

机器学习在体外受精-胚胎移植技术中的应用研究进展

李宁¹, 周昕玥¹, 何晓霞², 张学红^{2*}

作者单位: 730000 甘肃 兰州, 1. 兰州大学第一临床医学院; 2. 兰州大学第一医院生殖医学中心

作者简介: 李宁, 兰州大学第一临床医学院硕士研究生在读, 主要研究方向为生殖生物工程及生殖内分泌疾病

* 通信作者, E-mail: zhangxueh@lzu.edu.cn

【关键词】机器学习; 结局预测; 体外受精; 胚胎移植; 自动化

【中图分类号】R 711.6

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)05-014-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.05.02

体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 技术为不孕症患者带来了希望, 但目前其成功率约为 30%^[1], 且近年来并未增长, 这意味着许多不孕症夫妇需要耗费大量的时间、经济成本才可能获得活产结局。因此, 提高 IVF-ET 周期成功率是近期生殖医学领域的目标之一。随着机器学习 (machine learning, ML) 技术的不断发展, 有望通过改善配子及胚胎选择、辅助临床决策、预测生殖结局等来提高试管婴儿成功率。本文综述 ML 应用于 IVF-ET 领域的最新研究进展, 重点讨论其在临床决策及胚胎实验室的运用。

1 ML 简介

ML 是人工智能技术的一个子集, 是通过不断处理一系列任务、积累经验从而自动调整参数、提高效能的算法, 它可以从数据中学习处理方式, 而不需要明确的编程^[2]。ML 主要包括线性回归、逻辑回归、支持向量机、决策树、随机森林、人工神经网络 (artificial neural networks, ANN) 和贝叶斯学习等方面。近年来, 随着 ANN 飞速发展, ML 被广泛应用于诊断系统、疾病预后评估、图像识别等多个方面^[3]。ANN 仿照人类神经系统的连接方式建立了类似“神经元”结构的传输系统, 可以通过对输入数据进行学习来预测输出值, 或者对数据进行分类、识别等。ANN 模型包括前馈神经网络 (feedforward neural network, FNN)、循环神经网络 (recurrent neural network, RNN) 和卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 等。FNN 是最基本的神经网络模型, 信息只能从输入层流向输出层; RNN 在 FNN 的基础上增加了反馈机制, 可以处理序列数据; CNN 是一种常用于图像处理的神经网络模型, 通过卷积操作提取图像中的特征, 可用于图像分类、目标检测等

任务^[4]。其中, CNN 正在深入运用于胚胎实验室技术中^[5]。

2 ML 在卵巢刺激期间的应用

2.1 扳机日预测

一些研究尝试使用 ML 技术选择合适的预测因子和结局变量, 通过模型训练来预测扳机后获卵数等结局指标, 进而决定是否扳机。Hariton 等^[6]纳入 7 866 个行卵胞浆内单精子注射 (ICSI) 患者的自体周期, 设计了一种 ML 模型用以预测最佳扳机日, 变量因素包括年龄、体质指数、方案类型、卵泡大小、雌二醇 (estradiol, E₂) 水平、子宫内膜厚度等, 选择一个轻量级的决策树模型为主要算法, 以 2PN 和可用囊胚数为结局变量来训练模型。最终验证结果表明, 与临床医生决策相比, 使用这种 ML 算法来优化扳机时机可提高 2PN 获得率。Fantom 等^[7]使用多因素线性回归模型建立了一项可解释的 ML 模型, 可根据患者当日卵泡数量及 E₂ 水平分别预测当日及次日扳机所获得的 M II 卵母细胞个数, 从而决定当日是否扳机。最终验证集的测试结果表明使用该模型可提高获卵率。这些研究大多表明预测当日卵泡大小、数量、激素水平是扳机日预测模型最重要的预测变量^[6-8]。

2.2 启动方案/剂量决策

在控制性促排卵 (controlled ovarian stimulation, COS) 中, 如何选择起始剂量以获得最佳结果, 同时减少起始卵泡刺激素的使用量和总使用量是亟待解决的难题^[9]。Yan 等^[10]针对卵巢低反应 (poor ovarian response, POR) 人群构建了一项控制性促排卵预启动模型 (COS pre-launch model, CPLM)。结果表明该模型取得了所有算法中最高的曲线下面积 (area under curve, AUC), 并

且比常见临床特征[0.895 (CPLM)、0.824 (抗苗勒管激素)、0.799 (窦卵泡计数)]表现出了更好的性能。CPLM 可以为 IVF-ET 的 POR 患者提供有效的 COS 预测,对于指导不孕症的临床治疗具有很大的潜力。

2.3 超声下卵泡监测

Liu 等^[11]使用多个同心层(multiple concentric layers, MCL)技术构建了超声监测下卵泡图像全自动检测算法,该算法有助于定位和测量卵泡。随后,该团队构建了一个集成图像去噪算法、边缘检测算法和三维重建算法的系统^[12]。这些算法可从超声图像中评估卵泡中是否存在卵子,提高了超声下卵泡监测的准确性、稳定性以及效率。目前,研究人员正在探索运用多个指标构建 ML 模型。然而,由于超声监测数据的存储和收集较为困难,样本量不足,没有一项研究获得预期的结果。多项研究结果表明 ML 有望运用于辅助临床决策,提高促排卵效能。但大多数研究的验证集为内部验证,因而对于研究成果的外推稳定性有待进一步验证。

3 ML 在胚胎实验室中的应用

3.1 卵母细胞评估

ML 目前已广泛应用于卵母细胞形态分类、质量评估与发育潜力预测^[13-14]。2013 年, Manna 等^[15]对 269 个卵母细胞图像进行纹理分析,鉴定与分类卵母细胞形态特征,并跟踪相应的胚胎发育,从而建立了一个根据卵母细胞纹理特征预测结局的 ANN 模型,为配子质量评价与挑选提供了新思路。Targosz 等^[16]提出了一项基于卵母细胞语义分割的深度神经网络模型,运用训练算法对卵母细胞形态特征进行分类,这些特征包括清晰的细胞质、弥散的细胞质粒度、平滑的内质网簇、深色的细胞质、空泡、第一极体、多极体、碎片极体、卵黄周围间隙、透明带、积云细胞和生发泡(germinal vesicle, GV)。对比分析了 71 个不同类型的 CNN 模型性能优劣后,其中性能最优的模型最高训练准确率达到 85% 左右,验证准确率达到 79% 左右。但观察形态学上第一极体是否排出只能代表核成熟,细胞核和细胞质的同步化成熟才是保证卵母细胞处于最佳状态,是完成后续受精、胚胎发育的关键^[17],因而有研究开发了通过分析细胞质运动预测结局的模型。Cavalera 等^[18]开发了一种通过分析卵母细胞细胞质运动预测结局的模型。该研究分析了小鼠卵母细胞体外成熟过程中从 GV 期到中期 II 阶段内发生的细胞质运动,使用粒子图像测速方法对图像进行分析,计算每个卵母细胞在整个培养期间发生的细胞质运动速度。最后,通过 FNN 对单个卵母细胞的细胞质运动速度进行分析。该模型预测卵母细胞发育能力的概率的准确率为 91.03%。此外,ML 还可用于识别 ICSI 的精确位置^[19]。

3.2 精液评估

ML 可通过图像识别和分析技术对精子图像进行自动化处理和评估,通过识别精子的形态特征、活动性、浓度等指标,以评估精子质量,预测精子受精潜力,选择优

质精子用于辅助生殖技术,提高受孕成功率。Dimitriadis 等^[20]开发了一种基于智能手机的自动化系统,该系统可通过透明质酸结合试验(hyaluronan binding assay, HBA)评分对精液样本中精子成熟度和受精潜能进行量化评分,还可评估精子存活率、精子膜完整性、精子 DNA 碎片、DNA 损伤程度。使用未经处理的人类精液样本对其进行测试,结果显示该系统分析与人工分析具有良好的相关性,测试者可以在家中自行使用该系统获得基本的精液参数和精液质量报告,足不出户即可进行男性不育症筛查,有助于减轻生殖医学实验室技术人员繁重的工作量,也给普通用户提供了便利。此外,ML 也应用于胚胎实验中精子挑选。目前,精子选择主要是由胚胎学家依据相关标准手动完成的,一方面,对整个精子样本进行全面评估耗时耗力,尤其是在 ICSI 周期中,需要在庞大的精子样本中最终挑选出少量精子注射于卵母细胞中,由于时间限制,胚胎学家没有时间观察所有的精子;另一方面,精子评估很大程度取决于操作者的主观性。ML 可能为精子选择的效率问题和操作者主观性提供潜在的解决方案^[3],通过训练算法,评估精子形态、活力和 DNA 完整性这三个参数,可以为单精子 ICSI 的选择提供信息和标准化流程,从而提高 ICSI 成功率^[21]。目前,一些新技术如微流控设备、组学分析、微核研究、精子质膜标记、磁激活细胞分选、拉曼显微光谱等也逐渐运用于精子筛选中,但相关研究成果目前尚未显示出明显益处^[22]。

3.3 胚胎挑选

使用光学显微镜的静态胚胎形态学评估是目前临床评估胚胎质量最常用的方法^[23],但技术人员在评估时易存在主观因素影响,难以实现标准化管理,且无法通过静态形态学评估准确判断胚胎发育潜能及生殖结局^[24]。时差成像技术(time-lapse technology, TLT)通过实时连续记录胚胎从受精、卵裂、囊胚形成的各个时期的形态、动态和时间参数变化,较传统静态观察胚胎方法,可发现更多细节。ML 可使用常规生成的图像或 TLT 建立胚胎形态动力学参数模型^[25],评估胚胎质量,为胚胎筛选提供依据^[23]。2019 年, Dimitriadis 等^[26]创建了一种 CNN 模型,可以在受精后 18 h 区分 2PN 和非 2PN 受精卵,准确率 > 90%。该系统可辅助评估卵母细胞的受精情况。Zhao 等^[27]使用 CNN 对原核期胚胎进行分割,通过分析合子早期参数(细胞质、透明带和原核的形态动力学模式)预测胚胎发育,该模型有望被纳入临床实践。

ML 不仅可应用于原核期胚胎的评价,也可广泛应用于卵裂期胚胎和囊胚的评价,优化胚胎移植或冷冻策略。Carrasco 等^[28]利用 800 张卵裂期胚胎图像,采用决策树方法和特征统计分析确定卵裂期胚胎的着床潜力。ML 能够根据细胞纹理准确识别囊胚的内细胞团(准确率 91%)和营养外胚层(准确率 86.6%)^[29],还可定量描述囊胚扩张,并对其进行排序,从而改善胚胎分类、提高体外受精的成功率^[30]。还可使用 ML 预测胚胎倍性

状态^[31], Jiang 等^[32]通过将 CNN 与患者特征相结合, 创建集成模型将胚胎分类为整倍体/非整倍体, 使 ML 可以作为一种潜在的非侵入性方法来帮助进行核型筛选和胚胎选择。综上, ML 可以客观准确地评价不同时期胚胎分级并且筛选出高种植潜能胚胎。

ML 在胚胎实验室中的应用显示出广阔前景, 但在实际使用中质量控制是其最大局限性。

当使用光学成像时, 机构内部和机构之间可能使用不同成像设备, 产生不同质量的图像(即分辨率、对比度等), 给标准化评估带来了挑战。

4 助孕结局预测

使用临床数据预测 IVF-ET 结局在一定程度上可以指导患者治疗, 避免资源浪费。ML 通过定义数据属性并使用相关数据和计算算法来预测各种结果, 可将各自变量的预测值巧妙地结合成一个单一的预测指标, 以期利于不孕症夫妇决定是否接受 IVF-ET 治疗。Goyal 等^[33]提出一种用于预测 IVF/ICSI 助孕结局的深度学习模型, 该研究共纳入 141 160 个 IVF/ICSI 周期, 选取了患者基本资料、本周期及既往周期助孕信息和不孕因素等 30 种特征变量因素用于预测活产率。该模型使用逻辑回归、FNN、随机森林等 ML 模型进行训练, 其中随机森林模型 AUC 值达到 84.60%。然而, 该研究数据来源单一, 且并未纳入如饮酒、吸烟、高血压以及其他对妊娠有显著影响的因素, 因此仍存在巨大优化空间。Barreto 等^[34]建立的预测 IVF/ICSI 助孕结局模型提示年龄、胚胎分类是建模的重要变量, 但该研究所纳入样本较少且来自于单个生殖中心, 泛化能力不得而知。Liu 等^[35]运用 ML 算法建立了一项临床预测模型, 旨在通过患者一般特征、不孕类型以及助孕相关因素来预测冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)的早期妊娠结局。该研究应用 4 种模型来建立预测模型并识别预测因子, 各模型预测 FET 妊娠结局的准确度均无统计学差异。但该研究的预测精度有限, 还需进一步建立更有效的预测因子。Vaegter 等^[36]根据在 15 年期间预先记录的 100 个变量构建了一个在严格单胚胎移植后的活产预测模型, 并在内部验证中显示出良好的性能, 该研究首次发现女性身高可以作为 IVF/ICSI 后活产的预测因素。目前, IVF/ICSI 后妊娠/活产的相关预测因子还未明了, 有待进一步开发大规模、多中心的临床预测模型。

5 不足与担忧

ML 在 IVF-ET 中的应用是一个新兴的研究领域, 目前尚存在着许多问题未充分解决。首先, 疾病诊疗的实际情况十分复杂, 即使是预测精度非常高的 ML 模型, 也是通过已有的数据进行拟合训练, 因此 ML 决策能力是有限的。其次, 使用 ML 算法辅助临床决策可能会干扰临床医生的主观思维判断, 过度依赖 ML 易导致临床医生思维定式, 在诊疗过程中习惯性依赖 ML 决策将导致漏诊、误诊。再者, 传统 ML 中数据特征主要通过人工提

取, 这一过程较为复杂和耗时, 而在深度学习算法的 ML 中, 是由机器自行提取特征, 所以深度学习的可解释性很差, 即使采用的深度学习模型表现很好, 但是无法知晓该模型的原理, 存在模型过拟合的风险, 将模型进行不同地区的外部验证时可能得到较差的结果; 此外, 在使用 ML 进行临床决策时, 还存在泄露患者信息的伦理风险。

6 未来与展望

综上, 构建 ML 模型具有支持医疗决策的临床价值, 为辅助生殖实践提供了可靠方法。一方面, ML 在胚胎实验室的应用具有巨大潜力, 自动化评估和选择配子与胚胎、减少主观选择差异、降低人工评估成本、改进临床工作流程甚至可能缩短助孕治疗时间, 但 ML 的应用离不开标准化的管理和质量控制系统的建立, 尤其是 ML 在胚胎实验室技术中的应用高度依赖于光学成像设备, 因而, 建立标准化评估体系是 ML 在胚胎实验室应用的巨大挑战。另一方面, ML 在卵巢刺激期间的应用和预测助孕结局方面仍然有待进一步发展。根据目前发表的文献, 构建稳定、高效、可大规模泛化的 ML 模型仍存在困难。首先, 训练适当的 ML 模型, 需要尽可能收集庞大的样本数据, 这离不开记录准确详实的电子病历系统、耐心的数据清洗过程及多中心交流合作。其次, 准确识别预测因子并对其与助孕结局因素之间的关系进行数据挖掘分析, 是目前女性生殖领域亟待解决的问题。恰当的预测因子一定程度上决定了模型构建的质量, 大量文献报道了 ML 在预测助孕结局和胚胎实验室相关的应用, 但对于具体预测因子尚未建立统一共识, ML 在促排卵期间的应用尚处于探索阶段。再次, 选择合适的模型构建方法也至关重要, 许多研究中构建多个模型后选择其中表现最优者可提高预测准确率。总之, 将 ML 应用于卵巢刺激临床决策和预测助孕结局还需要进一步深入研究, 大规模收集详尽的电子病历、挖掘更有效的预测因子及创建不断自我更新和学习的 ML 模型则是其必经之路。综上, ML 在辅助生殖领域的应用存在着巨大的潜力, 但依然需要深入的研究和探索。

利益冲突 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] Chow DJX, Wijesinghe P, Dholakia K, et al. Does artificial intelligence have a role in the IVF clinic? [J]. *Reproduction and Fertility*, 2021, 2(3): C29-C34.
- [2] Zaninovic N, Elemento O, Rosenwaks Z. Artificial intelligence: its applications in reproductive medicine and the assisted reproductive technologies [J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 112(1): 28-30.
- [3] Cherouvim P, Velmahos C, Bormann CL. Artificial intelligence for sperm selection-a systematic review [J]. *Fertility and Sterility*, 2023, 120(1): 24-31.
- [4] Dimitriadis I, Zaninovic N, Badiola AC, et al. Artificial intelligence in the embryology laboratory: a review [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2022, 44(3): 435-448.
- [5] Glatstein I, Chavez-Badiola A, Curchoe CL. New frontiers in

- embryo selection [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(2): 223-234.
- [6] Hariton E, Chi EA, Chi G, et al. A machine learning algorithm can optimize the day of trigger to improve in vitro fertilization outcomes [J]. *Fertility and Sterility*, 2021, 116(5): 1227-1235.
- [7] Fanton M, Nutting V, Solano F, et al. An interpretable machine learning model for predicting the optimal day of trigger during ovarian stimulation [J]. *Fertility and Sterility*, 2022, 118(1): 101-108.
- [8] Letterie G, MacDonald A, Shi Z. An artificial intelligence platform to optimize workflow during ovarian stimulation and IVF: process improvement and outcome-based predictions [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2022, 44(2): 254-260.
- [9] Fanton M, Nutting V, Rothman A, et al. An interpretable machine learning model for individualized gonadotrophin starting dose selection during ovarian stimulation [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2022, 45(6): 1152-1159.
- [10] Yan S, Jin W, Ding J, et al. Machine-intelligence for developing a potent signature to predict ovarian response to tailor assisted reproduction technology [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(13): 17137-17154.
- [11] Liu J, Chen H. Automatic detection of follicle in ultrasound images of cattle ovarian using MCL method [C]. *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics*, 2016.
- [12] Chen Z, Wang Z, Du M, et al. Artificial intelligence in the assessment of female reproductive function using ultrasound: a review [J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(6): 1343-1353.
- [13] Kanakasabapathy M, Bormann C, Thirumalaraju P, et al. Improving the performance of deep convolutional neural networks (CNN) in embryology using synthetic machine-generated images [C]. *Human Reproduction*, 2020, 35: i209.
- [14] Sacha CR, Vagios S, Souter I, et al. Maturity of oocyte cohort impacts blastocyst development as classified by artificial intelligence (AI) [J]. *Fertility and Sterility*, 2021, 116(3): e161.
- [15] Manna C, Nanni L, Lumini A, et al. Artificial intelligence techniques for embryo and oocyte classification [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2013, 26(1): 42-49.
- [16] Targosz A, Przyszałka P, Wiaderkiewicz R, et al. Semantic segmentation of human oocyte images using deep neural networks [J]. *Biomed Eng Online*, 2021, 20(1): 40.
- [17] 黄颖, 于洋, 乔杰. 卵母细胞质量评估研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2014, 33(4): 301-305.
- [18] Cavaleira F, Zanon M, Merico V, et al. A neural network-based identification of developmentally competent or incompetent mouse fully-grown oocytes [J]. *J Vis Exp*, 2018, 133: 56668.
- [19] Dickinson I, Meyer A, Kelly N, et al. Advancement in the future automation of ICSI: use of deep convolutional neural networks (CNN) to identify precise location to inject sperm in mature human oocytes [C]. *Human Reproduction*, 2020, 35: i70-i71.
- [20] Dimitriadis I, L Bormann C, Kanakasabapathy MK, et al. Automated smartphone-based system for measuring sperm viability, DNA fragmentation, and hyaluronic binding assay score [J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0212562.
- [21] You JB, McCallum C, Wang Y, et al. Machine learning for sperm selection [J]. *Nature Reviews Urology*, 2021, 18(7): 387-403.
- [22] Pedrosa ML, Furtado MH, Ferreira MCF, et al. Sperm selection in IVF: the long and winding road from bench to bedside [J]. *JBRA Assisted Reproduction*, 2020, 24(3): 332-339.
- [23] 温美婷, 孙虹. 辅助生殖中胚胎质量评估方法的研究进展 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2023, 15(1): 47-51.
- [24] Chen M, Wei S, Hu J, et al. Does time-lapse imaging have favorable results for embryo incubation and selection compared with conventional methods in clinical in vitro fertilization? a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178720.
- [25] 霍文杰, 王晓聪, 彭飞, 等. 深度学习在体外受精胚胎优选中的应用 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2023, 42(2): 135-139.
- [26] Dimitriadis I, Bormann CL, Kanakasabapathy MK, et al. Deep convolutional neural networks (CNN) for assessment and selection of normally fertilized human embryos [J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 112(3): e272.
- [27] Zhao M, Xu M, Li H, et al. Application of convolutional neural network on early human embryo segmentation during in vitro fertilization [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(5): 2633-2644.
- [28] Carrasco B, Arroyo G, Gil Y, et al. Selecting embryos with the highest implantation potential using data mining and decision tree based on classical embryo morphology and morphokinetics [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2017, 34(8): 983-990.
- [29] Saeedi P, Yee D, Au J, et al. Automatic Identification of Human Blastocyst Components via Texture [J]. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, 2017, 64(12): 2968-2978.
- [30] Huang TTF, Kosasa T, Walker B, et al. Deep learning neural network analysis of human blastocyst expansion from time-lapse image files [J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2021, 42(6): 1075-1085.
- [31] Huang B, Tan W, Li Z, et al. An artificial intelligence model (euploid prediction algorithm) can predict embryo ploidy status based on time-lapse data [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2021, 19(1): 185.
- [32] Jiang VS, Kandula H, Thirumalaraju P, et al. The use of voting ensembles to improve the accuracy of deep neural networks as a non-invasive method to predict embryo ploidy status [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2023, 40(2): 301-308.
- [33] Goyal A, Kuchana M, Ayyagari KPR. Machine learning predicts live-birth occurrence before in-vitro fertilization treatment [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20925.
- [34] C N Barreto N, Castro GZ, Pereira RG, et al. Predicting in vitro fertilization success in the Brazilian public health system: a machine learning approach [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2022, 60(7): 1851-1861.
- [35] Liu R, Bai S, Jiang X, et al. Multifactor prediction of embryo transfer outcomes based on a machine learning algorithm [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 745039.
- [36] Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, et al. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers [J]. *Fertility and Sterility*, 2017, 107(3): 641-648. e2.