

2025年,男性生殖领域迎来原创性研究的集中爆发

●李铮 茹彦飞

2025年,男性生殖领域迎来原创性研究的集中爆发:从LNP-mRNA基因治疗首次获得健康后代,到AI引导的精子检测技术实现临床妊娠;从精子携带变异与子代健康的深入分析,到减数分裂机制三篇Nature论文同期发表。这些突破正为男性不育患者注入新希望。

基础机制突破:减数分裂DNA双链断裂形成与精子线粒体鞘组装研究获重大进展

减数分裂DNA双链断裂形成机制——三篇Nature同期论文破解三十年科学难题:

2025年2月19日,Nature杂志同期发表三篇研究论文,首次在体外重构减数分裂过程中DNA双链断裂(DSB)的形成过程,完整揭示SPO11酶的催化机制,解决该领域三十年来的核心科学问题。研究表明,SPO11功能异常与约10%至15%的男性不育病例相关。

中国研究团队成功纯化SPO11-TOP6BL复合物,证实其可在无ATP条件下、仅依赖Mg²⁺即可催化DNA双链断裂的形成。通过点突变小鼠模型证实,SPO11蛋白与Mg²⁺的结合能力是启动减数分裂重组的关键。该发现揭示了减数分裂重组起始步骤的分子机制,并为理解遗传多样性来源提供了新视角。

美国团队揭示了SPO11必须通过二聚化才能切割DNA以启动减数分裂重组,而其固有的弱二聚化能力则是一种内源性安全机制,确保切割必须依赖辅助蛋白的精准调控。这一机制平衡了SPO11在减数分裂中的必需功能及其致突变风险。

比利时团队首次在体外证实SPO11通过二聚化催化DNA双链断裂,并揭示其与TOP6BL的复合物在断裂末端结合中的独特作用,提出辅助蛋白通过生物分子凝聚体调控SPO11二聚化从而启动减数分裂重组的新模型。

上述三篇论文一致证明SPO11二聚化是催化核心,切割后SPO11共价连



李铮

接到5'DNA末端,需要二价金属离子。Nature评论称这些研究“共同绘制了减数分裂DSB形成的完整分子图谱”,为男性不育精准诊断和靶向治疗奠定了关键理论基础。

精子线粒体功能调控——TEX44-CPT1B轴调控精子线粒体鞘的机制获得突破。

2025年8月,南京医科大学刘明兮团队等在Nature Communications发表重要研究,首次揭示TEX44-CPT1B轴在精子线粒体鞘组装和脂肪酸氧化调控中的关键作用,为弱精子症的分子机制提供了全新解释。

弱精子症(asthenozoospermia)影响约19%的不育男性,是男性不育的主要原因之一。线粒体鞘是精子中段特有的结构,为精子运动提供能量,但其组装机制和能量代谢调控长期不明。通过对800例弱精子症患者进行全外显子组测序(WES),在6例患者(0.75%)中发现TEX44基因的双等位基因致病性变异。

这些患者均表现为精子线粒体鞘组装缺陷和运动能力严重受损。TEX44基因敲除小鼠表现出与人类患者相似的表现,包括线粒体鞘缺陷、精子运动能力下降和不育。进一步研究发现,TEX44蛋白与肉碱棕榈酰转移酶1B(CPT1B,脂肪酸β-氧化的关键酶)形成复合物,锚定相邻线粒体,促进精子特异性线粒体鞘的组装。该研究首次将脂肪酸β-氧化障碍与男性不育直接关联,拓展了对弱精子症分子机制的认知。

颠覆性技术:基因治疗与AI检测实现突破

LNP-mRNA基因治疗:上海市第



茹彦飞

一人民医院姚晨成-李铮与南方科技大学陈浩团队2025年5月在bioRxiv公布相关研究,通过筛选30种可电离脂质,成功鉴定出靶向精母细胞的专用LNP配方,在基因突变小鼠中恢复减数分裂,通过ICSI和胚胎移植技术,治疗组小鼠成功生育无基因组整合的健康后代,证明了该疗法的安全性。相关论文于2026年2月正式发表于Advanced Science。

美国贝勒医学院团队联合日本大阪大学团队2025年10月在PNAS发表研究,通过LNP递送Pdh2 mRNA,恢复非梗阻性无精子症小鼠精子生成,获得26只健康后代。中美日团队在LNP睾丸递送治疗遗传性不育小鼠研究中取得成功,标志着该领域进入临床前研究新阶段。

AI-STAR精子检测:2025年10月,哥伦比亚大学团队在The Lancet报道AI引导的微流控精子追踪与回收(STAR)系统,成功帮助一对患有严重男性因素不孕症(非梗阻性无精子症)的夫妇实现首例临床妊娠。该系统集成了高速成像、定制微流控芯片及深度学习目标检测模型,能够以每小时处理400微升样本及110万张图像的速度,实时识别并分离极稀有精子。

在一项概念验证案例中,STAR系统在传统手动检测未发现精子的样本中成功检出7个精子,并通过卵胞浆内单精子注射技术使女方受孕,目前胎儿发育正常。这一突破标志着AI与微流控技术在生殖医学领域的重大进展,为长期面临治疗困境的无精子症患者提供了非侵入性的新希望,更

大规模的临床研究正在进行中以评估其广泛适用性。

精子测序揭示男性生殖系中存在广泛的正向选择

2025年10月Nature发表研究,首次揭示了男性生殖细胞中存在广泛的阳性选择(正选择),表明某些突变在精子生成过程中被自然选择偏好性地保留。利用单分子测序和Duplex Sequencing等先进方法,实现了对超低频突变的灵敏检测,克服了传统测序的局限性,从而精确量化生殖细胞突变谱。

研究发现,SMAD4等基因在男性生殖细胞中经历显著正选择,这些突变与Myhre综合征等遗传疾病相关,提示生殖细胞选择在疾病起源中起关键作用。分析显示,男性生殖细胞的突变率受年龄和选择压力影响,正选择过程有助于解释人类遗传变异的积累和进化适应性,挑战了中性突变模型。该成果为理解生殖健康、癌症风险(如与发育障碍的遗传联系)提供了新视角,并强调了精子测序在临床诊断和进化研究中的潜在应用价值。

治疗新标准:手术优化与辅助生殖策略更新

micro-TESE技术优化:2025年2月发表于Translational Andrology and Urology的研究显示,细针穿刺映射(FNAM)指导的micro-TESE在52例患者中实现100%精子提取成功率,显著提高手术效率并减轻组织创伤。

IVF与ICSI策略:2025年4月Nature Medicine发表多中心随机对照试验(n=822)结果,对比了卵胞浆内单精子显微注射(ICSI)与传统体外受精(c-IVF)在非严重男性因素不孕患者中的疗效,发现对于非严重男性因素不孕夫妇而言,c-IVF在提高活产率方面优于ICSI,挑战了ICSI作为常规首选技术的临床实践。

(下转第8版)