



陈子江院士团队《新英格兰医学杂志》发布重磅研究 要严格把握第三代试管婴儿技术适应证

医师报讯（融媒体记者 裘佳）第三代试管婴儿技术，尤其是其中的胚胎植入前非整倍体遗传学检测（PGT-A），自出现以来就受到了大家的广泛关注，通过遗传学检测筛选出正常的胚胎放入宫腔，以避免染色体非整倍性胚胎的植入，从而降低植入失败率和流产率，最大限度提高活产率，实现优生优育。该项技术的理论优势使其在欧美国家获得了广泛的应用，在国内的应用也呈逐年上升趋势，很多预后良好的不孕症患者也希望通过该项技术获得优生优育的保障。

然而目前临床中普遍对 PGT-A 的应用指征存在争议。虽然研究已经证实了 PGT-A 在高龄人群和有遗传指征人群的有效性，但在非遗传学指征的患者中是否有益尚不确定。

11月25日，《新英格兰医学杂志》发表山东大学附属生殖医院陈子江院士领衔的一项辅助生殖临床试验结果为临床提供了证据。研究提示，在非高育龄患者中，采用传统的形态学评分可很好地进行胚胎挑选，增加 PGT-A 筛选胚胎的整倍体性并不能提高首次胚胎移植的活产率，反而会降低移植胚胎的数目，从而降低累积活产率。（N Eng J Med.11月25日在线版）

该试验比较了常规体外受精（IVF）和使用 PGT-A 的累积活产率，共入组 1212 例符合 IVF 指征的 < 38 岁不孕症患者，其结果表明，传统形态学评估后 IVF 的累积活产率不低于行 PGT-A 的累积活产率（81.8% 与 77.2%；非劣效性 $P < 0.001$ ）。



关联阅读全文
 扫一扫



The NEW ENGLAND
 JOURNAL of MEDICINE

胚胎植入前非整倍体检测与否的活产率比较

Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy

Junhao Yan, Yingying Qin, Han Zhao, et al.

DOI: 10.1056/NEJMoa2103613

PGT-A 应用指征争议不断导致临床乱象丛生

“现代社会逐渐降低的生育率已引起社会各界的广泛关注，而不孕不育人口的增加，加重了当代的生育问题。‘试管婴儿’已成为目前治疗不孕症的重要手段。”该研究的共同第一作者、山东大学生殖医学研究中心颜军昊教授介绍，胚胎植入前遗传学检测是在“试管婴儿”的基础上延伸出来的，通过遗传学检测筛选出正常的胚胎放入宫腔，进而阻断出生缺陷、降低不良孕产结局风险的一项技术，是出生缺陷的一级预防措施，俗称“三代试管婴儿”。包括胚胎植入前单基因病检测（PGT-M）、胚胎植入前染色体结构异常检测（PGT-SR）和胚胎植入前非整倍体遗传学检测（PGT-A）。其中以 PGT-A 应用范围最广。

PGT-A 是检测胚胎非整倍体的技术。非整倍

体是指个别染色体数目的增加或减少，以及染色体片段的重复或缺失，其比例随年龄的增加而增高，且与种植失败、流产等不良妊娠结局有关。因此，PGT-A 在高龄患者（≥ 38 岁）中的应用已被广泛接受。

在目前“单囊胚移植”降低多胎妊娠风险的背景下，非高龄患者（< 38 岁）中是否可以通过 PGT-A 技术筛选最佳的胚胎，提高胚胎移植的成功率，增加健康新生儿的活产概率？考虑到 PGT-A 治疗过程中活检技术的有创性、检测结果的准确性以及嵌合体胚胎的情况，在传统的胚胎形态学筛选基础上，增加对胚胎的整倍体性筛选，能否提高 IVF 的有效性、安全性，目前仍缺乏高质量证据。

“在我国，PGT-A

的应用指征相对严格，包括女方高龄、不明原因复发性流产、不明原因反复种植失败以及严重畸精子症。然而，在世界范围内，尽管并无高质量证据证明 PGT-A 的效果，但辅助生殖技术产业仍在积极推广 PGT-A，包括声称 PGT-A 可改善 IVF 结局。其造成的后果是因生育问题就医的夫妇可能会倾向于接受 PGT-A，这种情况在国外私立诊所中可能更为严重。考虑到各 IVF 诊所间存在的竞争关系，一对夫妇如果坚持要求进行 PGT-A 治疗的话，医师也可能很难抵御患者带来的压力。”颜军昊表示，加之该技术费用昂贵，耗时较长，对患者带来较大的经济及心理负担。因此，非常有必要开展一项科学严谨的临床试验来明确 PGT-A 在非高龄患者（< 38 岁）中的价值。

一项设计严谨、有说服力的随机对照研究

既往一些 PGT-A 相关研究引发争议的原因在于试验设计方面的偏倚。《新英格兰医学杂志》同期配发的一篇尖锐评论中提到，一些关于 PGT-A 效果获得阳性结果的随机对照试验，在设计方面有各种缺陷，如报告的结果只针对接受胚胎移植的女性，而不是依据意向治疗原则，这样的研究设计更有利于 PGT-A，因为 PGT-A 的使用减少了接受胚胎移植的女性人数。对于感到疑惑，不知是否在 IVF 治疗方案中包含 PGT-A 的不育夫妇，论文所报道的每次移植的结果基本上没有任何帮助。

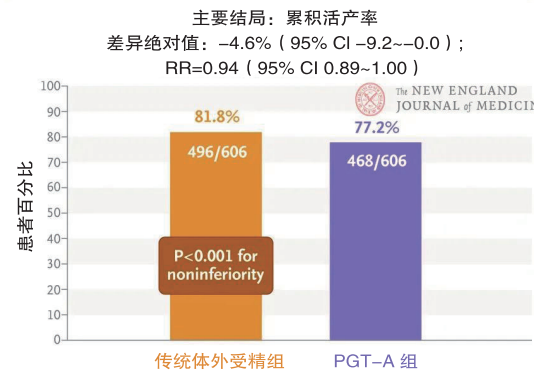
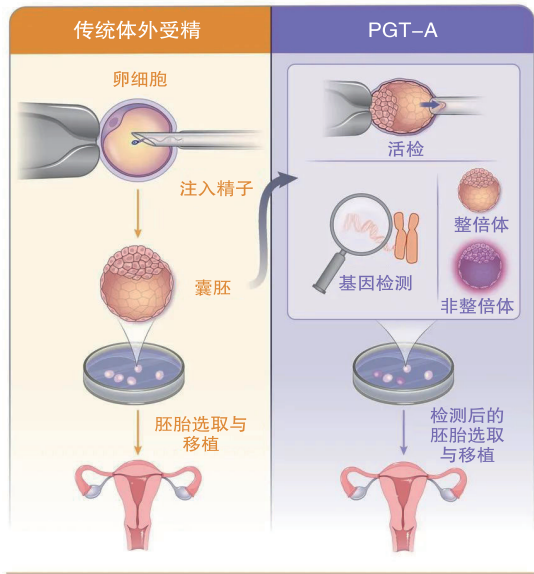
另一个缺陷是排除了冻融胚胎周期的结果。因为胚胎数量通常超过一个周期移植的数量，因此多

余胚胎被冷冻保存，并需要在以后的周期中移植，这一过程增加了通过一次取卵实现妊娠的可能性。然而，PGT-A 出现后，可用于上述冻融胚胎周期的胚胎数量一般有所减少。由于未包含通过冷冻胚胎周期实现的妊娠，因此低估了未实施 PGT-A 情况下的总妊娠率。另外一些试验在尝试移植胚胎之前实施了多次取卵，这一策略在设计上有利于 PGT-A。

“我们的这项研究在试验方案和设计上保证了较强的科学性。”颜军昊介绍，首先是研究终点的选择。本研究是以累积活产率为首要结局指标。在 IVF 过程中，一个取卵周期后包括多枚胚胎和多次移植。既往发表的研究主要关注的是第一次胚胎

移植后的妊娠结局，而不是一个取卵周期后的累积活产率。而累积活产率被认为是以病人为中心的、评估治疗成功率的最重要的结局指标，也是国际上近年来普遍认可的更具临床价值的指标。在评估 PGT-A 临床疗效的研究中，累积活产率可以更加全面地反映丢弃一些可用胚胎（如嵌合体、检测假阳性胚胎等）的累积影响，而这是仅分析第一次胚胎移植无法捕捉到的。

其次是研究对象的确立。“根据文献，38 岁及以上高龄患者非整体率显著增高，我们将活产预后良好人群规定在 20~37 岁、有 3 枚及以上优质囊胚的患者，更符合我国 IVF 人群的年龄范围和临床实践。”



非高育龄患者 PGT-A 筛选反而降低累积活产率

“本研究结果显示，PGT-A 组的累积活产率低于常规 IVF 组，也就是说，增加 PGT-A 筛选胚胎可导致累积活产率下降 4.6%。”颜军昊表示，确切的机制尚不明确，推测可能与“PGT 结果假阳性”及“嵌合体胚胎不移植”导致移植胚胎数目减少、以及活检对胚胎可能的损伤等有关。这与《新英格兰医学杂志》在同期配发的评论观点一致。评论中提到，数项研究表明，将被 PGT-A 标记为嵌合体甚至非整倍体的胚胎移植后可实现健康活产，尽管其效率低于移植被鉴定为整倍体的胚胎。由于 PGT-A 排除了上述胚胎，因此降低了不育夫妇实现活产的累积概率。

此外，本项研究发现，对于首次胚胎移植结局而言，PGT-A 组的活产率与 IVF 组也无明显差异。“提示我们，在非高育龄患者中，采用传统的形态学评分可很好地进行胚胎挑选，增加 PGT-A 筛选胚胎的整倍体性并不能提高首次胚胎移植活产率，反而会

降低移植胚胎的数目，从而降低累积活产率。”

颜军昊分析了研究中其他一些数据的意义。如研究显示，PGT-A 使累积流产风险下降 3.9%，可理解为流产率下降并没有转化为较高的活产率。出生缺陷率及其他产科并发症没有区别，提示 PGT-A 的应用与传统 IVF 相比可能不会造成额外的不良影响。

“本研究中，考虑到我们只包含了对活产良好预后、< 38 岁女性，PGT-A 组只挑选并检测了 3 枚胚胎，也只分析了 1 年内最多 3 次移植的妊娠结局，且 > 35 岁的女性数量较少（仅 59 例），因此，本研究结果可能不适用于预后不好的人群，如高龄、复发性流产或反复胚胎种植失败等。”

颜军昊表示，目前明确 PGT-A 的应用范围、避免 PGT-A 过度应用非常重要。因此，需要更多高质量临床研究明确 PGT-A 在女方高龄、不明原因复发性流产、不明原因反复种植失败及严重畸形精子症等高风险人群中的有效性和安全性等。