

胚胎植入前非整倍体检测(PGT-A)在三大适应人群中的研究异质性与分层研究展望

曹刘慧¹, 杨爱军^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院生殖医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月1日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月5日

摘要

背景: 高龄(Advanced Maternal Age, AMA)、复发性流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA)、反复种植失败(Recurrent Implantation Failure, RIF)是胚胎植入前非整倍体检测(Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy, PGT-A)的三大核心适应症。然而, 目前针对这三类人群的研究多为独立的单一人群分析, 研究设计、纳入标准、结局指标等关键因素存在显著差异, 导致研究结论难以横向比较, 临床决策缺乏统一证据支持。目的: 系统梳理PGT-A在高龄、RSA、RIF三类人群中的研究现状, 重点分析研究设计的异质性及其对结论可比性的影响, 揭示当前研究的局限性与未来方向。方法: 检索国内外相关文献, 对三类人群的研究进行归纳, 比较不同研究在纳入标准、对照组设置、混杂因素等方面的差异。结果: 三类人群的研究在关键设计要素上存在显著异质性, 导致不同人群、不同研究间的结论无法直接横向比较。目前尚缺乏将三类人群置于同一研究框架下进行分层比较的高质量研究。结论: 开展基于多中心、大样本、规范的统一设计、对三大适应症进行分层比较的临床研究, 对于PGT-A的真实临床价值、指导个体化治疗具有重要意义。

关键词

胚胎植入前非整倍体检测, 高龄不孕, 复发性流产, 反复种植失败

Heterogeneity and Stratification of Preimplantation Genetic Grafting (PGT-A) Testing in Three Adapted Populations: A Future Study

Liuhui Cao¹, Aijun Yang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 曹刘慧, 杨爱军. 胚胎植入前非整倍体检测(PGT-A)在三大适应人群中的研究异质性与分层研究展望[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 28-37. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54221

¹Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong²Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: July 1, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 5, 2026

Abstract

Background: Advanced maternal age (AMA), recurrent spontaneous abortion (RSA), and recurrent implantation failure (RIF) are the three core indications for preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). However, current studies on these three populations are mostly independent single-population analyses, with significant differences in key factors such as study design, inclusion criteria, and outcome measures, making cross-sectional comparisons of research conclusions difficult and lacking unified evidence to support clinical decisions. **Objective:** To systematically review the current research status of PGT-A in the three populations of advanced maternal age, RSA, and RIF, focusing on analyzing the heterogeneity of study design and its impact on the comparability of conclusions, revealing the limitations of current research and future directions. **Methods:** Relevant domestic and international literature was retrieved, and studies on the three populations were summarized, comparing differences in inclusion criteria, control group settings, and confounding factors among different studies. **Results:** Significant heterogeneity exists in key design elements among the studies of the three populations, making direct cross-sectional comparisons of conclusions between different populations and different studies impossible. Currently, there is a lack of high-quality studies that stratify and compare the three population groups within the same research framework. **Conclusion:** Conducting multi-center, large-sample, standardized, and uniformly designed clinical studies that stratify and compare the three indications is of great significance for understanding the true clinical value of PGT-A and guiding individualized treatment.

Keywords

Preimplantation Aneuploidy Testing, Advanced Maternal Age Infertility, Recurrent Miscarriage, Repeated Implantation Failure

Copyright © 2026 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

胚胎植入前非整倍体检测(PGT-A)是在体外受精-胚胎移植/单精子卵浆内注射(*In vitro* Fertilization, IVF/Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI)技术的基础上,以筛查非整倍体染色体为主,选择整倍体胚胎进行移植,从而提高 IVF 的成功率的辅助生殖技术。

随着生殖医学、遗传学和分子生物检测技术的发展,PGT-A 技术体系日趋成熟,活检技术经历了卵裂球活检、极体活检到目前主流的囊胚滋养层细胞活检,甚至部分研究人员进行了囊胚腔液、胚胎培养液的无创胚胎检测技术[1]。遗传学检测技术从最早期的 PCR、多重 PCR、荧光 PCR 和荧光原位杂交技术(Fluorescent *In Situ* Hybridization, FISH)到基于全基因组扩增技术的 CGH、array CGH 芯片、SNP 技术和 NGS 技术的日益成熟[2]。从适应人群来看,则是从仅仅适用于明确遗传疾病的夫妇、拓展到染色体正常的夫妇所产生的胚胎进行非整倍体胚胎的筛查[3]。

PGT-A 已从早期仅能筛查少数染色体的技术, 逐步发展为可实现全组染色体筛查的成熟体系在辅助生殖领域已有广泛的应用, 不仅可有效排查胚胎携带的遗传疾病风险, 还能显著降低因染色体异常导致的早期流产率, 但国内外的专家共识对于 PGT-A 的适应人群的推荐始终处于动态调整中[4], 2018 年国内专家共识与 2020 年欧洲人类生殖和胚胎学学会(ESHRE)均指出推荐的适应人群为女方高龄(≥ 35 岁)、反复种植失败、复发性流产及严重畸精子症的夫妇; 2022 年的国内共识更新了推荐标准, 排除了严重畸精子症适应症, 并推荐 PGT-A 的核心适应人群为女方高龄(≥ 38 岁)、反复种植失败及复发性流产的患者。[5]

值得注意的是, 这三类患者虽被列为 PGT-A 的适应人群, 其不孕或不良妊娠的病理生理机制存在本质差异。高龄女性生育力下降的核心原因之一是, 随着年龄增长卵母细胞减数分裂错误率显著升高, 导致胚胎非整倍体率上升, 进而增加了胚胎种植失败的发生率[6]。复发性流产的病因复杂多样, 胚胎染色体异常、内分泌紊乱及免疫等多种因素, 有研究表明早期流产的胚胎中有约 60% 存在染色体异常[7] [8]。对于反复种植失败的患者其病因更为多元, 涵盖胚胎质量、子宫内膜容受性差、微环境紊乱等[9]。

理论上讲, 通过 PGT-A 筛选出染色体正常的胚胎进行移植, 在一定程度上避免染色体异常对妊娠结局的影响, 而患者仍受卵巢功能减退、子宫内膜容受性差、母体免疫功能异常等多重因素的影响, 但临床疗效可能因人群中胚胎因素所占权重的不同而存在显著差异。目前当前相关临床研究中大多采用“单一人群”的方案设计, 即分别在高龄、复发性流产或反复种植失败人群中独立开展并进行相关临床研究, 这种研究方式虽能回答 PGT-A 在某一特定人群中是否有效的问题, 但在纳入标准、排除标准、对照组设置、混杂因素等方面存在差异, 导致不同人群之间的研究结论缺乏横向可比性。PGT-A 在不同病因背景患者中的真实疗效差异, 以及疗效与人群特征之间的交互作用, 至今仍是悬而未决的问题。

基于上述认识, 本综述旨在系统梳理 PGT-A 在高龄、复发性流产及反复种植失败三类人群中临床研究的现状, 重点分析不同研究在设计要素上的异质性及其对结论可比性的影响, 揭示当前研究的局限性与研究缺口, 从而为开展基于统一设计、对三大适应症进行分层比较的临床研究提供理论依据, 推动 PGT-A 临床应用向精准化、个体化方向发展。

2. PGT-A 三大核心适应症的临床定义异质性

2.1. AMA 的年龄界值定义差异

随着年龄的增加, 卵母细胞的发育能力和质量显著下降, 年龄是影响胚胎非整倍体率的核心因素。高龄女性的卵子在减数分裂过程中更容易出现不均等分离, 导致染色体数目异常, 如: 单体、三体等异常情况[10]。Jason 等人回顾性分析 22 岁至 49 岁年龄段的女性患者的 15,169 例囊胚活检结果与非整倍体发生率的关系, 其研究表明非整倍体风险最低的年龄段为 26 至 30 岁, 之后会随年龄增长而增加, 年龄较小与年龄较大的非整倍体胚胎的发生率均较高[11]。目前, 不同研究中对于高龄的定义存在显著差异, 部分将 35 岁作为临界值, 符合传统的高龄女性的定义[12]; 大部分研究将 38 岁作为临界值, 这与 2020 年《胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识》中的推荐适应症人群年龄相一致; 此外有些研究为筛选非整倍体风险更高的极端高龄人群 40 岁甚至 42 岁的女性患者为研究对象[13]。这种定义上的差异性直接影响了研究人群的构成, 间接导致 PGT-A 治疗的临床获益程度, 也难以进行不同人群的横向比较。

2.2. RSA 的定义与人群异质性

PGT-A 的临床适用指征中, 复发性流产的患者是关键的应用人群之一。目前全球生殖医学专业针对 RSA 的诊断界定尚未形成统一共识, 而定义的异质性直接决定了 PGT-A 的临床诊疗与相关研究中人群的纳入标准。国际主流生殖医学学术组织对 RSA 的诊断存在差异: 欧洲人类生殖与胚胎学学会(ESHRE)

将 RSA 界定为发生 2 次及以上自然流产时间, 无需限定流产事件的连续性; 英国、德国、奥地利和瑞士的妇产科学会则采用更为严格的标准, 要求至少连续发生 3 次妊娠早期流产[14]。国内相关领域专家形成的共识推荐, 将其定义为连续发生自然流产 2 次及以上, 在妊娠 28 周之前的胎儿丢失, 包括连续发生的生化妊娠[15]。复发性流产(RSA)患者中, 近 50%的夫妇无法明确致病病因, 据此临床将 RSA 划分为不明原因复发性流产(Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion, URSA)与病因明确的非 URSA 两大类。两类人群的病理生理基础、临床特征存在显著异质性, 是导致 PGT-A 用于 RSA 人群的临床结局研究结论存在分歧的核心因素之一。同时, RSA 研究入组人群的流产次数界定, 不仅直接决定研究样本的基数规模, 不同病因亚组的分层分析结果, 是制定 RSA 个体化治疗推荐的核心循证依据。目前 PGT-A 在 RSA 人群中的临床研究, 按入组人群特征可分为三类: 1) URSA 人群的 PGT-A 临床结果分析: 该方向为目前国内外研究最为集中的领域, 部分临床研究显示, 相较于非 PGT-A 组, PGT-A 组虽未显著降低 RSA 患者的总体流产率, 但可显著提升其活产率[16][17]; 但 Zhao 等人的研究却得出相反的结论, 提示 PGT-A 干预会显著降低 URSA 人群的活产率[18]。此外针对流产次数的亚组分析提示, 既往流产次数 ≥ 4 次可显著降低低龄(≤ 37 岁)患者的累计活产率, 但流产次数的差异对胚胎整倍体率、高龄(≥ 37)患者的累计妊娠结局均无显著相关性[19]-[21]。2) 未行病因亚组分层的 RSA 全人群 PGT-A 临床研究: 该类研究仅整体分析 PGT-A 用于 RSA 人群的临床疗效, 如有研究进行 RSA 与其他人群(RIF)对比提示 PGT-A 可显著提高 RSA 患者的临床妊娠率与活产率[22]。但因未进行病因分层, 此类研究无法明确 PGT-A 的精准获益人群, 结果的外推性与临床价值存在一定局限。3) 非 URSA 人群的 PGT-A 相关临床研究: 目前针对病因明确的非 URSA 人群, PGT-A 相关研究数据较少。例如对于夫妇一方存在染色体结构异常或携带致病基因, 临床诊疗中多选择 PGT-A 或 PGT-SR 进行干预。基于现有证据, 国内相关领域专家共识明确将 URSA 患者列为 PGT-A 的核心临床适用人群。

2.3. RIF 的定义异质性

反复种植失败目前尚无全球统一的标准化诊断定义, 不同临床研究采用的界定标准存在显著异质性, 核心争议聚焦于移植周期次数、移植胚胎的数量与质量、胚胎发育阶段、是否设置年龄界值等关键诊断指标。在核心诊断阈值的设定上, 现有研究的纳入标准差异显著: 移植周期次数的界定涵盖 2 次至 6 次不等, 累计移植胚胎数的阈值则包含 2、3、4、6、10 枚等多个标准, 且针对不同发育阶段、不同质量等级的胚胎, 对应的数量界定规则也存在明确分化。例如: Coughlan 等提出的定义为 40 岁以下不孕女性, 至少经历 3 个取卵周期, 于新鲜或冻融移植周期中累计移植至少 4 枚优质胚胎后仍未获得临床妊娠[23]; 国际种植前遗传学诊断联合会提出的标准“经 3 次以上优质胚胎移植, 或累计移植胚胎数 ≥ 10 枚仍未实现临床妊娠”等[24][25]。目前国内外尚未发布针对 RIF 的统一诊疗指南, 认可度较高的 RIF 定义为: 经历 3 次及以上移植周期, 累计移植至少 4 枚卵裂期优质胚胎后仍未获得临床妊娠[26]。而我国胚胎植入前诊断专家共识中将 RIF 定义为“移植 3 次及以上或移植高分卵裂期胚胎 4~6 个或高分囊胚 3 个及以上均未临床妊娠”, 作为 PGT-A 的适应人群之一[3]。关于 PGT-A 对于 RIF 患者临床疗效的研究有限且结论存有矛盾, Sato 等人未能发现显著优势能提升活产率及降低流产率[27]; Violeta 等人未对活产率进行统计, 但发现 PGT-A 能提高生化和临床妊娠率[28]。如表 1 所示。由于 RIF 定义差异, 验证 PGT-A 对于不同定义的患者是否有效显得更为重要[29]。

3. 影响 PGT-A 研究结论可比性的核心因素

除纳入标准的定义异质性外, 现有研究在排除标准设置、混杂因素控制上的差异, 是导致研究结论不可比较的另一核心原因。

Table 1. Correlation studies on the clinical efficacy of PGT-A in the RIF population under different definitions
表 1. 不同定义下 RIF 人群 PGT-A 临床疗效的相关研究

文章	定义	研究类型	纳入人数	结局指标
Blockeel et al. [30]	三次或以上试管婴儿/ ICSI 周期失败且胚胎形态质量良好	随机对照研究	136	CPR; LBR
Fang et al. [31]	三次或以上试管婴儿治疗周期失败	回顾性队列研究	76	IR; CPR; MR
Rubio et al. [32]	三次或以上的试管婴儿/ ICSI 尝试及优质胚胎移植	随机对照研究	91	CPR; MR; LBR
Sato et al. [27]	IVF-ET 治疗后有三次或 以上着床失败的病史	多中心前瞻性队列研究	92	CPR; LBR
Yakin et al. [33]	至少三次失败的新鲜胚胎移植周期 着床失败的病史	前瞻性非随机队列研究	140	CPR; LBR

注: CPR: Clinical Pregnancy Rate (临床妊娠率), LBR: Live Birth Rate (活产率), IR: Implantation Rate (着床率), MR: Miscarriage Rate (流产率)。

3.1. 核心混杂变量的识别

女性年龄增长往往伴随卵巢储备功能减退, 其指征为 AMH、AFC 的减少及 FSH 的增加[34]-[36]。不仅如此内科慢性疾病和妇科疾病也会随着年龄的增加、身体机能减退而愈发频繁, 例如 2 型糖尿病、盆腔感染、子宫内膜息肉等。这些疾病会影响子宫内膜的状态, 同时有证据表明年龄显著影响子宫内膜基因表达[37], 使子宫内膜容受性降低, 影响胚胎着床, 从而影响妊娠结局[38]。很多在 PGT-A 的研究中未对 AMH、AFC、子宫内膜厚度等指标设限, 而有些研究则要求研究人群需具备一定的获卵能力或有可供活检囊胚[6]。在混杂因素的控制中, 这些差异关系到研究胚胎数量以及无可移植胚胎的风险, 以及研究结论是 PGT-A 的临床效果还是卵巢储备功能的影响。

3.2. 年龄的核心效应修饰作用

抗苗勒管激素(Anti-Müllerian Hormone, AMH)、体重指数(Body Mass Index, BMI)与女性年龄, 是胚胎植入前非整倍体遗传学检测(PGT-A)临床结局研究中公认的强效应混杂变量, 同时也是辅助生殖技术妊娠结局的独立危险因素, 在不孕人群妊娠风险预测模型的构建中, 可作为核心预测因子纳入分析[39]。其中, 女性年龄是影响 PGT-A 临床获益的核心效应修饰因子, 也是 PGT-A 两大核心适应人群——RSA 与 RIF 临床研究中最核心的分层依据。年龄与 RSA、RIF 表型存在显著的交互效应, 因此国内外相关研究普遍依据辅助生殖领域公认的年龄界值, 将研究对象划分为年轻亚组与高龄亚组, 最终形成年轻 RSA、高龄 RSA、年轻 RIF、高龄 RIF 四大研究分层。针对上述分层的结局分析主要采用两种经典范式: 一是同一人群分层内, 行 PGT-A 干预的研究组与未行 PGT-A 的对照组进行妊娠结局的组间比较; 二是同一干预措施下, 不同年龄分层的人群进行结局差异分析, 以此明确年龄对 PGT-A 临床疗效的作用。现有研究的结局分析主要采用两种经典范式: 一是同一人群分层内, 行 PGT-A 干预的研究组与未行 PGT-A 的常规治疗对照组进行妊娠结局的组间比较; 二是同一干预措施下, 不同年龄分层的人群进行结局差异分析, 以此明确年龄对 PGT-A 临床疗效的修饰作用。由于不同研究的人群纳入标准、年龄界值设定、校正的混杂因素(AMH、BMI 等)存在差异, 最终得到的临床妊娠率、累计活产率、临床流产率等核心结局结论存在显著异质性。为系统梳理现有循证证据, 本研究对已发表的相关文献进行汇总分析, 具体纳入研究特征与结局数据详见下表 2。

Table 2. Relevant studies on age stratification
表 2. 关于年龄分层的相关研究

文章	人群	研究类型	年龄分层	干预与对照	结果
曹源等[40]	AMA	单中心 回顾性研究	38 ≤ 年龄 < 41 岁、 41 ≤ 年龄 < 43 岁 和 ≥ 43 岁	PGT-A 组和 IVF/ICSI 组	所有年龄亚组中 PGT-A 组活产率高于 IVF/ICSI 组具有统计学意义
蒲艳等[41]	URSA	单中心 回顾性队列研究	高龄组: ≥ 38 非高龄组: < 38	PGT-A 组和 非 PGT-A 组	对高龄的 RSA 患者, PGT-A 组活产率及临床妊娠率显著提高, 但对年轻的 RSA 患者, PGT-A 组活产率差异, 无统计学意义
崔永娜[42]	RIF 行 PGT-A 治疗的患者	单中心 回顾性研究	< 35 岁、35~37 岁、 38~40 岁、 41~42 岁、> 42 岁 N = 15	组内比较	五组患者检测为整倍体的胚胎数目均随年龄的增长而减少 (2.84 ± 2.211 vs 1.37 ± 1.334 vs 0.96 ± 1.083 vs 0.31 ± 0.602 vs 0.14 ± 0.363 , $P < 0.001$), 胚胎整倍体率随女性年龄增加尤其是在 35 岁后明显降低。
Xu 等人[43]	URSA	单中心 回顾性研究	< 35 岁、 35~37 岁 和 ≥ 38 岁	PGT-A 组和 非 PGT-A 组	在三个年龄段(< 35 岁、35~37 岁和 ≥ 38 岁)中, PGT-A 与临床妊娠、持续妊娠和活产率升高, 以及早期流产率降低相关
Listorti 等人[44]	AMA (> 34 岁)、 RSA、 RIF 行 PGT-A	单中心 回顾性研究	≤ 34 岁、35~38 岁、 39~41 岁, ≥ 42 岁	组间对照	对年龄进行单因素分析是累计活产率随着母体年龄的增加而倾向于下降, 加入形态学等级等多因素分析后, 年龄与活产率的反向趋势, 则无统计学意义。

3.3. 混杂因素的控制策略差异

基于以上研究结论的异质性, 三大核心适应症人群存在显著的表型交叉与混杂因素重叠, 其中年龄作为贯穿三类人群的核心影响因素, 其控制策略的不统一, 是导致不同研究、不同适应症人群间的疗效数据无法横向比较、结论无法相互印证的根本原因, 同时也影响了 PGT-A 精准适应症的界定与个体化诊疗方案的制定。对于问题的结局是否能通过大量的临床研究数据, 采用研究设计的事前控制以及统计分析的事后校正建立可横向比较的临床研究。事前控制是指按照严格的标准分组再进行多维度因素的量化分析: 1) 按照 PGT-A 核心适应症分为 AMA、URSA、RIF 三组, 组间相互无交叉; 2) 各分组之间按照年龄界值、AMH 界值等因素进行分层分组分子; 3) 各亚组之间干预对照分组以 PGT-A 与非 PGT-A 组进行组内比较; 而同一年龄层的不同适应症亚组间可进行横向比较, 明确不同适应症人群的 PGT-A 获益差异。事后校正是通过标准化的统计学方法进行混杂因素的控制, 来明确不同人群中的 PGT-A 临床效应, 可采用的方法有多因素回归模型的构建、交互效应检验与亚组分析、倾向性评分匹配(P propensity Score Matching, PSM)等。

4. PGT-A 临床研究中治疗方案的设计异质性

4.1. 控制性促排卵方案的设计差异

胚胎植入前遗传学检测周期中选择合适的促排卵方案是尤为关键的环节。促排卵方案在治疗周期中

能提高获卵数量, 提高卵母细胞的质量, 避免发生卵巢过度刺激征(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS), 核心为获得足量囊胚完成检测。控制性促排卵方案的选择要根据患者的年龄、卵巢储备、体重、不孕原因等因素进行个体化的方案选择, 方案包括促性腺激素释放激素(Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH)激动剂方案(GnRH-a 长方案、GnRH-a 超长方案、GnRH-a 短方案)、GnRH 拮抗剂方案、孕激素预处理促排卵方案(Progestin-Primed Ovarian Stimulation, PPOS)方案以及微刺激/自然周期方案。当前辅助生殖领域较多应用 GnRH 拮抗剂方案, 该方案能快速有效的抑制内源性 LH 峰, 并具有促排卵时间短、使用方便、Gn 用量少以及 OHSS 发生率低的优点, 同时也能适用于各种卵巢储备类型的患者[45]。针对 PGT-A 的适用人群不同所选择的控制性促排卵方案也有一定的差异性, 那不同的方案是否会对 PGT-A 的临床效果产生影响。有研究对 GnRH 拮抗剂方案与 PPOS 方案进行单中心回顾性研究, 对患者进行 PGT-A 后, 发现两种方案对胚胎整倍体率、活产率和流产率的差异无统计学意义, 但并未进行适应症不同的亚组分析[46]以及不同的促排卵方案的比较。WANG 等人的研究中发现 PPOS、GnRH 激动剂和 GnRH 拮抗剂在临床妊娠、活产率、着床率、流产率和异位妊娠率无显著差异, 不同的促排卵方案是否会影响胚胎的非整倍体率(这也是 PGT-A 关注的核心), 而不仅仅是最终的活产率。该研究中虽加入适应症的分组分层, 但未进行相关数据分析[47]。当前绝大多数 PGT-A 临床研究中未对三类人群的促排卵方案进行统一的规范, 在研究 PGT-A 对不同人群的疗效中, 需要思考是选定为一致的促排卵方案, 还是作为混杂因素进行多因素的分析, 或者分析是与适应症人群进行交互作用, 来确定是 PGT-A 本身的干预还是基础促排卵方案带来的偏移。

4.2. 授精方式的选择与混杂

为避免精子外源 DNA 污染导致的遗传学检测结果偏移、降低授精失败的风险, 国内外相关指南中均将 ICSI 作为 PGT-A 治疗周期中的首选授精方式[15][24], 但在临床实践中部分无男性因素不孕的患者仍选择 IVF 完成授精, 因此在关于 PGT-A 的临床疗效研究中, 对照组常为 IVF/ICSI 混合授精方式的人群。对照组授精方式的混杂, 是否会直接干扰研究结果的准确性与组件可比性, 导致无法准确评估 PGT-A 干预的真实临床效益。董冉等人进行 PGT-A 的患者按照授精方式分为 ICSI 和 IVF 组, 结果发现两组患者的整倍体率、活产率、流产率和临床妊娠率差异无统计学意义[48]。Palmerola 等人却发现在 NGS 技术的检测下, 与 ICSI 组相比, IVF 来源的囊胚具有更高的嵌合体率[49]。而有些研究显示, 两种授精方式来源的囊胚的整倍体率和嵌合体率均无统计学差异, 未发现常规 IVF 对 PGT-A 遗传检测结果存在显著干扰[50]。当前在 PGT-A 相关临床研究在授精方式的设计与分析上, 多数未将授精方式作为预设的核心分层因素, 混杂 ICSI 和 IVF 的患者, 并且多聚焦于授精方式对整体 PGT-A 人群的结局影响, 极少数聚焦于适应症人群进行分层比较, 缺少对不同授精方式对不同人群的临床效应的相关分析。部分研究并未统一遗传学检测平台、胚胎活检阶段等关键混杂变量, 导致研究结论的外推性受限。

5. 总结

综上所述, 女方高龄、复发性流产、反复种植失败是当前 PGT-A 的三大核心适应症, 三类人群的不良妊娠病理生理机制存在本质差异, 胚胎非整倍体在结局中的贡献权重不同, 决定了 PGT-A 的临床疗效存在先天的人群异质性。但当前国内外针对 PGT-A 的临床研究多为单一人群独立设计, 在人群定义、混杂因素控制、治疗方案规范、结局指标设定等核心设计要素上存在显著异质性, 直接导致不同适应症之间的 PGT-A 临床效果缺乏横向可比性, 难以形成高质量的循证医学共识, 也是此前 PGT-A 适应症争议的核心根源。为突破这一研究瓶颈, 未来需开展多中心、大样本、设计规范统一的分层对照临床研究, 明确 PGT-A 在三大适应症人群中的疗效差异与精准获益人群, 并在此尝试提出一个标准化的多层研究设

计与全流程控制混杂因素的理想化模型框架。分层研究设计：首先，以女性年龄作为首要分层标准，鉴于女方年龄影响卵母细胞非整倍体率的最核心独立危险因素，研究应设立严格的年龄梯度(如<35岁、35~37岁、38~40岁、40~42岁、>42岁)，以彻底剥离年龄带来的基线偏倚。其次，以三大适应症为次要分层标准，AMA需严格剔除交叉重叠的适应症人群。RIF与RSA相互不重叠，如与高龄重合以入院主要诊断为主，对照为非PGT-A组以评估PGT-A对单一病理状态下的真实改善效能。全流程控制混杂因素：建议全队列同意采用GnRH拮抗剂方案，以减少不同促排药物及降调机制对卵子质量和内膜容受性的潜在干扰。实验室操作建议统一采用ICSI受精方式，囊胚期(Day 5/6)滋养外胚层活检及统一的高通量基因测序平台(NGS)，并且将活产率作为首要临床终点。

尽管理想状态下应通过多中心、大样本、标准化随机对照试验(RCT)评价PGT-A的真实临床价值，但在现实世界中仍面临诸多挑战，包括不同中心间临床与实验室流程差异大、研究成本高、患者招募及长期随访苦难，以及部分适应症患者随机进入非PGT-A组可能存在伦理争议等问题。因此，直接开展大规模标准化RCT的可行性有限。

因此，未来研究采取循序渐进的实施策略。首先，建立统一标准的多中心前瞻性登记数据库，规范收集不同适应症患者的临床资料及妊娠结局；随后开展高质量前瞻性队列研究，初步筛选潜在获益人群；最后针对关键人群设计多中心RCT进行验证。通过构建这样一个基于统一设计的分段研究路径及横向分层研究框架，不仅有助于明确PGT-A在不同病理背景下的真实获益效果，避免医疗资源的过度消耗，减轻患者负担经济负担，更期待规范PGT-A的临床应用、推动辅助生殖技术向精准化与个体化方向发展。

基金项目

国家中医药管理局科技项目(GZY-KJS-SD-2024-109)。

参考文献

- [1] Kuznyetsov, V., Madjunkova, S., Antes, R., Abramov, R., Motamedi, G., Ibarrientos, Z., *et al.* (2018) Evaluation of a Novel Non-Invasive Preimplantation Genetic Screening Approach. *PLOS ONE*, **13**, e0197262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197262>
- [2] 程德华, 谢平原, 胡晓, 等. 胚胎植入前遗传学检测技术的临床应用和发展前景[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 167-171.
- [3] 徐晨明. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2018, 10(2): 57.
- [4] 黄色新, 邹洋, 高明, 等. 《胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识》解读[J]. 实用妇产科杂志, 2025(8): 636-640.
- [5] Faust, J.S. (2016) Sci-Hub. *Annals of Emergency Medicine*, **68**, A15-A17. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.05.010>
- [6] Munné, S., Kaplan, B., Frattarelli, J.L., Child, T., Nakhuda, G., Shamma, F.N., *et al.* (2019) Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy versus Morphology as Selection Criteria for Single Frozen-Thawed Embryo Transfer in Good-Prognosis Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Fertility and Sterility*, **112**, 1071-1079.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346>
- [7] Porter, T.F. and Scott, J.R. (2005) Evidence-Based Care of Recurrent Miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **19**, 85-101. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.11.005>
- [8] Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S., Kutteh, W.H. and Brosens, J.J. (2020) Recurrent Pregnancy Loss. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>
- [9] 全松, 刘婧. 反复种植失败的定义及影响因素[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(5): 321-324.
- [10] Dong, L., Teh, D.B.L., Kennedy, B.K. and Huang, Z. (2023) Unraveling Female Reproductive Senescence to Enhance Healthy Longevity. *Cell Research*, **33**, 11-29. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00718-7>
- [11] Franasiak, J.M., Forman, E.J., Hong, K.H., Werner, M.D., Upham, K.M., Treff, N.R., *et al.* (2014) The Nature of Aneuploidy with Increasing Age of the Female Partner: A Review of 15,169 Consecutive Trophectoderm Biopsies Evaluated with Comprehensive Chromosomal Screening. *Fertility and Sterility*, **101**, 656-663.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>

- [12] Vitagliano, A., Paffoni, A. and Viganò, P. (2023) Does Maternal Age Affect Assisted Reproduction Technology Success Rates after Euploid Embryo Transfer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **120**, 251-265. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.036>
- [13] 李孟芸, 张婧好, 周建军. 高龄不孕症患者冷冻单囊胚移植的临床结局分析[J/OL]. 兰州大学学报(医学版), 2025: 1-6. <https://link.cnki.net/urlid/62.1194.R.20251229.1328.004>, 2025-12-30.
- [14] Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E.E.L.O., Goddijn, M. and van der Hoorn, M.L.P. (2019) Comparison and Appraisal of (Inter)national Recurrent Pregnancy Loss Guidelines. *Reproductive BioMedicine Online*, **39**, 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.008>
- [15] 孙晓溪. 胚胎植入前遗传学诊断[J]. 中国产前诊断杂志, 2018, 10(2): 57.
- [16] Zhang, C., Deng, X., Zhang, X., Pan, Z., Zhao, W., Zhang, Y., *et al.* (2016) Association between Serum TNF- α Levels and Recurrent Spontaneous Miscarriage: A Meta-Analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **75**, 86-93. <https://doi.org/10.1111/aji.12447>
- [17] Lei, C., Ye, J., Sui, Y., Zhang, Y. and Sun, X. (2019) Retrospective Cohort Study of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy with Comprehensive Chromosome Screening versus Nonpreimplantation Genetic Testing in Normal Karyotype, Secondary Infertility Patients with Recurrent Pregnancy Loss. *Reproductive and Developmental Medicine*, **3**, 205-212. <https://doi.org/10.4103/2096-2924.274544>
- [18] Zhao, S., Lyu, C., Liu, Y., Wang, X., Zhang, Z., Lv, H., *et al.* (2024) Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Could Not Improve Cumulative Live Birth Rate among 1003 Couples with Recurrent Pregnancy Loss. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2134-2136. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003041>
- [19] Wang, A., Kort, J. and Westphal, L. (2019) Miscarriage History Association with Euploid Embryo Transfer Outcomes. *Reproductive BioMedicine Online*, **39**, 617-623. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.011>
- [20] Ni, T., Wu, Q., Zhu, Y., Jiang, W., Zhang, Q., Li, Y., *et al.* (2020) Comprehensive Analysis of the Associations between Previous Pregnancy Failures and Blastocyst Aneuploidy as Well as Pregnancy Outcomes after PGT-A. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **37**, 579-588. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01722-9>
- [21] Pfeifer, S. and Marc Fritz, J.G. (2012) Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **98**, 1103-1111.
- [22] Cimadomo, D., Capalbo, A., Dovere, L., Tacconi, L., Soscia, D., Giancani, A., *et al.* (2021) Leave the Past Behind: Women's Reproductive History Shows No Association with Blastocysts' Euploidy and Limited Association with Live Birth Rates after Euploid Embryo Transfers. *Human Reproduction*, **36**, 929-940. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab014>
- [23] Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., *et al.* (2014) Recurrent Implantation Failure: Definition and Management. *Reproductive BioMedicine Online*, **28**, 14-38. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>
- [24] ESHRE PGT Consortium Steering Committee, *et al.* (2020) ESHRE PGT Consortium Good Practice Recommendations for the Organisation of PGT. *Human Reproduction Open*, **2020**, hoaa021. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa021>
- [25] Thornhill, A.R., deDie-Smulders, C.E., Geraedts, J.P., Harper, J.C., Harton, G.L., Lavery, S.A., *et al.* (2005) ESHRE PGD Consortium "Best Practice Guidelines for Clinical Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) and Preimplantation Genetic Screening (PGS)". *Human Reproduction*, **20**, 35-48. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh579>
- [26] Polanski, L.T., Baumgarten, M.N., Quenby, S., Brosens, J., Campbell, B.K. and Raine-Fenning, N.J. (2014) What Exactly Do We Mean by "Recurrent Implantation Failure"? A Systematic Review and Opinion. *Reproductive BioMedicine Online*, **28**, 409-423. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.12.006>
- [27] Sato, T., Sugiura-Ogasawara, M., Ozawa, F., Yamamoto, T., Kato, T., Kurahashi, H., *et al.* (2019) Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Due to Embryonic Aneuploidy or Recurrent Implantation Failure. *Human Reproduction*, **34**, 2340-2348. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez229>
- [28] Fodina, V., Dudorova, A. and Erenpreiss, J. (2021) Evaluation of Embryo Aneuploidy (PGT-A) and Endometrial Receptivity (ERA) Testing in Patients with Recurrent Implantation Failure in ICSI Cycles. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 17-20. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006466>
- [29] Busnelli, A., Somigliana, E., Cirillo, F., Baggiani, A. and Levi-Setti, P.E. (2021) Efficacy of Therapies and Interventions for Repeated Embryo Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 1747. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81439-6>
- [30] Blockeel, C., Schutyser, V., De Vos, A., Verpoest, W., De Vos, M., Staessen, C., *et al.* (2008) Prospectively Randomized Controlled Trial of PGS in IVF/ICSI Patients with Poor Implantation. *Reproductive BioMedicine Online*, **17**, 848-854. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60414-2](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60414-2)
- [31] Greco, E., Bono, S., Ruberti, A., Lobascio, A.M., Greco, P., Biricik, A., *et al.* (2014) Comparative Genomic Hybridization Selection of Blastocysts for Repeated Implantation Failure Treatment: A Pilot Study. *BioMed Research International*,

2014, Article ID: 457913. <https://doi.org/10.1155/2014/457913>

- [32] Rubio, C., Bellver, J., Rodrigo, L., Bosch, E., Mercader, A., Vidal, C., *et al.* (2013) Preimplantation Genetic Screening Using Fluorescence *in Situ* Hybridization in Patients with Repetitive Implantation Failure and Advanced Maternal Age: Two Randomized Trials. *Fertility and Sterility*, **99**, 1400-1407. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.041>
- [33] Yakin, K., Ata, B., Ercelen, N., Balaban, B. and Urman, B. (2008) The Effect of Preimplantation Genetic Screening on the Probability of Live Birth in Young Women with Recurrent Implantation Failure; a Nonrandomized Parallel Group Trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **140**, 224-229. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.05.005>
- [34] Wang, Z., Huang, S., Yang, J., Li, D. and Xu, Y. (2023) Subfertile Chinese Patients with Diminished Ovarian Reserve: An Analysis of Pregnancy Outcomes of ART Cycles. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **39**, 338-343. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.2.6226>
- [35] Li, L., Sun, B., Wang, F., Zhang, Y. and Sun, Y. (2022) Which Factors Are Associated with Reproductive Outcomes of DOR Patients in ART Cycles: An Eight-Year Retrospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 796199. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.796199>
- [36] Hao, Y., Wang, Y., Yan, L., Xu, X., Chen, D., Zhao, Y., *et al.* (2023) Synthetic Phenolic Antioxidants and Their Metabolites in Follicular Fluid and Association with Diminished Ovarian Reserve: A Case-Control Study. *Environmental Health Perspectives*, **131**, Article No. 67005. <https://doi.org/10.1289/ehp11309>
- [37] Devesa-Peiro, A., Sebastian-Leon, P., Parraga-Leo, A., Pellicer, A. and Diaz-Gimeno, P. (2022) Breaking the Ageing Paradigm in Endometrium: Endometrial Gene Expression Related to Cilia and Ageing Hallmarks in Women over 35 Years. *Human Reproduction*, **37**, 762-776. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac010>
- [38] 陈晶晶, 何耀娟, 陈爱兰, 等. 广州地区高龄女性孕前子宫内膜容受性分析及中药干预后的疗效评价[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1711-1713.
- [39] 张滇. PGT-A 周期累积活产率预测模型研究和辅助临床决策应用[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2025.
- [40] 曹源, 管一春, 张建瑞, 等. 高龄不孕女性(≥ 38 岁)不同助孕方案的结局分析[J/OL]. 实用医学杂志, 1-10. <https://link.cnki.net/urlid/44.1193.r.20260211.1453.024>, 2026-07-22.
- [41] 蒲艳, 郑爱燕, 廖桂芝, 等. 高龄与非高龄复发性流产患者行胚胎植入前非整倍体检测的可行性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(1): 82-87.
- [42] 崔永娜. 基于女性年龄及胚胎整倍体率的反复种植失败新模型的验证和拓展[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [43] Xu, N., Du, Y., Su, Z., Yu, S., Li, W., Guan, Y., *et al.* (2025) Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Unexplained Recurrent Miscarriage Assisted by IVF/ICSI with or without PGT-A. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **42**, 1679-1687. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03438-0>
- [44] Listorti, I., Manzo, R., Greco, E., Pirastu, G., Ruberti, A., Colasante, A., *et al.* (2026) Beyond Aneuploidy: Embryo Morphology, Maternal Age, and Miscarriage Dynamics in PGT-A Selected Single Embryo Transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **43**, 143-153. <https://doi.org/10.1007/s10815-025-03744-7>
- [45] 中国女医师协会生殖医学专业委员会专家共识编写组. 辅助生殖领域拮抗剂方案标准化应用专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(2): 109-116.
- [46] 成海英, 黄向红, 谭小军, 等. PPOS 方案与拮抗剂方案对卵巢高储备者胚胎整倍体率的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2025, 16(2): 13-16.
- [47] Wang, L., Wang, J., Zhang, Y., Qian, C., Wang, X., Bai, J., *et al.* (2023) Analysis of Euploidy Rates in Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Cycles with Progesterin-Primed versus GnRH Agonist/Antagonist Protocol. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01000-1>
- [48] 李小兰, 王艳芳, 张志强. 复发性流产行常规体外受精对胚胎植入前遗传学检测-非整倍体筛查治疗结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2025, 41(12): 1008-1012.
- [49] Palmerola, K.L., Vitez, S.F., Amrane, S., Fischer, C.P. and Forman, E.J. (2018) Minimizing Mosaicism: Assessing the Impact of Fertilization Method on Rate of Mosaicism after Next-Generation Sequencing (NGS) Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **36**, 153-157. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1347-6>
- [50] Deng, J., Kuyoro, O., Zhao, Q., Behr, B. and Lathi, R.B. (2020) Comparison of Aneuploidy Rates between Conventional *in Vitro* Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection in *in Vitro* Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Split Insemination Cycles. *F&S Reports*, **1**, 277-281. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2020.07.006>