·短篇论著·

新鲜移植周期不同发育阶段胚胎移植的临床结局比较

Comparison of the clinical outcomes of embryo transfer at different developmental stages in fresh cycles

魏威,张宁,王喜良,于月新
(中国人民解放军北部战区总医院生殖医学科,沈阳 110003)

摘要 回顾性分析行新鲜移植周期患者的临床资料,共1 686个新鲜移植周期,分为卵裂胚组(1 292例)、桑葚胚组(310例)、囊胚组(84例),比较3组患者的胚胎培养情况以及妊娠结局的相关指标,分析桑葚胚新鲜移植的临床可行性。结果显示,桑葚胚具有与囊胚相似且优于卵裂胚的妊娠结局,可在保证成功率的同时降低无囊胚移植风险,为临床提供更灵活的方案。

关键词 新鲜移植; 桑葚胚; 卵裂胚; 囊胚; 妊娠结局
中图分类号 R711.6 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)12-1142-04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20251212.1054.014
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.12.015

胚胎质量是影响辅助生殖技术临床结局的核心要素,胚胎的选择至关重要[1]。传统体外受精-胚胎移植多采用卵裂期胚胎(第2~3天)移植,其操作便捷、培养周期短,但非整倍体率较高(约60%)[2]。随着培养体系的优化,囊胚期胚胎(第5~6天)通过体外筛选非整倍体率降低(约30%)[3-4]。但长时间体外培养可能增加胚胎发育停滞的风险,且对胚胎数量少或既往囊胚培养失败的患者适用性较低[5]。桑葚胚(第4天)作为卵裂胚与囊胚的中间阶段,既经历了基因组激活,又避免了长时间体外暴露带来的损伤[6]。目前,关于桑葚胚新鲜移植的研究较少。本研究通过回顾性分析和比较新鲜移植周期的桑葚胚与卵裂胚、囊胚的临床结局,为桑葚胚新鲜移植提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月至2023年10月于我院生殖医学科行新鲜移植周期患者的资料。纳入标准:(1)女方年龄≤45岁;(2)夫妻双方染色体正常。排除标准:(1)卵巢手术既往史;(2)生殖器畸形;(3)子宫内膜异位症或子宫腺肌病;(4)子宫黏膜下肌瘤或宫腔粘连;(5)单侧或双侧输卵管积水;(6)胚胎植入前进行了遗传学基因检测。本研究中患者的子宫内膜准备均采用激素替代周期。共纳入1 686个新鲜移植周期,其中卵裂胚(卵裂胚组)1 292个周期、桑葚胚(桑葚胚组)310个周期、囊胚(囊胚组)84个周期。本研究已获得我院生殖医学伦理委员会审查批准,患者均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集:收集患者临床信息,包括女方年龄、周期数、体重指数(body mass index,BMI)、不孕时间、基础雌二醇(estradiol,E_2)、基础黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)、基础抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)、促性腺激素(gonadotropin,Gn)总用量、Gn总天数等。

1.2.2 基础内分泌测定:患者均在月经周期第2~3天空腹采集外周血,采用化学发光免疫分析法,检测患者基础E_2、LH、FSH和AMH水平。

1.2.3 胚胎培养:采用SAGE序贯培养基(美国Cooper-Surgical公司)培养。经阴道超声引导下穿刺取卵,获卵后进行常规体外受精或卵胞质内单精子注射受精。第1天观察双原核,判断是否受精。受精后择机行新鲜移植,移植后同步启动黄体支持。

1.2.4 胚胎分级情况:

1.2.4.1 卵裂期胚胎分级[7] Ⅰ级,胚胎细胞7~9个,细

基金项目:辽宁省科学技术计划(2024JH2/102600271)
作者简介:魏威(1986-),男,主管技师,本科.
通信作者:于月新,E-mail:yuyuexinpingan@163.com
收稿日期:2025-06-26
网络出版时间:2025-12-15 12:06:48

胞大小均一且对称，胞质无异常，碎片<5%；Ⅱ级，胚胎细胞6~10个，细胞大小相对均一，碎片5%~<20%；Ⅲ~Ⅳ级，细胞大小不均一，胞质存在大量空泡，碎片≥20%。

1.2.4.2　桑葚期胚胎分级[8]　Ⅰ~Ⅱ级，卵裂球融合率<50%，碎片率≥25%；Ⅲ级，卵裂球融合率50%~<75%，碎片率10%~<25%；Ⅳ级，卵裂球融合率≥75%，碎片率<10%。

1.2.4.3　囊胚期胚胎分期　按照Gardner评分标准[9]。1期，囊腔不足胚胎体积的50%；2期，囊腔超过50%；3期，胚胎完全扩张，囊腔占满整个胚胎；4期，囊腔扩张，胚胎总体积变大，透明带变薄；5期，囊胚部分从透明带里孵出；6期，囊胚完全孵出。

1.2.5　观察指标与评价标准：胚胎新鲜移植后第14天检测血β–人绒毛膜促性腺激素（β-human chorionic gonadotropin，β-hCG）水平。移植4~5周后，经阴道超声检查可见宫腔内存在妊娠囊和胎心搏动即可诊断为临床妊娠。妊娠后继续给予黄体支持至妊娠10~12周，并随访直至活产。

1.3　统计学分析

使用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD法。计数资料以率（%）表示，多组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法，进一步两两比较采用Bonferroni校正。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料的比较

3组比较，女方年龄、周期数、BMI、不孕时间、基础E_2、基础LH、基础FSH、基础AMH、Gn总用量、Gn总天数、子宫内膜厚度均无统计学差异（$P > 0.05$），移植胚胎数有统计学差异（$P < 0.05$）。卵裂胚组移植胚胎数明显高于桑葚胚组和囊胚组（$P < 0.05$）。见表1。

2.2　胚胎培养情况的比较

表1　3组一般资料的比较

项目	卵裂胚组（n = 1 292）	桑葚胚组（n = 310）	囊胚组（n = 84）	F	P
女方年龄（岁）	33.22 ± 4.21	33.36 ± 4.05	33.30 ± 3.88	0.140	0.869
周期数	1.68 ± 1.37	1.57 ± 1.27	1.48 ± 0.87	1.539	0.215
BMI（kg/m^2）	23.96 ± 4.02	24.08 ± 3.92	23.85 ± 4.14	0.159	0.853
不孕时间（年）	4.22 ± 3.14	3.96 ± 2.80	4.48 ± 3.23	1.249	0.287
基础E_2（ng/mL）	42.87 ± 27.80	42.08 ± 21.42	36.31 ± 19.02	2.353	0.095
基础LH（ng/mL）	5.20 ± 3.99	5.13 ± 3.84	4.84 ± 3.83	0.356	0.701
基础FSH（ng/mL）	6.71 ± 2.92	6.67 ± 2.87	6.50 ± 2.85	0.217	0.805
基础AMH（ng/mL）	2.45 ± 2.11	2.59 ± 2.13	2.57 ± 2.17	0.536	0.585
Gn总用量（IU/L）	2 622.84 ± 920.08	2 686.52 ± 812.86	2 500.06 ± 764.36	1.492	0.225
Gn总天数（d）	10.28 ± 2.49	10.12 ± 3.58	10.34 ± 2.07	0.449	0.638
子宫内膜厚度（cm）	1.12 ± 0.24	1.13 ± 0.24	1.09 ± 0.21	0.531	0.589
移植胚胎数	1.85 ± 0.45	1.38 ± 0.51	1.44 ± 0.57[1)]	148.985	<0.001

1）与卵裂胚组比较，$P < 0.05$.

3组比较，常规体外受精和卵胞质内单精子注射受精的正常受精率、正常卵裂率、可利用囊胚率均无统计学差异（$P > 0.05$），获卵率、囊胚形成率、优质囊胚形成率有统计学差异（$P < 0.05$）。卵裂胚组优质囊胚形成率明显低于桑葚胚组（$P < 0.016\,7$），囊胚形成率明显低于桑葚胚组和囊胚组（$P < 0.016\,7$）。见表2。

2.3　妊娠结局的比较

3组比较，临床妊娠率、自然流产率、活产率、早产发生率、足月分娩率、先天畸形率、低体重儿比例均无统计学差异（$P > 0.05$），多胎妊娠率有统计学差异（$P < 0.05$）。卵裂胚组多胎妊娠率明显高于桑葚胚组和囊胚组（$P < 0.016\,7$）。见表3。

表2　3组胚胎培养情况的比较 (%)

项目	卵裂胚组 (n = 1 292)	桑葚胚组 (n = 310)	囊胚组 (n = 84)	χ^2	P
获卵率	81.4 (1 0757/13 212)	83.0 (2 800/3 372)	83.6 (717/858)	6.549	0.038
卵胞质内单精子显微注射正常受精率	78.6 (2 869/3 652)	80.0 (902/1 127)	77.2 (122/158)	1.388	0.500
常规体外受精正常受精率	56.5 (2 966/5 246)	55.2 (537/972)	53.6 (239/446)	1.833	0.400
正常卵裂率	97.1 (6 139/6 324)	96.7 (1 657/1 714)	96.4 (397/412)	1.260	0.533
囊胚形成率	26.8 (1 674/6 238)	38.2 (652/1 708) [1)]	42.4 (177/417) [1)]	114.974	<0.001
优质囊胚形成率	14.2 (874/6 147)	21.7 (363/1 669) [1)]	17.5 (73/416)	56.513	<0.001
可利用囊胚率	77.4 (1 295/1 673)	78.5 (512/652)	80.2 (142/177)	0.943	0.624

1) 与卵裂胚组比较，P < 0.016 7 (Bonferroni校正).

表3　3组间妊娠结局的比较 (%)

项目	卵裂胚组 (n = 1 292)	桑葚胚组 (n = 310)	囊胚组 (n = 84)	χ^2	P
临床妊娠率	50.3 (650/1 292)	51.6 (160/310)	40.5 (34/84)	3.417	0.181
自然流产率	5.8 (38/650)	5.6 (9/160)	2.9 (1/34)	0.510	0.775
活产率	33.7 (435/1 292)	27.7 (86/310)	32.1 (27/84)	4.008	0.135
早产发生率	20.7 (90/435)	10.5 (9/86)	18.5 (5/27)	4.886	0.087
足月分娩率	79.3 (345/435)	89.5 (77/86)	77.8 (21/27)	5.018	0.081
先天畸形率	0.7 (3/453)	0 (0/86)	0 (0/27)	0.752	0.686
低体重儿比例	4.2 (19/453)	1.2 (1/86)	3.7 (1/27)	1.859	0.395
多胎妊娠率	25.2 (164/650)	13.1 (21/160) [1)]	2.9 (1/34) [1)]	18.471	<0.001

1) 与卵裂胚组比较，P < 0.016 7 (Bonferroni校正).

3　讨论

胚胎发育是一个动态筛选过程，选择具有最高移植潜力的胚胎是优化体外受精–胚胎移植妊娠结局的关键。卵裂期胚胎尚未经历基因组激活，非整倍体率高达60%[2]。而囊胚期胚胎经基因组激活，非整倍体率降至30%左右，但长时间体外培养可能增加胚胎氧化应激损伤与发育停滞风险[5]。桑葚胚作为两者的中间阶段，兼具“初步筛选”和“短期培养”优势。本研究发现，桑葚胚组囊胚形成率(38.2%)、优质囊胚形成率(21.7%)明显高于卵裂胚组(分别为26.8%和14.2%)，证实了桑葚胚基因组激活后，非整倍体胚胎多因发育障碍被淘汰，桑葚胚具有更高的后续发育潜能。另外，与囊胚相比，桑葚胚仅经历4 d体外培养，较囊胚缩短1~2 d的暴露时间，可减少培养环境(如pH值波动、温度变化)对胚胎的影响[10]。

培养条件的稳定，特别是pH值、温度等环境因素，对胚胎发育至关重要。虽然目前培养体系不断优化升级，但仍与人体环境不同。长时间的体外培养下，发育停止和胚胎质量下降的风险仍不可忽视。对于获卵数较少的患者，桑葚胚移植可避免全部胚胎进囊胚培养导致无胚胎可用的风险。本研究中，桑葚胚组在新鲜移植后，111例(38.28%)患者后续无可利用囊胚，其中100例(33.33%)无囊胚形成。这与MONTAG等[11]的研究结论一致，即桑葚胚移植可提高胚胎利用率，尤其适用于胚胎数量少的患者。

临床妊娠率和活产率是评估胚胎移植价值的核心指标。本研究中，3组临床妊娠率和活产率无统计学差异，提示桑葚胚移植可获得与卵裂胚、囊胚相当的妊娠结局。但桑葚胚组临床妊娠率(51.6%)略高于卵裂胚组(50.3%)和囊胚组(40.5%)。这可能与桑葚胚移植时间与子宫内膜容受性窗口更同步有关，人类子宫内膜容受期通常在排卵后第6~8天，而卵裂胚移植略早、囊胚移植略晚，桑葚胚移植可更好匹配内膜“种植窗”[12]；还可能与桑葚胚细胞数量适中有关，既避免了卵裂胚细胞较少、着床能力不足，又减少了囊胚细胞较多、体积过大导致的着床阻力[6]。

本研究发现，桑葚胚组多胎妊娠率(13.1%)明

显低于卵裂胚组(25.2%),虽高于囊胚组(2.9%),但无统计学差异。这可能与桑葚胚组、囊胚组较卵裂胚组移植胚胎数减少有关。多胎妊娠是辅助生殖的重要并发症,可导致产妇高血压,增加胎儿宫内发育迟缓发生率,早产风险增加3~5倍,新生儿低体重发生率增加2~3倍[13]。桑葚胚组多胎妊娠率较低,可显著降低母婴并发症风险。

在妊娠结局方面,桑葚胚呈现出优势。桑葚胚组早产发生率(10.5%)低于卵裂胚组(20.7%)和囊胚组(18.5%),足月分娩率(89.5%)高于卵裂胚组(79.3%)和囊胚组(77.8%),这可能与桑葚胚缩短体外培养时间、减少胚胎应激损伤有关。研究[10]发现,体外培养时间每增加1 d,胚胎应激相关基因表达量增加15%~20%,而应激损伤可能导致胎儿宫内发育迟缓和早产。桑葚胚组低体重儿比例(1.2%)低于卵裂胚组(4.2%)和囊胚组(3.7%)。以上指标虽无统计学差异,但提示桑葚胚移植可能更有利于新生儿健康,这要需更大样本量的研究进一步验证。

近年来,关于桑葚胚移植的研究逐渐增多。有研究[14]对比了桑葚胚与囊胚移植的结局,发现二者临床妊娠率无显著差异(分别为52.1%和50.3%),与本研究结论一致;该研究还发现,桑葚胚冷冻复苏后的存活率(92.3%)高于囊胚(87.5%),提示桑葚胚在冷冻保存中也具有优势,这为桑葚胚在冷冻周期中的应用提供了方向。还有研究[15]发现,因桑葚胚移植患者Gn用量略低,桑葚胚移植可降低卵巢过度刺激综合征风险,这也为桑葚胚在高反应人群中的应用提供了依据。

本研究通过对比新鲜移植周期中桑葚胚、卵裂胚与囊胚的临床结局,验证了桑葚胚移植的临床价值。对于获卵数较少的患者,能够避免全部胚胎进囊胚培养导致无胚胎可移植的风险,提高周期利用率。对于既往卵裂胚移植失败的患者,桑葚胚经初步筛选,发育潜能更优,可改善着床成功率。且桑葚胚培养对设备要求略低于囊胚,更适用于实验室条件有限的生殖中心。综上所述,桑葚胚不仅具有与囊胚相似的妊娠结局,且在胚胎培养效率和母婴安全方面优于卵裂胚,为辅助生殖胚胎选择提供了新的移植策略。

参考文献:

[1] GARDNER DK, LANE M, STEVENS J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer [J]. Fertil Steril, 2000, 73 (6): 1155-1158. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00518-5.

[2] TAO J, TAMIS R, FINK K. Pregnancies achieved after transferring frozen morula/compact stage embryos [J]. Fertil Steril, 2001, 75 (3): 629-631. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01751-9.

[3] DE CROO I, DE SUTTER P, TILLEMAN K. A stepwise approach to move from a cleavage-stage to a blastocyst-stage transfer policy for all patients in the IVF clinic [J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020 (3): hoaa034. DOI: 10.1093/hropen/hoaa034.

[4] WANG L, WANG X, LIU Y, et al. IVF embryo choices and pregnancy outcomes [J]. Prenat Diagn, 2021, 41 (13): 1709-1717. DOI: 10.1002/pd.6042.

[5] MAHESHWARI A, HAMILTON M, BHATTACHARYA S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? [J]. Reprod Biomed Online, 2016, 32 (2): 142-146. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.09.016.

[6] SIMOPOULOU M, SFAKIANOUDIS K, TSIOULOU P, et al. Should the flexibility enabled by performing a day-4 embryo transfer remain as a valid option in the IVF laboratory? A systematic review and network meta-analysis [J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36 (6): 1049-1061. DOI: 10.1007/s10815-019-01475-0.

[7] BALABAN B, URMAN B, ISIKLAR A, et al. The effect of pronuclear morphology on embryo quality parameters and blastocyst transfer outcome [J]. Hum Reprod, 2001, 16 (11): 2357-2361. DOI: 10.1093/humrep/16.11.2357.

[8] STRELCHENKO N, VERLINSKY O, KUKHARENKO V, et al. Morula-derived human embryonic stem cells [J]. Reprod Biomed Online, 2004, 9 (6): 623-629. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61772-5.

[9] GARDNER DK, LANE M. Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? [J]. Hum Reprod Update, 1997, 3 (4): 367-382. DOI: 10.1093/humupd/3.4.367.

[10] MORBECK DE. Air quality in the assisted reproduction laboratory: a mini-review [J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32 (7): 1019-1024. DOI: 10.1007/s10815-015-0535-x.

[11] MONTAG M, VAN DER VEN K, DORN C, et al. Extended embryo culture reduces the implantation rate on day 4 and day 5 when only a maximum of three embryos are cultured beyond the pronuclear stage [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 124 (1): 65-69. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.08.022.

[12] LESNY P, KILLICK SR, TETLOW RL, et al. Uterine junctional zone contractions during assisted reproduction cycles [J]. Hum Reprod Update, 1998, 4 (4): 440-445. DOI: 10.1093/humupd/4.4.440.

[13] SULLIVAN EA, WANG YA, HAYWARD I, et al. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study [J]. Hum Reprod, 2012, 27 (12): 3609-3615. DOI: 10.1093/humrep/des315.

[14] 王雨萌, 李萌, 张馨月, 等. 桑葚胚与囊胚新鲜移植妊娠结局及冷冻复苏效果比较[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52 (8): 721-725. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.08.011.

[15] 刘畅, 赵洋, 于洋, 等. 桑葚胚移植对卵巢高反应患者妊娠结局及卵巢过度刺激综合征发生率的影响[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51 (5): 443-446. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.05.012.

(编辑　陈　姜)