

不孕症：影响人类健康的第三大疾病

《柳叶刀》杂志发表北京大学第三医院生殖医学中心乔杰教授评论文章

▲ 本报记者 苏宁宁

1982年计划生育纳入我国的基本国策即提倡晚婚、晚育、少生、优生。近60年来，计划生育政策在控制我国人口增长方面卓有成效。但是，近年随着全球环境污染、精神和心理压力增大、生育年龄后延等影响，世界范围内生育力已呈下降趋势。“生育力保护”已成为世界范围内生殖医学专家研究的热点问题。目前，我国每年因不孕症就诊的患者数以百万计，每年行辅助生殖技术治疗患者200000余例，抱婴率约30%。

2014年10月4日，《柳叶刀》杂志发表了三篇关于“生育力保护”的综述文章，分别阐述了生育力保护在维持男性癌症患者、女性癌症患者及高龄女性生育力中扮演的重要角色。北京大学第三医院生殖医学中心乔杰教授应邀在同期《柳叶刀》上发表题为《生育力保护：挑战与机遇》的评论文章，对生育力保护的意义、重要性及国际发展现状进行了解读。

作者指出，生育力低下已成为世界范围内影响人口健康及生活质量的重大医学问题，尤其是年轻的癌症患者、推迟生育的人群等，生育力保护是帮助他们延续生育能力的有效和必要途径。目前，生殖医学不断进步，胚胎、卵母细胞和精子冷冻、卵巢组织冷冻为其实施提供了行之有效的方法。但是，生育力保护仍面临着发展的桎梏，包括伦理原则、基础理论、技术方法、仪器设备等。

为确保生育力保护领域的良性发展，乔杰教授提出了三点建议：第一，成立专门的生育力保护组织机构，组成人员包括肿瘤专科医生、生殖专科医生、胚胎学家。共同制定统一的临床指南以指导临床工作；第二，建立一个有效的健康教育网络，全民普及生殖健康知识；第三，大力推进基础研究与临床学科交叉及成果转化。（Lancet. 2014; 384(19950): 1246）

专家连线

年龄是影响女性生育力的主要生理因素

▲ 北京大学第三医院 生殖医学中心 乔杰 李蓉



乔杰 教授

生殖是人类繁衍永恒的主题，精子和卵母细胞是人类生殖的生物学基础。近年，由于生育力的普遍下降，不孕症发生率逐渐增加。世界卫生组织（WHO）在1990年制定了不孕症诊断的新标准，即正常性生活1年而未能受孕者为不孕症，也称生育能力低下。

WHO人类生殖特别规划署报告：世界范围内不孕不育率高达15%~20%，成为继癌症和心脑血管疾病外严重影响人类健康的第三大疾病。

影响生育力的因素众多，年龄是影响女性生育力的主要生理因素。女性生育高峰通常是20多岁，30岁后生育力逐渐下降，不孕症发生率增加。其次是病理因素。引起不孕症的病理因素比较复杂，可能与生殖道感染、内分泌紊乱、遗传、自身免疫、放化疗、盆腔手术、和代谢异常等多种因素有关。另外还有不良的生育行为，如多次人工流产，流产后并发症如盆腔炎、附件炎，均可引起不孕，或是造成子宫内层损伤，

不利于孕育胚胎。现代女性结婚成家晚，生育年龄被推迟，而高龄女性患不孕症的风险明显增加。此外，女性的工作种类和工作强度，也会影响其生育。还有一些不良的生活习惯如抽烟、喝酒、熬夜、长时间电脑辐射，以及不合理的饮食结构，尤其是食用不安全的食品等都会引起女性生育力下降。另外还需注意的是，紧身衣裤对女性和男性生育力均有不利的影响。

目前我国已有360多家生殖医学中心，分布全国各地，可以开展基本的不孕症治疗。对于不孕症，需及时到相应的大医院生殖中心进行咨询和治疗。

辅助生殖需警惕卵巢过度刺激综合征

卵巢过度刺激综合征可显著增加后代心血管病发生率

▲ 本报记者 许奉彦

近日，黄荷凤研究团队的一项最新研究显示，卵巢过度刺激综合征（OHSS）女性，其子代面临心血管功能障碍风险的升高。（J Clin Endocrinol Metab. 2014;30: jc20142349）

OHSS为体外受孕辅助生育的主要并发症之一，其发病率约为0.5%~6%，与人绒毛促性腺激素诱导排卵使过多卵泡受刺激有关。它是一种人体对促排卵药物产生的过度反应，以双侧卵巢多个卵泡发育、卵巢增大、毛细血管通透性异常、异常体液和蛋白外渗进入人体第三间隙为特征而引起的并发症。目前，全球范围内辅助生殖技术已广泛开展，通过辅助生殖技术所生育的孩子已超过500万，简单计算可知，OHSS影响到的人群可能已达30万。

研究者在今年美国生殖年会上报告了该结果，引起了到会学者和专家的广泛关注。论文第一作者徐谷峰接受了Medscape的采访，通讯作者黄荷凤教授接受了路透社的专访。世界生殖领域著名专家Roger Hart教授对该研究做了高度评价：该研究结果令人感兴趣并非常值得关注，该技术对后代的长期影响我们尚不清楚。他呼吁要重视辅助生殖技术

的管理，并高度关注这些儿童的生长发育。

这项回顾性队列研究对124例3~7岁（平均年龄约4.5岁）的儿童心血管发育进行调查，其中，促排卵后OHSS母亲生育的孩子42例（OHSS组），非OHSS母亲生育的孩子34例（非OHSS组），以及正常自然生育孩子（对照组）48例。

结果发现，与非OHSS组和对照组子代相比，OHSS组母亲的子代早期二尖瓣血流速度与舒张晚期二尖瓣血流速度比值（E/A）显著降低、颈总动脉收缩期和舒张期内径较小、血流介导的舒张功能受损，而三组子代内膜中层厚度和动脉僵硬度指数无统计学差异。

通过对OHSS组和对照组的新生儿脐动脉采用同位素标记相对和绝对定量标记蛋白质组学技术，鉴定了1640种蛋白质，并进一步对40种差异表达的蛋白质进行生物信息技术分析发现，雌二醇和孕酮是差异表达蛋白质的上游调节因子。

该结果提示，卵泡和胚胎发育过程中，超生理浓度的雌二醇和孕酮水平会增加OHSS子代发生心血管功能障碍的发病风险。

专家连线

卵巢过度刺激综合征：预防大于治疗

▲ 浙江大学医学院 徐谷峰

▲ 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 / 浙江大学医学院附属妇产科医院 黄荷凤



黄荷凤 教授



徐谷峰 博士生

我们这项研究结果自发表后受到了业界的广泛关注，并受邀在美国生殖医学年会上做了大会发言，得到国内外同行的高度重视和认可。

目前，辅助生殖技术的安全性，尤其是关于子代的远期安全性越来越受到全球生殖医学专家的重视。辅助生殖技术对子代心血管系统的影响已有多篇重量级文献报道，而OHSS作为一个辅助生殖

技术的严重并发症，并没有其子代安全性相关研究。本文通过回顾性队列研究以及蛋白质组学研究，发现OHSS子代的心脏舒张功能和血管内皮功能受损。

虽然我们得出了OHSS子代会出现心血管功能异常的结论，但遗憾的是，一旦出现OHSS后，目前尚无有效的针对性干预措施。目前医生能做的就是预防OHSS发生，

做好促排卵的个体化治疗，尽量减少促性腺激素的用量。所幸这也是目前生殖医学领域的共识，因为这除了可降低OHSS发生率，还可减少辅助生殖费用及对患者卵巢储备功能的损害。对于促排卵过程中雌、孕激素超生理性升高的不孕女性，可通过冻存胚胎，选择母亲生理状态移植胚胎，以减少子代的心血管发病风险。

目前越来越多学者认同胚胎源性疾病的观念，即胚胎时期所受的影响很可能伴随一生，是许多成人慢性疾病的病因之一。如妊娠期糖尿病时期宫内高糖环境会影响下一代的糖代谢、甚至发生代效应。本研究结合OHSS子代脐动脉差异蛋白表达的结果，进一步探讨了雌、孕激素对心血管功能的影响机制。