

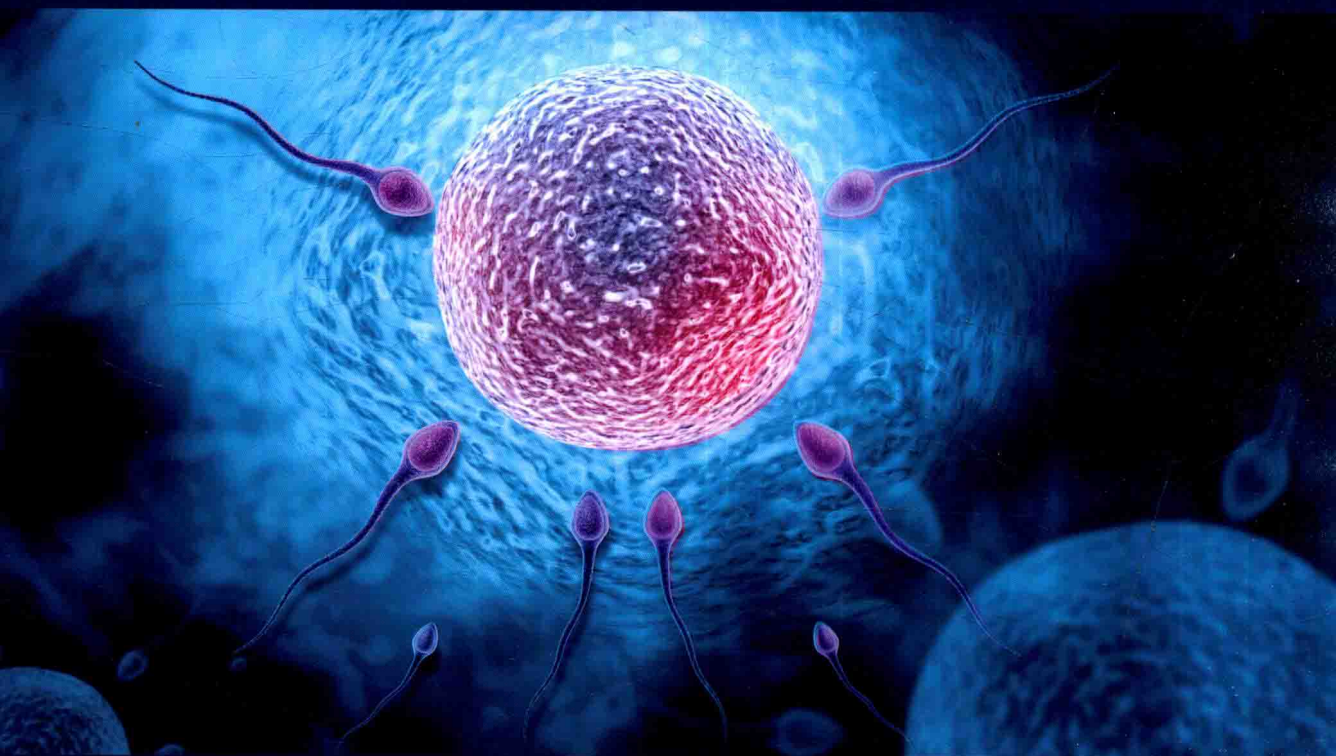
主 编
Emre Seli [美]
Ashok Agarwal [美]

主 译
李 文
孙树汉

Fertility Preservation in Females

女性生育力保存 新兴技术与临床应用

Emerging Technologies and Clinical Applications



上海科学技术出版社



Springer

女性生育力保存 新兴技术与临床应用

Fertility Preservation in Females
Emerging Technologies and Clinical Applications

Emre Seli [美] Ashok Agarwal [美] **主编**

李文 孙树汉 **主译**

上海科学技术出版社

Translation from English language edition:
Fertility Preservation in Females
by Emre Seli and Ashok Agarwal
Copyright © 2012 Springer New York
Springer New York is a part of Springer Science+Business Media
All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

女性生育力保存: 新兴技术与临床应用/ (美) 伊姆雷·塞丽 (Emre Seli), (美) 阿肖克·阿加瓦尔 (Ashok Agarwal) 主编; 李文, 孙树汉主译. —上海: 上海科学技术出版社, 2017.1
ISBN 978-7-5478-3298-1

I. ①女… II. ①伊… ②阿… ③女… ④孙… III. ①女性-生育力-研究 IV. ①R169.1②C923

中国版本图书馆CIP数据核字 (2016) 第241953号

女性生育力保存: 新兴技术与临床应用

主编 Emre Seli [美] Ashok Agarwal [美]
主译 李文 孙树汉

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社
(上海钦州南路71号 邮政编码200235)
上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路193号 www.ewen.co
上海中华商务联合印刷有限公司印刷
开本 787×1092 1/16 印张 19 插页 4
字数 400千字
2017年1月第1版 2017年1月第1次印刷
ISBN 978-7-5478-3298-1 /R·1253
定价: 98.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向工厂联系调换

内容提要

随着时代的发展和社会观念的变革,越来越多的育龄女性都在推迟生育时间。由此带来的结果是,首次尝试生育的三四十岁妇女的数量也越来越多。由于大多数癌症的发生率随年龄增大而增高,推迟生育也让更多的女性癌症患者寄望于生育力保存。《女性生育力保存:新兴技术与临床应用》从Seli教授和Agarwal教授此前出版的*Fertility Preservation: Emerging Technologies and Clinical Applications*中精选重要章节和实验操作方案,为亟须接受生殖腺毒性治疗的女性患者提供了生育力保存的最新策略。本书涵盖了生育力保存相关的流行病学、伦理学、医学法学、心理学和社会学问题,将生育力保存的简明科学背景、实践方法学与易于理解的算法结合在一起,帮助读者从理论到实际,从宏观到微观,深入理解与掌握女性生育力保存领域的最新进展。

本书可为广大生殖内分泌学、胚胎学、生殖学、肿瘤学研究者以及妇产科医师提供可读性更强、角度更为独到的实践参考和临床指南。

主译简介

李文, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。第二军医大学附属长征医院生殖医学中心主任, 中国人民解放军优生优育计划生育技术中心常务副主任。国家辅助生殖技术管理及评审专家库委员, 中国医师协会生殖医学分会伦理与心理学组副组长, 中国中西医结合学会妇产科分会常委, 全军优生优育计划生育学会常委, 上海市中医药学会生殖医学分会常委, 上海市医学会生殖学分会委员。长期从事妇科及生殖医学的临床工作, 主持了第二军医大学附属长征医院生殖医学中心的创建, 在微创技术的临床应用及辅助生殖技术的多学科联合诊疗上有很深的造诣。近年来致力于女性卵巢功能及生育力保存的研究, 牵头成立了第二军医大学“卵巢早衰专病诊治中心”。主持国家及省部级科研基金项目12项, 包括国家自然科学基金项目、军队创新重点课题等。发表SCI及核心期刊论著60余篇, 其中SCI论文影响因子单篇最高为12.03, 主编专著3部。获得军队医疗成果二等奖1项, 军队及上海市科技进步三等奖4项, 国家发明专利1项。享受军队优秀技术人才岗位津贴, 为军队育才奖银奖获得者。《发育医学杂志》副主编, *Tumor Biology*、《中华腔镜外科杂志》等杂志编委及审稿人。



主译简介

孙树汉,教授,临床遗传学专家,致力于将遗传学理论与技术应用于出生缺陷、遗传性疾病的预防、诊断与治疗。任中华医学会医学遗传学分会副主任委员,上海市医学会医学遗传学专科委员会主任委员,军队计划生育优生优育专业委员会副主任委员。主持完成了第二军医大学附属长征医院临床遗传科、第二军医大学遗传学国家重点学科、医学分子遗传学军队重点实验室建设;主持国家重大专项、国家科技支撑计划、国家“973”计划和“863”计划、国家自然科学基金重点、上海市重大、上海市联合攻关、军队“十一五”课题等项目30余项。研究成果

于1998年获国家科技进步二等奖1项,2006年获军队科技进步二等奖,1997、2006年获河北省科技进步二等奖2项,2011年获上海市医学科技奖二等奖1项,2013年获上海市自然科学奖二等奖1项。获专利授权18项。在 *Cancer Cell*、*Mol Cell*、*Hepatology*、*EMBO J*、*J Hepatol* 等国际著名学术杂志上发表SCI论文120余篇,被引用2 500余次,单篇最高影响因子24.755。主编遗传学相关著作与教材11部。



译者名单

主 译

李 文 孙树汉

副 主 译

杨 阳 孙宁霞

翻译参与者

(按姓氏笔画排序)

丁海遐 马 妍 王 亮 叶 宸 孙宁霞
孙树汉 纪逸萱 李 文 汪 莹 初 坤
杨 阳 杨 富 庞文娟 贺 伊 徐 晨
盛 菲 章 青

编者名单

Ashok Agarwal Center for Reproductive Medicine, Glickman Urological and Kidney Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Department of Obstetrics-Gynecology and Women's Health Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

David F. Albertini University of Kansas Cancer Center, Kansas City, KS, USA

Masoud Azodi Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Mert Ozan Bahtiyar Section of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Basak Balaban Department of Obstetrics and Gynecology, American Hospital, Istanbul, Turkey

Gihan M. Barih Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

Mohamed A. Bedaiwy Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

Veronica Bianchi Tecnobios Procreazione Centre for Reproductive Health, Bologna, Italy

Andrea Borini Tecnobios Procreazione Centre for Reproductive Health, Bologna, Italy

Hakan Cakmak Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Alan B. Copperman Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Mount Sinai Hospital/Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

Giuseppe Del Priore Division of Gynecologic Oncology, Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis, IN, USA

Javier Domingo del Pozo Department of Reproductive Medicine, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Abbie L. Fields Division of Gynecologic Oncology, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA

Dorothy A. Greenfeld Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Deleep Kumar Gudipudi Department of Radiation Oncology, Basavarakam Indo-American Cancer Institute and Research Center, Hyderabad, Andhra Pradesh, India

William W. Hurd Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

Joshua Johnson Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Cengiz Karakaya Department of Obstetrics and Gynecology, IVF Unit, Gazi University, Ankara, Turkey

Ertug Kovanci Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Maya L. Kriseman Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

Christine Laky Section of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

William Murk Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Yuichi Niikura Department of Animal Sciences, Washington State University, Pullman, WA, USA

Kutluk Oktay Division of Reproductive Medicine & Institute for Fertility Preservation, New York Medical College, Valhalla, NY, USA

Ozgur Oktem Department of Obstetrics and Gynecology, American Hospital, Istanbul, Turkey

Gogsen Onalan Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Baskent University, Ankara, Turkey

Pasquale Patrizio Yale Fertility Center and REI Medical Practice, New Haven, CT, USA

Antonio Pellicer Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universtario Doctor Peset, Valencia, Spain

Department of Obstetrics and Gynecology,

Valencia University, Valencia, Spain

Elena S. Ratner Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Christine E. Richter Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Katherine J. Rodewald Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

Kenny A. Rodriguez-Wallberg Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institute and Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

Maria Sánchez-Serrano Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universtario Doctor Peset, Valencia, Spain

Peter E. Schwartz Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Emre Seli Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Dan-Arin Silasi Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Enrique Soto Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Mount Sinai Hospital/Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

Bulent Urman Department of Obstetrics and Gynecology, American Hospital, Istanbul, Turkey

Hulusi Bulent Zeyneloglu Department of Obstetrics and Gynecology, Baskent University, Ankara, Turkey

序 言

为人父母、生儿育女是大部分人生命中不可或缺的心愿，也是天赋人权的基本权利。对于有生殖障碍的人群，生殖医学从业者肩负重要使命，帮助患者完成生育夙愿。1978年第一例试管婴儿路易·布朗在英国诞生，我国大陆首例试管婴儿1988年在北京大学第三医院诞生，生殖医学这一年轻却又朝气蓬勃的学科在不到四十年的时间里取得了令人瞩目的成就，切实为世界范围内众多受到不孕不育困扰的夫妇解决了家庭的重要问题。

时代的发展和社会观念的变革也给生殖医学的发展提出了新的问题和要求，越来越多的育龄女性推迟生育时间，生育力下降问题逐渐凸显；癌症治疗长足进步虽延长了患者的生命，但有效的治疗往往也会影响患者的生殖功能。因此，应用和推广女性生育力保存既是社会发展的客观要求，也是对癌症和高龄患者生育权利的有力保障。

第二军医大学附属长征医院生殖医学中心李文教授团队长期致力于女性卵巢功能及生育力保存领域的临床与基础研究，此次编译的《女性生育力保存：新兴技术与临床应用》是Springer出版公司在生育力保存领域推出的一部力作，由女性生育力保存领域的探索者和践行者——美国耶鲁大学医学院的Emre Seli教授和克利夫兰女性健康研究所的Ashok Agarwal教授共同主编。我与Emre教授和Ashok教授相识很久，对于他们的工作非常了解。他们把自己团队的临床经验和研究工作融入书中，较全面地探讨了女性生育力保存的临床与实验室研究进展，从流行病学到伦理学探讨，从临床对策到实验操作，从肿瘤治疗到卵母细胞、胚胎和卵巢组织的冷冻保存，并针对不同年龄阶段和不同肿瘤分型、分期的女性患者，提出了具有指导意义的生育力保存策略。该书不但适合从事生殖医学的临床医师阅读，对于胚胎学专家、妇科手术医师乃至肿瘤科同仁，都能带来一定的提示和启发。

目前我国关于女性生育力保存的临床诊疗指南尚属空白，许多从事生殖医学临床实

践的医师也并不完全了解女性生育力保存的重要意义。该书在指导临床工作的同时,也会让广大患者受益匪浅,给正在经受肿瘤治疗、从事高危职业或具有潜在遗传疾病的广大中国育龄女性带去福音。

希望本译著的出版能使我国的广大生殖医学同仁和肿瘤科同仁携起手来,重视女性生育力保存,践行女性生育力保存,为所有能从生育力保存中受益的患者着想,以博爱的情怀和精湛的技术,圆她们美满家庭之梦。



中国医师协会生殖医学专业委员会主任委员

2016年8月

前言

2009年春天,我受学校派遣,赴德国柏林洪堡大学夏洛特医学院(Charité-Universitätsmedizin Berlin)从事访问学者的工作。在此期间,我的导师 Werner Lichtenegger 教授向我介绍了女性生育力保存的研究进展与临床实践,2013年教授又诚意推荐了 *Fertility Preservation in Females: Emerging Technologies and Clinical Applications* 一书。睽违三年,通过第二军医大学附属长征医院生殖医学中心和上海科学技术出版社的共同努力,这本书的中译本终于得以问世。作为主译者,我有一些话想与各位读者分享。

事物总是在不断发展变化的,在日新月异的生殖医学领域更是如此,而发展变化的事物总会为我们带来新的机遇与挑战。我们曾经并不需要女性生育力保存技术,因为那时我们二十出头就结婚生子,而在当时的医疗条件下确诊患癌对于患者就等于死刑判决。随着社会观念的变化和就业压力的增大,晚婚、晚育日益普遍,而随着癌症治疗的飞速发展,癌症患者得到治愈也早已司空见惯。因此,人们关注的焦点已经从年轻人群的优生优育转移到了高龄夫妇的优生优育,癌症患者也从基本的生存要求发展到了对生儿育女和更高生活质量的要求。这些变化既凸显出生育力保存服务的受众之广泛,也强调了生育力保存方案在疾病治疗过程中的必要性。

另一方面,与生育力保存需求不断增长相对应的却是生育力保存服务的滞后与不规范。女性生育力保存的概念与实践在中国乃至世界生殖医学领域均属方兴未艾。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)于2006年首次颁布了肿瘤患者生育力保存指南,并于2013年对该指南进行了增补与修订。而在国内,截至2014年底尚未有相关指南颁布。不仅如此,国内系统性介绍女性生育力保存的书籍也屈指可数。理论层面尚且如此,实践层面更加不容乐观。许多从事生殖医学临床工作的医师对于女性生育力保存尚且不甚了解,而从事肿瘤治疗的医师也往往仅关注疾病本身的治疗,忽略

甚至完全缺乏生育力保存的概念,也导致许多能够生儿育女的癌症患者失去了为人父母的希望。因此,中国生殖医学界亟须一部翔实介绍世界范围内最新女性生育力保存技术与临床应用的权威著作,用于指导和规范国内蓬勃发展的生育力保存事业。美国耶鲁大学医学院Emre Seli教授与克利夫兰女性健康研究所Ashok Agarwal教授主编的*Fertility Preservation in Females: Emerging Technologies and Clinical Applications*正是这样的一部著作。

令人欣慰的是,在世界和国内同行共同的不懈努力下,女性生育力保存事业正以前所未有的速度跨步向前。国际生育力保存协会(International Society for Fertility Preservation, ISFP)于2007年成立,并于2015年11月在上海召开了第四届ISFP大会;而在国内,安徽医科大学曹云霞校长主编的《人类生育力保存》一书已于2015年10月出版问世。值此生育力保存事业风起云涌之际,我们谨以翻译此书来尽绵薄之力,希望将国际最新的女性生育力保存技术介绍给国内的同道,并期待与大家砥砺前行,为广大亟须生育力保存服务的中国女性带去福祉。



2016年8月

目 录

第 1 章 生育力保存的流行病学	001
The Epidemiology of Fertility Preservation	
关于生育力保存的人口统计资料	001
癌症幸存者生育力的影响因素：概述	007
孕后的癌症复发风险	009
癌症幸存者后代的健康风险	009
患者对生育力保存选择的认知度	011
医疗服务提供者的态度与认知度	012
结语	013
 第 2 章 生育力保存中的伦理讨论	019
Ethical Discussions in Approaching Fertility Preservation	
伦理原则之概论	019
癌症患者接受生育力保存的伦理问题	020
知情同意背景下的临床结局概要	023
结语	024
 第 3 章 卵泡发育与生育力保存	027
Ovarian Follicle Development and Fertility Preservation	
哺乳动物卵母细胞与卵泡	028
生育力保存之概论	036
结语	038

第4章 化疗和放疗对卵巢的影响	044
Impact of Chemotherapy and Radiotherapy on the Ovary	
卵巢的改变	044
卵巢功能评估	045
育龄期癌症	047
化疗	047
放疗	052
探讨生育问题的时机	055
结语	055
第5章 化疗和放疗对子宫的影响	059
Impact of Chemotherapy and Radiotherapy on the Uterus	
正常子宫	059
化疗对子宫的影响	060
辐射对子宫的影响	060
辐射对胎盘形成的影响	062
放疗对妊娠结局的影响	063
提高生殖功能的潜在机制	069
结语	070
第6章 卵巢移位	073
Ovarian Transposition	
放疗的阈值	073
操作术式	074
并发症	075
生育选择	076
结语	076
第7章 生育力保存过程中的胚胎冻存与控制性超促排卵的可选策略	079
Embryo Cryopreservation and Alternative Controlled Ovarian Hyperstimulation Strategies for Fertility Preservation	
不孕症患者冻存-解冻胚胎移植的结局	079
冻存技术	079
生育力保存过程中的胚胎冻存	080
卵巢毒性治疗对生育力的影响	080
生育力保存在即将接受放化疗的癌症患者中的应用	081

如何培育恶性肿瘤患者有意冻存的胚胎	083
相关法律问题	085
卵母细胞体外成熟	085
冻存胚胎的移植时机	086
结语	087
第 8 章 卵母细胞冷冻保存	091
Oocyte Cryopreservation	
卵母细胞冻存的适应证	091
卵母细胞冻存的患者选择	092
促排卵方案	093
冻存前的卵母细胞质量	094
卵母细胞冻存的可选方案	095
解冻后的卵母细胞评估及可能的损伤	099
减数分裂纺锤体的评估	101
慢速冷冻保存的临床结局	103
玻璃化冷冻的临床结局	103
冻存未成熟卵母细胞：一种可能的选择	105
实验室要求与安全性	105
第 9 章 卵巢组织冷冻保存与自体移植	110
Ovarian Tissue Cryopreservation and Autotransplantation	
基本理论	111
定义	111
技术发展史	112
卵巢皮质组织块与全卵巢移植	112
卵巢组织的手术获取	113
冻存与复苏	114
卵巢皮质组织块的自体移植	115
全卵巢自体移植	116
结局	117
风险	118
第 10 章 卵母细胞体外成熟：生育力保存之路的难关	124
Oocyte In Vitro Maturation: Formidable Obstacles on the Road to Fertility Preservation	
卵母细胞成熟的定义	125

卵母细胞成熟的历史回顾	126
影响卵母细胞体外成熟的因素	126
未来研究方向	129
第 11 章 全卵巢冷冻保存	132
Whole Ovary Cryopreservation	
配子与组织冻存领域的新进展	132
全卵巢冻存	133
结语	135
第 12 章 女性恶性肿瘤患者接受冻融卵巢组织移植的风险	139
Risk of Transplanting Cryopreserved Ovarian Tissue in Women with Malignancies	
卵巢组织冷冻保存技术在生育力保存中的利弊综述	140
卵巢组织冷冻保存	141
检测乳腺癌的转移	144
关于女性乳腺癌患者进行卵巢组织冻存的争议	146
第 13 章 促性腺激素释放激素激动剂在生育力保存中的作用	150
Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in Fertility Preservation	
GnRH / GnRH 受体系统的分布和作用	150
应用 GnRH 类似物进行生育力保存的动物研究	155
使用 GnRH 激动剂进行生育力保存的临床应用	155
GnRH 激动剂保护性腺的可能机制	159
结语	160
第 14 章 妇科恶性肿瘤患者的生育力保存	165
Fertility Preservation in Gynecologic Malignancies	165
宫颈癌	165
葡萄状肉瘤	170
卵巢癌	171
浸润性上皮性卵巢癌	173
恶性生殖细胞肿瘤	178
卵巢性索间质细胞肿瘤	181
子宫癌	182
子宫内膜腺癌	183