

非整倍体和人类生殖健康

史庆华, 许波, 杨庆岭, 陈大蔚, 侯贺礼, 马铁梁, 郑媛

(合肥微尺度物质科学国家实验室, 中国科学技术大学生命科学学院分子细胞遗传学实验室, 安徽合肥 230027)

摘要: 非整倍体即染色体数目异常, 发生于生殖细胞则可能导致不育不孕、自发流产和先天出生缺陷。精子非整倍体发生率为 5%~7%, 卵子非整倍体发生率为 22%~90%; 在早期自然流产中, 非整倍体率高达 50%。绝大多数临床上常见的非整倍体患儿的异常染色体来自卵子(母亲), 而且母亲减数分裂 I 同源染色体不分离是除 13 和 18 号染色体以外的各种常见染色体非整倍体的主要原因。母亲的年龄是迄今唯一被证实的与生殖细胞非整倍体发生密切相关的流行病学因素, 减数分裂遗传重组(频率和位点分布)异常可能是导致减数分裂 I 同源染色体不分离的主要细胞学和遗传学因素, 减数分裂前最后一次 DNA 复制时 cohesin 复合体的加载及其之后的维持异常则可能是引起减数分裂染色体不分离的分子生物学因素。减数分裂遗传重组和 cohesin 复合体的加载均发生于女性胚胎发育的 8~30 周, 而非整倍体卵子的形成多发生在 35 岁以上的女性, 因此我们认为导致非整倍体卵子形成的“罪恶种子”早在 35 年前即已埋下, 随着女性年龄增大, 其体内保障染色体精确分离的保护机制如纺锤体聚合检验点被“磨损”削弱, 而最终导致减数分裂时染色体分离异常。未来的研究应着重探讨遗传重组改变的原因、机理及如何导致减数分裂染色体不分离, 了解卵母细胞中 cohesin 复合体、纺锤体聚合检验点的功能是否随女性年龄增大而减弱及其生物学机制, 从而为有效防止非整倍体的发生、减少人类生殖相关非整倍体疾病的发生提供理论基础。

关键词: 生殖; 非整倍体; 减数分裂; 联会复合体; 遗传重组; 染色体不分离

中图分类号: Q343.2+44 **文献标识码:** A

Aneuploidy: a destroyer of human reproduction health

SHI Qing-hua, XU Bo, YANG Qing-ling, CHEN Da-wei, HOU He-li, MA Tie-liang, ZHENG Yuan

(Hefei National Laboratory for Physical Sciences at Microscale, and School of Life Sciences,
University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract: Aneuploidy, a numerically chromosomal abnormality, is a major cause of infertility, spontaneous abortion or birth with defects. It occurs at the rate of approximately 5%~7%, 22%~90% and more than 50% in spermatozoa, eggs and early spontaneously aborted fetuses, respectively. The vast majority of frequently observed aneuploidy in humans results from eggs (mothers), and nondisjunction of homologous

收稿日期: 2008-06-28; **修回日期:** 2008-08-01

基金项目: 国家重点基础研究发展(973)计划(2006CB504003), 中国科学院“百人计划”, 中国科学院知识创新工程重要方向性项目(KSCX1-YW-R-51)和国家重大科学研究计划(2007CB947401)资助。

作者简介: 史庆华(通讯作者), 博士/教授。1985年本科毕业于南京师范大学生物学系, 1988年硕士毕业于中国科学院昆明动物研究所, 1994~1998年德国国立环境与健康研究中心遗传研究所和南京师范大学联合培养博士, 1998~2001年加拿大 Calgary 大学医学遗传学系博士后, 2002~2004年哈佛大学医学院细胞生物学系 Research Fellow。一直从事非整倍体细胞的检测、发生途径及其分子机制的研究。2005年获得中国科学院“百人计划”择优支持, 2006年主持中国科学院知识创新工程重要方向性项目, 2007年获国家杰出青年科学基金, 作为首席科学家主持国家重大科学研究计划项目“卵泡发育的分子调控”。

E-mail: qshi@ustc.edu.cn

chromosomes in maternal meiosis I is accused of aneuploid eggs for most chromosomes, except chromosome 13 and 18. Maternal age is the only factor identified epidemically so far for the generation of aneuploid germ cells. Alterations in recombination frequency and location, establishment and maintenance of cohesion between sister chromatids are thought to be responsible for homologous chromosome nondisjunction during meiosis I. Sister chromatids cohesion is established during the last DNA replication before meiosis and homologous chromosomes recombination occurs during meiotic prophase I, both of which happen in fetal ovaries. However, most homologous chromosome nondisjunction takes place in women over the age of 35. This implies that mechanisms incorporating chromosome segregation with recombination and cohesion exist during meiosis, which could be abraded with women aging. Future studies should be focused on what the mechanisms are, and how they work to prevent chromosome missegregation during meiosis.

Key words: reproduction; aneuploidy; meiosis; synaptonemal complex; recombination; chromosome nondisjunction

0 引言

非整倍体即染色体数目异常,是指细胞中染色体的数目不是该物种正常精子或卵子中染色体数目的整数倍。非整倍体发生于减数分裂,则可能导致不育不孕、自发流产或先天出生缺陷,如 Down 综合征(患者体细胞中有三条 21 号染色体)和 Klinefelter 综合征(患者体细胞中有三条性染色体,即 XXY)等。尽管非整倍体严重危害人类生殖健康,但关于其发生原因及机制,尚不清楚。本文对生殖相关非整倍体的双亲和减数分裂起源、发生率、诱发因素及可能机制的研究进行简单回顾,旨在以已取得的研究成果为基础进行深入探讨,以期尽早揭示非整倍体生殖细胞的发生机制,为有效预防非整倍体的发生提供新思路、新方法。

1 生殖细胞发生和早期胚胎发育

人类生殖及早期胚胎发育过程包括配子发生、精子卵子结合形成受精卵及之后的胚胎发育、胎儿出生(图 1)。根据临床分类标准,配子发生障碍、受精不能完成以及早期胚胎在受精后 8 周之前死亡,可统称为不育不孕;早期胚胎在受精后 8~20 周之间死亡,称为自然流产;20~40 周之间死亡,则为死胎。大量流行病学的研究表明,育龄人群中不育不孕的发生率为 8%~10%,育龄妇女中自然流产为 10%~15%,新生儿中出生缺陷发生率为 1.15%~1.89%,而且随母亲年龄升高而显著增加^[1]。

男性精子发生在性成熟后持续进行,直至个体死亡。女性卵子发生始于胚胎发育的第三个月,至胚

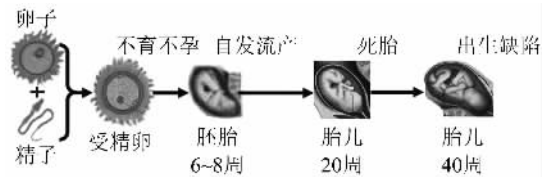


图 1 人类生殖及早期胚胎发育过程

Fig. 1 Diagram of human fertilization and embryo development

胎发育的第 8~9 个月卵母细胞发育已完成减数分裂前期并停滞在双线期,直到女性性成熟后,每月有 1 个卵母细胞恢复减数分裂并完成减数分裂 I,形成一个次级卵母细胞和一个第一极体;次级卵母细胞形成后停滞于减数分裂中期 II,此时,如果受精,则可完成减数分裂 II 形成一个卵子和一个第二极体。因此,女性减数分裂过程通常持续 12~50 年,直至女性绝经。

2 非整倍体发生率

在人类生殖及胚胎发育不同阶段的细胞中,非整倍体的发生率有显著差异。这里仅对非整倍体发生率高且研究较多的配子、自然流产和先天出生缺陷患儿中非整倍体的发生率进行回顾。

2.1 非整倍体精子发生率

人非整倍体精子的检测,早期主要基于精子染色体核型分析,即通过人精子与仓鼠卵融合使精子中染色质凝集形成染色体,经 Giemsa 染色或 G 带显带后分析精子染色体组成^[2]。该技术由于技术繁复,难以获得足够的符合分析标准的精子,已在近 15 年逐渐被荧光原位杂交技术(fluorescence in situ

hybridization, M-FISH)所取代. 迄今为止, 已用多色 FISH 技术对来自至少 700 位体细胞核型正常的健康男性的 700 余万尾精子进行了染色体组成分析, 每例分析约 10 000 尾精子, 其主要结果归纳如下: (I) 考虑所有 22 条常染色体和 2 条性染色体, 总的非整倍体精子发生率平均为 5%~7%^[3,4]; (II) 不同个体间, 非整倍体精子的发生率差异极为显著, 从 1% 至高达 17%^[3,4]; (III) 同一男性, 不同染色体非整倍体精子的发生率也明显不同, 其中染色体 14、21 和 22 以及性染色体非整倍体的发生率较高, 分别平均为 0.4%、0.29%、0.47% 和 0.26%^[3,4]; 其余各条染色体非整倍体精子的发生率则较低, 介于 0.03%~0.15%^[3,4]; (IV) 关于年龄、生活因素(如抽烟、饮酒)对非整倍体精子发生率的影响, 报道不尽一致, 而且呈现染色体特异性, 通常性染色体的减数分裂分离易受干扰; (V) 尚未发现地理环境和种族因素对非整倍体精子发生率的影响^[5,6].

2.2 非整倍体卵子发生率

人卵子染色体分析开始于 1970 年代, 早期的研究主要利用常规细胞遗传学技术和 Giemsa 染色, 稍后过渡到逐步固定和 R 带显带技术. 用该技术研究的卵子(次级卵母细胞)共 9 820 枚, 其中 211(占 2.15%)枚来自捐赠, 9 606(占 97.85%)来自人工受精失败. 测定的非整倍体卵子发生率平均为 21.3%, 其中包括亚单倍体(染色体数目少于正常的次级卵母细胞的染色体数)12.6% 和超单倍体(染色体数目多于正常的次级卵母细胞的染色体数)8.2%. 不同研究甚至同一研究中不同个体来源的卵子间, 非整倍体发生率也出现极大差异, 从 2.4% 至 57.7% 均有报道; 更让人费解的是, 捐赠卵子中非整倍体发生率明显高于人工受精失败的卵子^[7].

随着分子细胞遗传学技术的发展, 多色 FISH 技术被广泛应用于卵子染色体分析, 尤其需要指出的是该技术也能同时测定第一极体(减数分裂 I 时与次级卵母细胞同时形成的一个较小的细胞)和第二极体(减数分裂 II 时与卵子同时形成的一个较小的细胞)的染色体组成, 这样不仅能测定是减数分裂 I 还是减数分裂 II 染色体分离发生了异常, 也可通过对次级卵母细胞与第一极体、卵原核与第二极体染色体组成的比较来验证测试结果的可靠性, 从而排除 FISH 技术本身对测定结果的影响. 用这一技术研究的卵子主要来自人工受精和 ICSI 失败的次

级卵母细胞. 研究结果显示, 减数分裂 I 和 II 染色体分离异常均能导致非整倍体卵子的发生, 但以减数分裂 I 形成的非整倍体卵子居多^[8~11]. 不同研究组报道的非整倍体卵子的发生率差异很大, 介于 3%~70%, 平均约为 45%. 这类研究一般只测定细胞中 2~9 种染色体的数目, 且大多数研究仅测定 3~4 种染色体, 只占正常卵细胞中所有 23 种染色体的不到 40%, 因此真实的非整倍体卵子的发生率应该更高.

果不其然, 当用比较基因组杂交技术(comparative genome hybridization, CGH)对卵子或极体中可能涉及的所有染色体的非整倍体进行测定时, 发现 22%~90% 的卵子都是非整倍体^[12~14].

需要指出的是, 这些研究测定的非整倍体卵子发生率可能并不代表健康女性体内非整倍体卵子发生的真实情况. 因为这类实验中所用的卵子或极体绝大多数都来自不能正常生育而需要人工辅助受精的病人, 她们的卵子质量可能本来就比较差, 而且非整倍体可能就是质量差的原因之一; 这些病人在提供卵子时, 年龄普遍较大(>35 岁), 而且研究表明非整倍体卵子的发生率与女性年龄呈正相关; 此外, 取卵前的激素刺激和卵母细胞体外成熟培养过程等, 也可能诱发非整倍体卵子的发生. 因此, 考虑到卵子来源和目前的研究技术, 要准确了解正常女性体内非整倍体卵子的发生率还几无可能.

2.3 自然流产胚胎中非整倍体的发生率

女性自然流产的发生率, 在女性 20~34 岁时, 为 10%~15%, 35~39 岁约为 24%, 40 岁以上则高达 50%~95%. 对自然流产的胚胎组织进行细胞遗传学分析, 发现各种染色体异常高达 45.9%, 其中约 72.3% 都是非整倍体(表 1). 因此, 染色体非整倍体作为单一病因导致的早期自然流产发生率远远高于其他任何因素所诱发的自然流产率之和, 也就是说染色体非整倍体是导致人类自然流产的最主要原因. 这些非整倍体绝大多数为纯合型(即体内除配子以外的各种细胞的染色体组成相同), 嵌合型(即体内除配子以外的各种细胞的染色体组成也不相同)的仅占自然流产胚胎的约 1.3%. 在由染色体丢失形成的各种非整倍体中, 最常见的为性染色体丢失, 即临床上常见的 Turner 综合征, 占约 96.6%; 由各种常染色体丢失导致的非整倍体极为罕见, 总和亦不足 3.5%. 在由染色体获得而形成的各种非整倍体中, 最常见的为染色体三体(即细胞内一种染色体

有三个拷贝),尤以 16 号染色体三体为最多,占全部自然流产的 7.27%;之后依次为 22、21、15、18、2 和 13 号染色体三体,发生率分别为 2.26%、2.11%、1.68%、1.15%、1.11%和 1.07%;除 1 号染色体三体迄今尚未发现外,其余各种染色体三体的发生率均不足 0.9%^[15]。

进一步的研究表明,自然流产发生得越早,流产组织中非整倍体的发生率也越高,涉及的染色体种类也越多。如在妊娠后三个月以内发生的自然流产组织中,非整倍体的发生率高达 75%^[16,17],而且非整倍体涉及除 1 号染色体以外的各种染色体;在妊娠后三至五个月发生的自然流产组织中,非整倍体的发生率为 15%,涉及的染色体仅限于 13、18、21 和 X;而在死胎中,非整倍体的发生率仅占约 5%^[15]。显然,母体对非整倍体胚胎进行明显的筛选淘汰。

表 1 早期流产胚胎中染色体异常发生率

Tab. 1 Incidence of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions

核型	发生率/%
正常(46,XX 或 46,XY)	54.1
三倍体	7.7
四倍体	2.6
X 染色体单条(45,X0)	8.6
常染色体单体	0.1
性染色体三体(47,XXX 和 47,XXY)	0.2
常染色体三体	22.3
双三体	0.7
三体嵌合体	1.3
其他染色体异常	2.4
总数	100

【注】修改自文献^[15]。

2.4 新生儿中非整倍体发生率

在活产儿中,非整倍体的发生率与母亲的年龄密切相关,在母亲 20 岁时,约为 0.19%,30 和 40 岁时分别为 0.26%和 1.52%,45 岁时则高达 4.67%^[1]。其中最为常见的是 Down 综合征,其发生率随母亲年龄增加而呈指数上升,如在母亲 20 岁时为 0.06%,30 和 40 岁时分别为 0.11%和 0.94%,45 岁时则高达 3.33%^[1]。此外,各种性染色体非整倍体在活产儿中也较为常见,而且,与常染色体非整倍体不同,性染色体非整倍体尤其是三体在胚胎发育过程中并未出现明显的被筛选淘汰现象。据推测,发育早期的 47,XXY、47,XXX 和 47,XYY 胚胎分别有 53.0%、94.4%和 100%在出生时被选择保留

下来^[18]。这可能与性染色体上基因较少、且在减数分裂粗线期之后发生基因沉默(Post meiotic gene silence)有关^[19]。

3 非整倍体的起源

根据人类生殖和早期胚胎发育过程(图 1),自然流产和先天出生缺陷中的非整倍体可能源于精子(父亲)、卵子(母亲)或受精卵最初几次分裂;而根据减数分裂,精子和卵子非整倍体则可能源于减数分裂 I 同源染色体或减数分裂 II 姐妹染色单体的分离异常。显然,只有准确确定非整倍体胚胎和患儿中非整倍体的起源,才能正确选择研究重点和研究对象,也才能最终阐明非整倍体的发生机制、明确诱发因素。随着人类基因组工程的进展,染色体上大量的多态性分子标记被发现,为鉴定非整倍体的双亲和减数分裂起源奠定了基础。迄今为止,已完成对 1 900 余例各种非整倍体患儿体内超数染色体起源的研究(表 2),主要发现包括:(I)在临床上最常见的非整倍体患者(如 13、15、16、18、21、22 和各种性染色体三体病人)体内,90%~100%的超数染色体源于(父亲或母亲的)减数分裂染色体分离异常,只有 0~8.5%的来自受精卵最初几次有丝分裂时的染色体分离异常;(II)除 47,XXY 病人外,有 84%~100%的常见非整倍体患者的超数染色体来自卵子染色体数目异常,只有 0~7.7%的来自精子染色体数目异常;(III)在非整倍体卵子中,除 13 和 18 号染色体数目异常外,高达 73.4%~100%的卵子染色体异常起源于减数分裂 I 染色体不分离。这些结果提示:不同染色体分离异常的发生机制可能不同;在探讨生殖相关非整倍体的发生机制时,应以女性减数分裂 I 同源染色体的分离作为研究重点。

4 生殖相关非整倍体的可能诱发因素

自从 Down 综合征等的遗传学基础被确定以来,人们从流行病学、细胞遗传学和分子生物学等角度对生殖相关非整倍体疾病的可能诱发因素进行了全面研究,一些涉及减数分裂染色体分离异常的内外在因素被鉴定出来。

4.1 女性年龄与减数分裂同源染色体不分离

对生活、环境、种族、年龄以及激素等各种因素与非整倍体生殖细胞发生率的关系,已进行了大量流行病学、毒理学和细胞遗传学的研究。迄今唯一被

表 2 三体患儿中超数染色体的双亲和减数分裂起源

Tab. 2 Parental and meiotic origin of the extra chromosomes in trisomy

Chromosome	No. of Cases	MM I / %	MM II / %	母源 / %	PM I / %	PM II / %	父源 / %	早期胚胎来源 / %
2	13	80.0	20.0	66.6	100.0	0.0	27.8	5.6
7	14	40.0	60.0	42.9	0.0	0.0	0.0	57.1
8	18	50.0	50.0	66.7	0.0	0.0	0.0	33.3
13	130	53.9	46.1	83.8	30.0	60.0	7.7	8.5
14	26	50.0	50.0	73.1	0.0	100.0	19.2	7.7
15	150	97.9	2.1	96.7	0.0	100.0	3.3	0.0
16	104	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	256	36.3	63.7	95.3	0.0	0.0	0.0	4.7
21	855	73.4	26.6	93.3	44.4	55.6	6.3	0.4
22	110	89.6	10.4	96.4	100.0	0.0	1.8	1.8
XXX	114	92.4	7.6	92.1	0.0	0.0	0.0	7.9
XXY	110	62.5	37.4	40.6	100.0	0.0	50.9	8.5

【注】此表修改自文献[29]；部分数据引自文献[21~24]。

MM I：母亲减数分裂 I 起源；MM II：母亲减数分裂 II 起源；PM I：父亲减数分裂 I 起源；PM II：父亲减数分裂 II 起源。

① 母源、父源和早期胚胎来源的非整倍体发生频率的计算是以总的分析病例数为基础。

② 母亲或父亲减数分裂 I、II 起源的非整倍体发生率的计算分别以母源或父源的病例数为基础。有些非整倍体其双亲来源可以确定，但减数分裂起源未能确定，因此计算减数分裂 I 和 II 发生率时，以减数分裂起源能够确定的病例数作为分母。

确定与体内非整倍体生殖细胞发生有密切关系的是女性年龄，即随着女性年龄增加，减数分裂 I 同源染色体不分离、非整倍体导致的自然流产和先天出生缺陷也明显增加。但显然，女性年龄本身不可能诱发卵母细胞减数分裂 I 同源染色体分离异常，而是伴随年龄增加，卵母细胞内保障染色体精确分离的分子或细胞学基础可能发生变化导致染色体不能正确分离。如研究表明，随女性年龄升高，卵母细胞内纺锤体聚合检验点 (spindle assembly checkpoint) 蛋白的表达明显下降^[25]。而纺锤体检验点是细胞内控制减数分裂 I 同源染色体和减数分裂 II 姐妹染色单体正确分离的重要保护机制^[26]。

4.2 减数分裂遗传交换与同源染色体分离异常

我们以人 X、Y 染色体的减数分裂 I 分离作为研究模型，利用 X、Y 染色体上假常染色体区的分子多态性位点 DXYS15 和 STS 作为遗传标志，对 XY 二体精子进行分子遗传学分析。发现在发生了 X、Y 染色体不分离而形成 XY 二体精子的减数分裂中，X、Y 染色体间的遗传交换显著减少^[27]。大量的家系连锁分析不仅证实了这一发现，还进一步指出，遗传交换的位置发生异常，如太靠近着丝粒或端粒，也会导致减数分裂染色体不分离^[23]。

减数分裂同源染色体间的遗传交换发生于减数分裂前期的偶线期至粗线期，其发生和完成有赖于 DNA 双链断裂的形成和重接，以及联会复合体

(synaptonemal complex) 的形成。分子细胞遗传学技术的发展使测定减数分裂粗线期细胞中各种染色体遗传重组的发生频率和位置成为可能 (图 2)。大量研究发现，同一个体的不同卵(精)母细胞在遗传交换发生的频率上存在显著差异^[28,29]。结合非整倍体卵子的发生与女性年龄密切相关，这不禁令人考虑：遗传交换正常和不正常的卵母细胞在成熟顺序上有先后之分，即遗传交换正常的卵母细胞先成熟、而遗传交换异常的后成熟。然而，无论对男性还是女性正常减数分裂过程中遗传重组的分析均表明，遗传交换发生率与年龄无关^[30,31]。这提示，卵母细胞的成熟顺序可能与遗传交换无关。

4.3 cohesin 与同源染色体分离异常

cohesin 复合体位于姐妹染色体之间，把两者粘结在一起，直至细胞分裂后期开始时被 Separase 切开，让两条染色体分开并移向纺锤体两极。敲除了减数分裂特异的 cohesin 复合体成员 *SMC1beta* 基因的小鼠卵母细胞，其同源染色体间的遗传交换和对照比无明显变化，但减数分裂 I 单价染色体 (两条配对的同源染色体提前分开所致) 和非整倍体卵子发生率明显升高，并与小鼠年龄密切相关。至小鼠 4 个月龄时，几乎全部中期 II 细胞的染色体的姐妹染色单体都已提前分开，从而导致大量非整倍体卵子的产生，并进而引起小鼠不育^[32]。

需要指出的是，姐妹染色单体之间 cohesin 复

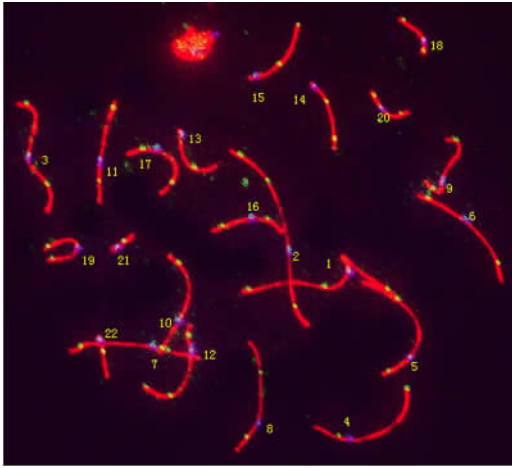


图 2 人粗线期精母细胞, 示联合复合体(红色, 抗 SCP3 抗体显色), 着丝粒(蓝色, CREST 抗血清显色)和交换位点(绿色, 抗 MLH1 抗体显色)

Fig. 2 A human pachytene spermatocyte shows synaptonemal complexes (Red, staining for synaptonemal complex protein 3), centromeres (Blue, human CREST serum) and recombination foci (Green, staining for MLH1)(Shi Q H et al., unpublished)

复合体的加载发生于减数分裂前最后一次 DNA 复制时, 在女性则是胚胎发育的第 8~12 周; 综合考虑遗传交换也是发生在女性胚胎发育期, 我们认为: 虽然非整倍体卵子主要发生于 35 岁以上的女性, 但其“罪恶的种子”早在女性胚胎发育期即已种下。这提示: 在研究非整倍体卵子的发生机制时, 应以胚胎发育期的减数分裂作为主要研究对象。

5 结语和展望

精子中非整倍体的发生率为 5%~7%, 而卵子中的非整倍体率远高于精子, 为 22%~90%。非整倍体是自然流产的最主要原因, 约 50% 以上的自然流产是非整倍体引起的, 而且, 自然流产发生得越早, 非整倍体的发生率也越高。绝大多数临床上常见的非整倍体患儿的异常染色体来自卵子(母亲), 而且母亲减数分裂 I 同源染色体不分离是除 13 和 18 号染色体以外的各种常见染色体非整倍体的主要原因。母亲的年龄是迄今唯一被证实的与生殖细胞非整倍体发生密切相关的流行病学因素, 减数分裂遗传重组频率和位点的异常是导致减数分裂 I 同源染色体不分离的细胞学和遗传学原因, 减数分裂前最后一次 DNA 复制时 cohesin 复合体的加载则可能是导致减数分裂染色体不分离的分子生物学因素。由于减数分裂遗传重组和 cohesin 复合体的加载均

发生于女性胚胎发育的 8~30 周, 而非整倍体卵子的形成多发生在 35 岁以上的女性, 因此认为导致非整倍体卵子形成的“罪恶种子”早在 12~45 年前即以埋下, 但随着女性年龄增大, 其体内保障染色体精确分离的保护机制如纺锤体聚合检验点被“磨损”削弱, 而最终导致减数分裂时染色体分离异常。这些研究结果也提示: 在研究生殖相关非整倍体的发生机制时, 应以女性减数分裂 I 为主要研究对象, 探讨遗传重组改变的原因、机理及如何导致减数分裂染色体不分离, 明确同源染色体在减数分裂中期通过何种机制粘合在一起从而满足纺锤体聚合检验点的要求, 了解卵母细胞中 cohesin 复合体、纺锤体聚合检验点的功能是否随女性年龄增大而减弱及通过何种机制减弱, 从而为有效防止非整倍体的发生、减轻人类非整倍体相关疾病的发生提供理论基础。

参考文献(References)

- [1] Heffner L J. Advanced Maternal Age: How Old Is Too Old? [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(19): 1 927-1 929.
- [2] Jacobs P A. The chromosome complement of human gametes[J]. *Oxf Rev Reprod Biol*, 1992, 14:47-72.
- [3] Shi Q, Martin R H. Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000a, 90(3-4):219-226.
- [4] Templado C, Bosch M, Benet J. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111(3-4):199-205.
- [5] Shi Q, Martin R H. Spontaneous frequencies of aneuploid and diploid sperm in 10 normal Chinese men: assessed by multicolor fluorescence in situ hybridization [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 2000b, 90(1-2):79-83.
- [6] Shi Q, Ko E, Barclay L, et al. Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm [J]. *Mol Reprod Dev*, 2001a, 59(4):417-421.
- [7] Pacchierotti F, Adler I D, Eichenlaub-Ritter U, et al. Gender effects on the incidence of aneuploidy in mammalian germ cells[J]. *Environ Res*, 2007, 104(1): 46-69.
- [8] Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, et al. Chromosomal abnormalities in a series of 6, 733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies [J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 6(1):54-59.
- [9] Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Prepregnancy genetic testing for age-related

- aneuploidies by polar body analysis[J]. *Genet Test*, 1997-1998, 1(4):231-235.
- [10] Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, et al. Prevention of age-related aneuploidies by polar body testing of oocytes[J]. *J Assist Reprod Genet*, 1999, 16(4):165-169.
- [11] Kuliev A, Verlinsky Y. Meiotic and mitotic nondisjunction: lessons from preimplantation genetic diagnosis[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(5):401-407.
- [12] Wells D, Escudero T, Levy B, et al. First clinical application of comparative genomic hybridization and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(3):543-549.
- [13] Gutiérrez-Mateo C, Benet J, Starke H, et al. Karyotyping of human oocytes by cenM-FISH, a new 24-colour centromere-specific technique [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(12):3395-3401.
- [14] Fragouli E, Wells D, Thornhill A, et al. Comparative genomic hybridization analysis of human oocytes and polar bodies[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(9):2319-2328.
- [15] Simpson J L. Causes of fetal wastage[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2007, 50(1):10-30.
- [16] Strom C M, Ginsberg N, Applebaum M, et al. Analyses of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype[J]. *J Assist Reprod Genet*, 1992, 9:458-461.
- [17] Shimokawa O, Harada N, Miyake N, et al. Array comparative genomic hybridization analysis in first-trimester spontaneous abortions with "normal" karyotypes[J]. *Am J Med Genet A*, 2006; 140:1931-1935.
- [18] Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology [J]. *Environ Mol Mutagen*, 1996, 28(3):167-175.
- [19] Turner J M, Mahadevaiah S K, Ellis P J, et al. Pachytene asynapsis drives meiotic sex chromosome inactivation and leads to substantial postmeiotic repression in spermatids[J]. *Dev Cell*, 2006, 10(4):521-529.
- [20] Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(Spec 2):R203-208.
- [21] 史庆华,张坚宣,潘淑娟,等.用短串连重复序列多态性诊断 21 三体患者中超数 21 号染色体的双亲起源[J]. *中华医学遗传学杂志*, 1998a, 15(4):206-209.
- [22] 史庆华,张坚宣,潘淑娟,等.用 GT 重复多态性诊断 21 三体患者中超数 21 号染色体减数分裂起源的研究[J]. *遗传学报*, 1998b, 25(6):478-484.
- [23] Lamb N E, Sherman S L, Hassold T J. Effect of meiotic recombination on the production of aneuploid gametes in humans[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 111(3-4):250-255.
- [24] Bugge M, Collins A, Hertz J M, et al. Non-disjunction of chromosome 13 [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(16):2004-2010.
- [25] Steuerwald N, Cohen J, Herrera R J, et al. Association between spindle assembly checkpoint expression and maternal age in human oocytes[J]. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7(1):49-55.
- [26] Homer H A. Mad2 and spindle assembly checkpoint function during meiosis I in mammalian oocytes[J]. *Histol Histopathol*, 2006, 21(8):873-886.
- [27] Shi Q, Martin R, Ko E, et al. Single sperm typing demonstrates that reduced recombination is associated with the production of aneuploid 24,XY sperm[J]. *Am J Med Genet*, 2001b, 99(1):34-38.
- [28] Lenzi M L, Smith J, Snowden T, et al. Extreme heterogeneity in the molecular events leading to the establishment of chiasmata during meiosis I in human oocytes[J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(1):112-127.
- [29] Sun F, Trpkov K, Rademaker A, et al. Variation in meiotic recombination frequencies among human males [J]. *Hum Genet*, 2005, 116(3):172-178.
- [30] Shi Q, Spriggs E, Field L L, et al. Absence of age effect on meiotic recombination between human X and Y chromosomes[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(2):254-261.
- [31] Kong A, Barnard J, Gudbjartsson D F, et al. Recombination rate and reproductive success in humans [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(11):1203-1206.
- [32] Hodges C A, Revenkova E, Jessberger R, et al. SMC1beta-deficient female mice provide evidence that cohesins are a missing link in age-related nondisjunction [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(12):1351-1355.