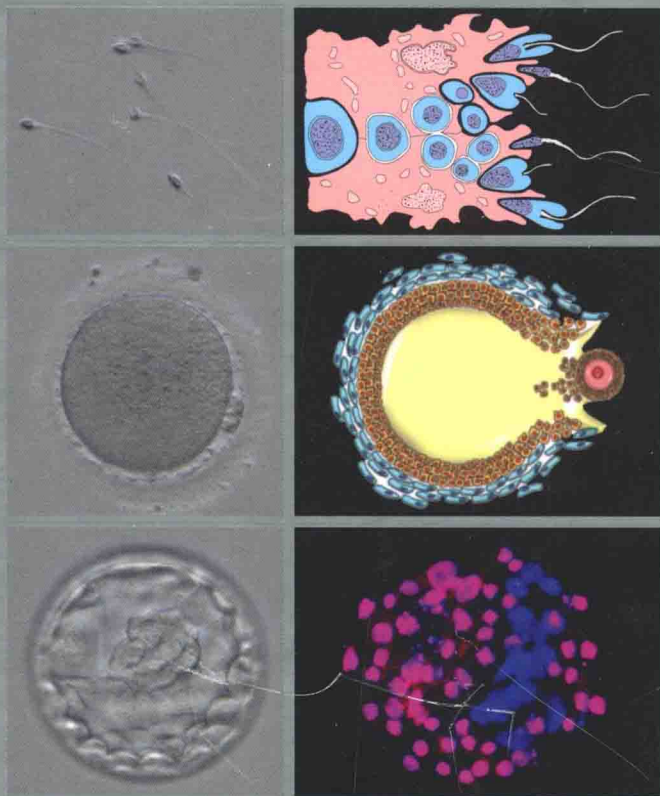




“十二五”国家重点图书



生育力保护 与生殖储备

Fertility Preservation

主编 乔 杰



北京大学医学出版社



“十二五”国家重点图书

Fertility Preservation

生育力保护与生殖储备

主	编	乔	杰				
副	主	编	李	蓉	于	洋	姜
编写	秘书	严	杰				辉

北京大学医学出版社

SHENGYULI BAOHU YU SHENGZHI CHUBEI

图书在版编目 (CIP) 数据

生育力保护与生殖储备 / 乔杰主编. — 北京: 北京大学医学出版社, 2013.12
ISBN 978-7-5659-0691-6

I. ①生… II. ①乔… III. ①生殖医学—研究
IV. ①R339.2

中国版本图书馆CIP数据核字 (2013) 第267951号

生育力保护与生殖储备

主 编: 乔杰

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 张凌凌 陈然 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889 mm × 1194 mm 1/16 印张: 19.75 字数: 612 千字

版 次: 2013 年 12 月第 1 版 2013 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0691-6

定 价: 179.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

主编简介



乔杰 医学博士，主任医师，教授，博士生导师，“973”首席科学家，国家杰出青年基金获得者，长江学者特聘教授，新世纪百千万人才。一直在北京大学第三医院从事生殖健康的临床与基础研究工作，曾作为访问学者在香港大学玛丽医院研习生殖内分泌，并在美国斯坦福大学做博士后，研究生殖疾病发病机制。现任北京大学第三医院院长、妇产科主任、生殖医学中心主任，北京大学妇产科学系主任，中华医学会生殖医学分会候任主任委员，北京医学会生殖医

学分会主任委员，亚太地区生殖医学学会执行委员等多个社会任职。曾获高校科技进步奖一等奖（2008年）、国家科技进步奖二等奖（2011年），带领团队入选“教育部创新团队”、获批成为“教育部重点实验室”和“北京市重点实验室”。2010年成为国家重大科学研究计划（“973”）项目“雌性生育力维持调节机制研究及生殖资源库建立”首席科学家。2011年获得何梁何利基金科学与技术进步奖。

作者名单

(按姓氏笔画排序)

北京大学第三医院

丁 婷	于 洋	王 颖	王天任	王丽娜	王海燕
毛加明	石小丹	卢翠玲	白 泉	包丝雨	朱锦亮
任秀莲	刘娜娜	刘艳玲	闫丽盈	严 杰	李 明
李 莉	李 敏	杨 艳	杨 硕	杨 蕊	迟洪滨
张 露	张春梅	张浩琳	陈 诚	陈 媛	林胜利
郑晓英	孟玉菡	赵 平	赵 越	赵红翠	姜 辉
洪 锴	夏 曦	高江曼	唐文豪	黄 铄	黄 翔
黄 颖	傅 莉	廉 颖			

中山大学附属第三医院

张 炎

序

20 世纪下半叶以来，生殖医学有了飞速的发展。2010 年试管婴儿之父罗伯特·爱德华兹获得诺贝尔生理学或医学奖，是在世界第一例试管婴儿出生后的 30 年，表明了生殖医学在 20 世纪科学研究中的重要地位。

生殖医学领域的新理论、新技术不断出现，使这一学科的相关知识不断更新。目前生殖医学技术，特别是辅助生殖技术在国内各地开始广泛开展，全国有生殖医学中心三百余家，从业人员逾万人，很多从业人员亟需知识更新，使临床实践不断规范化，提高国内生殖医学领域的医疗水平。

目前国内生殖医学领域尚缺乏兼具科学性、先进性、实用性的学术专著。北京大学第三医院生殖医学中心与北京大学医学出版社联合实施了“生育力保护与生殖储备”项目，本项目获得国家出版基金资助，并被列为“十二五”国家重点图书，希望以书籍为载体，通过知识的传播和规范的建立为国内生殖医学的发展作出贡献。

本项目包括《生育力保护与生殖储备》《生殖医学实验室技术》《生殖医学微创手术学》和《生殖内分泌疾病诊断与治疗》四本学术专著，

分别从基础研究、临床诊治、重要技术等方面展示生殖医学领域的主要理论、技术手段等最新研究成果。其中《生育力保护与生殖储备》是本项目核心专著，将集中展示国家重大科学研究计划（“973”）项目“雌性生育力维持调节机制研究及生殖资源库建立”的最新研究成果，重在生殖力的保护与恢复。《生殖医学实验室技术》以生殖医学最重要的技术——辅助生殖技术为核心阐述生殖医学常用的技术手段。《生殖医学微创手术学》主要介绍生殖医学临床手术方法及技巧。《生殖内分泌疾病诊断与治疗》重在生殖医学临床诊治的规范化操作。

本套书由北京大学生殖医学研究领域的专家、学者共同编写，作者团队的专业水平及科研水平处于国内领先地位。本套书的出版将使更多从业人员了解生殖医学领域的研究进展，进一步推动生殖医学的全面发展。

张丽珠

2012年2月，北京

序

二

现代医学与现代生物学已经在转化医学思想的指导下，逐渐合二为一，从而确保更快、更好地利用科学技术解决临床医学问题。本书中所阐述的生育力保护，既是转化医学思想在辅助生殖技术中的延伸，更是转化医学思想在辅助生殖技术的具体实践形式。《生育力保护与生殖储备》正是一本从临床问题出发，从多种基础研究手段入手，提出生育力保护的切实可行策略的图书。

生育力是男性与女性孕育下一代的基础能力，是繁衍后代、维持生物多样性的前提，同时也是社会得以持续发展的必要条件。然而，人类生育力正出现逐年下降的趋势，因此如何保护和保存人类生育力，是目前生殖医学与生殖生物学面临的最严峻的考验之一。

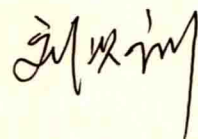
生育力相关的临床问题与社会发展是同步的，是动态变化的。因此，解决生育力的问题，就必须依靠不断发展和进步的科学技术。本书从男女两性分别入手，根据其性腺的不同，提出各自适合的生育力保护和保存手段。同时，从预防入手，提出影响生育力的因素，阐述预防生育力下降的重要性；进而，从治疗角度，明确不同患者有针对性的生育力保护和保存方法；最终，对未来生育力保护和保存策略的发展趋势及可能的手段进行了描述，为相关研究人员提供了新的思路。

基础研究是确保生育力等临床问题能够持续

不断地提出创新性解决策略的核心竞争力。本书不仅能够兼顾临床与基础研究两个方面在生育力保护和保存领域的研究进展，更能利用生动的言语、明晰的图表将基础研究融入生育力的相关临床问题中，确保相关领域及行业的从业人士，既能够了解生育力的临床问题，又能够充分知晓相关问题的解决策略，更能够明确未来的探索方向，这是该书的特色所在，也是出版的价值体现。

该书由我国大陆第一例试管婴儿诞生地的生殖医学中心编写，既包括了具有生殖生物学研究背景的基础研究者，又有生殖医学临床研究者，确保了该书在该领域的专业性、先进性和可读性。

希望该书既能够向更多的读者普及生育力保护和保存的策略和重要意义，也能够帮助更多的专业人士开启未来研究的思路，从而更好地为生殖医学与生殖生物学的协调发展做出贡献。



中国科学院院士

中国科学院动物研究所
计划生育生殖生物学国家重点实验室

2013年12月

生殖健康是医学和社会学领域中的一个新概念，旨在“人们能进行负责、满意和安全的性生活并具有生殖能力”。世界卫生组织提出了“2015年人人享有生殖健康”的口号。“十二五”期间生殖健康问题也成为我国卫生工作的重要课题之一，它既关系到育龄妇女的生活健康，也关系到中华民族的人口素质。目前生殖医学的临床实践在国内各地已广泛开展，但不同的诊疗机构水平有一定差别，而临床实践的不规范化也会带来不良的后果。因此，普及生殖健康知识，提高公众认识，规范生殖医学的临床实践，提高生殖医学的诊疗水平，乃为现时之亟需。大而言之，对提高民族人口素质、维持社会的稳定，小而言之，对促进个人的健康幸福，都至关重要。

基于此，北京大学医学出版社与北京大学第三医院生殖医学中心联合承担了国家出版基金项目——“生育力保护和生殖储备”，以书籍为载体，传播生殖医学知识，规范临床实践，以促进国内生殖医学的发展。本项目全套图书共包括《生育力保护与生殖储备》《生殖医学实验室技术》《生殖医学微创手术学》和《生殖内分泌疾病诊断与治疗》四本学术专著，分别从基础研究、临床诊治、重要技术等方面展示生殖医学领域的主要理论、技术手段和最新研究成果。

此部《生育力保护与生殖储备》是该系列中的核心专著，集中展示了科技部973生殖与发育重大专项——“雌性生育力维持调节机制研究及生殖资源库建立项目”的最新研究成果，着力于生殖力的保护与恢复，以预防-保护-储存生育力为主线，从男性与女性两个角度，阐述生育

力的影响因素及恢复手段，并对未来该领域中可能具有重要应用价值的技术进行论述。本书既有临床医学实践的内容，为生育力可能受损的病例提供可行的解决策略；又有预防医学成果，为男性、女性保护自身生育力提供切实可行的方法；也有基础医学研究内容，为生育力研究领域提供研究方向。

“生育力保护和生殖储备”项目丛书由北京大学各附属医院的专家、教授共同书写。主创人员主要来自北京大学第三医院生殖医学中心，大陆第一例试管婴儿就诞生在这里，它是目前国内乃至全世界最大的生殖内分泌疾病和不孕症诊治的综合性医疗中心之一，实力雄厚，成绩斐然，其临床诊疗和科学研究都处于国内领先和国际先进水平。

相信这一系列专著必将成为广大生殖医学及妇科内分泌临床医生、研究人员优秀的参考书。作为重要的学术著作，必将有益于基础与临床的转化、理论与实践的结合，促进学科发展，福祉人民与社会。

郎景和

中国工程院院士

中国医学科学院 北京协和医学院
北京协和医院妇产科主任、教授
中华医学会妇产科分会主任委员
《中华妇产科杂志》总编辑
中国医师协会妇产科分会会长
2013年12月于北京

前言

生活节奏的加快、生活理念的改变使晚婚晚育成为一种社会趋势。而高龄女性产生的卵子往往具有数目少、质量差，以及受精后胚胎发育易发生异常等特点。在某些情况下，恶性肿瘤治疗水平提高，治疗后生存时间延长到生育期，放化疗导致卵巢功能衰竭；长期接触过量放射物质及有毒物质的特殊职业者的生育力也会受损或丧失。这些问题不仅降低了女性的生育能力，更直接影响出生人口的质量，影响中华民族的人口素质。在 21 世纪，生育力保存不再只是理论上的概念，而已经成为必要的临床医学手段。当前，肿瘤发病年龄呈现年轻化的趋势，同时，随着现代医学技术的发展，癌症或恶性肿瘤患者的生存期得到显著的延长，这使得生育力保存的需求与日俱增，而这也是改善癌症患者愈后生活质量的重要方面。尽管目前，生育力保存主要面向育龄期的癌症患者，然而这并不能妨碍其进一步拓展到非癌症患者，以及在未来更加广阔的临床应用前景。

在过去的发展历程中，生育力保存技术已经在基础科学研究与技术革新等方面获得了巨大的发展，同时也积累了大量的知识与信息。北京大学第三医院生殖医学中心作为中国大陆首例试管婴儿诞生地，是国内率先开展生育力保存工作的中心。近年来，在国家、部委及北京市的大力支持下，我们不断拓展生育力保存技术的研发，并

已经在临床开展相关工作。基于我们在生育力保存研究和实践中积累的丰富经验，我们撰写此书向全社会推广这项具有发展潜力的技术，并全面介绍这一领域的各方面发展动态。这本书中，从男性与女性两个角度揭示了生育力保存领域的科学概念及新技术发展动态，其中包括生殖细胞的起源与发育、生殖器官的发育、生育力影响因素、生殖细胞与器官的保存技术等。

本书第一篇介绍了女性生殖细胞与生殖器官的发育、女性生育力的评估方法与影响因素、女性生殖细胞保护与保存的技术手段与发展，以及胚胎干细胞等未来可能在生育力保护中具有重要应用价值的关键技术及其发展概况；第二篇介绍了男性生殖细胞与生殖器官的发育，男性生育力的评估方法与影响因素、男性生殖细胞保护与保存的技术手段与发展；第三篇介绍了生育力保护的伦理学问题以及生殖细胞资源库的建设概况与相关法规。

我们相信本书在生育力保护及肿瘤生物学领域，可以为临床医生、护理人员、胚胎专家及基础研究人员提供理论与实践指导。同时，为未来该领域发展提供理论基础。

乔杰

2013年12月

目 录

1 绪 论	1
第 1 节 生育力的概念	1
第 2 节 生育力保护的发展与现状 ...	2
第 3 节 生育力保护与社会发展	9

第 1 篇 女性生育力保存

2 女性生殖系统解剖与生理	15
第 1 节 卵巢	15
第 2 节 输卵管	20
第 3 节 子宫	27
第 4 节 下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴	31
第 5 节 女性外生殖器	36
3 女性生殖细胞发育	39
第 1 节 雌性原始生殖细胞迁移 与形成	39
第 2 节 卵泡发育	43
第 3 节 减数分裂与卵母细胞成熟 ..	51
第 4 节 女性生殖细胞的分子调控 ..	57
4 女性生育力评估	73
第 1 节 女性生育力评估的定义	73
第 2 节 女性生育力评估的方法 与指标	75
第 3 节 血清激素水平在女性 生育力评估中的价值	77
第 4 节 细胞因子浓度在女性 生育力评估中的价值	81
5 影响女性生育力的因素	89
第 1 节 环境因素	89
第 2 节 生理因素	96
第 3 节 病理因素	99

第 4 节 社会因素	106
第 5 节 其他因素	107
6 女性生育力保护	115
第 1 节 女性生育力保护的定義 ...	115
第 2 节 女性生育力保护的措施 ...	117
第 3 节 女性癌症患者的生育力保护 ...	120
7 女性生育力保存	131
第 1 节 深低温储存的生物学 概念	131
第 2 节 卵巢组织冷冻与复苏	136
第 3 节 卵巢组织移植	144
第 4 节 卵母细胞冷冻与复苏	151
第 5 节 胚胎的冷冻与复苏	155
8 生殖发育相关基础研究 —— 干细胞技术	167

第 2 篇 男性生育力保存

9 男性内生殖系统解剖与生理	177
第 1 节 睾丸的解剖与生理	177
第 2 节 附睾的解剖与生理	183
第 3 节 其他内生殖器官解剖 与生理	186
10 男性生殖细胞发育	189
第 1 节 雄性原始生殖细胞迁移 与形成	189
第 2 节 精子发生及成熟的分子 调控	192
11 男性生育力评估	205
第 1 节 男性生育力评估的定义 ...	205

第2节	男性生育力评估的方法与指标	210
第3节	抑制素B的水平在男性生育力评估中的价值	213
12	影响男性生育力的因素	221
第1节	环境因素	221
第2节	病理因素	226
第3节	社会因素	235
第4节	其他因素	238
13	男性生育力保护	249
第1节	男性生育力保护的定义 ...	249
第2节	男性生育力保护的措施 ...	251
第3节	男性癌症患者的生育力保护	256
14	男性生育力保存	263
第1节	睾丸及附睾组织冷冻保存与复苏	263

第2节	精子冻存与复苏	267
第3节	微创手术与男性生育力保存	274

第3篇 伦理规范

15	生育力保存的伦理学原则与相关政策法规	287
第1节	生育力保存的伦理学研究	287
第2节	我国生育力保存相关政策法规	290
第3节	卵母细胞库与精子库的相关政策法规	292
索引		297

就是女性卵巢孕育卵母细胞并排出，然后卵母细胞被输卵管拣拾起来，在这里等待与精子相会。而男方孕育精子并通过性交排到女性阴道，精子穿过子宫颈、子宫到达输卵管，与卵母细胞在输卵管内相遇并结合成为受精卵，受精卵被输送到子宫腔，在子宫壁上着床，生长发育成胎儿，直至分娩。这个过程受到女性内分泌系统的调节。良好的生育力需要男女双方一系列健康指标的配合，其中，影响女性生育力的因素比较复杂，卵巢、输卵管、子宫、宫颈和阴道以及内分泌环境

等条件均影响生育的全过程。正常夫妇在正常性生活的情况下，前几个月受孕率最高。前3个月没受孕，则每个月的受孕率会明显下降。如果性生活正常，未避孕未孕达1年或以上，则诊断为不孕症。生育力状态随着年龄的增加而变化。随着年龄的增长，女性生育力下降，不育的机会也会随之升高。男性生育力下降较女性出现晚，从40岁左右开始下降，但大多数人50岁以后仍然可以生育。

第2节 生育力保护的发展与现状

一、生育力的现状

当今社会，人们的生育问题日益增多，生育力整体上呈下降趋势。现代社会中男女不孕不育症发病率已经升高到了前所未有的地步，成为一种现代病。同时，生殖健康的概念逐渐为人们所熟识，生育力保护也得到广泛的关注。潜在的生育力保护对象不仅包括病患人群，也包括一些健康人群。

二、影响生育力的因素

（一）引起女性生育力下降的因素

1. 高龄 年龄是影响女性生育力的不可抗拒因素。随着年龄的增长，卵母细胞质量、卵巢功能会出现生理性下降，不育的机会也会随之升高。研究表明，妇女在20~30岁时生育力最强，30岁以后生育能力开始减退，35~39岁妇女的生育力较20~29岁时降低了25%，40~45岁降低了95%（图1-2）。一些夫妇特别是女性由于种种原因推后生育年龄，尤其在35岁以后才要孩子，会带来很多生殖问题。35岁以上有生殖缺陷妇女，即便借助辅助生殖技术，其妊娠的成功率也很低，而且高龄产妇分娩先天缺陷儿的概率大大增加，妊娠并发症的发病率也随之增高。

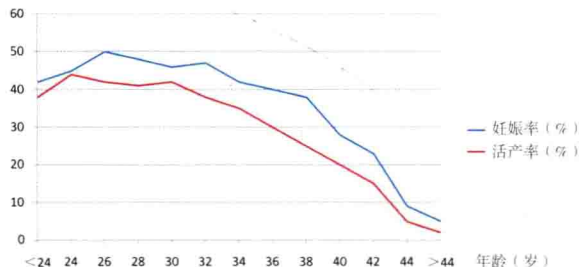


图 1-2 人类新鲜 IVF 周期妊娠率和活产率随年龄的变化趋势

2. 不良的生活方式 一些不良生活习惯如抽烟，喝酒，熬夜，饮食结构不合理，尤其是食用不安全的食品，接触有害因素，长时间电脑辐射等都会引起生育力下降。此外，紧身衣裤对女性和男性生育力都不利。

3. 不良的生育行为 多次人工流产导致流产后并发症，如盆腔炎、附件炎，可能引起不孕。不仅如此，反复做人工流产会损伤子宫内膜，导致内膜变薄，不利于孕育胚胎。流产次数越多，未来发生不孕的危险越高。

4. 精神压力大 精神因素也是引起不育的一个方面。城市人群生活节奏快，工作压力大，精神高度紧张，身体经常处于高度应激状态，生育健康问题更为突出，女性月经周期紊乱，排卵障碍，男性性欲低下，生育力下降趋势尤为明显。

（二）影响男性生育力的因素

年龄不仅与精子质量相关，而且也与性功能密切相关，男性生育力下降状态较女性出现晚，约从40岁左右开始下降，但大多数人50岁以后仍然有生育力。但是，男方年龄增加也会使女方流产率增加（图1-3）。与女性相比，年龄对男

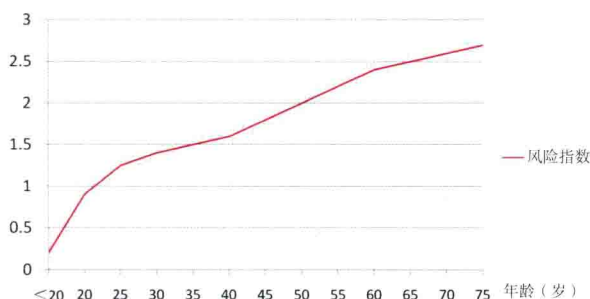


图 1-3 人类自然妊娠过程中流产率随男方年龄的变化趋势

性整个生育活动的影响程度相对较轻。相反，当今社会特有的人为和环境因素反而对男性生育力的总体状态产生了更为直接和深远的影响。不良因素无处不在，影响着精子质量和性功能。首先，不良的生活方式，如抽烟、喝酒、熬夜、电脑辐射等，对男性精子质量的影响迅速而显著。紧身衣裤致局部血流不通畅，影响睾丸生精功能。其次，男性的病理状态也可引起不育，如先天发育异常、功能障碍、遗传因素以及一些全身性疾病。再次，精神因素的作用越来越突出，如持续高度紧张或精神压力大，会压抑男性的性欲而影响生育。环境因素同样影响着男性生育力，与男性生育力的总体状态相关。

我国不孕症发病率近年来呈上升趋势，目前高达15%。其中，女方因素不孕约占40%，男方因素不育约占40%，男女双方因素不孕约占10%，不明原因不孕约占10%。不孕症患者一定要双方同时去医院检查，以便尽早查出不孕原因，针对不同的病因做出不同的治疗，从而选择合适的治疗方法，达到生育的目的。

三、生育力保护的现状

虽然影响生殖健康的因素复杂，种类繁多，

但有一些生殖健康问题是可预防和避免的。保护生育力首先要做好预防，维护生殖健康。一旦出现生育问题，则要积极接受生殖相关的检查和治疗。

目前城市人群工作压力大，对人体的生殖内分泌产生影响，一般人群的生殖健康意识相对薄弱，尤其尚无生育计划的人们，忽视了环境对其生殖内分泌的潜在不良影响，而计划生育的时候，生育能力已经受到了不可逆性的损害，甚至不孕不育。因此，需要广泛宣传生殖健康知识，提高保护生育力的意识。

保护生育力一要做到强身健体，养成良好的生活工作习惯，生活中戒烟，戒酒，忌熬夜，合理饮食，工作中缓解精神压力，如果经常接触一些有毒或者放射性物质要严格防护。二要洁身自爱，养成良好的卫生习惯，按时接种一些必要的疫苗来预防危害生育能力的传染性疾病。虽然我国已经取消婚前体检，但是在思想上必须重视婚前体检，早期发现异常，可以避免婚后痛苦。三是要正确采取避孕措施，避免反复流产，选择合适的生育时机。

不孕不育人群和特殊人群如癌症患者和特殊职业人员，应及时向医疗单位寻求医疗咨询服务，采用生育力保护和保存技术，制订个性化的生育力保存方案。

（一）保护、保存生育力的适应证

1. 卵巢功能早衰患者 卵巢功能早衰是指女性40岁以前出现绝经或下丘脑性闭经。X染色体发生基因突变或缺失，可导致卵巢功能早衰，如Turner综合征。大多数Turner综合征患者在出生时生殖细胞已丧失，但是也有部分患者是XO/XX嵌合体，晚期才出现卵巢功能早衰，这部分患者可以考虑尽早保存生育力^[1]。

2. 癌症患者 随着新型化疗药的出现，放化疗方案的改进以及癌症早期诊断率的提高，儿童、年轻女性癌症患者的生存率得到明显提高。尤其是放化疗联合骨髓移植手术的应用，使大部分青春期和育龄期癌症患者有望治愈，而癌症治疗会对患者生育力产生严重影响，可以考虑治疗前采取保存生育力的措施。

癌症患者生育力保存要根据癌症治疗是否可以

延迟、癌症的类型、癌症治疗方案制订合适的方案。

3. 自体免疫性或血液系统疾病的患者 某些自身免疫性或血液系统疾病的患者,接受大剂量化疗/放疗后,有卵巢功能衰竭的风险,可考虑保存其生育力^[2]。

4. 妇科手术患者 妇科手术患者术后也可能出现卵巢功能衰竭。严重子宫内膜异位症累及卵巢行内膜异位灶清除术后,患者卵巢功能可能受到影响而衰竭。因此,严重子宫内膜异位症患者,亦可考虑通过保存生育力技术来为自己的生育提供保障。

5. 要求推迟生育的患者 目前,由于个人、职业或经济等社会因素推迟生育计划的女性越来越多。因此,对于需推迟生育的女性,在30岁以前保存卵母细胞、胚胎或卵巢组织,相当于为自己建立“生殖保险”。

6. 不孕症患者 不孕症患者卵母细胞或移植新鲜胚胎后剩余胚胎可以冻存,以备再次移植。

(二) 保护、保存生育力方法

1. 妇科手术 选择保护生育力的妇科手术,

可选择性地保护卵巢组织和卵巢功能。例如,临床上对宫颈癌早期恶性程度低的患者,在盆腔放疗前通过卵巢异位手术保护卵巢功能免受辐射损伤;对卵巢上皮性早期浸润癌患者进行保守手术;对子宫内膜癌早期患者进行激素治疗;改良卵巢囊肿剔除术等,均在一定程度上能够降低放疗或手术对卵巢功能的影响。

2. 药物 近期临床研究显示化疗前接受药物预处理可缓解化疗药物对卵巢功能的毒副作用。一般主张在化疗前使用促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂来保护卵巢功能,其他激素替代治疗、口服避孕药和细胞凋亡抑制剂如磷酸神经鞘氨醇等可能也有保护卵巢功能的作用。

3. 辅助生殖技术 辅助生殖技术的发展,既有原技术的衍生,又有新技术出现,还有技术的灵活组合,使得目前生育力保存技术灵活多样。基本的生育力保存技术主要有胚胎冷冻、卵母细胞冷冻和卵巢组织冷冻,人类可根据自身状态灵活制定不同的生育力保存策略(图1-4)。

(1) 胚胎冷冻: 胚胎冷冻保存已经成为临床治疗中常规开展的生育力保存方法,解冻胚

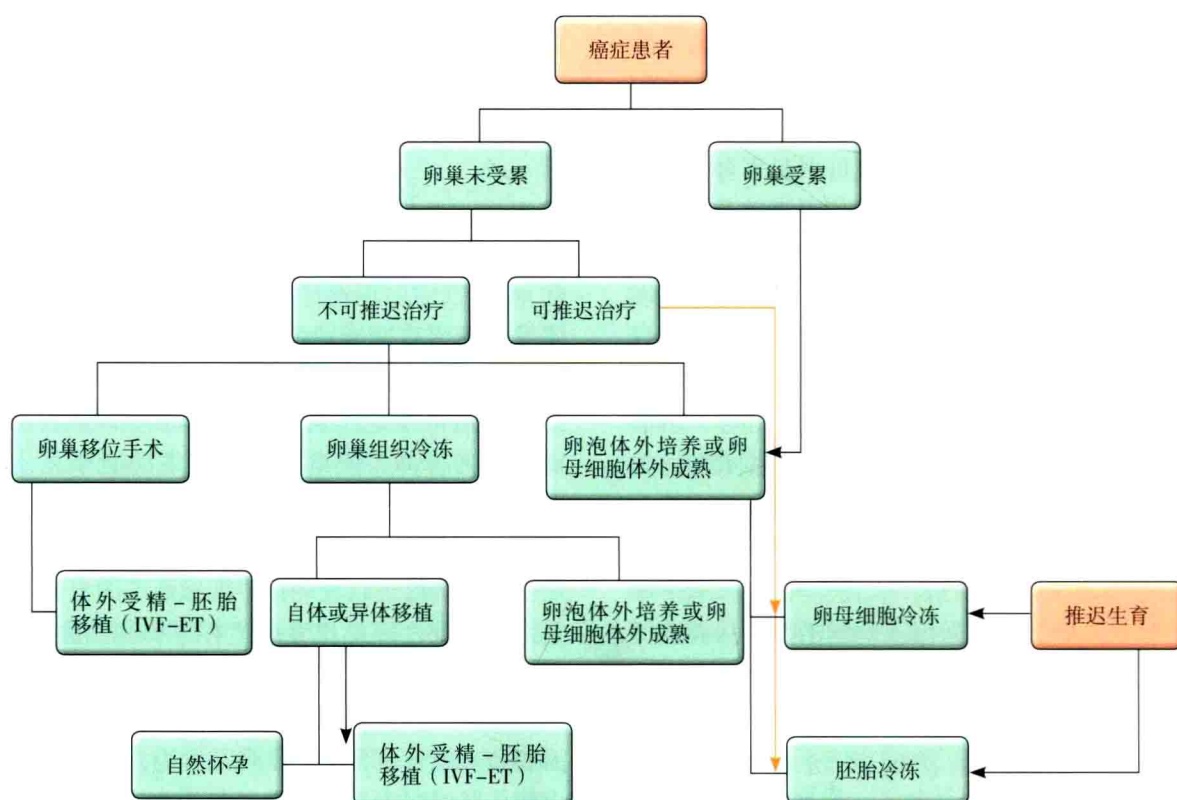


图 1-4 女性生育力保存的主要技术路线

胎临床妊娠率达到 50%，是目前唯一被北美生殖医学委员会认可的临床可应用的生育力保存方法（图 1-5）。

（2）卵母细胞冷冻：目前我国，卵母细胞冷冻技术主要面向不孕症人群开放。首先，卵母细胞冷冻避免了胚胎冷冻所带来的伦理、宗教或法律问题。其次，接受赠卵治疗的患者，通过卵母细胞冻存技术调整赠者、受者的月经周期同步而有助于胚胎移植、成功受孕。通过建立卵母细胞冷冻保存库——“卵母细胞库”，可以缓解卵源不足的问题，帮助更多的不孕患者通过赠卵—

体外受精重新获得生育能力。目前意大利、西班牙等国家均已建立自己的“卵母细胞库”，而国内尚未建立规范的“卵母细胞库”。

对于某些需要保存生育力的女性，卵母细胞冷冻是目前唯一可行的方法（图 1-6）。例如，青春期女孩、无生育伴侣的女性，或者由于个人、宗教、道德伦理等因素，无法选择体外受精—胚胎冻存方法保存生育力的女性。另外，辅助生殖治疗首先需要 2 周时间应用激素刺激卵巢排卵，而一些癌症患者不适合激素刺激或癌症治疗时间紧迫，无法选择胚胎冷冻来保存

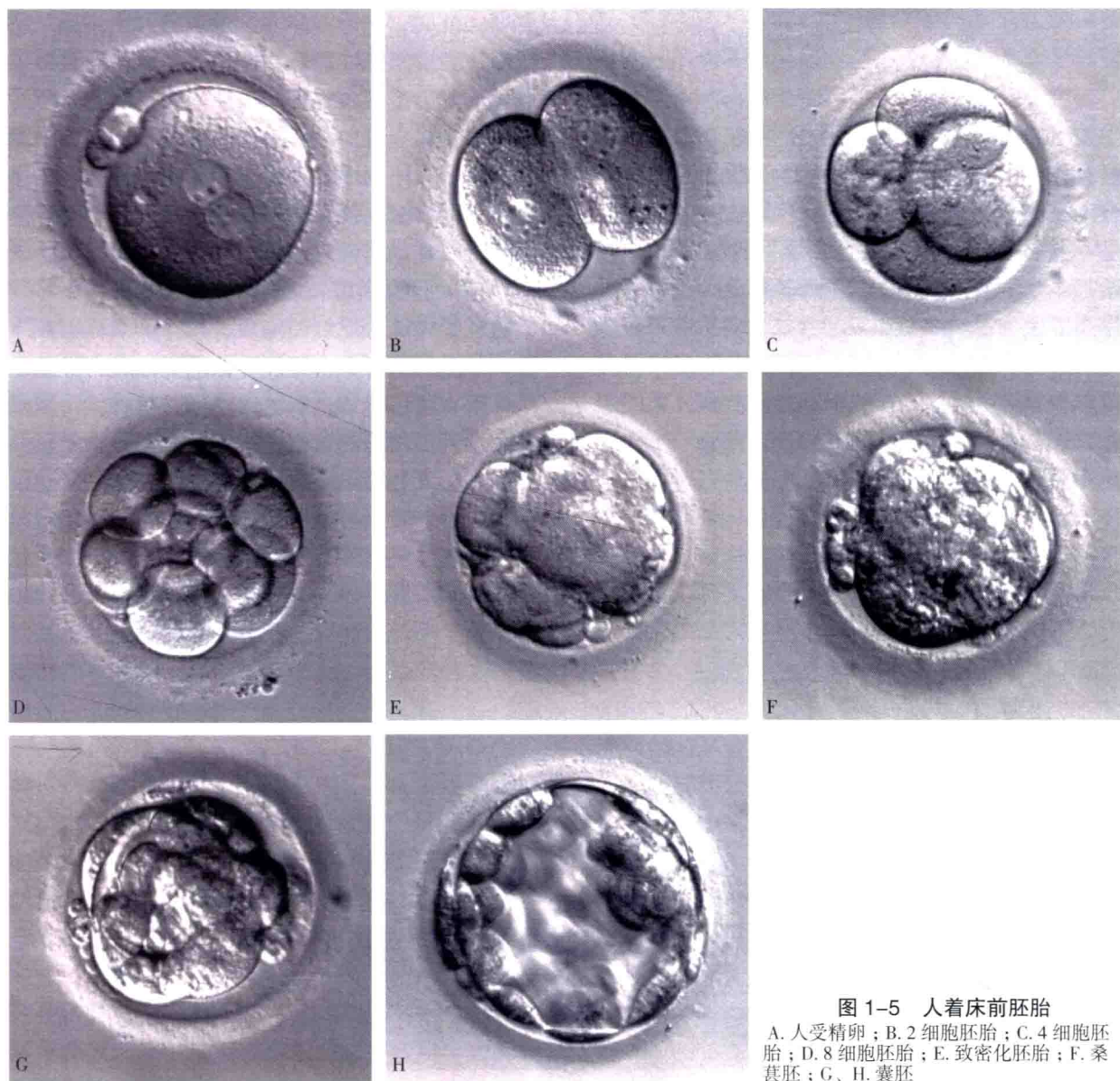


图 1-5 人着床前胚胎

A. 人受精卵；B. 2 细胞胚胎；C. 4 细胞胚胎；D. 8 细胞胚胎；E. 致密化胚胎；F. 桑葚胚；G、H. 囊胚

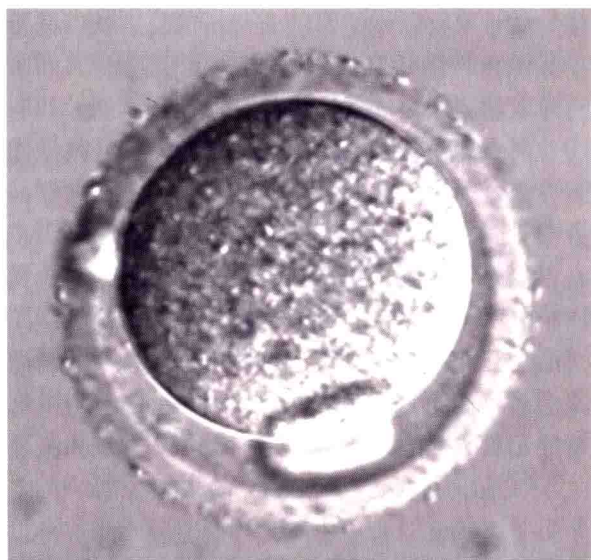


图 1-6 人成熟卵母细胞

生育力。健康人群中因个人、职业或经济因素而推迟生育的女性，随着年龄的增加，生育力逐渐下降，35岁以后下降尤为明显，而且流产、染色体异常、妊娠并发症、胚胎停育等发生率增加^[3-4]。因此，提前冷冻保存卵母细胞，为女性高龄生育提供一份保障。

(3) 未成熟卵母细胞冷冻与卵母细胞体外成熟培养技术(in vitro maturation, IVM)的联合应用: GV期(germinal vesicle stage)卵母细胞染色质疏松，外周有核膜包被，可保护染色

体耐受冷冻损伤^[5-6]，从而提高未成熟卵母细胞解冻后存活率和卵母细胞质量。然而，由于体外成熟培养体系并不完善，未成熟卵母细胞解冻后很难在体外发育成熟为优质卵母细胞。因此，尽管未成熟卵母细胞解冻后存活率不断提高，但是面临着成熟和受精差等问题^[7-10]。迄今为止，仅有1例成功报道。目前生育力保存技术冻存人成熟卵母细胞优于未成熟卵母细胞，主张对人未成熟卵母细胞行体外培养成熟后再冻存^[9, 11-12](图1-7)。

采取先IVM后玻璃化冷冻方法保存卵母细胞，已经取得了成功。癌症患者因治疗禁忌不能选择卵巢超排卵刺激而取卵，只能选择自然周期取卵，此时，卵母细胞多为未成熟卵母细胞。将这些患者的未成熟卵母细胞体外培养成熟后，采用玻璃化冷冻方法保存，需要时进行解冻，然后行体外受精-胚胎移植，这是重要的生育力保存方法之一，不仅为癌症患者保存生育力提供了行之有效的方法，同时避开了激素刺激过程，减少激素对癌症病情的过度刺激。

(4) 卵巢组织冷冻: 癌症患者因治疗时间紧迫或禁忌证等原因不能接受超排卵而冻卵或冻胚，可选择冻存卵巢组织方法保存生育力。冻存卵巢组织则可以通过自体原位或异位移植，恢复患者内分泌功能和(或)排卵功能(图1-8)。

人卵巢组织冷冻保存联合自体原位或异位

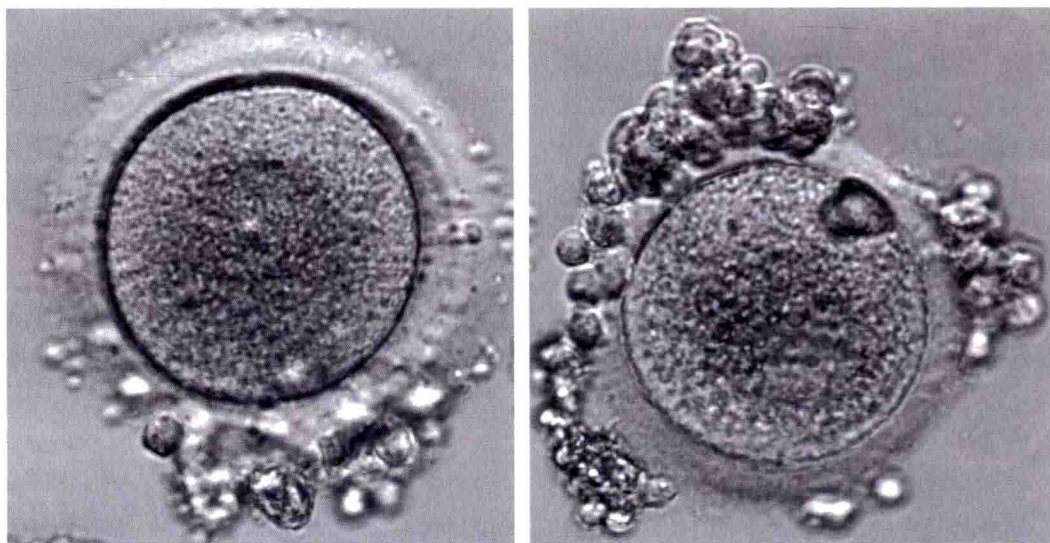


图 1-7 人未成熟卵母细胞

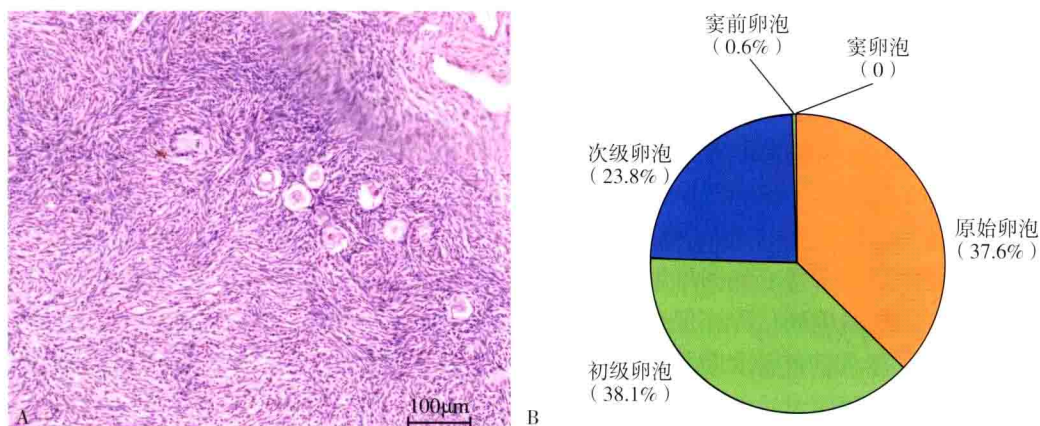


图 1-8 成人卵巢组织皮质中含有各生长阶段的卵泡 (HE 染色)

A. 在皮质中卵泡分布不均匀, 单个或呈簇状分布; B. 以早期生长卵泡为主, 原始卵泡和初级卵泡约 75.7%, 是卵巢组织冷冻保护的主体

移植恢复生育力。目前冻存人卵巢组织主要采用慢速冷冻方案, 已有 20 余例健康婴儿分娩。研究表明, 玻璃化冷冻方案可有效保存动物卵巢组织, 应用在人卵巢组织冻存还未见成功报道。玻璃化冷冻方案能否有效保存人卵巢组织, 需要进一步研究证实。

无论是慢速冷冻还是玻璃化冷冻卵巢组织, 目前进展缓慢, 没有突破性进展, 主要是因为两个关键问题始终未得到很好的解决: 一是冷冻保护剂在卵巢组织块内渗透性差和细胞毒性, 二是移植后组织缺血损伤和血供重建^[13-14]。此外, 冻存卵巢组织中是否携带肿瘤细胞, 关系到移植的安全性问题。目前这些问题尚未有效解决。

(5) 卵巢组织异体移植: 目前只有在同卵双生的姐妹间进行卵巢原位移植的报道, 姐妹一方卵巢功能早衰, 另外一方生育功能正常, 进行卵巢组织移植后, 已有孩子出生。

(6) 卵巢组织异种移植: 解冻后卵巢组织移植面临卵巢活性和安全性问题。卵巢组织冻融过程损伤大量卵泡, 解冻后卵泡存活数量是否足以支持后期移植? 移植后存活卵泡是否具有生长成熟的潜能? 移植前需要判断卵巢组织的活性, 评估移植价值。此外, 人卵巢组织冷冻保存和移植涉及医学安全性问题。卵巢组织来源于癌症患者, 可能携带肿瘤细胞, 回输体内后, 可能造成潜在的风险; 此外, 若卵巢组织直接接触液氮, 有可能发生微生物感染。因此及时有效地检出肿

瘤细胞浸润和微生物感染, 才能提高患者卵巢自体或异体移植的安全性。

重度联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficiency disease, SCID) 鼠作为卵巢移植受体可避免异种移植排斥反应等损伤。人冻存卵巢组织移植到 SCID 鼠体内, 卵巢组织能够生长, 卵泡能够生长发育^[15-16]。人卵巢组织异种移植至 SCID 鼠, 不仅可作为评价卵巢组织活性和安全性的手段之一, 也是开发利用人冻存卵巢组织的重要途径。

(7) 卵泡体外成熟培养技术: 从新鲜或冻存卵巢组织获得不成熟的卵泡并进行体外成熟培养, 再将成熟卵母细胞用于体外受精 (图 1-9)。

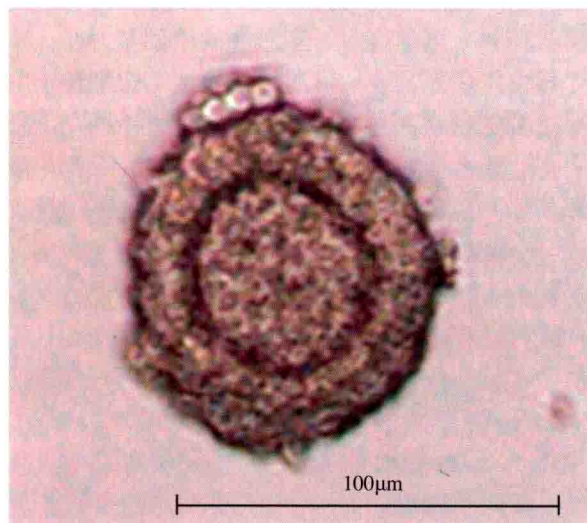


图 1-9 分离单个人卵泡