

变时,AMH 就已降低,在评估生殖衰老进展中,它是较抑制素 B 出现更早的标志物;此外 AMH 还可用作预测距离绝经的时间和绝经年龄的标志物。

2 窦卵泡数的变化

尚未见报道有普遍应用的检查始基卵泡质量的方法。因此,在现阶段,谈到真实的卵巢储备仍只考虑始基卵泡的数量。Hansen 等^[10]研究表明,年龄和超声下窦卵泡数(antral follicle count,AFC)解释卵巢始基卵泡数变化的程度达 74%。因此,AFC(直径 > 1 mm)可以反映真实的卵巢储备。

3 月经周期长度可变性增强反映生殖衰老加速

女性一生中月经周期长度的变化有规律可循。Treloar 等^[11]研究发现,月经初潮后 5 年内和绝经前 7 年内,人群中月经周期长度的变异大,与这 2 个阶段内 HPO 轴周期性功能的不稳定改变一致;35 岁以后月经周期长度的缩短加快,此后增大,这与 35 岁以后与生殖衰老有关的神经内分泌的改变趋于明显,及之后卵泡数减少速度加快相一致。只有月经频率(实际反映的是月经周期的长度)的改变才与生殖衰老的阶段有关,可以用于估测生殖衰老的过程;停经 3~11 个月将在 4 年内进入绝经后(无生殖能力期)。月经期长度、经量及其变化的总体平均趋势与生殖衰老的阶段无明确关联^[12]。

总之,生育力高峰出现在 20~30 岁的中、晚阶段,此后生育力逐渐降低直到绝经。生育力下降发生在 FSH 水平上升,抑制素 B 下降和月经周期长度改变之前,AMH 是较抑制素 B 出现更早的标志物。然而,个体相对生育力定量评估目前尚无可能,并且与男性生育力有关。内分泌激素水平的变化总体趋势可以反映生殖衰老进程^[13],但在个体间和个体的不同时间可变性大,数值重叠明显。生殖衰老过程是在人群存在一个普遍适用的规律;但就个体而言,发生的时间可早或晚,进程也可快或慢。每个个体的衰老进程是其所受多种复杂因素相互作用的结果。

参考文献

- [1] 林守清译.生殖内分泌学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2006:421,627,642.
- [2] Faddy MJ.Follicle dynamics during ovarian aging[J].Mol Cell Endocrinol,2000,163:43-48.

- [3] Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, et al.A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause[J].Hum Reprod,2008,23(3):699-708.
- [4] Ottinger MA.Mechanisms of reproductive aging: conserved mechanisms and environmental factors[J].Annals New York Academy Sci,2010,1204:73-81.
- [5] Schuh-Huerta SM, Johnson NA, Rosen MP, et al.Genetic markers of ovarian follicle number and menopause in women of multiple ethnicities[J].Hum Genet,2012,131(11):1709-1724.
- [6] Hale GE, Hughes CL, Burger HG, et al.Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition[J].Menopause,2009,16(1):50-59.
- [7] Shaw CM, Stanczyk FZ, Egleston BL, et al.Serum antimullerian hormone in healthy premenopausal women [J].Fertil Steril,2011,95(8):2718-2721.
- [8] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al.Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women[J].J Clin Endocrinol Metab,2012,97(5):1673-1680.
- [9] Ding T, Luo A, Jiang J, et al.Changes of endocrine and ultrasound markers as ovarian aging in modifying the stages of reproductive aging workshop (STRAW) staging system with subclassification of mid reproductive age stage [J].Gynecol Endocrinol,2013,29(1):6-9.
- [10] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al.Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number[J].Fertil Steril,2011,95(1):170-175.
- [11] Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, et al.Variation of the human menstrual cycle through reproductive life [J].Int J Fertil,1967,12(1 Pt 2):77-126.
- [12] Taylor SM, Kinney AM, Kline JK.Menopausal transition: predicting time to menopause for women 44 years or older from simple questions on menstrual variability [J].Menopause,2004,11(1):40-48.
- [13] Devoto L, Palomino A, Céspedes P, et al.Neuroendocrinology and ovarian aging[J].Gynecol Endocrinol,2012,28(S1):14-17.

(2016-11-20 收稿)

DOI: 10.19538/j.fk2017010117

高龄的配子

李刚,孙莹璞

摘要:无论是自然妊娠还是接受辅助生殖技术,年龄依然是生殖潜能的最重要的指标。在我国

作者单位:郑州大学第一附属医院生殖医学中心,河南 郑州 450052

通讯作者:孙莹璞,电子信箱: syp2008@vip.sina.com

“二胎”政策出台后,高龄夫妇生育要求明显升高,在生殖中心就诊的高龄夫妇明显增多。高龄夫妇的生育会带来方方面面的问题,如高龄女性身体条件是否可以妊娠、妊娠期母胎并发症、子代遗传缺陷增加等。面对越来越多的高龄夫妇的生育需求,很有必要提前告知其临床治疗预后、母胎高风险等。高龄夫妇生育高风险的原因很多,但高龄导致的配子质量的下降是关键因素。文章就高龄对女性卵子及男性精子的影响做一阐述。

关键词: 高龄;配子;辅助生殖技术

中图分类号: R321-33 **文献标志码:** C

Gametes of advanced age couple. LI Gang, SUN Ying-pu. Reproductive Medical Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: SUN Ying-pu, E-mail: syp2008@vip.sina.com

Abstract: Age is an important index of human fertility potential, whether in spontaneous conception or in assisted reproductive technology. Along with the carrying out of the Two-child Policy, an increasing number of advanced age couples consult reproductive medicine doctors so as to conceive a baby. To conceive and deliver a baby at an advanced age is challenging, so many aspects need to be taken into consideration; for example, whether their physical fitness enables them to be pregnant, maternal and infant complications during pregnancy, congenital genetic defects and so on. It's essential to inform patients that advanced age may relate to unsuccessful trial of assisted reproductive technology and the increased risk of obstetric and neonatal complications. Age-related decrease of gamete quality is the key factor, which may lead to the high risk of fertility of advanced age couples. This article comments on the problems of advanced age-related gametes.

Keywords: advanced age; gametes; assisted reproductive technology

随着国家“二胎”政策的放开,有生育需求的高龄夫妇进一步增多。但随着年龄增长,夫妇的生育力会逐渐下降,尤其女性。女性每周期的妊娠可能性随着年龄的增长呈下降趋势:25岁为25%,到35岁下降至12%,到42岁下降至6%^[1-2]。关于高龄孕产妇,目前尚无确切的定义,一般认为

女性超过35周岁即属于高龄孕产妇。而对男性,一般认为其生殖能力也受年龄影响,超过40岁也是生育的危险因素,并随年龄增长,后代的健康风险相应增加。虽然目前辅助生殖技术的快速发展为高龄夫妇提供了有效的助孕方法,但其治疗的临床结局仍然不容乐观。女性在35岁以下的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的临床妊娠率可达60%~70%,但是40岁以上的临床妊娠率只有8%~10%甚至更低。目前,引起生育能力下降的原因很多,但高龄导致的配子质量的下降是其中关键因素。本文对高龄夫妇的配子相关问题做一阐述。

1 高龄对女性卵子的影响

1.1 高龄女性卵子的受精率及优质胚胎率下降

在很多物种中,包括人类,卵子受精率随着年龄的增长呈下降趋势。在IVF-ET中表现为随着年龄的增长,其获卵率、优质胚胎率、胚胎质量等明显下降。动物实验已经证实卵子老化后存在皮质颗粒胞吐异常及透明带变硬,引起精子的顶体反应异常和精子无法穿透,进而导致受精率下降。老化卵子的脂质过氧化增加导致卵质膜的流动性降低,影响精子-卵质膜融合,受精失败。另外,老化卵子的三磷酸肌醇(IP₃)受体减少,导致内质网Ca²⁺-ATP酶活性降低,引起钙震荡异常,导致受精失败及胚胎发育异常^[3]。

由于卵胞浆内单精子显微注射(ICSI)技术绕过了正常受精的生理机制,高龄女性卵子通过ICSI也可以正常受精,但是受精后的胚胎发育异常,优质胚胎率下降。其主要的临床表现是高龄女性的胚胎种植率及种植后健康婴儿的活产率明显下降。高龄女性的胚胎质量下降的原因很多,主要有卵母细胞的胞浆老化,导致胞浆蛋白及mRNA改变,影响受精后胚胎的继续发育。另外,高龄女性卵母细胞纺锤体异常增加,导致在减数分裂中形成染色体异常概率增加,从而导致胚胎种植率降低,增加了种植后流产风险。

1.2 高龄女性卵子的染色体非整倍体比例增加

除卵巢储备外,卵子的质量也随着年龄的增长而逐渐下降,其中最重要的表现是卵子的染色体非整倍体率随着年龄的增长而增加。研究显示,年龄40岁以上的女性卵母细胞大部分染色体异常,最常见的染色体异常是三体。高龄女性卵母细胞非整倍体形成的重要原因是减数分裂中染色

体不分离。Battaglia等^[4]研究显示,在40~45岁女性中,79%的卵母细胞存在减数分裂纺锤体异常,而20~25岁女性只有17%。在小鼠模型中已经证实了高龄卵母细胞在第1次减数分裂中染色体交叉互换及姐妹染色单体分离减少,导致子代细胞非整倍体发生^[5]。

卵子非整倍体增加可能原因为卵子内氧自由基等过氧化物的积聚,对线粒体DNA、蛋白质和脂类的破坏,降低了细胞内ATP含量和GSH/GSSH比例,并使细胞内钙离子浓度升高。这些改变都可影响微管和微丝的动力平衡,使球形肌动蛋白减少和纤维状肌动蛋白增多,破坏了卵母细胞的减数分裂,引起卵母细胞染色体非整倍体增加。

1.3 高龄女性卵子的线粒体变化及凋亡 线粒体是细胞的“能量工厂”,产生的ATP是细胞生命活动主要的能量来源,为卵母细胞的成熟、受精及胚胎发育提供能量。线粒体结构由内、外两层彼此平行和高度特化的单位膜包围而成,内膜向内皱折形成嵴。线粒体DNA(mtDNA)为环装DNA,不含组蛋白及内含子,没有DNA修复酶,因此易发生突变。线粒体DNA包含编码13个呼吸链蛋白的37个基因,22个tRNA基因及2个rRNA基因^[6]。线粒体为严格的母系遗传,父源性线粒体受精后被卵子溶酶体降解^[7]。

线粒体功能之一是线粒体复制。原始卵泡中卵子的线粒体数量约6000个,成熟的MⅡ卵子300 000~400 000个^[8],这为受精后的胚胎发育提供能量做好了准备。从受精后到囊胚期,线粒体不再复制增加^[9],只是在细胞间重新分布^[10]。研究已经显示,线粒体的功能与卵子质量密切相关。形态学评估优质卵子的ATP水平高,受精后发育到囊胚的可能性大^[11]。而原核期线粒体异常的卵子常常发育阻滞和死亡^[12]。已经有证据表明高龄女性卵子的线粒体功能减退,ATP减少,影响胚胎的正常发育^[13]。至少实验室和动物实验研究显示线粒体移植能增加受精率^[14-15]。同时随着女性年龄的增长,卵子中的线粒体功能逐渐下降,同时卵子中的线粒体数量与受精率及胚胎发育关系紧密^[16]。此外,IVF反复失败的女性中常常伴有卵子的线粒体功能异常。

2 高龄男性精子的变化

2.1 高龄男性精液参数的变化 精液分析是评估

不育男性最重要的实验方法,包括射出的精液量、精子浓度、活力及形态等。大量研究表明,随着男性年龄的增长,精子浓度、活力及正常形态比例呈下降趋势^[17]。Hossain等^[18]研究表明,随着男性年龄的增长,精液量、精子总数呈下降趋势。Mukhopadhyay等^[19]纳入3729名男性进行了前瞻性研究,提示随着男性年龄的增长,精液量及精子活力都呈下降趋势。Stone等^[20]分析了年龄16~72岁男性共5081名的精液参数,结果显示在排除女性因素后,年龄35岁以上男性的性交后女方妊娠率低于年龄小于34岁组。另外,Molina等^[21]研究显示了随着年龄的增加,男性死精子的比例也增加。因此,男性年龄是影响精子参数的重要因素之一。

年龄影响男性精液参数的原因主要与精囊腺、前列腺功能减低及年龄相关的高危因素有关^[22]。一是年龄增长导致男性睾丸、输精管、前列腺和精囊腺等功能改变,例如附睾等激素敏感器官随着年龄增长对激素敏感度下降,会影响整个生精过程和精液质量;二是年龄大的男性暴露环境危险因素(如吸烟、饮酒、职业暴露等)和患影响生殖功能疾病(如精索静脉曲张、糖尿病、高血压等)的可能性增加,直接表现为年龄增长导致精液质量下降。

2.2 高龄男性对精子非整倍体及DNA突变的影响 非整倍体是指细胞中的染色体数目的异常。精子染色体非整倍体一般是由于减数分裂中染色体不分离导致。大多数非整倍体胚胎无法种植或者种植后自然流产。但约有1%的非整倍体胚胎妊娠可以存活^[23],但会导致先天出生缺陷或智力发育迟缓等^[24]。正常男性中约10%的精子为非整倍体精子,主要为21及22号染色体非整倍体^[25],但已经有研究显示,随着年龄的增加,非整倍体精子比例增加^[26]。与年轻人相比,年龄>50岁老年人精子的性染色体异常比例增加。

不同于卵母细胞生成,精子生成过程是贯穿整个生殖周期的不间断发生的过程,因此精子生成会累积更多的细胞分裂次数,容易受到睾丸生精环境等的影响导致精子DNA新发突变。Crow^[27]研究显示,在高龄男性中精子发生更容易受到活性氧的影响而导致精子DNA突变的发生。同时在高龄男性中精子DNA突变后的修复能力减低从而导致新的突变发生^[28]。另外一方面,男性20岁时精子经过了150次染色体复制,而在50岁则发生

了 840 次染色体复制,因此随着年龄的增加,精子 DNA 复制错误大大增加,也会导致突变率的增加。Kong 等^[29]研究显示,精子的新发突变与男性年龄呈正相关。年龄平均每增加 1 岁会增加 2 个碱基对的新发突变率。这也增加了高龄男性生育遗传学异常患儿的概率。Jones 等^[30]早在 1975 年就认为软骨发育不全(achondroplasia, ACH)、Apert 综合征、骨化性肌炎及 Marfan 综合征与其父亲的年龄有关,与其母亲的年龄及胎次无关。其主要是与纤维母细胞生长因子受体(FGFR)基因突变相关,如 FGFR2 基因突变导致 Apert 综合征、FGFR3 基因突变导致 ACH、Crouzon 及 Pfeiffer 综合征等。FGFR2 及 FGFR3 基因突变与男性高龄有显著的相关性。

2.3 高龄男性精子 DNA 完整性改变 精子 DNA 的完整性是正常受精及胚胎发育的重要因素之一。精子 DNA 的损伤包括 DNA 碎片、组蛋白/鱼精蛋白比例失调等都对自然受孕及辅助生殖技术的治疗结局有负面影响。氧化应激导致活性氧的增加或者抗氧化作用受损等都导致了精子 DNA 碎片的产生(约占 80%)。Moskovtsev 等^[31]研究显示不育男性中精子参数异常增加,同时精子 DNA 损伤程度相应也增加。很多研究显示了男性年龄与精子损伤呈正相关^[32]。在男性年龄 36~37 岁 DNA 损伤精子比例高于 20~35 岁者,同时精子 DNA 碎片指数(DFI)和男性年龄呈正相关。在正常精子参数组,年龄 ≥ 40 岁组精子 DFI 较 < 40 岁组增加了 5%;在少弱畸精子症中,年龄 ≥ 40 岁组精子 DFI 较 ≤ 40 岁组则增加了 8%。年龄相关的精子 DNA 碎片增加可能与精子染色体缺陷有关^[33]。最近的 1 篇 Meta 分析,纳入了 26 个研究共 10 220 个样本,结果仍然显示男性年龄与精子碎片率呈显著的正相关性^[34]。

在辅助生殖技术中,精子 DNA 完整性也是影响 IVF 成功率及胚胎发育的重要因素。多个研究已经证实了精子 DNA 完整性对胚胎发育的影响。Simon 等^[35]对 215 对不孕夫妇进行研究显示,精子 DNA 损伤增加和胚胎正常发育呈负相关,并显著降低胚胎的着床率。同时 Frattarelli 等^[36]研究显示,年龄 > 50 岁男性形成正常胚胎后其囊胚形成率也明显下降。也有研究显示,在宫腔内人工授精(IUI)助孕中,高龄男性助孕妊娠后胚胎停止发育、妊娠丢失的风险增加,这可能也与男性年龄影

响基因组完整性、继而影响胚胎发育有关^[37]。

3 结语

无论是自然妊娠还是接受辅助生殖技术,年龄依然是生殖潜能的最重要的指标。高龄夫妇的生育会带来方方面面的问题,如高龄女性身体条件是否可以妊娠、妊娠期母胎并发症、子代遗传缺陷增加等。在国家“二胎”政策出台后,高龄夫妇生育要求明显升高,在生殖中心就诊的高龄夫妇明显增多。面对越来越多的高龄夫妇的生育需求,应该事先告知其临床预后及妊娠的高风险,根据患者的自身条件及卵巢功能、男方自身情况等选择适合的辅助生殖方式,必要时放弃助孕等。

参考文献

- [1] Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS* [J]. *N Engl J Med*, 1982, 306(7): 404-406.
- [2] van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy [J]. *BMJ*, 1991, 302(6789): 1361-1365.
- [3] Takahashi T, Igarashi H, Amita M, et al. Molecular mechanism of poor embryo development in postovulatory aged oocytes: mini review [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(10): 1431-1439.
- [4] Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women [J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(10): 2217-2222.
- [5] Henderson SA, Edwards RG. Chiasma frequency and maternal age in mammals [J]. *Nature*, 1968, 218(5136): 22-28.
- [6] von Heijne G. Why mitochondria need a genome [J]. *FEBS Lett*, 1986, 198(1): 1-4.
- [7] Sato M, Sato K. Maternal inheritance of mitochondrial DNA: degradation of paternal mitochondria by allogeneic organelle autophagy, autophagy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(3): 424-425.
- [8] Jansen RP, de Boer K. The bottleneck: mitochondrial imperatives in oogenesis and ovarian follicular fate [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1998, 145(1-2): 81-88.
- [9] Larsson NG, Wang J, Wilhelmsson H, et al. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice [J]. *Nat Genet*, 1998, 18(3): 231-236.
- [10] Wai T, Ao A, Zhang X, et al. The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility [J]. *Biol Reprod*, 2010, 83(1): 52-62.
- [11] Bentov Y, Yavorska T, Esfandiari N, et al. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(9): 773-783.
- [12] van Blerkom J, Davis P, Alexander S. Differential mitochondri-

- al distribution in human pronuclear embryos leads to disproportionate inheritance between blastomeres: relationship to microtubular organization, ATP content and competence [J]. Hum Reprod, 2000, 15(12): 2621-2633.
- [13] Santos TA, El Shourbagy S, St John JC. Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome [J]. Fertil Steril, 2006, 85(3): 584-591.
- [14] Yi YC, Chen MJ, Ho JY, et al. Mitochondria transfer can enhance the murine embryo development [J]. J Assist Reprod Genet, 2007, 24(10): 445-449.
- [15] El Shourbagy SH, Spikings EC, Freitas M, et al. Mitochondria directly influence fertilisation outcome in the pig [J]. Reproduction, 2006, 131(2): 233-245.
- [16] May-Panloup P, Chretien MF, Jacques C, et al. Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency [J]. Hum Reprod, 2005, 20(3): 593-597.
- [17] Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, et al. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population [J]. J Assist Reprod Genet, 2011, 28(5): 425-432.
- [18] Hossain MM, Fatima P, Rahman D, et al. Semen parameters at different age groups of male partners of infertile couples [J]. Mymensingh Med J, 2012, 21(2): 306-315.
- [19] Mukhopadhyay D, Varghese AC, Pal M, et al. Semen quality and age-specific changes: a study between two decades on 3, 729 male partners of couples with normal sperm count and attending an andrology laboratory for infertility-related problems in an Indian city [J]. Fertil Steril, 2010, 93(7): 2247-2254.
- [20] Stone BA, Alex A, Werlin LB, et al. Age thresholds for changes in semen parameters in men [J]. Fertil Steril, 2013, 100(4): 952-958.
- [21] Molina RI, Martini AC, Tissera A, et al. Semen quality and aging: analysis of 9,168 samples in Cordoba [J]. Argentina Arch Esp Urol, 2010, 63(3): 214-222.
- [22] Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature [J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 237-248.
- [23] Templado C, Donate A, Giraldo J, et al. Advanced age increases chromosome structural abnormalities in human spermatozoa [J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(2): 145-151.
- [24] Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy [J]. Nat Rev Genet, 2001, 2(4): 280-291.
- [25] Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage [J]. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000, 14(5): 839-854.
- [26] Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, et al. Sex ratio in normal and disomic sperm: evidence that the extra chromosome 21 preferentially segregates with the Y chromosome [J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(5): 1108-1113.
- [27] Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation [J]. Nat Rev Genet, 2000, 1(1): 40-47.
- [28] Grégoire MC, Massonneau J, Simard O, et al. Male-driven de novo mutations in haploid germ cells [J]. Mol Hum Reprod, 2013, 19(8): 495-499.
- [29] Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk [J]. Nature, 2012, 488(7412): 471-475.
- [30] Jones KL, Smith DW, Harvey MA, et al. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders [J]. J Pediatr, 1975, 86(1): 84-88.
- [31] Moskovtsev SI, Willis J, White J, et al. Sperm DNA damage: correlation to severity of semen abnormalities [J]. Urology, 2009, 74(4): 789-793.
- [32] Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm [J]. Fertil Steril, 2003, 80(6): 1420-1430.
- [33] Barroso G, Morshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa [J]. Hum Reprod, 2000, 15(6): 1338-1344.
- [34] Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, et al. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2015, 19: 22-33.
- [35] Simon L, Murphy K, Shamsi MB, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development [J]. Hum Reprod, 2014, 29(11): 2402-2412.
- [36] Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, et al. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles [J]. Fertil Steril, 2008, 90(1): 97-103.
- [37] Bellver J, Garrido N, Remohí J, et al. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome [J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(5): 595-604.

(2016-11-02收稿)

DOI: 10.19538/j.fk2017010118

高龄女性自然妊娠及辅助生殖技术子代的安全性

魏鏡讚, 王秀霞

摘要:近年来,随着生育年龄的推迟,高龄妊娠不断增多,辅助生殖技术的需求不断增大,其子代安全性问题也越来越受到关注,相关研究亦逐渐增多。对于高龄妇女,如何降低子代出生缺陷、规避风险以达到优生目的的前提是了解高龄自

作者单位: 中国医科大学附属盛京医院妇产科, 辽宁 沈阳 110004

通讯作者: 王秀霞, 电子信箱: wangxx@sj-hospital.org