

人类辅助生育及其衍生技术的现状和进展

黄荷凤

(浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

[摘要] 人类辅助生育技术不仅将不孕症的治疗引入高科技领域,还引发了生命科学的大飞跃。但辅助生育技术还存在许多技术和理论问题,诸如受精过程、胚胎发育、着床机制和胚胎细胞分化等,需要作更进一步的研究。

[关键词] 受精,体外; 胚胎移植; 子宫内膜容受性

[中图分类号] R 321.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-9292(2002)03-0143-02

辅助生育技术(assisted reproductive technology, ART)是指对配子或者基因物质的体内外系统操作而获得新生命的技术。自从 1978 年英国第一个“试管婴儿”路易丝·布朗出生至今,全世界已有成千上万的“试管婴儿”诞生。ART 的问世,不仅为临床不孕症患者的治疗提供了极其有效的医疗手段,而且为生命科学的基础研究开辟了广阔的天地。迄今,人类辅助生育技术的飞跃发展使 ART 跨越了生殖医学本身,成为目前生命科学的前沿领域。当前,全世界关注的克隆技术和胚胎干细胞定向分化技术就与人类辅助生育技术密切相关。事实上,ART 已经带动了生物遗传学、胚胎发育学、细胞培养、分子生物学、优生学、免疫学、基因学、器官移植学、伦理学和法学等学科的发展,并不断地补充着新的内容。

人类辅助生育技术研究的重大进展有:① 1978 年,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)婴儿出生;② 1984 年第一个冰冻后复苏的胚胎移植婴儿出生;③ 1990 年卵裂球活检后胚胎移植婴儿诞生;④ 1992 年单精子卵细胞胞浆内注射受精后胚胎移植婴儿出生;⑤ 人胚胎体外培养成囊胚后移植成功^[1];⑥ 人类胚胎干细胞部分定向分化成功^[2];⑦ 2002 年人类体细胞克隆后胚胎移植妊娠成功。由此可见,IVF-ET、胚胎冻融技术、细胞显微操作、着床前胚胎单细胞遗传学诊断、体细胞克隆、细胞浆移植、基因转移和胚胎细胞定向分化培养,是目前人类生殖科技的

主要内容。

就 ART 本身而言,虽然在超促排卵、体外受精、培养系统和胚胎移植等方面有了很大的改进,但 ART 的着床率仍停留在 10%~15% 的低水平^[3]。要提高 ART 的临床妊娠率,改善胚胎质量和子宫内膜的容受性是两大关键所在,也是世界性生殖医学系统研究的焦点。而胚胎质量和子宫内膜容受性的提高,有赖于超促排卵药物的优选、超促排卵方案的优化、卵泡和子宫内膜发育的同步性、卵母细胞和子宫内膜质量的改进、遗传缺陷胚胎的剔除、生殖激素的生理化,以及生殖内环境中细胞因子和酶的动态平衡等重要环节。其中①单细胞扩增前引物延伸后续巢式 PCR 技术,对 β 地中海贫血、囊性纤维病和杜氏肌营养不良进行多基因位点核测技术,可直接应用于胚胎植入前遗传学诊断^[4]。在胚胎着床前发现携带相应疾病基因的胚胎并弃之,植入正常胚胎,可明显提高胚胎着床率,防止 IVF-ET 中遗传病孩的出生。②卵巢功能的预测,对 IVF-ET 中促排卵药物的选择应用、治疗方案的制定有至关重要的作用^[5]。GnRH 类似物预测卵巢反应,特别是排卵障碍的妇女,在使用辅助生殖技术之前,根据卵巢对 GnRH 类似物的不同反映类型,选择合理的超促排卵方案,预测妊娠结局。③瘦素是近年新发现的一种蛋白激素,对生殖及胚胎的着床有调

收稿日期: 2001-11-22 修回日期: 2002-05-25

作者简介: 黄荷凤(1957-),女,教授,博士生导师,从事人类生殖学研究。

节作用^[6]。IVF-ET 中,瘦素水平在外周血和卵泡液的变化,瘦素和瘦素受体 mRNA 在颗粒细胞表达,瘦素与生殖激素的相关性,以及对卵泡发育的影响,在国内外倍受关注。瘦素可作为预测 IVF-ET 妊娠结局一种因子。④卵泡对促性腺激素的反应是 IVF-ET 中卵泡发育物质基础。促排卵时颗粒细胞 FSH 受体 mRNA 表达的多寡决定卵泡反应的类型,可解释 IVF-ET 过程中卵巢呈正常反应、反应亢进和反应不良等临床现象^[7]。⑤细胞因子对子宫内膜容受性调节的研究,至今以整合素和生长因子为代表。原因不明的不孕患者胰岛素生长因子及受体,在子宫内膜中表达减弱^[8]。⑥基质金属蛋白酶(MMPs)和组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs)与胚胎着床的关系已被广泛关注。在原因不明的不孕患者着床期,MMPs 和 TIMPs 的低表达与性激素水平有关^[9]。

虽然人类辅助生育技术在临床治疗和基础研究方面已有长足的进展,但是仍存在许多未解决和值得进一步研究的问题。诸如,①常规 IVF-ET 技术的低着床率、高流产率和多胎率问题。②单细胞卵母细胞胞浆内显微注射技术子代的安全性问题。非自然选择精子的注射授精,可能将遗传缺陷、不孕基因和病理表型基因一道传给子代;显微操作对配子的损伤和结构的破坏,可能带来生物特征和遗传性状的改变。③冻融胚胎技术对染色体和线粒体等细胞器的潜在影响。④着床前遗传学诊断技术中探针的局限性,单细胞诊断的无法重复性,以及卵裂球活检后残留胚胎的健康完整性。⑤胚胎培养系统改进和低囊胚形成率。⑥克隆技术用于人类治疗性应用的伦理、道德、法律问题,以及克隆子代的生物学缺陷问题。⑦人胚胎干细胞定向分化的调控机理,以及人造组织或人造器官的多细胞发育塑型等问题。

综上所述,20 世纪最伟大的医学发展之一即 IVF 婴儿的诞生,使人类对生殖医学的了解有了极大的进步,由此诞生出的许多生殖技术,形成了近代人类生殖医学发展新态势。20 世纪最令人震惊的医学事件是克隆羊“多利”的诞生。它确立补充了新的生殖理论和实践。人类胚胎干细胞的研究已经引起医学史上另一场革命。

如今重组促排卵药物问世,胚胎培养系统改进,囊胚培养的开展以及新型生殖激素、细胞因子的发现,为生殖科技进步提供了重要的物质基础。结合细胞显微操作技术、着床前遗传学诊断、克隆技术或胚胎干细胞定向分化技术,医学价值不可估量。但 ART 仍存在许多不足之处,许多生殖生理机制尚未阐明,诸如伦理、道德、法律问题也尚未解决。生殖科技何去何从,人们拭目以待。

References:

- [1] Gardner D K, Lane M, Schoolcraft W B. Culture and transfer of viable blastocysts; a feasible proposition for human IVF [J]. Hum Reprod, 2000, (Suppl 6):9-23.
- [2] Ruiz-Canela M. Embryonic stem cell research: the relevance of ethics in the progress of science [J]. Med Sci Monit, 2002, 8(5):SR21-26.
- [3] Kovacic B, Vlasisavljevic V, Reljic M, et al. Clinical outcome of day 2 versus day 5 transfer in cycles with one or two developed embryos [J]. Fertil Steril, 2002, 77(3):529-536.
- [4] YUAN Shu-hui, JIN Fan, HUANG He-feng (袁淑慧, 金帆, 黄荷凤). Detection of multiple loci in single cell by primer extension preamplification and nest PCR [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(3):145-148. (in Chinese)
- [5] ZHU Yi-min, ZHOU Fu-zhen (朱依敏, 周馥贞). Gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test in anovulatory women [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(3):167-170. (in Chinese)
- [6] YANG Xiao-fu, HUANG He-feng (杨小福, 黄荷凤). Impact of leptin levels on outcome of in vitro fertilization-embryo transfer [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(3):155-158. (in Chinese)
- [7] LOU Hang-ying, HUANG He-feng, JIN Fan (楼航英, 黄荷凤, 金帆). Follicle-stimulating hormone receptor in relation to ovarian cycling response from gonadotropin hormone stimulation [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(3):151-154. (in Chinese)
- [8] WU Rui-jin, ZHOU Fu-zhen (吴瑞瑾, 周馥贞). Endometrial insulin-like growth factor II and type I receptor in the unexplained infertility and its steroid regulation [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(3):163-166. (in Chinese)
- [9] HONG Li-hua, ZHOU Fu-zhen, HUANG He-feng (洪丽华, 周馥贞, 黄荷凤). The effect of the expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 protein, on the window phase of endometrial implantation, in unexplained infertile women [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) [浙江大学学报(医学版)], 2002, 31(3):159-162. (in Chinese)