

辅助生殖助孕后稽留流产绒毛染色体核型异常与新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植的相关性分析

曾晓艳, 丁 巍, 李 倩, 古再丽努尔·艾萨, 卢思含, 王玉平*

新疆佳音医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘 要

目的: 分析新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植对体外受精/卵胞质内单精子注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)助孕后稽留流产绒毛染色体核型异常发生的影响。方法: 纳入2020年1月至2024年1月期间于新疆佳音医院行IVF/ICSI助孕新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植后稽留流产患者的临床数据及绒毛染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)的检测结果。采用病例对照研究, 根据流产组织绒毛染色体CNVs检测结果将数据分为两组: 异常染色体核型组($n = 67$)和正常染色体核型组($n = 69$), 比较两组患者的基线数据。应用单因素及多因素logistic回归调整女方年龄、女方BMI和基础FSH等混杂因素。结果: 基线数据中, 异常染色体核型组女方年龄[34.00 (32.00, 37.00)]、女方BMI [23.90 (22.27, 26.33)]和基础FSH [7.12 (6.06, 8.95)]高于正常染色体核型组女方年龄[32.00 (31.00, 34.00)]、女方BMI [22.86 (20.66, 24.92)]和基础FSH [6.31 (5.53, 7.91)], 差异具有统计学意义($P = 0.049, 0.025, 0.028$)。将女方年龄和女方BMI分层logistic回归分析差异均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。结论: 新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植对IVF/ICSI助孕稽留流产绒毛染色体核型异常无明显差异。

关键词

卵裂期胚, 囊胚, 稽留流产, 绒毛染色体, 核型异常

Correlation Analysis Between Fresh Cycle Cleavage Stage Embryos and Blastocyst Transfer on Chromosomal Karyotype Abnormalities in Retained Miscarriage after Assisted Reproductive Technology

*通讯作者。

文章引用: 曾晓艳, 丁巍, 李倩, 古再丽努尔·艾萨, 卢思含, 王玉平. 辅助生殖助孕后稽留流产绒毛染色体核型异常与新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 413-420. DOI: 10.12677/acm.2025.1561741

Xiaoyan Zeng, Wei Ding, Qian Li, Guzailinuer·Aisa, Sihan Lu, Yuping Wang*

Department of Gynecology, Xinjiang Jiayin Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

Objective: To analyze the impact of fresh cycle cleavage stage embryo and blastocyst transfer on the occurrence of chromosomal karyotype abnormalities in retained miscarriage following *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). **Methods:** Clinical data and results of chromosomal copy number variations (CNVs) testing were collected from patients who underwent fresh cycle cleavage stage embryo and blastocyst transfer at Xinjiang Jiayin Hospital for IVF/ICSI-assisted pregnancy from January 2020 to January 2024 and experienced retained miscarriage. A case-control study was conducted, categorizing the data into two groups based on the CNVs testing results of the miscarriage tissue: abnormal karyotype group ($n = 67$) and normal karyotype group ($n = 69$), comparing the baseline data of the two groups. Univariate and multivariate logistic regression was applied to adjust for confounding factors such as maternal age, maternal BMI, and baseline FSH. **Results:** In the baseline data, maternal age [34.00 (32.00, 37.00)], maternal BMI [23.90 (22.27, 26.33)], and baseline FSH [7.12 (6.06, 8.95)] in the abnormal karyotype group were higher than those in the normal karyotype group, with maternal age [32.00 (31.00, 34.00) years], maternal BMI [22.86 (20.66, 24.92)], and baseline FSH [6.31 (5.53, 7.91)], and the differences were statistically significant ($P = 0.049, 0.025, 0.028$). No statistical differences were found in the stratified logistic regression analysis for age and maternal BMI (all $P > 0.05$). **Conclusion:** There is no significant difference in the occurrence of chromosomal karyotype abnormalities in retained miscarriage after fresh cycle cleavage stage embryo and blastocyst transfer in IVF/ICSI-assisted pregnancies.

Keywords

Cleavage Stage Embryo, Blastocyst, Retained Miscarriage, Chromosomes, Karyotype Abnormalities

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近几十年来,辅助生殖技术得到了发展。然而,即使选择高质量的胚胎移植流产率仍未明显改善。辅助生殖技术发生稽留流产的大约有 15% [1]。在可能导致稽留流产的因素中,染色体异常是最常见的约占 50% [2]。染色体异常大部分与减数分裂时染色体不分离相关,通过基因载量的增加打破了基因间的平衡从而导致早期稽留流产的发生[3]。导致胚胎停育的原因有胚胎非整倍体还有其他原因,例如培养条件、新陈代谢不良或 DNA 损伤等因素[4]。所以,体外受精胚胎移植技术(IVF ET)助孕过程中,胚胎发育潜能是影响妊娠成功与否的关键因素之一,因此如何选择移植具有最佳发育潜能的胚胎类型成为亟待解决的问题。卵裂期胚胎移植是移植策略的主流选择,随着囊胚序贯培养技术的不断成熟,人们能够将胚胎在体外延伸培养到囊胚阶段,该过程一直被认为是胚胎选择的一种方法,它只允许发育潜力较强的胚胎发育成囊胚。现在,对于胚胎移植已经出现了一种策略上的变化,许多生殖中心选择在胚胎发育的后期进行移植,即在囊胚阶段移植胚胎,而不是在卵裂阶段[5]。多年来囊胚阶段的胚胎

移植一直在增加,有报道称囊胚期移植几乎占目前进行的所有移植周期的 1/3 [6]。过去几年,关于体外受精周期中最有效的胚胎移植策略:卵裂期胚胎移植还是囊胚移植,一直存在争论[7]。国内国外均有研究认为囊胚移植在临床妊娠率优于卵裂期胚胎移植[8]-[10],然而,这一过程可能导致其他妊娠结局指标不佳,例如早产率、出生性别比例、流产率等,也有改变胚胎发育表观遗传学印记的可能性[11]。目前的研究多集中于囊胚移植,然而临床上囊胚形成率约 40%,在体外培养过程中可能会淘汰部分有种植能力的卵裂期胚胎,导致患者因无可移植胚胎而取消周期的风险增加[12],且有研究认为胚胎体外培养时间的延长可能与胚胎 DNA 损伤的可能性增加有密切关系[13] [14],故而卵裂期胚胎移植逐渐成为临床医生的关注焦点。

通过高通量测序(next generation sequencing, NGS)技术能够准确地检测出染色体异常情况,还可以检测出染色体核型分析无法发现染色体微缺失/微重复的现象。由于妊娠早期流产中最常见的染色体异常是非整倍体、染色体缺失和重复,因此建议将 CNVs 作为需要明确流产产物遗传病因的患者的一线诊断方法。

本研究通过分析新鲜周期卵裂期胚与囊胚行 IVF/ICSI-ET 助孕后稽留流产绒毛染色体核型异常的差异性,以选取更合适的胚胎类型移植,降低相关流产率,进而提高辅助生殖技术效率,减轻不孕不育患者的经济、身体和心理负担。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

采用病例对照研究分析 2020 年 1 月至 2024 年 1 月期间在新疆佳音医院行 IVF/ICSI 助孕新鲜胚移植后稽留流产绒毛染色体经拷贝数变异(copy number variations, CNVs)检测患者的临床资料。

纳入标准:① IVF/ICSI 助孕移植新鲜胚的患者;② 超声提示宫腔内有空孕囊或可见胚芽,未见原始心管搏动;③ 绒毛染色体经 CNVs 检测。排除标准:① 供精患者;② 胚胎植入前检测(PGT);③ 序贯移植法;④ 严重的子宫腺肌病、子宫肌瘤患者;⑤ 子宫畸形;⑥ 严重内分泌疾病如 2 型糖尿病患者;⑦ 数据不完整周期。本研究通过医院医学伦理委员会审查,患者知情同意。

2.2. 研究方法

(1) 新鲜胚胎移植(fresh embryo transfer):采用早卵泡期长效长方案、黄体中期长方案和拮抗剂方案。经阴道超声扫描显示至少 2 个直径为 20 mm 或更大的卵泡后,给予人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG),剂量为 6500~10,000 U。34~36 h 后通过阴道超声引导抽吸进行取卵。获卵后依据患者情况及男方当天或半年内精液质量,选择 IVF/ICSI 助孕。在黄体支持时,新鲜胚胎移植取卵日开始口服地屈孕酮片(达芙通) 10 mg, bid 及阴道黄体酮软胶囊(安琪坦) 0.2 g, tid。

(2) 取材:临床确定稽留流产后,向患者交待病情,患者在知情同意的情况下主动要求流产绒毛组织进行染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)检测,并签署知情同意书。在无菌条件下吸取流产完整绒毛组织,尽量去除组织旁的血块,避免母体细胞污染,使用无菌生理盐水反复冲洗后,浸泡置入无菌容器中送检。

(3) 通过高通量测序(next generation sequencing, NGS)技术检测步骤:1) 基因组 DNA 提取;2) 文库构建;3) 模板制备;4) 测序;5) 数据分析:分析染色体数目异常及 CNVs。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25 软件进行统计学分析。计量资料中正态数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;非正态数据以

中位数(四分位数) EM (P25, P75)]表示, 采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用构成比或率(%)表示, 两组间比较选择 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行分析; 对胚胎染色体异常相关因素的分析采用 logistic 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线数据比较

本研究收集了 161 例患者的临床资料, 最终纳入了 136 例患者, 并根据流产组织绒毛染色体检测的结果将染色体核型组 67 例患者纳入异常染色体核型组(图 1), 69 例患者纳入正常染色体核型组(图 2)。异常染色体核型组和正常染色体核型组基线数据比较的结果显示, 异常染色体核型组女方年龄、女方 BMI、基础 FSH 高于正常染色体核型组, 异常染色体核型组 MII 卵数低于正常染色体核型组, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而男方年龄、男方 BMI、精液体积、精子浓度、精子前向运动、精液正常形态率、精子总活力、窦卵泡数、AMH、基础 LH、获卵数、内膜厚度、Gn 总量、Gn 天数、不孕年限、不孕因素、不孕类型、MII 卵数、2PN 卵裂数、优胚率等在两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 1。

3.2. 多因素分析卵裂期胚胎及囊胚移植对绒毛染色体核型异常的影响

卵裂期胚胎及囊胚移植对绒毛染色体核型异常单因素和多因素 logistic 回归分析结果显示, 调整女方年龄、女方 BMI、基础 FSH 后, 卵裂期胚胎及囊胚移植对绒毛染色体核型异常无显著差异。详见图 1。

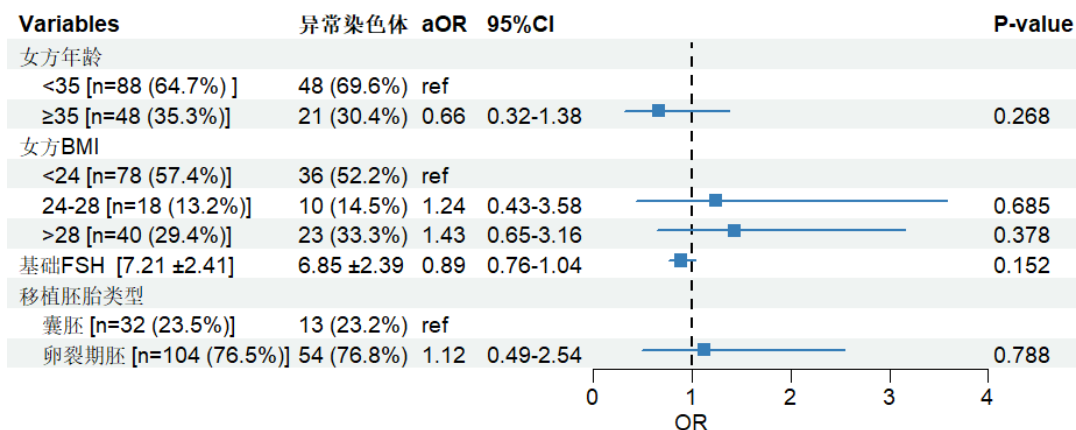
Table 1. Comparison of baseline data in patients with missed abortion based on chromosomal results
表 1. 基于绒毛染色体结果的稽留流产患者基线数据的比较

项目	染色体异常核型组	染色体核型正常组	$z/t/\chi^2$ 值	P 值
例数	67	69		
男方年龄(岁)	35.00 (33.00, 38.00)	33.00 (32.00, 36.25)	-1.150	0.250
男方 BMI (kg/m ²)	22.86 (22.66, 24.99)	22.28 (22.28, 26.37)	-2.257	0.024
精液体积(ml)	3.16 $\pm$ 1.45	3.45 $\pm$ 1.42	-1.184	0.238
精液浓度($\times 10^6$ /mL)	49.40 (25.90, 70.90)	44.57 (22.41, 75.71)	-0.396	0.692
精液正常形态率(%)	6.00 (5.00, 8.00)	6.00 (4.00, 7.00)	-1.583	0.113
PR (%)	40.98 $\pm$ 20.41	43.98 $\pm$ 16.67	-0.403	0.687
精子总活力(%)	51.00 (35.00, 69.00)	53.86 (42.26, 69.25)	-0.666	0.505
女方年龄(岁)	34.00 (32.00, 37.00)	32.00 (31.00, 34.00)	-1.972	0.049
女方 BMI (kg/m ²)	23.90 (22.27, 26.33)	22.86 (20.66, 24.92)	-2.248	0.025
窦卵泡数(个)	13.00 (10.00, 17.00)	14.00 (10.00, 20.00)	-1.130	0.258
AMH (pmol/L)	2.39 (1.65, 3.85)	2.67 (1.77, 4.22)	-0.712	0.477
基础 FSH (U/L)	7.12 (6.06, 8.95)	6.31 (5.537.91)	-2.185	0.028
基础 LH (U/L)	4.53 (3.34, 5.70)	4.14 (2.60, 5.79)	-0.981	0.326
获卵数(个)	9.00 (6.00, 12.00)	10.00 (6.50, 13.00)	-1.115	0.264
HCG 日内膜厚度(mm)	10.05 (9.50, 12.00)	10.70 (9.00, 13.20)	-3.312	0.125
不孕年限(年)	4.00 (2.00, 500)	2.00 (4.00, 6.00)	-0.346	0.729
Gn 总量(U)	2700 (2250, 3375)	2850 (2325, 3525)	-0.618	0.536
Gn 天数(天)	12.00 (11.00, 1300)	12.00 (11.00, 1400)	-0.608	0.543

续表

卵裂期胚胎移植个数(个)			0.241	0.624
1 个	5.6 (3/54)	1.9 (1/53)		
2 个	94.4 (51/54)	98.1 (52/53)		
囊胚移植个数(个)			-	0.451
1	69.2 (9/13)	50.0 (8/16)		
2	30.8 (4/13)	50.0 (8/16)		
不孕类型(%)			0.330	0.856
原发不孕	46.6 (31/67)	47.8 (33/69)		
继发不孕	53.7 (36/67)	52.2 (36/69)		
助孕方式(%)			0.089	0.766
IVF	71.6 (48/67)	73.9 (51/69)		
ICSI	28.4 (19/67)	26.1 (18/69)		
不孕因素(%)			2.661	0.447
排卵障碍	4.5 (3/67)	2.9 (2/69)		
输卵管因素	59.7 (40/67)	65.21 (45/69)		
男方因素	13.4 (9/67)	5.8 (4/69)		
其他	22.4 (15/67)	26.1 (18/69)		
获卵数(个)	9.00 (6.00, 12.00)	10.00 (6.50, 13.00)	-1.115	0.265
MII 卵数(个)	9.00 (8.00, 10.00)	10.00 (6.50, 13.00)	-2.934	0.083
2PN 卵裂数(个)	6.00 (4.00, 8.00)	6.00 (4.00, 8.00)	-0.320	0.749
优胚率(%)	47.2 (199/422)	50.4 (214/425)	0.866	0.352

注: BMI 示体质量指数; PR 示前向运动精子百分率; AMH 示抗苗勒管激素; FSH 示卵泡刺激素; Gn 示促性腺激素; IVF 示体外受精; ICSI 示卵胞质内单精子注射; 2PN 卵裂数示双原核卵裂数; -示无。



注: Ref 示参照。

Figure 1. Effect of cleavage-stage embryo and blastocyst transfer on chromosomal karyotype abnormalities

图 1. 卵裂期胚胎及囊胚移植对绒毛染色体核型异常的影响

4. 讨论

本研究纳入 IVF/ICSI 助孕新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植后稽留流产绒毛染色体经 CNVs 检测的患者, 研究表明卵裂期胚和囊胚移植对绒毛染色体核型异常无明显影响。

高龄女性对绒毛染色体核型异常的影响已达成共识, 研究表明在 36 岁以下的女性中, 染色体异常的发生率卵裂期胚胎和囊胚分别为 39% 和 20%, 而在 36 岁以上的女性中, 卵裂期胚胎和囊胚期胚胎的染色体异常率分别为 59% 和 35% [15]。研究显示大于 38 岁既往自然流产胚胎染色体异常患者的囊胚染色体异常率超过 60% [16], 也有研究结果显示胚胎染色体异常可能是高龄患者稽留流产的重要原因 [17], 且年龄 ≥ 35 岁 (OR = 3.125) 是稽留流产的独立危险因素 [18]。有研究表明 ART 助孕的肥胖育龄期女性的卵母细胞和胚胎质量低于正常体重女性; 肥胖可诱导卵泡液分泌 miRNAs 的表达改变, 其中 hsa-miR-30a-5p、hsa-miR-140-5p 的表达量与卵母细胞及胚胎质量呈负相关 [19]。有研究显示肥胖患者的卵母细胞纺锤体数量及排列相较于体重正常患者均出现异常 [20], 其原因可能包括肥胖患者的卵泡液成分发生变化、卵母细胞代谢的微环境变化等 [21]。Leary 等人使用延时系统观察到, 超重和肥胖女性的人类卵母细胞更小, 完成受精的可能性更小 [22]。本研究结果表明, 绒毛染色体异常核型组与染色体正常核型组的体重指数有统计学差异, 反映了体重指数对卵泡质量与胚胎发育有重要影响作用, 因此, 在辅助生殖助孕前可适量减重减少胚胎发育不良风险。本研究显示绒毛染色体异常核型组较染色体正常核型组的基础 FSH 高且有统计学差异, 可能的原因是随着卵巢储备逐渐耗尽, 循环 FSH 水平增加导致卵泡内 FSH 活性过高, 可能会通过卵丘衍生分子减少卵母细胞能量产生、氧化应激控制、减数分裂准确性及 DNA 损伤修复等从而损害卵母细胞质量 [23]。也有研究显示卵母细胞的超微结构如纺锤体的错误组装或其在减数分裂期间的破坏可能会导致染色体分离的异常, 同时还提出高龄女性在取卵后应尽快受精, 以避免进一步的超微结构损伤 [24]。囊胚移植与卵裂胚移植发生稽留流产后, 经囊胚移植绒毛染色体异常概率更低, 本研究结果显示囊胚染色体异常组概率为 40.6%, 卵裂期胚胎染色体异常组概率为 51.92%, 这一发现可以用以下几点来解释: 相较于囊胚期胚胎, 卵裂期胚胎中染色体非整倍体现象及双链 DNA 断裂的发生频率更高, 此现象可归因于第 2 日至第 3 日的胚胎在细胞周期错误校正、DNA 损伤修复以及应对挑战性环境导致的染色体错位调整能力较弱 [25]。

本研究采集对象均为 IVF/ICSI 助孕移植新鲜卵裂期胚和囊胚的患者, 且排除了女方年龄、女方 BMI 和基础 FSH 的混杂因素, 研究的意义在于探讨不同胚胎移植策略对流产结局的影响, 这对于优化辅助生殖技术、提高临床妊娠成功率、降低流产率具有重要的临床指导意义。本研究具有以下局限性: ① 尽管研究控制了母体年龄、BMI 和基础 FSH, 但其他潜在的混杂因素, 例如胚胎质量、子宫内膜容受性、生活方式等, 并未纳入分析, 可能导致结果存在偏差; ② 本研究未进行倾向性评分匹配等方法以平衡两组间的基线特征, 对不同年龄段、不同不孕原因的患者样本量更小, 可能导致研究结果的偏差。绒毛染色体核型异常是胚胎停育和流产的最重要因素之一, 本研究中异常染色体占比 49.26% 证实了该结论。绒毛染色体正常的胚胎在建立可靠的妊娠中起着重要作用, 且有助于改善 IVF/ICSI 患者的不良妊娠结局。杨等研究结果显示辅助受孕患者染色体异常检出率与自然妊娠组患者染色体异常比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示辅助受孕并不增加染色体异常的风险 [26]–[28]。对于年龄 < 35 岁、卵巢储备功能正常的患者进行卵裂期移植策略可获得较理想的临床妊娠率, 同时减少了因胚胎体外培养带来的潜在风险, 有利于改善妊娠结局 [29]。对于年龄 ≥ 36 岁行单囊胚移植可在不降低活产率的同时显著降低多胎妊娠率及新生儿不良结局风险。

总之, 本研究 [30] 结果显示, 新鲜周期卵裂期胚和囊胚移植后稽留流产绒毛染色体核型异常无明显差异, 故移植策略因患者具体情况制定移植胚胎类型。

参考文献

- [1] Hipp, H., Crawford, S., Kawwass, J.F., Chang, J., Kissin, D.M. and Jamieson, D.J. (2016) First Trimester Pregnancy Loss after Fresh and Frozen *in Vitro* Fertilization Cycles. *Fertility and Sterility*, **105**, 722-728. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.012>
- [2] Pylyp, L.Y., Spynenko, L.O., Verhoglyad, N.V., Mishenko, A.O., Mykytenko, D.O. and Zukin, V.D. (2017) Chromosomal Abnormalities in Products of Conception of First-Trimester Miscarriages Detected by Conventional Cytogenetic Analysis: A Review of 1000 Cases. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **35**, 265-271. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1069-1>
- [3] Zhao, L., Yang, H. and Liu, G. (2020) Relationship between Age at Menarche and Chromosome Numerical Abnormalities in Chorionic Villus among Missed Abortions: A Cross-Sectional Study of 459 Women in China. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **46**, 2582-2589. <https://doi.org/10.1111/jog.14499>
- [4] Jurisicova, A. and Acton, B.M. (2004) Deadly Decisions: The Role of Genes Regulating Programmed Cell Death in Human Preimplantation Embryo Development. *Reproduction*, **128**, 281-291. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00241>
- [5] Maheshwari, A., Hamilton, M. and Bhattacharya, S. (2016) Should We Be Promoting Embryo Transfer at Blastocyst Stage? *Reproductive BioMedicine Online*, **32**, 142-146. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.016>
- [6] Kissin, D.M., Kulkarni, A.D., Mneimneh, A., Warner, L., Boulet, S.L., Crawford, S., *et al.* (2015) Embryo Transfer Practices and Multiple Births Resulting from Assisted Reproductive Technology: An Opportunity for Prevention. *Fertility and Sterility*, **103**, 954-961. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.127>
- [7] Cornelisse, S., Ramos, L., Arends, B., Brink-van der Vlugt, J.J., de Bruin, J.P., Curfs, M.H., *et al.* (2021) Comparing the Cumulative Live Birth Rate of Cleavage-Stage versus Blastocyst-Stage Embryo Transfers between IVF Cycles: A Study Protocol for a Multicentre Randomised Controlled Superiority Trial (the ToF Trial). *BMJ Open*, **11**, e042395. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042395>
- [8] 郭晓晓, 王新花, 袁赛赛, 等. 卵裂期和囊胚期胚胎移植妊娠结局的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(6): 775-784.
- [9] Hatırnaz, Ş. and Kanat Pektaş, M. (2017) Day 3 Embryo Transfer versus Day 5 Blastocyst Transfers: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*, **14**, 82-88. <https://doi.org/10.4274/tjod.99076>
- [10] Glujovsky, D., Farquhar, C., Quinteiro Retamar, A.M., Alvarez Sedo, C.R. and Blake, D. (2016) Cleavage Stage versus Blastocyst Stage Embryo Transfer in Assisted Reproductive Technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, CD002118. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002118.pub5>
- [11] Martins, W.P., Natri, C.O., Rienzi, L., van der Poel, S.Z., Gracia, C.R. and Racowsky, C. (2016) Obstetrical and Perinatal Outcomes Following Blastocyst Transfer Compared to Cleavage Transfer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction*, **31**, 2561-2569. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew244>
- [12] Martins, W.P., Natri, C.O., Rienzi, L., *et al.* (2017) Blastocyst vs Cleavage-Stage Embryo Transfer: Systematic Review and Meta-Analysis of Reproductive Outcomes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **49**, 583-591. <https://doi.org/10.1002/uog.17327>
- [13] Busnelli, A., Dallagiovanna, C., Reschini, M., Paffoni, A., Fedele, L. and Somigliana, E. (2019) Risk Factors for Monozygotic Twinning after *in Vitro* Fertilization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **111**, 302-317. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.025>
- [14] Alfawati, S., Fragouli, E., Colls, P., Stevens, J., Gutiérrez-Mateo, C., Schoolcraft, W.B., *et al.* (2011) The Relationship between Blastocyst Morphology, Chromosomal Abnormality, and Embryo Gender. *Fertility and Sterility*, **95**, 520-524. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.003>
- [15] Staessen, C., Verpoest, W., Donoso, P., Haentjens, P., Van der Elst, J., Liebaers, I. and Devroey, P. (2008) Preimplantation Genetic Screening Does Not Improve Delivery Rate in Women under the Age of 36 Following Single-Embryo Transfer. *Human Reproduction*, **23**, 2818-2825. <https://doi.org/10.1093/humrep/den367>
- [16] 吴靖雅, 张莹莹, 严茜, 等. 既往自然流产胚胎染色体异常者的囊胚染色体异常发生率[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(5): 370-374.
- [17] 王婕, 王福玲. 不同年龄组孕妇稽留流产绒毛染色体分析[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(12): 931-932, 935.
- [18] 姚婷婷, 郑瑛红, 李琰琼, 等. 稽留流产的临床特征及相关因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(8): 76-82.
- [19] 胡亚会. 单纯肥胖患者卵泡液外泌体 miRNAs 对卵母细胞及胚胎质量的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2023.
- [20] Valckx, S.D.M., De Pauw, I., De Neubourg, D., Inion, I., Berth, M., Fransen, E., *et al.* (2012) BMI-Related Metabolic Composition of the Follicular Fluid of Women Undergoing Assisted Reproductive Treatment and the Consequences for

- Oocyte and Embryo Quality. *Human Reproduction*, **27**, 3531-3539. <https://doi.org/10.1093/humrep/des350>
- [21] Jungheim, E.S., Macones, G.A., Odem, R.R., Patterson, B.W., Lanzendorf, S.E., Ratts, V.S., *et al.* (2011) Associations between Free Fatty Acids, Cumulus Oocyte Complex Morphology and Ovarian Function during *in Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **95**, 1970-1974. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.154>
- [22] Leary, C., Leese, H.J. and Sturmey, R.G. (2014) Human Embryos from Overweight and Obese Women Display Phenotypic and Metabolic Abnormalities. *Human Reproduction*, **30**, 122-132. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu276>
- [23] Buratini, J., Dellaqua, T.T., Dal Canto, M., La Marca, A., Carone, D., Mignini Renzini, M., *et al.* (2021) The Putative Roles of FSH and AMH in the Regulation of Oocyte Developmental Competence: From Fertility Prognosis to Mechanisms Underlying Age-Related Subfertility. *Human Reproduction Update*, **28**, 232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab044>
- [24] Bianchi, S., Macchiarelli, G., Micara, G., Linari, A., Boninsegna, C., Aragona, C., *et al.* (2015) Ultrastructural Markers of Quality Are Impaired in Human Metaphase II Aged Oocytes: A Comparison between Reproductive and *in Vitro* Aging. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **32**, 1343-1358. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0552-9>
- [25] Babariya, D., Fragouli, E., Alfarawati, S., Spath, K. and Wells, D. (2017) The Incidence and Origin of Segmental Aneuploidy in Human Oocytes and Preimplantation Embryos. *Human Reproduction*, **32**, 2549-2560. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex324>
- [26] 杨明雪, 翟俊英, 钮红丽. 人类辅助生殖技术受孕的稽留流产患者绒毛组织染色体异常结果分析[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(9): 1516-1520.
- [27] 刘丽, 邸建永, 王媛媛, 等. 辅助生殖技术患者孕早期流产绒毛染色体异常分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11): 868-870.
- [28] 荆霞, 马天仲, 李云清, 等. 借助辅助生殖技术妊娠的不孕症早期流产患者与自然妊娠早期流产患者绒毛染色体异常核型比较[J]. 山东医药, 2019, 59(24): 27-30.
- [29] 季玉娟, 郑爱燕, 丁洁, 等. 优化选择性卵裂期单胚胎移植策略的妊娠结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(8): 1022-1029.
- [30] 李菲, 师娟子, 薛侠, 等. 选择性单囊胚移植在高龄女性辅助生殖助孕中的应用及效果分析[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(5): 632-637.