



• 生育力下降现状的生殖医学对策 •

|| 专家述评 ||

生育力下降现状的生殖医学对策——生育力保存

朱慧莉^{1,2}, 黄薇^{1,2,3△}

1. 四川大学华西第二医院生殖医学科(成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041);
3. 国家卫生健康委时间生物学重点实验室(四川大学)(成都 610041)

【摘要】 全球育龄人群呈现生育力下降趋势,人类生育问题面临巨大的挑战,生育力保存技术应运而生。生育力保存,即针对因恶性肿瘤化疗及其他一些影响生育的疾病,为患者保存生育能力。本文从生育力保存现状、生育力保存方法和应用、儿童的生育力保存、生育力保存的实施这4个方面,对生育力保存作一综述。人类生育力保存主要应用于早期及预后良好的年轻及儿童肿瘤患者,影响性腺功能的慢性疾病和环境暴露因素。生育力保存的方法包括女性的卵母细胞冷冻、胚胎冷冻和卵巢组织冷冻,和男性的精子冷冻和睾丸组织冷冻。青春期前的儿童只能采取卵巢组织冷冻或睾丸组织冷冻。当患者有生育需求时,复苏冷冻的精子进行辅助生育,复苏冷冻的胚胎或复苏冷冻的卵母细胞体外受精后的胚胎进行胚胎移植,或者复苏冷冻的性腺组织进行自体移植,实现其生育后代的目的。生育力保存为人类生育提供新的方法,应遵循伦理原则,充分保障患者及其子代的权益。

【关键词】 生育力保存 肿瘤 冷冻 生殖医学 综述

Reproductive Strategies for Declining Fertility: Fertility Preservation ZHU Huili^{1,2}, HUANG Wei^{1,2,3△}. 1. Department of Reproductive Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Maternal and Child Diseases of the Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. National Health Commission Key Laboratory of Chronobiology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: weihuang64@163.com

【Abstract】 There is a global trend of declining fertility among people of childbearing age and mankind is confronted with great challenges of fertility problems. As a result, fertility preservation technology has emerged. Fertility preservation involves interventions and procedures aimed at preserving the patients' chances of having children when their fertility may have been impaired by their medical conditions or the treatments thereof, for example, chemotherapy and/or radiotherapy for cancer. The changes in patients' fertility can be temporary or permanent damage. Fertility preservation can help people diagnosed with cancer or other non-malignant diseases. More and more fertility preservation methods are being used to preserve the fertility of cancer patients and protect their reproductive organs from gonadotoxicity. Fertility preservation may be appropriate for young patients with early-stage cancers and good prognosis before they undergo treatments (chemotherapy and/or radiotherapy) that can negatively affect their fertility. It is also appropriate for patients with chronic conditions or those who have encountered environmental exposures that affect their gonadal function. Fertility preservation methods include oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation, and ovarian tissue cryopreservation (OTC) for women and sperm freezing and testicular tissue freezing for men. The survival rates of children and adolescents diagnosed with malignant tumors have been steadily increasing as a result of advances in cancer treatments. Cryopreservation of oocytes and sperm is recognized as a well-established and successful strategy for fertility preservation in pubertal patients. OTC is the sole option for prepubertal girls. On the other hand, cryopreservation of immature testicular tissue remains the only alternative for prepubertal boys, but the technology is still in the experimental stage. A review showed that the utilization rate of cryopreserved semen ranged from 2.6% to 21.5%. In the case of cryopreserved female reproductive materials, the utilization rate ranged from 3.1% to 8.7% for oocytes, approximately from 9% to 22.4% for embryos, and from 6.9% to 30.3% for ovarian tissue. When patients have needs for fertility treatment, cryopreserved vitrified oocytes are resuscitated and *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) was performed to help patients accomplish their reproductive objectives, with the live birth rate (LBR) being 32%. On the

△ 通信作者, E-mail: weihuang64@163.com

出版日期: 2024-05-20

other hand, when cryopreserved embryos are resuscitated and transferred, the LBR was 41%. OTC has the advantage of restoring natural fertility and presents a LBR of 33%, compared with the LBR of 19% among 266 IVF patients. In addition, OTC has the benefit of restoring the endocrine function. It has been observed that the shortest recovery time of the first menstruation after transplantation was 3.9 months, and the recovery rate of ovarian function reached 100%. To date, a growing number of cancer survivors and patients with other diseases are benefiting from fertility preservation measures. In the face of declining human fertility, fertility preservation provides a new approach to human reproduction. Fertility preservation should be applied in line with the ethical principles so as to fully protect the rights and interests of patients and their offsprings.

【Key words】 Fertility preservation Cancer Cryopreservation Reproductive medicine Review

当前,生育力下降现状已成为全社会面临的主要问题和严峻挑战。据统计全球每年新增约 200 万对不孕不育夫妇,我国育龄妇女的不孕症发病率从20年前的3%已攀升到近年的15%左右,不孕患者已接近5 000万^[1]。2021年11月国家卫生健康委办公厅关于印发《不孕不育防治健康教育核心信息的通知》,其中提到“针对有生育需求的患者在进行部分恶性肿瘤的手术、化疗、放疗和某些自身免疫性疾病的治疗前,应在医生指导下选择适宜的治疗方案,重视生育力保护”的科学治疗,注意生育力保护措施,其中生育力保存是重要的组成部分。生育力保存,即针对因恶性肿瘤放化疗及其他一些影响生育的疾病,为患者保存生育能力。

1 生育力保存现状

2006年,美国西北大学的特蕾莎·K·伍德拉夫博士将肿瘤学与生殖健康结合起来,称之为“Oncofertility, 肿瘤生殖学”,关注年轻肿瘤患者的保健和与生活质量有关的问题,尤其是生育有关的问题。随着辅助生殖技术,尤其是冷冻技术的发展,世界各国纷纷开展肿瘤患者及其他影响性腺功能疾病的生育力保存工作,我国的人类生育力保存工作也和世界发展同步^[2]。

1.1 肿瘤患者的生育力保存

根据2020年国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的统计数据,10%的恶性肿瘤发生在40岁以下人群,15~49岁育龄人群中约有310万新发癌症病例,主要为乳腺癌、甲状腺癌、子宫颈癌、大肠癌、肺癌、肝癌、白血病、非霍奇金淋巴瘤和胃癌^[3]。随着肿瘤诊疗手段的进步,肿瘤预后明显改善,早期肿瘤患者的5年生存率达到70%~80%,但是肿瘤治疗的手术、化疗、放疗均可能损伤人类的生殖器官和性腺,导致暂时、长期甚至永久性的性腺毒性^[4-5]。放化疗的生殖毒性与患者年龄、化疗药物种类、药物剂量、放疗部位、放疗剂量等多种因素相关。根据药物和剂量的不同,对生育力的影响大致可分为低(<20%)、中(20%~80%)或高

(>80%)。烷化剂具有高度的性腺毒性,通过加速原始卵泡的激活和闭锁,导致早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)和永久性闭经,卵巢功能早衰(premature ovarian failure, POF)。放射治疗也会以剂量依赖的方式导致生殖细胞损失,当放射剂量超过2 Gy时,50%的性腺会发生永久性损害;在2.5~5 Gy的剂量下,可导致60%的卵巢功能不全^[6]。同样,精子发生对化疗和放疗特别敏感,化疗药物导致男性少精或无精症;男性未成熟的精原细胞对辐射最敏感,其次是精母细胞和精子细胞。研究表明:0.1 Gy的辐射可导致精原细胞形态和数量的变化,辐射剂量增加可导致精母细胞和精子减少,睾丸辐射剂量>6 Gy可能导致永久性不育^[5,7]。

生育能力受损对育龄人群的生活质量有很大的负面影响,因此,肿瘤患者的生育力保存已经成为一个公共卫生问题。对于一些肿瘤生存者而言,不孕不育可能是肿瘤治疗最困难和最痛苦的长期影响之一。为了保护肿瘤患者的生育能力和保护生殖器官免受化疗和/或放疗性腺毒性作用的影响,在肿瘤开始治疗前评估治疗计划对生育能力的可能影响非常重要。2018年美国临床肿瘤学会建议将生育保存列入肿瘤治疗计划中,医生应告知患者和家属生殖受损和生育力保存的建议^[8],作为肿瘤治疗前教育和知情同意的一部分,肿瘤医生应对肿瘤患者进行全面的评估和建议,告知接受治疗可能影响生育力,并告知保存生育力的选择和/或将所有有需求患者转诊给生殖专家。此外,有生育需求的患者在进行一些影响卵巢功能的肿瘤治疗和某些自身免疫性疾病的治疗前,应在医生指导下选择适宜的治疗方案,重视生育力保护,适时进行生育力保存。

2020年,欧洲生殖协会提出了女性生育力保存最佳实践指南,为肿瘤和其他影响性腺功能的疾病患者提供生育力保存指导意见^[9]。近年来,我国多个省市陆续开展生育力保存工作,包括男性精子、女性胚胎、卵母细胞和卵巢组织冷冻,并有肿瘤患者病情稳定可以生育时,复苏冷冻的胚胎/卵母细胞/卵巢组织后成功妊娠分娩的报道,

相关学会先后制定《生育力保存专家共识》《女性生育力保存临床实践中国专家共识》《中国男性生育力保存专家共识》,生育力保存工作在我国得以广泛开展^[10-12]。2023年乔杰院士牵头成立中国生育力保存联盟,旨在规范和应用生育力保存技术。

1.2 非恶性肿瘤患者的生育力保存

非恶性肿瘤患者的女性生育力保存主要适用于影响卵巢功能的自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮);需放疗、化疗或骨髓移植的血液系统疾病(如再生障碍性贫血、地中海贫血等);卵巢交界性卵巢肿瘤;重度和复发性子宫内异症;POI高危人群;家族史或基因检测显示有POI高风险者;尚存卵巢功能的Turner综合征^[8-11,13-16]。

影响男性性腺功能的非肿瘤疾病包括自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、肾小球肾炎、强直性脊柱炎、炎症性肠病等,及从事高危职业如长期接触电离辐射、重金属污染、环境雌激素等,这些疾病本身或者药物治疗、暴露因素影响其生精功能^[12,16-17]。

2 生育力保存方法和应用

男性的生育保存方法包括精子冷冻和睾丸组织冷冻,女性的生育力保存方法包括胚胎冷冻保存、卵母细胞冷冻保存和卵巢组织冷冻保存。

2.1 男性生育力保存

包括精子冷冻和睾丸组织冷冻,取决于患者性成熟和睾丸发育程度^[12,16-17]。由于生育力保存的精子冷冻保存时间长,建议保存在精子库。

2.1.1 精子冷冻

精子冷冻是一种成熟的技术,是成年男性和青春期后男孩首选的生育力保存方法。通过人工方式获取精液,进行冻存;还可以辅以物理刺激获取精子,必要时采用附睾或睾丸取精术冷冻附睾或睾丸精子,一般采用常规方法冷冻精子。待精子保存者有生育需求时,复苏冷冻的精子,通过宫内人工授精(intrauterine insemination, IUI)或者体外受精-胚胎移植技术(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)或卵胞浆内单精子注射技术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)生育后代。2024年一项荟萃分析表明:成年男性肿瘤患者冷冻精子后的ICSI、IVF和IUI的每周期临床妊娠率分别为34%、24%和9%,每周期分娩率分别为23%、18%和5%^[18]。

2.1.2 睾丸组织冷冻

青春期前男童只能采用睾丸组织冷冻保存生育力,睾丸组织冷冻尚属实验性技术^[19]。通过手术获取睾丸组织后切片,采用慢速冷冻保存。使用时采用自体移植,恢

复内分泌功能和生精功能。据统计目前已有超过3000名18岁以下男童进行睾丸组织冷冻保存^[20]。

2.2 女性生育力保存方法

女性生育力保存的方法包括胚胎冷冻、卵母细胞冷冻和卵巢组织冷冻。建议实施生育力保存机构设置专门区域保存生育力保存患者的性腺细胞、组织和胚胎。

2.2.1 胚胎冷冻

胚胎冷冻是最为成熟的生育力保存方法,也是目前妊娠率最高的方法。胚胎冷冻是将需要保存生育力的妇女卵子和其丈夫精子通过体外受精培育成胚胎后进行冷冻保存。因此,胚胎冷冻技术仅适用于已婚女性,是已婚女性首选的生育力保存方法。2023年一项荟萃分析发现:接受肿瘤治疗或造血干细胞移植的患者,胚胎冷冻保存时年龄为25.4~37.5岁、平均冷冻胚胎数量为4.1~11.3枚的175名患者进行冷冻胚胎复苏、移植,其活产率为41%^[21]。

2.2.2 卵母细胞冷冻

卵母细胞玻璃化冷冻技术能明显改善卵母细胞的复苏率,目前卵母细胞冷冻已经成为生育力保存的主要方法之一,该技术适用于未婚女性,有的已婚女性在选择胚胎冷冻同时也冻存卵母细胞。当患者病情稳定需要生育时,复苏卵母细胞进行体外受精-胚胎移植。卵母细胞冷冻的活产率受女性年龄影响,其活产率仍需要更多的临床研究和更长时间的随访来探讨。荟萃分析发现,冷冻时平均年龄为15~45岁、平均冻存卵母细胞5.9~9.5枚的177名妇女,复苏卵母细胞后行体外受精、胚胎移植,其活产率为32%^[21]。

无论是胚胎冷冻还是卵母细胞冷冻,均需控制性促排卵,以增加单次获得的卵母细胞或胚胎数量。为了保证肿瘤患者后续的放化疗,控制性促排卵所需的10~15 d时间极为重要,因此,促排卵方案可根据本人情况而定,可以是随机启动方案、拮抗剂方案、微刺激方案等。雌激素敏感的乳腺癌等肿瘤患者往往需要同时联合服用来曲唑控制雌激素水平。肿瘤治疗时间不允许促排卵情况下,也可直接获取不成熟卵母细胞进行卵母细胞体外成熟(*in vitro* maturation, IVM),适合激素依赖性肿瘤或是无法推迟肿瘤治疗的患者,但是,IVM属于尚不成熟的生育力保存技术,获取的成熟卵母细胞数量有限^[13,22]。

2.2.3 卵巢组织冷冻保存(ovarian tissue cryopreservation, OTC)

2004年第一例人类原位卵巢移植婴儿的诞生,2019年美国生殖学会将OTC定为可实施的生育力保存术,不再被视为实验性技术。OTC在全球广泛应用,成为

生育力保存的核心技术之一,目前全球卵巢组织冷冻出生超过200例新生儿^[23-24],2021年我国第一例肿瘤患者冻存卵巢组织移植术后成功妊娠分娩。2018年《卵巢组织冻存与移植中国专家共识》发布^[25],对卵巢组织冷冻和移植的适应证等做出规定。

OTC是通过腹腔镜获取卵巢组织,一般是采集一侧卵巢皮质,将其切割为10 mm×10 mm×1 mm大小的薄片,进行慢速或玻璃化冷冻,同时可以获取小卵泡进行IVM,提供额外的卵母细胞储备^[24]。OTC无须预处理,适用于卵巢储备功能较好、卵巢转移风险低的青春前期女性,以及放疗时间无法延迟的肿瘤患者。卵巢组织冷冻不适用于卵巢转移风险高的肿瘤患者^[25]。在保存卵巢皮质时,采集部分组织送病理学检查,排除卵巢内有肿瘤转移。当患者疾病稳定需要恢复卵巢功能或者生育功能时,将冻存的卵巢组织复苏后进行原位卵巢移植,或者移植在盆腔侧壁^[25-26]。与卵母细胞或胚胎冷冻相比,OTC不仅具有恢复自然生育能力的优势,而且具有恢复内分泌功能的能力,据观察移植后第一次月经恢复时间最短为3.9个月,卵巢功能恢复率达到100%。据统计342名卵巢复苏移植后自然妊娠的活产率为33%,高于266名行IVF的19%活产率^[21]。

3 儿童的生育力保存

3.1 儿童和青春期恶性肿瘤患者

据统计,每年儿童和青少年恶性肿瘤的发病率为每百万儿童50~200例,其中80%以上的患者可以用现有的治疗方法治愈。约40%的儿童肿瘤为血液系统肿瘤,其中最常见的是急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)和霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)。

研究显示^[27]:在儿童或青少年期接受过放疗、化疗、骨髓移植的女性,成年后POF的发生风险是其同胞姐妹的10倍,发生过早绝经的概率增加了13倍,受孕和获得活产的概率也极低,因此导致患者无法生育。对儿童患者的长期随访也显示,治疗后抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)显著下降,提示生育能力下降和未来的生育障碍问题。对于儿童和青少年而言,性腺功能丧失还对其生长发育、生活质量、心理状况和家庭生活造成不良影响,严重降低其生活质量^[7,28]。美国临床肿瘤学会指南建议,每位儿童和青少年患者在放疗、化疗前都应进行生育力保存咨询,通过手术、药物和辅助生殖技术保护

患者的生育力,使其在成年后能生育遗传学后代^[8]。

3.2 非恶性肿瘤的儿童生育力保存

类似于成年人,需行骨髓移植治疗的造血系统疾病如再生障碍性贫血、重度地中海贫血、镰刀形红细胞贫血等青少年患者,骨髓移植治疗前的放疗、化疗会对患儿的性腺功能造成不可逆的损害,建议在骨髓移植前实施生育力保存。此外,需要长期应用烷化剂治疗的慢性疾病如肾病综合征、系统性红斑狼疮、难治性特发性血小板减少性紫癜的青少年患者,也需要密切关注性腺功能的变化。

部分遗传代谢病也会导致卵巢功能提早衰退,影响患儿成年后的生育力。Turner综合征因染色体核型中一条X染色体部分或全部缺失,在胎儿阶段开始卵泡的快速闭锁,导致先天性腺发育不全和衰竭,大多数患儿在青春期以后出现卵巢功能衰竭,需长时间的激素替代治疗以促进性征和子宫发育,维护骨骼健康,生育问题往往需要赠卵方式解决。但有部分患者在青春前期或青春期尚有一定的卵巢功能,为在儿童期和青春期实施生育力保存提供可能,目前国内外已经开始重视这类患者的生殖健康问题,在其卵巢功能尚未衰竭前开展了生育力保存工作^[29-30]。此外,半乳糖血症、Klinefelter综合征、脆性X综合征等疾病的生育力保存也在探索中。

青春期儿童的生育保存包括女童的卵母细胞冷冻和男童的精子冷冻,是目前最为成熟的生育力保存方法。而青春前期女童的卵巢功能尚未启动,无卵泡发育,因此,对于青春前期的女孩,生育力保存只能采取卵巢组织冷冻,同时在获取的卵巢组织中穿刺抽取未成熟卵,进行IVM,待卵母细胞成熟后进行卵母细胞冻存^[25]。同样,青春前期男孩只能选择睾丸组织冷冻保存,目前该技术是实验性技术^[19]。

由于白血病等肿瘤转移至卵巢的风险高,卵巢组织冷冻移植过程存在将癌细胞再次引入体内的可能,患者反而不能从卵巢组织冷冻中受益。为此,将分离的卵泡插入人工基质支架中构建人工卵巢,以及使用包括卵巢干细胞(ovarian stem cells, OSCs)在内的干细胞从耗尽的卵巢组织中获得新卵泡形成和可受精卵母细胞的发育^[31],这样的新技术可能代表未来生育力保存的新策略,为肿瘤幸存者带来新的希望。

4 生育力保存的实施

生育力保存应符合伦理规范,遵循患者本人及监护人(未成年人)知情同意、保密、自愿、非商业化原则,充分保障患者及其子代的权益,并且符合我国现有的法律法规。

医患沟通在生育力保存的咨询、选择和实施中非常重要。应建立由肿瘤科、生殖医学科和产科等专家组成的生育力保存多学科(MDT)团队,以便进行更有效的沟通,达成最佳的处理方案,及时为患者实施生育力保存^[32]。对于儿童患者而言,家长/监护人的理解和选择非常重要,强调早期转诊到生殖专家的重要性,确保及时咨询生殖细胞和性腺组织冷冻保存的选择^[33]。儿童生育力保存需要由儿科、肿瘤、心理和生殖医学科医生组成的团队,讨论和制定生育力保存方案,并得到家长/监护人的认可和支持^[27]。

生育力保存的实施主要有以下流程:首先是对患者的病情进行评估,告知生育力保存的必要性,针对患者实际情况(年龄、婚姻状况、治疗间隔时间等)和患方愿望进行生育力保存的选择,以患者为核心,充分评估实施生育力保存对患方的益处,对生育力保存选择方式、实施过程和效果等进行充分咨询,由生殖医生落实相应的生育力保存;继而签署知情同意书,实施保存后机构做好记录,包括冷冻的组织细胞类型、数量、入库日期,并出具冷冻保存协议(约定保存的生殖细胞、胚胎、性腺组织使用范围),并进行长期随访。患方在治愈后通过MDT再次评估性腺功能和生育需求,对患者病情进行评估,进行孕前风险评估,实施冻存的细胞/组织的复苏,并做好出库记录,移植后随访妊娠情况和结局,对于移植卵巢组织者,记录其内分泌功能和月经恢复情况。

生育力保存不仅对年轻肿瘤患者和其他影响卵巢功能的非肿瘤患者未来的生育具有重要意义,在生育力下降的当下,为人口发展作出应有的贡献。

* * *

作者贡献声明 朱慧莉负责初稿写作,黄薇负责论文构思、初稿写作和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZHU Huili is responsible for writing--original draft. HUANG Wei is responsible for conceptualization, writing--original draft, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] ZHOU Z, ZHENG D, WU H L, *et al.* Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG*, 2018, 125(4): 432–441. doi: 10.1111/1471-0528.14966.
- [2] MARTINEZ F. International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril*, 2017, 108(3): 407–415. e11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] BEDOSCHI G, NAVARRO P A, OKTAY K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol*, 2016, 12(20): 2333–2344. doi: 10.2217/fo-2016-0176.
- [5] DELESSARD M, SAULNIER J, RIVES A, *et al.* Exposure to chemotherapy during childhood or adulthood and consequences on spermatogenesis and male fertility. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1454. doi: 10.3390/ijms21041454.
- [6] COSGROVE C M, SALANI R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 55: 37–48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.008.
- [7] ALBAMONTE M I, VITULLO A D. Preservation of fertility in female and male prepubertal patients diagnosed with cancer. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(12): 2755–2767. doi: 10.1007/s10815-023-02945-2.
- [8] OKTAY K, HARVEY B E, PARTRIDGE A H, *et al.* Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1994–2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
- [9] ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, ANDERSON R A, AMANT F, *et al.* ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(4): hoaa052. doi: 10.1093/hropen/hoaa052.
- [10] 中华医学会生殖医学分会. 生育力保存中国专家共识. *生殖医学杂志*, 2021, 30(9): 1129–1134. doi: 10.3969/j.issn.1004-3845.2021.09.002. Chinese Society of Reproductive Medicine. Chinese expert consensus on fertility preservation. *J Reprod Med*, 2021, 30(9): 1129–1134. doi: 10.3969/j.issn.1004-3845.2021.09.002.
- [11] 中国妇幼保健协会生育力保存专业委员会. 女性生育力保存临床实践中国专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(5): 383–391. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20210228-00092. Fertility Preservation Committee of Chinese Maternal and Child Association. Chinese expert consensus on clinical practice of female fertility preservation. *Chin J Reprod Contracep*, 2021, 41(5): 383–391. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20210228-00092.
- [12] 中国男性生育力保存专家共识编写组. 中国男性生育力保存专家共识. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(3): 191–198. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20200831-00469. Chinese Male Fertility Preservation Consensus Writing Committee. Chinese consensus on male fertility preservation. *Chin J Reprod Contracep*, 2021, 41(3): 191–198. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20200831-00469.
- [13] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, WEBBER L, DAVIES M, *et al.* ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency.

- Hum Reprod, 2016, 31(5): 926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027.
- [14] BECKER C M, BOKOR A, HEIKINHEIMO O, *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*, 2022, 2022(2): hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
- [15] 黄薇, 冷金花, 裴天骄, 等. 子宫内膜异位症患者生育力保护的专家共识(2022版). *中华妇产科杂志*, 2022, 57(10): 733–739. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20220427-00329.
- HUANG W, LENG J H, PEI T J, *et al.* Fertility protection and preservation for patients with endometriosis: a Chinese consensus (2022). *Chin J Obstet Gynecol*, 2022, 57(10): 733–739. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20220427-00329.
- [16] 中华医学会妇产科学分会绝经学组, 造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识专家组. 造血干细胞移植患者的妇产科管理. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(6): 401–406. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20211225-00749.
- Menopause Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association; Expert Group of Chinese Expert Consensus on Gynecologic Care for Women Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gynecologic care for women undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Chinese expert consensus. *Chin J Obstet Gynecol*, 2022, 57(6): 401–406. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20211225-00749.
- [17] TRAN K T D, VALLI-PULASKI H, COLVIN A, *et al.* Male fertility preservation and restoration strategies for patients undergoing gonadotoxic therapies. *Biol Reprod*, 2022, 107(2): 382–405. doi: 10.1093/biolre/iaoc072.
- [18] LI Q, LAN Q Y, ZHU W B, *et al.* Fertility preservation in adult male patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*, 2024, 2024(1): hoae006. doi: 10.1093/hropen/hoae006.
- [19] PICTON H M, WYNS C, ANDERSON R A, *et al.* A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod*, 2015, 30(11): 2463–2475. doi: 10.1093/humrep/dev190.
- [20] DUFFIN K, NEUHAUS N, ANDERSEN C Y, *et al.* A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive international survey. *Hum Reprod Open*, 2024, 2024(2): hoae010. doi: 10.1093/hropen/hoae010.
- [21] FRAISON E, HUBERLANT S, LABRUNE E, *et al.* Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. *Hum Reprod*, 2023, 38(3): 489–502. doi: 10.1093/humrep/deac249.
- [22] COHEN Y, St-ONGE-St-HILAIRE A, TANNUS S, *et al.* Decreased pregnancy and live birth rates after vitrification of *in vitro* matured oocytes. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(9): 1683–1689. doi: 10.1007/s10815-018-1216-3.
- [23] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2019, 112(6): 1022–1033. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013.
- [24] BAHROUDI Z, ZARNAGHI M R, IZADPANAH M, *et al.* Review of ovarian tissue cryopreservation techniques for fertility preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2022, 51(2): 102290. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102290.
- [25] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会及共识专家. 卵巢组织冻存与移植中国专家共识. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(4): 496–500. doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.04.042.
- Writing group of Chinese Society of Gynecological Endocrinology affiliated to International Society of Gynecological Endocrinology (CSGE-ISGE) and Expert Consensus group. Ovarian tissue cryopreservation transplantation: the first Chinese expert consensus. *Chin J Clin*, 2018, 46(4): 496–500. doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2018.04.042.
- [26] NIKIFOROV D, JUNPING C, CADENAS J, *et al.* Improving the maturation rate of human oocytes collected *ex vivo* during the cryopreservation of ovarian tissue. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 891–904. doi: 10.1007/s10815-020-01724-7.
- [27] CHEN L, DONG Z, CHEN X. Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1147898. doi: 10.3389/fendo.2023.1147898.
- [28] PHILLIPS S M, PADGETT L S, LEISENRING W M, *et al.* Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*, 2015, 24: 653–663. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1418.
- [29] 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会. 特纳综合征中国专家共识(2022年版). *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(4): 424–433. doi: 10.19538/j.fk2022040111.
- China Human Health Science and Technology Promotion Association fertility protection and preservation professional committee. Expert consensus on Turner syndrome in China (2022 edition). *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2022, 38(4): 424–433. doi: 10.19538/j.fk2022040111.
- [30] GAYETE-LAFUENTE S, TURAN V, OKTAY K H. Oocyte cryopreservation with *in vitro* maturation for fertility preservation in girls at risk for ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(12): 2777–2785. doi: 10.1007/s10815-023-02932-7.
- [31] CANOSA S, REVELLI A, GENNARELLI G, *et al.* Innovative strategies for fertility preservation in female cancer survivors: new hope from artificial ovary construction and stem cell-derived neo-folliculogenesis. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(20): 2748. doi: 10.3390/healthcare11202748.
- [32] MELIN J, HOLOPAINEN E, SAVOLAINEN-PELTONEN H. Fertility counselling and fertility preservation among early onset female cancer patients—a finnish register-based study. *Cancer Med*, 2024, 13(3): e7034. doi: 10.1002/cam4.7034.
- [33] PARK S J, HAN J Y, KIM S W, *et al.* Current position of oncofertility in adolescent female cancer patients: a comparative review on society guidelines. *In Vivo*, 2024, 38(1): 48–57. doi: 10.21873/invivo.13409.

(2024-01-29收稿, 2024-04-13修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有
Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Science)