

研究揭示克氏综合征男性不育机制

● 本报记者 张思玮

近日,北京大学第三医院妇产科乔杰院士团队在《自然》上发表一篇题为《额外的X染色体如何损害男性胎儿生殖细胞发育》的研究文章。该研究以导致男性不育最常见的性染色体疾病——克氏综合征(核型47,XXY)为代表,系统揭示了额外的X染色体导致男性胎儿生殖细胞(FGC)发育异常的分子机制,并且发现了改善此类患者生殖障碍的潜在干预策略,为其不育症的早期治疗提供了理论依据。

既往研究多聚焦成人阶段

生殖细胞正常发育是个体发育及种族繁衍的根本。乔杰团队一直致力于生殖细胞发育调控机制研究,前期工作系统解析了人类生殖细胞从胎儿到成人各阶段的发育特征,建立了不同阶段细胞的转录图谱和表观遗传图谱,揭示了生殖细胞正常发育的调控机制,为阐明不孕不育的病理机制奠定了基础。

据介绍,克氏综合征是导致男性不育最常见的遗传学病因之一,发病率约为1/600,其染色体核型为47,XXY,较正常男性(46,XY)多一条X染色体,主要表现为不育,其生殖细胞在青春期前就大量丢失,伴随着曲细精管纤维化等病理改变。

既往认为克氏综合征导致的无精子症无法治疗,随着辅助生殖技术的发展,



图片来源:视觉中国

此类患者可以通过睾丸显微取精术生育后代。然而,仍然有近一半的患者无法获得可用的精子。针对克氏综合征生殖细胞发育异常的机制研究,有望为此类患者提供新的诊疗策略。

几十年来,关于克氏综合征的研究多聚焦在成人阶段,主要针对性腺内其他体细胞进行分析,这些体细胞的异常是否与生殖细胞丢失有直接关系尚无定论。

胎儿期的生殖细胞出现异常

基于前期研究中发现的人类FGC在早期发育过程中存在X染色体重新激活这一关键特征,研究团队提出,克氏综合征患者胎儿期的生殖细胞可能已经出现X染色体剂量异常,并可能是其生殖障碍的分子基础。因此,研究胎儿期的生殖细胞可能是发现发育异常的关键,研究团队对此开展了深入研究。

研究首先明确了克氏综合征患者的

生殖细胞在胎儿阶段就出现了发育异常,其FGC大多数(约81%)停留在早期阶段(正常男性对照中这一比例仅为15%),而FGC总数与正常男性对照相比没有显著差异,提示克氏综合征患者的FGC发生了严重的发育阻滞,但此时生殖细胞尚未出现明显丢失。

而后,研究团队发现克氏综合征患者FGC多能性升高和分化潜能降低是导致其发育阻滞的原因,其中额外X染色体起到关键作用。克氏综合征患者FGC中两条X染色体都处于活跃状态,X连锁基因的表达剂量远高于正常男性,导致WNT和TGF- β 等通路活性上调,细胞周期过度活跃,阻碍其顺利进入有丝分裂静止阶段(晚期阶段),最终导致FGC发育阻滞。

探索出救治策略

此外,研究人员表示,克氏综合征患者FGC中关键基因启动子的甲基化异常也可能是其发育阻滞的原因。DNA甲基化分析结果提示,克氏综合征早期FGC的全基因组(包括印记基因)甲基化水平降低,而重复元件SVA的甲基化水平升高,这些表观遗传异常的意义有待进一步研究。

除了发育阻滞,克氏综合征FGC另

外一个关键异常是迁移受损。既往研究表明,人类FGC在妊娠中晚期需要从睾丸索中心迁移到基底部,以进一步分化为精原干细胞,从而形成出生后男性的“生精池”。未能迁移至睾丸索基底部的生殖细胞则因无法完成分化而死亡。

该研究发现,睾丸索中的支持细胞介导了FGC的迁移。然而,在克氏综合征胎儿中,支持细胞的迁移能力下降,且与生殖细胞间的互作减弱,引起了FGC和支持细胞向睾丸索基底部的迁移受损。克氏综合征患者FGC发育阻滞和迁移受损最终都会导致其出生后生殖细胞数量减少。

最后,研究团队探索了挽救克氏综合征FGC发育阻滞的策略。结果显示,TGF- β 抑制剂可以显著促进克氏综合征FGC的分化。这些发现为早期治疗克氏综合征不育症提供了重要参考。

据悉,中国工程院院士、北京大学第三医院教授乔杰、副研究员袁鹏、教授闫丽盈、教授魏瑗为论文共同通讯作者,北京大学第三医院博士后卢永杰、博士秦萌、博士后贺麒龙、博士花凌月和博士齐心童为共同第一作者。该研究获得国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科协青年人才托举工程以及北京大学第三医院临床队列建设项目资助。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08104-6>

中国女性尿失禁患病率显著下降

本报讯 近日,北京协和医院妇产科系系主任朱兰与北京大学公共卫生学院联合在《Science Bulletin》在线发表原创性论著,揭示了中国成年女性尿失禁的流行病学特征,以及近15年患病率的变化趋势。研究显示,2006年—2021年,中国20岁及以上成年女性尿失禁患病率从30.9%下降至16.0%。该研究为该病的预防和康复等公共卫生政策制定提供了重要的科学依据。

尿失禁是一种女性常见疾病,患者尿液从尿道口不自主流出,对日常生活产生严重影响,导致尴尬、抑郁和社交孤立,给

个人、家庭和社会带来沉重的经济负担。

2006年,朱兰带领团队开展的流行病学研究显示,中国成年女性的尿失禁患病率为30.9%。近年来,随着人口老龄化进程加速,居民健康意识水平提升,盆底康复技术持续推广,诸多因素的改变均对女性尿失禁患病情况产生影响,新形势下该病的流行病学特征亟待探究。

2019—2021年,朱兰团队牵头启动目前中国最大规模的成年女性尿失禁流行病学调查,采用复杂抽样设计方法对54346人样本量展开调研。调研结果显

示,中国20岁及以上成年女性尿失禁的患病率为16.0%。2021年,中国成年女性尿失禁的患病人数估计为8580万。患者对疾病的认知仍不足,48.0%的患者知道尿失禁是一种疾病,寻求治疗的患者仅占10.1%。

可喜的是,经过15年的发展,中国盆底疾病防治三级网络日臻完善,全国已有近8400家盆底康复机构和近1万名有资质的盆底康复医生,为尿失禁的筛查和诊治提供保障。数据表明,盆底康复机构和医生数量与疾病知晓率存在显著正相关,与疾病患病率存在一定负

相关。

“尿失禁是可防可治的。15年来,中国成年女性的尿失禁患病率显著下降。但考虑到中国的老龄化进程和生育政策优化等情况,尿失禁仍然是一个不可忽视的公共卫生话题。”朱兰建议,进一步提升医疗资源的可及性,优化疾病预防和康复策略,不断推动患病率的降低和治疗率的提高,更好地守护女性健康。

(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.04.074>