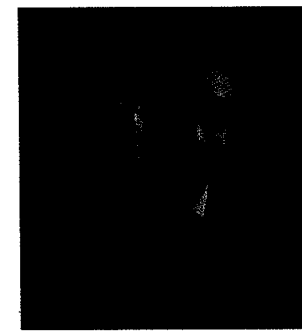
专家述评 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001334



# 辅助生殖技术发展对围产医学及子代健康的挑战

漆洪波，童 超
（重庆医科大学附属第一医院妇产科、重庆医科大学“中国-加拿大-新西兰”联合母胎医学实验室，重庆 400016）

【摘 要】辅助生殖技术（assisted reproductive technology，ART）为人类繁衍带来了新的希望和方法。同时，ART 的推广也为围产医学带了更多的挑战，如多胎妊娠率高、妊娠合并症发生率高、促排卵药物过度使用等相关问题。改善胚胎着床率和妊娠维持对于提高 ART 成功率至关重要。ART 可能导致子宫内膜容受性受损，而子宫内膜容受性对胎盘滋养细胞的侵袭能力具有重要影响。因此，ART 被认为是子痫前期等胎盘源性疾病的潜在风险因素，从而带来了更加复杂的胚胎早期暴露因素，可能对子代发育编程产生不良影响。进一步探明 ART 对子宫内膜容受性以及滋养细胞生理功能的影响，利用代谢组学等新技术对孕妇的代谢图谱进行分析，开发免疫调节治疗等手段改善胚胎着床，将有希望降低 ART 导致的不良妊娠结局及子代健康风险。

【关键词】辅助生殖技术；着床；子宫内膜容受性；围产医学；子代
【中图分类号】R715 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-06-19

# Challenge of development of assisted reproduction technology on perinatal medicine and health of offspring

*Qi Hongbo, Tong Chao*
(*Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, China-Canada-New Zealand Joint Laboratory of Maternal and Fetal Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Assisted reproduction technology(ART) delivers new approach and hope for human reproduction. Meanwhile, the utilization of ART brings more challenges to perinatal medicine, such as high incidence of multiplets pregnancy, pregnancy complications, and over use of ovulation induction drugs. Improving implantation rate and pregnancy maintenance is critical to enhancing success rate of ART. Endometrial receptivity might be influenced by ART, and ultimately result in trophoblast associated placenta-origin diseases, which create adverse intrauterine environment for infants and thus compromised fetal programming. Hence, further investigating the impact of ART on endometrial receptivity and trophoblast physiological function, the use of metabolomics to analyze maternal metabolome profile, and the development of immune-regulatory treatments for improving implantation could be promising for reducing the risks of adverse pregnancy outcomes and offspring health issues induced by ART.

【Key words】assisted reproduction technology(ART); implantation; endometrial receptivity; perinatal medicine; offspring

作者介绍：漆洪波，教授、博士生导师，Email：qihongbo728@163.com，研究方向：母胎医学。重庆医科大学附属第一医院妇产科主任，重庆市高危妊娠诊治中心、重庆市产前诊断中心和重庆市胎儿医学中心主任，“中国-加拿大-新西兰”联合母胎医学实验室主任，国家卫计委国家产科质量控制中心专家委员会副主任委员，国家卫计委住院医师规范化培训考核妇产科专家委员会委员，中华医学会围产医学分会第八届委员会常务委员，重庆市教委创新团队带头人，高等学校母胎医学创新引智基地负责人。获国家自然科学基金项目重点、面上等科研项目 20 多项。《中华产科急救杂志》副总编辑，《中华妇产科杂志》、《中华围产医学杂志》等 12 部杂志编委；全国统编《妇产科学》专升本教材第 3 版主编，国家卫计委住院医师规范化培训教材《妇产科学》副主编。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81471472、81520108013、81671488）；重庆市教委科学技术研究资助项目（编号：KJ1500223）；重庆医科大学优秀青年基金资助项目（编号：CYYQ201507）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170622.1641.052.html（2017-06-22）

自 1978 年世界首例试管婴儿 Louise Brown 诞生以来，辅助生殖技术（assisted reproduction technology，ART）为人类繁衍带来了新的希望和方法。此后，体外受精（in vitro fertilization，IVF）技术不断成功用于多种不孕症的治疗。据估计，全球新出生人口中 2%~3%采用了辅助生殖技术，目前世界上已有超过 400 万的婴儿通过该技术出生。IVF 技术发明人 Robert Edwards 博士也因此获得了 2010 年度诺贝尔生理学或医学奖，ART 对于人类的重要意义不言而喻。

在中国，ART 技术在近 30 年来与世界同步飞速发展。中国内地首例试管婴儿于 1988 年 3 月在北京大学（原北京医科大学）第三医院诞生。随后首例赠胚试管婴儿于 1988 年 6 月在中南大学湘雅医学院（原湖南医科大学）诞生。1995 年 2 月，中国首例冻融胚胎试管婴儿诞生。目前，中国内地已经有 200 余个生殖医学中心能够开展常规体外受精-胚胎移植（in vitro fertilization-embryo transplantation，IVF-ET）技术，每年进行的试管婴儿周期约 10 万个，平均临床妊娠率为 30%~40%。中国 ART 衍生技术的应用范围和技术水平已达到或接近国际先进水平。但是，在取得这些成绩的同时，也存在着多胎妊娠率高、妊娠合并症发生率高、促排卵药物过度使用等相关问题。

胚胎是否能够顺利着床，无论是对于辅助生殖还是自然受孕的妊娠率都具有决定性的影响。胚胎着床是一个复杂的涉及众多生物机制的程序化过程，其中胚胎质量与子宫内膜容受性是 2 个最重要的因素。目前，可以通过植入前遗传学诊断（preimplantation genetic diagnosis，PGD）对早期胚胎的一个细胞行遗传学分析筛查，从而避免将具有遗传病风险的胚胎移植入宫腔，可有效防止遗传病患儿的出生。子宫内膜容受性指子宫内膜接受胚胎植入的能力，受到的调控因素十分复杂。包括卵巢性激素[1]，子宫内膜局部因子[2]，胚胎因素、膳食摄入[3]等。一些研究认为子宫内膜厚度是预测妊娠结局的重要因子，适当厚度的子宫内膜是胚胎种植的必备条件，而子宫内膜过薄可导致胚胎种植率明显降低在临床已成共识。但其机制尚不完全清楚，致使目前仍缺乏有效的治疗手段[4]。越来越多的证据表明，母胎界面的免疫耐受及调控被认为对于胚胎着床和妊娠维持至关重要[5-6]，而 microRNA 在调节母胎界面免疫耐受中具有重要作用[7]。因此，免疫调节治疗将非常有希望成为改善胚胎着床的临床干预手段并应用于 ART[4,8]。

子宫内膜容受性还可被多种疾病影响，如黄体功能不全、子宫内膜效应不足、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、子宫内膜损伤等[1]。临床上可经由子宫内膜容受性阵列检测（endometrial tolerance array detection，ERA）对 200 余个与子宫内膜容受性状态相关的基因进行表达图谱检测，从而判定采样的子宫内膜是否处于着床窗口期，配合使用高纯化 HMG 针剂刺激排卵，取得质量高的卵子，再加上 PGD 检测，以达到较高的怀孕率。但是，目前的研究对子宫内膜与胚胎种植的关系仍然不清楚，需要更加深入的基础研究来揭示其分子机制，并最终应用于改善辅助生育技术的妊娠结局。

同时，有研究指出，子宫内膜容受性对胎盘滋养细胞的侵袭能力具有重要的影响[9]。众所周知，滋养细胞侵袭能力不足导致的胎盘螺旋动脉重铸不足，及继发的胎盘缺血与母体系统性炎症反应和血管功能障碍被认为是子痫前期等胎盘源性疾病的主要病因[10]。而流行病学调查结果显示，ART 增加了孕妇发生子痫前期的风险[11]。然而，ART 诱导的子宫内膜容受性异常是否与子痫前期发生存在相关性尚未见报道。有证据表明，血管紧张素Ⅱ受体 1 及自身抗体（angiotensinⅡ receptor 1-autoantibody，AT1-AA）在子痫前期的高血压表型中具有决定性影响[12-13]，然而 ART 对血管紧张素-肾素系统的影响尚不明确。尽管近年来，在子痫前期的干预及预防方面，各国科学家作出了大力尝试[14]，但相关研究成果的临床转化仍需继续探索。已有国外的科研团队利用蛋白组学及代谢组学技术对出生队列的生物样本进行检测[15-16]，以期实现对子痫前期的早筛，降低母儿风险，但更为灵敏和准确的早筛分子标记物仍然亟待探索。

David Barker 教授提出的成人疾病的胎儿起源学说（fetal origins of adult disease，FOAD）经 Peter Gluckman 爵士进一步发展丰富为成人疾病的发育起源学说（Developmental Origins of Health and Disease，DOHaD）[17]，指出不良宫内环境可对子代远期健康和疾病进行编程。而 ART 技术实施过程中的药物干预和宫外培养环境被认为可能影响子代的远期健康。尽管已有一些研究证据显示，ART 儿童在短期内与自然受孕生产的儿童在社会行为、情感、认知及运动功能上并无明显差异[18]，然而，也有其他报告指出 ART 可能对子代的血管系统具有负面影响，以及增加子代罹患自闭症和 2 型糖尿病的风险[19-20]。考虑到 ART 孕妇通常会使用较高剂量的促排卵药物，以及体外受精操作和胚胎早期的体外培养过程，我们有理由相信，ART 子代与自然受孕子代的生命早期环境存在较大差异，可能对子代发育编程造成不利影响，但是 ART 对子代健康的确切影响仍缺乏有力的研究证据，亟需建立大型的出生队列并开展长期细致的随访研究加以明确。

随着辅助生殖技术的深入开展，不孕不育病因学机制逐渐清晰，借助日新月异的分子生物学技术，生殖工程技术迅速发展，试管婴儿技术日趋成熟，同时也衍生出许多新技术。例如，利用蛋白组学及代谢组学技术对孕妇的代谢图谱进行分析，可预测 ART 的妊娠结局[21-22]，有助于避免不良妊娠结局。同时，ART 也带来了更加复杂的胚胎早期暴露因素，从而可能导致不同类型的妊娠期并发症，以及对子代发育编程产生不良影响，为产科和儿科医生带来了更加复杂的命题。因

此，需要生殖医学、围产医学、儿科学等各领域的科研人员一道，戮力齐心，开展多学科交叉研究，从而尽早揭示人类繁衍的奥秘。

## 参 考 文 献


[1] Flores JM, Sanchez MA, Nieto A, et al. Detection of estrogen alpha and progesterone receptors and cell proliferation in the uterus during early pregnancy in the goat[J]. Theriogenology, 2001, 56(2): 341-355.

[2] Tabibzadeh S. Molecular control of the implantation window[J]. Hum Reprod Update, 1998, 4(5): 465-471.

[3] Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(4): 801-809.

[4] Heitmann RJ, Weitzel RP, Feng Y, et al. Maternal T regulatory cell depletion impairs embryo implantation which can be corrected with adoptive T regulatory cell transfer[J]. Reprod Sci, 2017, 24(7): 1014-1024.

[5] Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility[J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 7138-7147.

[6] Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Redirecting reproductive immunology research toward pregnancy as a period of temporary immune tolerance[J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(4): 425-430.

[7] Robertson SA, Zhang B, Chan HY, et al. MicroRNA regulation of immune events at conception[J]. Mol Reprod Dev, 2017[Epub ahead of print].

[8] Hviid MM, Macklon N. Immune modulation treatments-where is the evidence?[J]. Fertil Steril, 2017, 107(6): 1284-1293.

[9] Godbole G, Suman P, Malik A, et al. Decrease in Expression of HOXA10 in the Decidua after Embryo Implantation Promotes Trophoblast Invasion[J]. Endocrinology, 2017[Epub ahead of print].

[10] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia[J]. Science, 2005, 308(5728): 1592-1594.

[11] Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(2): 173-183.

[12] AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, et al. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness[J]. Nat Med, 2001, 7(9): 1003-1009.

[13] Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice[J]. Nat Med, 2008, 14(8): 855-862.

[14] Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia[J]. J Clin Invest, 2013, 123(7): 2862-2872.

[15] Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, et al. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolomic biomarkers[J]. Hypertension, 2010, 56(4): 741-749.

[16] North RA, McCowan LM, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort[J]. BMJ, 2011, 342: d1875.

[17] Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease[J]. Science, 2004, 305(5691): 1733-1736.

[18] Turkgeldi E, Yagmur H, Seyhan A, et al. Short and long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 207: 129-136.

[19] Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART)[J]. J Dev Orig Health Dis, 2017[Epub ahead of print].

[20] Liu L, Gao J, He X, et al. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46207.

[21] Siristatidis CS, Sertedaki E, Vaidakis D. Metabolomics for improving pregnancy outcomes in women undergoing assisted reproductive technologies[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5: CD011872.

[22] Kosteria I, Anagnostopoulos AK, Kanaka-Gantenbein C, et al. The use of proteomics in assisted reproduction[J]. In Vivo, 2017, 31(3): 267-283.


（责任编辑：张辉洁）