

卵裂期无可移植胚胎患者行囊胚培养后早期囊胚的最佳移植策略

詹少泉, 刘寒艳, 杜红姿, 李莉, 康祥锦, 李磊

(广州医科大学附属第三医院生殖医学中心//广东省生殖医学重点实验室//广东省产科重大疾病重点实验室//广东省普通高校生殖与遗传重点实验室, 广东广州 510150)

摘要:【目的】分析卵裂期无可移植胚胎的患者,在第5天新鲜移植 Gardner I期, II期囊胚的临床结局,探讨最佳的移植策略。【方法】回顾性分析2014年1月至2019年12月本中心行IVF治疗,卵裂期无可移植胚胎行囊胚培养并且单囊胚移植的患者,其中I期囊胚移植组97个周期,II期囊胚移植组81个周期,对照组为第3天为2级胚胎的卵裂胚新鲜移植组754个周期(对照组1),卵裂期无可移植胚胎的第6天冷冻囊胚FET周期144例(对照组2)。研究组和对照组均为单囊胚/单胚胎移植周期。分析各组的临床结局及新生儿情况,包括活产率,临床妊娠率,早期流产率,继续妊娠率,新生儿出生孕周,体质量,身长。【结果】与对照组1相比,新鲜周期第5天的I期囊胚移植组活产率(7.22% vs. 18.83%),临床妊娠率(11.34% vs. 25.33%)和继续妊娠率(7.22% vs. 19.89%)均显著下降($P < 0.01$),早期流产率和新生儿情况(出生孕周、身高、体质量)两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。II期囊胚移植组与对照组1相比,临床结局以及新生儿情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组2相比,新鲜周期第5天的I期囊胚移植组活产率(7.22% vs. 15.97%),临床妊娠率(11.34% vs. 24.31%)和继续妊娠率(7.22% vs. 15.97%)均显著下降($P < 0.05$),早期流产率和新生儿情况(出生孕周、身高、体质量)两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。II期囊胚移植组与对照组2相比,临床结局以及新生儿情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】对于卵裂期无可移植胚胎行囊胚培养,第5天的I期囊胚继续延长培养后FET移植,II期囊胚新鲜移植,可获得较高的临床妊娠率和活产率。

关键词:卵裂期胚胎;囊胚培养;早期囊胚;玻璃化冷冻;活产率

中图分类号:R321-33 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2021)01-0117-07

Optimal Transfer Strategy for Early blastocysts in Patients without Transferable Cleavage-Stage Embryos

ZHAN Shao-quan, LIU Han-yan, DU Hong-zi, LI Li, KANG Xiang-jin, LI Lei

(Center for Reproductive Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University//Key Laboratory for Reproductive Medicine of Guangdong Province//Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province//Key Laboratory of Reproduction and Genetics of Guangdong Higher Education Institutes, Guangzhou 510150, China)

Correspondence to: LIU Han-yan; E-mail: liuhanyan21@gzhmu.edu.cn

Abstract:【Objective】To analyze the clinical outcomes of Gardner stage I and stage II fresh blastocysts transfer on day 5 in patients without transferable cleavage-stage embryos, so as to explore the best transfer strategy.【Methods】A retrospective analysis was done on patients without transferable cleavage-stage embryos who underwent single blastocyst transfer in our IVF center from January 2014 to December 2019. Of the total of 178 cycles of fresh blastocyst transfer, 97 in-

收稿日期:2020-11-24

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515010755);广州市科技计划项目(201904010024);广州市卫生科技项目(20191A011087)

作者简介:詹少泉,硕士研究生,技师,研究方向:生殖医学,E-mail: zhanshq@gzhmu.edu.cn;刘寒艳,通信作者,副主任技师,E-mail: liuhanyan21@gzhmu.edu.cn

volved stage I and 81 stage II. Control Group 1 included 754 cycles of fresh grade 2 cleavage-stage embryo transfer on day 3 and Control Group 2 included 144 transfer of day-6 vitrified blastocysts. Like study groups, two control groups were also single blastocyst or single embryo transfer cycles. The clinical outcomes including live birth rate, clinical pregnancy rate, early miscarriage rate and ongoing pregnancy rate, and neonatal conditions such as gestational week at delivery, neonatal weight and length were analyzed among the groups. 【Results】 The live birth rate (7.22% vs. 18.83%/7.22% vs. 15.97%), clinical pregnancy rate (11.34% vs. 25.33%/11.34% vs. 24.31%) and ongoing pregnancy rate (7.22% vs. 19.89%/7.22% vs. 15.97%) were significantly decreased in fresh stage I blastocyst transfer group than those in Control Group 1 ($P < 0.01$) and Control Group 2 ($P < 0.05$). There was no significant difference in early miscarriage rate and neonatal conditions between fresh stage I blastocyst transfer group and Control Group 1 or between fresh stage I blastocyst transfer group and Control Group 2 (all $P > 0.05$). There was no significant difference in clinical outcomes and neonatal conditions between fresh stage II blastocyst transfer group and Control Group 1 or between fresh stage II blastocyst transfer group and Control Group 2 (all $P > 0.05$). 【Conclusion】 In patients without transferable cleavage-stage embryos, all embryos are better to be cultured to blastocyte-stage. Higher clinical pregnancy rate and live birth rate could be achieved if stage I blastocysts on D5 is transferred in a subsequent thawed-cycles after extended culture and stage II blastocysts on D5 is transferred in fresh cycles.

Key words: cleavage-stage embryo; blastocyst culture; early blastocyst; vitrification; live birth rate

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(1): 117-123]

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)中卵裂胚胎的形态评分是基于胚胎发育形态的不同,在一定程度上可以预测着床率。许多研究^[1-3]支持胚胎质量与获得成功着床和最终活产之间的关系。另一种有助于提高成功率的方法是囊胚培养,由于囊胚非整倍体率降低^[4],囊胚移植可以改善胚胎移植结局。临床上有部分预后差的患者,在卵裂期胚胎评分没有达到可移植的标准,在后续周期中可能面临同样的无可移植胚胎问题。已有研究针对有3个以上优质卵裂胚胎行囊胚培养后发育迟缓的患者进行分析^[5],并没有对无可移植胚胎行囊胚培养后发育迟缓的患者进行分析。而且目前尚未有研究进一步分析I期囊胚和II期囊胚新鲜移植结局的差异。尤其是I期囊胚,是进行鲜胚移植,还是继续延长培养进行玻璃化,并在随后的解冻周期中移植,以使胚胎和子宫内膜同步化,获得更好的妊娠结局?本研究拟回顾性比较卵裂期无可移植胚胎的患者,在第5天新鲜移植I期,II期囊胚,同时与同一队列患者FET第6天扩张囊胚及第3天移植II级胚胎的患者相比,临床结局是否有差异,以评估卵裂期无可移植胚胎患者,行囊胚培养移植的安全性,早期囊胚新鲜移植的妊娠结局,以及更好的胚胎-子宫内膜同步化对妊娠结局的改善作用,从而探讨最佳的移植策略。

1 材料与方法

1.1 研究对象

我们对2014年1月至2019年12月期间卵裂期无可移植胚胎行囊胚培养,第5天移植的178个移植周期(Gardner I期囊胚97个周期,II期囊胚81个周期)进行了回顾性队列分析,并设置了两个对照组,第3天为2级胚胎的卵裂胚新鲜移植周期(对照组1, $n=754$),卵裂期无可移植胚胎行囊胚培养,第6天冷冻囊胚的FET周期(对照组2, $n=144$),并将对照组与研究组进行基线匹配。研究组和对照组均为单囊胚或单胚胎移植周期。纳入标准如下:卵巢刺激开始时母亲年龄 <44 岁,选择性新鲜或解冻周期单胚胎移植。排除标准如下:PGT;二次冷冻;辅助孵化。同一组中每名患者只纳入一次统计。该研究征得患者知情同意并获得医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 卵巢刺激和胚胎培养移植 使用以下三种方案之一进行卵巢刺激:GnRH激动剂方案,GnRH拮抗剂方案或非常规方案。当至少两个卵泡直径 >17 mm时,用4 000~10 000 U的hCG诱导最终的卵母细胞成熟。在hCG触发后34~36 h进行卵母细胞采集。

传统的体外受精(in vitro fertilization, IVF)或

卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)根据是否存在男性因素而进行。胚胎在覆盖矿物油(ovoil, vitrolife)的G1 Plus培养基(vitrolife)的25 μ L液滴中单独培养,并在37 $^{\circ}$ C和体积分数6% CO₂的培养箱中孵育。第3天的一些胚胎随后在G2 Plus培养基(vitrolife)中,使用三气培养箱(体积分数5% O₂/6% CO₂/89% N₂)培养至第5/6天。受精在授精/注射后16~18 h进行评估,并在第2、3、5和6天进行胚胎质量评估。

第3天可移植胚胎评分标准为:5~12个细胞, \leq 20%碎片,卵裂球大小均一或不完全均等大小, $<$ 50%空泡, $<$ 50%多核。不符合上述标准的胚胎被定义为不可移植胚胎。1级胚胎评分标准为:7~9细胞, \leq 20%碎片,卵裂球大小均一;其他可移植胚胎为2级胚胎。以上所研究的胚胎在第1日均为正常受精胚胎。

在囊胚阶段,根据Gardner分类法在第5天和第6天评估胚胎质量,该分类考虑了扩张等级以及内细胞团(ICM)和外滋养层(TE)的发育情况^[6]。I期囊胚为囊胚腔体积 $<$ 50%,未扩张;II期囊胚为囊胚腔体积 \geq 50%,未扩张;囊胚在3~6级扩张、ICM和TE的发育至少达到一个B级或以上时冷冻。

根据临床方案,在第3天或第5天下午进行新鲜移植。在囊胚培养中没有3级以上囊胚的情况下,移植具有最佳质量的胚胎并将其他胚胎培养至第6天。在第6天达到冷冻标准行玻璃化冷冻,丢弃所有其他胚胎。

新鲜移植后的黄体期支持根据方案不同而定,拮抗剂方案或微刺激方案由戊酸雌二醇(6 mg/d)和微粒化黄体酮(300 mg/d)组成,激动剂方案仅需微粒化黄体酮(300 mg/d),均在卵母细胞取出当天开始并持续至妊娠8~10周。

1.2.2 FET内膜准备、囊胚玻璃化冷冻和复苏 根据月经和排卵情况,准备冷冻胚胎移植的患者采用自然周期或人工周期。在人工周期中,在月经第2天和第3天开始每天口服戊酸雌二醇(6 mg),持续11 d,在合适的条件下(如子宫内膜厚度 \geq 8 mm,孕酮 $<$ 4.5 nmol/L),在黄体酮转化的第6天进行胚胎移植。如果未达到该厚度,则视情况调整戊酸雌二醇的剂量。如果子宫内膜厚度仍不足或孕酮水平高于4.5 nmol/L,则取消胚胎移植。黄体支持持续至妊娠8~10周。

囊胚玻璃化冷冻和复苏具体见之前已发表的文献^[7],采用商品化试剂盒,在玻璃化冷冻之前,先进行激光人工囊胚皱缩,冷冻过程在37 $^{\circ}$ C下,ES液中2 min,VS中45~60 s。然后用最小体积的玻璃化溶液将囊胚装载到冷冻载体Cryotop顶端,并立即在-196 $^{\circ}$ C下浸入液氮中。复苏时,迅速将Cryotop顶端置于37 $^{\circ}$ C的TS中1 min,然后在室温下依次将胚胎转入DS、WS1、WS2中各3 min。最后将存活的囊胚移入平衡过的培养液中,置于37 $^{\circ}$ C、6% CO₂的培养箱中培养等待移植。培养2~4 h后在超声引导下进行宫内移植。

1.2.3 临床结局 主要结果是活产率(LBR),即胚胎移植后在妊娠 \geq 28周时产下一个存活的婴儿。次要结果包括临床妊娠率(CPR)、早期流产率(EMR)、持续妊娠率(OPR)和新生儿情况。临床妊娠率是通过超声记录至少一个胎儿在妊娠6~7周时有心跳来确定的。EMR定义为妊娠12周前的宫内妊娠丢失。OPR定义为12周后怀孕。新生儿情况包括:平均孕周,胎儿体质量,身高。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数描述,即 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 。对于正态或非正态分布资料分别采用两独立样本 t 检验或Mann-Whitney's U 检验,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

与新鲜周期2级卵裂胚胎移植组(对照组1)相比,第5天的I期和II期囊胚移植组的获卵数均显著高于对照组1($P < 0.05$),其余指标包括获卵年龄,不孕年限,抗缪勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH),体质量指数(body mass index, BMI),原发不孕比例,不孕原因,卵巢刺激方案,HCG日内膜厚度,授精方式差异均没有统计学意义(表1)。

新鲜周期第5天的I期和II期囊胚移植组与新鲜周期2级卵裂胚胎移植组(对照组1)结局的比较。活产率I期囊胚移植组显著低于2级卵裂胚胎移植组(对照组1;7.22% vs. 18.83%, $P < 0.01$),临

表1 与新鲜周期2级卵裂胚胎移植相比, I期和II期囊胚移植的基础参数

Table 1 Analysis of the basic and treatment characters of Stage I and Stage II blastocyst transfer compared with grade 2 cleavage embryo transfer in fresh cycles $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25} \sim P_{75}), n(\%)]$

Items	Stage I	Stage II	Grade 2 embryos	t/χ^2	P_1	t_2/χ^2	P_2
	blastocyst (n=97)	blastocyst (n=81)	(Control 1) (n=754)				
Oocyte age/years	33.54±5.02	33.19±4.78	33.64±5.01	-0.188	0.851	-0.776	0.438
Length of infertility/years	4.00(2.00, 6.00)	4.00(2.00, 6.00)	4.00(2.00, 6.00)	-0.679	0.497	-0.479	0.632
AMH/(ng/mL)	2.22(1.53, 3.63)	2.35(1.43, 4.24)	2.11(1.26, 3.88)	-0.762	0.446	-1.300	0.194
BMI/(kg/m ²)	22.47±3.01	21.64±2.62	22.08±2.97	1.218	0.223	-1.266	0.206
Primary infertility	42(43.30)	41(50.62)	359(47.61)	0.642	0.423	0.265	0.607
Reason of infertility				3.990	0.394	2.228	0.687
Tubal factor	33(34.02)	36(44.44)	296(39.26)				
Ovulation disorders	5(5.15)	4(4.94)	24(3.18)				
Endometriosis	4(4.12)	2(2.47)	17(2.25)				
Spermatozoa factor	22(22.68)	18(22.22)	191(25.33)				
Both sides factor	33(34.02)	21(25.93)	226(29.97)				
Ovarian stimulation protocol				0.595	0.743	2.564	0.278
Down-regulation	68(70.10)	57(70.37)	511(67.77)				
GnRH antagonist	20(20.62)	19(23.46)	153(20.29)				
Other	9(9.28)	5(6.17)	90(11.94)				
Endometrial thickness on day of HCG trigger/mm	10.53±2.37	10.51±2.1	10.06±2.18	1.787	0.074	1.654	0.099
Number of oocytes retrieved	7.04±4.16	8.07±5.02	5.98±4.06	2.423	0.016	3.631	0.000
Oocyte insemination type				3.677	0.055	0.426	0.514
IVF	73(75.26)	56(69.14)	494(65.52)				
ICSI	24(24.74)	25(30.86)	260(34.48)				

P_1 : Stage I blastocys vs. grade 2 embryos (Control 1); P_2 : Stage II blastocys vs. grade 2 embryos (Control 1); AMH: anti-Mullerian hormone; BMI: body mass index; IVF: in vitro fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection

床妊娠率(11.34% vs. 25.33%, $P < 0.01$)和继续妊娠率(7.22% vs. 19.89%, $P < 0.01$) I期囊胚移植组也显著低于对照组1,早期流产率和新生儿情况(出生孕周,身高,体质量)两组差异没有统计学意义($P > 0.05$,表2)。II期囊胚移植组与对照组1相比,活产率,临床妊娠率,早期流产率,继续妊娠率以及新生儿情况两组差异均没有统计学意义($P > 0.05$;表2)。

与来源于第3天无可移植胚胎,行囊胚培养后的第6天冷冻囊胚移植组(对照组2)相比,新鲜周期第5天的I期和II期囊胚新鲜移植组AMH均显著低于对照组2($P < 0.05$),其余指标如获卵年龄,不孕年限,BMI,原发不孕比例,不孕原因,卵巢刺激

方案,HCG日内膜厚度,授精方式两组差异均没有统计学意义(表3)。

新鲜周期第5天的I期和II期囊胚移植组与第6天冷冻囊胚移植组(对照组2)结局的比较。活产率I期囊胚移植组显著低于第6天冷冻囊胚移植组(对照组2;7.22% vs. 15.97%, $P < 0.05$),临床妊娠率(11.34% vs. 24.31%; $P < 0.05$)和继续妊娠率(7.22% vs. 15.97%; $P < 0.05$)I期囊胚移植组也显著低于对照组2,早期流产率和新生儿情况(出生孕周,身高,体质量)两组差异均没有统计学意义($P > 0.05$;表2)。II期囊胚移植组与对照组2相比,活产率,临床妊娠率,早期流产率,继续妊娠率以及新生儿情况两组差异均没有统计学意义($P > 0.05$;表4)

表2 在新鲜周期、I期和II期囊胚移植与2级卵裂胚胎移植的结果比较

Table 2 In the fresh cycles, the outcomes of Stage I and Stage II blastocyst transfer compared with grade 2 cleavage embryo transfer $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Items	Stage I	Stage II	Grade 2 embryo-	t/χ^2	P_1	t_2/χ^2	P_2
	blastocyst (n=97)	blastocyst (n=81)	os (Control 1) (n=754)				
Clinical pregnancy	11(11.34)	21(25.93)	191(25.33)	9.294	0.002	0.014	0.907
Early miscarriage	4(36.36)	5(23.81)	35(18.32)	1.169	0.280	0.100	0.752
Ongoing pregnancy	7(7.22)	15(18.52)	150(19.89)	9.181	0.002	0.087	0.768
Live birth	7(7.22)	15(18.52)	142(18.83)	8.030	0.005	0.005	0.945
Gestational weeks at delivery/weeks	38.29±0.95	38.27±0.80	38.37±1.89	-0.122	0.903	-0.216	0.829
Neonatal weight/g	3 400±423	3 208±542	3 115±560	1.329	0.186	0.616	0.539
Neonatal height/cm	49.86±1.35	49.6±2.06	49.46±2.17	0.475	0.635	0.234	0.815

P_1 : Stage I blastocys vs. grade 2 embryos (Control 1); P_2 : Stage II blastocys vs. grade 2 embryos (Control 1)

表3 与第6天冷冻囊胚移植组相比, I期和II期囊胚新鲜移植的基础参数

Table 3 Analysis of the basic and treatment characters of fresh Stage I and Stage II blastocyst transfer compared with D6 vitrified blastocyst transfer $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25} \sim P_{75})]$

Items	Fresh cycles		Frozen cycles	t/χ^2	P'_1	t_2/χ^2	P'_2
	Stage I blastocyst (n=97)	Stage II blastocyst (n=81)	D6 blastocyst (Control 2) (n=144)				
Oocyte age/years	33.54±5.02	33.19±4.78	33.47±4.45	0.115	0.909	-0.441	0.660
Length of infertility/years	4.00(2.00, 6.00)	4.00(2.00, 6.00)	3.00(2.00, 6.00)	-0.369	0.712	-1.280	0.201
AMH/(ng/mL)	2.22(1.53, 3.63)	2.35(1.43, 4.24)	3.21(2.69, 6.71)	-2.856	0.004	-2.084	0.037
BMI/(kg/m ²)	22.47±3.01	21.64±2.62	21.70±3.25	1.855	0.065	-0.137	0.891
Primary infertility	42(43.30)	41(50.62)	65(45.14)	0.079	0.778	0.624	0.429
Reason of infertility				7.992	0.087	1.658	0.817
Tubal factor	33(34.02)	36(44.44)	75(52.08)				
Ovulation disorders	5(5.15)	4(4.94)	6(4.17)				
Endometriosis	4(4.12)	2(2.47)	4(2.78)				
Spermatozoa factor	22(22.68)	18(22.22)	25(17.36)				
Both sides factor	33(34.02)	21(25.93)	34(23.61)				
Ovarian stimulation protocol				1.191	0.551	3.408	0.182
Down-regulation	68(70.10)	57(70.37)	97(67.36)				
GnRH antagonist	20(20.62)	19(23.46)	27(18.75)				
Other	9(9.28)	5(6.17)	20(13.89)				
Oocyte insemination type				0.509	0.475	2.824	0.093
IVF	73(75.26)	56(69.14)	114(84.72)				
ICSI	24(24.74)	25(30.86)	30(20.83)				

P'_1 : Stage I blastocys vs. D6 blastocyst in FET cycles (Control 2); P'_2 : Stage II blastocys vs. D6 blastocyst in FET cycles (Control 2); AMH: anti-Mullerian hormone; BMI: body mass index; IVF: in vitro fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection

表4 新鲜周期 I 期和 II 期囊胚移植与第 6 天冷冻囊胚移植的结果比较
Table 4 Outcomes of fresh Stage I and Stage II blastocyst transfer compared with D6 vitrified blastocyst transfer

Items	Fresh cycles			Frozen cycles			
	Stage I	Stage II	D6 blastocyst	t/χ^2	P'_1	t/χ^2	P'_2
	blastocyst (n=97)	blastocyst (n=81)	(Control 2) (n=144)				
Clinical pregnancy	11(11.34)	21(25.93)	35(24.31)	6.309	0.012	0.073	0.787
Early miscarriage	4(36.36)	5(23.81)	12(34.29)	0.000	1.000	0.681	0.409
Ongoing pregnancy	7(7.22)	15(18.52)	23(15.97)	4.077	0.043	0.239	0.625
Live birth	7(7.22)	15(18.52)	23(15.97)	4.077	0.043	0.239	0.625
Gestational weeks at delivery/weeks	38.29±0.95	38.27±0.80	38.45±1.54	-0.273	0.787	-0.486	0.630
Neonatal weight/g	3 400±423	3 208±542	3 232±377	1.000	0.326	-0.158	0.875
Neonatal height/cm	49.86±1.35	49.6±2.06	49.67±1.46	0.304	0.763	-0.114	0.910

P'_1 : Stage I blastocys vs. D6 blastocyst in FET cycles(Control 2); P'_2 : Stage II blastocys vs. D6 blastocyst in FET cycles (Control 2)

3 讨论

鉴定具有植入能力并能健康怀孕的胚胎(囊胚)是 IVF 的关键部分,需要更多信息来确定在新鲜胚胎移植中应移植哪些胚胎,应进行玻璃化或应丢弃哪些胚胎。

在本研究中,我们的目的是确定卵裂期无可移植胚胎的患者,是否通过囊胚培养能获得较好的临床结局,将胚胎培养延长至第 6 天来推迟发育迟缓的囊胚的移植,并在随后的 FET 周期中移植该囊胚是否可以产生更好的妊娠结局。包括的胚胎为卵裂期不可移植胚胎,且囊胚发育缓慢,并且仅包括新鲜和 FET 的单胚胎移植以避免处于不同发育阶段的胚胎一起移植。本研究结果同先前报道的结果一致,早期囊胚新鲜移植能获得与 FET 第 6 天扩张囊胚相似的结局^[5]。但是,我们进一步分析了 I 期囊胚和 II 期囊胚移植的结局,并与卵裂期 2 级胚胎移植进行比较,我们的结果证实了 I 期囊胚可以继续延长培养,直到达到第 6 天扩张囊胚,然后在随后的 FET 周期中进行移植,而 II 期囊胚可以行新鲜周期移植,同时我们也证实了卵裂期不可移植胚胎来源的 II 期囊胚临床结局和卵裂期 2 级胚胎移植结局相似,可以增加这类患者的移植率和改善妊娠

结局。

I 期囊胚新鲜周期低临床妊娠率的可能原因:由于发育相对缓慢,这些胚胎中有绝大部分在第 6 天仍不能达到扩张囊胚,因此,胚胎-子宫内膜不同步导致新鲜周期不能成功植入。

有研究^[8]表明,与第 5 天囊胚相比,在第 7 天达到囊胚然后 FET 具有可接受的 LBR (25.15% vs. 46.5%, $P<0.01$),并且新生儿体质量,畸形发生率或新生儿死亡没有差异。因此,将胚胎培养延伸到第 6 天以后,这可能是一种合适的策略,特别是在发育迟缓的情况下,可以继续培养至第 6 天甚至第 7 天。这可以提高适合冷冻保存的胚胎的数量并改善临床结局。

Campbell^[9]发现,发育迟缓的囊胚具有更高的非整倍体风险,是否需要用 PGS 检测囊胚,尤其是来源于差质量卵裂胚的囊胚,我们不推荐 PGS 用于那些只有低质量第 3 天胚胎的患者。因为我们的结果显示,差质量卵裂胚患者的 II 期囊胚可以获得与第 3 天 2 级卵裂胚相似的结果。一些研究^[10-11]也表明 PGS 并不能改善所有患者的总体预后。而且,关于 PGS 方法的临床和经济效益仍存在相当大的争议^[12]。

我们的研究有一些局限性。首先,这项研究是回顾性设计,因此,可能会引入一些偏倚。第二,不同的差质量卵裂胚的定义会影响结果。我们的定

义为第3天<5细胞,或>12细胞,且满足以下的一个条件:>20%碎片,卵裂球大小严重不均等,≥50%空泡,≥50%多核。第三,我们中心70%的患者接受了双胚移植。单囊胚移植的标准为医学指征或仅有一个囊胚,限制了本研究的样本量。第四,本研究仅针对卵裂期无可移植胚胎的患者,是否可以扩展到所有行囊胚培养的患者,这需要进一步的

研究。

总之,我们的研究表明,对于卵裂期不可移植胚胎行囊胚培养,发育迟缓的I期囊胚继续延长培养后FET移植,II期囊胚新鲜移植,可导致较高的临床妊娠率和活产率。因此,胚胎-子宫内膜同步性,改良的胚胎选择过程,这两个主要因素可能起重要作用。

参考文献

- [1] Oron G, Son WY, Buckett W, et al. The association between embryo quality and perinatal outcome of singletons born after single embryo transfers: a pilot study[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(7): 1444-1451.
- [2] Weitzman VN, Schnee-Riesz J, Benadiva C, et al. Predictive value of embryo grading for embryos with known outcomes [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(2): 658-662.
- [3] 蔡丽思,欧建平,邢卫杰,等.促性腺激素释放激素拮抗剂的固定方案与灵活方案在新鲜胚胎移植周期中的妊娠结局比较[J]. *新医学*, 2019, 50(5): 388-393.
Cai LS, Ou JP, Xing WJ, et al. Comparison of pregnancy outcomes between fixed and flexible GnRH antagonist regimens in fresh embryo transfer cycles [J]. *J New Med*, 2019, 50(5): 388-393.
- [4] Fragouli E, Wells D. Aneuploidy in the human blastocyst [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2011, 133(2-4): 149-159.
- [5] Tannus S, Cohen Y, Henderson S, et al. Fresh transfer of Day 5 slow-growing embryos versus deferred transfer of vitrified, fully expanded Day 6 blastocysts: which is the optimal approach? [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(1): 44-51.
- [6] Gardner DK, Vella P, Lane M, et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers [J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(1): 84-88.
- [7] 刘寒艳,陈仕萍,杜红姿,等.玻璃化对复苏囊胚移植单胎分娩结局的影响[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(2): 238-244.
Liu HY, Chen SP, Du HZ, et al. Comparison of the single live birth outcome following transfer of vitrified blastocyst and blastocyst cultured from thawing cleavage embryo [J]. *J Sun Yat-Sen Univ (Med Sci)*, 2018, 39(2): 238-244.
- [8] Du T, Wang Y, Fan Y, et al. Fertility and neonatal outcomes of embryos achieving blastulation on Day 7: are they of clinical value? [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(6): 1038-1051.
- [9] Campbell A, Fishel S, Bowman N, et al. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics [J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 26(5): 477-485.
- [10] Minasi MG, Colasante A, Riccio T, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(10): 2245-2254.
- [11] Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, et al. Preimplantation genetic screening: who benefits? [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(3): 597-602.
- [12] Lee E, Illingworth P, Wilton L, et al. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(2): 473-483.

(编辑 余菁)