

## 时差成像技术和人工智能在 ART 治疗中的应用

黄艳荣<sup>1,2)</sup>, 李明颖<sup>2,3)</sup>, 高梦莹<sup>2,3)</sup>, 相立峰<sup>1,2,3)</sup>, 晏家骢<sup>1,2,3)</sup>, 李永刚<sup>1,2,3)</sup>

(1)昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650500; 2)云南省第一人民医院生殖医学科, 云南 昆明 650032; 3)国家卫生健康委员会西部孕产优生重点实验室, 云南 昆明 650032)

[摘要] 准确评估胚胎发育对于辅助生殖技术(ART)成功至关重要。传统方法多基于主观的胚胎形态学评估, 缺乏客观性和实时性。时差成像技术(TLT)提供更稳定的培养环境, 实现胚胎发育的动态监测, 分析和建模不同发育时期的动态学参数, 用于预测胚胎的植入潜力。然而, 动态学参数通常需要人工标注, 引入主观干扰, 数据模型分析能力差异较大, 与实际情况相差甚远, 尤其在染色体整倍性分析方面表现较弱。随着人工智能(AI)的不断发展, TLT与AI的结合提供了减少TLT人工标注时间、提高胚胎植入率和染色体整倍性预测等方面的可能性。旨在探讨TLT结合AI在形态学和动态学参数方面对胚胎植入潜力和染色体整倍性的应用。

[关键词] 辅助生殖; 时差成像技术; 人工智能; 胚胎种植潜能; 胚胎整倍性

[中图分类号] R714.8 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)07-0160-08

## Application of Time-Lapse Imaging Technology and Artificial Intelligence in ART

HUANG Yanrong<sup>1,2)</sup>, LI Mingying<sup>2,3)</sup>, GAO Mengying<sup>2,3)</sup>, XIANG Lifeng<sup>1,2,3)</sup>,

YAN Jiacong<sup>1,2,3)</sup>, LI Yonggang<sup>1,2,3)</sup>

(1) Medical school, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan 650500;

2) Reproductive Medical Center, The 1st People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032; 3) NHC Key Laboratory of Periconception Health Birth in Western China,

Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Accurate assessment of embryo development is of paramount importance for the success of Assisted Reproductive Technologies (ART). Traditional methods predominantly rely on subjective embryo morphological evaluations, lacking objectivity and real-time capabilities. Time-lapse Technology (TLT) offers a more stable incubation environment, facilitating dynamic monitoring of embryo development, analysis, and modeling of dynamic parameters during different developmental stages for predicting embryo implantation potential. However, dynamic parameters often require manual annotations, introducing subjective bias and exhibiting significant disparities in data modeling capabilities, deviating from real-world scenarios, especially in the analysis of chromosomal ploidy. With the continuous advancement of Artificial Intelligence (AI), the integration of TLT and AI holds promise in reducing manual annotation time in TLT, enhancing embryo implantation rates, and chromosomal ploidy prediction. This review aims to explore the application of TLT combined with AI in morphological and dynamic parameters for assessing embryo implantation potential and chromosomal ploidy.

[收稿日期] 2023-12-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82060282); 云南省妇产生殖疾病临床医学中心基金资助项目(2021LCZXXF-SZ03); 云南省生殖妇产疾病临床医学中心开放课题(2022LCZXKF-SZ11)

[作者简介] 黄艳荣(1994~), 女, 新疆博尔塔拉蒙古人, 在读硕士研究生, 主要从事基于形态动力学参数和蛋白质组学来提高胚胎选择的准确性研究工作。

[通信作者] 李永刚, E-mail: liyongganghome@hotmail.com

[Key words] Assisted reproduction; Time-lapse imaging technology; Artificial intelligence; Embryo implantation potential; Embryo euploidy

在辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 中, 传统的胚胎选择是通过静态形态学特征综合评估胚胎的原核期、卵裂期和囊胚期等发育阶段以挑选具有最大种植潜力的胚胎。但该评估方法需要在固定时间内将胚胎置于倒置显微镜下观察, 使得胚胎频繁暴露于培养箱外环境中, 从而会影响胚胎质量<sup>[1]</sup>。同时胚胎学家也有可能错过一些与胚胎质量和植入潜力相关的关键发育过程, 例如卵裂模式。近年来, 胚胎时差成像技术 (time-lapse technology, TLT) 的出现改变了这一情景。因为该技术通过连续拍摄记录胚胎的动态学参数, 全程监控胚胎的体外发育过程, 获得胚胎发育的动态信息, 从而为选择高发育潜能胚胎提供更多参考信息, 是 1 种新的无创胚胎质量评估体系<sup>[2]</sup>。《人类卵裂期胚胎及囊胚形态学评价中国专家共识》<sup>[3]</sup> 明确指出, TLT 的应用有助于选取具有更高发育潜能的卵裂期胚胎。此外, 大量研究表明 TLT 在预测胚胎植入<sup>[4-5]</sup>。

影响胚胎临床结局除了胚胎质量还有胚胎染色体, 有研究表明移植染色体异常的胚胎会降低着床率并增加流产率<sup>[6-7]</sup>。目前, 检测胚胎染色体整倍性最常用的方法是胚胎植入前非整倍体遗传学检测 (preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A) 技术。然而, 该技术存在一些局限性: 活检操作可能对胚胎造成损伤, 影响子代的安全性和降低胚胎的发育潜能, 以及不同比例的嵌合现象对胚胎选择的干扰。因此, 临床上迫切需要 1 种对胚胎影响更小, 检测准确率更高的非侵入性的胚胎染色体整倍性检测方法。虽然形态学参数可用于区分整倍体和非整倍体胚胎<sup>[8-11]</sup>, 但其预测能力有限, 目前不能替代 PGT-A<sup>[12]</sup>。近年来, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 在医疗领域的应用逐渐扩大, TLT 和 AI 结合可以通过对胚胎发育视频进行分析、识别、分类和评估, 解决人工标注低效性、主观性的问题, 建立胚胎选择预测模型。随着数据的积累, 通过 AI 自主学习对模型进行不断优化, 必将提高 TLT 预测胚胎种植潜能的能力。

## 1 TLT 在预测胚胎妊娠结局上的应用

TLT 通过不间断的对胚胎进行拍照, 形成发

育视频, 从而避免传统形态学评估的局限性。有些研究发现异常的卵裂模式不利于胚胎的着床<sup>[13-14]</sup>, 在 1 项关于定量形态学参数与胚胎发育的 Mate 分析中也证实这一结果<sup>[15]</sup>。Gazzo 等<sup>[4]</sup> 在对 184 例的单胚胎移植进行对比研究中发现, 基于 KIDscore™ D5 算法 (KIDscore™ D5 algorithm, KS5) 评分的胚胎选择, 可以提高单胚胎的种植率。Macedo 等<sup>[16]</sup> 研究发现, 形态动力学参数: 第二极体 (the second polar corpuscle, CPap)、原核消失 (pronuclei disappearance, PNbd)、到达 2 细胞时间 (time from insemination to the 2-cell stage,  $t_2$ ) 和 3-4 细胞卵裂同步性 (synchronization of the three-to-four-cell, S2) 可以预测高质量胚胎。Yang 等<sup>[17]</sup> 利用 TLT 对 157 个生殖泡期 (germinal vesicle, GV) 卵母细胞的体外成熟 (in vitro maturation, IVM) 过程的回顾性研究表明, GV 到第一次减数分裂中期 (metaphase I, M I) 的持续时间与形成高质量胚胎之间具有相关性。多项临床应用研究表明, TLT 可以提高临床妊娠率 ( $P = 0.006$ )<sup>[18]</sup>、种植率 ( $P = 0.0001$ )<sup>[5]</sup>, 并减少早期妊娠丢失 ( $P = 0.01$ )<sup>[19]</sup>。Chera-Aree 等<sup>[20]</sup> 将 250 个胚胎 1:1 分组, 分别进行 TLT 和常规培养, 研究发现 TLT 组的活产率 ( $P = 0.013$ )、种植率 ( $P = 0.004$ ) 和临床妊娠率 ( $P = 0.002$ ) 均显著高于常规组。在 1 项双盲、多中心的随机对照实验中, Kieslinger 等<sup>[21]</sup> 认为 TLT 的应用不能改善临床结果。

研究表明, TLT 是选择移植胚胎的有效方法<sup>[22]</sup>, 在选择单胚移植时可以维持妊娠率<sup>[23]</sup>, 这就为减少移植胚胎数, 降低多胎妊娠率提供一个更好的策略。然而, 田可可等<sup>[24]</sup> 研究表明, 在单卵裂期胚胎移植中, 应用 TLT 虽可改善妊娠结局, 但其临床妊娠率仍低于囊胚期的单胚移植, 且早期流产率没有显著性差异。胚胎染色体的异常, 是导致种植率下降和流产率增加的重要原因<sup>[6-7]</sup>。

综上所述, TLT 可以改善胚胎妊娠结局, 但对改善流产率的结果不一致, 如表 1 所示。分析原因可能与移植胚胎的嵌合型和非整倍性有关, 二者都会造成植入失败和妊娠失败, 从而大大影响 ART 治疗的结局。

## 2 TLT 在预测胚胎染色体整倍性中的应用

妊娠结局与胚胎的染色体整倍性相关, PGT-

表 1 TLT 在预测胚胎妊娠结局上的应用

Tab. 1 Application of TLT in predicting embryo pregnancy outcomes

结论	参考文献
异常的卵裂模式不利于胚胎的着床	Liu等 <sup>[13, 15]</sup> 、Rubio等 <sup>[14]</sup> 、Gazzo等 <sup>[4]</sup>
基于KIDscoreTM D5算法评分的胚胎选择, 可以提高治疗的单胚胎种植率	Macedo等 <sup>[16]</sup>
CPap、PNbd、t2和S2可以预测质量较高的胚胎	Yang等 <sup>[17]</sup>
GV到MI的持续时间与形成高质量胚胎之间具有相关性。	Guo等 <sup>[18]</sup>
TLT可以提高临床妊娠率	Kovacs等 <sup>[5]</sup>
TLT可以提高种植率	Rubio等 <sup>[19]</sup>
TLT可以减少早期妊娠丢失	Chera-Aree等 <sup>[20]</sup>
研究发现TLT组的活产率、种植率和临床妊娠率均显著高于常规组	Kieslinger等 <sup>[21]</sup>
认为时差成像技术的应用不能改善临床结果。	Iwasawa等 <sup>[22]</sup>
TLT能够选择移植的胚胎	Haikin Herzberger等 <sup>[23]</sup>
TLT在选择单胚移植时可以维持妊娠率	田可等 <sup>[24]</sup>
TLT虽可改善妊娠结局, 但其临床妊娠率仍低于囊胚期的单胚移植, 且早期流产率没有显著性差异。	

A 是目前常用的检测方法, 但其具有一定的局限性。通过研究 TLT 捕捉到的胚胎发育过程的异常现象, 发现染色体异常的胚胎会出现多原核、异常卵裂、卵裂球碎片化、在 8 细胞前停止发育、囊胚扩张时间增加和动态学参数显著延迟等形态动态学参数的异常, 这就为应用非侵入性技术检测胚胎整倍性提供了可能<sup>[25-28]</sup>。Basile 等<sup>[8]</sup> 在对 504 个胚胎进行的回顾性队列研究中发现, 染色体整倍性正常和异常胚胎在到达 5 细胞时间(Time from insemination to the 5-cell stage, t5)、第 1、2 次有丝分裂间隔时间(time from division from 2 cells to 3 cells, cc2)、第 2、3 次有丝分裂间隔时间(time from division from 3 cells to 4 cells, cc3)和 2 细胞到 5 细胞间隔时间(time interval between 2 and 5 cells, t5-t2)等参数上存在显著性差异。Chawla 等<sup>[9]</sup> 在研究中证实了这一结果, 同时还发现 tPNf 在染色体整倍性正常和异常胚胎之间也存在显著性差异。Campbell 等<sup>[10]</sup> 研究发现, 胚胎致密化开

始时间(time from insemination to start of compaction, tSC;  $P = 0.02$ )和囊胚形成时间(time from insemination to formation of full blastocyst, tB;  $P = 0.01$ )在整倍性和非整倍性胚胎中存在显著性差异。在 1 项回顾性的观察研究中, Huang 等<sup>[11]</sup> 发现囊胚扩张的动态学参数与胚胎的整倍性有相关性。

以上多个研究表明, TLT 可以在预测胚胎染色体整倍性上具有应用潜力。但 Rienzi 等<sup>[29]</sup> 研究认为, 已有的 16 个动态学参数与胚胎染色体非整倍体率之间没有相关性, 可能与纳入患者的治疗类型: 卵胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)和 PGT-A 患者的基础情况: 患者的年龄>36 岁、曾经经历过失败的试管婴儿治疗、2 次或 2 次以上自然流产等多种因素有关。Gazzo 等<sup>[4]</sup> 在基于 KS5 评分系统的研究中, 发现评分与胚胎染色体整倍体率成正相关, 还提高了单个整倍体囊胚移植的种植率。TLT 在胚胎倍性的预测能力见表 2。

表 2 TLT 在预测胚胎染色体整倍性中的应用

Tab. 2 Application of TLT in predicting embryo chromosomal ploidy

结论	参考文献
染色体整倍性正常和异常胚胎在t5、cc2、cc3和t5-t2等参数上存在显著性差异。	Basile等 <sup>[8]</sup> 、Chawla等 <sup>[9]</sup>
发现tPNf在染色体整倍性正常和异常胚胎之间也存在显著性差异。	Chawla等 <sup>[9]</sup>
tSC和tB在整倍性和非整倍性胚胎中存在显著性差异。	Campbell等 <sup>[10]</sup>
发现囊胚扩张的动态学参数与胚胎的整倍性有相关性。	Huang等 <sup>[11]</sup>
16个动态学参数与胚胎染色体非整倍体率之间没有相关性, 可能与纳入患者的治疗类型和患者的基础情况等多种因素有关。	Rienzi等 <sup>[29]</sup>
KS5评分系统的评分与胚胎染色体整倍体率成正相关, 还提高了单个整倍体囊胚移植的种植率。	Gazzo等 <sup>[4]</sup>

综上所述, TLT 使用的动态学参数预测胚胎染色体整倍性有一定的能力, 但也存在着局限性, 例如预测准确性差、无法检测某些单基因遗传病、结果可能会受多种因素的影响、研究结果在不同研究组之间不一致等。因此, TLT 目前还不足以替代 PGT-A<sup>[12]</sup>, 需要更多的随机对照试验来全面评估 TLT 在胚胎染色体整倍性检测应用中的有效性。

### 3 TLT 和 AI 结合在预测胚胎种植潜能中的应用

目前, AI 在图像识别和分析、病理学诊断、基因组学和生物信息学、患者监测、药物研发、健康管理、医疗机器人等医学领域发展迅速。TLT 和 AI 结合可以通过对胚胎发育视频进行分析、识别、分类和自动进行标注及评估, 也可以通过大数据的纳入和自主学习来优化评估模型, 从而提高胚胎评估的准确性和可靠性, 更好预测胚胎的种植潜力和提高 ART 治疗的成功率<sup>[30-32]</sup>。

现阶段, TLT 与 AI 结合的常用模型主要有深度学习、时间周期一致性、自监督学习和注意力分支网络等模型。其中, 深度学习模型中的深度神经网络(deep neural network, DNN)、深度卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)的应用较为广泛。基于胚胎遗传学的主要模型有遗传学 AI 模型、整倍体预测算法等。

深度学习模型是通过将胚胎发育的图像进行分析, 采用 AI 驱动的软件可自动化观测和标准化评估胚胎各发育参数, 并自动注释。时间周期一致性评估是通过自监督学习, 将标记和未标记的数据用于学习和模型训练<sup>[33]</sup>, 并使用数据驱动的算法作为辅助工具进行标准化培训和考核, 以及性能改进。加上非自监督学习和自监督学习算法, 进行不断的学习, 来实现高精度的胚胎图像分类, 获取客观的形态学参数。然后, 结合动态学模型、临床结局、染色体倍性建模, 最后不断纳入优化, 并在胚胎选择上对胚胎进行排序。其中遗传学 AI 模型强调通过评估敏感性(正确预测整倍体)、特异性(正确预测非整倍体)和总体准确性, 来预测胚胎倍性。整倍体预测算法则是通过计算 DNA 的整倍性状态, 从而预测胚胎中的染色体异常情况。此外, TLT 与 AI 结合对普遍认为无利用价值的第 7 天胚胎进行评估, 为反复移植失败患者, 提高了胚胎利用率<sup>[34]</sup>。

通过 TLT 观察, 囊胚扩张与胚胎结局有一定

的相关系<sup>[35-36]</sup>, 而 AI 可以从未经编辑的 TLT 的图像文件中定量描述囊胚扩张成度, 从而预测囊胚的植入率<sup>[37-38]</sup>。数字化囊胚形态学的评分与所有嵌合体阈值水平有显著相关性, 为鉴别非整倍性风险的囊胚提供了一个新的无创方法<sup>[39]</sup>。Jørgen Berntsen 等<sup>[40]</sup>通过分析来自 18 个 IVF 中心的大型 TLT 数据集, 利用深度学习技术建立了基于 TLT 图像序列的胚胎选择模型, 创建了全自动 iDAScore v1.0 模型, 该模型的评分与质量成正比。TLT 与深度学习模型(AUC = 0.968)<sup>[30]</sup>、注意力分支网络(AUC = 0.642)<sup>[41]</sup>相结合, 均可对胚胎发育进行自动化标注和标准化形态评估, 并预测囊胚移植活产率。深度学习模型(AUC = 0.74)<sup>[42]</sup>和整倍体预测算法(euploid prediction algorithm, EPA)模型(AUC = 0.80)<sup>[43]</sup>能很好的预测胚胎的染色体整倍性。Elena Paya 等<sup>[44]</sup>利用 TLT 技术获取的胚胎发育视频, 建立了一个深度学习模型, 其预测整倍体的准确度达到了 0.8205。该模型的灵敏度、特异性、F1-Score 和准确度分别为 0.6957、0.7813、0.7042 和 0.7308。Zou 等<sup>[45]</sup>在对传统机器学习、深度学习和加入临床特征后的预测结果进行对比发现, 临床特征加入后, 可提高模型预测胚胎倍性和植入的能力。深度学习模型中的 DNN 和 CNN 在预测胚胎种植率上也有一定的应用价值。在 1 项基于 DNN 的 iDAScore 研究中发现: 在行 PGT-A 后, 胚胎评分与活产显著相关( $P < 0.05$ )<sup>[46]</sup>。通过 DNN(AUC > 0.98)<sup>[47]</sup>和长短期记忆(long short-term memory LSTM)网络(AUC = 0.79)<sup>[48]</sup>对大量的胚胎发育图像进行分析, 可提高预测胚胎质量的准确性。研究表明, CNN 有助于客观地了解胚胎发育状况, 对胚胎进行形态分级和选择<sup>[49-54]</sup>。Bormann 等<sup>[31]</sup>用 CNN 对 97 个临床患者的 742 个胚胎进行选择, 观察到选择到最优质量胚胎的准确率可达到 90%; 通过对比 5 个不同生殖中心的 15 名胚胎学家的配套评估结果, 该模型对预测整倍体胚胎的种植潜能的能力显著优于人工评估(75.26% vs 67.35%,  $P < 0.0001$ )。相比于仅分析 TLL 参数的算法, 基于多中心临床数据的训练算法的预测能力更佳, 可以显著提高治疗临床结局的预测能力<sup>[55]</sup>。在 1 项基于已知的着床数据(known implantation data, KID)评分进行建模的多中心研究中, Petersen 等<sup>[56]</sup>发现该数据模型在预测胚胎的种植潜能(AUC = 0.650)、囊胚发育潜能(AUC = 0.745)和囊胚质量(AUC = 0.679)方面有较好的预测价值。

此外, Diakiw 等<sup>[57]</sup> 根据对第 5 天囊胚图像的评估, 证明了基于遗传学的 AI 模型对胚胎整倍性的预测的准确性, 该模型的评分与胚胎整倍体率之间存在显著相关性且适用范围更广。De 等<sup>[58]</sup> 在随机森林分类器(random forest classifier, RFC) 模型中使用了包括胚胎形态动态学、标准胚胎发育、以及患者的人口统计和临床特征等数据集,

其预测胚胎整倍性的准确率高于 70%。Yuan 等<sup>[32]</sup> 研究表明, 结合形态动态学特征、囊胚的形态学特征和患者的临床参数建立的模型, 在预测整倍体方面表现出很好的效果(AUC = 0.879)。综上所述, 临床数据的加入对 AI 和 TLT 结合模型预测能力的优化非常关键。TLT 和 AI 结合在预测胚胎种植潜能中的应用见表 3。

表 3 TLT 和 AI 结合在预测胚胎种植潜能中的应用

Tab. 3 Application of TLT and AI combined in predicting embryo implantation potential

AI模型	结论	参考文献
深度学习模型	可以预测胚胎质量。 可以预测活产率。 可以预测胚胎的染色体整倍性。 可以对胚胎进行形态分级和选择。  利用 TLT 技术获取的胚胎发育视频, 建立模型, 其预测整倍体的准确度达到了 0.8205 对大量的胚胎发育图像进行分析, 可提高预测胚胎质量的准确性	Jørgen Berntsen 等 <sup>[40]</sup> 、Lee 等 <sup>[46]</sup> Huang 等 <sup>[30]</sup> Lee 等 <sup>[42]</sup> Leahy 等 <sup>[49]</sup> 、Thirumalaraju 等 <sup>[50]</sup> 、 Hammer 等 <sup>[51]</sup> 、Danardon 等 <sup>[52]</sup> 、 Kanakasabapathy 等 <sup>[53]</sup> 、Ueno 等 <sup>[54]</sup> 、 UenoBormann 等 <sup>[31]</sup> Elena Paya 等 <sup>[44]</sup>
注意力分支网络	对胚胎发育进行自动化标注和标准化形态评估, 并预测囊胚移植活产率。	Khosravi <sup>[47]</sup> Sawada 等 <sup>[41]</sup>
EPA	能很好的预测胚胎的染色体整倍性。	Huang 等 <sup>[43]</sup>
LSTM	可预测胚胎质量的准确性。	Liao 等 <sup>[48]</sup>
遗传学 AI 模型	预测预测胚胎倍性。	Diakiw 等 <sup>[57]</sup>
RFC 模型	预测胚胎倍性。	De 等 <sup>[58]</sup>
没有明确模型	AI 结合 TLT 对普遍认为无利用价值的第 7 天胚胎进行评估, 为反复移植失败患者, 提高了胚胎利用率。  AI 定量描述囊胚扩张成度, 从而预测囊胚的植入率。  数字化囊胚形态学的评分预测胚胎非整倍性。 基于多中心临床数据的训练算法的预测能力更佳, 可以显著提高治疗临床结局的预测能力。 在 1 项基于 KID 评分进行建模的多中心研究中, 发现该数据模型在预测胚胎的种植潜能、囊胚发育潜能和囊胚质量方面有较好的预测价值。  结合形态动态学特征、囊胚的形态学特征和患者的临床参数建立的模型, 在预测整倍体方面表现出很好的效果。	Cimadomo 等 <sup>[34]</sup>  Lagalla 等 <sup>[37]</sup> Huang 等 <sup>[38]</sup> Chen 等 <sup>[39]</sup> Duval 等 <sup>[55]</sup> Petersen 等 <sup>[56]</sup> Yuan 等 <sup>[32]</sup>

#### 4 小结

TLT 在对 ART 治疗结局和胚胎整倍性的预测上, 都有一定的应用潜能。但其预测能力有限, 尤其是对整倍体胚胎的预测能力较低。TLT 需要与其他技术相结合来提高其预测能力。TLT 和 AI 模型相结合为胚胎发育提供更为客观的形态注释和标准化评估。同时, 结合囊胚形成时间、形态学分级及染色体整倍性, 为胚胎选择提供新的

方向。目前, TLT 和 AI 结合预测胚胎的整倍性准确性仍需进一步提升, 还不能代替 PGT-A, 但为非侵入性的胚胎整倍性检测提供了新的方向和可能性。

现阶段 TLT 和 AI 结合的模型比较多, 各生殖中心所使用的模型存在差异, 因此需要大量的数据验证以找到 1 种可以统一适用的模型, 这是未来发展的趋势。随着 TLT 的使用, 形态动力学参数的数据会越来越多, 加上 AI 技术的快速发展, 使得建立统一适用模型得以实现。TLT 与 AI 结

合建模的优势显而易见,尤其在加入临床参数以后,建模结果可以得到显著的提升。因此,临床参数对提高 TLT 和 AI 建模的预测能力后至关重要。近年来,随着单细胞测序和全基因组测序技术的快速发展,代谢组学、基因组学和蛋白质组学在预测胚胎种植潜能方面也取得了一些进展。然而这些方法都有其优势和局限性,仍需要不断发展和完善。TLT 和 AI 结合以及代谢组学、基因组学和蛋白质组学的应用,都为探索预测胚胎种植潜能的无创方法提供了重要的研究基础。

### [参考文献]

- [1] Fujiwara M, Takahashi K, Izuno M, et al. Effect of micro-environment maintenance on embryo culture after in-vitro fertilization: comparison of top-load mini incubator and conventional front-load incubator[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24(1): 5-9.
- [2] 陈志坚, 汪彩珠. 时差成像技术用于胚胎选择的研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(02): 139-142.
- [3] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 人类卵裂期胚胎及囊胚形态学评价中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022(12): 1218-1225.
- [4] Gazzo E, Peña F, Valdéz F, et al. The Kidscore(TM) D5 algorithm as an additional tool to morphological assessment and PGT-A in embryo selection: a time-lapse study[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(1): 55-60.
- [5] Kovacs P, Matyas S, Forgacs V, et al. Non-invasive embryo evaluation and selection using time-lapse monitoring: Results of a randomized controlled study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 233: 58-63.
- [6] Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(6): 1173-1181.
- [7] Macklon N S, Geraedts J P, Fauser B C. Conception to ongoing pregnancy: The 'black box' of early pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Update*, 2002, 8(4): 333-343.
- [8] Basile N, Nogales Mdel C, Bronet F, et al. Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3): 699-704.
- [9] Chawla M, Fakhri M, Shunnar A, et al. Morphokinetic analysis of cleavage stage embryos and its relationship to aneuploidy in a retrospective time-lapse imaging study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(1): 69-75.
- [10] Campbell A, Fishel S, Bowman N, et al. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics[J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 26(5): 477-485.
- [11] Huang T T, Huang D H, Ahn H J, et al. Early blastocyst expansion in euploid and aneuploid human embryos: evidence for a non-invasive and quantitative marker for embryo selection[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(1): 27-39.
- [12] Zaninovic N, Irani M, Meseguer M. Assessment of embryo morphology and developmental dynamics by time-lapse microscopy: Is there a relation to implantation and ploidy?[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(5): 722-729.
- [13] Liu Y, Chapple V, Roberts P, et al. Prevalence, consequence, and significance of reverse cleavage by human embryos viewed with the use of the Embryoscope time-lapse video system [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(5): 1295-1300. e1292.
- [14] Rubio I, Kuhlmann R, Agerholm I, et al. Limited implantation success of direct-cleaved human zygotes: A time-lapse study[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(6): 1458-1463.
- [15] Liu Y, Qi F, Matson P, et al. Between-laboratory reproducibility of time-lapse embryo selection using qualitative and quantitative parameters: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(6): 1295-1302.
- [16] Macedo J F, Gomes L M O, Oliveira M R, et al. Morphokinetic parameters as auxiliary criteria for selection of blastocysts cultivated in a time-lapse monitoring system[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(4): 411-415.
- [17] Yang Q, Zhu L, Wang M, et al. Analysis of maturation dynamics and developmental competence of in vitro matured oocytes under time-lapse monitoring[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 183.
- [18] Guo Y H, Liu Y, Qi L, et al. Can Time-Lapse Incubation and Monitoring Be Beneficial to Assisted Reproduction Technology Outcomes? A Randomized Controlled Trial Using Day 3 Double Embryo Transfer[J]. *Front Physiol*,

- 2021, 12: 794601.
- [19] Rubio I, Galán A, Larreategui Z, et al. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(5): 1287–1294. e1285.
- [20] Chera-Aree P, Thanaboonyawat I, Thokha B, et al. Comparison of pregnancy outcomes using a time-lapse monitoring system for embryo incubation versus a conventional incubator in in vitro fertilization: An age-stratification analysis [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2021, 48(2): 174–183.
- [21] Kieslinger D C, Vergouw C G, Ramos L, et al. Clinical outcomes of uninterrupted embryo culture with or without time-lapse-based embryo selection versus interrupted standard culture (SelecTIMO): A three-armed, multicentre, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2023, 401(10386): 1438–1446.
- [22] Iwasawa T, Takahashi K, Goto M, et al. Human frozen-thawed blastocyst morphokinetics observed using time-lapse cinematography reflects the number of trophectoderm cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210992.
- [23] Haikin Herzberger E, Ghetler Y, Tamir Yaniv R, et al. Time lapse microscopy is useful for elective single-embryo transfer [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(10): 816–818.
- [24] 田可可, 王娟, 闫虹, 等. 时差成像技术辅助胚胎选择在单胚胎移植中的应用价值 [J]. *河南医学研究*, 2022, 31(16): 031.
- [25] Bamford T, Barrie A, Montgomery S, et al. Morphological and morphokinetic associations with aneuploidy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(5): 656–686.
- [26] Ho J R, Arrach N, Rhodes-Long K, et al. Blastulation timing is associated with differential mitochondrial content in euploid embryos [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(4): 711–720.
- [27] Boucret L, Tramon L, Saulnier P, et al. Change in the Strategy of Embryo Selection with Time-Lapse System Implementation—Impact on Clinical Pregnancy Rates [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18):4111.
- [28] Chavez S L, Loewke K E, Han J, et al. Dynamic blastomere behaviour reflects human embryo ploidy by the four-cell stage [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1251.
- [29] Rienzi L, Capalbo A, Stoppa M, et al. No evidence of association between blastocyst aneuploidy and morphokinetic assessment in a selected population of poor-prognosis patients: a longitudinal cohort study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30(1): 57–66.
- [30] Huang B, Zheng S, Ma B, et al. Using deep learning to predict the outcome of live birth from more than 10, 000 embryo data [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 36.
- [31] Bormann C L, Kanakasabapathy M K, Thirumalaraju P, et al. Performance of a deep learning based neural network in the selection of human blastocysts for implantation [J]. *Elife*, 2020, 9:e55301.
- [32] Yuan Z, Yuan M, Song X, et al. Development of an artificial intelligence based model for predicting the euploidy of blastocysts in PGT-A treatments [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2322.
- [33] Kragh M F, Rimestad J, Lassen J T, et al. Predicting Embryo Viability Based on Self-Supervised Alignment of Time-Lapse Videos [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2022, 41(2): 465–475.
- [34] Cimadomo D, Soscia D, Casciani V, et al. How slow is too slow? A comprehensive portrait of Day 7 blastocysts and their clinical value standardized through artificial intelligence [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(6): 1134–1147.
- [35] Shu Y, Watt J, Gebhardt J, et al. The value of fast blastocoele re-expansion in the selection of a viable thawed blastocyst for transfer [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2): 401–406.
- [36] Zhao J, Yan Y, Huang X, et al. Blastocoele expansion: an important parameter for predicting clinical success pregnancy after frozen-warmed blastocysts transfer [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 15.
- [37] Lagalla C, Barberi M, Orlando G, et al. A quantitative approach to blastocyst quality evaluation: Morphometric analysis and related IVF outcomes [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(5): 705–712.
- [38] Huang T T F, Kosasa T, Walker B, et al. Deep learning neural network analysis of human blastocyst expansion from time-lapse image files [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(6): 1075–1085.
- [39] Chen C H, Lee C I, Huang C C, et al. Blastocyst morphology based on uniform time-point assessments is correlated

- ated with mosaic levels in embryos[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 783826.
- [40] Berntsen J, Rimestad J, Lassen J T, et al. Robust and generalizable embryo selection based on artificial intelligence and time-lapse image sequences[J]. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0262661.
- [41] Sawada Y, Sato T, Nagaya M, et al. Evaluation of artificial intelligence using time-lapse images of IVF embryos to predict live birth[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(5): 843–852.
- [42] Lee C I, Su Y R, Chen C H, et al. End-to-end deep learning for recognition of ploidy status using time-lapse videos[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(7): 1655–1663.
- [43] Huang B, Tan W, Li Z, et al. An artificial intelligence model ( euploid prediction algorithm) can predict embryo ploidy status based on time-lapse data[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 185.
- [44] Paya E, Pulgar í n C, Bori L, et al. Deep learning system for classification of ploidy status using time-lapse videos[J]. *F S Sci*, 2023, 4(3): 211–218.
- [45] Zou Y, Pan Y, Ge N, et al. Can the combination of time-lapse parameters and clinical features predict embryonic ploidy status or implantation?[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(4): 643–651.
- [46] Lee C I, Huang C C, Lee T H, et al. Associations between the artificial intelligence scoring system and live birth outcomes in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 12.
- [47] Khosravi P, Kazemi E, Zhan Q, et al. Deep learning enables robust assessment and selection of human blastocysts after in vitro fertilization[J]. *NPJ Digit Med*, 2019, 2: 21.
- [48] Liao Q, Zhang Q, Feng X, et al. Development of deep learning algorithms for predicting blastocyst formation and quality by time-lapse monitoring[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 415.
- [49] Leahy B D, Jang W D, Yang H Y, et al. Automated measurements of key morphological features of human embryos for IVF[J]. *Medical Image Comput Comput Assist Interv*, 2020, 12265: 25–35.
- [50] Thirumalaraju P, Kanakasabapathy M K, Bormann C L, et al. Evaluation of deep convolutional neural networks in classifying human embryo images based on their morphological quality[J]. *Heliyon*, 2021, 7(2): e06298.
- [51] Hammer K C, Jiang V S, Kanakasabapathy M K, et al. Using artificial intelligence to avoid human error in identifying embryos: a retrospective cohort study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(10): 2343–2348.
- [52] Danardono G B, Erwin A, Purnama J, et al. A Homogeneous Ensemble of Robust Pre-defined Neural Network Enables Automated Annotation of Human Embryo Morphokinetics[J]. *J Reprod Infertil*, 2022, 23(4): 250–256.
- [53] Kanakasabapathy M K, Thirumalaraju P, Bormann C L, et al. Development and evaluation of inexpensive automated deep learning-based imaging systems for embryology[J]. *Lab Chip*, 2019, 19(24): 4139–4145.
- [54] Ueno S, Berntsen J, Ito M, et al. Pregnancy prediction performance of an annotation-free embryo scoring system on the basis of deep learning after single vitrified-warmed blastocyst transfer: A single-center large cohort retrospective study[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(4): 1172–1180.
- [55] Duval A, Nogueira D, Dissler N, et al. A hybrid artificial intelligence model leverages multi-centric clinical data to improve fetal heart rate pregnancy prediction across time-lapse systems[J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(4): 596–608.
- [56] Petersen B M, Boel M, Montag M, et al. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(10): 2231–2244.
- [57] Diakiw S M, Hall J M M, VerMilyea M D, et al. Development of an artificial intelligence model for predicting the likelihood of human embryo euploidy based on blastocyst images from multiple imaging systems during IVF[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(8): 1746–1759.
- [58] De Gheselle S, Jacques C, Chambost J, et al. Machine learning for prediction of euploidy in human embryos: In search of the best-performing model and predictive features[J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(4): 738–746.