

胚胎植入前遗传学检测技术中嵌合体胚胎移植的伦理问题探讨

秦含 黄文杰 胥会会 刘娇妍 任小平 龙艳喜 王华伟*

昆明医科大学第一附属医院(昆明医科大学第一临床医学院) 生殖遗传科, 云南 昆明 650032

【摘要】 胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)技术可以在植入前对胚胎进行整倍体筛查,选择整倍体胚胎移植,可以有效提高辅助生殖助孕成功率。同时,该技术也可以检出大量嵌合体胚胎,因嵌合体胚胎移植的孕妇存在流产风险和胎儿发育异常风险高于整倍体胚胎移植的情况,且移植嵌合体胚胎可能存在胎儿出生缺陷风险,故临床上一般不主张移植嵌合体胚胎。但这项技术能为无整倍体胚胎移植的患者提供生育的可能性,部分患者在无整倍体胚胎可以移植,且不愿进行新促排卵周期的前提下,嵌合体胚胎移植是重要的选择之一。选择嵌合体胚胎移植是当前辅助生殖领域临床医师和患者面临的重大挑战性问题。本文旨在系统探讨嵌合体胚胎移植的核心伦理问题,并提出应对伦理挑战的策略和建议,以促进该项技术的临床应用。

【关键词】 胚胎植入前遗传学检测(PGT)技术;嵌合体胚胎;胚胎移植;伦理问题

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

Ethical debates on the mosaic embryo transfer for patients with preimplantation genetic testing

Qin Han, Huang Wenjie, Xu Huihui, Liu Jiaoyan, Ren Xiaoping, Long Yanxi, Wang Huawei*

(Reproductive Genetics Department, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/The First Clinical Medical College of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

【Abstract】 Preimplantation genetic testing (PGT) can detect the euploid and aneuploid embryos before transfer. Transferring euploid embryos can significantly improve the pregnancy rate of assisted reproductive technologies. However, this technique also detects a large number of mosaic embryos. Since transferring mosaic embryos carries for infertility women with a higher risk of miscarriage and fetal developmental abnormalities than transferring euploid embryos, and mosaic embryos may have the risk of birth defects, clinicians generally do not recommend the transfer of aneuploidy embryos for infertility women. Nevertheless, transferring the aneuploid embryo provides fertility options for patients without euploid embryo. For patients who do not have euploid embryo available for transfer and are unwilling to undergo a new stimulation cycle, transferring a mosaic embryo is one of the beneficial options. The decision to opt for mosaic embryo transfer poses a significant challenge for clinicians and patients in the field of assisted reproduction. This paper aims to systematically explore the core ethical issues about embryo transfer and propose strategies to address these challenges, thereby promoting the clinical application of this technology.

【Key words】 Preimplantation Genetic Testing (PGT) Technology; Mosaic Embryos; Embryo Transfer; Ethical Issues

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.03.001

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合专项(202301AY070001-087),昆明医科大学教改课题(2023-JY-Y-108),昆明医科大学 2025 年学位与研究生教育创新基金(2025S070)

* 通信作者: 王华伟, E-mail: wanghuawei99@163.com

胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT) 技术, 即“第三代试管婴儿技术”, 是指在胚胎移植到母体子宫之前对胚胎的部分细胞进行活检和遗传学检测, 根据检测结果选择整倍体和不引起致病的胚胎植入母体子宫, 从而降低遗传性疾病的传递风险, 最终生育健康子代的辅助生殖技术。通过该技术的筛查, 除了可检测出整倍体胚胎外, 还有部分胚胎存在染色体拷贝数异常, 即嵌合体胚胎, 被检出。前期研究认为嵌合体胚胎移植存在风险, 临床上一般不主张移植嵌合体胚胎, 然而, 部分患者无整倍体胚胎可以移植, 且不愿意进入新的促排卵周期的情况下是否可以移植嵌合体胚胎^[1]? 尝试选择嵌合体胚胎进行移植是上述患者群体获得生育后代的重要机会, 且有移植嵌合体胚胎并获得健康子代的病例报道^[1,2]。然而, 嵌合体胚胎移植的流产风险和胎儿发育异常风险高于整倍体胚胎移植, 若选择不移植, 这是否意味着放弃潜在的生命? 若选择移植, 高风险胚胎移植出生的后代成为家庭累赘时, 对家庭及社会带来的危害又该如何处理? 这使得嵌合体胚胎处置的伦理问题变得极为突出, 存在较大争议。随着 PGT 技术的进步, 如何在科技进步与伦理考量之间找到平衡, 是辅助生殖领域面临的重要医学伦理和社会伦理争议的热点和难点。

1 嵌合体胚胎的形成

嵌合体是指胚胎中存在两种或两种以上不同染色体核型的细胞系, 在人类植入前胚胎中较为常见^[1]。国际胚胎植入前遗传学诊断协会 (Preimplantation Genetic Diagnosis International Society, PGDIS) 规定异常细胞占比 20%~80% 为嵌合体胚胎, >80% 为非整倍体胚胎, <20% 为整倍体胚胎^[3,4]。根据细胞系来源的不同, 可分为同源嵌合与异源嵌合。同源嵌合体的成分来源于同一受精卵, 而异源嵌合体是由两个或两个以上不同的受精卵融合而形成^[1]。嵌合体胚胎的发生, 主要是正常二倍体受精卵在有丝分裂时出现染色体分离错误所致^[1]。其次, 还与配子减数分裂错误有关, 通过三体或单体自救形成嵌合^[1]。染色体嵌合导致染色体

增加和(或)丢失主要有三种机制: 染色体不分离、后期延迟及核内复制^[5]。嵌合体胚胎由核型不同的细胞构成, 在胚胎中的分布呈现出三种可能的形式: 滋养层细胞嵌合而内细胞团正常; 滋养层和内细胞团均呈现嵌合状态及滋养层细胞正常而内细胞团嵌合。在胚胎发育的过程中, 滋养层细胞最终分化形成胎盘等外胚组织, 而内细胞团则进一步发育成为胎儿。需要指出的是, 目前 PGT 技术中主要是进行滋养层细胞活检取材和遗传检测。此外, 嵌合体胚胎的发生和检出率还受多种因素的影响, 如遗传学检测方法的诊断效能、女方年龄、男方年龄、精液质量、促排卵方案、受精方式、体外培养条件、活检细胞种类和数量、胚胎发育速度等^[6]。

2 嵌合体胚胎移植的核心伦理问题

Greco 等^[7]于 2015 年报道了嵌合体胚胎移植后成功获得健康子代的病例, 自此, 嵌合体胚胎移植的伦理问题受到了学术界的广泛关注。

2.1 个体层面 嵌合体胚胎移植存在后代潜在的健康风险。相较于移植整倍体胚胎, 移植嵌合体胚胎的孕妇其流产风险及胎儿发育异常风险有所增加^[1]。在嵌合体胚胎移植妊娠后可能会对母体产生不良影响, 且不同阶段的嵌合体与不良妊娠结局密切相关, 主要表现为着床失败、流产等^[8]。Zore 等^[9]通过对比嵌合体胚胎与整倍体胚胎移植后的临床结局, 发现嵌合体胚胎移植活产率明显降低, 移植后孕妇的自然流产率明显升高。Fragouli 等^[10]发现移植二倍体与非整倍体嵌合胚胎与移植整倍体胚胎相比, 植入率更低, 流产率更高。其中, 嵌合比例和类型是影响胚胎着床率和持续妊娠率的关键因素。高比例以及嵌合类型复杂的嵌合体胚胎, 容易出现妊娠失败、流产等状况。2020 年的一项研究表明, 高水平嵌合体胚胎 (异常细胞 $\geq 50\%$) 与低水平嵌合体胚胎 (异常细胞 $< 50\%$) 移植后的活产率相当, 但流产率较高^[11]。此外, 胎儿或新生儿的染色体嵌合体可导致先天畸形、自闭症和精神发育迟缓等^[5]。因此, 尽管普遍观点认为嵌合体胚胎移植后并不会显著增加胎儿或新生儿不良结局的风险, 但也有观点认为嵌合体胚胎发育而成的胎儿或新生儿

可能会出现与嵌合体相关的染色体异常的疾病风险^[5]。

胚胎嵌合体形成可能发生在胚胎发育的各个阶段。嵌合体细胞在人体内的实际分布难以明确,且分布可能并不均匀。嵌合体胚胎研究中面临的最大

难题是 PGT 对嵌合体胚胎诊断的准确性。就实验室角度而言,PGT 检测准确性的影响因素主要包括活检细胞的代表性,遗传检测技术的灵敏度和可靠性^[12]。目前,不同的检测方法各有优劣,具体情况见表 1。

表 1 胚胎活检主要检测方法的取样方式、适用性、优势与局限性比较

检测方法	取样方式	适用性	优势	局限性
滋养外胚层细胞活检	选择发育至 5~6 天的囊胚,取 5~10 个滋养外胚层细胞进行活检	是目前 PGT-A 的主流活检方式,适用于大多数囊胚阶段的胚胎进行遗传检测	对囊胚期胚胎滋养外胚层细胞进行活检不损伤内细胞团,对胚胎的发育潜能影响小 ^[12] 。可获得的细胞数量较多,准确性更高 ^[13]	①取样代表性不足:囊胚活检的滋养层细胞是未来发育成胎盘或胎膜的细胞,与发育成胎儿的内细胞团细胞存在一定的差异,不能完全等同于胚胎的基因组构成 ^[1] 。②损伤风险:动物实验表明,有创性的活检可能会对胚胎发育的后代造成神经退行性病变 ^[14]
卵裂期胚胎细胞活检	在受精后 3 天处于 6~8 个细胞的卵裂期阶段的胚胎,选取 1~2 个细胞进行活检	适用于卵裂期胚胎,但目前临床应用已逐渐被囊胚期滋养外胚层细胞活检取代	尽早进行细胞取样和活检,可检测胚胎数量相对较多 ^[15]	①取材量少:仅能获取 1~2 个卵裂期细胞用于检测。然而,单个卵裂球的检测结果无法全面反映整个胚胎的状态,这可能会造成非整倍体,即嵌合体的漏诊,可能致使异常胚胎被移植 ^[13] 。②对胚胎损伤大:约 8 个细胞中进行 1~2 个细胞取材可能影响胚胎着床能力和发育潜能 ^[15] 。③因取材细胞数量少致使卵裂期活检准确性较囊胚期活检低 ^[16]
无创胚胎染色体筛查 (noninvasive chromosome screening, NICS)	收集囊胚腔液或培养液中的游离 DNA	适用于对胚胎损伤敏感、不适合侵入性活检的情况,如珍贵胚胎或低质量胚胎检测	无创胚胎染色体筛查技术具有无创、简单、便宜等优点,在体外辅助生殖技术领域中的应用前景巨大 ^[17]	无创胚胎染色体筛查受到样本量少、样本污染等问题制约,其准确性在现有研究之间的差异较大,故应用于临床实践还有待深入研究 ^[18]

鉴于当前 PGT 技术的局限性,容易导致诊断结果准确性不高以及假阳性等问题的出现。嵌合胚胎可能无法准确反映未来胎儿遗传疾病的风险,嵌合体胚胎的移植风险也无法进行精确评估。此外,被诊断为嵌合体的胚胎存在自我纠正机制^[19],具体包括:整倍体细胞优势生长、异常细胞自我纠正、正常细胞向内细胞团聚集;异常细胞由于生长劣势而数量减少,且非整倍体细胞的生长速度缓慢,在细胞凋亡过程中可能死亡而数量逐渐减少,最终生育健康胎儿。2016 年 Bolton 等^[21]通过对小鼠进行非整倍体和整倍体嵌合胚胎发育研究,结果发现随着胚胎的发育,内细胞团中非整倍体细胞会通过凋亡方式被消除,且一定比例的整倍体细胞即可支持胚胎发育。因此,即使移植了嵌合体胚胎,仍然有可能生育健康的胎儿。

尽管嵌合体胚胎可能伴随健康风险,但他们同样有可能像健康胚胎一样,为一个家庭带来希望。鉴于 PGT 技术尚处于发展阶段,我们无法对嵌合体胚胎可能带来的风险进行精确预测和评估。在嵌合体胚胎移植面临高风险的情况下,是否应该销毁

他们,这引发了关于胚胎是否具有生命权的根本伦理争议。目前,对胚胎认知主要存在以下三种观点:第一,认为胚胎是一个潜在的生命个体,但胚胎在何时能够获得潜在人类的地位仍存在争议^[22],该观点被广泛接受。第二,胚胎不具有法律地位,该观点主张胚胎仅是一组未分化、尚缺乏个性特征的细胞集合,可视为母亲身体的一部分,因其尚不具备自主意识,母亲有权对胚胎行使各项权利^[23]。第三,胚胎作为生命的起始形态,已经具备了生命的特征,应该拥有人类的全部权利^[24]。此外,在胚胎发育的早期阶段,仅由细胞构成,其是否应当获得道德地位;关于胚胎从受精的那一刻起是否就拥有完整的个人权力;以及销毁胚胎是否等同于谋杀等问题,至今仍存在争议。嵌合体胚胎移植发育而来的个体,因其特殊的遗传背景,可能会遭遇周围人群更多的关注、误解乃至敌意。这使得他/她们承受着更多来自心理和社会舆论的双重压力,容易导致心理问题和情感困扰^[25]。经由 PGT 出生的孩子,同样属于借助辅助生殖技术诞生的子代,也面临着诸如子代的生命选择权、未来安全性、成长环境以及心理健康等子代

权益和伦理方面的问题^[26]。此外,嵌合体胚胎经过遗传检测后出生,由于其当时还没有知情同意和自主选择权,长大后可能因其遗传检测结果被定性、贴标签或遭到歧视,从而违背不伤害和尊重的伦理原则^[27]。

2.2 家庭层面 PGT 技术的费用相对昂贵,并且嵌合体胚胎移植可能面临孕妇流产风险和胎儿出生后的健康问题,这会导致家庭不得不长期承担沉重的医疗开支。夫妇在尝试试管婴儿技术助孕时可能面临更大的压力和焦虑,而试管婴儿技术助孕家庭可能面临社会的偏见和歧视^[28]。亲友及社会各界可能认为移植嵌合体胚胎是一种不负责任的行为,从而对其进行批判。此外,如果夫妻双方在文化、宗教和价值观方面存在差异,他们对嵌合体胚胎认知可能会有所不同,这容易导致在胚胎移植或销毁的问题上产生分歧,从而严重影响家庭的和谐。

随着我国多孩政策全面实施以及现代女性生育年龄的延后,高龄生育女性的比例明显上升。高龄女性的生殖健康问题以及如何改善高龄女性的生育结局,已经成为生殖医学领域关注的热点^[29]。胚胎植入前非整倍体筛查(PGT for aneuploid, PGT-A)技术适用于女方高龄、不明原因反复自然流产及反复种植失败的患者^[30]。对于这类患者,她们渴望拥有生物学意义上属于自己的孩子,即使通过 PGT 技术得到胚胎是嵌合体,如果有可能再次获得胚胎,则不应优先移植嵌合体胚胎,而对于符合移植标准的嵌合体胚胎可以考虑先进行冻存,在无更优选择的前提下,嵌合体胚胎移植依然是患者夫妇的希望。有研究表明,冷冻整倍体胚胎移植率、妊娠率、活产率与鲜胚移植无明显差异,并可有效降低卵巢过度刺激综合征风险^[31]。如果不可能再次获得胚胎,在考虑移植嵌合体胚胎之前,应根据患者的需求,进行遗传咨询,在充分了解风险和知情同意的前提下,可以考虑移植嵌合体胚胎^[32]。对于移植嵌合体胚胎妊娠的患者,务必行产前筛查和产前诊断^[5]。

PGDIS 指南建议,对于移植嵌合胚胎妊娠的女性需在孕中期行羊膜腔穿刺术进行产前诊断。由于羊水细胞包含外、中、内三个胚层来源的细胞成分,理论上是诊断胎儿嵌合及确定嵌合比例的最佳产前

遗传学诊断标本^[1]。仅进行无创产前检查和绒毛活检是不够的,因为所取检测标本只代表滋养外胚层细胞,并不能代表发育成胎儿的内细胞团的遗传信息^[5]。从伦理维度而言,这项技术对于移植嵌合体胚胎后的评估具有重要意义:第一,为患者提供知情决策的可靠依据。对于移植嵌合体胚胎后成功妊娠的女性,羊膜腔穿刺术的结果能明确胎儿是否真正存在染色体异常,避免因 PGT 检测结果假阳性而盲目终止妊娠,或因假阴性而忽视胎儿健康风险。第二,强化胎儿权益保护。羊膜腔穿刺术能及早发现胎儿的发育异常,对可治性疾病选择适当时机进行胎儿宫内治疗或胎儿出生后治疗;对于患有不可治愈性疾病,或者疾病会严重影响新生儿或其成年后的生活质量,则可以根据检测结果做到知情选择存留或者放弃^[27]。通过产前诊断的实施,可减少缺陷胎儿出生给家庭和社会带来的精神和经济负担。但这也带来了一系列伦理和其他问题,如对于缺陷胎儿去留的选择过于残酷,也涉及到胎儿保护及反复引产带给母体的心理与身体伤害等^[27]。

2.3 社会层面 随着试管婴儿技术的发展,世界上许多不孕不育夫妇有了生育的可能,该技术为许多家庭带来了希望,有利于社会的稳定与进步^[34,35]。尽管一些国家已经建立了相应的法规,但法律和法规普遍落后于技术的发展速度。这导致了在胚胎筛选、冷冻保存或销毁等方面缺乏明确的法律指导依据。作为试管婴儿技术的重要组成部分,PGT 技术可以为存在遗传问题的患者提供生育健康后代的可能性。然而,随着 PGT 技术的不断进步,大量的嵌合体胚胎被检测出,尽管我国已经建立了一系列辅助生殖技术的伦理规范和专家共识,但关于嵌合体胚胎移植的具体操作细则尚不健全,关于嵌合体胚胎的具体处理策略,目前仍存在争议。此外,各国对于嵌合体胚胎移植的法律法规存在分歧,这也加剧了监管的复杂性。

源自嵌合体胚胎的儿童,也应有权力追寻属于自己的幸福。然而,此类孩子在未来的求学、就业以及组建家庭的道路上,可能会遭遇社会上的歧视。尽管存在缺陷或患有某种严重遗传病的胎儿在出生后能够短期存活,但因其认知发育能力的缺乏^[36],

他们的出生,会给家庭乃至社会的医疗、经济等多个方面带来负担。高风险的嵌合体胚胎移植后出生的缺陷个体,需消耗大量医疗资源,对社会而言,将会带来沉重的负担。PGT 技术的高昂费用导致了生育机会的不平等,并加剧了资源分配的不均衡。对于那些卵巢储备不足且无法形成整倍体胚胎的患者,在面临无整倍体胚胎的情况下,是否将嵌合体胚胎移植纳入医疗保险范围,以减轻家庭经济负担,成为了亟待考虑的重要社会和伦理问题。

3 嵌合体胚胎的处置

进行嵌合体胚胎移植时应慎重,可参考 PGDIS 关于嵌合体胚胎移植的共识^[3]:在移植前开展遗传咨询,并告知遗传学检测存在的局限性;对于有整倍体胚胎的患者优先选择整倍体胚胎移植,此时,嵌合体胚胎则视作不适合移植的胚胎;若考虑移植嵌合体胚胎,应告知移植嵌合体胚胎可能存在的结局,如移植失败需进行新的促排卵周期,低风险嵌合体移植、妊娠后需产前诊断并密切监测等。但是,在临床实际工作中,医师和患者可能会面临嵌合体胚胎移

植的选择,包括以下情况^[37]:第一,在胚胎植入前非整倍体检测(PGT-A)、胚胎植入前单基因病检测(PGT for monogenic disease, PGT-M)、胚胎植入前染色体结构重排检测(PGT for structural rearrangement, PGT-SR)周期后缺乏整倍体胚胎。需要指出的是,PGT-A、PGT-M 及 PGT-SR 技术均属于 PGT 技术的范畴。最终目的是对植入前胚胎进行染色体和单基因遗传病的筛查和检测,尽可能选择无明确遗传致病性的胚胎植入到母体子宫腔内,从而提高妊娠率、降低流产率和减少出生缺陷^[37]。然而,三类 PGT 技术也存在差异,见表 2。第二,先前使用了所有可用的整倍体胚胎。第三,患者高龄、卵巢储备差、无法重新启动促排卵周期。以上三类患者选择辅助生殖技术来解决生育后代的问题,但是在面对上述情况时,如果不进行嵌合体胚胎移植,那么可供移植的胚胎更少,甚至无胚胎可用。在辅助生殖助孕过程中花费高昂,但却无法满足患者生育需求,这既不是患者期望的结果,也不是临床医师所希望的。

表 2 PGT-A、PGT-M 及 PGT-SR 技术差异对比表

技术类型	核心检测目标 ^[15]	适应证 ^[38]
PGT-A	非整倍体胚胎的筛查	反复流产、高龄孕妇、反复种植失败的患者
PGT-M	单基因遗传病胚胎的检测	基因变异明确为致病性、可能致病性且有致病变异连锁标记明确的家系
PGT-SR	染色体结构异常胚胎的检测	夫妇任一方或双方携带染色体结构异常,包括相互易位、非同源罗氏易位、倒位、复杂易位等情况

嵌合体胚胎移植的结局主要有移植妊娠失败、流产及正常活产等^[8]。对于嵌合体移植需对患者提供充分的遗传咨询,并根据嵌合体的比例、涉及染色体的种类等因素进行风险评估。嵌合体胚胎的移植需要综合考虑嵌合比例和类型、PGT 的检测方法以及患者自身的意愿等。由于移植嵌合体胚胎涉及复杂的伦理问题,因此,患者在进行嵌合体胚胎移植前开展遗传咨询,医师应充分告知其移植相关风险^[1],在患者充分知情同意的前提下,由夫妇自愿选择嵌合体胚胎移植。

低比例嵌合体胚胎移植并妊娠后获得健康子代的机会较大,可能与胚胎发育过程中的“自我修复”机制以及 PGT-A 技术局限性相关^[1]。进行嵌合体胚胎移植时,需遵循一定的原则^[1]:第一,优先选择

整倍体胚胎移植。无整倍体胚胎,且不选择继续进行下 1 个 PGT 周期的情况下,对患者夫妇进行充分的遗传咨询和风险告知,并签署知情同意后可选择移植嵌合体胚胎。第二,高比例嵌合体胚胎(异常细胞 $\geq 50\%$)移植的不良妊娠风险升高,建议优先考虑移植低比例嵌合(异常细胞 $< 50\%$)体胚胎。第三,如果同时有多个近似嵌合比例的嵌合体胚胎,临床实践中可以根据不同染色体嵌合情况进一步进行优先级排序。依据遗传学上染色体异常与生育风险进行风险提示:第一,具有活产生存能力但可能伴有智力障碍、生长发育异常及多发畸形的三体(第 13、18、21、22 号染色体)的嵌合体胚胎,以及 14-三体与整倍体嵌合、16-三体与整倍体嵌合及 45,X 与整倍体嵌合的嵌合体胚胎,其综合风险较高。第二,涉及

印记遗传病的第 6、7、11、14、15、20 号染色体的嵌合体胚胎,其综合风险较高。第三,与宫内发育迟缓相关的第 2、7、16 号染色体的嵌合体胚胎,其综合风险较高。第四,涉及多条染色体的复杂嵌合体胚胎,原则上不建议移植,或在充分告知风险后,慎重考虑移植,必要时也可以进行囊胚解冻后再次滋养层细胞活检验证。第五,在嵌合比例和风险程度相似的胚胎中,应优先选择移植形态学等级较高的嵌合体胚胎。第六,对于染色体片段与整倍体嵌合的嵌合体胚胎,目前证据尚不充分,但有研究者认为可能有较满意的持续妊娠率,临床可以优先考虑移植该类嵌合体胚胎^[1]。对于尚未完成生育意愿的夫妇,建议持续冷冻保存嵌合体胚胎作为移植备选^[38]。但是,根据目前的研究和文献报道,嵌合体胚胎的移植具有不确定性和变异性,能否移植嵌合体胚胎仍然存在争议^[8]。

应强调移植嵌合体胚胎妊娠后需行介入性产前诊断,推荐妊娠中期行羊膜腔穿刺术^[1]。由于 PGT 胚胎活检主要针对的是囊胚期的滋养外胚层细胞,这些细胞将来会发育成胎盘或胎膜,因此对胚胎的发育影响相对较小。相比之下,羊膜腔穿刺,则是对羊水成分进行遗传分析的一种产前诊断方法,该技术直接获取胎儿多个系统和器官脱落的细胞,从而准确检测胎儿的遗传信息,明确染色体数量和结构异常^[39],其还能同时检测多种遗传疾病的基因突变^[40]。若产前诊断结果出现染色体核型异常或嵌合的情况,需进一步行遗传咨询,以避免染色体异常患儿的出生。对于嵌合体胚胎移植后出生的新生儿,建议行脐血、口腔粘膜或外周血等标本的遗传学检测,以明确新生儿是否存在染色体异常的情况。通过详细的遗传咨询与产前诊断,健康活产势必会给一个家庭带来无限希望。

4 嵌合体胚胎移植应对伦理挑战的策略建议

PGT 技术开辟了新的生育医学选择,为人类生育带来了福祉。然而,PGT 技术需要在实施前、过程中、实施后的多个节点进行遗传咨询,存在包括遗传病的遗传模式、胚胎活检、遗传学检测、根据检测结果挑选移植胚胎、胚胎性别筛选、知情同意、产前

筛查和产前诊断及产后遗传咨询等诸多环节出现的难以预知的伦理风险^[24]。嵌合体胚胎移植的研究意义重大,对个人、家庭乃至社会都有不同程度的影响,同时也引发了不容忽视的伦理挑战。其移植的宗旨在于规避风险,既能造福于人类,又能防止不良后果的发生。为此,建议从以下几个方面进行改进。

4.1 法律和政策层面 随着 PGT 技术的迅猛发展,伦理规范的制定滞后于科学技术的进步。国家需加强对科技前沿伦理问题的研判,进一步完善相关法律法规,建立规范合理的伦理规范制度与法律体系。同时,应适时定期对伦理规范进行修订,以防止法规落后于时代发展。鉴于嵌合体胚胎移植的复杂性以及潜在的健康风险,有必要进一步强化管理措施,明确嵌合体胚胎的法律地位,并通过立法手段禁止对由嵌合体胚胎来源个体的歧视,确保其能在安全和谐的环境中成长及生活,并享有与其他个体同等的权利和福利。同时,也应考虑保护家庭其他成员的权益,避免受到损害。此外,还应推进制定详尽的临床指南,并出台相应的政策。这些指南应涵盖嵌合体胚胎的筛查标准、移植策略流程、孕期监测以及随访计划等关键方面。国际和国内共识/实践对染色体嵌合体胚胎的管理提出了建议^[41]:建议 ART 中心制定并记录其染色体嵌合体管理方法且监测染色体嵌合体移植及移植后的随访数据,并从新证据中获得新见解,及时调整和完善相关政策。建立健全嵌合体胚胎的管理制度,是中国乃至国际亟待解决的问题,这也将有助于应对嵌合体胚胎移植后的伦理挑战。

4.2 加强法律和伦理审查 嵌合体胚胎移植相关领域发展迅速,加之不同类型研究的相关伦理、社会争议有所差异,因此个案分析、与时俱进的灵活务实的管理策略更为适宜^[42]。在审查与监管的过程中,引入具有多重学科背景的专家,定期开展学术交流活动,以提升审查质量。监管机构需要充分考虑嵌合体胚胎移植相关研究方案的伦理问题,并积极采纳社会各界建议,特别鼓励那些需要进行嵌合体胚胎移植的夫妇积极参与决策。在嵌合体胚胎移植的发展过程中,既要做到不管理过度,限制科学技术的发展;又要避免由于审查和监管不足而带来的伦理风险。

4.3 国际协作层面促进与合作 全球各国需加强嵌合体胚胎移植的伦理管理,不断达成伦理共识,推动PGT技术不断进步。我国科学家与伦理学家应与国际上的学者加强沟通和交流,并积极参与国际伦理准则体系的建设,加强与各国之间的学术交流,贡献中国智慧。同时,通过国际论坛及媒体等渠道,实现技术资源共享。此外,对嵌合体胚胎来源的儿童建立国际嵌合体胚胎移植后个体多维度数据库,长期进行个体健康监测,追踪其成长过程中的健康数据,以评估个体的健康和发育情况,以及技术的潜在风险。

4.4 加强相关专业人才的培养,促进科研和临床的转化 嵌合体胚胎移植需求增加,伦理问题更加明显。国家应优化学科人才培养体系,完善医学和伦理学人才培养和建设。医疗机构和从业人员的相关要求,可以参考《人类辅助生殖技术规范》《医疗机构管理条例》中对辅助生殖技术医疗机构和人员的要求^[43],促进人才培养,加强科研产出和临床转化,推动临床工作。未来,需要更多专家对嵌合体胚胎的移植进行研究,通过临床数据提出优化的策略和方案,提高嵌合体胚胎移植的安全性。

5 总结和展望

随着科技的进步,PGT技术的应用前景变得日益广阔。PGT技术在为人类带来福祉的同时,也导致了“嵌合体”诊断报告数量的增加。如何对检测后的胚胎移植顺序进行优选、如何避免潜在的胚胎浪费和丢弃等问题,未来可能需要生殖科医师、胚胎学家、遗传学家、产科医师、儿科医师等多学科专家共同努力^[37],进一步探索和突破,以便更好地开发更精准有效的PGT筛查和诊断技术。嵌合体胚胎移植所引发的伦理争议,贯穿个体、家庭和社会三个层面,凸显了科技进步与生命伦理之间的深层张力。嵌合体胚胎移植极具挑战性,需要综合考虑检测技术、临床管理、风险评估及伦理法律问题。通过完善法律法规、加强伦理审查、促进国际协作、引进伦理学专业人才以及积极宣传科普知识等措施,有助于妥善处理嵌合体胚胎移植相关的伦理问题。

科学技术的进步有望能够准确诊断嵌合体胚

胎,从而减少对潜在可存活胚胎的丢弃。尤其对于卵巢储备不足、只能产生有限数量胚胎的患者,或者那些仅有染色体异常胚胎的患者^[44]。同时,对于源自嵌合体胚胎的个体,需要长期跟踪观察随访,并监测其健康状况,以便更好地了解嵌合体胚胎移植后的结局,更好地服务于有此类需求的患者,使得PGT技术能更好地造福人类。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会生殖医学专业委员会,中华医学会生殖医学分会. PGT-A嵌合型胚胎的遗传咨询与移植策略中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2024,59(8): 577-582.
- [2] TAYLOR TH, GITLIN SA, PATRICK JL, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans[J]. Hum Reprod Update, 2014,20(4): 571-581.
- [3] CRAM DS, LEIGH D, HANDYSIDE A, et al. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2019[J]. Reprod Biomed Online, 2019,39(Suppl 1): e1-e4.
- [4] LEIGH D, CRAM DS, RECHITSKY S, et al. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2021[J]. Reprod Biomed Online, 2022,45(1): 19-25.
- [5] 刘茜桐,田莉,解晋琳,等. 嵌合体胚胎:移植还是丢弃[J]. 生殖医学杂志,2018,27(5): 489-493.
- [6] 李刚,孙莹璞. 嵌合体胚胎移植产生的可能后果及处理对策[J]. 生殖医学杂志, 2019,28(11): 1251-1254.
- [7] GRECO E, MINASI MG, FIORENTINOF. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts[J]. N Engl J Med, 2015,373(21): 2089-2090.
- [8] 闫惠惠,张云山. 嵌合体胚胎移植的临床研究现状[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2023,42(6): 503-507.
- [9] ZORE T, KROENER LL, WANG C, et al. Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate[J]. Fertil Steril, 2019, 111(1): 69-76.
- [10] FRAGOULI E, MUNNE S, WELLS D. The cytogenetic constitution of human blastocysts: insights from comprehensive chromosomes screening strategies [J]. Hum Reprod Update, 2019,25(1): 15-33.
- [11] LIN PY, LEE CI, CHENG EH, et al. Clinical outcomes of single mosaic embryo transfer: high-level or low-level mosaic embryo, does it matter[J]? J Clin Med, 2020,9(6): 1695.
- [12] 戴旭,贾苗苗,柏海燕. 胚胎嵌合的发生机制及结局 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(5): 684-688.
- [13] 颜军昊,倪天翔. 胚胎植入前遗传学诊断技术应用的安全性 [J]. 实用妇产科杂志, 2017,33(5): 334-336.

- [14] 连文昌,焦淑静,刘珍,等.无创胚胎培养液检测新进展及临床应用价值探讨[J].中国产前诊断杂志(电子版),2024,16(4):48-54.
- [15] 赵嘉琳.基于滋养外胚层活检的PGT对体外受精儿童内分泌及代谢的影响[D].济南:山东大学,2024,3.
- [16] 施文浩,张四林,王永博,等.植入前遗传学筛查中不同形态特征的胚胎整倍体率比较[J].中国妇幼健康研究,2018,29(1):45-48.
- [17] 刘如月,栾宗松,叶飞,等.胚胎培养液游离DNA检测在人类辅助生殖技术中的临床应用挑战[J].中国生育健康杂志,2023,34(2):198-200.
- [18] 王嘉祥,田甜,张楠,等.无创胚胎植入前遗传学检测技术进展研究[J].生殖医学杂志,2024,33(7):965-970.
- [19] BAZRGAR M, GOURABI H, VALOJERDI MR, et al. Self-correction of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos and embryonic stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(17):2449-2456.
- [20] CAPALBO A, UBALDI FM, RIENZI L, et al. Detecting mosaicism in trophoctoderm biopsies: current challenges and future possibilities[J]. Hum Reprod, 2017, 32(3):492-498.
- [21] BOLTON H, GRAHAM SJL, VAN DER AA N, et al. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential[J]. Nat Commun, 2016, 7:11165.
- [22] DE WERT G, DONDORP W, SHENFIELD F, et al. ESHRE taskforce on ethics and law 22: preimplantation genetic diagnosis[J]. Human Reproduction, 2014, 29(8):1610-1617.
- [23] OLESEN A, NOR S N, MIN L A. Religious scholars' attitudes and views on ethical issues pertaining to preimplantation genetic diagnosis (PGD) in malaysia [J]. J Bioethic Inq, 2016, 13(3):419-429.
- [24] 赵麒然,郭鹏鹏,赵华,等.胚胎植入前遗传学检测技术应用的伦理争议与现状[J].医学与哲学,2022,43(7):17-21.
- [25] LEVY-SHIFF R, VAKIL E, DIMITROVSKY L, et al. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization[J]. J Clin Child Psychol, 1998, 27(3):320-329.
- [26] 沈朗,谢利嘉,陈东红,等.辅助生殖技术应用中子代权益的伦理思考[J].医学与哲学,2019,40(24):28-32.
- [27] 陆小微.非严重遗传病产前诊断及PGT的伦理思考[J].医学与哲学,2020,41(20):26-28+44.
- [28] 陈霞.第三代试管婴儿儿技术并非健康预言[N].甘肃科技报,2024-03-01(005).
- [29] 刘雪丽,陈松长,黄荷凤,等.下一代测序技术在高龄女性的胚胎植入前非整倍体遗传学检测中的应用[J].中国科学:生命科学,2020,50(8):866-873.
- [30] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组.胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J].中华医学遗传学杂志,2018,35(2):151-155.
- [31] SHI Y, SUN Y, HAO C, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):126-136.
- [32] HARTON GL, CINNIOGLU C, FIORENTINO F. Current experience concerning mosaic embryos diagnosed during preimplantation genetic screening[J]. FertilSteril, 2017, 107(5):1113-1119.
- [33] BESSER AG, MOUNTS EL. Counselling considerations for chromosomal mosaicism detected by preimplantation genetic screening[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(4):369-374.
- [34] 符淳,林秋华.试管婴儿的发展及相关问题[J].医学与社会,2002,(6):44-46.
- [35] 彭靖,卢大儒.试管婴儿技术的发展与探讨[J].自然杂志,2010,32(6):338-343+308.
- [36] 刘兰英.关于产前诊断的伦理学研究[J].内蒙古民族大学学报,2008,14(6):63-64.
- [37] 郭娜,田文曲,陈雯,等.胚胎植入前遗传学检测后胚胎移植策略[J].中国计划生育和妇产科,2023,15(11):18-21.
- [38] 中国遗传学会遗传咨询分会,中国医师协会医学遗传医师分会生殖遗传学组,出生缺陷防控协同创新共同体等.胚胎植入前遗传学检测的遗传咨询专家共识[J].中华妇产科杂志,2024,59(12):899-909.
- [39] 侯璇,赵逊宸,陈菲,等.羊水穿刺对诊断产前筛查无创高风险病例中染色体异常的临床意义[J].哈尔滨医药,2025,45(2):56-58.
- [40] 刘慧,方慧琴,陈薇,等.羊水穿刺在产前筛查无创高风险病例中染色体异常的产前诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(10):1311-1314+1318.
- [41] ESHRE WORKING GROUP ON CHROMOSOMAL MOSAICISM, DE RYCKE M, CAPALBO A, et al. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism[J]. Hum Reprod Open, 2022, 2022(4):hoac044.
- [42] 彭耀进,李伟.生命科技伦理问题与治理策略——以人-动物嵌合体研究为例[J].科技导报,2020,38(5):42-49.
- [43] 郭联城.胚胎植入前遗传学检测技术的法律规制[J].医学与法学,2025,17(4):27-32.
- [44] 秦文松,刘英,秦辉灵,等.辅助生殖技术中PGT嵌合体胚胎的发生比例及处理对策[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(9):71-73.

(收稿日期:2025-06-19)

编辑:姚红霞