

重点选题“生殖医学”·专题专栏

## 女性生育力保存技术的研究进展<sup>▲</sup>

吴雨茵 李春苑 杨 华 韦永全 曾建伟 邓李文 张 剑 周 玲 谭庆英 许常龙 李 荣\*

[南宁市第二人民医院/广西医科大学第三附属医院(广西生殖医学临床研究中心),

中国—东盟医学研究中心,广西南宁市 530031]



李荣,主任医师,硕士研究生导师,现任南宁市第二人民医院(广西医科大学第三附属医院)生殖医疗中心主任、广西生殖医学临床医学研究中心副主任,荣获“全国巾帼建功标兵”“全国卫生健康系统先进工作者”称号。从事妇产科、生殖医学工作20年,多次参加国内外生殖医学研讨会和培训学习。在不孕不育、多囊卵巢综合征、反复性流产、反复种植失败、子宫内膜异位症等疾病的诊治及辅助生殖技术助孕方面有丰富的临床经验。现担任中华医学会儿科学分会青年委员、中国人体健康科技促进会生殖医学与生殖遗传专业委员会委员、广西医学会生殖医学分会第三届委员会副主任委员、广西人类辅助生殖技术管理中心委员、广西人类辅助生殖技术管理专家库成员、广西医师协会生殖医学分会常务委员、广西优生优育协会健康生殖与辅助生殖技术助孕分会会长、南宁市医学会生殖医学分会主任委员。目前主持及参与多项省、市级重大科研课题,发表SCI及核心期刊论文10余篇。

**【提要】** 随着癌症治疗水平提升、社会生育观念转变及全球育龄人群生育力下降趋势显现,生育力保存技术已成为生殖医学领域的核心议题。我国在该领域发展迅速,多项技术已达到国际先进水平。生育力保存技术的进步为面临生育风险女性提供了更多的选择,但未来仍需要进一步提高保存成功率并降低风险,还需严格遵循伦理原则,充分保障患者及其子代的健康权益。尽管伦理与法规挑战仍是女性生育力保存技术普及的关键瓶颈,但国际合作与持续创新为女性生育力保存技术的个性化与可及性提供了新的路径。本文就卵母细胞冷冻保存技术、卵巢组织冷冻保存技术及卵母细胞体外成熟技术等女性生育力保存技术的研究进展进行综述,以期为该领域的研究提供参考。

**【关键词】** 女性生育力保存;卵母细胞冷冻保存;卵巢组织冷冻保存;卵母细胞体外成熟;新兴技术;综述

**【中图分类号】** R 714.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)11-1571-07

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.11.06

### Research progress on female fertility preservation technology

WU Yuyin, LI Chunyuan, YANG Hua, WEI Yongquan, ZENG Jianwei, DENG Liwen, ZHANG Jian, ZHOU Ling, TAN Qingying, XU Changlong, LI Rong  
(The Second People's Hospital of Nanning/The Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University [Guangxi Clinical Research Center for Reproductive Medicine], China-ASEAN Center for Medical Research, Nanning 530031, Guangxi)

**【Abstract】** With advances in cancer treatment, evolving societal attitudes toward fertility, and a global trend of declining fertility among people of reproductive age, fertility preservation technologies have become a central focus in reproductive medicine. China has made rapid progress in this field, with several technologies now at internationally advanced levels. These advancements offer more options for women facing fertility risk; however, future efforts are still

▲基金项目:南宁市科学研究与技术开发计划项目(20253037);南宁市江南区科学研究与技术开发计划项目(20240826-09、20250919-09)

第一作者简介:吴雨茵,硕士,研究方向为生殖医学。

共同通信作者简介:许常龙,博士,研究员、教授,研究方向为配子发生与成熟、受精机制、胚胎发育、生殖衰老。

\*李荣为通信作者。

needed to improve success rates and reduce risks. It is also essential to strictly adhere to ethical principles to fully protect the health rights of patients and their offspring. Although ethical and regulatory challenges remain key bottlenecks in the widespread adoption of female fertility preservation, international cooperation and continuous innovation provide new pathways for personalized and accessible solutions of female fertility preservation. This article reviews research progress on female fertility preservation technologies, including oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, and *in vitro* maturation, aiming to offer insights for further studies in this area.

**【Key words】** Female fertility preservation, Oocyte cryopreservation, Ovarian tissue cryopreservation, *In vitro* maturation, Emerging technologies, Review

生育能力下降是全球性的重大健康问题,影响10%~15%的育龄夫妇,促使生育力保存成为生殖医学的研究热点<sup>[1]</sup>。现代女性面临多种可能损害生育能力的因素,包括癌症治疗(放化疗等)、自身免疫疾病、遗传性卵巢早衰及社会因素(家庭、职业发展等)等。据统计,全球每年有数万名育龄女性因癌症治疗面临生育力丧失的风险<sup>[2]</sup>。同时,生育年龄普遍推迟进一步增加了人们对生育力保存技术的需求。生育力保存不仅关乎个体生殖健康与家庭幸福,而且涉及国家人口结构优化与社会发展,具有深远的社会意义。生育力保存为面临生育风险尤其是医源性风险的女性提供了未来成为生物学母亲的可能性,是保障女性生殖健康权利的重要举措。目前,女性生育力保存技术主要包括卵母细胞冷冻保存技术、卵巢组织冷冻保存技术、卵母细胞体外成熟(*in vitro* maturation, IVM)技术等,其中,卵母细胞冷冻保存技术对患有良性疾病的成年女性、因个人原因希望保存生育力的女性、可暂缓治疗的癌症患者效果最佳;卵巢组织冷冻保存技术则是青春期前女性、无法推迟治疗的癌症患者的首选方案;IVM技术因无需或仅需极少量促排卵药物且不延误治疗,为青春期前患者、激素敏感型癌症患者及对卵巢刺激反应不良者提供了重要的补充选择<sup>[2]</sup>。本文旨在系统综述女性生育力保存主要技术的最新研究进展,分析其优势、局限性与适应证,并介绍近年来的新兴技术,结合国内现状对该领域的发展提出展望。

## 1 现有女性生育力保存技术的研究进展

1.1 卵母细胞冷冻保存技术 随着全球女性婚育年龄推迟,女性面临着与年龄相关的生育力不可逆下降的风险。卵母细胞冷冻保存技术的应用与发展,主要归功于玻璃化冷冻技术取代了传统的慢速冷冻技术。卵母细胞体积大、含水量高,在冷冻过程中极

易受到冰晶损伤。玻璃化冷冻技术作为一种超快速冷却技术,能最大限度地减少冰晶形成,从而显著提高卵母细胞的复苏率和后续的发育潜力。一项荟萃分析结果显示,玻璃化冷冻卵母细胞的复苏率(82.3%)显著高于慢速冷冻卵母细胞(66.1%),使用玻璃化冷冻卵母细胞的女性的临床结局(临床妊娠率、活产率)与新鲜卵母细胞的女性无显著差异,但慢速冷冻卵母细胞的活产率则显著低于新鲜卵母细胞<sup>[3]</sup>。一项针对捐赠卵母细胞单胎活产的研究表明,使用玻璃化冷冻捐赠卵母细胞的女性与使用新鲜捐赠卵母细胞的女性,在低出生体重儿、小于/大于胎龄儿、早产儿及妊娠期并发症(妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等)发生率方面均无显著差异<sup>[4]</sup>。然而,年龄仍是影响卵母细胞冷冻保存技术活产率的最关键因素,该年龄指的是卵母细胞被冷冻时的女性年龄,而非将来进行胚胎移植时女性的年龄。Goldman等<sup>[5]</sup>通过构建预测模型发现,34岁、37岁和42岁的女性分别需要冷冻10枚、20枚和61枚成熟卵母细胞,才能使活产率达到75%。年龄增长所伴随的卵母细胞质量下降,可直接导致受精率降低和非整倍体率升高。研究表明,40岁以上女性的冷冻卵母细胞活产率通常低于20%,且需要冷冻的卵母细胞数量大幅增加<sup>[6]</sup>。

卵母细胞冷冻保存技术的临床流程与常规体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)技术相似,包括卵巢刺激、监测、触发排卵和取卵手术。卵母细胞冷冻保存技术的优势在于技术标准化程度高、适用范围广,其缺点是需要进行卵巢刺激和手术取卵,对于急需治疗的癌症患者,可能会造成治疗延迟。为了在癌症治疗前有限的窗口期内迅速完成生育力保存,临床上可采用随机启动、双重刺激等促排卵方案,而对于激素依赖型乳腺癌等患者,还需要联合使用芳香化酶抑制剂以确保安全<sup>[7]</sup>。近年来,有学者探索了无创卵泡监测技术,利用人工智能技术预测最佳取卵时机,有望进一步优化卵母细胞冷冻保存技术的周期

效率和成功率<sup>[8]</sup>。

综上, 卵巢细胞冷冻保存技术是一项安全、有效的生育力保存技术, 为现代女性对抗年龄相关生育力下降提供了有力工具。该技术成功的核心在于“趁早”行动, 并在决策前接受全面的检查及专业的咨询, 充分了解其与年龄相关的成功率、医疗流程、潜在风险及经济成本。

**1.2 卵巢组织冷冻保存技术** 卵巢组织冷冻保存技术已从实验性技术发展为临床认可的生育力保存方法, 尤其适用于无法延迟治疗的癌症患者及青春期前女性<sup>[9]</sup>。该技术通过腹腔镜手术获取部分卵巢皮质组织后冷冻保存, 在未来合适时机将组织解冻并移植回患者体内(原位或异位)。慢速冷冻技术是卵巢组织冷冻保存的传统方法, 而玻璃化冷冻技术因其操作简便、耗时短且理论上能减少冰晶损伤而应用日益广泛。研究表明, 上述两种冷冻方法在原始卵泡存活率、组织移植后内分泌功能恢复率、临床妊娠率及活产率等方面均无显著差异<sup>[10-11]</sup>。

然而, 卵巢组织冷冻保存技术的成功并非仅取决于冷冻技术本身。移植后早期阶段是卵泡大量丢失的关键时期。研究表明, 冷冻-解冻过程造成的卵泡损失相对较小, 而移植后 10 d 内因缺血导致的卵泡损失约达 60%, 其后的再灌注损伤可进一步造成约 20% 的卵泡损失, 总损失比例极高<sup>[12]</sup>。移植卵巢组织卵泡损伤的核心机制为移植组织在新生血管形成前处于严重缺氧状态, 导致三磷酸腺苷耗竭、大量活性氧自由基生成, 进而引发卵泡及周围基质细胞的凋亡、焦亡和过度自噬<sup>[13]</sup>。除了直接的缺血损伤, 始基卵泡的异常激活是导致卵巢储备快速耗竭的另一重要原因。切割移植的过程破坏了对始基卵泡的机械性抑制, 同时移植早期的缺氧状态可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达, 进而激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)这一经典的卵泡激活信号通路, 导致大量始基卵泡被过早“唤醒”而耗竭<sup>[14-15]</sup>。为提高卵巢组织冷冻保存技术效率, 研究者探索了多种保护策略, 以减轻氧化损伤、促进血运重建和抑制信号通路异常激活等。冷冻过程可能导致细胞氧化损伤, 而在冷冻液中添加抗氧化剂(褪黑素、N-乙酰半胱氨酸、维生素 E 等)可通过清除自由基, 以及激活核因子红系 2 相关因子 2 等抗氧化信号通路, 减轻此类损伤, 保护卵泡储

备<sup>[13]</sup>。为改善移植后血供, 将脂肪间充质干细胞及其衍生物、VEGF、碱性成纤维细胞生长因子等与卵巢组织共移植, 可以加速新生血管形成, 缩短缺血缺氧时间, 从而减少卵泡丢失<sup>[16-18]</sup>。通过使用抗米勒管激素或雷帕霉素(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂)等卵泡激活抑制物, 可以暂时抑制 PI3K/AKT 信号通路, 防止始基卵泡的过早、过度被激活, 从而保护卵巢储备功能<sup>[19-21]</sup>。

值得注意的是, 卵巢组织移植部位也可以影响临床结局。一项荟萃分析结果表明, 卵巢组织原位移植(移植至剩余卵巢或盆腔原位附近)的活产率(约 23%)显著高于异位移植(皮下)的活产率(约 3%)<sup>[22]</sup>。欧洲一项多中心研究(纳入 285 例患者)结果显示, 卵巢移植组织恢复功能后, 自然受孕患者的临床妊娠率为 40%, 活产率达 30%, 而行 IVF 助孕的患者亦可获得较好的临床妊娠率(36%)和活产率(21%)<sup>[23]</sup>。对于血液系统恶性肿瘤(白血病、淋巴瘤等)患者, 移植冻融组织存在潜在的恶性肿瘤细胞再植入风险, 因此术前需要进行严格的组织学及分子生物学评估, 以排除微小残留病, 这对于白血病患者尤为重要<sup>[24]</sup>。对于肿瘤细胞污染与再植入的高风险患者, 体外卵泡培养结合后续 IVM 是规避此类风险的重要研究方向<sup>[25]</sup>。

卵巢组织冷冻保存技术不仅是目前青春期前女性可用的生育力保存方法, 也给癌症康复者恢复自然生育能力与卵巢内分泌功能带来了希望。未来的研究将侧重于联合应用具有不同作用机制的添加剂, 以协同减轻氧化损伤、促进血管生成并抑制相关信号通路的异常激活, 从而提高移植组织的长期存活率和功能。

**1.3 IVM 技术** IVM 技术是指将未成熟的生发泡期卵丘-卵母细胞复合体(cumulus-oocyte complexes, COCs)在体外培养至成熟的中期 II 阶段的技术。近年来, 随着肿瘤生育学的发展, IVM 技术因其在特定临床场景中的独特优势而受到广泛关注, 美国生殖医学学会等不再将其视为实验性技术<sup>[26]</sup>。该技术无需或仅需极少量促排卵药物, 可在月经周期任意阶段开展, 且不需要延迟癌症治疗, 尤其适用于青少年患者、激素敏感型癌症患者及对卵巢刺激反应不良者<sup>[27]</sup>。

IVM 技术面临的核心生物学挑战是体外成熟卵母细胞的发育潜能低于体内成熟者。这主要源于三大问题: 卵母细胞发育潜能不足、脱离卵泡环境后的自发早熟成熟、缺乏体内的排卵级联信号<sup>[28-30]</sup>。卵母细胞成熟依赖于细胞核成熟(减数分裂恢复)与细胞

质成熟(积累支持受精和胚胎发育的相关因子)<sup>[31]</sup>。一项前瞻性随机研究表明,对于利用IVM技术从卵巢功能正常女性获取的卵母细胞,单用卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)进行预处理并不能显著提高卵母细胞的体外成熟率或临床妊娠率,其益处仅在与绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)联合使用时才得以体现,该方案能显著同步提升卵母细胞的成熟率与子宫内膜容受性,从而获得最佳的临床结局<sup>[32]</sup>。此外,通过在取卵液中添加减数分裂抑制剂(环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷调节剂等),可有效维持生发泡期停滞,保护COCs结构的完整性,提高细胞质成熟率<sup>[33]</sup>。其中,由卵丘细胞表达的C型钠尿肽前体/心房钠尿肽受体2信号通路被证实是维持体内卵母细胞减数分裂停滞的生理性关键信号通路<sup>[34]</sup>。

双相体外成熟技术(capacitation IVM, CAPA-IVM)的核心在于卵母细胞预成熟期使用C型钠尿肽等生理性减数分裂抑制剂替代传统化学抑制剂,随后在卵母细胞成熟期往培养基中添加FSH和表皮生长因子样肽,同步高效地诱导减数分裂恢复和卵丘扩展<sup>[35-36]</sup>。该方案能在有效保护COCs结构完整性的同时,为卵母细胞创造一个宝贵的“时间窗口”,使其在转录活跃的生发泡期完成必要的胞质成熟,即实现“胞质获能”,从而显著提升后续的成熟率与胚胎发育潜能<sup>[37-38]</sup>。CAPA-IVM特别适用于多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者。研究表明,与标准IVM相比,CAPA-IVM能显著提高PCOS患者的卵母细胞成熟率和优质胚胎率,并获得更多可用的冷冻胚胎<sup>[39]</sup>。CAPA-IVM的优势在于实现卵母细胞成熟同步化,便于安排单次卵胞浆内单精子注射,简化了实验室流程,并避免了HCG可能导致的卵泡间信号紊乱和细胞质与细胞核成熟不同步<sup>[40-41]</sup>。目前,有学者开始探索结合成簇的规律性间隔的短回文重复序列-CRISPR相关蛋白9(CRISPR-Cas9)技术对未成熟卵母细胞进行基因修复以提升其发育潜能<sup>[42]</sup>。然而,由于涉及人类生殖系基因编辑,其临床应用面临着巨大的技术安全验证、伦理审查和社会共识挑战。未来的研究将集中于提高基因编辑的精准度和安全性,并在更广泛的疾病模型和卵母细胞质量低下模型中验证其效果。

一项针对PCOS患者的系统评价表明,IVM技术与常规IVF在受精率、临床妊娠率和流产率方面无显著差异,这为IVM技术应用于PCOS患者的安全性提

供了支持证据<sup>[43]</sup>。对于PCOS患者,IVM技术的优势在于可避免卵巢过度刺激综合征的风险<sup>[44]</sup>。然而,IVM技术仍面临卵母细胞回收率不可预测、成熟率及后续胚胎发育率有待提高等挑战。未来将进一步改进取卵针技术、优化培养系统,并将IVM技术与卵巢组织冷冻保存技术等其他生育力保存方法联合应用,使女性生育力得以更大程度地有效保存。

## 2 女性生育力保存的新兴技术

2.1 干细胞技术 干细胞技术为恢复和重建女性生育力提供了革命性的新策略,其应用主要沿着两大方向展开:一是利用多能干细胞在体外从头重构生殖细胞发育全过程,最终获得功能性卵母细胞;二是利用成体干细胞激活或修复体内现有的卵巢功能,为卵巢早衰等疾病提供治疗希望。

利用干细胞再现女性生殖细胞的整个生命周期并培养出功能卵母细胞,是一项艰巨但前景广阔的任务。目前,已有研究人员成功将小鼠的胚胎干细胞或诱导性多能干细胞在体外诱导分化为功能性的卵母细胞,这些干细胞来源的卵母细胞不仅能够受精并发育成胚胎,还能在移植至代孕母鼠体内后,最终产下健康的活产后代(图1)<sup>[45-46]</sup>。这一突破性发现为在体外“制造”卵母细胞提供了完整的理论框架和技术可行性,为因缺乏自身卵母细胞而不孕的患者带来了希望。然而,该技术走向临床应用仍面临巨大挑战,其中最关键的问题在于对于人工诱导的卵母细胞的基因组印记和表观遗传状态是否与体内自然发育的卵母细胞完全一致,这需要进行更全面、更严谨的评估,以确保后代长期健康<sup>[47]</sup>。

干细胞技术还可以应用于治疗卵巢功能衰退,尤其是卵巢早衰。在早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)患者中,卵巢内常残留有处于休眠状态的原始卵泡,但它们无法被正常激活<sup>[48]</sup>。研究表明,间充质干细胞可通过旁分泌作用,分泌多种细胞因子和生长因子,改善卵巢微环境,从而激活卵巢内休眠的原始卵泡,使其恢复对促性腺激素的反应性,重新启动生长发育<sup>[48]</sup>。总之,在促进冻存卵巢组织移植后功能修复和恢复POI患者生育能力方面,干细胞技术有望成为一种新的生育力保护策略,具有广阔的临床应用前景。然而,这些创新技术仍处于临床前或早期临床研究阶段,还存在很大的局限性和改进空间。

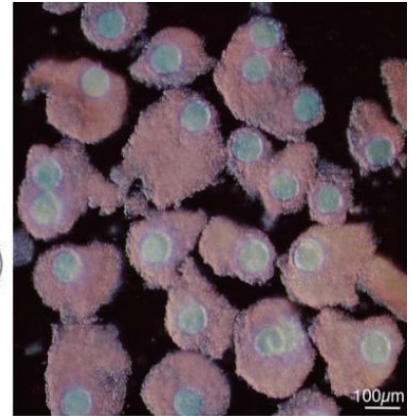
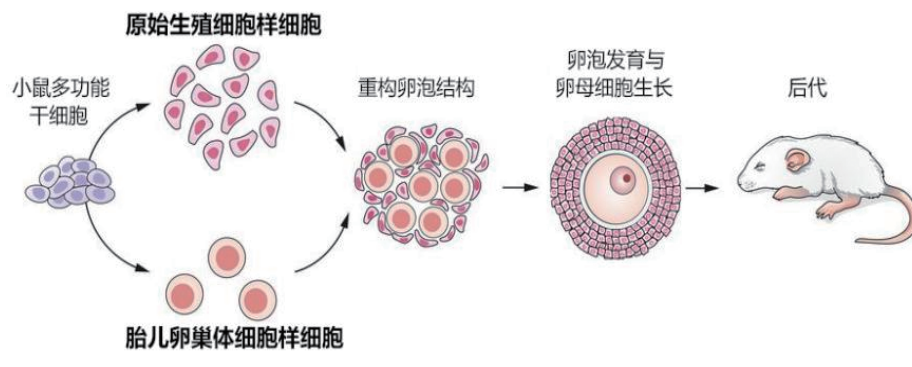


图1 来自小鼠的多能干细胞的卵泡结构与卵母细胞(图片来源于文献[46])

**2.2 人工卵巢** 为了规避卵巢组织移植中存在的缺血损伤和癌细胞再植入风险,一种更前沿的策略应运而生:构建一种可植入体内的生物工程人工卵巢。该方法的核心在于不再移植整个组织,而是将分离出的健康原始或初级卵泡,植入一个能与人体相容的特制人工支架中。人工卵巢不仅要作为卵泡的物理支撑,还必须能封装卵泡生存和发育所需的自体卵巢细胞,从而在体内重建一个类似于天然卵巢的微环境,同时恢复患者的内分泌功能与生殖功能。

人工卵巢技术已在动物实验中取得革命性进展。研究表明,将原始卵泡和初级卵泡封装于负载 VEGF 的纤维蛋白生物材料中并移植到不孕小鼠体内后,能够支持卵泡存活、激活并完成正常发育,恢复小鼠的动情周期(雌激素、孕激素功能恢复),最终通过自然交配成功诞下健康且具备生殖能力的活产后代<sup>[49]</sup>。这提示通过工程学手段复制卵巢核心功能的可行性。在此基础上,有研究人员利用3D打印机制造出结构精密的微孔水凝胶支架,并将卵巢、卵泡精准地嵌入其中。然后将这种3D打印的卵巢移植到已切除自身卵巢的小鼠体内,可成功恢复小鼠正常的内分泌功能和生殖功能,并最终自然生育健康的后代<sup>[50]</sup>。

尽管人类卵巢远比小鼠复杂,且其在人体应用面临严格的伦理审查,但人工卵巢,特别是3D打印卵巢良好的实验结果,标志着生殖组织工程领域取得了里程碑式的进展,为因癌症治疗或其他原因导致卵巢功能衰竭的女性开辟了一条极具潜力的生育力恢复途径。未来的研究将聚焦于优化支架材料、模拟更复杂的人类卵巢结构,并最终将人工卵巢技术向临床应用转化。

### 3 小结与展望

癌症诊疗水平的提高显著增加了女性癌症幸存者的数量,也使得生育力保存的需求日益迫切。胚胎和卵母细胞冷冻保存技术是女性生育力保存的标准方法,卵巢组织冷冻保存技术则成为青春期前女性和无法延迟治疗癌症患者不可或缺的替代方案。IVM技术,特别是双相IVM系统的发展,为特定人群(PCOS患者、癌症患者)提供了更安全、更便捷的生育力保存方案。在临床实践中,需要根据患者年龄、疾病类型、治疗方案紧迫性、婚姻状况、卵巢储备功能等个体化因素,综合评估并选择最适宜的生育力保存策略。有效的生育力保存依赖于多学科协作(肿瘤科、生殖医学、外科等),涵盖技术评估、方案制定、精细操作(组织处理、冷冻、移植)、长期随访等环节。

女性生育力保存技术正经历从突破“能否实现”的科学挑战,转向应对“如何负责任地应用”这一更复杂的伦理与治理议题的关键阶段。我国在该领域发展迅速,多项技术已与国际接轨,技术的进步虽赋予了人类前所未有的生殖自主权,但也带来了审慎管理这份权利的重大责任。未来,不仅需要实验室中持续创新,着力提高卵母细胞冷冻与体外成熟等核心技术的有效率与安全性,并降低成本,更需要临床医生、科研人员、伦理学家、政策制定者及全社会的共同参与,构建一个既能激励创新又能充分保障个体权益与社会公平的伦理法规框架。最终,通过推动女性生育力保存技术在全国范围特别是基层地区的可及性与规范化,确保这项关乎女性生殖健康权利、响应国家生育政策的重要举措,能够真正普惠于有需要的女性,为促进人口长期均衡发展提供坚实支撑。

## 参 考 文 献

- [1] Farquhar CM, Bhattacharya S, Repping S, et al. Female subfertility[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):7.
- [2] Dolmans MM, Hossay C, Nguyen TYT, et al. Fertility preservation: how to preserve ovarian function in children, adolescents and adults[J]. J Clin Med, 2021, 10(22):5247.
- [3] Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(2):139-155.
- [4] Wang YH, Ding Q, Zou JL, et al. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancy from donated frozen versus fresh oocytes[J]. Hum Fertil, 2025, 28(1):2430234.
- [5] Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, et al. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients[J]. Hum Reprod, 2017, 32(4):853-859.
- [6] Hirsch A, Hirsh Raccach B, Rotem R, et al. Planned oocyte cryopreservation: a systematic review and meta-regression analysis[J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(5):558-568.
- [7] Vesztergom D, Nánássy L, Polgár C, et al. Fertility preservation in female cancer patients[J]. Orv Hetil, 2023, 164(28):1094-1101.
- [8] Liang XW, Liang JM, Zeng FY, et al. Evaluation of oocyte maturity using artificial intelligence quantification of follicle volume biomarker by three-dimensional ultrasound[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 45(6):1197-1206.
- [9] Lee S, Ozkavukcu S, Ku SY. Current and future perspectives for improving ovarian tissue cryopreservation and transplantation outcomes for cancer patients[J]. Reprod Sci, 2021, 28(6):1746-1758.
- [10] Zhou XH, Zhang D, Shi J, et al. Comparison of vitrification and conventional slow freezing for cryopreservation of ovarian tissue with respect to the number of intact primordial follicles: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(39):e4095.
- [11] Silber SJ, DeRosa M, Goldsmith S, et al. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(12):2205-2213.
- [12] Han C, Zeng Q, He L, et al. Advances in the mechanisms related to follicle loss after frozen-thawed ovarian tissue transplantation[J]. Transpl Immunol, 2023, 81:101935.
- [13] 应函岐, 施丽冰, 张松英. 移植卵巢组织卵泡损伤机制及保护策略[J]. 浙江大学学报(医学版), 2024, 53(3):321-330.
- [14] Masciangelo R, Hossay C, Chiti MC, et al. Role of the PI3K and hippo pathways in follicle activation after grafting of human ovarian tissue[J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(1):101-108.
- [15] Masciangelo R, Hossay C, Donnez J, et al. Does the Akt pathway play a role in follicle activation after grafting of human ovarian tissue? [J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(2):196-198.
- [16] Manavella DD, Cacciottola L, Payen VL, et al. Adipose tissue-derived stem cells boost vascularization in grafted ovarian tissue by growth factor secretion and differentiation into endothelial cell lineages[J]. Mol Hum Reprod, 2019, 25(4):184-193.
- [17] Kang BJ, Wang Y, Zhang L, et al. Basic fibroblast growth factor improved angiogenesis of vitrified human ovarian tissues after *in vitro* culture and xenotransplantation[J]. Cryo Letters, 2017, 38(3):194-201.
- [18] Kang BJ, Wang Y, Zhang L, et al. bFGF and VEGF improve the quality of vitrified-thawed human ovarian tissues after xenotransplantation to SCID mice[J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(2):281-289.
- [19] Elik S, Ozkavukcu S, Celik-Ozenci C. Recombinant anti-Mullerian hormone treatment attenuates primordial follicle loss after ovarian cryopreservation and transplantation[J]. J Assist Reprod Genet, 2023, 40(5):1117-1134.
- [20] Erren C, Nisolle M, Munaut C. Pharmacological inhibition of the PI3K/PTEN/Akt and mTOR signalling pathways limits follicle activation induced by ovarian cryopreservation and *in vitro* culture[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1):95.
- [21] Yorino S, Kawamura K. Rapamycin treatment maintains developmental potential of oocytes in mice and follicle reserve in human cortical fragments grafted into immune-deficient mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 504:110694.
- [22] Xie B, Li J, Huang Y, et al. Assessing the impact of transplant site on ovarian tissue transplantation: a single-arm meta-analysis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2023, 21(1):120.
- [23] Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers[J]. Fertil Steril, 2021, 115(5):1102-1115.
- [24] Shapira M, Raanani H, Barshack I, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination[J]. Fertil Steril, 2018, 109(1):48-53.
- [25] Soares M, Saussoy P, Maskens M, et al. Eliminating malignant cells from cryopreserved ovarian tissue is possible in leukaemia patients[J]. Br J Haematol, 2017, 178(2):231-239.

- [26] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, the Society for Assisted Reproductive Technology. *In vitro* maturation: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(2): 298-304.
- [27] Son WY, Henderson S, Cohen Y, et al. Immature oocyte for fertility preservation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:464.
- [28] Richani D, Gilchrist RB. Approaches to oocyte meiotic arrest *in vitro* and impact on oocyte developmental competence[J]. *Biol Reprod*, 2022, 106(2): 243-252.
- [29] Sirard MA. The two-step process of ovarian follicular growth and maturation in mammals can be compared to a fruit ripening where quality depends on the second step[J]. *Biol Reprod*, 2022, 106(2): 230-234.
- [30] Vuong LN, Ho VNA, Ho TM, et al. *In vitro* maturation of oocytes versus conventional IVF in women with infertility and a high antral follicle count: a randomized non-inferiority controlled trial[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(11): 2537-2547.
- [31] Baldini GM, Lot D, Malvasi A, et al. Abnormalities of oocyte maturation: mechanisms and implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12197.
- [32] Fadini R, Dal Canto MB, Renzini MM, et al. Effect of different gonadotrophin priming on IVM of oocytes from women with normal ovaries: a prospective randomized study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(3): 343-351.
- [33] Gilchrist RB, Smitz J. Oocyte *in vitro* maturation: physiological basis and application to clinical practice[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(4): 524-539.
- [34] Zhang MJ, Su YQ, Sugiura K, et al. Estradiol promotes and maintains cumulus cell expression of natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) and meiotic arrest in mouse oocytes *in vitro*[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(11): 4377-4385.
- [35] Abbassi L, El-Hayek S, Carvalho KF, et al. Epidermal growth factor receptor signaling uncouples germ cells from the somatic follicular compartment at ovulation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1438.
- [36] Akin N, Le AH, Ha UDT, et al. Positive effects of amphiregulin on human oocyte maturation and its molecular drivers in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2021, 37(1): 30-43.
- [37] Sánchez F, Lolicato F, Romero S, et al. An improved IVM method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances oocyte competence and embryo yield[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(10): 2056-2068.
- [38] Cadenas J, La CPL, Mamsen LS, et al. Future potential of *in vitro* maturation including fertility preservation[J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(4): 550-559.
- [39] Sanchez F, Le AH, Ho VNA, et al. Biphasic *in vitro* maturation (CAPA-IVM) specifically improves the developmental capacity of oocytes from small antral follicles[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(10): 2135-2144.
- [40] Vuong LN, Le AH, Ho VNA, et al. Live births after oocyte *in vitro* maturation with a prematuration step in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(2): 347-357.
- [41] Girard A, Dufort I, Douville G, et al. Global gene expression in granulosa cells of growing, plateau and atretic dominant follicles in cattle[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 17.
- [42] Zhang YR, Yin TL, Zhou LQ. CRISPR/Cas9 technology: applications in oocytes and early embryos[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 746.
- [43] Xu YL, Qiao J. Comparison of *in vitro* maturation and *in vitro* fertilization for polycystic ovary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(15): 1235.
- [44] Walls ML, Hunter T, Ryan JP, et al. *In vitro* maturation as an alternative to standard *in vitro* fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(1): 88-96.
- [45] Hayashi K, Saitou M. Generation of eggs from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells[J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(8): 1513-1524.
- [46] Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, et al. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells[J]. *Science*, 2021, 373(6552): eabe0237.
- [47] Herbert M, Surani A. Oocytes from Stem Cells[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2): 188-190.
- [48] Zhang Y, Zhou XM, Zhu Y, et al. Current mechanisms of primordial follicle activation and new strategies for fertility preservation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(2): gaab005.
- [49] Kniazeva E, Hardy AN, Boukaidi SA, et al. Primordial follicle transplantation within designer biomaterial grafts produce live births in a mouse infertility model[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17709.
- [50] Laronda MM, Rutz AL, Xiao S, et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15261.

(收稿日期:2025-08-01 修回日期:2025-10-09)