

影响再生育继发不孕妇女体外受精—胚胎移植 临床妊娠结局的多因素分析

刘益枫, 叶晓群, 朱琳玲, 黄 贇, 吴伊青, 徐 鹏, 孔雨佳, 刘 凤, 孙赛君, 张 丹
浙江大学医学院附属妇产科医院生殖内分泌科, 浙江 杭州 310006

[摘要] **目的:**比较再生育继发不孕妇女行体外受精—胚胎移植(IVF-ET)后不同临床妊娠结局的影响因素,评估各影响因素对临床妊娠结局的相对重要性,为妇女再生育指导提供科学依据。**方法:**回顾性分析2012年7月至2014年7月浙江大学医学院附属妇产科医院因再生育继发不孕行IVF-ET的1 099例妇女1 129个IVF-ET治疗周期的临床、实验室及随访资料。按是否临床妊娠分为两组,通过单因素分析和二元logistic回归分析研究再生育继发不孕妇女行IVF-ET治疗临床妊娠结局的影响因素;比较各年龄阶段不同胚胎移植数的临床妊娠结局;并分析比较促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂长方案、GnRH激动剂短方案、GnRH拮抗剂方案等3种常用控制性超促排卵(COH)方案治疗 ≥ 40 岁高龄再生育继发不孕妇女的助孕效果。**结果:**1 129个治疗周期中临床妊娠376例次(33.30%),未临床妊娠753例次(66.70%),这两组女方年龄、女方体质量指数、基础卵泡刺激素、窦卵泡数、移植胚胎数和男方年龄差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。二元logistic回归分析发现年龄($OR = 0.900, 95\% CI: 0.873 \sim 0.928, P < 0.001$)、移植胚胎数($OR = 2.248, 95\% CI: 1.906 \sim 2.652, P < 0.001$)是再生育继发不孕妇女行IVF-ET治疗临床妊娠是否成功的独立影响因素。30~40岁移植双胚胎与 < 30 岁移植多胚胎妇女的临床妊娠率差异无统计学意义($P > 0.05$)。年龄 ≥ 40 岁再生育继发不孕妇女应用GnRH激动剂长方案、GnRH激动剂短方案和GnRH拮抗剂方案三组妇女临床妊娠率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**年龄和胚胎移植数是预测再生育继发不孕妇女行IVF-ET治疗临床妊娠结局的独立影响因素。30~40岁妇女建议移植胚胎数不超过2个。年龄 ≥ 40 岁再生育继发不孕妇女的临床妊娠率显著降低,应用GnRH激动剂长方案、GnRH激动剂短方案、GnRH拮抗剂方案对其临床妊娠率无明显影响。

[关键词] 不育,女(雌)性/治疗;胚胎移植;妊娠率;受精,体外;输卵管疾病/并发症;Logistic模型;回顾性研究

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A

收稿日期:2014-12-03 接受日期:2015-02-28

基金项目:国家重点研究发展计划(“973”计划)(2013CB967404);国家自然科学基金(81471421,81170310);浙江省自然科学基金杰出青年基金(LR14H040001);浙江省高层次人才“医坛新秀”资助项目

第一作者:刘益枫(1991-),女,硕士研究生,主要从事妇产科学生殖医学研究;E-mail: zjulyf@zju.edu.cn;http://orcid.org/0000-0003-4029-5328

通讯作者:张丹(1977-),女,博士,副教授,副主任医师,博士生导师,主要从事妇产科学生殖医学研究;E-mail: zhangdan@zju.edu.cn;http://orcid.org/0000-0003-1295-4795

Factors related to clinical pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer in women with secondary infertility

LIU Yi-feng, YE Xiao-qun, ZHU Lin-ling, HUANG Yun, WU Yi-qing, XU Peng, KONG Yu-jia, LIU Feng, SUN Sai-jun, ZHANG Dan (*Department of Reproductive Endocrinology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China*)

Corresponding author: ZHANG Dan, E-mail: zhangdan@zju.edu.cn

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the factors related to clinical pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women with secondary infertility. **Methods:** The clinical, laboratory and follow-up data of 1129 cycles in 1099 patients with secondary infertility undergoing IVF-ET in Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine between July 2012 to July 2014 were retrospectively reviewed. The factors related to pregnancy outcomes were analyzed by univariate and logistic regression methods. The clinical pregnancy rates in women with different age and different number of embryos transferred were compared. The clinical outcomes of stimulation with gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist long protocol, GnRH agonist short protocol and GnRH antagonist protocol were evaluated in secondary infertile patients aged ≥ 40 years. **Results:** Among 1129 cycles, 376 cases (33.30%) had clinical pregnancy and 753 cases (66.70%) had no clinical pregnancy. There were significant differences in age, body mass index, basal follicle-stimulating hormone level, antral follicle number, paternal age and number of embryos transferred between pregnancy and no pregnancy groups ($P < 0.05$); while only maternal age ($OR = 0.900$, 95% $CI: 0.873 \sim 0.928$, $P < 0.001$) and the number of embryos transferred ($OR = 2.248$, 95% $CI: 1.906 \sim 2.652$, $P < 0.001$) were the independent factors affecting the clinical pregnancy outcome of IVF-ET. There was no significant difference in clinical pregnancy rate between women aged 30 ~ 40 years with two embryos transferred and those aged < 30 years with two or three embryos transferred ($P > 0.05$). There were no significances in clinical pregnancy rate among women aged ≥ 40 years using GnRH agonist long protocol, GnRH agonist short protocol and GnRH antagonist protocol for stimulation ($P > 0.05$). **Conclusion:** Maternal age and number of embryos transferred have independent effect on IVF-ET clinical pregnancy outcome of secondary infertile women. We suggest that no more than two embryos should be transferred for women in their thirties to minimize the risk of multiple pregnancy while still having an acceptable pregnancy rate. The pregnancy rate of patients over 40 years decreases significantly, and there is no difference in pregnancy rate by using GnRH agonist long protocol, GnRH agonist short protocol or GnRH antagonist protocol.

[**Key words**] Infertility, female/therapy; Embryo transfer; Pregnancy rate; Fertilization *in vitro*; Fallopian tube diseases/complications; Logistic models; Retrospective studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015, 44(3):237-246.]

随着国内计划生育新政策的实施,有再生育需求的夫妇比例不断攀升。虽然他们都曾生育

过,但是这些夫妇中很大一部分由于女方年龄偏大、输卵管阻塞、输卵管切除、曾接受多次人工流产宫腔操作或是由于男方精液质量下降等原因,再次自然怀孕并生育二胎的愿望不能顺利实现。按照 WHO 标准,既往有妊娠史、夫妻未避孕试孕 1 年未怀孕,即为“继发不孕”。部分再生育继发不孕妇女经医师评估和知情沟通后可选择体外受精—胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 技术助孕。再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 治疗是否成功的影响因素较多,我们回顾性分析了来自单中心再生育继发不孕行 IVF-ET 治疗妇女不同临床妊娠结局的影响因素,以期为提高妇女再生育的助孕成功率提供临床决策方面的指导。

1 资料与方法

1.1 资料收集

收集 2012 年 7 月至 2014 年 7 月所有在浙江大学医学院附属妇产科医院因继发不孕行 IVF-ET 治疗的再生育妇女的临床、实验室及随访资料。纳入标准:曾生育过(包括早产、足月产,无论子代是否仍存活),正常性生活未避孕未孕 1 年以上行 IVF-ET 治疗且所移植的胚胎为新鲜胚胎而非冻融胚胎的妇女。收集的资料包括不育年限、避孕时间、男女双方年龄、女方体质量指数、月经初潮年龄、基础内分泌、窦卵泡数、丈夫是否酗酒吸烟、丈夫精液情况、不孕原因、胚胎培养天数、移植胚胎数及 IVF-ET 过程中的激素水平和实验室指标。纳入分析的共计来自 1 099 例妇女的 1 129 个 IVF-ET 治疗周期,女方平均年龄为 (35.98 ± 4.78) 岁,男方平均年龄为 (37.68 ± 5.75) 岁。

1.2 资料分析方法

将 1 129 个 IVF-ET 治疗周期按是否临床妊娠分为两组:未临床妊娠者 753 例(66.70%)和临床妊娠者 376 例(33.30%)。通过单因素分析比较两组在男女双方年龄、体质量指数、不育年限、避孕时间、月经初潮年龄、是否吸烟和酗酒、月经第 1~3 天血基础卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇、窦卵泡数等各临床和实验室指标的差异。将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入二元 logistic 回归分析,得到再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 临床妊娠结局的独立影响因素。

按年龄 <30 岁、 $30 \leq$ 年龄 <35 岁、 $35 \leq$ 年龄 <40 岁、年龄 ≥ 40 岁分为 4 层,观察各年龄层妇女血基础卵泡刺激素、雌二醇、窦卵泡数等基础情况,以及注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日(当日清晨 7 时抽血检验)血雌二醇、取卵日内膜厚度、获卵数、减数分裂 II 期卵数、受精卵数、获胚数、优质胚胎/可利用胚胎数等 IVF-ET 结局指标的差异,探讨年龄影响临床妊娠结局的可能原因及关键环节。

在上述年龄分层的基础上,每个年龄层又按照胚胎移植数(单胚胎、双胚胎、三胚胎)分为 3 亚组(因获胚数为 0 个而未能行胚胎移植的妇女未纳入, <30 岁三胚胎亚组因例数太少归入双胚胎亚组),分析各亚组的临床妊娠结局差异。本研究的单胚胎移植并非针对预后良好妇女的选择性单胚胎移植。本研究中移植单胚胎者对于年龄无限制,且包括多次行 IVF-ET 治疗失败、无优胚、只获 1 个胚胎等非选择性的所有移植入 1 个胚胎的妇女。

将年龄 ≥ 40 岁妇女按其采用的目前临床较常用的 3 种控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH) 方案进一步分成三个亚组,即促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 激动剂长方案组、GnRH 激动剂短方案组和 GnRH 拮抗剂方案组(对于采用 GnRH 激动剂超长方案、单用人绝经期促性腺激素、微刺激方案、自然周期等方案的妇女,因各自例数较少,不列入分析),观察每组的女方年龄、移植胚胎数、基础卵泡刺激素、促性腺激素总量、注射性腺激素天数、注射 HCG 日血雌二醇水平、获卵数、受精卵数、获胚数、优胚数、临床妊娠率等一系列指标,比较 3 种常用 COH 方案对于年龄 ≥ 40 岁的高龄再生育不孕妇女的助孕效果。

临床妊娠的确定:胚胎移植术后 14 d 检测血 β -HCG 水平,阳性者于移植后 30~35 d 行超声检查,以可见妊娠囊且妊娠囊中存在胎芽和原始心管搏动确定为临床妊娠。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,计量资料满足正态分布时行独立样本 t 检验或单因素方差分析,非正态分布数据采用非参数检验。率的比较用卡方检验。统计学显著性水平定为双侧检验。

单因素分析结果有统计学意义的变量进入二元 logistic 回归模型,方法为向后法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 治疗不同临床妊娠结局的单因素分析

将再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 治疗结局按是否临床妊娠分为妊娠与未妊娠两组,进行其影响因素的单因素分析,结果发现,与未妊娠组比较,妊娠组男女双方年龄较小,女方体质量指数更低,基础卵泡刺激素更低,双侧窦卵泡数更多,移植胚胎数更多,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。但两组在女方不育年限、避孕时间、月经初潮年龄、血基础卵泡刺激素/基础黄体生成素、基础雌二醇、丈夫酗酒、丈夫吸烟、丈夫精液量及密度、胚胎培养天数、不孕病因构成上差异无统计学意义。见表 1。

2.2 再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 治疗不同临床妊娠结局的二元 logistic 回归分析

将单因素分析结果有统计学意义的 6 个变量纳入二元 logistic 回归模型,分析结果见表 2。可以发现,女方年龄和移植胚胎数是 IVF-ET 治疗再生育继发不孕妇女不同临床妊娠结局的独立影响因素($P < 0.05$),女性年龄增加是 IVF-ET 治疗再生育继发不孕妇女临床妊娠失败的独立危险因素,而胚胎移植数增加是临床妊娠成功的独立保护因素。女性体质量指数增加、基础卵泡刺激素水平升高、基础窦卵泡数减少有增加 IVF-ET 治疗再生育继发不孕妇女临床妊娠失败的趋势,但均不是独立影响因素。

2.3 不同年龄层再生育继发不孕妇女基础情况、IVF-ET 治疗效果和临床妊娠结局的比较

本研究样本中,有临床妊娠并有活婴出生的女方年龄最大为 45 周岁(指开始 IVF-ET 治疗周期时年龄),临床妊娠但无活婴出生的女方年龄最大为 46 周岁。进一步将年龄分 4 层,发现大年龄女性血基础卵泡刺激素水平较小年龄女性显著升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。注射 HCG 日血雌二醇水平、获卵数、受精卵数、优胚数等在年龄 < 30 岁组和 $30 \leq$ 年龄 < 35 岁组妇女差异无统计学意义,但其在女性年龄 ≥ 40 岁组则显著低于 $35 \leq$ 年龄 < 40 岁组,差异有统计学

表 1 再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 治疗不同临床妊娠结局的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of factors related to clinical pregnancy outcome of IVF-ET in women with secondary infertility

因素	[($\bar{x} \pm s$)或 $n(\%)$]		χ^2 值	P 值
	非妊娠组 ($n = 753$)	妊娠组 ($n = 376$)		
女方不育年限(年)	4.19 ± 3.38	4.07 ± 3.20	-	0.703
避孕时间(年)	1.58 ± 3.90	1.06 ± 2.63	-	0.312
女方年龄(岁)	36.60 ± 4.95	34.72 ± 4.15	-	<0.001
男方年龄(岁)	38.31 ± 5.84	36.57 ± 5.45	-	<0.001
女方体质量指数(kg/m ²)	23.19 ± 3.27	22.78 ± 2.85	-	0.013
月经初潮年龄(岁)	14.39 ± 1.39	14.47 ± 1.41	-	0.739
血基础卵泡刺激素(U/L)	7.71 ± 3.42	7.03 ± 3.24	-	<0.001
基础卵泡刺激素/基础黄体生成素	1.97 ± 1.24	1.86 ± 1.04	-	0.155
血基础雌二醇(pmol/L)	131.85 ± 78.85	124.27 ± 72.57	-	0.270
双侧窦卵泡数	8.29 ± 4.66	8.78 ± 4.54	-	0.021
移植胚胎数	1.92 ± 0.74	2.20 ± 0.63	-	<0.001
男方是否酗酒				0.398 0.528
是	23(3.05)	9(2.39)		
否	730(96.95)	367(97.61)		
男方是否吸烟				0.745 0.388
是	194(25.76)	88(23.40)		
否	559(74.24)	288(76.60)		
精液量(mL)	2.49 ± 1.63	2.41 ± 1.57	-	0.584
精液密度(10^6 /mL)	77.36 ± 54.80	74.56 ± 59.77	-	0.182
胚胎培养天数(d)	2.89 ± 0.42	2.86 ± 0.38	-	0.067
病因诊断				
管性不孕	583(77.42)	292(77.66)	0.008	0.929
排卵障碍	7(0.93)	9(2.39)	3.847	0.050
卵巢功能减退	57(7.57)	19(5.05)	2.530	0.112
子宫内位异位症	38(5.05)	20(5.32)	0.038	0.845
子宫因素	67(8.90)	29(7.71)	0.453	0.501
男性因素	181(24.04)	85(22.61)	0.285	0.593
染色体异常	19(2.52)	4(1.06)	2.676	0.102
其他	13(1.73)	9(2.39)	0.584	0.445

- :代表无此项数值

意义(均 $P < 0.05$)。双侧窦卵泡数、取卵日子宫内膜厚度和临床妊娠率在年龄 < 40 岁各组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),但年龄 ≥ 40 岁组与 < 40 岁各组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而各组间血基础雌二醇水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

再生育继发不孕妇女年龄 < 30 岁、 $30 \leq$ 年龄 < 35 岁、 $35 \leq$ 年龄 < 40 岁、 ≥ 40 岁者临床妊娠率分别为 42.27% (41/97)、40.38% (128/317)、37.27% (164/440)、15.64% (43/275),差异

表2 再生育继发不孕妇女行 IVF-ET 治疗不同临床妊娠结局的二元 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of factors related to clinical pregnancy outcome of IVF-ET in women with secondary infertility

变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
女方年龄	-0.105	0.016	45.698	0.900	0.873 ~ 0.928	<0.001
女方体质量指数(kg/m ²)	-0.040	0.022	3.209	0.961	0.920 ~ 1.004	0.073
血基础卵泡刺激素(U/L)	-0.034	0.023	2.172	0.967	0.924 ~ 1.011	0.141
双侧基础窦卵泡数之和	0.019	0.015	1.690	1.019	0.990 ~ 1.050	0.194
男方年龄	0.001	0.016	0.001	1.001	0.970 ~ 1.033	0.972
移植胚胎数	0.810	0.084	92.418	2.248	1.906 ~ 2.652	<0.001

表3 不同年龄再生育继发不孕妇女基础情况和 IVF-ET 治疗效果比较

Table 3 Comparison of characteristics and clinical pregnancy outcome of IVF-ET in women with secondary infertility of different ages

指标	$(\bar{x} \pm s)$				P 值
	年龄 < 30 岁 (n = 97)	30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁 (n = 317)	35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁 (n = 440)	≥ 40 岁 (n = 275)	
女方体质量指数(kg/m ²)	21.93 ± 2.62	22.63 ± 3.16	23.41 ± 2.97 ^{*#}	23.35 ± 3.39 ^{*#}	<0.001
血基础卵泡刺激素(U/L)	6.71 ± 3.25	7.06 ± 3.46 [*]	7.33 ± 2.66 ^{*#}	8.47 ± 4.08 ^{*#&}	<0.001
血基础雌二醇(pmol/L)	118.05 ± 61.70	130.86 ± 77.68	126.84 ± 73.99	135.57 ± 84.62	0.637
基础卵泡刺激素/基础黄体生成素	2.01 ± 2.54	1.89 ± 1.21	1.91 ± 0.85 [*]	1.98 ± 0.80 ^{*#}	0.002
双侧窦卵泡数	8.97 ± 5.12	9.03 ± 4.65	8.47 ± 4.53	7.37 ± 4.40 ^{*#&}	<0.001
男方年龄(岁)	31.14 ± 5.53	34.59 ± 3.88 [*]	38.23 ± 4.02 ^{*#}	42.82 ± 4.92 ^{*#&}	<0.001
注射 HCG 日雌二醇(pmol/L)	12 030.08 ± 6 893.13	11 930.75 ± 7 334.81	9 461.53 ± 6 956.25 ^{*#}	7 923.83 ± 6 019.74 ^{*#&}	<0.001
注射 HCG 日黄体生成素(U/L)	2.15 ± 1.74	2.51 ± 2.46	3.48 ± 3.59 ^{*#}	5.49 ± 6.35 ^{*#&}	<0.001
取卵日子宫内膜厚度(mm)	3.12 ± 3.98	2.99 ± 3.97	2.97 ± 3.88	2.95 ± 3.82 ^{*#&}	0.021
移植胚胎数	1.62 ± 0.77	1.66 ± 0.73	1.95 ± 1.02 ^{*#}	1.70 ± 1.15 ^{&}	<0.001
获卵数	11.65 ± 4.69	10.84 ± 5.16	8.35 ± 5.25 ^{*#}	6.39 ± 4.89 ^{*#&}	<0.001
减数分裂 II 期卵数	10.48 ± 4.60	9.56 ± 4.86	7.47 ± 4.82 ^{*#}	5.62 ± 4.37 ^{*#&}	<0.001
受精卵数	7.49 ± 4.50	7.38 ± 4.41	5.69 ± 4.30 ^{*#}	4.23 ± 3.58 ^{*#&}	<0.001
获胚胎数	6.03 ± 3.88	6.13 ± 3.82	4.79 ± 3.72 ^{*#}	3.38 ± 3.04 ^{*#&}	<0.001
优胚数	3.11 ± 2.52	3.39 ± 2.72	2.66 ± 2.53 ^{*#}	1.95 ± 1.99 ^{*#&}	<0.001

与年龄 < 30 岁组比较, * $P < 0.05$; 与 30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁组比较, # $P < 0.05$; 与 35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁组比较, & $P < 0.05$ 。

有统计学意义($P < 0.001$)。≥ 40 岁者临床妊娠率均低于 < 30 岁、30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁、35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁者(均 $P < 0.05$)。

2.4 不同年龄再生育继发不孕妇女 IVF-ET 治疗中移植不同胚胎数的临床妊娠结局比较

对不同年龄不同移植胚胎数妇女的临床妊娠结局分析结果见表 4。提示在 30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁和 35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁组中, 双胚胎临床妊娠率均大于单胚胎, 但与三胚胎组差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。年龄 ≥ 40 岁组中, 双胚胎移植组的临床妊娠率高于单胚胎, 但低于三胚胎, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。若与 < 30 岁多胚胎移植组比较, 30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁的双胚胎组、35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁的双胚胎组与其差异均无统计学

意义($P > 0.05$), 年龄 ≥ 40 岁各亚组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 年龄 ≥ 40 岁使用 3 种不同 COH 方案的再生育继发不孕妇女 IVF-ET 治疗效果和临床妊娠率比较

年龄 ≥ 40 岁使用 3 种不同 COH 方案妇女的女方年龄、移植胚胎数差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), GnRH 激动剂长方案和 GnRH 激动剂短方案组血基础卵泡刺激素水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 GnRH 拮抗剂方案组血基础卵泡刺激素低于其他两组(均 $P < 0.05$)。与 GnRH 激动剂长方案组比较, GnRH 激动剂短方案组妇女促性腺激素总量少, 注射促性腺激素天数少, 注射 HCG 日血黄体生成素水平高, 获卵数、减数分裂

表 4 不同年龄再生育继发不孕妇女 IVF-ET 治疗中移植不同胚胎数的临床妊娠结局比较

Table 4 Comparison of the clinical pregnancy rate in women of different age groups with different number of embryos transferred

[n(%)]				
组别	移植胚胎数	n	临床妊娠数	P 值 [*]
年龄 < 30 岁	单胚胎	27	8(29.63)	0.034
	多胚胎	61	33(54.10) [*]	
30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁	单胚胎	65	16(24.62)	0.001
	双胚胎	204	100(49.02) [*]	0.486
	三胚胎	18	12(66.67) [*]	0.344
35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁	单胚胎	65	18(27.69)	0.003
	双胚胎	157	73(46.5) [*]	0.313
	三胚胎	159	73(45.91) [*]	0.277
年龄 ≥ 40 岁	单胚胎	57	3(5.26)	< 0.001
	双胚胎	65	11(16.92) [*]	< 0.001
	三胚胎	93	29(31.18) ^{**}	0.005

与同年龄组的单胚胎组比较, * $P < 0.05$; 与同年龄组的双胚胎组比较, # $P < 0.05$; § 与 < 30 岁多胚胎移植组临床妊娠率比较。

表 5 年龄 ≥ 40 岁采用三种 COH 方案的再生育继发不孕妇女 IVF-ET 治疗效果比较

Table 5 Comparison of the stimulation effects and clinical outcomes of GnRH agonist long protocol, GnRH agonist short protocol and GnRH antagonist protocol in secondary infertile women ≥ 40 years

指标	($\bar{x} \pm s$)			
	GnRH 激动剂长方案 (n=41)	GnRH 激动剂短方案 (n=114)	GnRH 拮抗剂方案 (n=45)	P 值
女方年龄(岁)	41.41 ± 1.50	41.75 ± 1.81	41.80 ± 1.49	0.406
移植胚胎数	2.15 ± 0.99	1.88 ± 1.07	1.82 ± 1.21	0.373
血基础卵泡刺激素(U/L)	8.72 ± 3.37	7.52 ± 3.09	7.12 ± 2.82 ^{**}	0.013
促性腺激素总量(U)	2 694.51 ± 1 099.90	2 297.15 ± 780.28 [*]	2 412.78 ± 738.10	0.038
注射促性腺激素天数(d)	10.24 ± 3.07	8.75 ± 2.57 [*]	9.49 ± 2.76	0.004
注射 HCG 日血雌二醇(pmol/L)	10 601 ± 6 935.81	9 339.85 ± 5 970.86	5 893.81 ± 4 107.50 ^{**}	< 0.001
注射 HCG 日血黄体生成素(U/L)	2.08 ± 1.40	5.31 ± 3.04 [*]	4.02 ± 5.18 [#]	< 0.001
获卵数	11.00 ± 6.25	6.56 ± 3.81 [*]	5.96 ± 3.83 [*]	< 0.001
减数分裂 II 期卵数	9.78 ± 5.65	5.69 ± 3.39 [*]	5.49 ± 3.70 [*]	< 0.001
受精卵总数	7.12 ± 4.67	4.55 ± 3.08 [*]	3.53 ± 2.40 [*]	< 0.001
获胚胎数	5.59 ± 3.80	3.69 ± 2.73 [*]	3.00 ± 2.22 [*]	0.002
优胚数	2.90 ± 2.20	2.11 ± 1.85 [*]	1.93 ± 1.78 [*]	0.034

与 GnRH 激动剂长方案组比较, * $P < 0.05$; 与 GnRH 激动剂短方案组比较, # $P < 0.05$ 。

组, 低于 35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁组, 而 35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁组的基础卵泡刺激素又低于年龄 ≥ 40 岁组。获卵数、减数分裂 II 期卵数、受精卵数、获胚胎数、优胚数在年龄 ≥ 40 岁组少于 35 岁 ≤ 年龄 < 40 岁组; 窦卵泡数、临床妊娠率在 ≥ 40 岁后减少。在同一年龄层, 移植多胚胎组临床妊娠率均高于移植单胚胎组。

Surrey 等^[1]认为 18 ~ 25 岁是女性生殖潜能最旺盛的年龄, IVF-ET 成功率自 30 岁后开始下

降。Thum 等^[2]的研究结果提示, 年龄超过 38 岁的女性其 IVF-ET 成功率降低, 尤其年龄超过 40 岁的妇女。Gomes 等^[3]和 Yan 等^[4]都证实年龄是临床妊娠率的影响因素。既往较多研究均发现随着女性年龄的增长, 其对 COH 的卵巢反应性降低, 获卵数减少, 受精率降低, 优胚率降低, 胚胎种植率、临床妊娠率均降低, 而流产率、早产率和新生儿缺陷发生率增高^[2,5-8]。这与本文资料的分析结果相符, 即年龄增长将导致生育力下降。

3 讨论

我们的研究发现, 虽然女方年龄、男方年龄、女方体质量指数、基础卵泡刺激素、双侧窦卵泡数、移植胚胎数都是再生育继发不孕行 IVF-ET 治疗后影响临床妊娠结局的因素, 但只有女方年龄和胚胎移植数是其独立影响因素。30 岁 ≤ 年龄 < 35 岁组的基础卵泡刺激素高于年龄 < 30 岁

年龄增大如何导致女性生育力下降? 目前认为女性年龄增长导致卵子染色体异常增多、卵子线粒体功能异常,从而卵泡浆腺苷三磷酸(ATP)含量下降及卵子的细胞凋亡增加,获卵数减少,卵子质量和胚胎质量下降,并进而导致临床妊娠率降低。人卵母细胞的细胞遗传学分析表明,卵母细胞非整倍体的增加与女方年龄有直接的关系^[9]。25岁以下妇女卵子的非整倍体率约为5%,30岁左右约为10%~25%,大于40岁则高达50%以上^[10-15]。非整倍体发生的主要机制涉及在减数分裂I期和II期染色体不分离^[16],以及减数分裂I期后姐妹染色单体的过早分离^[17]。Grande等^[18]研究亦发现胚胎染色体异常发生率随母亲年龄的增加而增加。针对年龄对卵子线粒体功能的影响,有研究发现高龄妇女卵子的线粒体DNA突变率增高^[19-20],卵子中线粒体功能的缺陷使得能量如ATP等生成减少,卵子形成尤其是核纺锤体活性和染色体分离受到影响^[21-22],并进而导致非整倍体的增多,且ATP生成减少亦会使胚胎种植潜能降低^[23-25],这些都可能导导致高龄妇女临床妊娠率降低。Bentov等^[26]给予52周龄的ICR小鼠线粒体营养物质辅酶Q10,结果发现其获卵数、线粒体活性与年幼对照小鼠相当,因此认为线粒体确实参与了与年龄相关的卵子改变,且线粒体营养物可能可以用于提高高龄不孕妇女的生育力。

Van Rooij等^[27]学者通过比较卵泡刺激素水平 ≥ 15 U/L、年龄 < 41 岁组与卵泡刺激素水平 < 15 U/L、年龄 ≥ 41 岁组的IVF-ET治疗结局,发现前者妊娠率高于后者,从而认为年龄较基础卵泡刺激素与妊娠结局有更大相关性。Chuang等^[28]亦认为,虽然随着年龄或基础卵泡刺激素水平升高,获卵数、可移植胚胎数均减少,但IVF-ET植入率、妊娠率仅与年龄呈明显负相关,与基础卵泡刺激素无关。Check等^[29]比较年龄 ≥ 36 岁不同卵泡刺激素水平妇女的临床妊娠率,发现卵泡刺激素 ≥ 15 U/L妇女仍能有较好的临床妊娠率,但年龄 ≥ 43 岁卵泡刺激素正常者的临床妊娠率只有10%。这与我们的研究结果是相似的,即年龄较基础卵泡刺激素对临床妊娠结局有更好的预测性。年龄是临床妊娠结局的独立影响因素,而基础卵泡刺激素虽然会随着年龄增长而增高,但并不是临床妊娠结局的独立预测因素。有研究发

现,女方年龄增加会导致非整倍体胚胎比例加大,但基础卵泡刺激素虽能够反映卵巢的储备功能,却与胚胎质量(如非整倍体数目)无关^[2]。Mutlu等^[30]比较窦卵泡数、抗苗勒管激素浓度、年龄对活产率的预测作用,发现虽然窦卵泡数比抗苗勒管激素浓度更能预测卵巢反应,但只有年龄是活产率的预测因素。因此我们认为卵巢储备决定卵子的数量,而年龄则决定卵子的质量,卵子质量较数量对临床妊娠结局更重要。临床上年龄较大的再生育继发不孕妇女,即使其卵泡刺激素水平较低,仍是IVF-ET临床妊娠失败的高危人群。

本文资料提示移植胚胎数目是临床妊娠结局的独立影响因素,增加移植胚胎数能显著提高妊娠率。但在临床实践和操作中仍需注意防控医源性多胎的发生。辅助生殖技术治疗效果的国际公认衡量标准为单胎、足月、健康新生儿的出生。多胎妊娠会带来一系列母胎并发症和新生儿不良结局,加重家庭负担和社会医疗消耗,尤其对于再生育妇女来说,要严格控制多胎妊娠率。因此,在可接受的临床妊娠率和降低多胎妊娠率两者中寻求一个平衡点极为重要。Kissin等^[31]研究发现对于年龄小于35岁的妇女,单胚胎移植组的围产结局显著优于多胚胎移植组。美国生殖医学学会(ASRM)则提出对于年龄小于35岁的妇女,移植胚胎数应不多于2个^[32]。本研究以年龄 < 30 岁多胚胎移植组的临床妊娠率作为可接受的临床妊娠率,发现 < 40 岁组的双胚胎临床妊娠率均与此无显著性差异,因此我们认为:年龄 < 40 岁再生育妇女的胚胎移植数应 ≤ 2 个。而对于年龄 ≥ 40 岁组,不同移植胚胎数者均较年龄 < 30 岁多移植胚胎数者临床妊娠率低。Kaur等^[33]对300例行体外受精或卵泡浆内单精子显微注射(IVF/ICSI)治疗的25~40岁不孕妇女进行的随机对照试验提示,囊胚期胚胎移植的临床妊娠率显著高于卵裂期胚胎移植(44.0%与29.33%, $P < 0.01$);Fernández-Shaw等^[34]研究亦发现对于大于35岁妇女,囊胚期胚胎移植较卵裂期胚胎移植有更高的继续妊娠率(48.4%与19.3%, $P = 0.016$)和累积妊娠率(58.0%与25.8%, $P = 0.01$)。因此我们建议年龄 ≥ 40 岁再生育继发不孕妇女行IVF-ET治疗时可考虑采用囊胚培养、囊胚移植等方法提高临床妊娠率。

此外,目前对于高龄妇女采用何种COH方案

治疗效果较佳尚无定论。有文献报道,高龄妇女 IVF-ET 采用 GnRH 激动剂长方案的卵巢反应以及助孕结局优于 GnRH 拮抗剂方案^[35-37]。但另一些学者的研究结果则不尽相同^[38-39],如 Check 等^[40]研究发现 40~44 岁妇女使用 GnRH 拮抗剂者的活产率较 GnRH 激动剂方案高(9%与 0%)。我们在年龄 ≥ 40 岁再生育继发不孕行 IVF-ET 治疗的妇女中的研究结果显示:虽然 GnRH 激动剂长方案的获卵数、减数分裂 II 期卵数、受精卵数、获胚胎数、优胚数较 GnRH 激动剂短方案和 GnRH 拮抗剂方案高,GnRH 拮抗剂组的血基础卵泡刺激素较 GnRH 激动剂长短方案组稍低,但 3 种方案在临床妊娠率上并无显著性差异,且均低于 < 40 岁妇女的临床妊娠率。因此我们认为,女方年龄是临床妊娠率的关键影响因素,有必要加强对再生育女性的宣教、及早对高龄再生育妇女进行卵巢储备功能评估及全面的生育能力评估,以便在必要时尽早进行助孕干预;对于 ≥ 40 岁的妇女,不同 COH 方案的选用对临床妊娠率影响不大,临床可根据相关女性年龄、卵巢储备功能评估等选择费效比相对较好的卵巢刺激方案,并及时与再生育高龄女性做好沟通,争取最好的医患配合。

综上所述,女方年龄、移植胚胎数为临床妊娠结局的独立影响因素。年龄 < 40 岁者随年龄增加临床妊娠率差异虽无统计学意义,但有降低趋势;年龄 ≥ 40 岁者临床妊娠率降低,且 GnRH 激动剂长方案、GnRH 激动剂短方案、GnRH 拮抗剂 3 种方案对其助孕效果无显著差异,因此有再生育计划的妇女应在 40 岁前尽早备孕;35 岁以上拟再生育女性若未避孕试孕半年未孕,建议及早到生殖专科评估生殖功能。对于年龄较大的妇女,可通过适当增加移植胚胎数来增加临床妊娠率,但年龄小于 40 岁的再生育妇女建议移植胚胎数不多于 2 个,以控制多胎妊娠率、减少母胎风险。需要指出的是,本研究仅为单中心近两年资料的回顾性研究,为得到更加充分可靠的循证医学证据,尚有待更大样本、前瞻性、多中心的随机对照试验进一步证实。

志谢 感谢荆兰凤老师、范扬帆硕士在数据收集和文稿撰写过程中的帮助。

参考文献

- [1] SURREY E S, SCHOOLCRAFT W B. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(4):667-676.
- [2] THUM M Y, ABDALLA H I, TAYLOR D. Relationship between women's age and basal follicle-stimulating hormone levels with aneuploidy risk in *in vitro* fertilization treatment [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(2):315-321.
- [3] GOMES L M, CANHA ADOS S, DZIK A, et al. The age as a predictive factor in *in vitro* fertilization cycles [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009, 31(5):230-234.
- [4] YAN J, WU K, TANG R, et al. Effect of maternal age on the outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) [J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(8):694-698.
- [5] GRIFFITHS A, DYER S M, LORD S J, et al. A cost-effectiveness analysis of *in vitro* fertilization by maternal age and number of treatment attempts [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(4):924-931.
- [6] VINCENT-ROHFRITSCH A, LE RAY C, ANSELEM O, et al. Pregnancy in women aged 43 years or older: maternal and perinatal risks [J]. *Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2012, 41(5):468-475.
- [7] LIU K, CASE A. Advanced reproductive age and fertility [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(11):1165-1175.
- [8] WATT A H, LEGEDZA A T, GINSBURG E S, et al. The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing *in vitro* fertilization [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2000, 17(5):264-268.
- [9] FRAGOULI E, WELLS D, DELHANTY D. Chromosome abnormalities in the human oocyte [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2011, 133(2-4):107-118.
- [10] SANDALINAS M, MARQUEZ C, MUNNE S. Spectral karyotyping of fresh, non-inseminated oocytes [J]. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8(6):580-585.
- [11] KULIEV A, CIESLAK J, ILKEVITCH Y, et al. Chromosomal abnormalities in a series of 6, 733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies [J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 6(1):54-59.
- [12] PELLESTOR F, ANDREO B, ARNAL F, et al. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from *in vitro* unfertilized human oocytes [J]. *Hum Genet*, 2003, 112(2):195-203.
- [13] HASSOLD T, HALL H, HUNT P. The origin of

- human aneuploidy: where we have been, where we are going [J]. **Hum Mol Genet**, 2007, 16 (Spec No. 2):R203-R208.
- [14] FRAGOULI E, ESCALONA A, GUTIERREZ-MATEO C, et al. Comparative genomic hybridization of oocytes and first polar bodies from young donors[J]. **Reprod Biomed Online**, 2009, 19(2): 228-237.
- [15] FRAGOULI E, KATZ-JAFFE M, ALFARAWATI S, et al. Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure [J]. **Fertil Steril**, 2010, 94(3): 875-887.
- [16] ZENZES M T, CASPER R F. Cytogenetics of human oocytes, zygotes and embryos after *in vitro* fertilisation [J]. **Hum Genet**, 1992, 88(4): 367-375.
- [17] ANGELL R R. Predivision in human oocytes at meiosis I: a mechanism for trisomy formation in man [J]. **Hum Genet**, 1991, 86(4): 383-387.
- [18] GRANDE M, BORRELL A, GARCIA-POSADA R, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage [J]. **Hum Reprod**, 2012, 27(10):3109-3117.
- [19] CHEN X, PROSSER R, SIMONETTI S, et al. Rearranged mitochondrial genomes are present in human oocytes [J]. **Am J Hum Genet**, 1995, 57(2):239-247.
- [20] KEEFE D L, NIVEN-FAIRCHILD T, POWELL S, et al. Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletions in oocytes and reproductive aging in women [J]. **Fertil Steril**, 1995, 64(3):577-583.
- [21] BARTMANN A K, ROMAO G S, RAMOS EDA S, et al. Why do older women have poor implantation rates? A possible role of the mitochondria [J]. **J Assist Reprod Genet**, 2004, 21(3):79-83.
- [22] WILDING M, DI MATTEO L, DALE B. The maternal age effect: a hypothesis based on oxidative phosphorylation[J]. **Zygote**, 2005, 13(4):317-323.
- [23] SEIFER D B, DEJESUS V, Hubbard K. Mitochondrial deletions in luteinized granulosa cells as a function of age in women undergoing *in vitro* fertilization[J]. **Fertil Steril**, 2002, 78(5):1046-1048.
- [24] COHEN J, SCOTT R, ALIKANI M, et al. Ooplasmic transfer in mature human oocytes [J]. **Mol Hum Reprod**, 1998, 4(3):269-280.
- [25] TAKEUCHI T, NERI Q V, KATAGIRI Y, et al. Effect of treating induced mitochondrial damage on embryonic development and epigenesis [J]. **Biol Reprod**, 2005, 72(3):584-592.
- [26] BENTOV Y, ESFANDIARI N, BURSTEIN E, et al. The use of mitochondrial nutrients to improve the outcome of infertility treatment in older patients [J]. **Fertil Steril**, 2010, 93(1):272-275.
- [27] VAN ROOIJ I A, BANCISI L F, BROEKMANS F J, et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in *in vitro* fertilization[J]. **Fertil Steril**, 2003, 79(3):482-488.
- [28] CHUANG C C, CHEN C D, CHAO K H, et al. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing *in vitro* fertilization [J]. **Fertil Steril**, 2003, 79(1):63-68.
- [29] CHECK J H, KATSOFF B, BRASILE D, et al. Pregnancy outcome following *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women of more advanced reproductive age with elevated serum follicle stimulating hormone (FSH) levels [J]. **Clin Exp Obstet Gynecol**, 2008, 35(1):13-15.
- [30] MUTLU M F, ERDEM M, ERDEM A, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in *in vitro* fertilization cycles[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2013, 30(5):657-665.
- [31] KISSIN D M, KULKAMI A D, KUSHNIR V A, et al. Number of embryos transferred after *in vitro* fertilization and good perinatal outcome [J]. **Obstet Gynecol**, 2014, 123(2):239-247.
- [32] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion[J]. **Fertil Steril**, 2013, 99(1):44-46.
- [33] KAUR P, SWARANKAR M L, MAHESHWARI M, et al. A comparative study between cleavage stage embryo transfer at day 3 and blastocyst stage transfer at day 5 in *in vitro* fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection on clinical pregnancy rates [J]. **J Hum Reprod Sci**, 2014, 7(3):194-197.
- [34] FERNANDEZ-SHAW S, CERCAS R, BRANA C, et al. Ongoing and cumulative pregnancy rate after cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer using vitrification for cryopreservation: impact of age on the results[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2015, 32(2):177-184.
- [35] ORVIETO R, HOMBURG R, MELTCER S, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation: their role in patients with an unfavorable prognosis a priori [J]. **Fertil Steril**, 2009, 91(4 Suppl):1378-1380.
- [36] 章晓梅. 高龄不育妇女在体外受精—胚胎移植中的

- 降调节[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16(5): 308-310.
- ZHANG Xiao-mei. Down regulation in older women undergoing IVF-ET [J]. **Journal of Reproductive Medicine**, 2007, 16(5): 308-310. (in Chinese)
- [37] 倪 郝, 陈雷宁, 陈思梅, 等. GnRH-a 长方案和 GnRH-ant 方案在高龄患者 IVF-ET 中应用效果的比较[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(6): 406-409.
- NI Hao, CHEN Lei-ning, CHEN Si-mei, et al. Comparison of GnRH-agonist long protocol with GnRH-antagonist protocol in women with advanced reproductive-age undergoing IVF-ET [J]. **Chinese Journal of Clinical Obstetrics Gynecology**, 2011, 12(6): 406-409. (in Chinese)
- [38] LUDWIG M, KATALINIC A, DIEDRICH K. Use of bGnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis[J]. **Arch Gynecol Obstet**, 2001, 265(4): 175-182.
- [39] FRANCO J G, BARUFFI R L, MAURI A L, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis [J]. **Reprod Biomed Online**, 2006, 13(5): 618-627.
- [40] CHECK J H, CHOE J K, COHEN R, et al. A study to determine the efficacy of controlled ovarian hyperstimulation regimen using a gonadotropin releasing hormone agonist versus antagonist in women of advanced reproductive age with varying degrees of oocyte reserve on outcome following *in vitro* fertilization-embryo transfer [J]. **Clin Exp Obstet Gynecol**, 2013, 40(2): 191-192.
- [本文编辑 陈韶华 沈 敏]

- 学术动态 -

高建青教授课题组在构建基于干细胞的新型生物类靶向传递系统的应用研究上取得新突破

2015年5月8日,浙江大学药学院药物制剂研究所高建青教授课题组在国际控释学会会刊《控释杂志》(*Journal of Controlled Release*)在线发表了题为“Synergistic effects of co-administration of suicide gene expressing mesenchymal stem cells and prodrug-encapsulated liposome on aggressive lung melanoma metastases in mice”的研究论文(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915003053>)。该研究利用骨髓间充质干细胞的肿瘤归巢性质构建了具有生物活性的细胞载体传递系统,并联合脂质纳米载体进行共给药,实现了药物-基因的共靶向传递,并在小鼠恶性肺黑色素转移瘤模型上取得了良好的抑瘤效果。

近年来,一些细胞生物学研究表明骨髓间充质干细胞在体内具有向炎症区域趋化的性质,因此高建青教授课题组在过去几年一直致力于尝试将这种干细胞运用到药剂学领域中来作为一种全新的具有生物活性的肿瘤靶向细胞传递载体。论文第一作者博士研究生张添源在高建青教授的指导下,证明了该类干细胞在肿瘤治疗中应用的可能性,并将其与脂质纳米传递系统结合,构建了基于细胞和纳米材料载体的新型复合靶向传递系统。论文主要结果:①骨髓间充质干细胞经小鼠尾静脉注射后会首先机械堵塞于肺部,然后逐渐向肺部的肿瘤结节迁移,呈现良好的肿瘤靶向性;②体外三维肿瘤球模型发现,这些迁移到肿瘤部位的干细胞能进一步向肿瘤深层组织渗透,具有良好的肿瘤穿透能力;③将骨髓间充质干细胞和脂质纳米传递系统联合应用可以构建新型的细胞-纳米材料靶向传递系统,适合于基因和药物的联合治疗;④该细胞-纳米材料靶向传递系统应用于自杀基因疗法在小鼠恶性肺黑色素转移瘤模型上取得了明显的抑瘤效果,延长了小鼠的生存期。上述研究在药剂学学科提出了全新的“干细胞载体”概念,打破了以往药剂学研究多采用生物材料作为载体的“习惯”,将药物传递系统的研究范围进一步扩展到具有生物活性的细胞个体上,对丰富药剂学的研究范围具有较大的导向意义。同时,其构建的复合传递系统在基因-药物联合治疗上也具有广阔的应用前景。

该课题合作方为京都大学再生医学研究所的 Yasuhiko Tabata 教授,项目受到国家自然科学基金、浙江省自然科学基金和浙江大学争创优秀博士学位论文等资助。