

试管婴儿

——体外受精—胚胎移植技术

杨怡凡 20307130296 电子信息科学与技术

一、基本介绍

体外受精—胚胎移植技术俗称试管婴儿，顾名思义，其分为体外受精和胚胎移植两个技术部分。体外受精指通过科技手段将精子和卵子分别从男女性体内取出，在体外人工控制的环境中完成受精过程，形成早期胚胎。胚胎移植则是指将早期胚胎移植到女性子宫中，使其在子宫中自然孕育成形。最后，与自然妊娠相同，女性在怀胎十月后生下孩子。



（体外受精技术）

二、发展历程

1959年，美籍华裔科学家张明觉在提出体外受精的必要条件——精子获能的基础上，成功完成了兔子的体外受精实验，为人类的体外受精打下基础。

1978年，世界上第一个试管婴儿在英国诞生，由英国产科医生帕特里克·斯特普托和生理学家罗伯特·爱德华兹合作研究成功，罗伯特教授也因此获得了2010年诺贝尔医学奖。该技术被称为第一代试管婴儿技术，解决的是由女性因素引起的不孕。

1992年由比利时 Palermo 医师及刘家恩博士等首次在人体成功应用卵浆内单精子注射 (ICSI), 使试管婴儿技术的成功率得到很大的提高。国内医学界将 ICSI 称为第二代试管婴儿技术, 可以解决由男性因素引起的不孕。

随着分子生物学的发展, 胚胎着床前遗传病诊断 (PGD) 技术开始用于试管婴儿。通过这种技术, 可以在体外受精得到的多个胚胎中, 选择最优者植入母亲子宫, 从而实现优生。

三、生物学原理

(一) 自然条件下的受精和胚胎发育过程

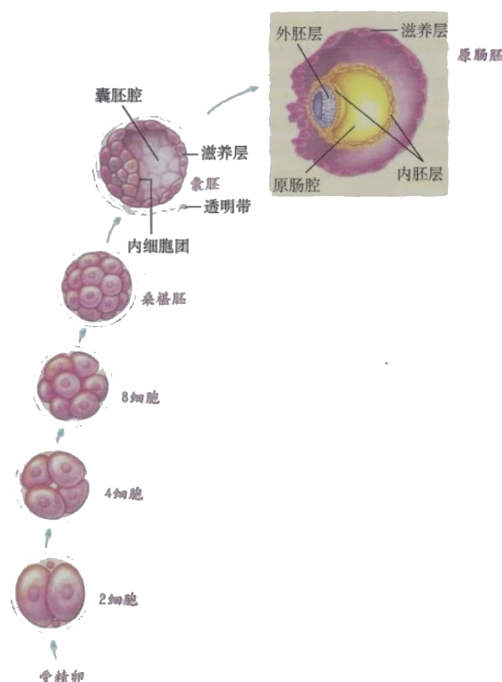
在受精之前, 精子和卵子要分别经过准备阶段。刚排出的精子不能立即与卵子受精, 必须在雌性生物生殖道内发生相应生理变化后才能获得受精能力, 这一现象称为精子获能。同样, 卵子在受精前也需要经历类似精子获能的过程, 一般在排出 2—3h 后才能被精子穿入。哺乳动物排出的卵子可能是初级卵母细胞也可能是次级卵母细胞, 它们需要在输卵管内达到减数第二次分裂中期才具备与精子受精的能力。

哺乳动物的受精过程主要包括以下三个步骤: 精子穿越放射冠和透明带、精子进入卵细胞膜、原核的形成和融合。其中会依次发生顶体反应、透明带反应、卵细胞膜反应使精子顺利进入卵子并形成两道屏障防止多精入卵, 最终形成受精卵。由于受精这一过程在试管婴儿过程中为自然发生, 除提供培养液外不需要人工干预, 所以不做过多介绍。

但雌、雄原核形成并充分发育后, 两者相向移动, 彼此接触, 合并为一, 体积缩小, 形成了一个含与体细胞中染色体个数相等的正常二倍体合子, 也就是受精卵。受精卵形成后, 在输卵管内进行有丝分裂, 逐步形成桑葚胚、囊胚、原肠胚等等。

胚胎细胞数目达到 32 个左右时, 胚胎形成紧密的细胞团, 形似桑葚, 故叫做桑葚胚。实验证明, 这一阶段前的每个细胞都具有发育成为完整胚胎的潜能。故胚胎移植时若需要进行胚胎分割必须在胚胎发展形成桑葚胚之前 (试管婴儿一般不进行胚胎分割)。

桑葚胚继续发展，可以依次发展为囊胚和原肠胚等等。此时，细胞不仅仅进行有丝分裂，还在进行分化，此后胚胎中的单个细胞不再是全能细胞。



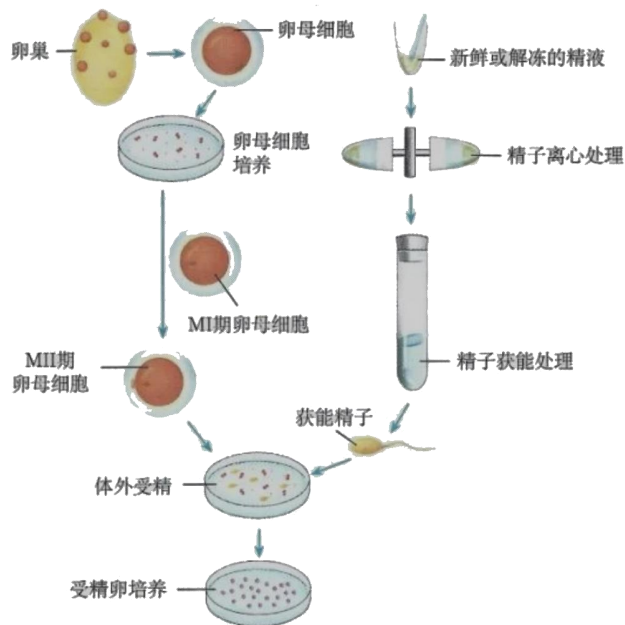
(左图为受精卵发育过程)

受精卵在输卵管中发育到一定程度后才会进入子宫着床，而不同哺乳动物受精卵进入子宫时所对应的发育天数和发育阶段不同。对于人类而言，受精卵进入子宫通常需要 4 天左右，此时胚胎发展为桑葚胚。

(二) 体外受精和胚胎移植

试管婴儿技术基于上述受精过程和早期胚胎形成原理，将精子和卵子从人体内取出（取出时可能为精子和减数分裂第一期结束后的卵母细胞），并利用人工模拟以上过程所需环境条件进行体外受精和胚胎培养。其中包括：模拟阴道环境的制造获能液使精子获能、模拟输卵管条件进行受精过程和胚胎的早期培养。胚胎的培养液成分较为复杂，除无机或有机盐类外，一般还需要添加维生素、激素、氨基酸、核苷酸、血清等物质。

人类的体外受精胚胎在 8—16 个细胞阶段即可进行移植，其一般是受精后的 2—3 天。也可适当延后一段时间将桑葚胚移植入女性子宫，这样的移植时间更加符合自然受孕规律，但这一段时间内胚胎体外培养条件更加严格，胚胎非自然死亡概率增大，临床上可以根据体外培养条件以及女性身体状况灵活选择胚胎移植时间。



(左图为体外受精过程)

(三) 胚胎筛选

对于体外受精的部分胚胎，其早期发育状态并不一定能代表其活性。部分胚胎早期在体外培养时看似发育良好，但是采用一定技术手段检测后会发现其实际上只能发育至囊胚，之后将停止发育。同时，对胚胎进行染色体检测，还可以筛选出不存在染色体畸变的胚胎，并对胚胎性别进行检测……通过胚胎筛选，可以大大提升胚胎存活率，减小试管婴儿方式所得人类患遗传病概率，有很大实际作用。

四、操作过程

1、控制性超排卵

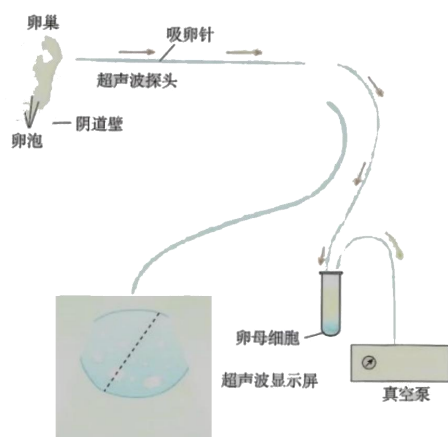
由于自然条件下的月经周期有长有短，因人而异且难以预测，不易安排取卵时间，且每个周期中只有一个卵泡成熟，只能产生一个胚胎。由于不是每个卵子都能受精，不是每个受精卵都能发育成有活力的胚胎，故只取一个卵子胚胎存活率较低。故需要采用控制性超排卵方式使得在特定时间得到多个成熟卵子。

2、卵泡检测

为保证在卵子状态较好时取卵，需要定时检测卵泡状态。此时常常采用阴道B超检测卵泡大小，并配合抽血检查身体内雌激素含量，调整控制性超排卵用药量。当检测到卵泡成熟时，准备进行取卵。

3、取卵

使用取卵针，穿过阴道到达卵巢吸取卵子，并立刻将卵子放入含胚胎培养液的培养皿中，在恒温 37° C 培养箱中进行培养



(左图为取卵过程)

4、取精

在与卵子取出时间的同一天内进行取精。可采取手淫法得到精液后离心处理或穿刺附睾或穿刺睾丸直接采集精子。

5、精子获能

将所得精子放入人工配置的获能液中，增加精子活力。

6、体外受精

在取卵 4—5 小时后将获能后的精子与卵子放在同一培养皿中，共同培养 18 小时，并通过显微镜观察受精情况。若精子质量太差，无法自然受精，则需要通过显微镜注射法强迫受精。

7、胚胎移植

将受精后的受精卵在体外培养 48—72 小时后可发育到 8—16 个胚胎。此时，依据女性年龄、是否曾经怀孕以及胚胎的质量决定移植胚胎的数目。在临床上，可以适当将胚胎移植时间推迟 1—2 天。推迟后，胚胎体外培养的条件要求提高，但是这样的推迟时间更符合妊娠生理，且可以减少胚胎移植的个数，降低多胎率。

8、后续跟进

胚胎移植成功后，需要不断为女性体内补充注射黄体酮。在胚胎移植后的 14 天，检测是否妊娠。

五、相关问题

1、胚胎移植成功率

目前，试管婴儿成功率在 60%左右，较上世纪 70 年代试管婴儿技术刚刚出现时有很大提升，但仍存在很大上升空间。试管婴儿成功率受个体条件影响很大，女方年龄、卵巢功能、输卵管状态（是否存在输卵管积水）等多种原因均可能对试管婴儿成功率造成影响。这使得不同个体甚至是同一个体不同时间的成功率参考性较小，人们在决定使用试管婴儿技术时难以对结果有较为准确推测。

2、胚胎质量问题

在自然受精时，数以亿计的精子同时到达女性阴道内，而最终只有最具活性的一个精子可以进入卵子，形成胚胎，这一过程可以视为优胜劣汰。而在体外受精时，培养液中精子和卵子的比例只在一万左右，精子竞争机会减少，与卵细胞结合的可能为劣质精子，容易造成流产、死胎或天生畸形等缺陷。统计表明，利用试管婴儿手段得到的孩子没有正常受精所得的孩子聪明，且患病率较高。

3、多胎妊娠风险

由于胚胎移植成功率较低，一般在 30%—40%左右，故为保证移植入母亲体内的胚胎最终有胚胎存活，一般会向子宫中移植 2—3 个胚胎。由于多胚胎的植入，其最终可能存在不止一个存活胚胎，这样就产生了多胎妊娠，其发生率约为 15%。多胎妊娠会提高孕妇并发症发病率、早产率和死亡率，属于高危妊娠。

在对高龄女性（35 岁以上）作试管婴儿时，为保证存活，可能先向子宫内移植三个胚胎，若全部存活，再人为减为两胎，而减胎过程存在一定风险。

4、适用范围

试管婴儿技术只能解决一部分不孕不育问题，如女性输卵管疾病。子宫内膜异位症、免疫性不孕症（男方精液或女方宫颈粘液中存在抗精子抗体）以及男性少精症、弱精症或不明原因不孕不育。而其余不孕不育原因如遗传性疾病、习惯性流产、促排卵问题等则无法通过试管婴儿技术解决。

5、胚胎筛选伦理

胚胎筛选技术出现的初衷是对多个精子和卵子结合而成的受精卵进行选择，选取较为有活性的、没有基因缺陷或先天性遗传病的胚胎移植到母体进行培养。但是，随着技术的发展，和该技术的广泛应用甚至滥用，很可能演变为对婴儿智力、容貌的筛选，成为对婴儿的人工设计，挑战了人类伦理。

6、对女性健康副作用

在体外受精—胚胎移植过程中，先是人为干扰了女性自然生理周期，再对女性进行穿刺取卵和胚胎移入。这一系列过程可能出现疼痛、出血、穿刺时损伤脏器、大出血、感染等问题，对女性健康可能造成一定程度损害。

7、商业化后果

随着试管婴儿技术的逐渐成熟与广泛应用，卵子黑市及代孕问题产生。这不仅可能导致伦理问题的发生，还可能造成不法分子为获得卵子牟取暴利而通过非法手段向适龄女性取卵，从而产生一系列社会问题。1997年，我国已明确禁止代孕。

六、发展方向

试管婴儿技术在经历几十年发展后，从只能解决部分由女性导致的不育不孕问题，到可以解决部分由男性导致的不孕不育问题，再到目前可以对胚胎进行简单筛选，选择较优者植入母亲子宫内，有了很大发展。在未来，试管婴儿技术发展反向可能有以下几个方面：

1、试管婴儿成功率的提升

目前，试管婴儿成功率仍具有较大提升空间。在早期胚胎培养时，目前胚胎死亡率仍然较高。还有部分胚胎由于体外培养环境出现问题，但在体外时不会表现出来，在移植入体内后才停止发育。故在未来，体外培养环境的改善是一个重要发展反向，其可以使试管婴儿的成功率大大提升。同时，胚胎存活率的提升可以减少移植入母亲子宫内的胚胎数目，有效降低多胎的发生率，降低并发症的发生几率，使试管婴儿技术更加成熟。

2、胚胎筛选技术提升

目前的胚胎筛选大多仅限于染色体层面，如胎儿性别、是否存在染色体缺陷等等。除此之外，还有通过对位于性染色体上的遗传基因通过基本遗传法则的简

单计算，以确定胎儿性别和遗传病关系并基于此对早期胚胎细胞进行筛选。在未来，随着分子生物学的发展，简单基因测序可以应用于胚胎筛选，从而实现对胚胎的基因测序。目前，人类已知有约 8000 种单基因遗传病，通过胚胎基因测序，可以有效避免大多数单基因遗传病的出现，更好的实现优生，弥补体外受精过程中由于精子数量过少造成的精子质量的普遍下降情况。

3、人为提高卵子精子质量

导致不孕不育的原因有很多种，卵子或精子质量差是较为常见的一种。精子或卵子质量差会导致受精困难，以及受精卵质量较差，存活率不高。在解决受精困难问题上，目前普遍使用方法是显微镜注射法强制受精，而受精卵存活率问题则没有较有效解决方式。最近出现的卵子干细胞技术理论上可以解决这一问题。卵子干细胞技术是指提取女性卵巢干细胞种的线粒体，注射到卵细胞种，提升所产生的卵子质量。这一研究目前还处于理论和研究阶段，相信不久后会出现改善精卵质量的技术。

除此之外，可以解决卵子质量问题的方法还有卵浆置换技术，及用年轻女性卵浆代替高龄女性卵浆提升卵子质量。这种方式存在一定伦理问题，在中国已经被禁用，在世界范围内也还没有运用于临床。