

辅助生殖技术对胎儿发育的影响



刘雨露^{1#}, 王子晴^{1#}, 隋雪松¹, 高 路^{1, 2, 3}

1. 海军军医大学基础医学院 (上海 200433)
2. 上海市辅助生殖和生殖遗传重点实验室 (上海 200001)
3. 上海市胚胎源性疾病重点实验室 (上海 200030)

【摘要】 辅助生殖技术 (ART) 为不孕不育患者及携带家族遗传病的夫妇提供了实现正常受孕并产下健康胎儿的可能。然而, ART 也伴随着一定的并发症风险。本文主要阐述 ART 可能引起的表观遗传学改变, 尤其是 DNA 甲基化异常的潜在影响因素及其作用机制, 并探讨了不同部位 DNA 甲基化异常对胎儿发育的不良影响, 包括胎盘异常发生率升高、子痫前期风险增加以及围产期不良结局的发生率上升等。此外, 本文还提出了若干改进措施, 如补充中等剂量叶酸和实施单胚胎植入等, 以期降低 ART 相关表观遗传异常及其导致的不良妊娠结局风险。

【关键词】 辅助生殖技术; 不孕不育; DNA 甲基化; 妊娠结局

【中图分类号】 R 715 **【文献标识码】** A

Impact of assisted reproductive technology on fetal development

LIU Yulu^{1#}, WANG Ziqing^{1#}, SUI Xuesong¹, GAO Lu^{1,2,3}

1. School of Basic Medicine Sciences, Naval Medical University, Shanghai 200433, China
 2. Shanghai Key Laboratory of Assisted Reproduction and Reproductive Genetics, Shanghai 200001, China
 3. Shanghai Key Laboratory of Diseases of Embryo Original Disease, Shanghai 200030, China
- [#]Co-first authors: LIU Yulu and WANG Ziqing
Corresponding author: GAO Lu, Email: roadgao@163.com

【Abstract】 Assisted reproductive technology (ART) offers infertile patients and couples carrying hereditary diseases the possibility of achieving normal conception and delivering healthy offspring. However, ART is also associated with certain risks of complications. This paper primarily elucidates the potential factors and mechanisms through which ART may induce epigenetic alterations, particularly abnormalities in DNA methylation. It further explores the adverse effects of DNA methylation abnormalities at different genomic loci on fetal development, including an increased incidence of placental abnormalities, a higher risk of preeclampsia, and elevated rates of adverse perinatal outcomes. In addition, several improvement strategies are proposed, such as supplementation with moderate doses of folic acid and the implementation of

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411197

[#] 共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82301865); 国家自然科学基金面上项目 (82371699); 国家自然科学基金重点国际合作项目 (82120108011); 国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项 (2022YFC2704602、2022YFC2704502); 上海市教委科研创新计划重大项目 (021-01-07-00-07-E00144); 辉凌生殖医学研究院战略合作研究项目 (FIRMA200502)

通信作者: 高路, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: roadgao@163.com

single-embryo transfer, aiming to reduce ART-related epigenetic abnormalities and the risk of unfavorable pregnancy outcomes.

【Keywords】Assisted reproductive technology; Infertility; DNA methylation; Pregnancy outcomes

数据显示,我国育龄夫妇不孕不育率已攀升至 12%~18%^[1]。辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是指采用医疗辅助手段使不孕不育夫妇妊娠的技术,包括人工授精和体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)两大类及其衍生技术。其中 IVF-ET 及其衍生技术主要包括配子或合子输卵管内移植、卵胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)、胚胎冻融(CET/FET)、植入前胚胎遗传学诊断(PGD)等^[2-3]。

表观遗传指与 DNA 序列变化无关,而通过 DNA 甲基化、染色体构象改变等途径产生的基因功能的可遗传变化。表观遗传修饰对于胚胎发育过程中的基因表达至关重要,此阶段的不良影响可能引发发育问题或增加日后患病几率^[4]。早期发育过程中胚胎进行的表观遗传重编程,与 ART 中配子和胚胎在实验室进行体外操作和培养的时期相对应。母体输卵管提供的独特生理条件可确保正确的受精和最佳的早期胚胎发育,而 ART 所需的一些程序,如卵巢刺激、IVF 及胚胎的低温保存等,均会改变表观遗传过程中的环境条件,可能对基因表达造成影响^[5]。

1 ART导致表观遗传改变的可能因素及其作用机制

ART 的许多步骤会对正常生殖过程(尤其是表观遗传过程)加以改变或干预。目前有关 ART 与表观异常的具体机制仍未完全清晰,本文主要针对控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)、IVF、ICSI 等 ART 过程中内在机制产生的干扰、涉及的体外培养相关环境因素产生的影响进行论述。

1.1 COH相关因素

印记基因 DNA 甲基化分析结果显示,与自然排卵后获得的卵母细胞相比,COH 后收集的卵母细胞 *PEG1*、*KCNQ1OT1* 和 *ZAC* 基因存在畸变的可能性相对较高^[6-7]。在 COH 过程中通常需要黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺

激素(follicle-stimulating hormone, FSH)刺激排卵,同时还会刺激卵巢分泌激素雌二醇,导致雌激素水平在 COH 期间上升。在人卵母细胞中,雌激素受体 β 的表达水平为基础信号水平的 13 倍,雌激素受体结合蛋白的表达水平较基础信号水平超 200 倍^[8]。与雌激素应答元件相互作用,雌激素受体的功能涉及 CpG 启动子的甲基化和基因沉默,因此雌二醇可能改变 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的 mRNA 和蛋白表达,间接激活 DNMT3b 的功能,触发 DNA/组蛋白甲基化,启动 CpG 岛甲基化以及 H3K4 甲基化过程,从而触发基因转录^[9-10]。动物实验同样也提示卵巢刺激对发育过程中甲基化的干扰作用^[11-12]。

COH 过程中雌激素水平升高,使甲基化过程受到影响,作为甲基化的产物, S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl-homocysteine, SAH)和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在体内的含量也有所改变。而 SAH 和 Hcy 抑制甲基化, Hcy 还与蛋氨酸竞争相同的转运体分子^[13],并通过 Hcy 反应诱导蛋白质构象异常。卵泡液中 Hcy 过高可能会影响卵母细胞的成熟度,且血液中 Hcy 异常增高导致的高半胱氨酸血症往往与机体健康的损害相关^[14-15],因此,为保证机体正常生命活动,应对 Hcy 或可能导致 Hcy 升高的因素尽早进行干预。此外,富含 Hcy 的环境限制了蛋氨酸的运输和摄取,将改变细胞内 Hcy/Met 的平衡,造成短暂的 Hcy 升高和卵母细胞内源性蛋氨酸储备的减少^[8],干扰 S-腺苷甲硫氨酸的正常合成。而受精时,卵母细胞 Hcy 水平升高和 DNA 甲基化紊乱将导致表观基因组异常,致使胚胎发育的植入前阶段延迟^[13]。

1.2 ICSI及体外培养相关因素

自然情况下的受精过程发生于输卵管中,包括精子的自然选择、获能、顶体反应和膜融合,然后精子核被释放至卵母细胞胞质中,但在 ICSI 过程中这些均被省略^[16],异常的精子可能会参与 ICSI,将自身带有的印记缺陷遗传至下一代。ICSI 和 IVF 胚胎中精子染色质重构的动力学有所不同,在 ICSI 中,注射前精子获能

增强了染色质重构的不同步性,并导致原核形成和 DNA 合成延迟,可能会破坏受精过程中正常发生的表观遗传重编程^[17]。研究表明,无论 ICSI 是使用新鲜精子或冻融精子,ICSI 来源的胎儿组织 H19-1 甲基化水平均显著低于 IVF 胎儿^[18],且精子中 *H19* 基因位点的 DNA 低甲基化与少精症和无精子症有关^[19]。精子染色质在印记障碍发展中的作用目前仍不明确,但在评估 ART 对后代表观基因组影响时不应忽视^[20]。ICSI 对表观遗传过程的影响及其作用机制仍需进一步确认,并应与其他相关影响因素加以鉴别。

在体外培养的初期,维持胚胎 DNA 甲基化需提供甲基供体,而目前的体外培养系统缺乏甲基供体,同时培养物中缺乏对氧化应激的保护会增加甲基化错误的发生风险^[21]。卵母细胞需在富含谷胱甘肽及其前体的环境中培养,谷胱甘肽可保护表观遗传标记免受过度氧化应激引起的去甲基化,从而保持氧化还原稳态。卵母细胞和植入前胚胎回收 Hcy 形成半胱氨酸的能力较差^[13],因此在精子渗透到卵母细胞中及之后的时间内,卵母细胞及胚胎对半胱氨酸的需求增加。由于半胱氨酸合成酶途径在卵母细胞中不表达,需外部供应半胱氨酸以维持还原型谷胱甘肽合成和甲基化稳态。甲基化错误与不平衡的氧化应激密切相关,因此,早期胚胎必须防止过度的去甲基化,而半胱氨酸在正确甲基化所需的氧化还原稳态中起重要作用^[13]。

1.3 玻璃化冷冻保存技术相关因素

玻璃化冷冻保存技术在 ART 及其他方面均有重要作用,例如胚胎植入前基因检测中利用冷冻保存技术冻存胚胎,或对癌症患者的胚胎进行冷冻保存等。动物实验表明,在活性氧水平正常或降低时,玻璃化冷冻保存中应用的 DMSO 可通过清除腺苷三磷酸(ATP)产生所需的电子来限制细胞代谢,且 ATP 减少可能会引起下游反应,改变与卵母细胞能力以及未来胚胎发育和活力相关的表观遗传机制,从而影响胚胎基因表达^[22-23]。卵母细胞玻璃化后导致的潜在损伤可能与冷冻保存过程本身有关,而并非与储存有关^[22]。经过玻璃化冷冻的早期胚胎的整体甲基化水平可能会受到影响^[24],但玻璃化对人类印记基因的影响尚未得到充分研究。

2 经ART出生与正常出生的儿童间DNA甲基化差异

ART 受孕新生儿在 DNA 甲基化方面表现出广泛的差异,且整个基因组总体甲基化水平较低;其中,新鲜和冷冻胚胎移植均显示出了 DNA 甲基化差异,但使用 ICSI 受孕与通过 IVF 受孕的新生儿间在 DNA 甲基化水平方面无显著差异^[25]。目前关于 ART 受孕与各种组织中印记基因座和其他基因的异常 DNA 甲基化之间联系的研究在高质量的全基因组分析证据中复制性较差,但在一篇纳入 17 项表观基因组研究的 Meta 分析中,有 11 项在 ART 后检测到印记区域的改变,其中 PEG1/MEST 区域在各项研究中重复程度较高^[26]。

尽管有研究表明 ART 对于人类表观遗传,尤其是 DNA 甲基化有一定影响,但仍有部分研究结果显示 ART 出生与正常出生的儿童间 DNA 甲基化水平并无显著差异^[26-27]。目前对于人类基因组的研究,得出的结论大多重复性较差,且对于一些干扰因素如来自父母的个体差异、环境因素等并未完全排除。ART 对 DNA 甲基化及整个表观遗传过程的影响仍需进一步的研究证明。

3 ART程序中产生的相关疾病异常

3.1 胎盘异常概率增加

ART 中特定程序对于配子和胚胎的处理影响了胎盘的形态和功能,可能导致 ART 受孕新生儿代谢紊乱。其机制可能是由于 ART 在早期将胚胎暴露于非自然环境中,使表观遗传重编程时部分关键细胞遭受破坏,胎盘易产生随机印记错误,导致胎盘功能和胎儿成长异常^[28]。经 IVF 出生的婴儿胎盘血管生成均减少,且有明显的代偿性过度生长现象^[29]。胚胎与胎盘比例降低与桑葚胚阶段之前和桑葚胚到囊胚阶段两个发育窗口有关,而胎盘形态异常以及基因控制区甲基化降低仅与桑葚胚期之前的培养有关^[30]。滋养层侵入和血管重塑可能导致胎儿生长受限、前置胎盘和胎盘植入^[31]。

3.2 子痫前期风险增加

先兆子痫是一种妊娠期特有的疾病,其发病机制可涉及两个阶段,包括妊娠早期异常胎盘形成和以抗血管生成因子过量为特征的中晚期“母体综合征”的发展^[32]。IVF 是妊娠高血压发作的

重要危险因素之一。一项回顾性队列研究表明, IVF 后妊娠发生子痫前期 (pre-eclampsia, PE) 的风险是自然受孕的 2 倍多; 与自然受孕的单胎母亲相比, IVF 单胎母亲有更高的剖腹产率, 且更易罹患妊娠糖尿病、甲状腺功能减退和胎盘植入等并发症^[33]。

有研究指出, 新鲜/冷冻胚胎移植、激素刺激和供体卵母细胞/胚胎的使用等特定的 ART 程序可能导致先兆子痫风险增加, 其潜在机制包括异常胎盘形成的表观遗传变异、黄体分泌孕酮和雌二醇等因子的缺乏以及外来胎儿抗原在胚胎受体中产生的免疫反应等^[34]。因此在 IVF 前, 患者应咨询和评估 PE 的潜在风险以及治疗肥胖、孕前高血压和糖尿病等基础疾病, 以减少 PE 的发病率。

3.3 围产期不良结局风险升高

与自然受孕后出生的单胎相比, IVF/ICSI 出生的单胎围产期不良结局发生风险相对较高, 包括早产、低出生体重和极低出生体重、小于胎龄儿和围产期死亡率较高等^[2]。一项前瞻性随访研究共招募 20 080 名活产单胎, 结果发现 IVF/ICSI 受孕女性早产和极早产风险明显增加^[35]。另有研究表明, ART 出生的新生儿其体重不足发生率是自然受孕新生儿的 2.6 倍^[36-37]。经 ART 出生的新生儿约占全年出生婴儿的 0.6%, 但低出生体重儿占比 3.5%, 极低出生体重儿占比 4.3%^[38]。既往综述表明, 经新鲜胚胎移植增加了婴儿早产和低出生体重的发生风险, 而经冷冻胚胎移植增加了婴儿大胎龄和高出生体重的发生风险^[39]。

3.4 心血管系统亚临床不良变化发生风险增高

ART 会对新生儿心血管系统产生不良影响。Cui 等^[40]研究发现, ART 儿童左心室收缩和舒张功能障碍概率增加。Boutet 等^[41]发现, 与自然受孕胎儿相比, 经 IVF 受孕的胎儿更易出现较大的心房, 更多的球形心室和更厚的心肌壁; 且心脏收缩和舒张功能不理想, 易出现三尖瓣环收缩峰值速度下降、左心肌性能指数增加等情况。有研究表明, ART 操作可能引起过度氧化应激、脂质和葡萄糖代谢受损的发生风险, 对后代心脏健康产生长远影响^[42-43]。

3.5 对神经发育的潜在影响

一项队列研究结果显示, 经 ART 出生的新生

儿自闭症发病率是未经 ART 的 2 倍, 其原因主要是不良产前和围产期结局以及多胎分娩^[44]。ART 对神经发育障碍 (neurodevelopmental disorder, NDD) 的影响存在争议。有研究表明 ART 可能会增加多胎和早产儿脑瘫的发生风险, ART 与注意缺陷多动障碍、自闭症谱系障碍和智力残疾的影响尚不清楚, 多项研究结果间不能相互支持^[45]。表观遗传是 NDD 发病进程中的关键机制, 有研究表明, DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制的异常改变, 可能会破坏神经发育与功能相关基因表达模式的正常调控, 从而在 NDD 的发生和发展中起到关键作用^[46-47]。

4 ART程序相关改进措施

持续优化 ART 程序和管理, 如温和的刺激方案和做好产前监测以减少 ART 并发症, 将使母亲和子代受益。

4.1 优化培养基

培养基在 ART 过程中发挥重要作用, 多项研究尝试通过优化培养基以降低不良结局发生风险。人类胚胎体外培养液的选择可能影响儿童的体重、BMI、腰围等, 且与顺序培养基系统胚胎相比, 单步培养基系统增加了大胎龄儿的发生几率^[48]。生长因子 (growth factors, GFs) 对胚胎发育起着重要作用。在母体内, 植入前胚胎会接触到 GFs 和细胞因子, 而 ART 使用的培养基大多不包含。Gurner 等^[49]在胚胎培养基中添加 GFs 和细胞因子的优化组合后, 发现可显著增加滋养层细胞数、总细胞数和囊胚生长面积, 还能增加胎儿体重和冠臀长度。

4.2 补充中剂量叶酸

低叶酸水平可能导致不良妊娠结局, 尤其是神经管缺陷^[50-51]。在 ART 中补充叶酸具有剂量依赖性和性别特异性。有研究显示, 中剂量叶酸的补充与发育迟缓的胚胎比例下降相关^[52]。也有研究跟踪了参与早期胎盘形成的 5 个基因的 DNA 酶和基因表达变化, 结果显示 ART 后发育迟缓胚胎胎盘中 *Phlda2* 和 *Igf2* 表达水平最低; 此外, ART 也减少了 *Kcnq1ot1* ICR 上的 DNAm, 而 *Kcnq1ot1* ICR 调节 *Phlda2* 的表达, 但叶酸以性别特异性的方式部分改善了 DNAm^[53]。因此, 在 ART 受孕前和妊娠早期补充中等剂量的叶酸, 有助于实现早期适应性反应, 优化胎儿生长和胎盘

发育。

4.3 单胚胎植入

美国生殖医学学会对 ART 周期中移植胚胎数量的指导旨在促进单胚胎移植并降低多胎妊娠的数量,以最大限度提高活产率^[54]。ART 双胎妊娠提高了早产发生率,且单绒毛膜双胎增加了双胎输血综合征的发生风险,进而导致双胞胎围产期死亡率的升高^[55]。与单胚胎移植相比,多胚胎移植虽增加了活产率,但同样增加了不良出生结局的发生风险。一项回顾性研究纳入了 1991 年至 2015 年间通过 ART 受孕的 2 780 名活产儿,结果表明,由于单胚胎移植的应用,25 年间胎儿平均体重增加了近 180 克^[56]。一项前瞻性队列研究比较了 4 岁 ART 双胞胎和单胎的神经发育和血管代谢障碍情况,结果显示,双胞胎的智商总分低于单胎,且与单胎相比,双胞胎体重更轻、身高更矮^[57]。2003 年,我国原卫生部修订了人类 ART 相关技术规范、基本标准和伦理原则,即对采用 ART 后的多胎妊娠必须实施减胎术,避免双胎,严禁三胎和三胎以上的妊娠分娩。为此,不育夫妇实施授精前,必须签订《多胎妊娠减胎术同意书》。

5 结语

随着科技迭代进步,新一代的试管婴儿技术,例如,胚胎植入前遗传学检测技术持续改进,可更精准地筛选出健康的胚胎,降低遗传疾病的遗传概率。此外,配子的冷冻保存技术也不断完善,为需要推迟生育的人群提供了更多选择。而且,人工智能也逐渐应用在 ART 领域,通过大数据分析和机器学习算法,医生能更好地预测治疗成功率,改进治疗方案,增强 ART 安全性与效率。同时,ART 也开始向个性化治疗方向发展,医生可根据患者的年龄、病因、身体状况等个人情况,制定个性化的精准治疗方案,而并非普适性的治疗方案。值得关注的是,除了传统的辅助生殖医疗机构,各大药企也研发出了诸多高效、安全的促排卵药物和黄体支持药物;胚胎培养箱、显微操作系统等设备的不断完善,强有力的支持了 ART 的发展;基因检测技术也能为胚胎筛选和遗传疾病诊断提供重要的诊疗依据。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅与论文撰写:刘雨露、王子晴;研究指导与论文审定:高路、隋雪松

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Wang Y, Fu Y, Ghazi P, et al. Prevalence of intimate partner violence against infertile women in low-income and middle-income countries: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(6): e820–e830. DOI: [10.1016/s2214-109x\(22\)00098-5](#).
- 2 Graham ME, Jelin A, Hoon AH Jr, et al. Assisted reproductive technology: short- and long-term outcomes[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2023, 65(1): 38–49. DOI: [10.1111/dmcn.15332](#).
- 3 DeAngelis AM, Martini AE, Owen CM. Assisted reproductive technology and epigenetics[J]. *Semin Reprod Med*, 2018, 36(3–04): 221–232. DOI: [10.1055/s-0038-1675780](#).
- 4 Klibaner-Schiff E, Simonin EM, Akdis CA, et al. Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 145. DOI: [10.1186/s13148-024-01762-3](#).
- 5 Faa G, Manchia M, Fanos V. Assisted reproductive technologies: a new player in the foetal programming of childhood and adult diseases?[J]. *Pediatr Rep*, 2024, 16(2): 329–338. DOI: [10.3390/pediatric16020029](#).
- 6 Sato A, Otsu E, Negishi H, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in superovulated oocytes[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(1): 26–35. DOI: [10.1093/humrep/del316](#).
- 7 Laprise SL. Implications of epigenetics and genomic imprinting in assisted reproductive technologies[J]. *Mol Reprod Dev*, 2009, 76(11): 1006–1018. DOI: [10.1002/mrd.21058](#).
- 8 Menezo Y, Clement P, Dale B, et al. Modulating oxidative stress and epigenetic homeostasis in preimplantation IVF embryos[J]. *Zygote*, 2022, 30(2): 149–158. DOI: [10.1017/s0967199421000356](#).
- 9 Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5): 343–357. DOI: [10.1038/nrg3173](#).
- 10 Kovács T, Szabó-Meleg E, Ábrahám IM. Estradiol-induced epigenetically mediated mechanisms and regulation of gene expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3177. DOI: [10.3390/ijms21093177](#).
- 11 Xie JK, Wang Q, Chen YH, et al. Effects of multisuperovulation on the transcription and genomic methylation of oocytes and offspring[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 135. DOI: [10.1186/s13148-024-01746-3](#).
- 12 Lu X, Mao J, Qian C, et al. High estrogen during ovarian stimulation induced loss of maternal imprinted methylation that is essential for placental development via overexpression of TET2 in mouse oocytes[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 135. DOI:

- 10.1186/s12964-024-01516-x.
- 13 Menezo Y, Elder K, Clement P, et al. Biochemical hazards during three phases of assisted reproductive technology: repercussions associated with epigenesis and imprinting[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8916. DOI: [10.3390/ijms23168916](https://doi.org/10.3390/ijms23168916).
 - 14 Wu DF, Yin RX, Deng JL. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31(9): 1092–1103. DOI: [10.1093/eurjpc/zwae022](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae022).
 - 15 De Matteis C, Crudele L, Di Buduo E, et al. Hyperhomocysteinemia is linked to MASLD[J]. *Eur J Intern Med*, 2025, 131: 49–57. DOI: [10.1016/j.ejim.2024.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.10.014).
 - 16 Hewitson L, Simerly C, Dominko T, et al. Cellular and molecular events after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection[J]. *Theriogenology*, 2000, 53(1): 95–104. DOI: [10.1016/s0093-691x\(99\)00243-5](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(99)00243-5).
 - 17 Ajduk A, Yamauchi Y, Ward MA. Sperm chromatin remodeling after intracytoplasmic sperm injection differs from that of in vitro fertilization[J]. *Biol Reprod*, 2006, 75(3): 442–451. DOI: [10.1095/biolreprod.106.053223](https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.053223).
 - 18 Wu W, Ji M, Yang J, et al. ART altered DNA methylation of the imprinted gene H19 in fetal tissue after multifetal pregnancy reduction[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2024, 41(11): 3039–3049. DOI: [10.1007/s10815-024-03218-2](https://doi.org/10.1007/s10815-024-03218-2).
 - 19 Minor A, Chow V, Ma S. Aberrant DNA methylation at imprinted genes in testicular sperm retrieved from men with obstructive azoospermia and undergoing vasectomy reversal[J]. *Reproduction*, 2011, 141(6): 749–757. DOI: [10.1530/rep-11-0008](https://doi.org/10.1530/rep-11-0008).
 - 20 Balder P, Jones C, Coward K, et al. Sperm chromatin: evaluation, epigenetic signatures and relevance for embryo development and assisted reproductive technology outcomes[J]. *Eur J Cell Biol*, 2024, 103(3): 151429. DOI: [10.1016/j.ejcb.2024.151429](https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2024.151429).
 - 21 Menezo Y, Clément P, Dale B. DNA methylation patterns in the early human embryo and the epigenetic/imprinting problems: a plea for a more careful approach to human assisted reproductive technology (ART)[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1342. DOI: [10.3390/ijms20061342](https://doi.org/10.3390/ijms20061342).
 - 22 Sciorio R, Manna C, Fauque P, et al. Can cryopreservation in assisted reproductive technology (ART) induce epigenetic changes to gametes and embryos?[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4444. DOI: [10.3390/jcm12134444](https://doi.org/10.3390/jcm12134444).
 - 23 Zhao YH, Wang JJ, Zhang PP, et al. Oocyte IVM or vitrification significantly impairs DNA methylation patterns in blastocysts as analysed by single-cell whole-genome methylation sequencing[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2020, 32(7): 676–689. DOI: [10.1071/rd19234](https://doi.org/10.1071/rd19234).
 - 24 Saeedinia M, Chen J, Kohandel Gargari O, et al. Epigenetics modification among vitrified oocytes and early embryos derived from them: a narrative review[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(7): 22–28. DOI: [10.14715/cmb/2024.70.7.4](https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.7.4).
 - 25 Håberg SE, Page CM, Lee Y, et al. DNA methylation in newborns conceived by assisted reproductive technology[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1896. DOI: [10.1038/s41467-022-29540-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29540-w).
 - 26 Barberet J, Ducreux B, Guilleman M, et al. DNA methylation profiles after ART during human lifespan: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(5): 629–655. DOI: [10.1093/humupd/dmac010](https://doi.org/10.1093/humupd/dmac010).
 - 27 Gonzalez TL, Schaub AM, Lee B, et al. Infertility and treatments used have minimal effects on first-trimester placental DNA methylation and gene expression[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(2): 301–312. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2022.11.010](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.11.010).
 - 28 de Waal E, Mak W, Calhoun S, et al. In vitro culture increases the frequency of stochastic epigenetic errors at imprinted genes in placental tissues from mouse concepti produced through assisted reproductive technologies[J]. *Biol Reprod*, 2014, 90(2): 22. DOI: [10.1095/biolreprod.113.114785](https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.114785).
 - 29 Tan K, Wang Z, Zhang Z, et al. IVF affects embryonic development in a sex-biased manner in mice[J]. *Reproduction*, 2016, 151(4): 443–453. DOI: [10.1530/rep-15-0588](https://doi.org/10.1530/rep-15-0588).
 - 30 Vrooman LA, Rhon-Calderon EA, Suri KV, et al. Placental abnormalities are associated with specific windows of embryo culture in a mouse model[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 884088. DOI: [10.3389/fcell.2022.884088](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.884088).
 - 31 Manna C, Lacconi V, Rizzo G, et al. Placental dysfunction in assisted reproductive pregnancies: perinatal, neonatal and adult life outcomes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 659. DOI: [10.3390/ijms23020659](https://doi.org/10.3390/ijms23020659).
 - 32 Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094–1112. DOI: [10.1161/circresaha.118.313276](https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276).
 - 33 Gui J, Ling Z, Hou X, et al. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia[J]. *Placenta*, 2020, 89: 50–57. DOI: [10.1016/j.placenta.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.011).
 - 34 Kornfield MS, Gurley SB, Vrooman LA. Increased risk of preeclampsia with assisted reproductive technologies[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(9): 251–261. DOI: [10.1007/s11906-023-01250-8](https://doi.org/10.1007/s11906-023-01250-8).
 - 35 Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2102–2106. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2010.01.014](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.014).
 - 36 Mak W, Kondapalli LA, Celia G, et al. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 789–794. DOI: [10.1093/humrep/dew024](https://doi.org/10.1093/humrep/dew024).
 - 37 Guo Y, Sun Y, Yang H, et al. Comparison of the rates of preterm birth and low birth weight of vanishing twin and primary pregnancies conceived with assisted reproductive technology[J]. *J Perinat Med*, 2020, 49(1): 50–53. DOI: [10.1515/jpm-2020-0176](https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0176).
 - 38 Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(10): 731–737. DOI: [10.1056/NEJMoa010806](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010806).
 - 39 Pinborg A, Wennerholm UB, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology[J]. *Fertil Steril*, 2023, 120(3 Pt 1): 449–456. DOI: [10.1016/j.fertnstert](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert).

- 2023.04.022.
- 40 Cui L, Zhao M, Zhang Z, et al. Assessment of cardiovascular health of children ages 6 to 10 years conceived by assisted reproductive technology[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(11): e2132602. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.32602](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32602).
- 41 Boutet ML, Casals G, Valenzuela-Alcaraz B, et al. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer[J]. Hum Reprod, 2021, 36(10): 2697–2708. DOI: [10.1093/humrep/deab159](https://doi.org/10.1093/humrep/deab159).
- 42 Yang H, Kuhn C, Kolben T, et al. Early life oxidative stress and long-lasting cardiovascular effects on offspring conceived by assisted reproductive technologies: a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5175. DOI: [10.3390/ijms21155175](https://doi.org/10.3390/ijms21155175).
- 43 Navar AM. The evolving story of triglycerides and coronary heart disease risk[J]. JAMA, 2019, 321(4): 347–349. DOI: [10.1001/jama.2018.20044](https://doi.org/10.1001/jama.2018.20044).
- 44 Fountain C, Zhang Y, Kissin DM, et al. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997–2007[J]. Am J Public Health, 2015, 105(5): 963–971. DOI: [10.2105/ajph.2014.302383](https://doi.org/10.2105/ajph.2014.302383).
- 45 Zeng Z, Wang Z, Yu P, et al. The association between assisted reproductive technologies and neurodevelopmental disorders in offspring: an overview of current evidence[J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(1): 15. DOI: [10.31083/j.jin2301015](https://doi.org/10.31083/j.jin2301015).
- 46 Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(9): 564–579. DOI: [10.1038/s41582-021-00530-8](https://doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8).
- 47 Wilson KD, Porter EG, Garcia BA. Reprogramming of the epigenome in neurodevelopmental disorders[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2022, 57(1): 73–112. DOI: [10.1080/10409238.2021.1979457](https://doi.org/10.1080/10409238.2021.1979457).
- 48 Zhang S, Luo Q, Meng R, et al. Long-term health risk of offspring born from assisted reproductive technologies[J]. J Assist Reprod Genet, 2024, 41(3): 527–550. DOI: [10.1007/s10815-023-02988-5](https://doi.org/10.1007/s10815-023-02988-5).
- 49 Gurner KH, Truong TT, Harvey AJ, et al. A combination of growth factors and cytokines alter preimplantation mouse embryo development, foetal development and gene expression profiles[J]. Mol Hum Reprod, 2020, 26(12): 953–970. DOI: [10.1093/molehr/gaaa072](https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa072).
- 50 Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. MRC vitamin study research group[J]. Lancet, 1991, 338(8760): 131–137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1677062/>
- 51 Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation[J]. N Engl J Med, 1992, 327(26): 1832–1835. DOI: [10.1056/nejm199212243272602](https://doi.org/10.1056/nejm199212243272602).
- 52 Rahimi S, Martel J, Karahan G, et al. Moderate maternal folic acid supplementation ameliorates adverse embryonic and epigenetic outcomes associated with assisted reproduction in a mouse model[J]. Hum Reprod, 2019, 34(5): 851–862. DOI: [10.1093/humrep/dez036](https://doi.org/10.1093/humrep/dez036).
- 53 Ihrwe RG, Martel J, Rahimi S, et al. Protective and sex-specific effects of moderate dose folic acid supplementation on the placenta following assisted reproduction in mice[J]. FASEB J, 2023, 37(1): e22677. DOI: [10.1096/fj.202201428R](https://doi.org/10.1096/fj.202201428R).
- 54 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technologies. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2021, 116(3): 651–654. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.06.050](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.050).
- 55 Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18(4): 557–576. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2004.04.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.04.007).
- 56 Castillo CM, Horne G, Fitzgerald CT, et al. The impact of IVF on birthweight from 1991 to 2015: a cross-sectional study[J]. Hum Reprod, 2019, 34(5): 920–931. DOI: [10.1093/humrep/dez025](https://doi.org/10.1093/humrep/dez025).
- 57 Kuiper D, Bennema A, la Bastide-van Gemert S, et al. Neurodevelopmental and cardiometabolic outcome in 4-year-old twins and singletons born after IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(6): 659–667. DOI: [10.1016/j.rbmo.2017.02.015](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.02.015).

收稿日期: 2024 年 11 月 25 日 修回日期: 2025 年 02 月 12 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 刘雨露, 王子晴, 隋雪松, 等. 辅助生殖技术对胎儿发育的影响[J]. 医学新知, 2025, 35(10): 1214–1220. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411197.
Liu YL, Wang ZQ, Sui XS, et al. Impact of assisted reproductive technology on fetal development[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(10): 1214–1220. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411197.