

“单独二胎”政策对妇产科医生的新挑战专题

高龄男性生育子代健康风险

张欣宗*, 韩富强, 吴 颖

作者单位: 310012 浙江 杭州 浙江省计划生育科学技术研究所

作者简介: 张欣宗 毕业于华中科技大学同济医学院, 博士, 副主任医师, 从事人类精子库、男性不育临床及科研工作

* 通讯作者, E-mail: zxz20090722@sohu.com

【摘要】 随着经济、社会、文化发展和我国计划生育新政出台, 有生育子代意愿的高龄男性越来越多, 高龄男性对生殖结局的影响应引起医学界高度重视。本文对高龄男性生育能力及子代健康风险进行了总结, 发现高龄男性生育能力下降, 辅助生殖成功率降低, 女方流产率上升, 与年龄相关的精子基因突变及遗传性疾病增加, 精子表观遗传学改变可能引起子代易患精神分裂症、儿童孤独症, 甚至恶性肿瘤等疾病。建议高龄男性在准备生育前应进行孕前咨询及相关医学检测; 由于各种原因暂时不想生育的年青男性可以到人类精子库进行生殖保险, 这样完全可以避免男性高龄引起的子代健康风险。

【关键词】 高龄男性; 生育; 子代健康; 风险评估**【中图分类号】**R715.5**【文献标志码】**A**【文章编号】**1674-4020(2014)07-0020-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2014.07.06

由于社会、经济及工作压力和高学历教育等各种因素影响, 夫妇双方结婚、生育的年龄越来越晚, 有数据表明, 美国过去30年间, 男性35岁以上生育子代的现象较前上升了30%^[1]。我国2010年全国人口普查资料显示, 男女结婚年龄10年间推迟1.5岁, 男性结婚平均年龄为26.7岁, 相应的生育年龄也推迟^[2]。最近我国出台了“单独二胎”计划生育新政策, 有生育子代意愿的高龄男性越来越多, 即便高龄男性生育能力下降, 也可以通过人类辅助生殖技术达到生育的目的, 但同时因为他们年龄偏高, 在担心生育能力的同时, 对辅助生殖的妊娠结局及子代出生后的健康问题也比较关注。虽然已有很多有关产妇年龄对生育影响的研究, 如: 子代染色体异常、妊娠并发症以及围产期及产后结局, 有关产妇年龄的孕前咨询也在门诊日常开展, 但高龄男性和生殖结局相对关注较少。高龄男性生育子代健康风险不仅成为千家万户十分关注的热点, 也关系到我国出生人口素质, 本文就有关高龄男性

生育能力及子代健康风险总结如下。

1 年龄对男性生育能力的影响

有大量研究表明, 随着男性年龄的增加, 睾丸功能下降, 男性精液参数(如: 精液量、精子活力、精子浓度及精子形态)及精子功能明显下降, 妊娠等待时间(time to pregnancy, TTP)明显延长。徐谊朝等^[3]研究发现50~58岁有生育需求的中老年男性精子参数明显低下, 但也存在明显的个体差异; Rothman KJ等^[4]研究发现35~39岁的男性生育力略有下降, 39岁以后生育力每年下降率为21%~23%; Hassan MA等^[5]研究也发现当男性年龄>45岁时, TTP增加了5倍, 夫妇TTP>1年及>2年的相对风险分别是≤25岁男性的4.6倍和12.5倍。

2 男性年龄对辅助生殖结局的影响

高龄男性生育能力下降, 虽然通过人类辅助生殖技术仍可使女方受孕并生育子代, 如体外授精(in

vitro fertilization, IVF) 及卵泡浆内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 技术, 但男性年龄是否会影响人类辅助生殖的结局一直存在争议。有研究认为, 男性年龄对辅助生殖的卵子受精率、胚胎质量(2~3 d)、着床率、妊娠率、流产率、活产率没有很大影响, 但若男性年龄超过 60 岁, 其卵子受精率、胚胎质量(3、5、6 d)、着床率有明显下降, 他们认为虽然 2~3 d 分裂期胚胎质量没有受到男性年龄的影响, 但可能由于胚胎期精子的基因活性改变, 囊胚形成显著下降^[6]; 也有一些研究认为男性年龄与辅助生殖的胚胎着床率、妊娠率、流产率及活产率有关, de La Rochebrochard 等^[7]对 1 938 例因单纯女方因素不孕(双侧输卵管梗阻或缺失)进行 IVF 治疗的病例数据分析发现, 年龄 ≥ 40 岁的男性 IVF 受孕失败的可能性是 <30 岁男性的 1.7 倍, 他们认为与女性年龄超过 35 岁相类似, 男性年龄超过 40 岁也是生育的一个主要危险因素; 同样, Robertshaw I 等^[8]通过对 237 例使用赠卵的辅助生殖技术结局分析发现, 随着男性年龄升高, 其胚胎着床率、妊娠率、活产率明显下降, 而流产率上升, 通过 Logistic 回归分析显示男性年龄每增加 5 岁, 其活产率降低 26% ($P=0.01$), 他们认为男性年龄越小, IVF 成功率越高。

3 男性年龄与女方流产的关系

有研究认为, 随着男性年龄增加, 女方自然流产率上升。Kleinhaus K 等^[9]对 13 865 例有流产史的妇女进行回顾性分析发现, 排除女方及其它相关因素后, 随着男性年龄的增加, 女方自然流产率明显上升; Slama R 等^[10]研究也发现, 男性年龄超过 45 岁, 其妻子发生自然流产的概率是小于 25 岁男性的 2 倍; Humm KC 等^[11]通过全基因组测序发现, 随着男性年龄的增加, 精子基因突变的可能性随之升高, 基因组的复制对碱基对交换、微缺失、微重叠等错误更为敏感, 可能影响蛋白质编码和(或)功能的新发突变累积, 也可能由于精子成熟过程中表观遗传学的变化, 导致胚胎发育不良、流产及其他负面影响。

4 男性年龄对其子代出生缺陷的影响

4.1 子代一般出生缺陷

Alio AP 等^[12]对美国 1989~2005 年期间出生

的子代进行分析, 按子代父亲年龄进行分组, 共分为 7 个年龄组(<20 岁、20~24 岁、25~29 岁、30~34 岁、35~39 岁、40~45 岁和 >45 岁), 与 25~29 岁年龄组相比, 40~45 岁年龄组所出生死胎风险增加了 24%, 但出生小于胎龄儿的风险反而降低; 父亲年龄 >45 岁组死胎风险增加了 48%, 低出生体重、早产儿的风险分别增加了 19% 和 13%; 另外, YANG Q 等^[13]对 1999~2000 年期间出生的 5 213 248 例子代进行回顾性分析发现, 在排除母亲年龄因素后, 随着子代父亲年龄的增加, 出生子代发生唇腭裂、先天性心脏病、先天性髋关节脱位、气管食管瘘、食管闭锁、脊柱裂及四肢畸形等先天性疾病的比例有一定程度的升高。

4.2 子代染色体病及常染色体显性遗传病

胚胎或胎儿染色体非整倍体发生率约占 30%~50%, 绝大多数染色体非整倍体胚胎或胎儿会自然流产, 但 13、18 和 21 三体以及性染色体数目异常的胎儿可能出生, 他们占有出生婴儿的 0.3%, 但大多数染色体非整倍体主要是孕产妇的原因, 男性年龄的影响一直存有争议^[14], 大多数研究都没有发现子代唐氏综合征(Down's syndrome, DS)及其他染色体非整倍体的发病率与父亲年龄有关, 有学者对 352 例 DS 患儿进行分析发现, 只有 9.1% DS 病例的原因来源于父亲, 他们认为高龄男性所生育子代 DS 的风险较低^[15]。另外, 性染色体数目异常也是最常见的, 大约 55% 的病例是由于精子导致的(如: 45, XO 为 80%; 47, XXX 为 6%; 47, XYY 为 100%; 47, XXY 为 50%), 研究并没有发现高龄男性(年龄 >50 岁)与性染色体数目异常有关, 也没有信息提示男性年龄和 47, XXX、47, XYY 等有关, 但由于病例太少以及缺少流产胎儿的染色体数据, 很难确定病因最终是来源于精子还是卵子^[16]。

早在 1975 年, 就有研究认为 4 种常染色体显性遗传病与子代父亲的年龄有关, 分别是软骨发育不全(achondroplasia, ACH)、Apert 综合征、Marfan 综合征及骨化性肌炎, 有上述疾病的子代父亲平均年龄比正常子代父亲平均年龄要高出 6.1 岁, 该疾病与母亲的年龄及胎次没有关系^[17]。软骨发育不全最常见的临床表现是不成比例矮小症、腰椎前凸或大头畸形, 所占活产婴儿的 1/25 万, 它是由纤维母细胞生长因子第三受体(FGFR3)基因突变引起的; 另外, Crouzon 综合征、Apert 综合征及 Pfeiffer 综合

征等常染色体显性遗传病是由于 FGFR2 基因突变导致的,而 FGFR3 及 FGFR2 基因突变与父亲高龄有显著的关系^[18]。

5 男性年龄对子代精神认知障碍等疾病的影响

5.1 儿童孤独症

儿童孤独症(autism spectrum disorder, ASD)是广泛性发育障碍的一种亚型,多见于男性儿童,主要表现为不同程度的言语发育障碍、兴趣狭窄、人际交往障碍和行为方式刻板等,据美国国立卫生研究院精神健康研究所的数据,美国儿童孤独症患病率在 1‰~2‰。Reichenberg A 等^[19]对 132 271 例儿童进行回顾性分析,他们发现父亲高龄与子代 ASD 的发生率有显著关系,超过 40 岁男性所生育子代 ASD 发病率是 <30 岁男性的 5.75 倍;Buizer - Voskamp JE 等^[20]通过对 14 231 例儿童孤独症患者与 56 924 例健康儿童进行对照研究后也发现,ASD 与父亲年龄呈显著相关性,40 岁以上男性所生育子代 ASD 发病风险比 20 岁男性高出 3.3 倍。

5.2 精神分裂症

有研究表明,高龄男性所生育子代患精神分裂症的风险增高。Sipos A 等^[21]对来源于瑞典人群进行队列研究发现,在排除社会人口、经济、家族史及父母早亡等因素后,子代精神分裂症的发病率与父亲年龄有关,超过 50 岁男性所生育子代发生精神分裂症的比例是青年男性的 1.66 倍;Buizer - Voskamp JE 等^[20]研究也发现子代精神分裂症与父亲高龄(>35 岁)有显著关系(OR=51.27),他们认为高龄男性的生殖细胞发生基因突变可能提高子代精神分裂症的风险,点突变、等位基因突变及染色体断裂等都可能与子代精神分裂症有关;WU Yuejing 等^[22]对中国汉族 351 例精神分裂症患者进行回顾性分析,他们也认为在中国汉族人群中高龄父亲可以增加子代精神分裂症和强迫症的风险,尤其是生育时父亲的年龄超过 35 岁。

5.3 情感障碍与癫痫

有研究表明,高龄男性所生育子代重度抑郁症、癫痫、双向情感障碍等的发病风险增高。Buizer - Voskamp JE 等^[20]研究发现高龄父亲所生子代发生重度抑郁症的概率较年青父亲要高;Vestergaard M 等^[23]也以 96 654 例儿童为基础进行队列研究发

现,35 岁以上父亲所生育子代被诊断癫痫的可能性稍微高于年龄为 25~29 岁父亲;Chudal R 等^[24]对出生于 1983~1998 年的 1 861 例双向情感障碍(bipolar disorder, BPD)患者进行调查,年龄≥50 岁的父亲所生育子代发生 BPD 风险比年龄 30~34 岁父亲增加了 2.8 倍,而母亲的年龄与 BPD 的发病率没有关系。

6 男性高龄对子代其它疾病的影响

男性高龄生育时,其子代患白血病、中枢神经系统癌症、乳腺癌、多发性硬化病及肥胖等风险增高。Yip BH 等^[25]对 1961~2000 年期间出生的 430 万儿童(≤14 周岁)及其父母进行了调查发现,父亲年龄与子代白血病及中枢神经系统癌症发病率明显相关(最大年龄组分别是最小年龄组的 51.31 倍和 51.69 倍);Weiss - Salz I 等^[26]研究也发现,在排除母亲年龄因素以后,父亲年龄与子代 40 岁之前发生乳腺癌有非常显著的关联;Montgomery SM 等^[27]回顾性分析了 4 443 例被诊断多发性硬化症的住院病例,发现多发性硬化症的风险随父亲年龄的增加而逐步升高,而与母亲的年龄无关,51~55 岁父亲的子代多发性硬化症发病风险比 21~25 岁的父亲高出 2 倍;另外,Eriksen W 等^[28]对挪威强制征兵的 346 609 例(1967~1984 年期间出生)人群数据研究发现,他们发生肥胖风险随其父亲的年龄增加而增加,而与母亲年龄没有关系。

综上所述,高龄男性与高龄产妇一样,随年龄增加所生育子代健康风险也增加。高龄男性睾丸生精功能下降,精液量、精子浓度、精子活动力、精子形态等参数下降,伴随着生育能力下降,却与女性略有不同,不育高龄男性可以通过体外授精或卵胞浆内单精子注射等辅助生殖技术达到生育目的。高龄男性生育子代时,与年龄相关的精子基因突变及遗传性(尤其是常染色体显性遗传)疾病会增加;另外,与年龄相关的精子表观遗传学改变可能引起高龄男性子代易患精神分裂症、ASD 甚至恶性肿瘤等疾病,但这些机制目前尚不清楚。

鉴于越来越多的高龄男性准备自然或通过辅助生殖技术生育,建议他们在准备生育前应进行孕前咨询及相关医学检测,了解子代可能存在的健康风险。另外,我们强烈建议,由于各种原因 35 岁之前不想生育的年青男性可以到人类精子库进行生

殖保险,即在人类精子库将现在年轻健康时的精子进行冷冻保存,以备将来生育时使用,这样完全可以避免由于男性高龄引起的子代健康风险。

【参考文献】

- [1] Martin J, Hamilton B, Sutton P, *et al.* Births: Final data for 2008 National Vital Statistics Reports [R]. vol. 15. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2010.
- [2] 国务院人口普查办公室/国家统计局人口和就业统计司. 中国 2010 年人口普查资料 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2012.
- [3] 徐谊朝, 朱伟杰, 李 菁, 等. 有生育需求中老年男性精子参数的评价 [J]. 生殖与避孕, 2014, 34: 599 – 602.
- [4] Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, *et al.* Volitional determinants and age – related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark [J]. Fertil Steril, 2013, 99(7): 1958 – 1964.
- [5] Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age [J]. Fertil Steril, 2003, 79 Suppl 3: 1520 – 1527.
- [6] Wiener – Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome [J]. Asian J Androl, 2012, 14(1): 69 – 76.
- [7] de La Rochebrochard, de Mouzon J, Thépot F, *et al.* Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France [J]. Fertil Steril, 2006, 85(5): 1420 – 1424.
- [8] Robertshaw I, Khoury J, Abdallah ME, *et al.* The effect of paternal age on outcome in assisted reproductive technology using the ovum donation model [J]. Reprod Sci, 2014, 21(5): 590 – 593.
- [9] Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, *et al.* Paternal age and spontaneous abortion [J]. Am J Epidemiol, 2006, 163(11, S): S56.
- [10] Slama R, Bouyer J, Windham G, *et al.* Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion [J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(9): 816 – 823.
- [11] Humm KC, Sakkas D. Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible? [J]. Fertil Steril, 2013, 99(1): 30 – 36.
- [12] Alio AP, Salihu HM, McIntosh C, *et al.* The effect of paternal age on fetal birth outcomes [J]. Am J Mens Health, 2012, 6(5): 427 – 435.
- [13] YANG Q, WEN S – w, Leader A, *et al.* Paternal age and birth defects: how strong is the association? [J]. Hum Reprod, 2007, 22(3): 696 – 701.
- [14] Zaragoza MV, Jacobs PA, James RS, *et al.* Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns [J]. Hum Genet, 1994, 94(4): 411 – 417.
- [15] Slotter E, Nath J, Eskenazi B, *et al.* Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents [J]. Fertil Steril, 2004, 81(4): 925 – 943.
- [16] Tempest HG. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations [J]. Syst Biol Reprod Med, 2011, 57(1/2): 93 – 101.
- [17] Jones KL, Smith DW, Harvey MA, *et al.* Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders [J]. J Pediatr, 1975, 86(1): 84 – 88.
- [18] Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, *et al.* Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome [J]. Am J Med Genet, 1997, 72(4): 394 – 398.
- [19] Reichenberg A, Gross R, Weiser M, *et al.* Advancing paternal age and autism [J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(9): 1026 – 1032.
- [20] Buizer – Voskamp JE, Laan W, Staal WG, *et al.* Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry [J]. Schizophr Res, 2011, 129(2/3): 128 – 132.
- [21] Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, *et al.* Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. BMJ, 2004, 329: 1070.
- [22] WU Yuejing, LIU Xiang, LUO Hongrong, *et al.* Advanced paternal age increases the risk of schizophrenia and obsessive – compulsive disorder in a Chinese Han population [J]. Psychiatry Res, 2012, 198(3): 353 – 359.
- [23] Vestergaard M, Mork A, Madsen KM, *et al.* Paternal age and epilepsy in the offspring [J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(12): 1003 – 1005.
- [24] Chudal R, Gissler M, Sucksdorff D, *et al.* Parental age and the risk of bipolar disorders [Z]. 2014.
- [25] Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population – based cohort study from Sweden [J]. Int J Epidemiol, 2006, 35(6): 1495 – 1503.
- [26] Weiss – Salz I, Harlap S, Friedlander Y, *et al.* Ethnic ancestry and increased paternal age are risk factors for breast cancer before the age of 40 years [J]. Eur J Cancer Prev, 2007, 16(6): 549 – 554.
- [27] Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, *et al.* Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis [J]. Epidemiology, 2004, 15(6): 717 – 723.
- [28] Eriksen W, Sundet JM, Tambs K. Paternal age at birth and the risk of obesity in young adulthood: a register – based birth cohort study of Norwegian males [J]. Am J Hum Biol, 2012, 25(1): 29 – 34.

(收稿日期: 2014 – 08 – 06 编辑: 张子武)