3, 5-dioxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro [1, 2, 4] triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a highly selective thyroid hormone receptor β agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia[J]. J Med Chem, 2014, 57(10): 3912 – 3923.

[38] 傅　宴, 俞坤武, 彭昱东, 等. 冠心病患者血浆白细胞介素-38 与效应性 T 细胞亚群的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 680 – 684.

[39] Shetty A, Hanson R, Korsten P, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 349 – 364.

[40] Anstensrud AK, Woxholt S, Sharma K, et al. Rationale for the ASSAIL-MI-trial: a randomised controlled trial designed to assess the effect of tocilizumab on myocardial salvage in patients with acute ST-elevation myocardial infarction(STEMI)[J]. Open Heart, 2019, 6(2): e001108.

[41] Di Fusco SA, Arca M, Scicchitano P, et al. Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target[J]. Heart, 2022, 109(1): 18 – 25.

[收稿日期　2022 – 06 – 01][本文编辑　韦　颖]

本文引用格式

娄　奇, 王　红, 刘广忠, 等. 脂蛋白 a 在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床研究进展[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(1): 91 – 96.

新进展综述

延时成像监测技术在体外受精-胚胎移植中的应用研究进展

王世凯(综述),　薛林涛(审校)

基金项目: 广西卫生健康委科研课题(编号: Z20170336)

作者单位: 530021　南宁, 广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

作者简介: 王世凯, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 生殖医学。E-mail: wskgxu@163.com

通信作者: 薛林涛, 理学博士, 副主任技师, 研究方向: 生殖医学。E-mail: ltxgxh@163.com

[**摘要**]　体外受精-胚胎移植周期中减少多胎妊娠最有效的方法是选择性单胚胎移植, 而评估胚胎的发育潜能是关键的步骤之一。目前评估胚胎发育潜能大部分采用静态评估系统, 通过胚胎的形态学进行评估, 具有一定的主观性和局限性。随着延时成像监测技术的广泛应用, 可通过形态动力学参数和胚胎的分裂模式进行综合评估, 既能提供评估胚胎发育潜能的更多有价值参数, 还可以克服静态评估的局限性。该文将对延时成像监测技术在体外受精-胚胎移植中的应用研究进展作一综述。

[**关键词**]　延时成像监测技术;　胚胎评估;　体外受精-胚胎移植

[**中图分类号**]　R 711.6　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1674 – 3806(2023)01 – 0096 – 06

doi: 10.3969/j.issn.1674 – 3806.2023.01.21

Research progress in the application of time-lapse imaging monitoring technology in in vitro fertilization-embryo transfer

WANG Shi-kai, XUE Lin-tao. Reproductive Medicine and Genetic Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, *China*

[**Abstract**]　The most effective method to reduce multiple pregnancies in in vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET) cycles is selective single embryo transfer, and assessing the developmental potential of embryos is one of the key steps. Currently, static assessment systems are mostly used to assess the developmental potential of embryos, which are based on the morphology of the embryos and have certain subjectivity and limitations. With the widespread use of time-lapse imaging monitoring technology(time-lapse), a comprehensive assessment can be performed by morphokinetic parameters and embryo cleavage patterns, which not only provides more valuable parameters for assessing the developmental potential of embryos, but also overcomes the limitations of static assessment. This paper reviews the research progress in the application of time-lapse in IVF-ET.

[**Key words**]　Time-lapse imaging monitoring technology(time-lapse);　Embryo assessment;　In vitro fertilization-embryo transfer(IVF-ET)

体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization-embryo transfer,IVF-ET)发展至今近 30 年,尽管临床治疗和胚胎体外培养技术不断优化完善,但该技术的每移植周期临床妊娠率仍然在 40% 左右,且多胎妊娠率居高不下[1]。目前降低多胎妊娠最有效的方法是单胚胎移植,而单胚胎移植的关键是选择最具发育潜能的胚胎进行移植,这也是胚胎评估工作中面临的最主要挑战。近年来,临床工作者希望发掘一种可以客观评估胚胎发育潜能的参数,如基因组学[2]、蛋白组学[3]、代谢组学[4]、线粒体 DNA 含量[5]和活性氧检测[6]等,但这些评估方法的准确性不一且操作复杂或需要特殊且昂贵的仪器而没有得到广泛使用。目前对胚胎发育潜能的评估仍是采用在特定时间点对胚胎进行形态学评价的静态评估方法。这种评估方法对于 2 个观察点之间的胚胎发育细节是不清楚的,多数研究也证实形态学评估胚胎发育潜能具有局限性[7-8],因此开发更为准确客观的胚胎评估体系是亟需解决的问题。近年来,随着延时成像监测技术(time-lapse imaging monitoring technology,time-lapse)的发展和应用,弥补静态评估 2 个观察点之间缺失的信息。time-lapse 是一种瞬时曝光连续拍摄的成像技术,能够精确记录胚胎从受精到囊胚发育的整个过程,并通过智能数据分析建立胚胎质量评估的数据模型。该技术可以发现静态胚胎评估难以发现的分裂事件,例如各种异常分裂模式和胚胎发育的动态时间参数,这些动态参数和胚胎发育潜能具有密切相关性[7-8]。临床实践中挑选发育潜能较好的胚胎进行移植,不仅可以提高胚胎着床率与妊娠率,还可以减少移植胚胎数和降低多胎妊娠的发生率[9-10]。本文针对 time-lapse 在体外受精-胚胎移植中应用现状和研究进展进行综述。

1 time-lapse 在受精评估中的应用

1.1 原核的评估时间 在体外受精中原核的出现和形成标志着受精的完成,原核一般在受精后 6 h 开始出现,静态评估系统中受精的评估时间在受精后(17 ± 1)h,但这个观察时间段并不是最佳的观察时间。有临床研究通过在受精后(17 ± 1)h 评估 22 308 个受精卵,结果显示大约 8% 的原核需要在早于这个时间段评估,在这个时间段评估原核可能会有部分正常受精的原核过早消失而评估为异常受精或未受精,降低了正常受精率[11]。Barrie 等[12]采用 time-lapse 分析了 78 348 个胚胎的受精情况,其结果显示对受精评估的最佳时间为受精后(16.5 ± 0.5)h,并建议对目前的共识进行修改,以减少错过评估受精的机会。还有研究也显示使用 time-lapse 评估的正常受精率显著高于静态评估系统(71.44% vs 64.07%)[13]。使用 time-lapse 评估受精情况,可以不受评估时间的限制完整地观察到原核的出现和消失事件,避免正常受精的原核过早消失而错过评估时间。

1.2 原核的形态评估 评估原核形态一般采用原核数量、大小、位置和核仁数目、排列方式的 Scott-Z 评分系统[14],但这种评估方法对于预测胚胎发育的价值一直存在争议。因为原核在发育过程中其排列位置和原核中的核仁分布及排列并不是固定不变的,而是动态发育的,且该评估方法受观察时间点影响较大。Coticchio 等[15]使用 time-lapse 回顾分析了 500 个受精卵原核的 27 个动态参数,包括雌雄原核的出现和消失、两原核的运动方式、原核的并列位置和胞浆晕的出现和消失等,其结果显示雌雄原核大约在受精后 6.2 h 同时出现。雌原核总是在第二极体附近出现,雄原核可出现在胞浆中不同位置,可以预测 2 个原核并置位置,而且雌原核总是朝向雄原核靠拢。同时也发现原核并置位于卵膜边缘与胚胎的直接分裂(1 个细胞分裂为 3 个细胞)具有密切相关,细胞晕消失到原核消失之间的时间间隔可以高度预测卵裂球数量和碎片的比例($P < 0.01$)。该研究数据代表了人类受精卵原核期最详细的形态动力学描述,而这些动态数据在静态评估中很难发现,利用这些指标可以进一步细化成能够预测胚胎发育潜能的新算法。

2 time-lapse 在胚胎发育潜能评估中的应用

2.1 胚胎评估方法 评估胚胎发育潜能仍然是辅助生殖实验室工作人员面临的最大挑战之一。在这个领域,卵裂期胚胎的评估目前仍然是依赖于胚胎的发育速度、碎片比例和卵裂球的均一性等形态特征作为主要参数的形态学评估方法;囊胚期评估主要参考 Gardner 等[16]提出的方法,采用囊胚的发育速度、扩张程度、内细胞团细胞和滋养外胚层细胞等指标对囊胚的形态进行评估。这两种形态学评估方法依然是评估胚胎和囊胚发育潜能的主要方法。随着 time-lapse 的广泛应用,针对该技术的胚胎发育潜能评估方法的研究也越来越多。目前大部分评估标准都是采用动态时间参数和动态分裂模式两部分的综合评分,最后再结合胚胎形态学评分得到最终评分。

2.2 动态时间参数在胚胎发育潜能评估中的应用 静态评估方法中早期卵裂的评估时间为受精后(28 ± 1)h,D2 的评估时间为(44 ± 1)h,D3 的评估时间为(68 ± 1)h,D5 囊胚期的评估时间为(116 ± 2)h[11]。胚胎在体外发育过程中并非按照预期的时间节点发

育,非连续的评估方法不一定能够反映真实的胚胎发育潜能,而 time-lapse 的连续性评估方法可能更能反映胚胎的发育潜能。在 time-lapse 评估方法中大部分采用受精后到 2 细胞时间(t2)、3 细胞(t3)、4 细胞(t4)、5 细胞(t5)、2 细胞到 3 细胞的时间(CC2 = t3 - t2)和 3 细胞到 4 细胞的时间(S2 = t4 - t3)等动态时间参数来预测胚胎发育潜能[17]。Meseguer 等[18]回顾性分析了 247 个种植成功或失败的移植胚胎的卵裂时间,他们发现了最具胚胎发育潜能预测性的参数有:t5(48.8 ~ 56.6 h)、S2(≤0.76 h)和 CC2(≤11.9 h)。另一项回顾性队列研究分析了 165 对夫妇的 834 个胚胎,使用 time-lapse 分析形态动力学参数与培养后囊胚形成之间的关系,结果显示 t2、t3、t4、t5、S2 和 CC2 等参数与囊胚形成率和优质囊胚率具有密切相关性[19]。之前的研究也证实胚胎动力学参数 t2、t3 和 t4 与优质胚胎和囊胚形成显著相关[20]。使用这些胚胎发育的动态时间参数结合形态学评估可以更好地预测胚胎的发育潜能,提高临床妊娠率。

2.3 动态分裂模式在胚胎发育潜能评估中的应用

胚胎的动态分裂模式是在 time-lapse 评估中发现的多种异常分裂,包括直接分裂(一个细胞直接分裂为≥3 个细胞,direct cleavage,DC)、逆分裂(在 8 细胞前 2 个独立的细胞重新融合为 1 个细胞,reverse cleavage,RC)、无序分裂(第一次分裂时细胞无规则分裂为≥4 个细胞并伴随大量碎片的产生,chaotic cleavage,CC)、多核(在 2 细胞或 4 细胞阶段任何一个细胞出现多核,multinucleation,Mn)等异常分裂事件,而这些异常分裂在静态评估时是不能被发现的。有研究显示 DC 与正常分裂的胚胎相比,优质胚胎率(46.9% vs 59.4%)和囊胚形成率(11.7% vs 43.1%)显著降低,种植率(3.7% vs 18.0%)也有降低的趋势[7,21]。Liu 等[8]回顾分析 RC 对胚胎发育潜能的影响,其结果显示出现 RC 胚胎的优质胚胎率显著降低,与未出现 RC 的胚胎相比,胚胎种植率更低(0/22 vs 29/131),结果证实 RC 显著损害胚胎发育而导致种植潜能下降。与 CC 异常分裂相关的研究结果显示,与对照组(无 CC)比较,CC 的胚胎在 D3 卵裂期评估时胚胎形态评分较差,高度碎片化胚胎的比率较高和显著降低囊胚形成率(14.1% vs 42.3%, $P < 0.01$),有 CC 的胚胎具有较差的发育潜能[7]。这种异常分裂模式显著影响胚胎发育潜能,可以作为首先排除的标准。胚胎发育过程中卵裂球的多核现象比较常见,一般认为多核现象会影响胚胎的发育潜能,降低胚胎种植率和临床妊娠率。Ergin 等[22]回顾性分析 511 个卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)周期共 686 个胚胎,研究了多核胚胎的形态动力学对胚胎发育潜能和临床妊娠率的影响。结果显示,与无多核胚胎的周期相比,多核胚胎的临床妊娠率(23.4% vs 44.0%)和种植率(23.3% vs 43.6%)显著降低,通过 time-lapse 观察多核现象与较低的种植率和临床妊娠率显著相关。有研究也显示,异常分裂胚胎的优质胚胎率、囊胚形成率、优质囊胚率和可冻囊胚率均显著低于分裂正常胚胎($P < 0.05$),胚胎的种植率和临床妊娠率均显著低于正常组($P < 0.05$)[23]。胚胎动态分裂模式是预测胚胎体外发育效率和种植潜力的一个很有价值的参数,在临床应用中这些异常分裂可以在胚胎评估中作为排除指标,选择分裂正常的胚胎移植可以显著提高临床妊娠率和降低流产率。

3 time-lapse 的胚胎筛选模型的临床应用现状

自 time-lapse 技术的广泛应用以来,单一的动态时间参数或动态分裂模式评估也存在一定的局限性,对于胚胎发育潜能的预测能力还有一定局限性。胚胎筛选模型就是综合了动态时间参数、动态分裂模式和胚胎形态学三者参数,通过赋予各种参数不同权重后得出的计算方法来预测胚胎发育潜能。2011 年 Meseguer 等[18]首次将胚胎筛选模型应用到临床,以 t5、CC2、S2 和直接分裂、多核等异常分裂模式作为指标将胚胎质量分为 5 个级别,通过逻辑回归分析建立了一个回归模型,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示该模型对胚胎的发育潜能具有较高的预测价值[ROC 曲线下的面积(AUC) = 0.720]。随后他们团队在 2015 年对该模型进行了扩大样本量和对参数适当修改优化,回顾性分析了 1 664 个周期,其中 799 个周期用于建立胚胎筛选模型,865 个周期用于验证其预测能力。该研究使用 t3、CC2 和 t5 时间参数和直接分裂、不均衡卵裂、多核等异常分裂现象作为指标将胚胎级别分为 A、B、C、D、E 5 个级别,其结果显示随着胚胎级别的降低,胚胎的种植率也显著降低,逻辑回归分析结果显示该模型对胚胎的种植率具有较好的预测价值(AUC = 0.61)[24]。Liu 等[25]的研究以原核消失时间、t5、CC2、2 和直接分裂、RC 和细胞间接触点等异常分裂模式作为指标将胚胎质量分为 A +、A、B、C、D、E、F 7 个等级,ROC 曲线分析表明该模型对胚胎种植率有显著预测能力(AUC = 0.762, $P = 0.000$)。另一项大样本量的回顾性分析使用了 3 275 个胚胎建立筛选模型预测 D3 胚胎质量和 11 218 个胚胎预测囊胚形成,以原核消失、t2、t3 和 t5 等指标将胚胎质量分为

1、2、3、4、5 共 5 组,其结果显示此模型预测 D3 胚胎的种植率的 AUC 值为 0.650,预测囊胚形成率的 AUC 值为 0.745[9]。上述几项回顾性研究均显示胚胎筛选模型可以使胚胎学家更准确和客观地进行胚胎选择,也可以更好地预测胚胎的发育潜能,有利于在临床中为患者挑选发育潜能最优的胚胎进行移植,提高周期的临床妊娠率,缩短患者达到妊娠的时间。

4 time-lapse 在胚胎非整倍检测中的应用

在体外受精-胚胎移植周期中胚胎的种植率仍然较低,胚胎的倍性是影响胚胎种植失败和反复流产的重要原因之一。有研究显示在体外发育的卵裂期胚胎的非整倍体率约有 65%,而囊胚的非整倍体率也有 45% 左右[26]。目前对胚胎的非整倍体检测主要是应用胚胎植入前遗传学检测。但该检测需要技术准入、检测费用昂贵和对胚胎的有创操作等缺点限制了其广泛应用。time-lapse 可以提供胚胎发育的大量详细的动态参数,使得更多临床工作者开始研究胚胎发育动态参数与胚胎倍性的相互关系,希望可以应用相关动态参数来预测胚胎的倍性。一项研究纳入 530 个 PGT 周期 1 730 个囊胚,比较整倍体囊胚和非整倍体囊胚的胚胎动力学参数的差异,其结果显示 S2、t4、开始形成囊胚时间、扩张囊胚时间和囊胚孵出时间两组存在显著差异,这些参数可能可以预测胚胎的倍性[27]。Chawla 等[28]的研究共纳入 430 个胚胎使用 CGH 微阵列分析整倍体胚胎和非整倍体胚胎形态动力学参数之间的差异,结果显示原核消失时间(tPNf)、t2、t5、CC2、t5 - t2 的平均持续时间在整倍体和非整倍体胚胎之间有显著差异。国内也有学者研究了 550 个评分在 5BC 和 5CB 及以上的囊胚,采用单核苷多态性芯片技术检测胚胎的倍性,比较整倍体胚胎和非整倍体胚胎的胚胎形态动力学参数,其结果显示胚胎早期形态动力学参数 t4、S2 和晚期形态动力参数囊胚孵出时间可能成为预测胚胎整倍性的重要指标[29]。然而,也有学者的研究认为胚胎的形态动力参数在整倍体和非整倍体胚胎之间没有显著差异,并不能预测胚胎的倍性[30]。一项纳入 13 项研究的荟萃分析结果显示,没有单一或组合的形态动力学参数可以预测胚胎的倍性,因此,形态动力学参数还不能作为预测胚胎整倍体的替代指标[31]。总之,对于形态动力学参数预测胚胎整倍体的研究结果不一致,需要大样本的前瞻性随机对照研究证实,因此使用 time-lapse 来预测胚胎整倍体要慎重。

5 time-lapse 应用的安全性

5.1 time-lapse 培养箱的安全性 time-lapse 技术实质就是在培养箱内加装内置摄像装置,每间隔一定时间对胚胎进行自动拍照,再通过软件合成就可以看到胚胎发育的实时图像。医疗设备广泛应用的安全性值得考虑,time-lapse 培养箱是否会影响胚胎的培养效果也值得关注。胚胎很容易受外在环境影响,需要一个稳定的体外培养环境来保证胚胎的发育,而 time-lapse 的另一优势就是观察胚胎时不用像传统培养箱那样把胚胎从培养箱中取出,以保持与母体相似的环境,这样就可以大大减少开关培养箱的次数来维持胚胎处于一个恒定的培养条件,减少外界因素的影响,更有利于胚胎的生长发育。一项随机对照的临床研究纳入 59 例患者的 676 个卵母细胞随机分配到 time-lapse 培养箱和常规培养箱中进行培养,主要评估指标是受精后 D2、D3 的胚胎质量、D5 的囊胚形成率和胚胎种植率,其结果显示两组的 D2、D3 的胚胎质量、D5 的囊胚形成率和妊娠结局没有显著差异,time-lapse 培养箱可以得到和常规培养箱相似的培养结果[32]。另一项随机对照研究共纳入 386 例 ICSI 周期的患者,其中 195 例被分配到 time-lapse 组,191 例被分配到常规培养组,主要观察指标为胚胎种植率和胚胎形态分级。研究结果显示两组胚胎种植率无显著差异,但 time-lapse 组 D2 的优质胚胎的比例显著高于常规培养组(40.4% vs 35.2%)[33]。有研究结果也证实,time-lapse 培养对胚胎在体外的生长发育没有显著影响,而且可以实时监测胚胎发育的动态过程,可以为胚胎的选择提供更多信息[13]。这些研究均证实 time-lapse 培养是安全的,在临床上可以更好地用于对胚胎发育潜能的预测评估。

5.2 time-lapse 的光暴露 time-lapse 需要每间隔 5 ~ 10 min 曝光一次进行拍照,有研究显示胚胎频繁暴露在可见光下可能对其在体外发育不利,影响胚胎种植率[34]。而现在 time-lapse 每次拍照所需的曝光时间极短,全程体外培养每枚胚胎所曝光时间总和与常规观察方法暴露在光源下的时间基本相同。Nakahara 等[35]前瞻性地对比分析了常规培养箱和每间隔 15 min 拍照的 time-lapse 培养箱的光效应对胚胎发育的影响,结果显示两组在受精率和优质胚胎率方面没有显著差异,说明 time-lapse 培养箱的光效应对胚胎体外发育没有显著影响。有回顾性研究结果也显示使用每间隔 10 min 拍照频率和每小时 7 个等距的焦平面连续拍摄 6 d 并没有对体外胚胎的发育产生显著影响,说明该项技术可以安全有效地用于临床[13]。

6 time-lapse 应用的局限性

目前大部分研究都趋向 time-lapse 可通过动态参

数结合胚胎形态学建立能显著预测胚胎的发育潜能的胚胎筛选模型,在临床上可显著提高胚胎的种植率。但也有研究显示通过 time-lapse 挑选胚胎并不能提高胚胎种植率和临床妊娠率。2018 年的一项单中心、随机、开放标签、主动对照的研究纳入 600 例患者比较 time-lapse 分级分类模型的 D3 单个卵裂期胚胎移植和常规形态学选择 D5 囊胚移植的临床结局,其结果显示与采用常规形态选择的 D5 单囊胚移植相比,采用分级分类模型的 D3 单胚胎移植的临床妊娠结局明显较低[36]。对于该技术对预测胚胎发育潜能的准确性需要更多大样本的随机对照试验去证实。临床应用上 time-lapse 也有局限性:(1)建立的胚胎筛选模型受胚胎实验室的培养条件和所使用的设备品牌不同的影响,并不能在每个生殖中心通用,需要根据自己实验室的实际情况对某一模型进行修改和优化以适用于本中心[37]。(2)用于胚胎动态时间参数和动态分裂模式等参数的定义没有权威的共识定义,各个生殖中心所用的参数不尽相同,对其他研究者参考价值不大。Ciray 等[38]对 time-lapse 动态参数规范定义,仍需要不断优化和完善。(3)胚胎在体外的发育受较多的因素的影响,例如受精方式、培养液品牌、促排方案和精子质量等[39-40],在对动态参数进行权重计算时也要充分考虑上述影响因素,使动态评估方法更具有效性和实用性。

7 结语

time-lapse 已广泛应用于体外受精-胚胎移植周期中,不仅克服了静态学评估的局限,而且可以提供更多的预测胚胎发育潜能的参数,使选择移植胚胎更加客观和方便。通过该技术建立的胚胎筛选模型可以显著提高胚胎的种植率,改善临床妊娠结局。同时该技术也存在一定的局限性,在胚胎染色体整倍体预测效率及胚胎筛选模型的通用性等问题上,仍需要大样本的前瞻性随机对照研究来证实其有效性,使该技术不断优化和完善,为在体外受精-胚胎移植中的胚胎发育潜能评估提供一个全新途径。

参考文献

[1] De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring Consortium(EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology(ESHRE)[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9):1586 – 1601.

[2] Wong CC, Loewke KE, Bossert NL, et al. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage[J]. Nat Biotechnol, 2010,28(10):1115 – 1121.

[3] Nyalwidhe J, Burch T, Bocca S, et al. The search for biomarkers of human embryo developmental potential in IVF: a comprehensive proteomic approach[J]. Mol Hum Reprod, 2013,19(4):250 – 263.

[4] Kovács GL, Montskó G, Zrínyi Z, et al. Non-invasive assessment of viability in human embryos fertilized in vitro[J]. EJIFCC, 2016,27(2):112 – 121.

[5] Stigliani S, Orlando G, Massarotti C, et al. Non-invasive mitochondrial DNA quantification on day 3 predicts blastocyst development: a prospective, blinded, multi-centric study[J]. Mol Hum Reprod, 2019, 25(9):527 – 537.

[6] Lee TH, Lee MS, Liu CH, et al. The association between microenvironmental reactive oxygen species and embryo development in assisted reproduction technology cycles[J]. Reprod Sci, 2012,19(7):725 – 732.

[7] Athayde Wirka K, Chen AA, Conaghan J, et al. Atypical embryo phenotypes identified by time-lapse microscopy: high prevalence and association with embryo development[J]. Fertil Steril, 2014,101(6):1637 – 1648. e1 – e5.

[8] Liu Y, Chapple V, Roberts P, et al. Prevalence, consequence, and significance of reverse cleavage by human embryos viewed with the use of the Embryoscope time-lapse video system[J]. Fertil Steril, 2014, 102(5):1295 – 1300. e2.

[9] Petersen BM, Boel M, Montag M, et al. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on day 3[J]. Hum Reprod, 2016,31(10):2231 – 2244.

[10] Liu Y, Feenan K, Chapple V, et al. Assessing efficacy of day 3 embryo time-lapse algorithms retrospectively: impacts of dataset type and confounding factors[J]. Hum Fertil(Camb), 2019,22(3):182 – 190.

[11] ALPHA Scientists In Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting[J]. Reprod Biomed Online, 2011,22(6):632 – 646.

[12] Barrie A, Smith R, Campbell A, et al. Optimisation of the timing of fertilisation assessment for oocytes cultured in standard incubation: lessons learnt from time-lapse imaging of 78 348 embryos[J]. Hum Reprod, 2021,36(11):2840 – 2847.

[13] 王世凯,薛林涛,谭卫红,等. Time-lapse 培养与常规培养对胚胎发育影响的研究[J]. 中国临床新医学,2019,12(6):619 – 623.

[14] Scott L. Pronuclear scoring as a predictor of embryo development[J]. Reprod Biomed Online, 2003,6(2):201 – 214.

[15] Coticchio G, Mignini Renzini M, Novara PV, et al. Focused time-lapse analysis reveals novel aspects of human fertilization and suggests new parameters of embryo viability[J]. Hum Reprod, 2018,33(1):23 – 31.

[16] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. Fertil Steril, 2000,73(6):1155 – 1158.

[17] Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, et al. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group[J]. Hum Reprod, 2014,29(12): 2650 – 2660.

[18] Meseguer M, Herrero J, Tejera A, et al. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation[J]. Hum Reprod, 2011,26(10):2658 – 2671.

[19] Cruz M, Garrido N, Herrero J, et al. Timing of cell division in human cleavage-stage embryos is linked with blastocyst formation and quality[J]. Reprod Biomed Online, 2012,25(4):371 – 381.

[20] 王世凯,薛林涛,何　冰,等. 胚胎动力学参数与胚胎发育潜能关系的初步研究[J]. 中国临床新医学,2016,9(9):763 – 766.

[21] Zhan Q, Ye Z, Clarke R, et al. Direct unequal cleavages: embryo developmental competence, genetic constitution and clinical outcome[J]. PLoS One, 2016,11(12):e0166398.

[22] Ergin EG, Calişkan E, Yalçinkaya E, et al. Frequency of embryo multinucleation detected by time-lapse system and its impact on pregnancy outcome[J]. Fertil Steril, 2014,102(4):1029 – 1033. e1.

[23] 王世凯,谭卫红,毛献宝,等. 胚胎动态分裂模式:胚胎质量评估和移植胚胎选择的重要指标[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(7):883 – 887.

[24] Basile N, Vime P, Florensa M, et al. The use of morphokinetics as a predictor of implantation: a multicentric study to define and validate an algorithm for embryo selection[J]. Hum Reprod, 2015,30(2):276 – 283.

[25] Liu Y, Chapple V, Feenan K, et al. Time-lapse deselection model for human day 3 in vitro fertilization embryos: the combination of qualitative and quantitative measures of embryo growth[J]. Fertil Steril, 2016,105(3):656 – 662. e1.

[26] Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening[J]. Fertil Steril, 2016,105(5):1307 – 1313.

[27] Minasi MG, Colasante A, Riccio T, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study[J]. Hum Reprod, 2016,31(10):2245 – 2254.

[28] Chawla M, Fakih M, Shunnar A, et al. Morphokinetic analysis of cleavage stage embryos and its relationship to aneuploidy in a retrospective time-lapse imaging study[J]. J Assist Reprod Genet, 2015,32(1):69 – 75.

[29] 邹曜宇,徐　彦,谷瑞环,等. 胚胎形态动力学参数与胚胎整倍性的关系[J]. 生殖医学杂志,2020,29(10):1275 – 1279.

[30] Kramer YG, Kofinas JD, Melzer K, et al. Assessing morphokinetic parameters via time lapse microscopy(TLM) to predict euploidy: are aneuploidy risk classification models universal? [J]. J Assist Reprod Genet, 2014,31(9):1231 – 1242.

[31] Reignier A, Lammers J, Barriere P, et al. Can time-lapse parameters predict embryo ploidy? A systematic review[J]. Reprod Biomed Online, 2018,36(4):380 – 387.

[32] Kirkegaard K,Hindkjaer JJ,Grøndahl ML,et al. A randomized clinical trial comparing embryo culture in a conventional incubator with a time-lapse incubator[J]. J Assist Reprod Genet, 2012,29(6):565 – 572.

[33] Barberet J, Chammas J, Bruno C, et al. Randomized controlled trial comparing embryo culture in two incubator systems: G185 K-System versus EmbryoScope[J]. Fertil Steril, 2018,109(2):302 – 309. e1.

[34] Bódis J, Gödöny K, Várnagy Á, et al. How to reduce the potential harmful effects of light on blastocyst development during IVF[J]. Med Princ Pract, 2020,29(6):558 – 564.

[35] Nakahara T, Iwase A, Goto M, et al. Evaluation of the safety of time-lapse observations for human embryos[J]. J Assist Reprod Genet, 2010,27(2-3):93 – 96.

[36] Yang L, Cai S, Zhang S, et al. Single embryo transfer by day 3 time-lapse selection versus day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial[J]. Hum Reprod, 2018,33(5):869 – 876.

[37] Liu Y, Qi F, Matson P, et al. Between-laboratory reproducibility of time-lapse embryo selection using qualitative and quantitative parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. J Assist Reprod Genet, 2020,37(6):1295 – 1302.

[38] Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, et al. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group[J]. Hum Reprod, 2014,29(12):2650 – 2660.

[39] Aparicio-Ruiz B, Romany L, Meseguer M. Selection of preimplantation embryos using time-lapse microscopy in in vitro fertilization: state of the technology and future directions[J]. Birth Defects Res, 2018,110(8):648 – 653.

[40] Wang S, Tan W, Huang Y, et al. Sperm DNA fragmentation measured by sperm chromatin dispersion impacts morphokinetic parameters, fertilization rate and blastocyst quality in ICSI treatments[J]. Zygote, 2022,30(1):72 – 79.

[收稿日期　2021 – 11 – 11][本文编辑　韦　颖]

本文引用格式

王世凯,薛林涛. 延时成像监测技术在体外受精-胚胎移植中的应用研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):96 – 101.