

医学参考报

生殖健康专刊
Reproductive Health
第四期 NO.04

卵子在雄性体内生长后获得健康子代

【据《Reproductive and Developmental Medicine》2022年3月报道】题：冻融卵巢组织生长的卵母细胞异位移植到雄性和雌性体内可产生健康、有生育能力的后代（中国北京大学第三医院 作者严杰等）

中国在2022年将会有482万例新发癌症病例，其中女性约占癌症总发病率的46%。随着医疗技术的不断进步，这些癌症可以被早发现和早治疗，大大提高治愈率和生存率。然而，在癌症治疗过程中的放化疗却具有一定的副作用，治愈后可能造成女性内分泌紊乱和卵巢早衰，从而导致女性不孕。为此，近几年在女性放化疗之前的生育力保存得到了肿瘤学科和生殖医学界的广泛关注。

女性生育力保存手段主要包括胚胎冷冻、卵子冷冻和卵巢组织的冷冻保存。胚胎冷冻

保存目前在中国对已婚妇女比较适用，因为生产胚胎需要提供男方精子。胚胎冷冻技术自1983年世界第一例冷冻胚胎移植出产健康婴儿以来，在世界范围内已有几百万冷冻胚胎婴儿出生，所以说胚胎冷冻保存是比较成熟和完善的生育力保存技术。虽然世界第一例人的冷冻卵子解冻后出产报道是在1986年，但是有效地进行卵子冷冻却是在近十年，目前为止大约有几万名卵子冷冻解冻后的婴儿出产。卵子冷冻可以为单身女性进行生育力保存，并不需要结婚提供男方精子生产胚胎。

世界第一例卵巢组织冷冻保存解冻后原位移植获得婴儿出产是在2004年，至今为止全世界仅有不到200例卵巢组织原位移植婴儿出产的报道。卵巢组织冷冻保存除了可以给成年女性提供生育力保存，还可以提供给未成年女性在性成熟

前进行生育力保存，由于未成年女性卵巢没有卵泡发育，所以目前卵巢组织冷冻保存是未成年女性生育力保存的唯一手段。然而，卵巢组织冷冻保存解冻后有两种使用方式：一种是进行卵巢组织的体外培养，促使卵泡发育和生长；另一种是进行卵巢组织的原位或异位移植，促使移植的卵巢组织在体内卵泡发育和生长。前者需要几十天的漫长时间，目前为止尚无成功出产婴儿报道。有报道记载的人的出产例都是由卵巢组织原位移植产生。虽然有异位移植卵巢组织促使卵泡发育和生长及生产胚胎的报道，但迄今为止尚无婴儿出产报道。另外，不管是原位还是异位移植，对于移植的卵巢组织是否携带肿瘤细胞的安全性及检测技术还具有不确定性。为此，对于卵巢组织冷冻的生育力保存的有效性和安全性还有待提高和

确认。

虽然新鲜的卵巢组织原位和异位移植后，在大鼠和小鼠都有出产子鼠报道，但是对于冷冻解冻卵巢组织的异位移植后，在其卵巢组织的功能恢复、卵泡发育和生长的研究比较少，尤其是卵巢组织冷冻解冻后异位移植到雄性小鼠皮下出产子代尚无报道。

北京大学第三医院生殖医学中心严杰研究员和同济大学附属上海第十人民医院生殖医学中心千日成教授与宁夏医科大学、郑州大学第一附属医院生殖医学中心和安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心经过长期合作研究，于2022年3月在*Reproductive and Developmental Medicine* 期刊上发表题为*Offspring from oocytes grown in frozen-thawed ovarian tissues transplanted to male and female bodies* 的研究论文，结果证明，卵巢组织冷冻解冻后

不仅可以有效地进行异位移植到雌鼠皮下，还可以移植到雄鼠皮下促使卵泡发育和生长，获取卵子进行体外成熟和体外受精，以及体外胚胎培养，移植后可以出产健康子代。这一结果在国际上也属首例，显示出我国生殖医学和辅助生殖技术的领先性。这一研究结果显示：①卵巢组织冷冻解冻后可以有效地存活（图1）；②卵巢组织冷冻解冻后可以有效地进行异位皮下移植（图2）；③卵巢组织冷冻解冻后异位移植到雄鼠皮下促使卵泡发育和生长（图2），从而揭示出卵泡发育和生长过程中的内分泌环境需求。

综上，该研究在卵泡发育和生长机制研究上提供了新的平台，同时开辟了女性生育力保存技术新的途径和前景。

（复旦大学附属妇产科医院 朱永青 编译）

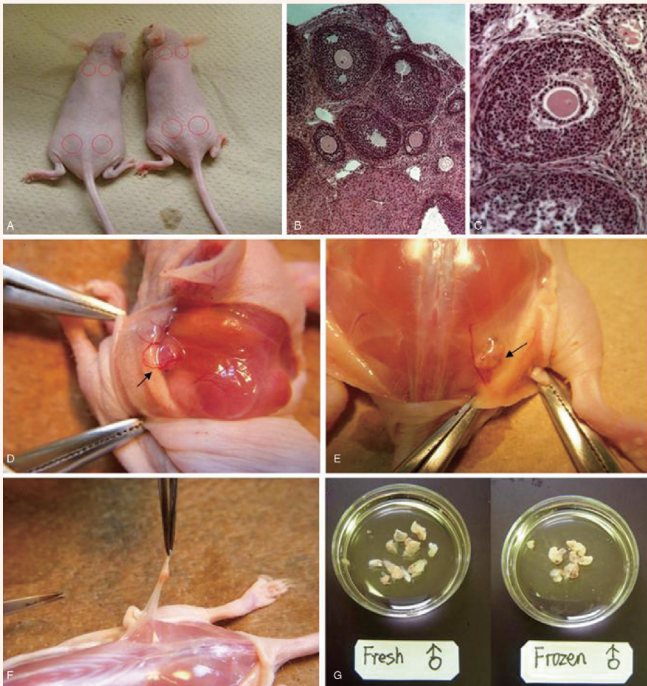


图1 移植和收集雄性小鼠卵巢组织

A. 将卵巢组织移植到 SCID 成年小鼠背部的 4 个不同部位（红色圆圈）；B. 移植 3 个月收集的移植新鲜卵巢组织的组织学观察；C. 移植 3 个月收集的移植冻融卵巢组织的组织学观察，在两种移植中均观察到许多窦前卵泡；D. 收集时注射 PMSG 后，卵巢组织移植在颈背下方，箭头表示连接到卵巢组织的血管；E. 收集时注射 PMSG 后，卵巢组织移植在腰背下方，箭头表示在卵巢组织移植表面上发育的窦卵泡；F. 用镊子收集卵巢组织移植（皮下巴）；G. 从雄性小鼠身上收集新鲜（左）和冻融（右）卵巢组织移植用于取卵

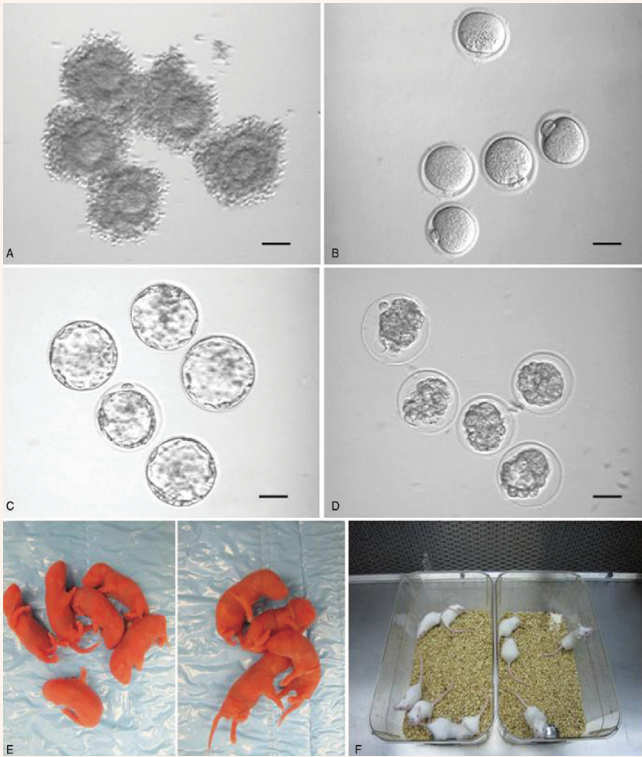


图2 在移植的卵巢组织中生长的卵子的后代

A. 卵丘-卵母细胞复合物中收集卵母细胞复合体；B. 卵子在培养16小时后成熟；C. ICSI后培养5天，胚胎发育至囊胚期。将所有囊胚用玻璃化方法冷冻，并在转移前保存在液氮中；D. 解冻后的囊胚；E. 后代是由移植的卵巢组织中生长的卵子产生，左图和右图分别表示前2只小鼠分别产下6只和4只幼崽；F. 6周时的后代照片。A-D 的比例尺为 50 μ m

导 读

- 子宫内膜异位症与下尿路症状无显著相关性2版
- 人类胚胎基因组激活始于单细胞阶段3版
- 体外受精技术影响胚外组织发育异常的机制4版
- 欧洲性医学学会关于社会心理学角度下的勃起功能障碍诊疗新观点5版
- 新型冠状病毒和 mRNA 疫苗对人类生育能力的影响6版
- 近十年来中国多囊卵巢综合征患病率的变化7版
- 刘平：卓越建树，师德榜样8版

子宫内膜异位症与下尿路症状无显著相关性

【据《Fertility and sterility》2022 年 1 月报道】题：子宫内膜异位症与下尿路症状的关系（波兰西里西亚医科大学 作者 Iwona Gabriel 等）

约有 10% 的育龄期女性罹患子宫内膜异位症，主要表现为痛经、性交不适、慢性盆腔痛及不孕，严重影响患者的生活质量和日常工作。近年来，下泌尿道症状（LUTS）对患者生活、社交的影响也越来越受到关注。LUTS 是指包括排尿次数增多、尿频、夜尿、尿急等在内的一组临床症状。前期研究表明，排尿疼痛、排尿次数增多与痛经密切相关，且在子宫内膜异位症患者中更为严重。但子宫内膜异位症患者是否更容易罹患 LUTS 尚不得而知。Gabriel 等于 2022 年 1 月 31 日在 *Fertility and Seterility* 杂志发表文章 *Association between endometriosis and lower urinary tract symptoms*，利用波士顿女性健康研究队列（A2A）数据，分析了 LUTS 与子宫内膜异位症的关系。

A2A 队列纳入标准：子宫内膜异位症患者：年龄 7 ~ 55 岁，经指定医院[波士顿儿童医院 Boston Children's Hospital（BCH）或布列根和妇女医院 Brigham and Women's Hospital（BWH）]手术确诊为子宫内膜异位症，或既往接受手术在上述两家医院内接受长期随访治疗。非子宫内膜异位症患者：来自 BCH、BWH 两所医院，或社区招募参与者，年龄 7 ~ 55 岁，从未接受子宫内膜异位症相关手术。共有 1 161 名完成 LUTS 相关问卷（其中 520 例子宫内膜异位症患者，641 例非子宫内膜异位症患者），并排除泌尿系统感染的受试者参与本研究。

与非子宫内膜异位症患者

相比，子宫内膜异位症患者的体质质量指数（BMI）、人种、生育史等人口学特征基本相同。非周期的慢性盆腔痛在子宫内膜异位症患者中更为常见（65% 比 13%）。43.8% 的受试者合并下泌尿道症状，且在子宫内膜异位症患者中更为常见 [56%（291/520）比 34%（217/641）]。具体来说，LUTS 的 5 个相关症状：排尿

困难、尿频、排尿不尽、膀胱胀满感、排尿痛，在子宫内膜异位症患者中的发生比例均明显高于非子宫内膜异位症患者（表 1），OR 值分别为：4.31（95%CI 2.07 ~ 8.95）、2.49（95%CI 1.81 ~ 3.43）、4.67（95%CI 2.88 ~ 7.56）、6.04（95%CI 3.74 ~ 9.76）及 2.38（95%CI 1.40 ~ 4.02）。根据子宫内膜异位症的 rASRM 分期，通过

对 520 例子宫内膜异位症患者的 LUTS 评估，并未发现 LUTS 与子宫内膜异位症分期存在关联。另外，根据子宫内膜异位症患者的病程长短进行划分，< 2 年、2 ~ 4 年及 ≥ 5 年的患者，其 LUTS 出现比例并无明显差异（依次为：53.8%、52.8% 及 60.3%，OR=1.10，95%CI 0.66 ~ 1.84），提示子宫内膜异位症

的病程长短与 LUTS 也无明显相关性。

LUTS 在育龄期女性中较为常见，且子宫内膜异位症患者更容易合并这类症状。建议在子宫内膜异位症的初始诊断及后续长期治疗管理过程中，需重视 LUTS 的处理。

（复旦大学附属妇产科医院 郑韵熹 编译）

表 1 子宫内膜异位症与下泌尿道症状（LUTS）的关系

下泌尿道症状	未合并子宫内膜异位症（n=641）		合并子宫内膜异位症（n=520）		OR（95% CI）	aOR（95% CI） ^a
	否	是	否	是		
压力性尿失禁	544（84.9%）	97（15.1%）	433（83.3%）	87（16.7%）	1.13（0.82 ~ 1.54）	1.25（0.86 ~ 1.80）
排尿困难	628（98.0%）	13（2.0%）	479（92.1%）	41（7.9%）	4.14（2.19 ~ 7.80）	4.31（2.07 ~ 8.95）
血尿	632（98.6%）	9（1.4%）	498（95.8%）	22（4.2%）	3.10（1.42 ~ 6.80）	1.82（0.70 ~ 4.76）
排尿不尽感	611（95.3%）	30（4.7%）	422（81.2%）	98（18.8%）	4.73（3.08 ~ 7.25）	4.67（2.88 ~ 7.56）
尿急	532（83.0%）	109（17.0%）	348（66.9%）	172（33.1%）	2.41（1.83 ~ 3.18）	2.49（1.81 ~ 3.43）
膀胱胀满感	600（95.1%）	31（4.9%）	391（77.0%）	117（23.0%）	5.79（3.82 ~ 8.78）	6.04（3.74 ~ 9.76）
排尿痛 （NRS ≥ 5 分） ^b	599（95.1%）	31（4.9%）	447（88.3%）	59（11.7%）	2.55（1.62 ~ 4.01）	2.38（1.40 ~ 4.02）

注：^a. 经匹配年龄、BMI、种族、产次及激素使用情况后多因素回归分析；^b. NRS 是 numeric rating scale，为 0 ~ 10 的定量化评分

医学参考报	生殖健康专刊
理事长兼总编辑：巴德年 副理事长兼副总编辑：曹雪涛 等 理事会秘书长：周 赞 社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403 邮 编：100055 总 机：010-63265066 网 址：www.yxckb.com	名誉顾问：乔 杰 黄荷凤 陈子江 主编：徐丛剑 副主编：（按姓氏笔画排序） 千日成 孙 赞 李 蓉 杨冬梓 张 硕 金 丽 曹云霞 梁 波 常务编委：（按姓氏笔画排序） 马学工 王晓红 卢美松 吕 群 伍琼芳 刘睿智 孙晓溪 李 君 杨 菁 连 方 宋学茹 张 锋 张翠莲 陈秀娟 邵小光 武 泽 武学清 林 戈 周从容 郑备红 郝桂敏 胡 蓉 冒韵东 倪亚莉 黄元华 黄国宁 黄学锋 梁晓燕 覃爱平 腊晓琳 编委：（按姓氏笔画排序） 马燕琳 王志强 王芳芳 王媛媛 邓华丽 卢伟英 田海清 史艳彬 白晓红 毕星宇 伏 静 刘西茹 汤小晗 杜 琛 李友筑 李昆明 李晶洁 肖卓妮 吴海萃 宋梦玲 张 婷 张红国 张梦宇 张琬琳 张潇潇 陈 慧 陈向锋 孟庆霞 赵志明 赵晓苗 侯 振 胥 琴 贺小进 倪昊花 黄品秀 曾湘晖 谭 俊 潘洁雪 戴 灿 魏玉保 编辑部主任：朱永青 编辑：（按姓氏笔画排序） 王 霄 邓 珂 孙 敏 张 萌 张雯碧 陈敏欣 范登轩 郑韵熹 赵玲颖 郜 意 胥 婧 郭 婷

人类胚胎基因组激活始于单细胞阶段

【据《Cell Stem Cell》2022年2月报道】题：人类胚胎基因组激活始于单细胞阶段（英国巴斯大学 作者 Maki Asami 等）

精子和减数第二次分裂中期（metaphase II，M II）卵母细胞均处于转录静止状态，两者结合后新形成的胚胎中的第一次转录被称为胚胎基因组激活（embryonic genome activation，EGA），但目前关于其开始的时间及过程如何发生等了解有限。从1988年《Nature》发表的研究报道开始，研究者们就一直认为，在人类胚胎中，EGA被认为发生在胚胎8-细胞阶段，直到受精后约68h（约3d），但是这个理论存在一些漏洞：①既往关于胚胎EGA发生在8-细胞阶段的研究存在信噪比较差、胚胎样本数量少及反应mRNA多腺苷酸状态的RNA测序文库制备过程等问题；②既往的理论无法解释胚胎基因组在增长到8-细胞阶段如何保持基因沉默的状态；③在缺乏内源性转录状态下，胚胎早期发育所需的母体因子活性受何种机制调节？④既往研究未找到引起转录的具体信号，是体内还是体外提供的？又或者此转录的发生是否是转录独立过程的累积结果？Asami等2022年2月3日在《Cell Stem Cell》期刊发表文章 *Human embryonic genome activation initiates at the one-cell stage*，探究了人类单细胞胚胎受精后触发EGA的其他可能性。

研究团队利用新技术单细胞RNA测序对人类M II期卵母细胞（ $n=12$ ，来自7位捐献者，平均年龄22.5~31岁）和正常双原核（bipronuclear，2PN）单细胞胚胎（ $n=12$ ，来自6对夫妇，无卵母细胞供体重叠）的RNA转录谱进行分析。利用主成分（principal component analysis，PCA）分析联合 t 分布随机邻居嵌入（t-SNE）方法将转录谱分离成离散的卵母细胞组和胚胎组，筛选后发现与M II卵母细胞相比，单细胞胚胎中存在2879个差异表达基因，并且其中1557个在单细胞胚胎中的表达水平降低，说明2PN单细胞胚胎时期的母体转录物存在降解。

与M II卵母细胞相比，除了下调的基因，单细胞胚胎中剩余1322个差异基因的表达水平增加。研究者比较了上调的差异基因与4个稳定表达的人类基因数据集共有的657个转录本之间的重叠，结果发现大多数（76.3%）上调的差异基因编码注释蛋白，并且在单细胞胚胎的典型外显子连接处剪接的成熟mRNA转录物水

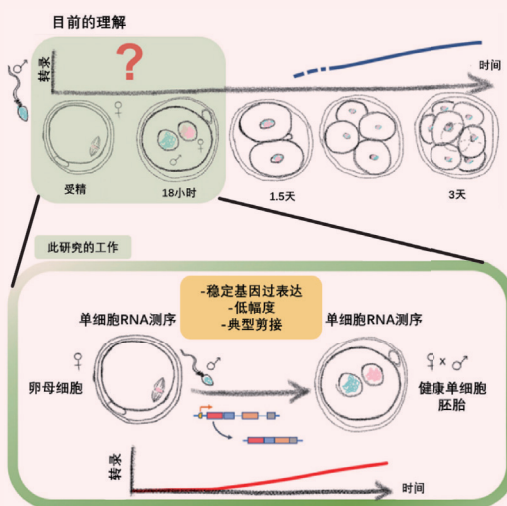


图1 研究结论示例图

平增加，有胚胎特异性选择性剪接的证据，外显子侧翼序列的qPCR进一步证实了成熟的剪接mRNA水平增加，以上结果均揭示了人类EGA在单细胞胚胎中就已经开始产生典型剪接的mRNA转录物。并且在前200个上调基因中，153个在2-细胞、4-细胞和8-细胞胚胎中表达存在差异，77.8%（119/153）胚胎在2~4细胞阶段表现出持续表达，并在8-细胞阶段显著下降。

研究团队进一步将2PN胚胎转录谱与三原核（tripronuclear，3PN）单细胞胚胎中上调表达的转录谱进行比较，其中3PN胚胎已被用于基因组编辑研究。结果显示在之前评估的2PN胚胎中上调的14个基因目标里，有12个在3PN异常单细胞中表达降低，有10个在1PN单细胞胚胎中的表达较低，表明大多数经历胚胎发育失败的3PN单细胞胚胎中，EGA起始被破坏，无法正常激活基因组。

而进一步对上调的差异表达基因进行IPA分析，发现上调基因功能基本对应于2PN胚胎发育过程所需要的功能，包括诱导G2期/M期停滞以响应DNA损伤的ATM激活、保护性氧化还原系统、染色体分离等过程。虽然研究表明LINE-1反转录转座子或转录因子（transcription factors，TFs）被认为可以驱动卵裂期EGA的发生，但数据并未显示其表达上调，反而通过IPA预测到EGA启动的反式激活因子包括MYC、MYCN、RABL6、FYN和E2F4等。

此研究通过新的单细胞RNA测序技术，发现了以前由于检测技术限制而未发现的基因转录过程；并提出与既往认知均不同的理论，认为胚胎基因组激活过程发生在受精后不久，而不是受精后的8-细胞阶段。表达上调的基因体现了早期胚胎发育过程，且此基因激活过程在1PN和3PN异常单细胞胚胎中并未出现。

重新认识胚胎基因组激活的过程对于更好地了解遗传、发育及疾病具有重要作用。通过关注胚胎基因组激活过程中的致癌基因是否能为癌症的预防、诊断提供新的方法？受精后基因组激活是否能影响后天表观遗传的过程？我们发现异常的单细胞胚胎中很多基因无法表达，是否需要重新考虑其作为研究人类遗传基因编辑研究的价值？以上都是这个研究带给我们的思考（图1）。

（复旦大学附属妇产科医院 胥婧 编译）

Reproductive and Developmental Medicine



Reproductive & Developmental Medicine (RDM), now published by Lippincott®, is an international, peer-reviewed, open access journal, and covers a broad range of topics, including reproductive endocrinology, reproductive immunology, gametogenesis, fertilization, embryo development and implantation, birth defect, reproductive genetics, biology of reproduction, fertility preservation, andrology, genetic diagnosis, preimplantation genetic testing, germline stem cell research, and new techniques and methods in reproductive medicine and developmental biology.

Article types published:

- Original research (basic, clinical, and translational)
- Reviews
- Meta-analyses
- Guideline articles
- Methodology articles
- Letters to the Editor
- Editorial
- Perspectives
- Correspondence

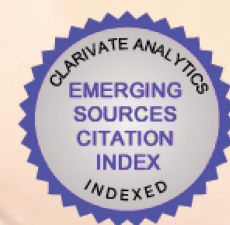
Benefits to Authors:

- International, peer-reviewed journal
- No Article Publishing Charges (APCs)
- Professional editorial process and rapid review
- Indexed with, or included in:
 - Web of Science
 - SCOPUS
 - Emerging Sources Citation Index (ESCI)
 - Directory of Open Access Journals (DOAJ)



Wolters Kluwer

Editor-in-Chief:
Prof. Cong-Jian Xu
Obstetrics and Gynecology
Hospital of Fudan University,
Shanghai, China



Authors : Visit **RDM** to learn more----

Journal website: <https://journals.lww.com/rdm>

Submission site: <https://www.editorialmanager.com/rdm/>

体外受精技术影响胚外组织发育异常的机制

【据《Cell Reports》2022年5月报道】题：胚胎外组织外胚层基因 H3K4me3 异常修饰导致小鼠体外受精胚胎胎盘缺陷和植入失败（中国同济大学作者柏丹丹等）

不孕症已成为世界范围内的严重社会问题。全球约有不育夫妇 4 850 万对，占育龄夫妇的 8%~12%。辅助生殖技术（ART）的诞生和不断发展，为扭转人类生育能力下降提供了有效的治疗手段。体外受精（IVF）是常用的 ART 程序，主要涉及超排卵、精子处理和体外受精。最近，越来越多的研究表明，IVF 生产的后代存在短期和长期的健康问题，包括流产、胎盘异常、低出生体质量和代谢疾病。表观遗传修饰包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰，在胚胎发育和疾病发生中起重要作用。进一步研究显示，IVF 改变了后代的表观遗传，导致基因表达模式不同于自然受孕的后代。胚外组织对 IVF 导致的表观遗传修饰变化表现出更强的敏感性，并在植入过程中起决定性作用。植入后，胚胎外组织（主要是胎盘）在平衡母胎营养分布和决定胎儿发育发挥着重要作用。已有大量研究表明，IVF 会导致胎盘缺陷，如胎盘重量增加、效率降低和结构紊乱，然而其具体机制在很大程度上仍然难以捉摸。

在滋养外胚层（TE）中建立正确的表观遗传修饰对胚胎植入和胎盘发育至关重要。H3K4me3 修饰，尤其是广泛的 H3K4me3 结构域，在植入前胚胎和特定细胞类型中标记细胞特异性基因和转录因子。有研究表明，在胚胎发育过程中建立的二价（H3K4me3 和 H3K27me3）状态在细胞谱系分化和组织器官的形成中起着非常重要的作用。胚胎外组织中表观遗传修饰的异常和不完全建立是导致胎儿营养受限和死亡的原因之一。胎盘蜕膜组织中异常和不充分的 DNA 甲基化建立会导致流产率增加。胎盘缺陷会促进 IVF 胚胎的并发症。以往的研究主要集中在特定位点的 DNA 甲基化、印记基因调控和非编码 RNA，其

中的具体分子机制仍不明确。因此，植入过程中的全基因组蛋白修饰分析可以揭示组蛋白修饰与 IVF 胚胎异常之间的关系。

来自中国同济大学高绍荣课题组和江赐忠课题组探讨了 IVF 对小鼠胚胎发育、基因表达和组蛋白修饰的影响，发现 H3K4me3 在胚胎外组织中的异常积累是 IVF 胚胎发育异常的重要原因之一，并且找到了改善 IVF 胚胎发育的机制，对改善 ART 提供了理论支持与实践经验。

在该研究中，研究人员首先通过分析植入前后的胚胎发育状况，明确 IVF 技术对胚胎发育造成的影响。为系统地评估 IVF 对胚胎和胚胎外组织的影响，研究者建立了 IVF 模型来跟踪从植入前到宫内期的发育。在植入前的发育过程中，IVF 囊胚的总细胞数显著降低，相比于胚胎组织的发育，IVF 胚外组织的发育受到了更加显著的影响，出现了 TE 细胞数减少，植入前胚胎扩张不足等发育缺陷。IVF 组中低质量（仅

进行扩张或孵化）囊胚的百分比远高于对照组。这些结果表明，IVF 可能会影响囊胚质量和发育潜力。胚胎植入之后，这种胚外组织的发育缺陷进一步扩大，表现为胚胎植入失败、胎盘效率降低、胎盘结构紊乱等，这表明胚胎外组织的发育缺陷在整个胚胎发育期间持续存在。

为了确定 IVF 对基因表达的影响，结合 RNA 测序，研究人员发现，随着发育、IVF 胚胎的基因表达，表现出越来越多的转录组破坏，并且 IVF 胚胎的差异表达基因与胚胎发育缺陷相关。进一步发现 IVF 组胚外外胚层（ExE）中上调表达的两组基因 Groups III 和 IV 与胚胎发育而非胚外发育功能相关。IVF 胚胎的 ExE 中存在上胚层（Epi）特异性基因与特异性转录因子的异常表达现象，这意味着 IVF 胚胎中胚外组织的谱系特性受到干扰。上调表达的 Epi 特异性转录因子 Oct4 在 IVF ExE 的上调基因中的结合位点数远大于下调基因。这些结果表明，IVF 技术会造成

胚胎植入后基因表达异常，特别是造成胚外组织的组织特异性相关基因的表达紊乱。

早期胚胎发育伴随着表观遗传重编程和染色质重塑过程。组蛋白修饰在基因表达和细胞谱系分化中发挥关键作用，具有 H3K4me3 或 H3K4me3/H3K27me3 二价基因的基因与转录激活，其中 H3K27me3 修饰被认为用于沉默。广泛的 H3K4me3 和 H3K4me3/H3K27me3 二价模式的重塑与胚胎发育和组织特异性建立密切相关。那么组蛋白修饰是否推动了 IVF 胚胎基因的异位表达呢？为了回答这个问题，研究人员收集 IVF 组与正常组胚胎植入前后阶段的组蛋白 H3K4me3 修饰与 H3K27me3 修饰的数据。结果显示，在差异的组蛋白修饰状态区域中，IVF 胚胎的 ExE 表现出与正常胚胎 Epi 的相似性，并且这种异常的聚类是由于异位 H3K4me3 修饰导致的。研究人员也发现 IVF 胚胎的 ExE 中存在 Epi 特异性启动子的激活现象，并且这种激活会促进基因的异位

上调表达。先前的研究表明，H3K4me3 结构域的宽度不仅影响基因表达，还影响组织特异性。研究人员进一步发现，IVF 胚胎的 ExE 中还存在 Epi 特异性基因与转录因子启动子区域 H3K4me3 修饰的异常增宽现象，这种宽度的增加也导致了基因表达的异常上调。以上的结果证明，异位 H3K4me3 修饰与 IVF 胚胎胚外组织中的异常基因表达有关。

为了进一步研究 H3K4me3 修饰的异常积累与胚胎发育异常之间的关系，研究人员对受精卵注射了 Kdm5b 小干扰 RNA（siRNA），发现在胚胎发育中期（E13.5），Kdm5b siRNA 注射后胎儿发育速度和胎盘效率显著下降。更重要的是，siKdm5b 组宫内发育最后阶段（E18.5）的胎儿存活率显著下降。值得注意的是，siKdm5b 组的胎盘重量显著增加。这些结果表明，H3K4me3 修饰的异常积累会影响胚胎和胚胎外发育。

确定了紊乱的组蛋白 H3K4me3 修饰与 IVF 胚胎发育异常的关系，是否能通过干预这一靶点改善 IVF 胚胎的发育与基因表达的异常呢？研究人员试图从组蛋白 H3K4me3 修饰富集的调控因子入手，找到解决方案。基因表达结果显示，H3K4me3 相关因子 Kmt2e 在 IVF 早期及植入后胚胎中异常高表达，通过在早期胚胎中干扰 Kmt2e 能够改善 IVF 胚胎基因的异常表达并促进胚胎的发育，特别是植入后胚外组织的发育。

综上，该研究利用小鼠模型探究了 ART 中广泛应用的 IVF 技术对于胚胎植入前后的组蛋白修饰的影响，明确了 IVF 胚外组织中存在的异位 H3K4me3 修饰是造成基因表达与胚胎发育异常的重要原因，同时也证明了通过抑制 H3K4me3 修饰相关酶 Kmt2e 能够促进 IVF 胚胎的发育并改善胚外组织基因表达（图 1）。本研究为今后提高 ART 的安全性提供了重要理论基础。

（复旦大学附属妇产科医院

邓珂 编译）

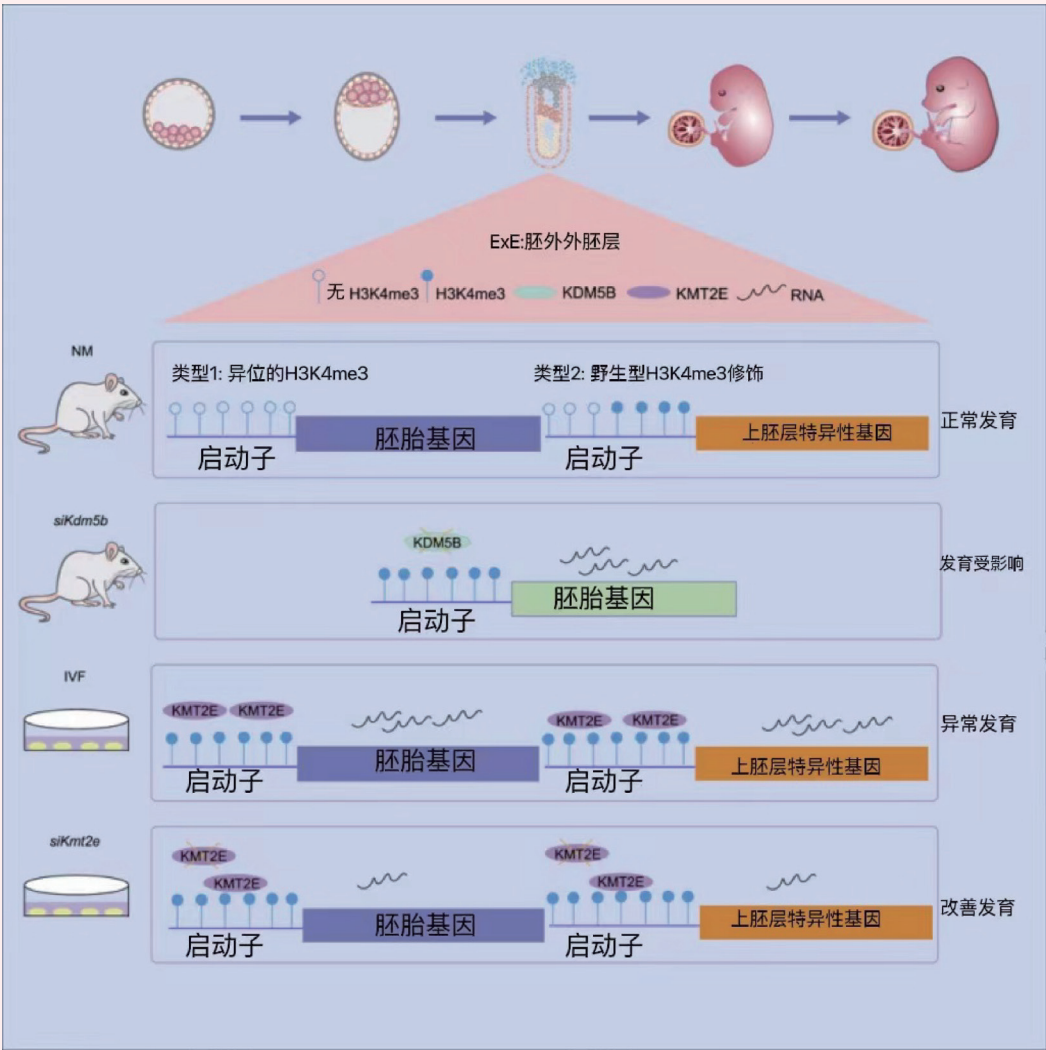


图 1 研究模式图

欧洲性医学学会关于社会心理学角度下的 勃起功能障碍诊疗新观点

【据《Society Report》2021 年 12 月报道】题：欧洲性医学学会关于社会心理学角度下的勃起功能障碍诊疗（荷兰马斯特里赫特大学 作者 Marieke Dewitte 等）

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是男性最常见的性功能障碍之一,亦是学术研究关注的热点。勃起功能是一种涉及血管、神经、内分泌、心理及社会关系因素相互动态作用的生理机能,勃起功能异常会给男性及其伴侣带来相当程度的痛苦。由于自 20 世纪 90 年代末以来 5 型磷酸二酯酶抑制剂在临床上广泛应用,使得大部分对 ED 的研究集中在纯粹的医学角度——生物学标志的探索上,这就导致 ED 的心理学和社会学因素关注度不足。尽管越来越多的临床医生开始将心理评估纳入 ED 的临床诊疗路径,但仍只有较少论文提供了全面的 ED 心理及社会关系因素的综述。

欧洲性医学学会 (European Society of Sexual Medicine, ESSM) 2021 年 12 月在 *Society Report* 上发表文章 *A psychosocial approach to erectile dysfunction: position statements from the European Society of Sexual Medicine*, 对评估、诊断和治疗 ED 的社会心理学变量证据进行综述, 并提出社会心理学角度下的勃起功能障碍新观点, 以补充现有的医学基础知识并为临床实践提供指导和建议。

从病因学角度来看, ED 是多种因素共同作用导致的一种临床表现, 因此需要从生物、心理、社会多角度去分析 ED 病因。ED 与社会心理机制之间最有可能的是存在互惠关系和反馈循环, 例如虽然 ED 对夫妻(或伴侣)关系有明显的影响, 但原本就存在的双方矛盾或沟通等问题可能会加剧 ED 的表现。此外值得注意的是, 目前大多数关于 ED 的人际关系学研究范畴为异性恋及一夫一妻制样本, 所以研究结果不能简单地适用于其他关系类型的伴侣或性少数群体(LGBTQI+)个人或情侣。此外, 面对多样性群体, ED 的诊断模式需从多学科角度出发, 进行医学和性心理评估。诊断过程应考虑到发病、背景、年龄和性取向的多样性, 建议临床医生通过营造一个让患者有安全感并且温馨的就诊环境, 主动询问性、ED 和治疗方案, 并建议将性伴侣一起纳入评估。

ED 的治疗并非病因特异性, 药物治疗可达到对症治疗的目的即恢复勃起, 而心理治疗的目标在于 ED 的内在病因、维持因素及主观体验。心理治疗遵循循序渐

进的原则，治疗手段可以包括降低焦虑程度、挑战认知信念、增加性刺激、打破性回避及干预人际关系如训练沟通技能，同时关注性伴侣自身的心理、性问题及痛苦程度。因此男科学、心理学跨学科合作及管理模式较单一治疗更有效。治疗手段的决策应当由患者、性伴侣及医护共享，以确保充分了解潜在风险、益处、适应证、禁忌证及治疗预期，有利于增加患者自主性及依从性。

现临床治疗多以医生为主导，患者在医生医嘱下配合治疗。但 ESSM 提出应更
注重患者心身体验及个人提升的方向发展。评估治疗效果时应关注性活动的满意度、
愉悦感、性生活参与程度及与伴侣之间的沟通能力，而不仅仅是勃起本身及性活
动的数量。通过心理学治疗方案，例如正念干预，即通过分散思想和情感而将注
意力集中在身体的感觉上，培养无偏见的即时意识。正念可以减少 ED 患者焦虑、
认知干扰，并有助于将注意力转向身体和情色感觉。除正念干预之外，接纳承诺疗
法（acceptance and commitment therapy, ACT）也是常用的心理辅助工疗法，该疗法可
以促进患者对疾病的思考、感知及个人情感的觉察，目的在于帮助个体促进自我掌
控感，以及敢于面对及接纳现实。在 ED 治疗中，普及 ACT 疗法，可帮助 ED 患
者接纳勃起困难，包括舒缓过度控制勃起能力的意愿，充分参与符合个人价值观的
活动和社会关系，调动个人自我接纳度。

综上，考虑到勃起功能的复杂性及生物、心理、社会学属性，ED 的诊断、评估和治疗需要从多学科的角度出发，更应注重临床路径与培训计划的制定。临床医生须经专业培训并在问诊过程中主动询问性健康问题，以营造开放式和邀请式的气氛来谈论性。考虑到 ED 通常发生在性交过程中，在条件允许的情况下尽可能地将性伴侣纳入所有阶段临床治疗的知情同意与决策方案。总的来说，性医学领域需要朝更加多样性和包容性的方向发展，可以通过促进以身心联系为目标的新类型和新模式的治疗来实现，包括线上咨询、对异性恋男性和性少数群体（LGBTQI+）ED 患者伴侣的不同关系结构和不同关系状态的人进行抽样，对比联合治疗较单一治疗的有效性，考虑更多样化的治疗终点包括性满足、性痛苦，而不是仅仅关注勃起功能本身。

（复旦大学妇产科医院 王霄 编译）

(复旦大学妇产科医院 王霄 编译)



· 广告

长效制剂 1周1次

聚乙二醇重组人生长激素注射液

ONE TIME PER WEEK

1 Hou, et al. Drug Des Devel Ther. 2015,10:13-21

2 Jørgensen JOL, et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990;70:1616-1623

3 聚乙二醇重组人生长激素注射液Ⅳ期临床研究结果

【禁忌】·禁用于急性增生性或严重的非增生性糖尿病视网膜病变。

- 骨髓已完全闭台后禁用于促生长治疗。
- 严重全身性感染或危重病人在机体急性休克期禁用。

- 本品不得用于有任何进展迹象的潜在性肿瘤患者及已

【不良反应】 在国内的Ⅱ、Ⅲ期临床试验中，共有291例儿童生长激素缺乏症患者，十分常见药物不良反应($\geq 10\%$)：在用药初期，少数患者或许会有一

在用药过程中,部分患者可能会出现亚临床甲状腺功能低下,表现为单纯性总T4降低,有时伴有TSH增高。

• 常见药物不良反应(1%~10%,含1%): 关节肿痛。
III期临床试验有228例儿童生长激素缺乏症患者使用了本品,在III期临床试验中:

• 十分常見藥物不良反應(≥10%):

在用药过程中,部分患者或许会出现亚临床甲状腺功能低下,表现为单纯性总

- 偶见药物不良反应(0.1%~1%,含0.1%):极少数患者或许会有注射部位反应、过敏反应,均为一次性发生,不需处理,可自行缓解;建议定期进行胆红素功能

良反应, 均为一次性发生, 不需处理, 可自行缓解。建议定期进行中枢甲状腺功能检查, 及时进行亚临床甲状腺功能低下纠正, 以避免影响生长激素的疗效。”



新型冠状病毒和 mRNA 疫苗对人类生育能力的影响

【据《Human Reproduction》2021 年 11 月报道】题：新型冠状病毒和 mRNA 疫苗对人类生育能力的影响（中国济宁医学院 作者 Fei Chen 等）

由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）引起的 2019 年新型冠状病毒（COVID-19）导致了前所未有的全球健康危机。由于其严重影响，多种 COVID-19 疫苗正在迅速开发、获得批准并大批生产。其中，mRNA 疫苗被认为是应对这一挑战的理想疫苗。然而，mRNA 疫苗应用后出现了一些严重的不良事件，人们开始担心疫苗的安全性和有效性，甚至开始怀疑疫苗接种的必要性。虽然已有多个生育学会宣布 COVID-19 mRNA 疫苗不太可能会影响生育，但目前支持证据有限，所以很多人迟迟不愿意接种疫苗，尤其是孕妇群体。在此，来自济宁医学院的 Fei Chen 等于 2021 年 11 月在 *Human Reproduction* 杂志发表了 *Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility*，深入讨论了 COVID-19 感染期间或疫苗接种后对男性和女性的生殖系统的影响。

COVID-19 对人类生殖系统的影响

血睾屏障（blood-testis barrier, BTB）可以保护生精细胞免受各种病原体的侵害，但 COVID-19 引起的炎症会使白细胞介素 6 升高，破坏 BTB 的完整性并进一步促进病毒浸润。此外，睾丸是血管紧张素转化酶 2（angiotensin-converting enzyme 2, ACE2）mRNA 和蛋白质表达最高的组织之一。因此，睾丸可能在疫情初期易感 SARS-CoV-2。由于精原细胞是睾丸中唯一表达 ACE2 和跨膜丝氨蛋白酶 2（transmembrane serine protease 2, TMPRSS2）的细胞，有学者认为睾丸不太可能成为 SARS-CoV-2 的目标。还有学者认为睾丸中 ACE2 和 CTSL 的高共表达可能会增加睾丸对感染的易感性。因此,男性生殖系统是否会感染 SARS-CoV-2 仍存在争议。

该综述总结了感染和康复受试者精液或睾丸组织中 SARS-CoV-2 的临床特征和检测结果（表 1），总的来说，SARS-CoV-2 进入精液或睾丸实属罕见，即使发生，病毒也不能长期存在。

在之前的研究中，作者推测 SARS-CoV-2 可能通过 ACE2 感染卵巢、子宫和阴道，从而影响女性生殖功能，导致不孕和月经紊乱。而一些研究中并未观察到 ACE2 与 TMPRSS2 的共表达，因为人类子宫肌层、卵巢、输卵管和乳房中的

TMPRSS2 浓度很低。事实上,缺少 TMPRSS2,病毒也可以通过 CTSL 实现细胞进入。此外，子宫内膜基因表达受月经周期的影响。学者已经发现 TMPRSS2、TMPRSS4、CTSB 和 CTSL 等蛋白的表达水平从分泌期早期到中期明显增加。这些发现进一步验证了女性生殖系统感染病毒的可能性。另有 3 项研究也报告了阴道拭子中存在 SARS-CoV-2。不过总体来说，COVID-19 对女性生殖系统的负面影响尚不清楚。鉴于现有研究样本量小和持续时间短，迫切需要进行进一步的研究和随访来评估 COVID-19 的长期影响。

孕妇感染 SARS-CoV-2 和垂直传播

孕妇可能比一般人群更容易感染 COVID-19，然而，最初的数据并没有一致表明孕妇患严重疾病的风险更高。有研究显示，与对照组相比，患有 COVID-19 的孕妇的住院率明显更高，孕妇更有可能经历 ICU 入住、插管和死亡。感染 SARS-CoV-2 的妊娠剖宫产率更高,尤其在中国(接近 90%)。显然,除了其他产科适应证外，担心 COVID-19 影响怀孕也是造成这种现象的原因。

因在感染 COVID-19 的女性的胎盘或膜拭子中检测到 SARS-CoV-2 RNA。一些研究强调了垂直传播的可能性非常大。然而，迄今为止关于 SARS-CoV-2 宫内感染的文献是高度推测性的，结论仍不清楚。有研究显示，132 名新生儿的 212 份样本中，包括 155 份咽拭子、19 份粪便、19 份尿液和 19 份胃液样本，SARS-CoV-2 均呈阴性。最重要的是，在过去的一年里，很少有新生儿在子宫内感染的报道。因此，大多数数据表明，目前母胎传播的风险可能较低。

mRNA 疫苗对人类生育力的影响

COVID-19 mRNA 疫苗对人类生育能力影响的证据仍然非常有限。有研究表明接种 BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗对精子参数没有影响，包括精子浓度、精液量、精子活力、精子体积和活动精子总数。同样，与未接种疫苗的女性相比，对卵泡类固醇生成和卵母细胞质量的评估没有显示出任何可测量的差异。此外，许多体外受精（IVF）治疗参数中,例如获卵数、受精率和优胚胎（top-quality embryos,TQEs）率，

下转第 7 版 ▶

表 1 精液或睾丸组织 SARS-CoV-2 阳性率和 COVID-19 患者的临床特征

研究设计	样本	感染阶段		康复阶段		生殖系统症状
		阳性率	拭子检测阳性或疾病开始至样本收集的时间	阳性率	临床康复至样本收集的时间	
队列研究	精液	26.7%（4/15）	4 例患者检测结果阳性;6 ~ 11 天;			
其他人：未提供	8.7%（2/23）	2 例患者检测结果阳性：分别是 2 天和 3 天；其他人：未提供	—			
试点队列研究	精液	0（0/2）	未提供	0（0/18）	8 ~ 54 天	精子质量受损（4/18），睾丸不适（1/18）
队列研究	精液	0（0/12）	所有 32 名受试者：中位数 32 天	0（0/11）	所有 23 名受试者：中位数 32 天	—
队列研究	精液	0（0/16）	0 ~ 7 天；中位数 1 天	—	—	—
队列研究	精液	0（0/12）	5 ~ 109 天	—	—	低精子活力（4/12）
描述研究	精液	0（0/1）	40 天	0（0/11）	14 ~ 42 天	—
观察研究，横断面研究	精液	—	—	0（0/34）	未提供	阴囊不适（6/34）
前瞻性横断面研究	精液	—	—	2.3%（1/43）	1 例患者检测结果阳性：21 天	
其他人：13 ~ 67 天	少—隐—无精症（11/43）					
病理对照研究	精液	—	—	0（0/70）	64 ~ 93 天；中位数 80 天	精液浓度下降
总数	精液	6.9%（4/58）		1.4%（3/210）		
队列研究	睾丸组织	8.3%（1/12）	20 ~ 75 天	—	—	细精管损伤（11/11）
描述研究	睾丸组织	0（0/1）	41 天	—	—	—
总数	睾丸组织	7.7%（1/13）		—		

表 2 感染 COVID-19 和接种 COVID-19 mRNA 疫苗后的母婴结局

受试者特征	重点地理区域	妊娠	孕晚期感染或孕晚期接种	子宫内膜过早破裂	妊娠完成	产科结局			分娩方式		
						妊娠丢失	死胎	早产	经阴道	剖宫产	COVID-19 作为剖宫产的主要指征
COVID-19 感染	美国	43	中位数 37 周	未提供	18	未提供	未提供	5.6%（1/18）	55.6%（10/18）	44.4%（8/18）	0/8
	英国	427	80.1%（342/427）	未提供	266	1.5%（4/266）	1.1%（3/266）	24.8%（66/266）	40.5%（106/262）	59.5%（156/262）	26.9%（42/156）
	西班牙	60	56.7%（34/60）	未提供	23	未提供	未提供	8.7%（2/23）	78.3%（18/23）	21.7%（5/23）	20.0%（1/5）
	法国	126	62.7%（79/126）	未提供	126	未提供	0/126	42.1%（53/126）	48.4%（61/126）	51.6%（65/126）	35.4%（23/65）
	土耳其	533	44.7%（238/533）	未提供	144	8.3%（12/144）	0.7%（1/144）	15.3%（22/144）	33.6%（44/131）	66.4%（87/131）	未提供
	沙特阿拉伯	288	中位数 38 周	5.6%（16/288）	204	0/204	2.0%（4/204）	15.2%（31/204）	64.2%（131/204）	35.8%（73/204）	未提供
	印度	162	未提供	15.4%（25/162）	162	未提供	1.2%（2/162）	16.7%（27/162）	36.4%（59/162）	63.6%（103/162）	未提供
	土耳其	75	57.3%（43/75）	未提供	41	14.6%（6/41）	2.4%（1/41）	26.8%（11/41）	42.9%（15/35）	57.1%（20/35）	未提供
	中国	116	91.4%（106/116）	5.2%（6/116）	100	1.0%（1/100）	0/100	21.0%（21/100）	14.1%（14/99）	85.9%（85/99）	38.8%（33/85）
	中国	23	87.0%（20/23）	8.7%（2/23）	23	13.0%（3/23）	未提供	未提供	10.0%（2/20）	90.0%（18/20）	未提供
	中国	118	63.6%（75/118）	未提供	77	11.7%（9/77）	0/77	18.2%（14/77）	7.4%（5/68）	92.6%（63/68）	60.3%（38/63）
	合计	1 971	63.4%（937/1478）	8.3%（49/589）	1 184	4.1%（35/855）	1.0%（11/1120）	21.4%（248/1161）	40.5%（465/1148）	59.5%（683/1148）	35.9%（137/382）
接种 mRNA 疫苗	以色列	390	31.0%（121/390）	0.8%（3/390）	57	0/57	0/57	0/57	82.5%（47/57）	17.5%（10/57）	未提供
	美国疾控中心	3 958	25.7%（1019/3958）	未提供	827	13.8%（114/827）	0.1%（1/827）	7.3%（60/827）	未提供	未提供	未提供

近十年来中国多囊卵巢综合征患病率的变化

【据《The Lancet Regional Health–Western Pacific》2022 年 5 月报道】题：近十年来中国多囊卵巢综合征患病率的变化（中国北京大学第三医院 作者 Yang Rui 等）

多囊卵巢综合征（PCOS）是育龄妇女的一种主要内分泌疾病，其特征是高雄激素血症、高胰岛素血症、代谢综合征、月经功能障碍、不孕症、多毛症、妊娠和新生儿并发症。同时它还会显著增加其他疾病的风险，如 2 型糖尿病和心血管疾病。尽管这种疾病已成为国际公共卫生的一个主要问题，但不同人群的患病率估计差异很大，从 4% ~ 20% 不等，因此需要准确确定患病率，以便制定适当的国家卫生政策。

目前 PCOS 的诊断主要依据鹿特丹标准，因此必须进行血液和超声检查，这就提高了临床研究的门槛，在此之前仅一项 2007—2010 年期间在中国进行的大型社区研究和 2005—2006 年期间斯里兰卡研究对病例进行了临床、生化和卵巢超声评估，但是这两项研究都没有考虑样本人群和总人群之间的年龄分布差异。

在过去的十年里，中国的生活方式发生了迅速的变化，中国育龄妇女 PCOS 的患病率也可能随之改变。此外，由于诊断标准和参与者选择的多样性，对绝对患病率的估计在不同人群中甚至在同一人群的研究中差异很大。由于缺乏相同的研究方法，研究者很难估计患病率随时间的变化。为了解决上述这些不足，本研究报告对 2010 年和 2020 年连续进行的两次

大型社区生殖健康调查进行了详细分析，旨在提供中国育龄妇女 PCOS 的代表性估计值。研究团队还试图研究过去十年 PCOS 患病率的长期趋势，尤其强调亚型和并发症的变化。

中国已婚妇女生育率调查（CFSMW）项目成立于 2005 年，研究者团队在 2010 年已报告过调查结果，在 2020 年他们采用了同样的方法进行重复调查。采用多级分层抽样方案选择代表性样本。来自中国东南、西南、中部、东北地区的 13 508 名已婚 20 ~ 49 岁女性响应了邀请并签署了知情同意书。2019 年 1 月—2020 年 12 月，研究团队对其进行访问，最终招募了 12 815 名参与者进入最终分析（表 1），同时加入 2010 年招募的 15 924 名 20 ~ 44 岁参与者进行联合分析。所有参与者都接受了免费的医疗评估，包括问卷调查、体检、血液检测和经阴道盆腔超声检查。

根据鹿特丹诊断标准，患有以下三种标准中两种或两种以上的参与者被诊断为多囊卵巢综合征：少经 / 闭经（O）、临床和（或）生化高雄激素血症（H）、多囊卵巢（P）和排除其他病因。PCOS 患者分为四种表型：I 型，少经 / 闭经和高雄激素血症（O+H）；II 型，多囊卵巢与高雄激素血症（P+H）；III 型，少经 / 闭经和多囊卵巢（O+P）；IV 型，少经 / 闭经、多囊卵巢和高雄激素血症（O+P+H）。

结果显示，2020 年接受调查的 12815 名女性中，1 695 名被归类为高雄激素血症，1 703 名有过少经 / 闭经史，1 267 名有多囊卵巢。根据鹿特丹标准，

表 1 2020 年 20 ~ 49 岁女性多囊卵巢综合征的加权患病率

特征	计数	患病率 (95%CI)	χ^2 检验 P 值	优势比 (95%CI)
全部	12 815	7.8 (7.0 ~ 9.0)	—	—
访问时年龄				
20 ~ 24	518	14.7 (11.6 ~ 18.6)	< 0.001	ref
25 ~ 29	1 944	14.0 (12.4 ~ 15.9)		0.86 (0.65 ~ 1.16)
30 ~ 34	3 017	8.1 (7.0 ~ 9.3)		0.44 (0.33 ~ 0.60)
35 ~ 39	2 731	4.1 (3.3 ~ 5.0)		0.20 (0.15 ~ 0.28)
40 ~ 44	2 383	1.3 (0.8 ~ 1.9)		0.07 (0.04 ~ 0.10)
45 ~ 49	2 222	1.2 (0.7 ~ 1.8)		0.05 (0.03 ~ 0.08)
户籍				
城市居民	5 821	6.4 (5.5 ~ 7.5)	0.092	ref
农村居民	6 884	9.2 (7.9 ~ 10.7)		1.01 (0.85 ~ 1.21)
教育水平				
初级教育	5 449	6.8 (5.6 ~ 8.3)	< 0.01	ref
大学教育	7 223	8.5 (7.4 ~ 9.7)		1.08 (0.90 ~ 1.30)
家庭年人均收入 (元)				
< 20 000	4 497	8.4 (6.9 ~ 10.2)	0.796	1.03 (0.86 ~ 1.24)
20 000 ~ 50 000	4 459	8.5 (7.1 ~ 10.2)		ref
> 50 000	3 593	5.7 (4.7 ~ 7.0)		0.96 (0.79 ~ 1.17)
当前是否吸烟				
否	12 170	7.7 (6.9 ~ 8.7)	0.240	ref
是	548	10.2 (5.9 ~ 17.0)		1.11 (0.78 ~ 1.55)
当前是否喝酒				
否	10 795	7.7 (6.8 ~ 8.8)	0.120	ref
是	1 567	8.1 (6.0 ~ 10.9)		1.02 (0.82 ~ 1.27)
体质量指数 (kg/m ²)				
< 18.5	734	7.3 (4.7 ~ 11.0)	< 0.001	0.86 (0.62 ~ 1.17)
18.5 ~ 23.9	7 528	7.0 (5.9 ~ 8.2)		ref
24.0 ~ 27.9	3 220	7.7 (6.2 ~ 9.5)		1.64 (1.36 ~ 1.97)
≥ 28.0	1 192	14.8 (11.3 ~ 19.2)		2.77 (2.20 ~ 3.48)

表 2 2010—2020 年 20 ~ 44 岁女性多囊卵巢综合征不同亚型加权患病率的十年变化

特征	2020 年患病率 (95%CI)	2020 年患病率 (95%CI)	百分比变化 (95%CI)
类型 I（H+O）	1.0 (0.9 ~ 1.1)	1.5 (1.2 ~ 2.0)	58.3 (25.5 ~ 99.8)
类型 II（H+P）	2.0 (1.8 ~ 2.1)	2.7 (2.1 ~ 3.0)	32.0 (10.7 ~ 57.3)
类型 III（O+P）	0.7 (0.6 ~ 1.0)	2.9 (2.3 ~ 4.0)	225.7 (161.6 ~ 307.6)
类型 IV（H+O+P）	1.6 (1.3 ~ 2.0)	1.5 (1.1 ~ 2.0)	7.7 (−12.6 ~ 32.3)
总体	5.6 (5.1 ~ 6.0)	8.6 (7.6 ~ 10.0)	65.5 (49.0 ~ 83.7)

其中 826 人可被诊断为 PCOS，加权患病率为 7.8%（95%CI 7.0% ~ 9.0%）。

PCOS 的患病率随着年龄的增长而急剧下降，从 20 ~ 24 岁女性的 14.7%（95%CI 11.6% ~ 18.6%）下降到 45 ~ 49 岁女性的 1.2%（95%CI 0.7% ~ 1.8%）（表 1）。单因素分析发现，教育程度和 BMI 与 PCOS 相关。然而，在多变量 logistic 回归模型中，研究

者仅证实，与正常体重女性相比，超重（OR=1.64，95%CI 1.36 ~ 1.97）或肥胖（OR=2.77，95%CI 2.20 ~ 3.48）女性发生 PCOS 的可能性更大。农村妇女、受过高等教育或收入较低的妇女、吸烟和饮酒也往往有较高的患 PCOS 风险。

在比较 2010 年和 2020 年调查中 20 ~ 44 岁参与者的 PCOS 患病率时，作者发现 PCOS 加权患病率从 2010 年的

5.6%（95%CI 5.1% ~ 6.0%）增加到 2020 年的 8.6%（95%CI 7.6% ~ 10.0%），总体百分比变化为 66%。在所有年龄组中观察到显著增加的趋势，这种增长趋势是由 O+P 亚型的大量增加所驱动的，是 2010 年的 2 倍多（表 2）。

在 PCOS 患者中，研究者发现在过去十年中，生殖和内分泌并发症患者的比例显著增加。在 2010 年的调查中，原发性不孕和肥胖的 PCOS 患者比例分别为 4.2% 和 13.0%，而在 2020 年的调查中，这两个比例分别上升到了 9.2% 和 18.1%。PCOS 高雄激素血症患者 [定义为游离雄激素指数（FAI）> 5.0] 的比例从 2010 年调查的 36.1% 增加到 2020 年调查的 47.0%。在不同年龄组的参与者中重复上述分析，上升趋势没有改变。

这项研究首次使用相同的方法和调查团队对通过随机抽样招募来的参与者进行超声和血液检测，使用了两个连续的代表性人口调查的大规模数据，涵盖 2010—2020 年期间，全面科学地评估了近十年中国 PCOS 患病率的变化。在过去十年，PCOS 的患病率增加了近 65%，估计目前中国至少有 2 400 万人，且总体表型比十年前更严重，肥胖、高雄激素血症和原发性不孕症的患病率显著升高。因此，PCOS 不仅是女性生殖内分泌疾病，而且已经成为中国重要的公共卫生问题，应重视 PCOS 患者教育、筛查和综合管理方面的政策和指南，尤其是在患病率最高的年轻女性中。

（复旦大学附属妇产科医院
郗意 编译）

◀ 上接第 6 版

在接种 BNT162b2 疫苗前后没有明显差异。这些研究表明接种疫苗不会对女性或男性生殖系统产生任何可测量的有害影响。

mRNA 疫苗对孕妇和胎儿的影响

大多数孕妇担忧 mRNA 疫苗安全性和有效性，因此他们都选择推迟接种疫苗。然而，最近的研究表明，一般人群与先前接种 BNT162b2 或 mRNA-1273 的女性在着床率或持续着床率方面没有差异。已获得紧急使用授权的两种疫苗（mRNA-1273 和 BNT162b2 疫苗）都可以在男性和非孕妇中诱导 Th1 免疫并触发干扰素- γ +CD8⁺T 细胞反应，这让人们担心疫苗对细胞免疫系统的影响是否会对怀孕带来风险。然而，有研究显示，在接种疫苗的孕妇和普通人群中，妊娠并发症和不良生产结果（如流产和早产）的发生率同样较低。与感染 COVID-19 的孕妇相比，接种疫苗的孕妇发生胎膜早破、死产和早产的风险明显降低。在新生儿并发症方面，接种疫苗组和未接种疫苗组之间没有发现差异。此外，COVID-19 患者的异常流产率仅为 4.1%（表 2）。部分原因可能是因为他们被诊断为 COVID-19 阳性时接受特

殊护理和关注的可能性更高。必须指出的是，目前的研究可能低估了 COVID-19 对妊娠的风险，原因如下：首先，在所研究的大多数病例中感染是轻微的甚至无症状的；其次，超过 63% 的患者处于妊娠晚期，但众所周知，大约 80% 的流产发生在妊娠早期。

mRNA 疫苗对孕妇的益处是毫无争议的。有研究表明，与未接种疫苗的孕妇相比，接种 BNT162b2 疫苗 14 天后的孕妇组中 SARS-CoV-2 感染发生率开始急剧下降。此外，无论是感染后还是接种后产生的母体抗体，都可以保护新生儿免受感染，进一步减少孕妇对接种疫苗的犹豫。

综上，尽管男性生殖系统或胎儿感染 COVID-19 的风险较低，但 COVID-19 可能对人类生殖健康构成巨大威胁。孕妇在接种疫苗后没有生育问题，不良妊娠结局也没有增加，尤其是通过胎盘转移的母体抗体的益处超过了任何已知或未知风险。因此，在 COVID-19 迅速传播的情况下，尽管仍需要进一步研究，尤其是更大规模的基于人群的纵向研究，与受到病毒感染带来的严重不良症状相比，接种疫苗显然是个更明智的决定。

（复旦大学附属妇产科医院 赵玲颖 编译）

刘平：卓越建树，师德榜样

刘平教授是中国大陆首例试管婴儿、首例冻融胚胎试管婴儿等技术的主要研发人员。1982年毕业于北京医学院（现北京大学医学部），随后师从张丽珠教授攻读妇产科内分泌专业研究生。从研究生阶段，刘平一直跟随导师张丽珠教授摸索在中国大陆开展试管婴儿技术，从妇科内分泌和胚胎实验技术两个方面同时入手，攻坚克难，逐一突破条件和技术屏障，为中国大陆辅助生殖技术的成功奠定了重要基础。

20世纪80年代，我国处于改革开放的初期，经济和技术都很落后，研究基础几乎从零开始，缺乏最基本的仪器设备。最初，研究人员在进行输卵管成形术治疗不孕症的同时，获取卵巢发育卵泡的卵泡液，并将其保温送至北医基础医学刘斌教授的实验室，利用教学用的显微镜和培养箱进行人卵识别和体外受精的实验研究。手术室在医院，而能够看配子和胚胎唯一的显微镜在与北京大学第三医院（简称“北医三院”）相邻的北医校园内的组织胚胎教研室。在那段时间里，校园里常常出现这样一道风景，一个女孩抱着保温桶奔跑在校园的小路上，只为了尽快将珍贵的人卵送到实验室，她就是年轻的刘平。在人卵体外受精成功并形成4-细胞胚胎后，研究人员开始将胚胎移植回母体，但连续几个病例未能获得成功妊娠。为了能够改善胚胎培养条件，尽早获得移植成功，北医三院给研究组提供了一间不足10平方米的小屋，刘平亲手对小屋进行了必要的改造，拼凑改装了必要的设备，配合张丽珠教授和刘斌教授逐步完善临床和实验室的各项技术，经过两年多的艰苦努力，逐一攻克了监测卵泡、取卵、体外受精和胚胎移植等技术难关。就是在这个小小的实验室内，完成了中国大陆第一个试管婴儿的胚胎培养和胚胎移植过程。1988年3月10日，中国大陆首例试管婴儿在北医三院诞生，从此开创的事业为广大不孕不育家庭带来福音，刘平所在团队也获得了北京市科技进步一等奖。

刘平作为全面熟悉临床和实验室技术的人员，为在北医三院建成中国大陆第一个临床胚胎学实验室做出了重要贡献。她十分注重科室建设和临床研究，作为技术骨干，其所在团队填补了配子输卵管内移植、体外受精-胚胎移植、冻融胚胎、赠卵、医学代孕等当时国内的技术空白。在致力于发展科室的同时，刘平所在的医院对于生殖医学继续教育也高度关注。从1989年起逐年举办生殖内分泌和试管婴儿技术学习班，在全国范围进行技术推广，促进中国辅助生殖技术的普及和发展。近年来更是吸引了边远地区的妇产科医生，为生殖医学在中国的普及和发展做出了卓越贡献。

2002年北医三院生殖医学中心成立后，刘平担任科室副主任和常务副主任，全面负责辅助生殖技术和胚胎实验室建设管理和安全运行等工作，培养技术队伍、建立临床和实验室规范，引进国际先进技术并在临床上安全应用。率先在国内完成了卵母细胞极体活检和FISH技术结合的着床前遗传学诊断，阻断母源遗传缺陷向子代传递；完成了染色体异常携带者胚胎发育和遗传特点的系列研究；不同培养液序贯培养或一步培养对子代出生体重和身长等方面的影响的研究受到国际同行的广泛关注；研究不同的胚胎冷冻技术和长期体外冻存对临床结局的影响，为探讨人类体外生殖储备的安全性提供依据；完成了配子发生染色体组装和分离中相关蛋白的作用机制和罗氏易位携带者配子发生特点等医学基础研究。



在乔杰院士引领和全体同仁的共同努力下，北医三院生殖医学中心成为具有较大临床规模、规范临床研究和基础研究，且在国内外都有一定影响力的生殖医学中心，两度获得国家科技进步二等奖。“十三五”期间，刘平作为国家重点研发计划项目“生殖疾病防治规范化体系建立”的项目负责人，完成了全国15个省/直辖市育龄女性生育状况及生育意愿调查研究；绘制出我国育龄妇女AMH的年龄别参考值范围曲线；分析比较了中国育龄女性多囊卵巢综合征发生率及临床特征在“十一五”到“十三五”十年间的变化，为多囊卵巢综合征的诊治和发病情况监测提供了参考依据。

在三十多年的临床工作中，刘平时刻把患者的需求放在第一位，用精湛的医术诊治不计其数的不孕不育夫妇，帮助他们获得成功妊娠和健康的后代。挂刘大夫号的通常都是患者中的“老大难”，饱受多年不孕不育和反复治疗失败的困扰，也往往累积了许多负面的情绪。刘大夫不但耐心地解答她们的问题，以丰富的经验为患者制定个体化的诊疗方案，还非常注重对患者夫妇的心理疏导，帮助其进行情绪管理；同时她也非常重视对患者生活方式、体重控制、情绪调节等方面的健康教育，以提高治疗效果。由于求医患者多，她出诊时不仅连喝口水的时间都没有，还常常“拖堂”。经她诊治的患者提起刘大夫时都表示她“和蔼可亲”“遇到她非常幸运”“真正解决了她多年的困苦”。为了使更多患者得到帮助，她还利用工作之余参加义诊、义教工作。她常说：“我们的专家号不好挂，能多说两句，患者心里也踏实些。”

刘老师不但是患者交口称赞的好大夫，更是学生们敬爱仰慕的好老师。尽管临床工作异常繁忙，在恩师张丽珠教授的影响下，刘平不仅自身业务及科研能力出色，也非常重视团队力量的培养，对学生和后辈人才不吝帮助和提携。无数个繁忙工作的日夜，刘老师总是踏着星光而来，映着万家灯火而归，她把满腔的热情都投入到医疗、教学和科学研究工作中。对学生手把手地进行实验室操作教学，

并利用工作之余带领学生完成科学研究课题的探索与讨论。经过刘老师的悉心指导，学生们已经逐渐成为我国生殖医学事业的骨干人才。在重视学生专业技能培养的同时，刘老师对学生的生活和情绪也十分关注，让学生们在北医三院的学习真正做到健康且有所收获。学生们从她身上汲取的不但是严谨的科学态度、丰富的临床经验，更多的是为人、为医者的道理，淡泊名利，坚守奉献，努力前行。十年树木，百年树人。大医精诚当如是。

（北京大学第三医院妇产科生殖医学中心 杨蕊 李嘉 报道）



刘平主任

张丽珠教授参加交班查房



1988年中国首例试管婴儿



刘平教授正在进行单精子注射



生殖健康专刊长期合作伙伴

Abbott 雅培

ORGANON
Here for her healthBASECARE
贝康医疗
股票代码 2170HKGenSci
金赛药业