

高清连续拍摄 120 小时,找到人类胚胎发育停滞原因

● 本报记者 陈彬 朱汉斌

随着辅助生殖技术的发展,很多不孕不育家庭选择试管婴儿技术,期盼借此迎来新生命。然而,该技术目前存在明显短板——从精卵结合形成受精卵,到发育成可供移植的囊胚,需要约 5 天时间。在这段“窗口期”内,超过半数的人类受精卵会停止发育,无法移植至母体子宫着床受孕,这也是试管婴儿成功率难以提升的核心瓶颈。

“要想破解胚胎发育停滞的难题,就必须完整、清晰地观察胚胎这 5 天发育过程的动态变化。”清华大学生物医学交叉研究院助理教授、北京生命科学研究所研究员苏俊说。

为此,苏俊团队与中国科学院院士、广东智慧医学国际研究院院长贺福初团队合作,联合中南大学、中国科学院动物研究所等科研团队,自主研发出全球首台高通量双视野活细胞光片显微镜,搭配全新的细胞标记办法、图像处理技术,借助国际领先的长时程显微拍摄手段,首次完整拍下人类胚胎着床前 5 天发育的高清连续影像。

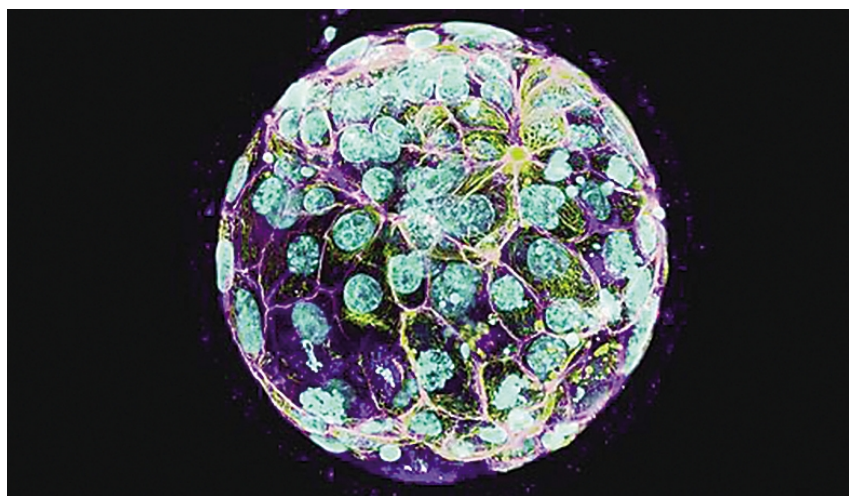
依托该技术,研究团队成功找到了造成胚胎发育停滞的两大核心原因,为临床找到对应的防治办法打下了坚实的理论基础。近日,相关研究成果在线发表于《细胞》。

打通关键技术路径

胚胎本身通体透明,欠缺对比度,想要看清它内部的细微变化,需要借助荧光标记和激光成像。但胚胎十分脆弱,普通的激光照明会对其造成不可逆的伤害。受此限制,常规的显微成像技术最多只能连续观察胚胎 24~48 个小时。

人类受精卵发育成囊胚的完整周期需要 120 小时,即 5 天时间。在此期间,与发育停滞相关的异常变化可能发生在任一节点,加之传统设备无法拼接不同胚胎、不同阶段的观测数据,长久以来,科研人员始终无法全面摸清人类胚胎发育的真实规律。

为攻克这一技术难点,研究团队于 3 年前在北京生命科学研究所成功研制出全球首台高通量双视野活细胞光



研究团队拍摄的着床前胚胎高清照片。

清华大学供图

片显微镜。

“这台设备采用低光毒性的双侧光片扫描和高效的双侧检测方式,同时结合新一代的活细胞荧光化学探针和优化的图像反卷积算法,可在不对胚胎造成任何伤害的前提下,实现全过程拍摄。”苏俊告诉记者,该设备每 12 分钟拍摄一组影像,并能够实现深度 300 微米的立体观测,可顺利完成人类胚胎着床前发育的高清连续拍摄。

这项核心技术的突破为研究扫清了最大障碍。此外,作为人体蛋白质组导航国际大科学计划(π -HuB 计划)的重要先导成果,广东智慧医学国际研究院研发的“慧眼”设施预研平台对拍摄后的胚胎进行了深度蛋白组检测。通过联合使用这些技术,研究团队最终解开了胚胎发育停滞之谜。

揭示两种发育停滞机制

该研究全程在相关临床合作单位的支持及相应伦理委员会的监管下展开。实验中,研究团队使用健康男性捐献的精子,以及非卵巢问题不孕的女性合规捐献的卵子培育出两类受精卵:一类是体外培育成熟的卵子形成的受精卵,一类是在女性体内自然成熟的卵子形成的受精卵。

研究人员先对这两类受精卵的发育差异情况进行了对比,以此排除卵子本身质量对实验结果的干扰;再将人体内自然成熟的受精卵与中国科学院动物研究所提供的猴子受精卵做对比,进一步区分物种差异带来的影响。

借助新显微镜开展大规模连续观

“这台设备采用低光毒性的双侧光片扫描和高效的双侧检测方式,同时结合新一代的活细胞荧光化学探针和优化的图像反卷积算法,可在不对胚胎造成任何伤害的前提下,实现全过程拍摄。”

测,研究团队累计追踪分析了 150 多枚人类和猴子的胚胎,并记录下 2000 余次细胞分裂过程,最终得出全新结论——人类胚胎前 3 天的早期停滞与第 4 天的晚期停滞,归因于两种截然不同的机制。

具体来说,从受精到囊胚形成的 5 天时间里,胚胎会经历多次分裂。每次细胞分裂时,其内部遗传物质都需要依靠一种名为纺锤体的细胞骨架结构,平均分配到两个新细胞中。

“受材料限制,以往研究大多借助非灵长类胚胎、临床废弃的异常胚胎开展。学界普遍认为,受精卵的第一次分裂最容易出问题,但本次针对正常人类受精卵的观测结果却推翻了这一观点。”苏俊说。

他们发现,有超过 70% 的早期停滞胚胎,问题都在于第二次细胞分裂阶段的纺锤体明显异常。同时,在胚胎前三次分裂中,唯有第二次分裂是否出现异常,能预判胚胎最终能否正常发育。

经过反复实验,团队证实第二次分裂时的纺锤体异常会直接造成遗传物质分配出现错误,进而让胚胎在三次分裂内彻底停止生长,这是胚胎早期

停育的主要诱因。

研究团队同时发现,这类因纺锤体遗传物质出错导致的停滞问题只出现在胚胎发育前 3 天。“到了第 4 天,胚胎的细胞数量增加到几十个,外形像一颗小小的桑葚,因此又被称为‘桑椹胚’阶段。”苏俊说,在此阶段停滞的胚胎,并没有出现遗传物质异常的情况。

通过对顺利发育成囊胚但在“桑椹胚”阶段停滞的胚胎进行蛋白质组分析,研究团队最终找到了此类“晚期停滞”的原因——内质网的应激反应。

“内质网位于胚胎细胞内部,就像胚胎的蛋白质工厂,负责蛋白质的合成。”苏俊表示,一旦内质网出现问题,就会打乱体内蛋白质的正常合成与运转,导致胚胎无法产生囊胚形成所必需的蛋白,最终导致胚胎发育止步不前。

探索临床干预的可能性

发现上述胚胎发育停滞现象的机制后,研究团队并没有停止研究,而是继续探索临床干预的可能性。

“针对胚胎早期停滞即第二次细胞分裂异常问题,我们通过深挖根源,发现了引起纺锤体异常的罪魁祸首——中心体。”苏俊解释说,该结构在细胞内负责纺锤体的组建,一旦该结构数量失衡,就会直接引起纺锤体畸形。

基于这一发现,研究人员在胚胎第二次分裂的关键时期,加入针对中心体的抑制剂进行干预。实验结果显示,干预后,胚胎体内中心体数量正常的细胞比例从原本的 40% 提升至 80%,大幅减少了分裂错误情况的发生。

“更重要的是,这种干预方式不会伤害正常的胚胎细胞,未来有很大希望应用于临床,解决胚胎早期停滞问题。”苏俊说。

至于“桑椹胚”阶段的晚期停滞现象,该团队也已搭建相应的小鼠胚胎实验模型。“我们希望通过这个模型筛选出有效抑制内质网应激的药物,力争早日拿出成熟方案,挽救这类中途发育停滞的胚胎。”苏俊说。

相关论文信息:

[https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.](https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.037)

05.037