

女性生育力保存现状

单旭东^{1*}, 代雨涵², 黎程平², 代文婷², 宋丽莎²

基金项目:四川省科技厅软科学研究计划项目(项目编号:2018ZR0300)

作者单位:1. 611137 四川 成都, 成都中医药大学医学与生命科学学院/附属生殖妇幼医院; 2. 610041 四川 成都, 成都中医药大学医学技术学院

作者简介:单旭东, 毕业于四川大学华西基础医学与法医学院, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为生殖医学和生物医学工程

* 通讯作者, E-mail: chaleswillam@163.com

【关键词】女性生育力保存; 卵巢冷冻; 卵子冷冻; 胚胎冷冻

【中图分类号】R 711.6 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)10-049-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.14

1 女性生育现状

随着环境变化和社会压力增加, 人类生育能力普遍下降, 不孕症的发生率也逐渐升高, 女性整体生育年龄的推迟使生育力的下降呈现了叠加效应。我国自 2016 年实施“全面二胎”政策, 带来了高龄生育和婴儿潮等相关问题^[1]。除头胎和二胎叠加形成的出生高峰外, 高龄生育是女性生育现存的主要问题。据来自于《中国妇女报》的统计显示, 现阶段符合条件生育二胎的夫妇中女性年龄在 35 岁以上的人数占 60%, 40 岁以上的人数占 49.6%, 她们大多面临着生育难的现状, 同时高龄产妇更易孕育染色体异常或先天畸形的胎儿^[1]。

2 实施生育力保存的必要性

生育力保存, 是对处于适当生育条件下不想或不能生育, 但又担心有不育风险存在的人群通过人为干预, 保存或保护其产生遗传学后代能力的一种措施。

2.1 生育率下降

由于生活环境及生活习惯的改变、晚婚晚育、卵巢相关疾病发病率升高、肿瘤患者年轻化等因素, 人类生育能力不断下降^[2]。世卫组织在 25 个国家的 33 个研究中心的调查结果表明, 发达国家不孕症的患病率约为 5%~8%, 一些发展中国家甚至可达 30%^[3]。不孕不育已成为继恶性肿瘤、心脑血管疾病之后的全球第三大疾病, 我国现已步入老龄化社会, 总和生育率由 1990 年的 2.1 降低到 2016 年的 1.7^[4]; 以上因素和数据均表明生育率处于一个下降趋势。

2.2 癌症患者的需求

据估计 2018 年中国新发癌症超过 428 万例, 约占全

球该年癌症发病的 23.7%^[5]。在肿瘤治疗过程中, 女性生殖能力受到巨大影响, 放化疗等治疗手段可导致 77% 女性患者卵巢功能丧失、卵巢早衰^[6], 但随着癌症患者生存率的提高, 使得很多患者在治愈后不得不面临严重的生育力折损, 其中包括无生育史的青年甚至未成年^[7-8]。2017 年美国一项数据显示, 自 1975 年儿童肿瘤发生率每年增高 0.6%^[9], 这些群体都存在着潜在的生育需求。

2.3 育龄人群对生育力保存诉求增加

随着世界文化的相互交流渗透以及人们接受教育水平的提高, “社会化生育力保存”作为新观念已逐渐为当代育龄人群所接受。以在校大学生为例, 他们作为育龄期群体之一, 已成为“社会化生育力保存”这一新观念的引领者, 来自一份对某省在校大学生生育力保存现状的调查分析显示, 2/3 以上的大学生接受“生育力保存”措施^[10]。除此之外, 因个人、职业或经济等其它因素推迟生育计划的女性日益增多^[11], 他们大多在年轻时存在保存自身生育力的需求。

3 女性生育力保存及发展现状

现阶段, 对妇科良恶性肿瘤患者生育能力的保存和保护, 使她们有机会获得后代, 已成为全球相关技术创新与临床探索的热点。同时也存在因患某些疾病、损伤或者意外而影响生育力的事件使女性意识到生育力保存的必要性。目前的女性生育力保存多见于育龄期或青春期后的癌症患者和辅助生殖治疗的患者, 保存的手段和条件已较为规范, 包括卵巢皮质冷冻、卵母细胞冷冻和胚胎冷冻保存等方式。

3.1 卵巢组织冷冻保存

从2004年首例人类卵巢组织冷冻—卵巢移植安全分娩以来,该技术不断发展,至2017年全球共报道80多例卵巢组织冷冻—卵巢移植后成功分娩的案例^[12]。卵巢组织冷冻,其最大的优点是可以在移植冻存组织之后,使患者恢复卵巢原有分泌功能和排卵;因不需要刺激卵巢,即可开展肿瘤相关治疗,因此,适用于肿瘤、非肿瘤性疾病患者的生育力与卵巢内分泌功能的保护,最佳适应证是青春期前、放化疗无法延迟以及患有激素敏感性肿瘤的患者^[13]。但癌症患者不能确保其移植之后癌细胞不能再次被激活,因此,不推荐对于全身性肿瘤如白血病患者进行卵巢组织移植,对于这些患者,通过人工卵巢或支架移植单个卵泡以及原始卵泡的体外成熟可能是未来的选择^[14]。

目前冷冻的卵巢组织主要是皮质,其相对于髓质的冷冻具有诸多的优势,原因在于原始卵泡位于卵巢皮质最外层的1~2 mm,且比较容易剥离。皮质中原始卵泡中卵子体积小,代谢率低,无透明带及周围皮质颗粒、许多细胞器尚未形成,细胞质内冷敏感类脂物质少,因此原始卵泡对冷冻保护剂的耐受性要高于生长卵泡^[15]。皮质的冷冻还具有如下优点:①不会延误癌症治疗的时机;②不受月经周期的影响;③适用于激素敏感的癌症患者;④适用于青春期前患癌症少女的生育力保存;⑤保存生育力的同时也维持了内分泌功能^[16]。

根据卵巢组织解冻后移植部位的不同,可以分为原位移植和异位移植。原位移植由于移植环境是卵巢原始所在环境,更有利于卵巢组织移植后的恢复,机体“排异”反应发生的概率相对较低,不需要辅助生殖技术的干预就可以自然妊娠。但是原位移植也有可能会导致严重的盆腔粘连^[17]。临床上对于原位移植效果评估很难确定,因为原位移植的患者还有残存卵巢,不确定妊娠来自移植卵巢还是残余卵巢^[18]。异位移植则是将卵巢组织移植到卵巢原位以外的地方,其优点是在移植时不需要全身麻醉或腹部手术,卵泡监测更简单,但温度、血供及微环境不利于卵巢功能恢复及卵泡发育^[15]。原位卵巢移植手术虽然较异位移植手术更为复杂,但是目前许多报道证实,该术后卵巢的功能,卵母细胞的发育能力均较异位移植更好^[19]。

3.2 卵母细胞冷冻保存

从1986年世界首例慢速冷冻卵母细胞婴儿的诞生^[20],到1999年世界首例玻璃化冷冻卵母细胞婴儿的诞生^[21],时至今日,卵母细胞冷冻实现了由慢速冷冻到玻璃化冷冻的变化,冷冻效率以及冷冻结果都在一定程度上得到了改善。2012年美国生殖医学协会颁布了成熟卵母细胞冷冻保存指南表明卵子冷冻技术已成为女性生育力保存中相对成熟的技术。

众多欧美国家目前已经允许育龄单身女性采取该方式保存生育力,而我国对卵子冷冻的适用情况规定相对严格,在《人类辅助生殖技术规范》[原卫生部176号文]中指明“不得对不符合国家人口和计划生育法规和

条例规定的夫妇和单身妇女实施人类辅助生殖技术”^[22],这明确地说明我国单身女性不能通过辅助生殖技术进行卵子冷冻,只有符合条件的特定人群才可以进行卵子冷冻。根据卵子发育的不同阶段,卵子冷冻保存可分为未成熟卵母细胞冷冻保存和成熟卵母细胞冷冻保存。

3.2.1 未成熟卵母细胞(GV期或MI期)冷冻保存 未成熟卵母细胞冻存,主要针对不能推迟治疗的癌症患者和某些卵巢有激素刺激禁忌证的患者,未成熟卵母细胞解冻后在体外模拟体内成熟的微环境,进行卵母细胞体外成熟培养,成为成熟卵母细胞^[13]。未成熟卵母细胞的采集方案根据患者类型不同而有所差别,常见的未成熟卵母细胞获取方式有直接经阴道超声波引导获取和从手术切除的离体卵巢组织上采集,目前已有众多临床应用成功的案例^[23-25]。体外成熟技术是该方法的核心,虽然体外成熟的卵母细胞妊娠率相对较低,但其临床上已有胎儿成功生产,证明该技术切实可行。

3.2.2 成熟卵母细胞(MII期)冷冻保存 成熟卵母细胞冷冻保存需要使用促排卵药物,相对其他技术手段来说就限定了一些人群,在我国仅适用于进行辅助生殖治疗的患者。在辅助生殖临床实践中,卵母细胞冷冻技术有着广泛的应用:为那些推迟生育年龄或者因肿瘤等疾病而卵巢被切除、功能丧失的妇女储备生育力;男方在取卵日无法提供足够的精子;建立卵子库,使卵子捐赠更加简便、安全可靠;避免胚胎冷冻所面临的法律、宗教、伦理等多方面的问题;减少发生卵巢过度刺激综合征等辅助生殖相关并发症。尽管卵母细胞冷冻技术已经越来越成熟,它仍存在一些缺陷。由于卵子的结构特殊,冻存耐受性差,成功率还是低于胚胎冷冻技术,而且成熟卵母细胞冷冻需要以促排卵治疗为前提,不适于幼儿和儿童期患者,也可能会延误病情,同时亦不能保存卵巢的内分泌功能^[14],对癌症患者还存在促排卵药物可能刺激肿瘤细胞生长或推迟肿瘤治疗时机的顾虑^[26]。

未成熟卵母细胞解冻后需体外成熟后才能受精,成熟卵母细胞解冻后可直接受精形成胚胎,相对于新鲜卵子,解冻卵母细胞形成可移植胚胎的比例和正常受精率较低,但作为辅助生殖最重要评价指标的临床妊娠率、累积妊娠率和活产率等并不明显低于新鲜卵子,出生婴儿的先天畸形率目前尚未见明显异常,但需高度关注^[27]。总之,卵母细胞的冷冻保存虽有时为无奈之举,但不失为某些患者生育力保存的重要手段。

3.3 胚胎冷冻保存

1983年第1例人类冷冻胚胎解冻后活产^[28],目前胚胎冷冻技术已得到广泛应用并获得稳定的成功率,现已成为不孕患者进行生育力保存的重要方法和生殖医学中心常用的生育力保存手段。对肿瘤患者的胚胎冻存最早是在2006年,该方法一般是在化疗或放疗前10~14 d获取卵母细胞进行体外受精,而体外受精过程一般需要2~5周时间,而且仅适用于已婚女性^[13],再加上胚胎冷冻需要进行卵巢刺激,在时间范围和技术手段

上均限制了癌症尤其妇科肿瘤患者的应用。

人类胚胎冷冻技术相对成熟,目前存在的问题主要在政策和伦理方面。由于全面“二孩政策”的广泛实施,对胚胎冷冻中一次性冷冻胚胎的数目以及对于之前一次性冷冻超过两个胚胎而需要解冻并移植不多于一个胚胎的患者剩余胚胎的处理等问题的解决上需要进一步的明确。对胚胎生物学父母均死亡后,孤儿胚胎的归属以及处理等方面已经产生了一系列伦理及法律问题。对生殖中心现存的大量过期患者胚胎的处理权限只存在医患沟通的协议,并无明确的法理依据和伦理解释。2018 年,中华医学会生殖医学分会对相关问题达成过共识,但不足以解决现有的和将会不断产生的所有问题,在这些方面还需要立法帮助和伦理支持。

4 女性生育力保存尚存的其他问题

4.1 冷冻方法

目前常用冷冻方法有慢速程序化冷冻和玻璃化冷冻两种,现存主要技术问题主要体现在卵巢组织冷冻和卵母细胞冷冻方面。

在卵巢组织冷冻中,慢速冷冻方法的使用已经比较成熟,其效果也相对稳定,但由于其所用时间较长,而卵巢内所含细胞类型又比较丰富,各种类型细胞冷冻所需冰点的不同,使得损伤的程度不容易控制。与慢速程序化冷冻相比,玻璃化冷冻可以改善卵巢卵泡和间质结构的保护作用,增加卵泡存活率,从而改善移植后组织的功能^[29],但其高浓度的冷冻保护剂对冷冻组织造成的损伤也是不可避免的,故在提高冷冻保护剂冷冻效果的同时降低其毒性这一问题仍需进一步探究。

在卵母细胞冷冻中,虽然玻璃化冷冻使卵母细胞冷冻技术日趋成熟,但由于卵母细胞对温度异常敏感,特别是在冷冻、解冻过程中易导致减数分裂过程中的纺锤体去极化、染色单体分离异常而产生非整倍体,因此这一技术尚需进一步完善^[2]。经卵子冷冻复苏受孕后出生的孩子,目前年龄均尚小,缺乏大样本数据以确定卵子冷冻技术是否会对子代健康产生远期影响^[30]。

4.2 解冻与移植

目前尚未完全解决的是卵巢组织的移植,且不说异位移植,就原位移植而言,都不能完全保证机体对移植物不产生“排异”反应。除此之外,由于血管再生缓慢和缺血,将会导致大量卵泡的死亡、丢失,所以,微血管的重建是该技术要克服的一大困难。移植后卵巢的寿命、移植多少卵巢组织最为理想、癌症患者经过放化疗后自体移植是否会发生肿瘤转移、冷冻方案的选择、冷冻期间是否存在组织间的污染等均是亟待解决的问题^[2]。就目前而言,卵巢组织冷冻-移植技术仍处于实验性阶段,但其所具有的优势使其在生育力保存中具有光明前景。

4.3 社会伦理、法律问题

作为人类主要遗传物质的载体,生育力的保存从产生之时就处于伦理漩涡之中,对于生育力的保存,不同的国家有不同的伦理政策。严格的如意大利禁止胚胎冷

冻,只允许进行卵子冷冻,其他大多数国家则有条件允许开展医学需要的生育力保存,也存在少数国家由于各种原因尚未形成对生育力保存的伦理要求和法规限制。

我国对于女性生育力保存的伦理和法规主要在辅助生殖领域。原卫生部下发的《关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范基本标准和伦理原则的通知》规范了生育力保存中的诸多伦理问题,精子和卵子实现了有条件捐赠,但对于人类胚胎伦理限制依旧严格。如 2014 年的南京胚胎案引发的法律、伦理问题仅有行业法规,并无相关法律规定,已超出《中华人民共和国民法典草案》范围;现实执行时缺乏法律依据,随着社会的进步和政策的放开,对于相关伦理问题的立法确是目前急需解决的问题。

5 结语

结合目前的生育状况、育龄女性对生育力保存诉求的增加等多种因素,对于疾病因素和非疾病因素的人群进行“平等”的生育力保存将会是未来发展的趋势。但在此实现之前,改变人们现有的生育观念、普及生育力保存的利弊以及克服生育力保存所面临的一系列技术、伦理、法律等问题仍至关重要。

目前,应该鼓励适龄生育夫妇响应国家生育政策,与此同时提倡国家能够在生育方面实施更多政策及措施,最大程度地解决女性生育力保存所面临的各种问题,在各方面同时进步的基础上,利用辅助生殖技术最大程度地造福更多的人。

【参考文献】

- [1] 刘海婷. 二胎政策带来的临床问题及其解决策略 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(2): 140-141.
- [2] 李微. 女性生育力保存技术的研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(5): 409-412.
- [3] 何方方. 女性生育力及其影响因素 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 1-2.
- [4] 李晓宇, 顾向应. 我国生育力现状及面临的挑战 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(1): 3-6.
- [5] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97.
- [6] Carter J, Chi D S, Brown C L, et al. Cancer-related infertility in survivorship [J]. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society, 2010, 20(1): 2-8.
- [7] Cronin K A, Lake A J, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National Cancer Statistics [J]. Cancer, 2018, 124(13): 2785-2800.
- [8] Johanna M, Laura M, Hirvonen E, et al. Use of fertility drugs in early - onset female cancer survivors-A Finnish register-based study on 8,929 survivors [J]. International Journal of Cancer, 2020, 146(3): 829-838.
- [9] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017, 67(1): 7-30.
- [10] 纪冬梅, 徐娟, 罗园, 等. 安徽省高校大学生生育力保存现状调查 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(5): 184-186, 205.

- recovery after surgery program on opioid use and patient-reported outcomes [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2018, 132 (2): 281-290.
- [14] Kiran RP, Turina M, Hammel J, et al. The clinical significance of an elevated postoperative glucose value in nondiabetic patients after colorectal surgery: evidence for the need for tight glucose control? [J]. *Annals of Surgery*, 2013, 258 (4): 599-604; discussion 604-605.
- [15] Turkay Ü, Yavuz A, Hortu İ, et al. The impact of chewing gum on postoperative bowel activity and postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 40(5): 705-709.
- [16] Bisch S, Nelson G, Altman A. Impact of nutrition on enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1088.
- [17] Visioni A, Shah R, Gabriel E, et al. Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery?: a systematic review and meta-analysis of major abdominal surgery [J]. *Annals of Surgery*, 2018, 267(1): 57-65.
- [18] Peters A, Siripong N, Wang L, et al. Enhanced recovery after surgery outcomes in minimally invasive nonhysterectomy gynecologic procedures [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, 223(2): 234. e 1-234. e 8.
- [19] Yilmaz G, Akça A, Aydın N. Enhanced recovery after surgery (ERAS) versus conventional postoperative care in patients undergoing abdominal hysterectomies [J]. *Ginekologia Polska*, 2018, 89(7): 351-356.
- [20] Wijk L, Franzen K, Ljungqvist O, et al. Implementing a structured enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol reduces length of stay after abdominal hysterectomy [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2014, 93 (8): 749-756.
- [21] Nelson G, Kiyang LN, Crumley ET, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) across a provincial healthcare system: the ERAS Alberta colorectal surgery experience [J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(5): 1092-1103.
- [22] Harrison RF, Li Y, Guzman A, et al. Impact of implementation of an enhanced recovery program in gynecologic surgery on healthcare costs [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, 222(1): 66. e 1-66. e 9.
- [23] Pache B, Joliat GR, Hübner M, et al. Cost-analysis of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program in gynecologic surgery [J]. *Gynecologic Oncology*, 2019, 154(2): 388-393.
- [24] Berian JR, Ban KA, Liu JB, et al. Adherence to enhanced recovery protocols in NSQIP and association with colectomy outcomes [J]. *Annals of Surgery*, 2019, 269(3): 486-493.

(收稿日期:2020-07-01 编辑:舒砚)

(上接第 51 页)

- [11] Steiner A Z, Pritchard D, Stanczyk F Z, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age [J]. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2017, 318(14): 1367-1376.
- [12] Ladanyi C, Mor A, Christianson M S, et al. Recent advances in the field of ovarian tissue cryopreservation and opportunities for research [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2017, 34(6): 709-722.
- [13] 郑峥, 姚吉龙. 女性生育力保存和保护热点问题 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(7): 775-779.
- [14] 乔杰, 龙晓宇, 高江曼, 等. 人类生育力保护的机遇与挑战 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(1): 8-12.
- [15] 谷瑞环, 孙贻娟, 孙晓溪. 卵巢组织冷冻技术在女性生育力保存中的应用 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(10): 812-816.
- [16] Gamzatova Z, Komlichenko E, Kostareva A, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue—effective method of fertility preservation in cancer patients [J]. *Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2014, 30(Suppl 1): 43-47.
- [17] 王生存, 李碧春. 冷冻卵巢移植研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(6): 498-503.
- [18] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion [J]. *Fertility and Sterility*, 2014, 101(5): 1237-1243.
- [19] 陈峪, 宋晓婕, 聂华, 等. 卵巢移植技术的研究进展 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 26-29.
- [20] Chen C. Pregnancies after Human Oocyte Cryopreservation [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1988, 541 (1 In Vitro Fert): 541-549.
- [21] Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, et al. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 1999, 14 (12): 3077-3079.
- [22] 卫生部. 人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范基本标准和伦理原则 [Z]. 卫科发, 2003.
- [23] Grynberg M, Poulain M, Le Parco S, et al. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2016, 31(3): 623-629.
- [24] Shiraswa H, Kumazawa Y, Sato W, et al. In vitro maturation and cryopreservation of oocytes retrieved from intra-operative aspiration during second enucleation for ovarian tumor: A case report [J]. *Gynecologic Oncology Reports*, 2017, 19(1): 1-4.
- [25] Mclaughlin M, Albertini D F, Wallace W B, et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2018, 24 (3): 135-142.
- [26] 郭映纯, 李婷婷, 朱婉珊, 等. 卵巢刺激和卵母细胞体外成熟在女性肿瘤患者生育力保存中的应用 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2019, 40(1): 70-75.
- [27] 潘宁宁, 郑晓英, 马彩虹, 等. 卵母细胞玻璃化冷冻的临床结局分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(6): 483-485.
- [28] Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo [J]. *Nature*, 1983, 305(5936): 707-709.
- [29] Sheshpari S, Shahnaizi M, Mobarak H, et al. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: a systematic review [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1): 1-15.
- [30] 王梦萍. 大龄单身女性寻求生育力保存的伦理问题探析 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2018, 37(3): 247-251.

(收稿日期:2020-03-09 编辑:李金桃)