

# ICSI在解决生殖问题中的应用及存在问题

吕哲熙

成都中医药大学 成都 610000

**摘要:** 由于多种因素的影响, 男性精液质量出现下降趋势, 为了解决IVF技术也无法解决的问题如严重的少弱精子症, 卵胞浆内单精子注射技术(ICSI)诞生。本文通过回顾性分析和查找大量文献等方法, 分析了ICSI的发展进程与主要应用以及目前ICSI在临床应用中遇见的问题。通过分析发现, 使用ICSI导致子代出生缺陷率为2.33%, 明显高于我国卫生部所公布全国出生缺陷数据, 并且在临床使用该技术过程中可能会对男性身心造成一定的影响, 同时精子选择不当也会降低ICSI的成功率。因此, ICSI可以解决大部分男性因素不孕问题, 但是其导致先天畸形的风险, 精子优选问题仍需要进一步全面详细的研究。

**关键词:** IVF/ICSI; 辅助生殖技术; 男性不育; 不孕不育

## Application and existing problems of ICSI in solving reproductive problems

Zhexi Lv

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000

**Abstract:** Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was developed in order to solve problems such as severe asthenospermia that IVF could not solve due to the deterioration of semen quality due to a variety of factors. This paper analyzes the development process and main application of ICSI and the problems encountered in the clinical application of ICSI through retrospective analysis and searching many kinds of literature. Through analysis, it was found that the use of ICSI resulted in a birth defect rate of 2.33% in offspring, which was significantly higher than the national birth defect data published by the Ministry of health of our country, and the clinical use of this technology may have a certain impact on men's physical and mental health, while sperm selection improper will also reduce the success rate of ICSI. Therefore, ICSI can solve most of the male factor infertility problems, but the risk of congenital malformation and sperm selection still needs further comprehensive and detailed research.

**Keywords:** IVF/ICSI, assisted reproductive technology, male infertility, infertility

ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) 即卵胞浆内单精子显微注射技术, 也就是第二代“试管婴儿”, 该技术是借助显微操作系统将单一精子注入卵子内使其受精。是在多种显微授精技术如透明带钻孔、透明带部分切除及透明带下授精等的基础上发展起来的, 主要针对精子数量严重不足引起的不育。常规IVF和ICSI是实现受精的两种常见技术。体外受精(IVF)长期以来一直被用于治疗不孕症。虽然它在治疗女性不育症方面发挥了重要作用, 但它并不是治疗严重男性不育症的有效方法。卵胞浆内单精子注射(ICSI)是1992年推出的一种辅助受精方法。

### 1 世界范围内ICSI使用率的变化趋势

#### 1.1 ICSI使用呈显著增长的趋势

国际辅助生殖技术监管委员会报道了全世界范围内的ICSI使用情况, 来自56个国家的2352个生殖中心1050300个周期的结果显示<sup>[1]</sup>: ICSI周期的比率由2002年的57.6%增加到2006年的66.9%; 各个地区ICSI的使用率也不尽相同, 其中中东达到96%、拉丁美洲81%、北美洲70%、澳大利亚和新西兰56%。中国ICSI指征控制相对严格<sup>[2]</sup>, 增长不如西方国家明显, 但是学术界对ICSI指征是否应该扩展到低获卵数、受精不良史以及不明原因不孕等已经讨论多年, 仍存在很大争议。

## 1.2 ICSI使用的适用对象在不断扩大

目前, 不仅男性因素不育患者使用ICSI的范围在扩大, 适用对象更是延伸至非男性因素不孕患者。譬如受精障碍、植入前遗传学检测、多次ART助孕没有活产、获卵数较少、高龄、原因不明性不育、不成熟卵的体外培养后、冻融后的卵或毫无指征的患者。美国NASS报道称<sup>[5]</sup>1996 ~ 2012年间的1395634个新鲜周期中, 908767个周期(65.1%)使用了ICSI辅助生殖, 其中非男性因素使用ICSI助孕的有896499个周期, 占总ICSI周期的64.2%。在研究期间, 男性因素不育ICSI使用率从76.3%(10876/14259)增长到93.3%(32191/34506); 非男性因素不育ICSI的使用率从15.4%(4197/27191)增长到66.9%(42321/63250), 二者之间有显著性差异。

## 2 ICSI的临床应用

### 2.1 精子质量严重异常

严重少精、弱精和畸形精症往往有精子功能的缺陷, 这种精子不能与透明带结合或结合后不能穿过, 或精子顶体酶有缺陷等抑制了受精过程。ICSI则有效地克服这些受精障碍, 起到了治疗作用。Calderon等<sup>[3]</sup>对因为精子浓度低、活动度异常或形态畸形而受精率低下不孕夫妇同时进行ICSI和常规IVF对照研究, 结果ICSI组平均受精率为49.5%, 明显高于常规IVF组的19.5%。Barros<sup>[4]</sup>报道用一位精液中精子全部不动但示有正常存活精子的患者的精子行ICSI使其成功妊娠, 说明只要精子存活, 即使不活动也有受精能力。

### 2.2 梗阻性和非梗阻性无精症

调查发现在男性不育中约10%的患者为无精症无精子症分为输精管阻塞性和非输精管阻塞性。对于输精管阻塞者可经手术采集睾丸或附睾精子。Meniru<sup>[5]</sup>用附睾和附睾精子对1456个卵行ICSI受精率5%, 临床妊娠率35%(按胚胎移植计算), 胚胎植入率18%, 说明用附睾或睾丸的精子与射出的精子妊娠率相近。李满等<sup>[6]</sup>用射出精子、附睾精子、睾丸精子分三组行ICSI结果三组的受精率、卵裂率及妊娠率无显著差异。表明附睾、特别是睾丸精子虽然成熟度低而ICSI是有效的。非梗阻性无精症是因生殖细胞发育停滞而致无精, 因而人们尝试将精子细胞甚至更原始的生殖细胞直接行ICSI。

### 2.3 常规IVF失败患者

常规IVF未受精率约为10—25%, 大部分为不明原因不育。文献报道非男性因素不育患者常IVF失败的主要原因有: ①取卵日大部分卵母细胞不成熟, 随着体外培养时间的延长卵膜和透明带变韧, 导致受精失败。②

精卵结合障碍。精子与透明带结合后不能发生顶体反应; 也有人认为是体外培养环境使透明带结构发生变化, 影响了精子与它的结合。③卵母细胞与精子发育不同步。李蓉<sup>[7]</sup>用常规IVF失败后的130个卵母细胞进行ICSI再授精10个卵母细胞正常受精, 受精率为76.9%。高士友对14个周期中共127个体外受精失败的MII期卵采用ICSI再授精补救, 其再授精后的受精率为55.9。为了避免体外受精的彻底失败, 他们建议在首次IVF时, 将获得的卵分组后分别行体外受精和ICSI。

## 3 ICSI存在的问题

### 3.1 ICSI的机械损伤带来问题

ICSI技术(ICSI卵胞浆内单精子注射技术)现代科技的发展为不育症的治疗带来广阔的前景, ICSI技术是最明显的例子。ICSI技术是对一些先前认为不可动摇的生物学教条的挑战。研究显示<sup>[8]</sup>, 现在人们不仅可以排出体外的精子应用于辅助生殖技术, 而且可以将睾丸、附睾中抽吸到的精子应用于辅助生殖技术, 而且研究表明3种来源不同的精子应用于辅助生殖技术其受精率和怀孕率无显著差异。对于无精子症患者如何预测睾丸中存在精子, 如何避免盲目穿刺带来的疼痛和睾丸损伤, 以及可能出现的睾丸局部血供障碍和睾丸内压力升高导致睾丸的萎缩, 使这种操作对于将来再次获得精子不构成影响, 这也是我们男科工作者要思考的问题。

### 3.2 ICSI可能造成缺陷

ART与子代出生缺陷的研究证据提示<sup>[9]</sup>: ART子代相比自然妊娠(naturally conceive, NC)子代出生缺陷的发病风险呈增加趋势, ART与心脏室间隔缺损、唇腭裂、食管闭锁以及肛门直肠闭锁的发生相关。国内学者<sup>[10]</sup>在220例ART子代出生缺陷调查研究中发现, IVF/ICSI及鲜胚移植(embryo transfer, ET)/冻融胚胎移植(frozen-thaw edembryo transfer, FET)的子代出生缺陷率分别为2.33%12.20%和2.19%/2.70%, 均明显高于我国卫生部当年所公布全国出生缺陷数据。国外研究显示<sup>[11]</sup>, ART助孕组的子代出生缺陷率高于NC组, 进一步对不同ART方法比较发现, ICSI组出生缺陷率高于IVF-ET组, ET组出生缺陷率高于FET组。

### 3.3 ICSI存在放大不孕趋势效应

ICSI需借助显微操作系统将单一精子注射入卵子内使其受精, 因其具有提高重度少弱畸形精子症不育男性精子的受精率, 改变年龄、疾病等因素造成的女性卵母细胞IVF受精困难、多精子受精等优势, 在临床上迅速推广应用。但ICSI毕竟是一种有创性操作, 可能会损伤

卵子的超微结构。同时, ICSI操作使“投胎成功”的精子避开了自然受精过程中的优胜劣汰, 使异常精子可能携带有遗传风险的缺陷基因进入胚胎, 引起胚胎遗传学异常。该项操作后妊娠期母胎风险如胚胎停止发育、自然流产、早产、胎儿发育迟缓和畸形及新生儿出生体质量低、Apgar评分低、先心病和尿道下裂等出生缺陷的相关性研究备受关注。研究表明<sup>[12]</sup>ICSI组子代发生Y染色体微缺失的概率明显较NC组高。也为我们从事男性不育症研究的人带来新的思路, 但我们必须认识到ICSI技术对不育症人群的放大效应, 如何避免这种放大效应值得探讨, 充分应用基因芯片技术筛选排除已知的不育症遗传因素, 发现一些未知因素是我们男性科学工作者今后要面对的问题。

#### 4 总结

自ICSI技术诞生之日起, 关于此技术安全性的争议就从未停止。尽管试管婴儿技术发展至今, 已有超过百万的健康婴儿通过ICSI技术出生, 但其远期安全性仍然有待评估。因为ICSI技术和自然妊娠相比较减少了自然选择的筛选, 引入了不可预测的因素, 可能会增加后代异常的发生率。为了患者的整体利益, 国内的规范生殖中心对于ICSI的指征把握都非常严格, 必须在上述指征明确, 或者确认IVF受精障碍的情况下, 才会优先选择ICSI。在评估ICSI技术的安全性时, 应综合考虑患者本身的缺陷和非技术性的影响因素, 给予ICSI技术一个公正的认识。对于ICSI可能的副作用, 不论是置之不理, 或是过分担忧都是不恰当的, 在选择合适的对象和采取严格的操作规程的前提下, 其结果应该是安全可靠的。

#### 参考文献:

[1] Devroey P et al. et al. A review of ten years experience of ICSI[J]. Hum Reprod Update, 2004, 10: 19—28.

[2] 李静越, 等. 中国大陆IVF/ICSI子代出生情况研究现状. 吉林医学, 2013, 34(34): 7240—7242.

[3] Calderon G, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilization: first results. Hum Reprod, 1995;10(11): 2835—2839

[4] Barros A, et al. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection with totally immotile sperm recovered from the ejaculate. Fertil Steril, 1997;67(6): 1091—1094

[5] Meniru, et al. Studies of percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod update, 1998; 4(1): 57—71

[6] 李满, 等. 用射出精子、附睾精子、睾丸精子显微授精治疗男性不育. 中华外科杂志, 2000; 38(4): 280—281

[7] Rybouchkin AV, et al. Fertilization and pregnancy after assisted oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection in a case of round-headed sperm associated with deficient oocyte activation capacity. Fertil Steril, 1997; 68(6): 1144—1147

[8] 桂文武. 单精子胞浆内显微注射的现状及其问题. 西藏医药杂志, 2002, (04): 7—10.

[9] Reefhuis J, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States [J]. Hum Reprod, 2009, 24(2): 360—366.

[10] 成洁, 等. 辅助生殖技术子代出生缺陷的分析报告[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(9): 872—874.

[11] Ooki S. Birth defects after assisted reproductive technology according to the method of treatment in Japan: nationwide data between 2004 and 2012 [J]. Environ Health Prev Med, 2015, 20(6): 460—465.

[12] 连方, 等. 辅助生殖技术治疗不孕症中的问题与中医药干预策略[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(07): 677—681.