

网络出版时间:2026-04-11 14:33:34 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260411.1245.004

EDNRA 基因多态性与汉族男性先天性双侧输精管缺如的相关性研究

彭玉婉¹, 贺小进², 杨晓玉³, 王晶⁴, 王彬彬⁴, 汤冬冬⁵, 魏兆莲⁵, 曹云霞⁵

(安徽医科大学第一附属医院¹妇产科、⁵生殖医学中心,合肥 230022;²上海市第一人民医院生殖医学中心,上海 200080;³江苏省人民医院生殖医学中心,南京 210009;
⁴国家人口计划生育研究所,北京 100081)

摘要 **目的** 探究内皮素 A 型受体基因(*EDNRA*)与先天性双侧输精管缺如(CBAVD)之间的关联。**方法** 收集汉族男性 124 例患有 CBAVD 病例人群和 100 例健康汉族对照人群。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP)和直接测序方法检测 *EDNRA* 基因中的两个单核苷酸多态性位点(rs5335,rs1801708)在两组人群中的频率分布。**结果** 两个多态性位点的等位基因、基因型频率在两组间差异无统计学意义(rs1801708: $P=0.2202, 0.1632$;rs5335: $P=0.8058, 0.8186$),单倍型 rs1801708-rs5335 AG 在两组中差异有统计学意义($P=0.0086, OR=2.178, 95\% CI: 1.207\sim 3.929$),单倍型 rs1801708-rs5335 GG 在两组中差异也有统计学意义($P=0.0385, OR=0.671, 95\% CI: 0.460\sim 0.980$),Bonferroni 校正后结果单倍型 A-G $P=0.0086 < 0.0125$,仍然显著,单倍型 G-G 不显著。**结论** *EDNRA* 单倍型 rs1801708-rs5335 AG 与 CBAVD 的发生发展有正相关性。

关键词 输精管/畸形;先天性双侧输精管缺如;内皮素受体 A 基因;单核苷酸多态性;单倍型;汉族男性

中图分类号 R 697.25

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)05-0931-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.05.018

先天性双侧输精管缺如(congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD)是导致梗阻性无精子症(obstructive azoospermia, OA)的主要原因之一,作为囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)的孤立性生殖系统表型^[1],其发生发展与囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance

regulator, *CFTR*)基因的突变存在密切关联^[2],且存在显著种族差异:高加索人群 *CFTR* 突变检出率高,而以汉族为代表的亚洲人群突变检出率低、突变类型独特^[2-3],仍有部分 CBAVD 患者未检测到明确的 *CFTR* 突变^[4],提示非 *CFTR* 基因及环境因素参与疾病发生^[5]。目前已有研究证实 *ADGRG2*^[4]等非 *CFTR* 基因与 CBAVD 相关,内皮素 A 型受体基因(endothelin receptor type A gene, *EDNRA*)作为 CF 相关易感基因,其多态性与欧洲、印度人群 CBAVD 发病相关^[5-6],且可调控细胞增殖、炎症反应等生理过程^[7],

2026-02-26 接收

基金项目:安徽省高校科研计划项目(编号:2024AH030028)

作者简介:彭玉婉,女,硕士研究生,主治医师;

曹云霞,女,教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail:caoyunxia6@126.com

were found among the three groups in the biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, live birth rate, early miscarriage rate, and late miscarriage rate following the first FET cycle. **Conclusion** Compared to the other two protocols, the PPOS protocol does not significantly affect embryo euploidy or clinical pregnancy rates. However, in freeze-all cycles with PGT-A, the PPOS protocol does not reduce the rate of chromosomally normal embryos but may decrease the total number of available embryos. It may not be the optimal choice for younger women, but it can be considered as a viable option for women of advanced maternal age.

Key words progestin-primed ovarian stimulation protocol; luteal phase long protocol; antagonist Protocol; embryo euploidy rate; frozen-thawing embryo transfer

Fund program Research Project of Anhui Provincial Institute of Translational Medicine (No. 2023zhyx-C38)

Corresponding author Xing Qiong, E-mail: joan2004207@163.com

但其与汉族男性CBAVD的关联尚未明确。鉴于汉族CBAVD患者存在独特的遗传背景^[2-3],该研究通过分析EDNRA基因rs5335、rs1801708位点的基因型及单倍型与汉族男性CBAVD的关联性,探讨该基因在汉族人群CBAVD中的遗传作用,为亚洲人群CBAVD的遗传机制研究提供新证据,探索潜在的遗传筛查标记。

1 材料与方法

1.1 病例资料 2009年7月—2012年1月,于安徽医科大学第一附属医院、江苏省人民医院生殖医学中心共纳入124例汉族男性CBAVD患者及100例健康汉族男性对照。病例组由2名高年资男医师根据体检、超声、精液常规等临床资料诊断。全部患者行染色体核型(46,XY),Y染色体微缺失均正常,排除单侧输精管缺如、输精管闭锁等其他生殖道畸形;无严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病、染色体异常及明确的生殖系统外伤或手术史;每位参与者均已获得知情同意。每位患者均进行3次精液分析(体积<2.0 mL),评估异常的精液参数。精液以1 500 r/min离心7 min,通过高倍显微镜进行分析,未捕获到精子。病例组通过经皮附睾精子抽吸术(percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA)或睾丸精子抽吸术(testicular sperm aspiration, TESA),在附睾或睾丸中发现了大量精子。对照组由100名先前育有1个或更多孩子的正常精子症男性组成。所有研究流程均遵循《赫尔辛基宣言》相关伦理准则,研究方案经安徽医科大学伦理委员会审查并批准(审批编号:ECAMU2008035)。

1.2 实验方法 使用QIAamp基因组DNA试剂盒(Qiagen,德国希尔德Hilden)提取外周血基因组DNA。将所有DNA样本的浓度标准化为25~30 ng/ μ L。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)分析和直接测序检测单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)rs5335(C+70G)和rs1801708(G-231A)的基因型。使用GENETOOL软件(www.biotoools.com)设计rs5335和rs1801708的PCR扩增引物:5'-CAGCCATAAGGACAGCAT-3'(正向)和5'-GCTGAATACAACACGCA-3'(反向);5'-CGCTGGTCTGACGATTGT-3'(正向)和5'-CTTGGCTACCCTTGGCAT-3'(反向)。rs5335的PCR热循环

条件为95℃预变性3 min,40个循环(95℃变性25 s,61℃退火40 s,72℃延伸30 s),最后72℃进行7 min的终延伸。PCR产物使用限制性内切酶Tsp45I(New England Biolabs公司,北京)在65℃下消化2 h,然后在4%的琼脂糖凝胶上进行电泳,以鉴定C等位基因。Tsp45I基因型分为GG、CG和CC,在凝胶上分别显示为1条258 bp的片段以及164 bp和94 bp的两条片段。rs1801708的PCR热循环条件为95℃预变性3 min,40个循环(95℃变性35 s,59℃退火40 s,72℃延伸40 s),最后在72℃进行7 min的延伸步骤。rs1801708的基因型分为AA、AG和GG 3种。

1.3 统计学处理 统计分析使用在线SHEsis软件(<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>)和SPSS软件(SPSS 25.0)进行。卡方分析用于比较CBAVD患者与对照组之间EDNRA等位基因和基因型频率的差异,验证对照组的Hardy-Weinberg平衡,以及计算临床非连续性变量。临床参数采用 t 检验和方差分析(ANOVA)进行计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;单倍型分析 P 值经Bonferroni校正,校正后的显著性阈值: $\alpha_{corrected} = 0.05 / 4 = 0.0125$ 。采用倾向性评分匹配校正混杂因素(所用软件:R包MatchIt)。

2 结果

2.1 临床数据及rs5335、rs1801708多态性位点在病例-对照组中关联性分析 除了平均年龄[(29.85 \pm 5.25) vs (33.23 \pm 4.65)岁, $P < 0.01$]及饮酒情况差异显著外,CBAVD患者与对照组在吸烟状况、吸烟年数、辐射暴露、化学品接触、体质量指数(body mass index, BMI)、右侧睾丸体积和左侧睾丸体积方面差异均无统计学意义。见表1。

本研究中两个SNPs的基因型分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律($P > 0.05$);rs5335位点的GG、CG、CC 3种基因型及G、C等位基因频率,在两组间的分布差异均无统计学意义,rs1801708位点的基因型与等位基因频率分布趋势与之一致,组间比较差异无统计学意义。见表2。

2.2 单倍体分析 rs1801708和rs5335变体的两种显著单倍型与CBAVD高度相关(表3)。rs1801708-rs5335单倍型AG与CBAVD风险增加显著相关($P = 0.0086$),Bonferroni校正后结果单倍型AG $0.0086 < 0.0125$,仍然显著。rs1801708-rs5335单

表1 纳入研究对象的临床基本资料 [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

Tab. 1 Characteristics of the study population [$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

Characteristic	controls (n=100)	CBAVD (n=124)
Age (years)	33. 23±4. 65	29. 85±5. 25
Smoking		
Yes	48 (48. 00)	57 (45. 96)
No	52 (52. 00)	67 (54. 04)
Smoking years	4. 64±5. 38	3. 75±4. 99
Radiation		
Yes	4 (4. 00)	2 (1. 61)
No	96 (96. 00)	122 (98. 39)
Alcohol drinking		
Yes	40 (40. 00)	9 (7. 26)
No	60 (60. 00)	115 (92. 74)
Chemicals		
Yes	2 (2. 00)	1 (0. 81)
No	98 (98. 00)	123 (99. 19)
BMI (kg/m ²)	24. 13±3. 14	23. 24±3. 36
Right testicle volume (mL)	14. 93±2. 65	15. 41±3. 09
Left testicle volume (mL)	14. 84±2. 70	15. 34±3. 18

倍型 GG 与 CBAVD 风险降低可能相关 ($P=$

0. 038 5), 但 Bonferroni 校正后单倍型 GG 不显著。

2.3 病例-对照组 PSM 校正 病例组和对照组基本资料中年龄、饮酒情况差异显著, 故采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)校正混杂因素(所用软件: R 包 MatchIt), 匹配后还剩 148 例, 病例组和对照组各 74 例, 所有基本资料的组间差异均不显著, 具体结果如表 4 所示。基于匹配后数据的 EDNRA 单倍型分析结果显示, 经 Bonferroni 校正后, AG 单倍型显著, 其余单倍型均不显著, 具体结果见表 5。

2.4 荟萃分析 通过 PubMed 及 HighWire 等数据库检索 EDNRA 基因与 CBAVD 关联相关文献, 检出土耳其人群 EDNRA 基因 rs5335 多态性位点阳性基因型 CC, 在西班牙人群未发现阳性基因型。印度人群中 rs5335 的 CC 等位基因与对照组相比显著差异 ($P<0. 05$), rs1801708 位点则均未发现阳性基因型。这项荟萃分析纳入了 224 例 CBAVD 患者和 201 例对照。对于 rs5335 基因型分布中的 CC 基因型与 CG + GG 基因型, 合并比值比(odds ratio, OR)为 1. 91,

表2 rs1801708 和 rs5335 多态性位点在 CBAVD 组和对照组的关联性分析

Tab. 2 Association analysis between rs1801708, rs5335 and CBAVD

Parameters	CBAVD (n=124)	controls (n=100)	χ^2 (df)	P value	OR (95% CI)
rs1801708					
AA	25 (0. 202)	11 (0. 110)	3. 624 7 (2)	0. 163 2	-
AG	47 (0. 379)	45 (0. 450)			-
GG	52 (0. 419)	44 (0. 440)			-
A	97 (0. 391)	67 (0. 335)	1. 503 0 (1)	0. 220 2	1. 275 1 (0. 864 2-1. 881 4)
G	151 (0. 609)	133 (0. 665)			-
rs5335					
CC	26 (0. 210)	18 (0. 180)	0. 400 3 (2)	0. 818 6	-
CG	60 (0. 484)	52 (0. 520)			-
GG	38 (0. 306)	30 (0. 300)			-
C	112 (0. 452)	88 (0. 440)	0. 060 4 (1)	0. 805 8	1. 048 0 (0. 720 4-1. 524 7)
G	136 (0. 548)	112 (0. 560)			-

表3 EDNRA 基因单倍型分析及关联检验 (Bonferroni 校正后)

Tab. 3 Haplotype analysis of EDNRA variants in the case-control study

Haplotype	CBAVD (freq)	Controls (freq)	OR (95%CI)	Original P value	Result after Bonferroni correction
AC*	54. 07 (0. 218)	49. 46 (0. 247)	0. 849 (0. 546-1. 318)	0. 464 842	not significant (>0. 012 5)
AG*	42. 93 (0. 173)	17. 54 (0. 088)	2. 178 (1. 207-3. 929)	0. 008 558	significant (<0. 012 5)
GC*	57. 93 (0. 234)	38. 54 (0. 193)	1. 277 (0. 807-2. 019)	0. 295 190	not significant (>0. 012 5)
GG*	93. 07 (0. 375)	94. 46 (0. 472)	0. 671 (0. 460-0. 980)	0. 038 529	not significant (>0. 012 5)

The order of the haplotypes was rs1801708 and rs5335; *: The indicated haplotypes could be compared; The significance threshold after Bonferroni correction; $\alpha=0. 05/4=0. 012 5$; Comparing the original P value with 0. 012 5, the P value of haplotype A-G (0. 008 558) was still significant (<0. 012 5), while haplotype G-G was not significant.

表4 纳入研究对象的临床基本资料
(倾向性评分匹配校正混杂因素后) [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Tab. 4 Clinical baseline data of included study subjects
(after propensity score matching to correct confounding factors) [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Characteristic	Case (n=74)	Control (n=74)	P value
Age (years)	30.85 ±6.24	32.53 ±4.61	0.065
Alcohol drinking			0.265
Yes	9 (12.2)	15 (20.3)	
No	65 (87.8)	59 (79.7)	
Smoking			0.406
Yes	34 (45.9)	29 (39.2)	
No	40 (54.1)	45 (60.8)	
Smoking years	3.82 ±5.30	3.72 ±5.33	0.908
Radiation			0.405
Yes	2 (2.7)	4 (5.4)	
No	72 (97.3)	70 (94.6)	
Chemicals			0.560
Yes	1 (1.4)	2 (2.7)	
No	73 (98.6)	72 (97.3)	
BMI (kg/m ²)	23.39 ±3.52	23.73 ±3.29	0.542
Left testicle volume (mL)	15.38 ±2.93	15.01 ±2.84	0.447
Right testicle volume (mL)	15.42 ±2.86	15.14 ±2.74	0.547

95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 1.21 ~ 3.03; $P=0.308, I^2=16.6\%$ (图1)。对于 rs1801708 基因型分布中的 AA 基因型与 AG + GG 基因型, OR 为 0.93, 95% CI 为 0.27 ~ 3.16; $P=0.099, I^2=56.7\%$ (图2)。荟萃分析显示, CC 基因型是 CBAVD 的危险因素。rs1801708 的 AA 基因型在 CBAVD 患者和对照之间不存在显著关联。

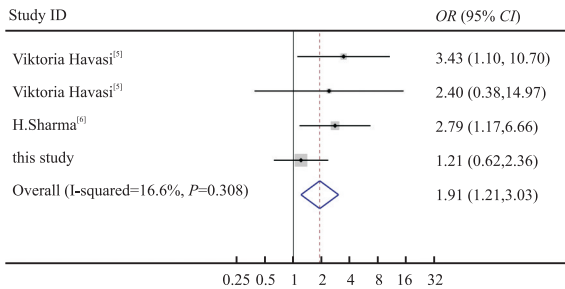


图1 rs5335(cc-cggg)

Fig. 1 rs5335(cc-cggg)

表5 EDNRA 单倍型分析 (倾向性评分匹配校正混杂因素后)

Tab. 5 EDNRA haplotype analysis (after correcting confounding factors by propensity score matching)

Haplotype	Frequency		CBAVD vs Controls	
	CBAVD (freq)	Controls (freq)	OR (95%CI)	P value
GG	55.06(0.372)	67.64(0.457)	0.714 (0.448-1.137)	0.156
GC	30.04(0.203)	39.52(0.267)	0.710 (0.413-1.222)	0.217
AC	33.89(0.229)	27.38(0.185)	1.287 (0.728-2.274)	0.386
AG	29.01(0.196)	13.47(0.091)	2.533 (1.259-5.098)	0.009

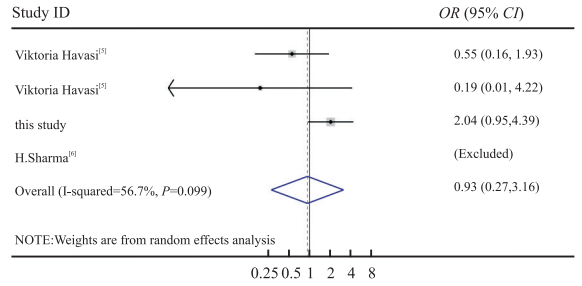


图2 rs1801708(aa-aggg)

Fig. 2 rs1801708(aa-aggg)

3 讨论

EDNRA 的主要生物学作用涉及血管收缩、细胞增殖、细胞凋亡和 CF 表型, 其介导的信号通路在多器官发育及疾病发生中发挥重要作用。功能分析显示, ET-A 受体在肺泡上皮中的表达高于另一种主要的 ET-1^[8]受体 ET-B^[9], 而 EDN1/EDNRA 通路可通过多种机制调控细胞功能, 如激活 STAT3 磷酸化促进肿瘤细胞增殖迁移^[10], 还可能通过 NLRP3 介导的炎症通路影响大动脉粥样硬化性卒中易感性^[11]。

在 CF 相关研究中, 欧洲和美国 3 个队列的证据表明, EDNRA 基因 rs5335 多态性与 CF 患者肺功能密切相关, CC 基因型与不良肺部表型关联, 且有害 C 等位基因的 EDNRA mRNA 表达高于保护性 G 等位基因^[12], 而抑制内皮素途径的药物可改善血管收缩, 进一步证实内皮素通路与 CF 的密切关联^[13]。在 CBAVD 遗传研究中, 欧洲研究^[5]显示 rs5335 的 CC 基因型可能是 CBAVD 形成风险的潜在标志物, 但未发现 rs1801708 与 TGF-β1 基因型分布存在关联; 印度研究^[6]也发现 CBAVD 患者中 rs5335 的 CC 基因型显著更普遍, 推测修饰基因参与干扰输精管形成。

种族遗传背景异质性是疾病关联基因谱差异的核心因素, 本研究针对汉族男性群体的发现进一步印证了这一规律。与欧洲、印度相关研究相比,

本研究样本量更大,但未发现 rs5335、rs1801708 两个 SNP 与 CBAVD 存在显著关联,推测结果不一致可能源于多方面因素:一是种族差异导致的基因型频率分布不同;二是 *EDNRA* 与 *CFTR* 基因可能存在协同作用,但 *CFTR* 在中国人群中的低频率分布增加了评估难度^[14];三是 rs5335 可能作为 miRNA 靶点影响欧洲男性 CBAVD 外显率,而汉族男性 CBAVD 患者 *EDNRA* 基因内可能存在其他 miRNA 靶点^[15];四是基因-环境相互作用的潜在影响。

单倍型分析可检测单个 SNP 分析无法发现的潜在关联,本研究中,rs1801708-rs5335 单倍型 AG 与 CBAVD 风险增加显著相关,单倍型 GG 可能具有潜在保护作用,该发现尚未在其他种族群体中报道。结合亚洲人群特有的生殖发育相关基因调控网络特征,如 *CFTR* 基因中 5T、p. I556V 等特异性突变的高频率^[2-3],这一结果不仅为汉族 CBAVD 的遗传病因提供了新视角,也提示 *EDNRA* 单倍型可能成为区分亚洲与其他种族 CBAVD 遗传特征的标志性位点,丰富了 CF 相关生殖畸形的种族特异性遗传机制理论。

尽管本荟萃分析中,rs5335 的 CC 基因型是 CBAVD 的危险因素,但仍需考虑一些局限性。在进一步的回顾性研究中,可能需要更多的病例对照数量。如果检测到更多单倍型,应在进一步分析中纳入单倍型信息。本研究存在一定局限性:未对病例组进行 *CFTR* 基因及 *ADGRG2* 等其他非经典致病基因筛查,可能引入混杂风险;样本量仍有扩大空间,且未纳入更多单倍型信息进行分析。后续研究需扩大样本量,联合 *CFTR* 基因测序,排除突变阳性病例后重复验证 *EDNRA* 单倍型与 CBAVD 的关联,或通过分层分析明确其在 *CFTR* 突变阴性 CBAVD 患者中的病因学贡献,同时关注基因-环境相互作用的影响。

作为首次针对中国男性人群开展的 *EDNRA* 基因与 CBAVD 关联研究,本研究填补了汉族人群相关研究空白,为后续探索 CBAVD 遗传机制提供了新方向。基于现有遗传和功能证据,*EDNRA* 在 CF 和 CBAVD 表型中发挥重要作用,未来研究应聚焦汉族人群中 *EDNRA* 更多多态性与 CBAVD 的关联,采用全基因组关联分析、功能分析等先进策略,揭示其发病机制及与 *CFTR*、*ADGRG2* 等基因的协同作用,为临床基因检测及子代患病风险评估提供指导。

参考文献

- [1] Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders[J]. J Cyst Fibros, 2011, 10 (Suppl 2): S86-S102. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3.
- [2] Luo S, Feng J, Zhang Y, et al. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in Chinese congenital absence of vas deferens patients[J]. Gene, 2021, 765: 145045. doi:10.1016/j.gene.2020.145045.
- [3] 汤莹,张湧波,吴丹红,等. 13例先天性双侧输精管缺如不育患者的致病基因突变检测[J]. 北京大学学报(医学版), 2024, 56(5): 763-74. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2024.05.003.
- [3] Tang Y, Zhang Y B, Wu D H, et al. Detection of pathogenic gene mutations in thirteen cases of congenital bilateral absence of vas deferens infertility patients[J]. J Peking Univ Health Sci, 2024, 56(5): 763-74. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2024.05.003.
- [4] Patat O, Pagin A, Siegfried A, et al. Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene *ADGRG2* cause an X-linked congenital bilateral absence of vas deferens[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(2): 437-42. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.012.
- [5] Havasi V, Rowe S M, Kolettis P N, et al. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens[J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2122-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.044.
- [6] Sharma H, Mavuduru R S, Singh S K, et al. Heterogeneous spectrum of mutations in CFTR gene from Indian patients with congenital absence of the vas deferens and their association with cystic fibrosis genetic modifiers[J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(9): 827-35. doi:10.1093/molehr/gau047.
- [7] Michael J R, Markewitz B A. Endothelins and the lung[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154(3): 555-81. doi: 10.1164/ajrcm.154.3.8810589.
- [8] 贾卓然,代曼玉,梁士楚,等. 内皮素-1调控SOCC/TGF- β 参与房颤大鼠发生心房纤维化[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(3): 429-35. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.010.
- [8] Jia Z R, Dai M Y, Liang S C, et al. Endothelin-1 regulates SOCC/TGF- β and involved in atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(3): 429-35. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.010.
- [9] Jain R, Shaul P W, Borok Z, et al. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 37(1): 38-47. doi: 10.1165/ajrcm.2006-0353OC.
- [10] Lee Y J, Jung E, Choi J, et al. The EDN1/EDNRA/ β -arrestin axis promotes colorectal cancer progression by regulating STAT3 phosphorylation[J]. Int J Oncol, 2023, 62(1): 13. doi: 10.

3892/ijo. 2022. 5461 doi:10.3892/ijo.2022.5461.

- [11] Xu Z, Zhou Q, Liu C, et al. EDNRA affects susceptibility to large artery atherosclerosis stroke through potential inflammatory pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1) : 25173. doi: 10.1038/s41598-024-76190-7.
- [12] Darrah R, McKone E, O'Connor C, et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity [J]. *Physiol Genomics*, 2010, 41 (1) : 71-7. doi:10.1152/physiolgenomics.00185.2009.
- [13] Henno P, Maurey C, Danel C, et al. Pulmonary vascular dysfunction in end-stage cystic fibrosis: role of NF-kappaB and endo-

thelin-1 [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34 (6) : 1329-37. doi: 10.1183/09031936.00186908.

- [14] Darrah R TV, Smith P, Goddard K, et al. Variants in the endothelin receptor A gene associate with increased expression level, increased cell proliferation and more severe pulmonary disease in CF females Paper presented at the North American Cystic Fibrosis Conference, Anaheim, California, USA, 2007.
- [15] Amato F, Seia M, Giordano S, et al. Gene mutation in microRNA target sites of CFTR gene: a novel pathogenetic mechanism in cystic fibrosis? [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3) : e60448. doi:10.1371/journal.pone.0060448.

Relationship between *EDNRA* gene polymorphisms and congenital bilateral absence of the vas deferens in the male Han Chinese population

Peng Yuwan¹, He Xiaojin¹, Yang Xiaoyu³, Wang Jing⁴, Wang Binbin⁴, Tang Dongdong⁵,
Wei Zhaolian⁵, Cao Yunxia⁵

(¹Department of Obstetrics and Gynecology, ⁵Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Reproductive Medicine Center, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080; ³Reproductive Medicine Center, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210009; ⁴National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081)

Abstract Objective To investigate the association between endothelin receptor type A gene (*EDNRA*) and congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD). **Methods** This case-control study consisted of 124 subjects with CBAVD and 100 fertile controls. Two single nucleotide polymorphisms (SNPs: rs5335 and rs1801708) in the *EDNRA* gene were genotyped via PCR, PCR-RFLP analysis, and direct sequencing. **Results** No significant differences existed between *EDNRA* polymorphisms and CBAVD phenotype (rs1801708: $P=0.2202$, $OR=0.1632$; rs5335: $P=0.8058$, $OR=0.8186$). However, the rs1801708-rs5335 haplotype AG was notably associated with an increased risk of CBAVD ($P=0.0086$, $OR=2.178$, $95\% CI: 1.207-3.929$). A significantly protective effect of rs1801708-rs5335 haplotype GG on CBAVD ($P=0.0385$, $OR=0.671$, $95\% CI: 0.460-0.980$) was observed. After Bonferroni correction, the result for haplotype A-G remained significant ($P=0.0086 < 0.0125$), while haplotype G-G was not significant. **Conclusion** The rs1801708-rs5335 AG haplotype of *EDNRA* is a potential risk factor for CBAVD development in Han Chinese.

Key words vas deferens / abnormality; congenital bilateral absence of the vas deferens; endothelin receptor type A; single nucleotide polymorphism; haplotype; Han Chinese males

Fund program Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2024AH030028)

Corresponding author Cao Yunxia, E-mail: caoyunxia6@126.com