

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.04.019

## 卵母细胞冷冻现状

仲万霞<sup>1</sup> 综述 邱进<sup>2</sup> 审校

(<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学中心,上海市辅助生殖与优生重点实验室,上海 200135;

<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学中心,上海市人类精子库,上海市辅助生殖与优生重点实验室,上海 200135)

**摘要** 随着延缓生育趋势的逐渐上升,导致女性面临越来越多非医疗相关的生育风险。卵母细胞冷冻为女性生育力保存提供了一种选择,目前普遍采用玻璃化冷冻卵母细胞。冷冻卵母细胞既存在挑战又存在机遇,对于冷冻卵母细胞的方式方法仍旧存在缺陷,这需要生殖医学专家们共同努力来完成该技术的进一步突破。同时很多女性对年龄增加导致生育力下降的认识不足,又对辅助生殖技术可以克服这一问题有一种过于乐观的信任。所以有必要加强生育力保存相关科普,以满足大众的认知需求,提高人们对于包括冷冻卵母细胞在内的生育力保存的认知度。国家或政府也应提供相关方面的医疗保险或补贴以降低人们使用该技术的成本。

**关键词** 卵母细胞;冷冻;生育力保存

中图分类号:R321.1 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2024)08-355-03

### Current status of oocyte cryopreservation

ZHONG Wanxia<sup>1</sup>, QIU Jin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Reproductive Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory for Assisted Reproduction and Reproductive Genetics, Shanghai 200135, China; <sup>2</sup>Department of Reproductive Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Human Sperm Bank, Shanghai Key Laboratory for Assisted Reproduction and Reproductive Genetics, Shanghai 200135, China)

**Abstract:** The trend of social postponement of childbearing is gradually increasing, leading to more and more non-medical-related infertility risks for women. Oocyte cryopreservation provides an option for the preservation of female fertility, and vitrification is commonly used to freeze oocytes. There are both challenges and opportunities in freezing oocytes, and there are still defects in the way of freezing oocytes, which requires the joint efforts of reproductive medicine experts to complete the further breakthrough of this technology. At the same time, many women have insufficient understanding of the decline in fertility caused by aging, and they have an overly optimistic belief that assisted reproductive technology can overcome this problem. Therefore, it is necessary to strengthen the popular science related to fertility preservation to meet the public's cognitive needs and improve people's awareness of fertility preservation. The state or government should also provide relevant health insurance or subsidies to reduce the cost of using this technology.

**Keywords:** Oocyte; Cryopreservation; Fertility preservation

医疗性卵母细胞冷冻技术最初用于因医疗干预而损害生育力的患者,如遗传性卵巢功能早衰、严重的子宫内膜异位症、接受放化疗或可能导致卵巢功能早衰的性腺毒性治疗的患者<sup>[1-2]</sup>。随着推迟生育趋势的上升,女性面临越来越

多非医疗相关的生育风险。卵母细胞冷冻为女性保护部分生殖潜能提供了一种选择。然而随着女性患者年龄的增加,其卵巢储备功能下降,卵母细胞质量变差,卵母细胞非整倍性增长,这些不利影响降低了患者利用辅助生殖技术的有效性<sup>[1]</sup>。

近年,玻璃化冷冻技术的出现为年轻时主动冷冻卵子未来可以使用提供了更多的选择<sup>[3]</sup>。但很多女性对年龄增加导致生育力下降的认识不足,又对辅助生殖技术可以克服这一问题有一种过于乐观的信任<sup>[2]</sup>。所以有必要加强生育力保存相关科普,以满足大众的认知需求。

[基金项目] 国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项(2021YFC2700500);辅助生殖产品有效性、安全性验证(2021YFC2700504)

[通信作者] 邱进, E-mail: 217887@163.com

## 1 认知与伦理

生育意识调查结果显示,大多数参与者认为生育很重要且对冷冻卵母细胞持肯定态度<sup>[2,4]</sup>。然而现阶段一个日益严重的问题是,人们开始组建家庭的时间越来越晚,从而导致世界各地生育第一个孩子的平均年龄都在增加<sup>[2]</sup>。对于希望推迟生育的妇女来说,没有医学指征的情况下冷冻卵母细胞的需求正在增长。在美国,卵母细胞冻存周期从 2012 年的 2676 个增加至 2020 年 16,945 个。英国报告的卵母细胞冷冻周期从 2012 年的 410 个增加到 2020 年的 2267 个<sup>[5]</sup>。

可以看出提前将卵母细胞冷冻保存是一个新趋势,不过反对者认为该技术对妇女自身有一定的伤害,包括带来虚假的希望和商业剥削<sup>[4]</sup>。由于不能保证成功率且成本较高,所以鼓励女性过度相信这些技术,这在伦理上是不负责任的。提供卵母细胞冷冻服务的医生或医疗机构应该提前告诉患者获得足够卵母细胞所需的周期数、每个冷冻周期的成本、每年储存卵母细胞的成本、不同年龄卵母细胞冷冻已知和未知的成功率和未来使用辅助生殖技术的相关成本与潜在风险。

目前“冻卵”出生新生儿整体年龄不大,对于该技术是否会对这些后代产生长远的影响没有大样本研究,因此该技术是否应该广泛推广尚有争议。冷冻卵母细胞作为捐赠时同样会带来有争议的伦理问题。这些伦理问题都需要逐步解决。虽然有争议,但是对于现阶段的女性保存生育力来说具有较好的临床实用意义。所以,在保障患者知情权的情况下可以鼓励更多有需求的女性使用该技术。

## 2 卵母细胞冷冻应用

### 2.1 肿瘤

在癌症生存率不断提高的时代,越来越多的育龄女性希望在癌症治疗后可以生育。然而大多数癌症治疗手段直接或间接影响生育力并导致提前绝经,不过卵母细胞冷冻为年轻的女性癌症患者提供了治疗后可能生育的机会。

许多研究都表明肿瘤患者冷冻卵母细胞是可行的。Kocsuta 等<sup>[6]</sup>研究显示,不同淋巴瘤分期阶段的卵母细胞回收数量、成熟卵母细胞数量和玻璃化冷冻卵母细胞数量均无显著差异。乳腺癌患者玻璃化冷冻保存卵母细胞后,不会耽误患者化疗的启动<sup>[7]</sup>。目前可用的数据证实无论是从长期临床结果还是对婴儿而言,乳腺癌适当治疗后的妊娠都是安全的<sup>[8]</sup>。

关于患有恶性疾病的女性接受治疗前进行生育力保存的研究已经发表了很多,但对于其在非恶性疾病中的作用研究却不多。这些疾病包括良性血液病、自身免疫性疾病和遗传性疾病,以及多种良性妇科疾病(BGCs),这些疾病可能由于致病机制或由于药物、手术治疗等原因而损害卵巢储备和生殖潜力。所以对有不孕风险的 BGCs 女性进行

生育力保存也是重要的,卵母细胞冷冻保存同样适用于良性疾病患者<sup>[9]</sup>。

### 2.2 冷冻方式方法

由于卵母细胞体积较大,其对冷冻方法比精子和胚胎更加敏感<sup>[2]</sup>,而且对冷冻、复苏过程耐受性差,目前仍旧没有完美的冷冻方法。从人类首次冷冻卵母细胞已过去 37 年<sup>[1]</sup>,冷冻方法从慢速冷冻逐步发展为玻璃化冷冻。目前国内外对玻璃化冷冻研究较多,也有许多相关专利产生。

玻璃化冷冻卵母细胞是目前较通用的方法。不过玻璃化冷冻过程中使用的高浓度冷冻保护剂(CPAs)与细胞毒性风险有关,现在的建议混合使用不同的 CPAs,这样可以将单个成分降低到其毒性阈值以下,并将卵母细胞暴露于溶液的时间减少到最小<sup>[10]</sup>。

目前有封闭玻璃化冷冻载体和开放式玻璃化冷冻载体,前者是一种更无菌和安全的方法<sup>[11]</sup>。有研究结果表明,封闭系统与开放系统相比,具有相当的存活率、发育率、妊娠率和着床率<sup>[12]</sup>。另外有研究者开发了一种半自动玻璃化系统,使每一次玻璃化过程都可重复,减少人力成本。结果分析表明半自动玻璃化冷冻组和手动玻璃化冷冻组的复苏后存活率相当<sup>[13]</sup>。

低温保存不仅会引起卵母细胞中活性氧(ROS)的大量积累,还会导致氧化应激对线粒体和内质网造成损伤。因此,外源性抗氧化剂如褪黑素和白藜芦醇被应用于卵母细胞冷冻保存中,通过直接或间接清除 ROS 来减少氧化损伤。有证据表明,与单独使用相比,抗氧化剂组合使用时,可能产生更有效的抗氧化协同作用<sup>[14]</sup>。

### 2.3 安全性有效性

玻璃化冷冻时使用的二甲亚砜和乙二醇已被证明具有生物活性,可能导致基因表达失调、表观遗传标记破坏、活性氧积累和卵母细胞功能异常。有研究表明与新鲜卵母细胞相比,冷冻卵母细胞在所有年龄的受者中均有较低的平均活产率<sup>[15]</sup>。

不过也有研究表明使用玻璃化冷冻卵母细胞进行体外受精(IVF)后的活产率与使用新鲜卵母细胞进行 IVF 后的活产率相当<sup>[2]</sup>。将新鲜和玻璃化冷冻的同卵母细胞移植到 300 个匹配受体的 IVF 结果显示临床妊娠率、受精率、卵裂率、胚胎质量和种植率方面没有显著差异<sup>[1]</sup>。使用玻璃化冷冻卵母细胞和新鲜卵母细胞在围产期结局、分娩胎龄、出生体重、出生缺陷、新生儿重症监护病房(ICU)入院率和围产期死亡率方面没有差异<sup>[16]</sup>。与普通人群相比,一项对 936 例使用冷冻卵母细胞出生的新生儿结局进行综述显示,其先天性异常的风险并未增加<sup>[1]</sup>。

与传统冷冻方法相比,玻璃化冷冻可以显著影响动物卵母细胞和胚胎中一些印记基因的表达和甲基化,产生不利影响,不过玻璃化冷冻对人类印记基因的影响尚未得到充分研究<sup>[17]</sup>。玻璃化冷冻可能会引起卵母细胞和胚胎的表观遗传和转录的变化,目前还不清楚这些变化是否会对

后代的健康产生潜在的影响。

## 2.4 使用和成本

在生物学上选择性卵母细胞冷冻的适宜年龄是 25 岁左右,高龄女性使用自己年轻时冷冻的卵母细胞受孕更具成本效益,从而使得最初的决定变得更有价值。女性在接近 35 岁时生育力明显下降,在还没有找到合适伴侣或没有生育计划时,可能更希望进行卵母细胞冷冻保存。

另一个重要的问题是,为了至少有一个孩子,应该保存多少卵母细胞呢。美国的两个基于 IVF/ICSI 治疗的预测模型估计,如果女性年龄小于 38 岁,则需要大约 20 个卵母细胞进行冷冻保存,最终出生一个孩子的可能性约为 75%<sup>[18]</sup>。

## 3 小结与展望

全世界范围内,包括冷冻卵母细胞在内的生育力保存已经开展了很多年,既存在挑战又存在机遇。目前对于冷冻卵母细胞的方式方法仍旧存在缺陷,这需要生殖医学专家们共同努力来完成该技术的进一步突破。同时应加强对大众的科普教育,提高人们对于包括冷冻卵母细胞在内的生育力保存的认知度。国家或政府也应提供相关方面的医疗保险或补贴以降低人们使用该技术的成本。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

- [1] Poli M, Capalbo A. Oocyte cryopreservation at a young age provides an effective strategy for expanding fertile lifespan[J]. *Front Reprod Health*, 2021, 3: 704283. DOI: 10. 3389/frph. 2021. 704283.
- [2] Wennberg AL. Social freezing of oocytes: a means to take control of your fertility[J]. *Ups J Med Sci*, 2020, 125(2): 95-98. DOI: 10. 1080/03009734. 2019. 1707332.
- [3] Yang JJ, Wu MY, Chao KH, et al. Usage and cost-effectiveness of elective oocyte freezing: a retrospective observational study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 123. DOI: 10. 1186/s12958-022-00996-1
- [4] Hafezi M, Zameni N, Nemati Aghamaleki SZ, et al. Awareness and attitude toward oocyte cryopreservation for non-medical reasons: a study on women candidates for social egg freezing[J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2022, 43(4): 532-540. DOI: 10. 1080/0167482X. 2022. 2090332.
- [5] Caughey LE, White KM, Lensen S, et al. Elective egg freezers' disposition decisions: a qualitative study[J]. *Fertil Steril*, 2023, 120(1): 145-160. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2023. 02. 022.
- [6] Kocsuta V, Shah S, Lawson AK, et al. Do fertility preservation outcomes in patients diagnosed with lymphoma differ based on cancer stage? [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2024, 13(2): 300-306. DOI: 10. 1089/jayao. 2022. 0069.
- [7] Sellami I, Mayeur A, Benoit A, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation following COS does not delay the initiation of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer compared to IVM[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(3): 473-480. DOI: 10. 1007/s10815-023-02739-6.
- [8] Razeti MG, Soldato D, Arecco L, et al. Approaches to fertility preservation for young women with breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2023, 23(3): 241-248. DOI: 10. 1016/j. clbc. 2023. 01. 006.
- [9] Santulli P, Blockeel C, Bourdon M, et al. Fertility preservation in women with benign gynaecological conditions[J]. *Hum Reprod Open*, 2023, 2023(2): hoad012. DOI: 10. 1093/hropen/hoad012.
- [10] Warner RM, Ampo E, Nelson D, et al. Rapid quantification of multi-cryoprotectant toxicity using an automated liquid handling method[J]. *Cryobiology*, 2021, 98: 219-232. DOI: 10. 1016/j. cryobiol. 2020. 10. 017.
- [11] Practice committees of the American society for reproductive medicine and society of reproductive biologists and technologists. Electronic address: jgoldstein@asrm.org. A review of best practices of rapid-cooling vitrification for oocytes and embryos: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(2): 305-310. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2020. 11. 017.
- [12] Antonouli S, Di Nisio V, Messini C, et al. A comprehensive review and update on human fertility cryopreservation methods and tools [J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1151254. DOI: 10. 3389/fvets. 2023. 1151254.
- [13] Barberet J, Ducreux B, Bruno C, et al. Comparison of oocyte vitrification using a semi-automated or a manual closed system in human siblings: survival and transcriptomic analyses[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 128. DOI: 10. 1186/s13048-022-01064-3.
- [14] Cao B, Qin J, Pan B, et al. Oxidative stress and oocyte cryopreservation: recent advances in mitigation strategies involving antioxidants [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3573. DOI: 10. 3390/cells11223573.
- [15] Kwan H. Reconsideration of the safety and effectiveness of human oocyte cryopreservation [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 22. DOI: 10. 1186/s12958-023-01071-z.
- [16] Cobo A, Serra V, Garrido N, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(4): 1006-1015. e4. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2014. 06. 019.
- [17] Chen H, Zhang L, Meng L, et al. Advantages of vitrification preservation in assisted reproduction and potential influences on imprinted genes [J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 141. DOI: 10. 1186/s13148-022-01355-y.
- [18] Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, et al. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 853-859. DOI: 10. 1093/humrep/dex008.

(收稿日期 2023-11-27)

(本文编辑:石俊强)