DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.01.015

供精人工授精的临床应用与子代出生安全*

邱　进　综述　　陈向锋△　审校
（上海交通大学医学院附属仁济医院；上海市人类精子库；上海市辅助生殖与优生重点实验室，上海 200135）

摘　要　供精人工授精（artificial insemination by donorsperm，AID）技术已经得到广泛应用，不仅解决了部分男性患者的不育问题，更为他们的家庭和谐带来了益处。影响 AID 成功的因素主要包括女性的年龄、授精次数、促排卵方案和冷冻精子复苏前后的质量等。其中女性的年龄对 AID 治疗成功率的影响尤为重要。虽然 AID 技术对子代出生安全尚有不确定性，不过目前多数研究数据表明供精人工授精技术安全可靠。本文就该技术的临床应用和出生子代缺陷两个方面进行综述。

关键词　不育；供精人工授精；临床应用；子代出生安全
中图分类号：R321.1　　**文献标识码**：B　　**文章编号**：1000-9760(2021)02-063-04

Clinical application of artificial insemination by donor sperm and the safety of the offspring

QIU Jin, *CHEN Xiangfeng*△
(*Center for Reproductive Medicine*, *Ren Ji Hospital*, *School of Medicine*,
Shanghai Jiao Tong University, *Shanghai Human Sperm Bank*,
Shanghai Key Laboratory for Assisted Reproduction and Reproductive Genetics, *Shanghai* 200135, *China*)

Abstract: Artificial insemination by donor sperm has been widely used, which not only solves the infertility problem of some male patients, but also brings benefits to their family harmony. In this paper, the clinical application of this technique and the safety of the offspring were reviewed. There are many factors affecting the success of AID, including the age of the infertile women; the times of inseminations; ovulation induction regimens and the quality of sperm before and after thawed. The age of women are particularly important for the success of AID treatment. Although there is uncertainty about the safety of the offspring, most of the current research data show that the AID treatment is safe and reliable.

Keywords: Infertility; Artificial insemination by donor sperm; Clinical application; Birth safety of offspring

在某些地区，使用供精的生育治疗需求逐渐增加[1]。供精人工授精（artificial insemination by donorsperm，AID）是通过非性交的方法将冷冻复苏后的供精精液放入女性生殖道内，以期精子和卵母细胞结合，达到妊娠目的而采取的一种辅助生殖技术，现已广泛应用于辅助生殖[2-3]。随着 AID 技术的应用，相关的研究也越来越多[4-5]。影响 AID 成功的因素很多，另外接受 AID 治疗技术出生的子代安全问题也是关注的焦点之一。本文就有关 AID 技术临床应用与子代出生安全做一综述，并根据实际工作经验论述了相应话题，同时为今后的应用提供参考依据。

1　AID 的临床应用及影响因素

1.1　年龄

女性年龄是影响 AID 治疗成功率的重要因素之一[6]。女性生育力随着年龄增加而减小，在此过程中女性的卵巢储备下降、卵泡数量减少和卵母细胞质量下降。接受 AID 治疗女性的妊娠率与年龄呈负相关，35 岁以下女性的妊娠率较 35 岁以上

*［基金项目］上海市妇女健康服务能力建设专项规划项目（FNZX0901）；山东省生殖医学重点实验室开放课题（SDKL2017018-06）
△［通信作者］陈向锋，E-mail：allanbacon@163.com

女性的妊娠率高,40 岁以上女性的妊娠率下降更明显[7]。对于43 岁及以上的妇女不推荐使用宫内授精的治疗策略[8]。女性年龄不仅影响治疗方案的选择,比如选择促排卵治疗方案还是自然周期,还会影响活产的周期比例,该比例随年龄增加而显著下降[9]。随着年龄的增加接受 AID 治疗女性的成功率会下降,甚至下降到一个较低的水平。

1.2　授精次数

受精大多发生在排卵后 12~24h 内,在排卵前、后进行授精有利于增加卵母细胞的受精能力。授精次数也会影响 AID 的妊娠结局,有研究表明同一 AID 治疗周期首选 2 次宫颈内人工授精能提高妇女的妊娠率[7]。

1.3　流产

AID 实施后的生化妊娠与早期(自然)流产降低了临床妊娠率[10]。不过与夫精人工授精(artificial insemination by husband, AIH)相比,AID 并没有增加流产的风险[1,11]。流产的比例还与其他因素有关,该比例随着年龄的增长而增加[9-12]。

1.4　妊娠率及分娩率

在 AID 技术应用过程中,妊娠率及分娩率能较好地体现 AID 的临床应用价值。有研究表明,对于 AIH 周期,周期妊娠率(PR)和周期分娩率(DR)分别为 13.3% 和 10.5%;AID 周期,PR 和 DR 分别为 24.3% 和 21.1%。可以看出 AID 较 AIH 在 PR 与 DR 两个方面还是有优势的[13]。而且与 AIH 相比,AID 也并没有增加异位妊娠的概率[1]。影响 AID 临床妊娠率的因素还有很多,如女方年龄、雌激素水平和精子冻融后质量都会影响女性的妊娠率。近期有关精子生育的分子机制研究表明 SPANX 蛋白对于 AID 技术使用后的临床结局有一定预测价值[14]。

AID 技术的活产率 21.3%,证明了 AID 的临床应用价值[9]。影响 AID 活产率的因素有许多,比如女性年龄与 AID 活产率呈负相关[15],而与精液使用量无关[16]。

1.5　其他

AID 的临床应用还与供精精液的质量参数有关联。供精精液冷冻保存前精子的活动率、复苏后前向运动精子总数是影响妊娠的重要因素[17]。Huang 等[18]将供精分为 3 个冷冻时间组,分别为 0.5~5.0 年、6~10 年和 11~15 年组,然后对 58727 个 AID 周期统计分析发现:接受 AID 的女性临床总妊娠率为 23.07%,0.5~5.0 年、6~10 年和 11~15 年组临床妊娠率分别为 23.09%、22.36%、22.32%;总流产率为 10.06%,0.5~5.0 年、6~10 年和 11~15 年组的流产率分别为 10.06%、10.02% 和 12.00%;总活产率为 82.11%,0.5~5.0 年、6~10 年和 11~15 年组的活产率分别为 82.17%、80.21% 和 80.00%;3 组的临床妊娠率、流产率和活产率比较差异无统计学意义。这些研究表明精子冷冻时间对 AID 结局不会造成不利影响。

以上可以看出,在 AID 技术临床应用方面有很多影响因素,女性年龄是其中重要的因素。女性年龄增加对 AID 技术应用产生多方面的不利影响,包括:妊娠率、分娩率和活产率等。

2　AID 与子代出生安全

目前,得益于精子冷冻技术的发展,包括 AID 在内的辅助生殖技术应用越来越多。供精者在捐精过程中要有严格的筛查,其中包括染色体筛查,因为遗传病是复杂多变的,加之目前检测方法有局限性,所以 AID 子代出生缺陷时有发生。

随着 AID 技术的发展和广泛应用,出生子代数量也越来越多,对于 AID 技术应用后子代出生安全性问题的研究越来越多。出生缺陷是指胚胎发育异常引起的子代先天畸形、智力障碍、代谢性疾病等。出生缺陷往往引起新生儿或婴儿死亡,即使存活下来也可能严重影响自身及家庭的生活质量。所以子代出生安全是社会和家庭关注的热点问题之一。影响子代出生缺陷的因素是复杂多样的,既可能是内在的染色体或基因异常造成的,又有可能是外在的致畸、致突变因素造成的,也有可能是两种因素相互作用或其他不明原因造成的[12]。

精子容易受外界影响[19],精子冷冻技术已经广泛应用而且该技术不断提升[20],然而冷冻对精子和 DNA 是有损伤的[21-23]。精子冷冻是精子脱水结合冷冻保护剂渗入的过程,精子冷冻保存一定时间后复苏可以用于辅助生殖。精子在冻融时其结构和功能都会受到不同程度的影响,原因可能是精子冷冻过程中冰晶的形成造成精子结构和功能受损。所以精子冷冻是否造成子代出生缺陷备受关注。不过,长时间的储存并未损伤精子功能和前向运动总数[24],而且 AID 的妊娠率、流产率和子代出生缺陷率与精液冻存时间的长短无相关性[25]。

应用 AID 出生的子代同夫精出生的子代相比,在出生缺陷的种类上没有明显差异;与 AIH 相比,AID 的早产、死产或胎儿缺陷的风险也没有增加。所以与丈夫的精子相比,捐赠的冷冻精子并没有增加临床和新生儿不良结局的发生[1,11-12]。

Bai 等[13]统计分析 2016 年全国各类 ART 结局,活产儿总数为 311 309 例,出生缺陷总数为 2721 例,出生缺陷总报告率约为 87/10 000 例。AIH 和 AID 共出生婴儿数量为 21 473,其中 143 人报告有出生缺陷:AIH 有 97 人,AID 有 46 人。近期有研究发现 AID 出生缺陷发生率很低(0.3%)[9],而且使用供精并未增加产科并发症[26]。这些研究表明 AID 技术安全有效。

有报道显示与自然妊娠相比,通过 AID 技术妊娠可导致较高的多胎率和早产率,而且 AID 组的出生缺陷率明显高于对照组(1.42% 对 0.29%)[27]。由此可以看出,关于子代安全问题仍有不确定因素,所以 AID 子代出生缺陷还需要更多、更广泛的研究。不过,目前多数的研究表明了 AID 技术是安全的。

3　小结与展望

AID 技术已得到广泛使用,不仅解决了部分男性患者的不育问题,更为他们的家庭和谐带来了益处。多项研究表明使用 AID 技术进行治疗后的妊娠率和流产率与 AIH 治疗后无显著差异,而且 AID 与 AIH 技术获得子代出生缺陷发生率的差异无统计学意义。因此,在现行的严格管理和质控体系下,AID 技术安全可靠。由于 AID 技术是使用的供精,那么信息安全也是 AID 技术临床使用中需要加强管理的一方面,另外还有许多伦理问题亟待解决。

不过随着生殖男科显微取精手术的发展[28-30],AID 的应用出现了下降。显微取精手术为男性无精症患者提供了使用自己精子的选择。虽然显微取精是微创手术,对于该周期未成功受孕的夫妇来讲可能还要接受一次手术。如果将取出的精子进行冷冻保存则可以分批使用而避免二次取精手术。男性显微外科取精手术结合术后冷冻保存精子可以为无精症患者提供更多选择。

志谢:感谢李善国老师在本文撰写和发表过程中提出的宝贵意见。

参考文献:

[1] Allen CP, Marconi N, McLernon DJ, et al. Outcomes of pregnancies using donor sperm compared with those using partner sperm: systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(1): 190-211. DOI: 10.1093/humupd/dmaa030.

[2] Soares SR, Cruz M, Vergara V, et al. Donor IUI is equally effective for heterosexual couples, single women and lesbians, but autologous IUI does worse [J]. Hum Reprod, 2019, 34(11): 2184-2192. DOI: 10.1093/humrep/dez179.

[3] Fang YY, Wu QJ, Zhang TN, et al. Assessment of the development of assisted reproductive technology in Liaoning province of China, from 2012 to 2016 [J]. BMC Health Serv Res, 2018, 18(1): 873. DOI: 10.1186/s12913-018-3585-9.

[4] Calhaz-Jorge C, De Geyter CH, Kupka MS, et al. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(1): hoz044. DOI: 10.1093/hropen/hoz044.

[5] Kop PA, Mochtar MH, O'Brien PA, et al. Intrauterine insemination versus intracervical insemination in donor sperm treatment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1: CD000317. DOI: 10.1002/14651858.CD000317.pub4.

[6] Cai H, Gordts S, Sun J, et al. Reproductive outcomes with donor sperm in couples with severe male-factor infertility after intracytoplasmic sperm injection failures [J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(8): 1883-1893. DOI: 10.1007/s10815-020-01828-0.

[7] 李秀芳,范华蕊,盛燕,等. 供精人工授精成功率影响因素分析[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(03): 234-238. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2015.03.008.

[8] Ruiter-Ligeti J, Dahan MH, Steiner N, et al. Is intrauterine insemination a viable treatment option for women over 43 years old? An analysis by ovarian stimulation protocol and sperm source [J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(12): 3103-3107. DOI: 10.1007/s10815-020-01976-3.

[9] Zhang A, Ma X, Zhang L, et al. Pregnancy and offspring outcomes after artificial insemination with donor sperm: A retrospective analysis of 1805 treatment cycles performed in Northwest China [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(16): e14975. DOI: 10.1097/MD.

0000000000014975.

[10] 史雅萍,郝伟明,梁云霞,等. 供精人工授精生化妊娠与早期流产周期特点比较分析[J]. 中国药物与临床,2020, 20(21): 3548-3551. DOI: 10. 11655/zgywylc2020. 21. 003.

[11] Chen L, Zhu L, Cai C, et al. Clinical and neonatal outcomes of intrauterine insemination with frozen donor sperm[J]. Syst Biol Reprod Med, 2018, 64(4): 240-245. DOI: 10. 1080/19396368. 2018. 1453563.

[12] 王梦萍. 供精人工授精与体外受精—胚胎移植临床妊娠结局影响因素及子代出生缺陷分析[D]郑州:郑州大学,2019.

[13] Bai F, Wang DY, Fan YJ, et al. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016[J]. Hum Reprod, 2020, 35(2): 446-452. DOI: 10. 1093/humrep/dez245.

[14] Wang XM, Xiang Z, Fu Y, et al. Comparative proteomics reveal the association between SPANX proteins and clinical outcomes of artificial insemination with donor sperm [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6850. DOI: 10. 1038/s41598-018-25032-4.

[15] 倪丽莉,王菁,刁飞扬,等. 供精人工授精周期活产的影响因素分析[J]. 生殖医学杂志,2020, 29(10): 1287-1292. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3845. 2020. 10. 006.

[16] Rodriguez-Purata J, Latre L, Ballester M, et al. Clinical success of IUI cycles with donor sperm is not affected by total inseminated volume: a RCT [J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2): hoy002. DOI: 10. 1093/hropen/hoy002.

[17] 王奇玲,唐立新,江芳,等. 供精精液参数与受精妇女妊娠结局的 Logistic 回归分析[J]. 生殖与避孕, 2009, 29(10): 688-692.

[18] Huang C, Lei L, Wu HL, et al. Long-term cryostorage of semen in a human sperm bank does not affect clinical outcomes[J]. Fertil Steril, 2019, 112(4): 663-669. e1. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2019. 06. 008.

[19] 高波,赵一帆,郑春晓,等. 低温对雄性大鼠生殖功能的影响[J]. 济宁医学院学报,2020, 43(3): 157-160. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2020. 03. 002.

[20] Saadeldin IM, Khalil WA, Alharbi MG, et al. The current trends in using nanoparticles, liposomes, and exosomes for semen cryopreservation[J]. Animals (Basel), 2020, 10(12): 2281. DOI: 10. 3390/ani10122281.

[21] Zaghi B, Barda S, Kleiman SE, et al. Impact of time between repeated sperm freezing cycles on sperm quality [J]. Reprod Biol, 2020, 20(1): 75-80. DOI: 10. 1016/j. repbio. 2019. 12. 003.

[22] Tvrda E, Gosalvez J, Arroyo F, et al. Dynamic assessment of human sperm DNA damage III: the effect of sperm freezing techniques[J]. Cell Tissue Bank, 2020. DOI: 10. 1007/s10561-020-09883-8.

[23] Pariz JR, Ranea C, Monteiro RAC, et al. Melatonin and caffeine supplementation used, respectively, as protective and stimulating agents in the cryopreservation of human sperm improves survival, viability, and motility after thawing compared to traditional TEST-yolk buffer[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 6472945. DOI: 10. 1155/2019/6472945.

[24] Yogev L, Kleiman SE, Shabtai E, et al. Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration [J]. Hum Reprod, 2010, 25 (5): 1097-1103. DOI: 10. 1093/humrep/deq041.

[25] 郑炜炜,宋革,钟小英,等. 供精精液冻存时间对人工受精结局及子代出生缺陷的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2014, 22(11): 755-758. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8189. 2014. 11.

[26] Fishel Bartal M, Sibai BM, Bart Y, et al. The impact of sperm and egg donation on the risk of pregnancy complications[J]. Am J Perinatol, 2019, 36(2): 205-211. DOI: 10. 1055/s-0038-1667029.

[27] Huang D, Song S, Liao A. Short-term safety evaluation of the offspring conceived by 7272 artificial insemination cycles with donor spermatozoon[J]. Andrologia, 2016, 48(7): 817-823. DOI: 10. 1111/and. 12517.

[28] Kizilkan Y, Toksoz S, Turunc T, et al. Parameters predicting sperm retrieval rates during microscopic testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia[J]. Andrologia, 2019, 51(11): e13441. DOI: 10. 1111/and. 13441.

[29] Osaka A, Iwahata T, Kobori Y, et al. Testicular volume in non-obstructive azoospermia with a history of bilateral cryptorchidism may predict successful sperm retrieval by testicular sperm extraction[J]. Reprod Med Biol, 2020, 19(4): 372-377. DOI: 10. 1002/rmb2. 12338.

[30] Wu DJ, Badamjav O, Reddy VV, et al. A preliminary study of sperm identification in microdissection testicular sperm extraction samples with deep convolutional neural networks[J]. Asian J Androl, 2020. DOI: 10. 4103/aja. aja_66_20.

(收稿日期 2021-01-13)

(本文编辑:石俊强)