素	6.7%(-13.5%~31.5%)	0.546
卵泡刺激素	-10.3%(-17.6%~-2.5%)	0.012
黄体生成素	-0.2%(-7.1%~7.2%)	0.963
泌乳素	-0.2%(-9.0%~9.4%)	0.958
孕酮	-3.2%(-8.6%~2.3%)	0.238
睾酮	0.9%(-4.1%~6.4%)	0.713

使用多重线性回归分析食无比与各生殖表型关联;由于因变量呈偏态分布,分析时先将其进行对数变换后纳入方程;得到回归系数后进行逆变换,得出生殖表型的相对变换值(%)

3 讨论

近年来,国内外越来越多研究开始关注生命早期暴露对成年后健康的影响。指长比作为反映生命早期性激素暴露情况的指标,其与成年后男性生殖健康表型是否有关,目前尚无明确结论。本研究在重庆市大学生男性生殖健康队列中分析了食无比与肛殖距等人体测量学指标以及多项精液参数和性激素水平的关系,研究显示食无比与同样反映早期暴露情况的肛殖距存在正相关;至于反映成年后生殖健康情况的表型,食无比虽然与精液体积和卵泡刺激素呈正相关趋势,但结果的统计学意义在经过多重检验校正后消失,而其余表型与食无比未见有统计学意义的关联。

本研究发现食无比与精液体积、卵泡刺激素呈正相关趋势,但其结果无法通过多重检验校正,不能排除这种关联是由过多的检验次数导致的假阳性现象的可能。英国的 MANNING 等[3]、法国的 AUGER 等[4]、国内 LU 等[5]分别在各自的研究中发现指长比与睾酮浓度、精子数量等生殖表型相关。然而本研究中未发现这些参数与食无比存在有统计学意义的关联。引起这种差异的原因可能是本研究的研究对象为无生殖系统疾病的青年大学生,而其余国内外研究中均纳入了大量的不育症患者。导致男性不育的因素非常复杂,其可能同时导致食无比的改变以及精液质量和性激素的异常,但并不代表食无比本身是导致精液异常或性激素紊乱的原因。换言之,不育症本身可能是研究中重要的混杂因素,给指长比与男性生殖表型的关联分析结果带来偏倚。有趣的是,另一项在非不育症患者中进行的研究,即 BANG 等[8]对 360 名丹麦青年男性的研究显示:食无比与精子总数及卵泡刺激素水平并无相关性,这与本研究结果一致。此外,既往大部分同类研究的样本量有限,研究结果受随机误差的影响可能较大。而本研究可能是目前食无比与男性生殖表型研究方面样本量最大的独立研究,统计效能相对更加可靠。本研究的目的并不在于发现任何特定的阳性结果,而在于通过开展中国健康人群中的首个本领域研究,为"食无比是否与成年男性生殖表型相关"这一研究问题提供重要的研究证据。

另一方面,本研究发现食无比与肛殖距 AS 呈正相关。肛殖距与食无比一样都是反映生命早期暴露的指标,很大程度上在生命早期就已决定[15-16]。两者的关联提示早期暴露可能对人体不同部位的体格特征造成广泛影响。需要指出的是,本研究中食无比与肛殖距的相关系数较低,属于"极弱相关"。同时需要注意的是,既往研究对于两者是否相关并无一致的结论,甚至有研究显示两者呈现负相关[17-20],未来该问题仍需要更多研究加以阐明。食无比与睾丸体积等其他人体测量学指标无关联,可能是由于后者受到青春期发育过程的显著影响,与食无比在形成机制上具有明显的区别。值得注意的是,大量研究显示睾丸体积等指标与精液参数等指标存在密切联系[4, 21],进一步提示青春期后暴露对同期的男性生殖系统具有更加显著的影响,而生命早期暴露的作用仍有待进一步阐明。

本研究主要存在以下不足:①只测量了左手食无比数据,而有研究显示双手食无比可能存在差异。虽然多数研究认为左手食无比可能与生殖表型的关系更加紧密,但右手食无比在健康男性中是否与生殖表型有关仍值得未来继续研究。②本研究的横断面性质使其因果推断证据强度受到限制。未来仍需要证据强度更高的研究类型,例如通过队列研究进一步对本研究结果加以验证。③本研究按照同类研究一般做法,在多因素分析时对部分潜在影响因素做了校正,但不能排除仍然存在其他混杂因素的可能性。不过本研究中未发现指长比与男性生殖表型之间存在显著关联,而由混杂因素导致假阴性结果的可能性较小,因此潜在的混杂偏倚对本研究结论的影响可能有限。对于指长比和肛殖距之间的关联,由于两者主要受到生命早期暴露的影响,个体当前状态因素成为两者之间混杂因素的可能性亦较小。但作为观察性研究,本研究难以保证完全控制混杂偏倚的存在,其研究结果需要未来的独立研究加以验证。④本研究样本量相对较大,且研究对象来自重庆市 9 所大学,但抽样方式属于方便抽样,可能存在一定的选择偏倚。且研究人群为在校大学生,其研究结果外推至其他男性人群时需持谨慎态度。

综上所述,本研究结果显示:在无生殖系统疾病的青年男性中,指长比(食无比)与反映生命早期暴露的肛殖距可能存在一定的关联,但与反映成年后生殖健康水平的精液参数和性激素水平无密切关系。生命早期暴露对成年后男性生殖健康的作用有待进一步研究确认。

参考文献:

[1] ANDERSON J E, FARR S L, JAMIESON D J, *et al*. Infertility services reported by men in the United States: national survey data[J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2466-2470. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.03.022.

[2] 陆宏, 于皓臣, 赵君利, 等. 食指与环指指长比与男性不育的关系[J]. 解剖学杂志, 2015, 38(6): 737-740.
LU H, YU H C, ZHAO J L, *et al*. The relationship between index finger to ring finger length ratio and male infertility[J]. J Anat, 2015, 38(6): 737-740.

[3] MANNING J T, SCUTT D, WILSON J, *et al*. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen[J]. Hum Reprod, 1998, 13(11): 3000-3004. DOI:10.1093/humrep/13.11.3000.

[4] AUGER J, EUSTACHE F. Second to fourth digit ratios, male genital development and reproductive health: a clinical study among fertile men and testis cancer patients[J]. Int J Androl, 2011, 34(4pt2): e49-e58. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01124.x.

[5] LU H, HUO Z H, LIU Y J, *et al*. Correlations between digit ratio and infertility in Chinese men[J]. Early Hum Dev, 2012, 88(11): 865-869. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.06.007.

[6] 赵君利, 刘丽, 刘蔚, 等. 宁夏不育群体男性生育力与指长比关系的初步调查[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(10): 881-885.
ZHAO J L, LIU L, LIU W, *et al*. Digit length ratio and male fertility among infertile patients in Ningxia[J]. Natl J Androl, 2012, 18(10): 881-885. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2012.10.008.

[7] MANNING J T, SCUTT D, LEWIS-JONES D I. Developmental stability, ejaculate size, and sperm quality in men[J]. Evol Hum Behav, 1998, 19(5): 273-282. DOI: 10.1016/s1090-5138(98)00024-5.

[8] BANG A K, CARLSEN E, HOLM M, *et al*. a study of finger lengths, semen quality and sex hormones in 360 young men from the general Danish population[J]. Hum Reprod, 2005, 20(11): 3109-3113. DOI:10.1093/humrep/dei170.

[9] KUTLUHAN M A, ŞAHIN A, ÜRKMEZ A, *et al*. The relationship between anogenital distance and benign prostate hyperplasia-related lower urinary tract symptoms[J]. Andrologia, 2020, 52(7): e13589. DOI: 10.1111/and.13589.

[10] LEE D, KIM T H, LEE H H, *et al*. A pilot study of the impacts of menopause on the anogenital distance[J]. J Menopausal Med, 2015, 21(1): 41. DOI:10.6118/jmm.2015.21.1.41.

[11] MA J, WU L, ZHOU Y, *et al*. Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors[J]. Hum Reprod, 2019, 34(1): 155-162. DOI: 10.1093/humrep/dey328.

[12] WU Y, ZHONG G, CHEN S, *et al*. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure[J]. Hum Reprod, 2017, 32(4): 937-943. DOI:10.1093/humrep/dex042.

[13] YANG H, CHEN Q, ZHOU N, *et al*. Lifestyles associated with human semen quality: results from MARHCS cohort study in Chongqing, China[J]. Medicine(Madr), 2015, 94(28): e1166. DOI:10.1097/md.0000000000001166.

[14] CHEN Q, YANG H, ZHOU N, *et al*. Phthalate exposure, even below US EPA reference doses, was associated with semen quality and reproductive hormones: Prospective MARHCS study in general population[J]. Environ Int, 2017, 104: 58-68. DOI:10.1016/j.envint.2017.04.005.

[15] DEAN A, SHARPE R M. Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2230-2238. DOI:10.1210/jc.2012-4057.

[16] EISENBERG M L, JENSEN T K, WALTERS R C, *et al*. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men[J]. J Urol, 2012, 187(2): 594-598. DOI:10.1016/j.juro.2011.10.041.

[17] ARBUCKLE T E, AGARWAL A, MACPHERSON S H, *et al*. Prenatal exposure to phthalates and phenols and infant endocrine-sensitive outcomes: The MIREC study[J]. Environ Int, 2018, 120: 572-583. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.034.

[18] HURD P L, BAILEY A A, GONGAL P A, *et al*. Intrauterine position effects on anogenital distance and digit ratio in male and female mice[J]. Arch Sex Behav, 2008, 37(1): 9-18. DOI:10.1007/s10508-007-9259-z.

[19] O'KELLY F, DECOTIIS K, ZU'BI F, *et al*. Increased hand digit length ratio (2D : 4D) is associated with increased severity of hypospadias in pre-pubertal boys[J]. Pediatr Surg Int, 2020, 36(2): 247-253. DOI:10.1007/s00383-019-04600-3.

[20] BARRETT E S, PARLETT L E, SWAN S H. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle[J]. J Dev Orig Health Dis, 2015, 6(2): 149-157. DOI:10.1017/S2040174414000646.

[21] EISENBERG M L, LIPSHULTZ L I. Anogenital distance as a measure of human male fertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(3): 479-484. DOI: 10.1007/s10815-014-0410-1.

(**收稿**:2020-09-24;**修回**:2020-10-01)

(编辑 张 维)