



# 胚胎植入前非整倍体遗传学检测对高龄女性活产率的影响及相关因素分析

罗珊<sup>1,2</sup>, 李小红<sup>1,2</sup>, 汪燕<sup>1,2</sup>, 樊伟<sup>1,2</sup>, 张龙<sup>1,2</sup>, 全懿<sup>1,2</sup>, 黄薇<sup>1,2△</sup>

1. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

**【摘要】目的** 探讨胚胎植入前非整倍体遗传学检测(preimplantation genetic testing for aneuploidies, PGT-A)对高龄( $\geq 38$ 岁)女性妊娠结局的影响,并分析影响高龄女性PGT-A活产率的相关因素。**方法** 采用回顾性队列研究纳入2019年1月-2023年6月行PGT-A助孕的高龄女性患者首次取卵周期,采用倾向性评分匹配同期行体外受精/卵母细胞浆单精子注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)助孕的高龄患者首次取卵周期作为对照组(非PGT-A组),PGT-A组与非PGT-A组各纳入193周期,随访至2024年1月,其中2019年1月-2022年10月间进行的取卵周期均完成活产随访。比较两组间临床妊娠结局,主要结局指标为每取卵周期累积活产率,次要结局指标为每取卵周期累积临床妊娠率、自然流产率。纳入PGT-A组完成活产随访的145周期,采用二元logistic回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析影响其活产率的相关因素。**结果** 两组完成活产随访周期分别为:PGT-A组145周期、非PGT-A组161周期,PGT-A组每取卵周期累积活产率为25.52%(37/145),非PGT-A组为28.50%(46/161),两组差异无统计学意义。两组各193取卵周期中,PGT-A组有53周期、非PGT-A组有72周期获得临床妊娠,每取卵周期累积临床妊娠率差异有统计学意义(27.46% vs. 37.31%,  $P < 0.05$ )。临床妊娠中,PGT-A组自然流产率低于非PGT-A组,差异有统计学意义(7.55% vs. 25.00%,  $P < 0.05$ )。接受PGT-A助孕的高龄女性,女性年龄[比值比(OR)=0.786, 95%置信区间(CI): 0.635 ~ 0.973]、窦卵泡数量(antral follicle count, AFC)(OR=1.110, 95%CI: 1.013 ~ 1.216)与活产结局相关,随女性年龄增加及AFC减少,获得活产的概率下降,当女性年龄 $\geq 42$ 岁或AFC $\leq 8$ 个,行PGT-A助孕预期活产结局差。**结论** PGT-A不影响高龄女性每取卵周期累积活产率,但可有效减少由于非整倍体胚胎所致植入失败及自然流产风险。对接受PGT-A助孕的高龄女性,年龄及AFC是影响活产结局的重要因素。

**【关键词】** 胚胎植入前非整倍体遗传学检测 高龄 累积活产率 自然流产

**Effect of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies on Live Birth Outcomes and the Influencing Factors in Women of Advanced Maternal Age** LUO Shan<sup>1,2</sup>, LI Xiaohong<sup>1,2</sup>, WANG Yan<sup>1,2</sup>, FAN Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Long<sup>1,2</sup>, QUAN Yi<sup>1,2</sup>, HUANG Wei<sup>1,2△</sup>. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: weihuang64@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate effect of preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) on the reproductive outcomes of women of advanced maternal age (AMA) ( $\geq 38$  years), and to analyze factors influencing the live birth rate in AMA women who have received PGT-A. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. AMA women undergoing PGT-A were enrolled in the PGT-A group. All of them underwent their first oocyte retrieval cycle between January 2019 and June 2023. AMA women undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) and their first oocyte retrieval cycle over the same period of time were enrolled in the control group (the non-PGT-A group) via propensity score matching. The PGT-A group and the non-PGT-A group each included 193 cycles, which were followed up until January 2024. Follow-up concerning live births was completed for all oocyte retrieval cycles conducted between January 2019 and October 2022. The reproductive outcomes were compared between the two groups. The primary outcome indicator was cumulative live birth rate (CLBR) per oocyte retrieval, while the secondary outcome indicators were cumulative clinical pregnancy rate (CCPR) per oocyte retrieval and spontaneous abortion rate. For the 145 cycles in the PGT-A group with completed live birth follow-up, binary logistic regression analysis and receiver operator characteristic (ROC) curves were used to analyze the influencing factors of live birth rates. **Results** A total of 145 cycles in the PGT-A group and 161 cycles in the non-PGT-A group completed follow-up for live births. The CLBR per oocyte retrieval of the PGT-A group was 25.52% (37/145), while that of the non-PGT-A group was 28.50% (46/161), with no significant difference being observed between the two groups ( $P < 0.05$ ). Of the 193 oocyte retrieval cycles in each group, 53 cycles in the PGT-A group and 72 cycles in the non-PGT-A group resulted in clinical pregnancies, with the difference in the CCPR per oocyte retrieval being statistically significant (27.46% vs. 37.31%,  $P < 0.05$ ). Concerning clinical

pregnancies, the spontaneous abortion rate of the PGT-A group was lower than that of the non-PGT-A group, with the difference being statistically significant (7.55% vs. 25.00%,  $P < 0.05$ ). In AMA women who had undergone PGT-A for reproductive assistance, maternal age (odds ratio [OR]=0.786, 95% confidence interval [CI]: 0.635-0.973) and the antral follicle count (AFC) (OR=1.110, 95% CI: 1.013-1.216) were correlated with the outcome of live births outcome. The probability of live births decreased with increasing maternal age and decreasing AFC. When the female age was  $\geq 42$  years or when  $AFC \leq 8$ , the expected live birth outcome of PGT-A assisted pregnancy was poor. **Conclusion** PGT-A does not affect the CLBR per oocyte retrieval in AMA women, but it can effectively reduce the risks of implantation failure and spontaneous abortion due to fetal aneuploidies. For PGT-A-assisted pregnancy in AMA women, maternal age and AFC are important factors affecting the live birth outcomes.

**【Key words】** Preimplantation genetic testing for aneuploidies    Advanced maternal age    Cumulative live birth rate    Spontaneous abortion

胚胎染色体非整倍体异常是导致早期自然流产、胚胎反复植入失败的重要原因。据研究,高龄女性患者卵子和胚胎非整倍体率明显升高<sup>[1-2]</sup>,40岁以上患者的卵子50%以上都是非整倍体<sup>[3]</sup>。胚胎植入前非整倍体遗传学检测(preimplantation genetic testing for aneuploidies, PGT-A)通常被用于筛选染色体正常胚胎进行移植,以期提高高龄女性、不明原因反复自然流产及不明原因反复植入失败患者的临床妊娠率和活产率,同时降低流产风险<sup>[4]</sup>。但对于PGT-A是否能最终改善高龄女性辅助生殖结局目前仍有较大争议。多项研究显示<sup>[5-6]</sup>,PGT-A可提高预后良好的高龄女性每移植周期的活产率,显著降低自然流产率和多胎妊娠率,但不改变每取卵周期的累积活产率。但也有研究显示<sup>[7]</sup>,对于卵巢储备功能明显下降等预后不良的高龄女性,基于囊胚活检和二代测序的PGT-A技术,由于需进行囊胚培养和胚胎活检等,并不能有效改善其总体的妊娠结局。这可能与不同研究纳入患者的年龄、卵巢储备功能、既往自然流产史等基线数据不同有关。鉴于此,本研究采用倾向性评分匹配(propensity-score matching, PSM),排除年龄、卵巢储备功能、自然流产史等混杂因素对妊娠结局的干扰,探讨 $\geq 38$ 岁高龄女性患者进行PGT-A辅助生育的临床结局,并运用多因素logistic回归方法分析影响高龄女性PGT-A助孕结局的主要因素,以期在临床工作中为患者提供更合理的个体化评估及诊疗建议。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集2019年1月-2023年6月在四川大学华西第二医院生殖医学科行体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)患者首次取卵周期临床资料。纳入标准:①女方年龄 $\geq 38$ 岁;②夫妻双方染色体核型正常。排除标准:①夫妻一方或双方染色体结构异常;②子宫解剖结构异常,如双角子宫、鞍状子宫、纵隔子宫、子宫肌瘤、子宫腺肌瘤、子宫内膜息肉等;

③严重内分泌或代谢异常;④男方梗阻性无精症行经皮睾丸精子抽吸-卵母细胞浆单精子注射(testicular epididymal sperm aspiration-intracytoplasmic sperm injection, TESA-ICSI)助孕;⑤自身免疫性疾病或抗磷脂抗体阳性;⑥不明原因反复种植失败(移植3次及以上或移植高分卵裂期胚胎数4~6个或高分囊胚数3个及以上均失败)<sup>[4]</sup>。根据是否行PGT-A分为两组:PGT-A组(193周期)进行胚胎植入前染色体非整倍体遗传学检测,非PGT-A组(202周期)进行常规IVF/ICSI助孕。为排除潜在混杂因素的影响,将两组患者按1:1比例进行倾向性评分匹配,匹配后PGT-A组193周期,非PGT-A组193周期,随访至2024年1月,收集两组患者妊娠结局。截止2024年1月,2022年10月后PGT-A组取卵患者未到达活产时间,因此妊娠后活产随访只纳入2019年1月-2022年10月间取卵周期,分别为PGT-A组145周期,非PGT-A组161周期,随访两组患者活产结局,随访完成率为100%。收集PGT-A组完成活产随访的145周期临床资料,进行高龄女性PGT-A助孕活产率的影响因素分析。本研究已获得四川大学华西第二医院伦理委员会的批准通过(2023年353号),已申请知情豁免同意并通过。

### 1.2 资料收集方法

通过检索辅助生殖病历系统筛选源人群,从源人群中检索病例信息和电话随访相结合的方式提取患者资料。①基本信息:夫妻双方年龄,女方体质量指数(BMI),月经史,生育史(自然流产次数、不孕年限),抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平,窦卵泡计数(antral follicle count, AFC);②助孕治疗相关信息:每取卵周期使用促性腺激素(gonadotropins, Gn)总量及时间、获卵数、减数分裂Ⅱ期(metaphase 2, MⅡ)成熟卵子数、2原核胚胎数(two pronuclear, 2PN)、Day3可利用胚胎数、优质胚胎数、囊胚数、PGT-A检测整倍体胚胎数;③治疗结局随访信息:取消移植原因,移植时间,移植胚胎数,移植周期数,妊娠结局(未孕、临床妊娠、自然流

产、活产、宫外孕、多胎妊娠)。将收集的资料从病历系统中导出,经双人核对后,建立临床研究数据库。

### 1.3 治疗方案

#### 1.3.1 促排方案

两组方案一致。本中心采用常规的控制性促排卵方案,监测患者外周血性激素变化,同时阴道超声监测卵泡发育,当有2个卵泡直径 $\geq 18$  mm时,注射5 000~10 000 U人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG),36 h后行阴道超声引导取卵。

#### 1.3.2 体外受精、胚胎培养和囊胚活检

PGT-A组患者取卵术中取出的M II 卵母细胞行卵母细胞浆单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI),ICSI术后16~18 h进行原核观察,以受精卵出现双原核即2PN为正常受精。在ICSI注射后第3天,使用激光在卵裂期胚胎透明带切1个10  $\mu$ m的孔径,继续孵育至囊胚。囊胚的评分由2名高年资胚胎学家依据Gardner囊胚评分标准进行评分<sup>[3,8]</sup>。囊胚评分为4BC及以上的胚胎用于活检。活检后的囊胚立即进行玻璃化冷冻保存。

非PGT-A组患者,采用常规IVF/ICSI授精,在授精后第3天,如获得可移植胚胎,根据具体情况及患者意愿选择Day3胚胎移植或冷冻或囊胚培养,进行囊胚培养的胚胎满足以下条件,细胞数 $\geq 4$ 个且未发育停滞,在原核期未观察到多核现象。囊胚培养第5或第6天Gardner囊胚评分为4BC及以上的囊胚行胚胎移植(Day3未进行胚胎移植),或冷冻后择期行解冻移植。

#### 1.3.3 全基因组扩增和基于二代测序的染色体CNV分析

此分析只针对PGT-A组。活检取出的囊胚滋养层细胞采用MALBAC单细胞全基因组扩增试剂盒(亿康公司,中国)进行全基因组扩增,扩增产物用酶切建库法构建DNA文库(具体包括DNA片段化、DNA末端修复、Adapter连接、DNA产物纯化、文库PCR扩增、文库纯化等步骤),利用基于Illumina测序平台进行高通量测序。通过对测序数据分析,可发现胚胎23对染色体的非整倍体或染色体较大片段的拷贝数异常(通常能发现10 Mb以上的染色体拷贝数异常)。根据检测报告,将囊胚分类为整倍体、非整倍体、拷贝数异常、或嵌合体胚胎等类型。

#### 1.3.4 新鲜周期移植后黄体支持治疗

非PGT-A组患者取卵周期根据患者生理及胚胎情况选择是否行新鲜周期Day3卵裂期胚胎/Day5囊胚移植,移植后继续予黄体支持治疗至复查。PGT-A组不能进行新鲜周期移植。

#### 1.3.5 解冻移植周期子宫内膜的准备、胚胎移植

两组方案一致。解冻移植周期主要采用激素替代治

疗方案进行内膜准备,部分月经周期规律患者采用自然周期内膜准备方案。PGT-A组均为单囊胚移植,均移植诊断为整倍体的胚胎;非PGT-A组每移植周期移植胚胎数为1~2枚。移植后继续予雌孕激素进行黄体补充治疗。移植后14 d检测血清hCG $> 30$  mIU/mL为生化妊娠,移植后28~30 d经超声检查见妊娠囊者为临床妊娠。妊娠12周前发生的自然流产定义为早期自然流产,其余孕周 $< 28$ 周或胎儿体质量 $< 1 000$  g的流产为晚期流产。按期随访至胎儿出生,记录胎儿出生数量及情况。

#### 1.3.6 分析指标

本研究关于PGT-A对高龄女性临床结局的影响主要结局指标为每取卵周期累积活产率,次要结局指标为每取卵周期累积临床妊娠率、自然流产率。可移植周期率为一般指标。

$$\text{每取卵周期累积活产率} = \frac{\text{活产周期数}}{\text{取卵周期数}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{每取卵周期累积临床妊娠率} = \frac{\text{临床妊娠周期数}}{\text{取卵周期数}} \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{自然流产率} = \frac{\text{流产周期数}}{\text{临床妊娠周期数}} \times 100\% \quad (3)$$

$$\text{可移植周期率} = \frac{\text{有可移植胚胎周期数}}{\text{取卵周期数}} \times 100\% \quad (4)$$

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0统计软件进行数据整理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用两独立样本 $t$ 检验。计数资料以百分率和频数表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。构建倾向性评分模型:使用二元logistic回归模型,以是否行PGT-A两组为因变量,将女方年龄、自然流产次数、BMI、AMH及AFC作为自变量,采用PS最邻近匹配法,来估计每个个体被分配到匹配后两组的概率,即倾向性评分。卡钳值设置为0.02,行1:1倾向性评分匹配,未匹配成功的数据进行剔除。影响PGT-A组活产结局影响因素分析:先对可能的影响因素(包括女方年龄、男方年龄、自然流产次数、女方BMI)、AMH、AFC行单因素分析,单因素分析有意义的指标行二元logistic回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析进行预测效能评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PGT-A组与非PGT-A组的比较

#### 2.1.1 一般资料比较

经PSM后,PGT-A组与非PGT-A组各纳入193周期,

对两组患者的一般资料比较发现, PGT-A 与非 PGT-A 组在女方年龄、男方年龄、自然流产次数、BMI、AMH、AFC 指标的比较, 差异均无统计学意义。两组患者经促排卵治疗后, 每取卵周期使用促性腺激素 (gonadotropins, Gn) 总量、平均获卵数、M II 卵子数、2PN 数、Day3 可利用胚胎数及优质胚胎数两组间比较差异也均无统计学意义。PGT-A 组胚胎整倍体率为 33.25% (130/391)。见表 1。

2.1.2 主要结局指标比较

每取卵周期累积活产率是本研究主要结局指标。2019 年 1 月-2022 年 10 月间所进行的取卵周期已完成胚胎移植及妊娠后活产结局随访, 分别为 PGT-A 组 145 周期, 非 PGT-A 组 161 周期。PGT-A 组每取卵周期累积活产率为 25.52% (37/145), 非 PGT-A 组为 28.50% (46/161), 两组差异无统计学意义。见表 2。

2.1.3 其余指标比较

PGT-A 组可移植胚胎周期率为 42.5%, 低于非 PGT-

A 组 (100.0%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); 完成胚胎移植的患者中, PGT-A 组均为单囊胚移植, 其每移植周期平均移植胚胎数少于非 PGT-A 组 ( $P < 0.001$ )。两组各 193 周期中, PGT-A 组有 53 周期 (27.46%)、非 PGT-A 组有 72 周期 (37.31%) 获得临床妊娠, 每取卵周期累积临床妊娠率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。临床妊娠中, PGT-A 组自然流产率低于非 PGT-A 组 (7.55% vs. 25.00%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组多胎妊娠率差异无统计学意义。见表 2。

2.2 PGT-A 组是否活产的影响因素分析

2.2.1 PGT-A 组是否活产的单因素分析

经对 PGT-A 组活产与未活产患者的临床资料对比发现, PGT-A 组实现活产与未实现活产患者在男方年龄、自然流产次数、BMI、AMH 及 M II 卵子数的组间比较, 差异均无统计学意义。PGT-A 活产组女方平均年龄小于未活产组, 活产组平均 AFC 大于未活产组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 PGT-A 与非 PGT-A 两组的一般资料比较

Table 1 The baseline characteristics of the PGT-A and the non-PGT-A groups

Index	PGT-A (cycle=193)	Non-PGT-A (cycle=193)	$\chi^2/t$	P
Maternal age/yr.	40.71±2.11	40.39±2.44	1.363	0.174
Paternal age/yr.	41.80±4.967	41.01±5.202	1.521	0.129
Prior spontaneous miscarriage/times	1.68±1.49	1.51±0.88	1.330	0.184
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	22.74±3.86	23.08±2.57	-1.024	0.306
AMH/(ng/mL)	2.02±1.68	2.03±2.01	-0.068	0.946
AFC/number	7.20±3.90	7.06±4.76	0.328	0.743
Total gonadotropin dose/IU	2532±738	2554±741	-0.289	0.773
Mean number of oocytes retrieved	6.28±4.38	6.12±4.75	0.346	0.730
Mean number of M II oocytes	5.19±3.76	5.28±4.28	-0.219	0.826
Mean number of 2PN embryos	4.28±3.25	3.88±2.89	1.274	0.204
Mean number of Day3 embryos	3.84±2.83	3.51±2.72	1.155	0.249
Mean number of Day3 good-quality embryos	2.37±2.11	2.18±1.54	-0.869	0.386

BMI: body mass index; AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicle count; 2PN: two pronuclear.

表 2 PGT-A 与非 PGT-A 两组临床结局比较

Table 2 Clinical outcomes of the PGT-A and the non-PGT-A groups

Outcome	PGT-A (cycle=193)	Non-PGT-A (cycle=193)	$\chi^2/t$	P
Rate of cycles with embryo available for transfer/% (case)	42.5 (82/193)	100.0 (193/193)	115.804	<0.001
Mean transferred embryos ( $\bar{x} \pm s$ )	1.00±0	1.57±0.50	-19.389	<0.001
Cumulative clinical pregnancy rate/% (case)	27.46 (53/193)	37.31 (72/193)	4.271	0.039
Cumulative live birth rate/% (case)	25.52 (37/145)	28.50 (46/161)	0.360	0.548
Spontaneous abortion rate/% (case)	7.55 (4/53)	25.00 (18/72)	6.412	0.011
Multiple pregnancy rate/% (case)	1.89 (1/53)	9.72 (7/72)	-	0.137 <sup>a</sup>
Ectopic pregnancy rate/% (case)	0 (0)	0.0139 (1/72)	-	1.000 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fisher's exact test.

表 3 PGT-A组是否活产的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of factors associated with to live births in the PGT-A group

Index	Live birth (n=37)	Non live birth (n=108)	t	P
Maternal age/yr.	39.84±1.71	40.89±2.24	-2.971	0.004
Paternal age/yr.	41.89±4.81	41.64±4.90	0.275	0.784
Prior spontaneous miscarriage/times	1.49±1.45	1.74±1.61	-0.896	0.374
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	22.89±2.69	22.80±4.58	0.148	0.883
AMH/(ng/mL)	2.20±2.15	1.91±1.53	0.762	0.450
AFC/number	8.89±4.88	6.81±3.71	2.378	0.021
Number of M II oocytes	7.03±3.75	5.56±4.34	1.965	0.053

BMI: body mass index; AMH: anti-Müllerian hormone; AFC: antral follicle count.

### 2.2.2 PGT-A组是否活产的多因素分析

以是否活产作为因变量(是=1, 否=0), 将是否活产单因素分析有差异的指标, 包括女方年龄、AFC作为自变量进行二元logistic回归分析, 结果提示, 女方年龄[比值比(OR)=0.786, 95%置信区间(CI): 0.635~0.973]、AFC(OR=1.110, 95%CI: 1.013~1.216)是≥38岁高龄女性行PGT-A助孕能否活产的独立影响因素, 年龄每增加1岁, 行PGT-A助孕患者获得活产的概率减少约20%; 而随AFC的增加, 活产概率则逐渐增加。见表4。

表 4 PGT-A组是否活产的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of factors associated with live births in the PGT-A group

Index	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95% CI
Maternal age	-0.240	0.109	4.871	0.027	0.786	0.635-0.973
AFC	0.104	0.047	4.970	0.026	1.110	1.013-1.216

AFC: antral follicle count; SE: standard error; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

### 2.2.3 年龄和AFC预测PGT-A组是否活产的ROC曲线分析

以是否活产为状态变量(是=1, 否=0), 女方年龄及AFC为检验变量进行ROC曲线分析。结果提示, 女方年龄对预测是否活产的曲线下面积(AUC)(95%CI)为0.633(0.534~0.731)(P=0.001), 最佳截断值为42岁时, 特异度为0.383, 敏感度为0.816, 约登指数为0.199。AFC对预测是否活产的AUC(95%CI)为0.644(0.537~0.751)(P=0.001), 最佳截断值为8个时, 特异度为0.645, 敏感度为0.605, 约登指数为0.25。见图1。

## 3 讨论

年龄是影响女性生育力的重要因素。高龄患者的卵子受氧化应激损伤等多种因素的影响, 在减数分裂阶段易发生错配、重组、线粒体减少及纺锤体着丝粒异常等, 卵子非整倍体率明显增高, 从而导致胚胎染色体异常, 是高龄女性助孕失败及自然流产的重要原因<sup>[9-10]</sup>。

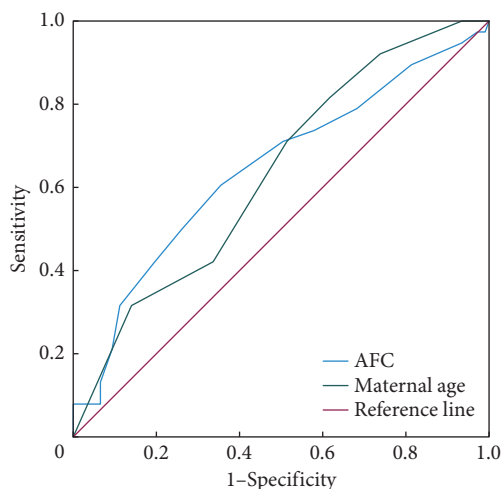


图 1 年龄和AFC预测PGT-A组是否活产的ROC曲线图

Fig 1 Receiver operating characteristics curve of the predictive value of maternal age and AFC for live births in the PGT-A group

AFC: antral follicle count.

研究证实<sup>[11]</sup>, 女性25~37岁之间, 胚胎非整倍体率随年龄增加缓慢升高, 37岁以后则呈明显上升趋势, 年龄每增加1岁, 胚胎非整倍体率增加约10%, 45岁后则高达30%。PGT-A通过检测并选择整倍体胚胎移植, 从而提高胚胎植入率, 降低流产风险, 因此常被用于高龄女性以改善辅助生殖技术助孕结局。多项研究提示<sup>[12-14]</sup>, 与常规IVF/ICSI相比, PGT-A可显著提高高龄女性每移植周期临床妊娠率及活产率, 降低自然流产率, 且高龄患者通过移植整倍体胚胎可获得与年轻患者同样的胚胎植入率及活产率<sup>[15]</sup>。但以上研究均只纳入了卵巢储备功能较好、预后良好的高龄患者, 并且主要对比每移植周期的妊娠结局, 不能全面反映PGT-A技术在高龄女性患者总体人群中的应用价值。

目前基于囊胚活检及下一代测序(next-generation sequencing, NGS)的PGT-A技术, 囊胚培养及胚胎活检是否会增加胚胎损耗, 以及检测技术局限是否会导致非整倍体及嵌合体误诊风险, 使原本可能获得成功妊娠的整

倍体胚胎失去移植机会,从而降低患者实现活产的机会<sup>[16]</sup>,仍是患者和临床医生关注的重点。尤其高龄患者普遍存在卵巢储备功能下降,获胚数相对较少的情况,因此与每移植周期活产率相比,每取卵周期累积活产率能更全面反映每个取卵周期的临床结局,是反映高龄患者PGT-A总体成功率更好的指标<sup>[17]</sup>。本研究回顾性分析了2019年1月-2023年6月于我院行PGT-A助孕高龄女性患者( $\geq 38$ 岁)的临床资料,并采用倾向性评分匹配同期行IVF/ICSI助孕的患者,两组间女方年龄、卵巢储备功能及自然流产次数均无明显差异,有效消除了混杂因素的影响,研究结果提示虽然PGT-A组移植周期率明显低于非PGT-A组,但每取卵周期累积活产率两组间差异并无统计学意义,与MURPHY等<sup>[18]</sup>的研究结果一致,表明对于PGT-A技术成熟且稳定的实验室,与常规IVF/ICSI相比,PGT-A体外操作流程的增加并不会降低高龄患者获得活产的机会。

PGT-A本质上是胚胎筛选手段之一<sup>[19]</sup>,并不能改变染色体非整倍体胚胎的遗传构成,因此PGT-A的临床应用并非为了提高患者的累积活产率,而是希望通过选择整倍体胚胎移植,减少患者因胚胎染色体异常导致的流产及胎儿发育异常的风险,同时减少无效移植,以帮助患者更快更安全地实现活产,减轻经济负担<sup>[20]</sup>。本研究中高龄PGT-A组胚胎整倍体率为33.25%,有可移植胚胎周期率为42.5%,与MURPHY等<sup>[18]</sup>的研究结果一致。而高龄PGT-A组虽然累积临床妊娠率低于非PGT-A组,但早期自然流产率仅7.55%,而非PGT-A组高达25.00%。上述研究结果提示高龄患者面临极高胚胎染色体非整倍体的风险,且胚胎染色体异常是导致高龄非PGT-A患者流产率明显增高的原因之一,通过PGT-A可以帮助高龄患者在获得相同活产率的情况下,避免由于非整倍体胚胎移植导致的植入失败和自然流产风险。本研究中PGT-A组均为单胚胎移植,每移植周期平均移植胚胎数明显低于非PGT-A组,但两组间多胎妊娠率无明显差异,与SACCHI等<sup>[5]</sup>研究结果不一致,这可能与本研究样本量偏小有关。

本研究同时对高龄患者PGT-A活产结局的影响因素进行了分析。目前普遍认为高龄虽然是PGT-A的指征之一,但由于高龄患者合并存在卵巢储备功能不良、胚胎非整倍体率高等问题,即使行PGT-A助孕也面临妊娠结局差的风险,因此建议对于高龄患者PGT-A助孕前应进行全面个体化评估及充分的遗传咨询,以帮助患者正确理解及合理选择助孕方式。MARIYA等<sup>[21]</sup>研究提示接受PGT-A助孕女性,获得单次活产所需卵子数随年龄增加

而增加,40岁女性平均8枚卵子可获得50%的活产概率,而43岁女性则需要21枚卵子。与上述结论相似,本研究结果提示女方年龄、AFC与高龄女性PGT-A助孕是否活产结局密切相关,随年龄增加及AFC减少,患者PGT-A助孕活产率明显下降,当女方年龄 $\geq 42$ 岁,或AFC $\leq 8$ 个,提示患者PGT-A助孕结局较差。男方年龄、AMH、自然流产次数及M II 卵子数对活产结局无明显影响。AMH与AFC是评估卵巢储备功能的常用指标,且两者间存在密切相关性<sup>[22]</sup>,但本研究结果显示对于 $\geq 38$ 岁女性,AFC可预测PGT-A助孕结局,而AMH水平则与活产结局无关,这可能是因为高龄女性普遍存在卵巢储备功能不良,相较于AFC,AMH对于卵巢储备功能不良患者中不同程度的卵巢储备功能低下缺乏更好的区分度,因此本研究认为对于高龄患者,AFC可能是预测PGT-A结局更灵敏有效的指标,在临床实践中,PGT-A助孕前应结合女方年龄和AFC对患者进行个体化评估,以提供合理的诊疗咨询和建议。

本研究虽是回顾性研究,但不同于既往多数回顾性研究主要关注完成囊胚活检的治疗周期助孕结局,本研究纳入了研究期内所有计划行PGT-A助孕的高龄患者,并且通过倾向性评分匹配对照组,减少了年龄、卵巢储备功能、流产史等偏倚因素的影响,因此能更全面反映高龄患者行PGT-A治疗的真实状况及临床结局。本研究主要局限性在于为回顾性研究,且样本量偏小,因此对于本研究所获临床结论仍需多中心、前瞻性随机对照研究进行证实。

\* \* \*

**作者贡献声明** 罗珊负责论文构思、数据审编、正式分析、经费获取、研究方法、研究项目管理、初稿写作和审读与编辑写作,李小红负责正式分析和研究项目管理,汪燕负责研究项目管理和验证,樊伟负责提供资源和验证,张龙和全懿负责数据审编和调查研究,黄薇负责论文构思、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的本刊进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** LUO Shan is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, methodology, project administration, writing--original draft, and writing--review and editing. LI Xiaohong is responsible for formal analysis and project administration. WANG Yan is responsible for project administration and validation. FAN Wei is responsible for resources and validation. ZHANG Long and QUAN Yi are responsible for data curation and investigation. HUANG Wei is responsible for conceptualization, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

### 参 考 文 献

- [1] FRAGOULI E, WELLS D. Aneuploidy in the human blastocyst. *Cytogenet Genome Res*, 2011, 133(2/3/4): 149–159. doi: 10.1159/000323500.
- [2] GUTIERREZ-MATEO C, BENET J, WELLS D, *et al.* Aneuploidy study of human oocytes first polar body comparative genomic hybridization and metaphase II fluorescence *in situ* hybridization analysis. *Hum Reprod*, 2002, 19(12): 2859–2868. doi: 10.1093/humrep/deh515.
- [3] ALFARAWATI S, FRAGOULI E, COLLS P, *et al.* The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 520–524. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.003.
- [4] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(2): 151–155. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.  
"Expert consensus on preimplantation genetic diagnosis and screening" work group. Expert consensus on preimplantation genetic diagnosis and screening. *Chin J Med Genet*, 2018, 35(2): 151–155. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.001.
- [5] SACCHI L, ALBANI E, CESANA A, *et al.* Preimplantation genetic testing for aneuploidy improves clinical, gestational, and neonatal outcomes in advanced maternal age patients without compromising cumulative live-birth rate. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(12): 2493–2504. doi: 10.1007/s10815-019-01609-4.
- [6] YANG Y Z, GUO X M, ZHANG M, *et al.* A study of application effects of next-generation sequencing based preimplantation genetic testing for aneuploidies in advanced maternal age women. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2023, 62(5): 729–734. doi: 10.1016/j.tjog.2023.07.016.
- [7] DENG J, HONG H Y, ZHAO Q Y, *et al.* Preimplantation genetic testing for aneuploidy in poor ovarian responders with four or fewer oocytes retrieved. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(5): 1147–1154. doi: 10.1007/s10815-020-01765-y.
- [8] GARDNER D K, SCHOOLCRAFT W B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1999, 11(3): 307–311. doi: 10.1097/00001703-199906000-00013.
- [9] American College of Obstetricians And Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee opinion No. 589. *Fertil Steril*, 2014, 101(3): 633–634. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032.
- [10] WU T, YIN B, ZHU Y, *et al.* Molecular cytogenetic analysis of early spontaneous abortions conceived from varying assisted reproductive technology procedures. *Mol Cytogenet*, 2016, 9: 79. doi: 10.1186/s13039-016-0284-2.
- [11] La MARCA A, CAPUZZO M, IMBROGNO M G, *et al.* The complex relationship between female age and embryo euploidy. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(1): 103–110. doi: 10.23736/S2724-606X.20.04740-1.
- [12] FORMAN F J, HONG K H, FERRY K M, *et al.* *In vitro* fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 2013, 100(1): 100–7.e1. doi: 10.1001/jama.2022.20438.
- [13] RUBIO C, BELLVER J, RODRIGO L, *et al.* *In vitro* fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril*, 2017, 107(5): 1122–1129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.011.
- [14] SCHOOLCRAFT W B, SURREY E, MINJAREZ D, *et al.* Comprehensive chromosome screening (CCS) with vitrification results in improved clinical outcome in women >35 years: a randomized control trial. *Fertil Steril*, 2012, 98(3): S1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.002.
- [15] IRANI M, ZANINOVIC N, ROSENWAKS Z, *et al.* Does maternal age at retrieval influence the implantation potential of euploid blastocysts? *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(379): e1–e7. doi: 10.1097/OGX.0000000000000699.
- [16] GLEICHER N, VIDALI A, BRAVERMAN J, *et al.* Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 54–60. doi: 10.1186/s12958-016-0193-6.
- [17] MAHESHWARI A, MCLERNON D, BHATTACHARYA S. Cumulative live birth rate: time for a consensus? *Hum Reprod*, 2015, 30: 2703–2707. doi: 10.1093/humrep/dev263.
- [18] MURPHY L A, SEIDLER E A, VAUGHAN D A, *et al.* To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Hum Reprod*, 2019, 34(2): 268–275. doi: 10.1093/humrep/dey346.
- [19] YANG H, DEWAN A T, DESAI M M, *et al.* Preimplantation genetic testing for aneuploidy: challenges in clinical practice. *Hum Genomic*, 2022, 16(69): 69–73. doi: 10.1186/s40246-022-00442-8.
- [20] SEKIN S, FORMAN E J. Does PGT-A affect cumulative live birth rate? *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2023, 35(3): 216–223. doi: 10.1097/GCO.0000000000000865.
- [21] MARIYA T, SUGIMOTO T, KATO T, *et al.* The age-related required number of zygotes estimated from prior clinical studies of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Syst Biol Reprod Med*, 2023, 69(1): 50–56. doi: 10.1080/19396368.2022.2151387.
- [22] ZHOU S J, SUN T C, SONG L L, *et al.* The status and comparison of ovarian reserve between fertile and infertile healthy Chinese women of reproductive age. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(17): e25361. doi: 10.1097/MD.00000000000025361.

(2024-01-20 收稿, 2024-08-29 修回)

编辑 吕熙



**开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

**OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*