Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0153

生育力保护

·专题报道·

卵巢组织冷冻保存和移植的临床研究进展

陈　剑，封　纯，金　敏

浙江大学医学院附属第二医院生殖医学科，浙江 杭州 310009

［摘　要］ 随着癌症患者存活率的提升，女性生育力保存需求日益凸显。卵巢组织冷冻保存（以下简称冻存）和移植是一种新兴的生育力保存技术，与胚胎冷冻保存和卵母细胞冷冻保存相比，其最大优势在于无需卵巢刺激，因此特别适用于急需接受放疗、化疗及骨髓移植的青春期前女童和无法延迟抗癌治疗的育龄期女性。临床实践表明，卵巢组织冻存和移植在恢复女性生育能力（尤其是自然妊娠能力）及重建卵巢内分泌功能方面效果显著。卵巢组织冻存和移植技术在实施过程中包含患者评估、组织制备、冻存、移植等关键环节。患者卵巢组织冻存时的年龄、卵巢储备功能状态及卵巢组织冻存前性腺毒性治疗均会对生育力保存效果产生重要影响。卵巢组织冻存前的组织制备和冷冻方法选择对保存卵巢组织活性至关重要。组织制备时需准确控制卵巢组织的大小以平衡冷冻效果和移植后的活性，并根据患者情况个体化处理；在冷冻方法选择上，目前临床以慢速冷冻为主流方法，玻璃化冷冻仍处于实验研究阶段，其有效性和安全性尚存争议。卵巢移植组织数量、大小和移植部位均对移植后卵巢组织的生物学活性和功能产生影响。原位移植和异位移植均有助于恢复内分泌功能，但原位移植在恢复生育能力方面表现更优。在安全性方面，主要关注再植入卵巢组织是否存在重新引入恶性或癌前病变细胞的风险，可考虑采用卵母细胞体外成熟和人工卵巢等创新技术。本文综述了卵巢组织冻存和移植的临床研究进展，重点阐释了该技术的适应证、疗效评价、实施方案及其安全性，旨在为该领域相关研究提供参考。

［关键词］ 生育力保存；卵巢组织冷冻保存；卵巢组织移植；适应证；有效性；安全性；临床研究；综述
［中图分类号］ R711；R713　　［文献标志码］ A

Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review of clinical progress in fertility preservation

收稿日期（Received）：2025-02-07　修改返回日期（Revised）：2025-08-14　接受日期（Accepted）：2025-11-03　网络预发表日期（Online）：2025-11-11
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82171690）
第一作者（First author）：陈　剑，硕士研究生，主要从事生殖健康、生殖内分泌及生育力保存研究；E-mail：ivf@zju.edu.cn；ORCID：0009-0009-3276-1967
通信作者（Corresponding author）：金　敏，主任医师，博士生导师，主要从事人类生殖健康及相关疾病病理机制、辅助生殖技术子代安全性等研究；E-mail：min_jin@zju.edu.cn；ORCID：0000-0002-1390-4549

CHEN Jian, FENG Chun, JIN Min (*Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)
Corresponding author: JIN Min, E-mail: min_jin@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-1390-4549

[**Abstract**] With the increasing survival rates of cancer patients, the demand for fertility preservation in women has become increasingly prominent. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation (OTCT) is an emerging fertility preservation technique that offers a unique advantage over embryo or oocyte cryopreservation, as it does not require ovarian stimulation. This makes it particularly suitable for prepubertal girls requiring urgent gonadotoxic therapy and reproductive-age women who cannot delay cancer treatment. Clinical evidence confirms that OTCT can effectively restore female fertility—especially the potential for natural conception—and restore ovarian endocrine function. The OTCT process involves key steps such as patient evaluation, tissue processing, cryopreservation, and transplantation. The patient's age at cryopreservation, ovarian reserve status, and prior exposure to gonadotoxic therapy significantly influence the outcomes of fertility preservation. Optimal tissue preparation and the choice of cryopreservation method are critical for preserving ovarian tissue viability. During processing, the size of ovarian tissue fragments must be carefully controlled to balance freezing efficiency and post-transplantation viability, with adjustments based on individual patient factors. Slow freezing remains the mainstream clinical method, while vitrification is still considered experimental, with its efficacy and safety under ongoing investigation. The number, size, and transplantation site of ovarian tissue grafts impact their biological activity and functional outcomes. Both orthotopic and heterotopic transplantation can restore endocrine function, but orthotopic sites are superior for restoring fertility. A major safety concern in OTCT is the potential risk of reintroducing malignant or premalignant cells upon reimplantation. Innovative techniques such as *in vitro* maturation of oocytes and artificial ovaries are being explored to mitigate this risk. This review summarizes recent clinical advances in OTCT, with a focus on its indications, efficacy, implementation strategies, and safety profile, aiming to provide a reference for further research and clinical practice in this field.

[**Key words**] Fertility preservation; Ovarian tissue cryopreservation; Ovarian tissue transplantation; Indication; Efficacy; Safety; Clinical study; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(6): 727-736.]

[**缩略语**] 欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology,ESHRE);卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)

近几十年来,癌症患者的存活率持续提升,研究发现超过半数的癌症患者确诊后可存活10年以上,较20世纪80年代提升近一倍[1]。在40岁以下癌症群体中,女性更为常见,且近年来存活率明显提高[2]。癌症幸存者的健康管理正日益受到重视,涵盖身心健康的多个方面。其中,生育问题尤为突出,成为年轻或育龄期女性癌症幸存者常提及的需求之一。这主要是由于部分癌症治疗方案具有性腺毒性,可能损害生殖细胞,并引发不可逆的卵巢功能不全,进而导致患

者生育能力丧失和早发性绝经，出现相关围绝经期症状，并可能增加患心血管疾病、骨质疏松症及认知功能减退等慢性疾病的发病风险[3]，最终影响患者的生活质量。因此，ESHRE指南建议向接受中高风险性腺毒性治疗的女性癌症患者提供生育力保存方法，以保护其生育能力和内分泌功能[4]。

生育力保存是指通过保留患者的生殖细胞、生殖组织或胚胎，以实现其未来生育的一系列技术。胚胎冷冻保存（以下简称冻存）和卵母细胞冻存是目前女性生育力保存的主流方法，前者是已婚女性首选的生育力保存方式，后者则更适用于青春期后或允许推迟治疗窗的单身育龄期女性[5]。而对于需接受放疗或化疗及骨髓移植的青春期前女童和无法延迟抗癌治疗的育龄期女性来说，卵巢组织冻存和移植可能是目前保护其卵巢功能和生育能力的唯一方法[6-7]。该技术有望恢复患者的自然妊娠能力、减轻体外受精的经济负担及降低相关风险，并通过保留女性激素水平，有效预防因雌激素缺乏及围绝经期综合征引发的相关问题。据保守估计，我国每年因疾病治疗导致卵巢功能和生育能力受损的女童及育龄期女性新增超过100万人（即每日新增约3000例），但能够通过卵巢组织冻存保存生育能力患者的比例不足0.01%[8]。另外，根据美国的一项研究数据，育龄期女性癌症患者最终接受生育力保存的比例不到10%[9]。大量患者因未能及时获得生育力保存而留下终身遗憾，因此，建立并完善生育力保存策略迫在眉睫。

卵巢组织冻存和移植是通过外科手术取出部分卵巢组织进行冻存，冻存前无需卵巢刺激，待患者痊愈经多学科评估排除禁忌证，且与患者充分沟通后将冻存的卵巢组织进行复苏并排除恶性细胞污染，再重新移植回患者体内，以帮助患者恢复生殖内分泌和生育功能，提高癌症幸存者的生活质量。这种技术最早在20世纪后期被提出，研究人员将冻存的卵巢组织复苏后移植回卵巢切除的动物模型中，使动物恢复了生育能力[10]。而后，这项技术在临床研究中展开，并于2004年迎来了全球首例通过卵巢组织冻存移植后自然妊娠的健康婴儿[11]。历经十余年的发展，卵巢组织冻存和移植趋于成熟并备受关注。2019年12月，美国生殖医学学会正式确认该技术可应用于临床[12]。本文系统梳理了卵巢组织冻存和移植的适应证、疗效评价、实施方案及安全性资料，以寻求有效的女性生育力保存策略，促进该技术在临床规范应用。

1　卵巢组织冷冻保存和移植的适应证

目前，国际上卵巢组织冻存的适应证尚未形成统一标准，较为普遍的共识是，适合卵巢组织冻存的患者通常应具备一定的卵巢储备功能、原发疾病预后良好，但存在较高的卵巢功能不全风险。根据目前我国专家提出的实践指南，在卵巢组织冻存患者中，不能延迟性腺毒性治疗的青春期前女童及育龄期女性是主体，适应证包括血液病（如白血病、再生障碍性贫血、地中海贫血、淋巴瘤等）、自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮等）和其他恶性肿瘤（如乳腺癌、肉瘤，以及宫颈癌、子宫内膜癌、结直肠癌等盆腔肿瘤）[13]。根据文献资料，在卵巢组织冻存患者中，血液系统恶性肿瘤和乳腺癌患者占比最高（60%~70%）[14-15]，可能原因是：血液系统恶性肿瘤患者往往需要在干细胞移植前接受紧急放疗或化疗，无法给予充足的时间通过卵巢刺激进行卵母细胞冻存或胚胎冻存；乳腺癌则是育龄期女性最常发生的恶性肿瘤，激素抗体阳性乳腺癌患者接受常规卵巢刺激可能会增加疾病复发风险。此外，诸如重度和复发性子宫内膜异位症等疾病亦日益成为生育力保存的适应证，由于此类疾病在手术治疗过程中存在破坏卵母细胞的风险，术中可考虑冻存病灶周围的卵巢组织或已切除卵巢中的正常组织，以保存患者的卵巢功能和生育能力[16]。值得注意的是，在特纳综合征等遗传性疾病中，超过80%的女性患者在月经初潮前便会发生卵巢功能衰竭，因此确诊后应尽早评估卵巢储备情况，以便及时决策是否开展卵巢组织或卵母细胞冻存，但鉴于其基因缺陷的特殊性及相关伦理问题，卵巢组织冻存和移植在此类人群中的应用目前仍处于实验阶段[17]。

冻存卵巢组织的移植率仍处于较低水平，平均移植率为5.5%~6.7%[18-19]。青春期前女童作为特殊人群，其冻存卵巢组织后续的移植率不足1%[18]，尽管已有零星的移植后活产报道[7, 20]，但临床上总体数据较少，可能与原发疾病的高病死率和冻存群体未到育龄期有关。在这一背景下，亟须加强对生育力保存技术重要性的宣传和推广，临床医生应加强多学科沟通和合作，通过有效宣教提高患者及家属对冻存卵巢组织自体移

植的认知,尤其需关注低龄患者的青春期发育需求和移植的长期安全性问题。

2 卵巢组织冷冻保存和移植的有效性

卵巢皮质组织主要由原始卵泡组成,这些卵泡对低温损伤的敏感性较低,因而能够在冻存、解冻和移植过程中存活,从而维持移植后长时间的内分泌功能和妊娠潜能[14]。研究显示,冻存卵巢移植后患者内分泌功能恢复率达95%,全球已通过卵巢组织冻存和移植成功诞生200多名婴儿[21-22]。在我国,首都医科大学附属妇产医院阮祥燕教授团队于2021年完成了国内首例冻存卵巢组织自体移植后的自然妊娠和分娩[23]。该团队早在2012年便创建了我国首个卵巢组织冻存库,截至2024年已完成700多例儿童及年轻患者的卵巢组织冻存,其中年龄最小仅7个月,并已成功实施34例冻存卵巢组织移植[8]。

2.1 卵巢组织冻存和移植后患者内分泌功能恢复效果

移植冻融的卵巢组织可有效恢复卵巢的激素分泌功能。研究证实,移植物具备较长的存活时间,其5年存活率可达55%,平均存活期为4~5年[14],部分研究报道其存活时间可达7年甚至更长[24]。2021年的一项纳入285例患者的多中心研究结果显示,卵巢组织移植后88.7%的患者成功恢复月经周期,77.6%~97.2%实现内分泌功能重建,从移植至月经初潮的间隔时间为(4.5±2.2)个月[14]。2022年一项纳入568例患者的荟萃分析证实,移植冻融的卵巢组织后,患者体内FSH和黄体生成素水平下降,而雌激素水平升高[25]。具体而言,约72%的患者FSH水平成功降至25 IU/L以下,中位时间约为19周;约67%的患者黄体生成素水平成功降至15 IU以下,中位时间约为19.5周,这两项关键指标的正常化标志着患者卵巢内分泌功能恢复。上述研究结果提示,冻存卵巢组织移植可以发挥激素替代疗法的作用,实现内源性雌激素和孕激素分泌,为患者的内分泌功能重建提供了良好的基础。

2.2 卵巢组织冻存和移植后患者生育功能恢复效果

在生育功能方面,冻存卵巢组织移植患者的妊娠率为27.3%~43.8%,活产率为18.2%~32.3%,这些结局指标的差异主要与患者冻存卵巢组织时的年龄以及移植时的身体状况有关[14, 18-19]。

冻存卵巢组织移植后,约三分之二的患者可通过自然妊娠受孕,且自然妊娠受孕的活产率(约30%)高于体外受精助孕(约21%),流产率(约10%)低于体外受精助孕(约18%),体外受精助孕结局较差可能与此类患者病情更为复杂、卵巢储备数减少及高达30%的空卵泡率有关[14]。接受体外受精助孕的患者往往经历多个刺激周期(反复尝试卵巢刺激及取卵),最后仅约二分之一的患者能获得可移植的胚胎而进入移植周期。若以此为基数计算,与胚胎冻存(活产率约41%)、卵母细胞冻存(活产率约32%)比较[14, 26-28],卵巢组织冻存和移植(活产率约43%)显示出良好的生育力恢复效果。

综上所述,卵巢组织冻存和移植是一种有效且持久的患者内分泌和生育功能重建策略,为女性生育力保存提供了选择。

3 卵巢组织冷冻保存和移植的实施方案

卵巢组织冻存和移植是一项多步骤的复杂技术,包含患者评估、组织制备、冻存、移植等关键环节。每一环节均会影响移植卵巢皮质条带中卵泡库的最终存活卵泡数,从而决定移植后卵巢组织的生殖和内分泌功能。

3.1 患者评估

患者卵巢组织冻存时的年龄、卵巢储备功能状态及卵巢组织冻存前性腺毒性治疗均会影响生育力保存效果[14]。

3.1.1 患者年龄 患者年龄是评估卵巢组织冻存效果的关键因素之一,冻存时患者年龄小于35岁通常具有更好的预后。Khattak等[25]研究表明,35岁及以下患者冻存卵巢组织移植后不仅妊娠率显著高于35岁以上患者,卵巢功能维持时间也更长,体现在较快恢复FSH水平。我国生育力保存共识建议卵巢组织冻存患者年龄不超过35岁,且卵巢储备功能较好,但可以根据卵巢储备情况和个人意愿适当放宽年龄限制[29]。此外,患者年龄也是影响冻存卵母细胞妊娠率和活产率的主要因素,即使冻存相同数量的卵母细胞,35岁以下患者的活产儿概率也更高[30]。因此,应特别关注35岁以下患者的生育力状况,尽早采取生育力保存的干预措施。

3.1.2 卵巢储备功能 卵巢组织中存在的原始

卵泡数及其在冻存和移植过程中的存活比例是卵巢组织移植成功和移植物存活时长的主要决定因素。文献报道现有冻存技术能实现平均80%的卵泡存活率[31]，但移植过程中的缺血再灌注损伤可能导致卵泡进一步损失，使得仅有30%~50%的卵泡得以保留，最终实际可利用的卵泡数常不超过冻存时卵巢储备总量的5%~8%[14]。而且，卵巢组织移植后早期会经历急剧的卵泡耗竭，绝大部分的卵泡损失发生于该阶段，损耗率为50%~90%[32]。在移植早期还观察到卵泡异常激活的生长加速现象[33]，这进一步加剧了卵巢储备的耗竭。因此，患者卵巢储备水平对冻存卵巢组织移植的结局有重要影响。

3.1.3　冻存前性腺毒性治疗　若在生育力保存前已经开始放疗或化疗，除了引起原始卵泡数减少外，还可能诱导卵母细胞凋亡，导致卵巢间质及血管损伤，引起卵巢纤维化[4, 34]。因此，通常建议患者在开始放疗或化疗前进行卵巢组织冻存。

然而，临床上往往有一定比例的患者在冻存卵巢组织前已开始化疗[14]。对于一些特殊疾病如急性白血病患者，化疗开始前行卵巢组织冻存不可行，应在患者完全缓解时进行卵巢组织取材，以降低患者卵巢组织携癌风险以及移植后癌症复发的风险。Dolmans等[14]发现，冻存前是否接受化疗并不影响卵巢功能恢复，已开始化疗的患者甚至表现出更高的妊娠率和活产率。类似地，有研究发现，采用ABVD（阿霉素+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪）化疗方案的淋巴瘤患者的卵巢组织中原始卵泡密度高于未接受化疗或采用含烷化剂化疗方案的患者[35]，可能是因为这种不含烷化剂的化疗方案阻止了卵泡激活，从而起到卵巢保护作用。2020年已发布的ESHRE指南提出，即使患者已经实施化疗，仍可以选择卵巢组织冻存作为生育力保存的方式[4]。由此可见，当患者已经开始化疗，尤其面临卵母细胞冻存不可行时，卵巢组织冻存是生育力保存的有效补充策略。

3.2　卵巢组织制备和冻存

卵巢由外层的皮质和内部的髓质组成。卵泡、颗粒细胞和间质细胞位于皮质，而血管和淋巴管则分布在髓质。卵巢组织冻存的终极目标在于保护卵巢皮质中的原始卵泡。慢速冷冻和玻璃化冷冻是两种应用于卵巢组织冻存的常见冷冻方法。卵巢组织冻存前的组织制备及冷冻方法的选择对保存移植物活性至关重要。

3.2.1　冷冻前的卵巢组织制备　获取卵巢组织的大小一般取决于患者的年龄、卵巢功能及治疗目的，通常建议通过腹腔镜手术获取单侧卵巢的四分之一至整个卵巢或双侧卵巢部分组织。卵巢组织制备过程中还需去除髓质部分，并将剩余的卵巢皮质切割成适宜大小的组织块，使冷冻保护剂能快速渗透至组织内部。Gavish等[33]比较卵巢皮质的两种厚度（1~2 mm和0.5~0.9 mm），发现虽然较薄组织更利于冻存，但过薄会加速原始卵泡的激活和卵泡池的耗竭，从而缩短移植卵巢组织的内分泌功能持续时间，而1~2 mm厚度的卵巢皮质既能保证冷冻保护剂有效渗透、扩散至卵泡内部，实现更高的冷却速率，又能最小化冷冻损伤和毒性损伤。目前，冷冻卵巢皮质组织常采用的面积为5 mm×5 mm，年轻女性或多囊卵巢综合征患者适宜的面积为3 mm×3 mm，卵巢功能低下者建议15 mm×5 mm，而为了移植时能更贴合卵巢两侧囊袋也可以选择较大的组织块，因为过小的组织块在移植时难以固定、易发生位移，不利于血管再生，还会引发更多卵泡的异常激活[36]。

3.2.2　慢速冷冻和玻璃化冷冻　慢速冷冻是目前大多数医疗机构进行卵巢组织冻存的标准操作方法，文献中报道的活产案例及卵巢功能恢复的成功案例大多采用此法[37]。该方法可通过降低冷冻保护剂浓度，最大限度减少冷冻保护剂的细胞毒性作用。主要难点在于如何避免冰晶形成导致的冷冻损伤，同时还需注意慢速冷冻过程中细胞体积的动态变化可能引发的细胞损伤。然而慢速冷冻技术存在设备成本较高、耗时较长等缺点。

玻璃化冷冻是卵巢组织冷冻领域一种较新的方法，迄今利用此技术报道的活产病例很少[37]。该方法最初于2009年由Kagawa等[38]应用于小鼠卵巢组织冻存，之后逐渐用于人类卵巢组织冻存研究。玻璃化冷冻是一种超快速冷冻方法，将溶液直接转变为玻璃态固体，避免了冰晶的形成或化学结构变化[38]。但与慢速冷冻比较，玻璃化冷冻所需的冷冻保护剂浓度更高，可能会导致细胞毒性增加。目前，玻璃化冷冻在卵巢组织冻存中的应用仍处于实验研究阶段，其有效性尚存在争议。研究发现，玻璃化冷冻和慢速冷冻在保存原始卵泡完整性及卵巢组织内分泌功能方面效果相当，且玻璃化冷冻方法对DNA损伤较

轻,对间质细胞的保存效果更佳[39-41]。但玻璃化冷冻人卵巢组织*GAPDH*基因表达显著低于慢速冷冻人卵巢组织,提示两者在细胞增殖和代谢能力上可能存在差异[39]。总之,现今仍缺乏充分的临床证据支持玻璃化冷冻在卵巢组织冻存中广泛应用,须进一步深入研究以明确其应用前景。

3.3 冻融卵巢组织移植

3.3.1 移植卵巢组织数量和大小 卵巢组织移植数量需根据新鲜卵巢组织和冻融卵巢组织的卵泡活性进行评估。通常情况下,每次移植需要4~6片卵巢组织,一般建议不超过冻存卵巢组织总量的一半,因为卵巢组织可能发生移植失败或卵泡耗尽,需要多次移植。

目前,对于卵巢移植组织的规格大小尚无统一标准。研究显示,将组织切割成更小块状似乎有助于更快恢复内分泌功能,同时可降低缺血性损伤风险[42]。一项系统性综述探讨了移植组织规格对疗效的影响,将组织分为方形、条状和碎片三种规格,结果发现碎片移植组表现出更早的卵巢功能恢复趋势,且组织尺寸越小,妊娠率越高[42]。但目前相关研究的样本量有限且缺乏关键分析数据,加上过小移植物难以固定、易发生位移,不利于血管再生,因此尚未形成可供临床实践参考的可靠证据。

3.3.2 原位移植和异位移植 卵巢组织移植根据移植部位不同可分为原位移植和异位移植。原位移植是指卵巢皮质组织通过非血管吻合的方式移植于剩余卵巢髓质内或特殊制作的盆腔腹膜袋中;异位移植是指将卵巢皮质组织移植到盆腔外部位,如腹膜间层、腹壁腹直肌、腹壁或前臂皮下组织等[14]。原位移植因其环境更接近生理状态,患者有望自然受孕,因此在临床实践中应用较多,目前绝大部分报道的活产病例采用的是原位移植[37]。Dolmans等[14]研究显示,原位卵巢组织移植是恢复患者内分泌功能和生育能力的有效方法,且不同的原位移植部位(移植于剩余卵巢髓质内或盆腔腹膜袋中)患者的妊娠率未见显著差异。虽然有报道显示异位卵巢组织移植在内分泌功能恢复时间和移植物存活时长方面与原位卵巢组织移植相近,但患者接受体外受精助孕后,受精率、胚胎数以及可用胚胎数均下降[43-44]。异位移植的部位可能在温度、压力、旁分泌因子及血供条件等方面与盆腔内环境存在差异,无法为卵泡发育提供最佳生理环境。直至2013年,Stern等[45]报道了首个将冻存卵巢组织移植于前腹部间层并通过体外受精获得双胎妊娠的案例。综上所述,对于有生育需求的患者,在条件允许的情况下建议优先选择原位移植,而对于主要诉求为恢复卵巢内分泌功能的患者,可选择创伤性更小的异位移植。

4 卵巢组织冷冻保存和移植的安全性

卵巢组织冻存和移植的安全性至关重要。目前,鲜有文献报道获取卵巢组织的外科手术操作引起周围组织损伤等并发症的病例,而再植入卵巢组织是否会重新引入恶性或癌前病变细胞是主要关注的问题之一。

4.1 恶性肿瘤患者冻存卵巢组织移植的安全性评估

任何类型的恶性肿瘤都不能排除卵巢转移的风险,且没有任何方法可以完全排除冻存卵巢组织被肿瘤细胞累及的可能性。血液系统恶性肿瘤(如白血病)患者冻存卵巢组织移植后恶性细胞植入风险较高,尽管如此,卵巢组织冻存仍然是保存白血病患者生育力的主要策略[46]。现有评估方法主要有影像学检查、组织学镜检、免疫组织化学技术、实时荧光定量逆转录聚合酶链反应技术、免疫荧光技术、多色流式细胞技术及免疫缺陷小鼠异种移植实验等,临床实践中常采用多种技术联用,以提高检测的准确性和可靠性[47-48]。近期有病例报道显示,数例白血病患者在应用最大限度的安全措施(包括疾病完全缓解期取材、严密规范的组织学检测及确认移植患者已达完全供者嵌合状态)后进行冻存卵巢组织移植,成功实现妊娠以及内分泌功能恢复,至随访日未出现恶性肿瘤复发[48]。另有一项评估各种晚期恶性肿瘤40岁以下女性患者卵巢转移情况的研究数据显示,血液系统恶性肿瘤卵巢转移率可能较低:霍奇金淋巴瘤为4.3%,非霍奇金淋巴瘤为9.8%,白血病为8.4%。考虑到接受卵巢组织冻存的患者多处于恶性肿瘤早期且原发肿瘤预后良好,因而在生育力保存的临床实践中这类血液系统恶性肿瘤患者发生卵巢转移的风险可能更低[49]。尽管如此,为最大限度降低冻存卵巢组织被恶性细胞污染的风险,ESHRE指南和《生育力保存中国专家共识》建议,对血液系统恶性

肿瘤患者卵巢组织取材应尽可能安排在疾病完全缓解期，并使用严密的检测手段，以避免冻存卵巢组织中的恶性细胞移植回患者体内[4, 29]。另外，年轻女性实体瘤患者（如乳腺癌、宫颈癌及肉瘤）也是卵巢组织冻存和移植的重要人群，现有的临床报道尚未发现卵巢组织冻存和移植导致原发肿瘤复发的病例[14, 25, 50]。综上所述，在考虑为肿瘤患者进行冻存卵巢组织移植前，必须严格排除卵巢恶性肿瘤或卵巢内微小残留恶性肿瘤病灶，尤其对于转移风险较高的患者，决策必须极为审慎，并进行个体化风险评估，包括原发肿瘤类型、分期、治疗反应及预后等。

4.2　避免恶性细胞植入的技术创新

为避免恶性细胞植入体内的风险，目前可考虑的创新技术包括卵母细胞体外成熟和人工卵巢。

4.2.1　卵母细胞体外成熟　血液系统恶性肿瘤、卵巢癌等患者卵巢中可能存在恶性细胞，直接移植冻存卵巢组织可能造成恶性细胞重新植入。为解决这个问题，有研究者提出了卵母细胞体外成熟联合卵巢组织冻存技术策略[51-52]：手术获取的卵巢组织不仅包含原始卵泡，卵巢髓质中还包含来自小窦卵泡的未成熟卵母细胞，因此，在冻存卵巢皮质组织的同时，可提取这些小窦卵泡来源的未成熟卵母细胞实施体外成熟，以便为患者提供额外的成熟卵母细胞进行冻存，从而降低肿瘤细胞回输的风险并实现患者生育功能的保存。

该领域的研究正逐步推进并已取得一定临床成果。2003年，Revel等[53]首次成功从12岁以下儿童的冻存卵巢组织中分离出卵母细胞。2019年，Poirot等[20]在124例患者的拟冻存卵巢组织中尝试进行卵母细胞分离和冻存，最终成功分离并冻存50例（40.3%）患者的卵母细胞。2020年，Segers等[52]首次报道了利用该策略实现活产的案例：研究共从77例接受卵巢组织冻存的患者中获得了1220个卵丘–卵母细胞复合体并进行卵母细胞体外成熟，卵母细胞体外成熟率约为39%；64例患者进行卵母细胞体外成熟获得成熟卵母细胞并冻存，13例患者进行卵母细胞体外成熟/卵胞质内单精子注射获得胚胎并冻存；后续随访期间，有2例患者选择解冻卵母细胞，5例患者解冻胚胎，最终1例解冻卵母细胞的患者成功妊娠并活产，2例解冻胚胎的患者成功妊娠并活产。

目前的研究聚焦于构建一个体外活化培养人卵母细胞的多步骤系统，以支持卵泡、卵母细胞发育的特定阶段，实现人卵母细胞从原始阶段到成熟阶段的发育，主要分为三个主要步骤：①培养卵巢皮质碎片支持原始卵泡的激活；②分离并培养窦前卵泡生长发育到窦卵泡阶段；③抽吸卵母细胞–卵丘复合体并诱导其成熟[54-56]。这些操作均为相对较新的实验性技术，因此仍缺乏足够的临床结果数据，对使用这种实验技术怀孕的患者仍有待长期随访建立。

4.2.2　人工卵巢　人工卵巢也是降低冻存卵巢组织再植入风险的一种创新互补技术。借助组织工程技术，可以创造出包含卵泡、卵泡生长和发育所必需的细胞外基质和血管系统的人工卵巢结构[57-58]。一项基于人体和动物实验研究的系统综述表明，人工卵巢可产生雌激素和孕激素，支持各种卵泡生长，且目前没有严重并发症报道[59]。

综上所述，如能直接利用冻存卵巢组织实现原始卵泡体外成熟或构建可移植的人工卵巢，则能避免直接移植冻存卵巢组织可能带来的癌症复发风险，可为卵巢携癌风险高的患者提供更安全的生育力保存方案。

5　结　语

随着肿瘤患者存活率的提高，应鼓励患者在治疗前尽早接受生育力保存专业咨询，建立由肿瘤专家、生殖专家及保健医生构成的多学科协作团队，及时为患者制订诊疗方案。卵巢组织冻存是青春期前女性和无法延迟抗癌治疗的育龄期女性生育力保存的有效方法。然而，临床应用须严格评估恶性肿瘤的卵巢转移风险。未来，研究者须继续优化冻存方法；根据患者年龄、疾病、治疗窗口及经济状况制订个体化与标准化相结合的方案；并通过扩大样本量、延长随访期，以确保其长期安全性和实用性。期待更多研究推动卵巢组织冻存和移植技术在生育力保存领域的发展。

本文附加文件见电子版。

志谢　本研究得到国家自然科学基金（82171690）支持

Acknowledgements　This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82171690)

作者贡献 陈剑、封纯和金敏参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions CHEN Jian, FENG Chun and JIN Min participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] QUARESMA M, COLEMAN M P, RACHET B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971—2011: a population-based study[J]. **Lancet**, 2015, 385(9974): 1206-1218.

[2] FIDLER M M, GUPTA S, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study[J]. **Lancet Oncol**, 2017, 18(12): 1579-1589.

[3] European Society for Human Reproduction and Embryology Guideline Group on POI, WEBBER L, DAVIES M, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency[J]. **Hum Reprod**, 2016, 31(5): 926-937.

[4] ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, ANDERSON R A, AMANT F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation[J]. **Hum Reprod Open**, 2020, 2020(4): hoaa052.

[5] CACCIOTTOLA L, DONNEZ J, DOLMANS M M. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation prior to iatrogenic premature ovarian insufficiency[J]. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, 2022, 81: 119-133.

[6] LAMBERTINI M, DEL MASTRO L, PESCIO M C, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting[J]. **BMC Med**, 2016, 14: 1.

[7] MATTHEWS S J, PICTON H, ERNST E, et al. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β-thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty[J]. **Minerva Ginecol**, 2018, 70(4): 432-435.

[8] 何 蒙, 杜 娟. 冻存卵巢组织: 保护女性生育力和全生命周期健康[N]. **中国妇女报**, 2024-12-11(8).
HE Meng, DU Juan. Cryopreserved ovarian tissue: protecting female fertility and lifelong health[N]. **China Women's News**, 2024-12-11(8). (in Chinese)

[9] VOIGT P, PERSILY J, BLAKEMORE J K, et al. Sociodemographic differences in utilization of fertility services among reproductive age women diagnosed with cancer in the USA[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2022, 39(4): 963-972.

[10] GOSDEN R G, BAIRD D T, WADE J C, et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at-196 degrees C[J]. **Hum Reprod**, 1994, 9(4): 597-603.

[11] DONNEZ J, DOLMANS M M, DEMYLLE D, et al. Live-birth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue[J]. **Lancet**, 2004, 364(9443): 1405-1410.

[12] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion[J]. **Fertil Steril**, 2019, 112(6): 1022-1033.

[13] RUAN X, CHENG J, DU J, et al. Prevention and treatment of iatrogenic premature ovarian insufficiency: interpretation of the first Chinese guideline on ovarian tissue cryopreservation and transplantation[J]. **Glob Health J**, 2021, 5(2): 70-73.

[14] DOLMANS M M, 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.

[15] RUAN X. Chinese society of gynecological endocrinology affiliated to the international society of gynecological endocrinology guideline for ovarian tissue cryopreservation and transplantation[J]. **Gynecol Endocrinol**, 2018, 34(12): 1005-1010.

[16] MARCA A L, SEMPRINI M, MASTELLARI E, et al. Fertility preservation in women with endometriosis[J]. **Hum Reprod Open**, 2025, 2025(2): hoaf012.

[17] MARCA A L, MASTELLARI E. Fertility preservation for genetic diseases leading to premature ovarian insufficiency (POI)[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2021, 38(4):

759-777.

[18] DIAZ-GARCIA C, DOMINGO J, GARCIA-VELASCO J A, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study[J]. **Fertil Steril**, 2018, 109(3): 478-485.e2.

[19] DHONNABHÁIN B N, ELFAKI N, FRASER K, et al. A comparison of fertility preservation outcomes in patients who froze oocytes, embryos, or ovarian tissue for medically indicated circumstances: a systematic review and meta-analysis[J]. **Fertil Steril**, 2022, 117(6): 1266-1276.

[20] POIROT C, BRUGIERES L, YAKOUBEN K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center[J]. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 2019, 98(5): 630-637.

[21] LOTZ L, DITTRICH R, HOFFMANN I, et al. Ovarian tissue transplantation: experience from Germany and worldwide efficacy[J]. **Clin Med Insights Reprod Health**, 2019, 13: 1179558119867357.

[22] DOLMANS M M, FALCONE T, PATRIZIO P. Importance of patient selection to analyze *in vitro* fertilization outcome with transplanted cryopreserved ovarian tissue[J]. **Fertil Steril**, 2020, 114(2): 279-280.

[23] 阮祥燕, 杜　娟, 卢　丹, 等. 中国冻存卵巢组织自体移植后首例活产报道[J]. **中国临床医生杂志**, 2021, 49(10): 1258-1260.
RUAN Xiangyan, DU Juan, LU Dan, et al. Report on the first live birth after autologous transplantation of frozen tissue in China[J]. **Chinese Journal for Clinicians**, 2021, 49(10): 1258-1260. (in Chinese)

[24] ANDERSEN C Y, SILBER S J, BERGHOLDT S H, et al. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: case reports[J]. **Reprod Biomed Online**, 2012, 25(2): 128-132.

[25] KHATTAK H, MALHAS R, CRACIUNAS L, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. **Hum Reprod Update**, 2022, 28(3): 400-416.

[26] DOLMANS M M, DONNEZ J, CAMBONI A, et al. IVF outcome in patients with orthotopically transplanted ovarian tissue[J]. **Hum Reprod**, 2009, 24(11): 2778-2787.

[27] DRUCKENMILLER S, GOLDMAN K N, LABELLA P A, et al. Successful oocyte cryopreservation in reproductive-aged cancer survivors[J]. **Obstet Gynecol**, 2016, 127(3): 474-480.

[28] 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[J]. **Hum Reprod**, 2023, 38(3): 489-502.

[29] 中华医学会生殖医学分会. 生育力保存中国专家共识[J]. **生殖医学杂志**, 2021, 30(9): 1129-1134.
Chinese Society of Reproductive Medicine. Chinese expert consensus on fertility preservation[J]. **Journal of Reproductive Medicine**, 2021, 30(9): 1129-1134. (in Chinese)

[30] DOYLE J O, RICHTER K S, LIM J, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous *in vitro* fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval[J]. **Fertil Steril**, 2016, 105(2): 459-466.e2.

[31] KRISTENSEN S G, LIU Q, MAMSEN L S, et al. A simple method to quantify follicle survival in cryopreserved human ovarian tissue[J]. **Hum Reprod**, 2018, 33(12): 2276-2284.

[32] RONESS H, MEIROW D. Fertility preservation: follicle reserve loss in ovarian tissue transplantation[J]. **Reproduction**, 2019, 158(5): F35-F44.

[33] GAVISH Z, PEER G, RONESS H, et al. Follicle activation and 'burn-out' contribute to post-transplantation follicle loss in ovarian tissue grafts: the effect of graft thickness[J]. **Hum Reprod**, 2014, 29(5): 989-996.

[34] MEIROW D, DOR J, KAUFMAN B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury[J]. **Hum Reprod**, 2007, 22(6): 1626-1633.

[35] MCLAUGHLIN M, KELSEY T W, WALLACE W B, et al. Non-growing follicle density is increased following adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) chemotherapy in the adult human ovary[J]. **Hum Reprod**, 2017, 32(1): 165-174.

[36] YDING ANDERSEN C, MAMSEN L S, KRISTENSEN S G. FERTILITY PRESERVATION: freezing of ovarian tissue and clinical opportunities[J]. **Reproduction**, 2019, 158(5): F27-F34.

[37] DOLMANS M M, DONNEZ J. Fertility preservation in women for medical and social reasons: oocytes vs ovarian tissue[J]. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, 2021, 70: 63-80.

[38] KAGAWA N, SILBER S, KUWAYAMA M. Successful vitrification of bovine and human ovarian tissue[J]. **Reprod Biomed Online**, 2009, 18(4): 568-577.

[39] ISACHENKO V, LAPIDUS I, ISACHENKO E, et al. Human ovarian tissue vitrification versus conventional freezing: morphological, endocrinological, and molecular biological evaluation[J]. **Reproduction**, 2009, 138(2): 319-327.

[40] KEROS V, XELLA S, HULTENBY K, et al. Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue[J]. **Hum Reprod**, 2009, 24(7): 1670-1683.

[41] SHI Q, XIE Y, WANG Y, et al. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation:

a systematic review and meta-anlaysis[J]. **Sci Rep**, 2017, 7(1): 8538.
[42] DIAZ A A, KUBO H, HANDA N, et al. A systematic review of ovarian tissue transplantation outcomes by ovarian tissue processing size for cryopreservation[J]. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2022, 13: 918899.
[43] SAMUEL KIM S. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2012, 29(6): 489-493.
[44] OKTAY K H, MARIN L. Comparison of orthotopic and heterotopic autologous ovarian tissue transplantation outcomes[J]. **Fertil Steril**, 2024, 121(1): 72-79.
[45] STERN C J, GOOK D, HALE L G, et al. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy[J]. **Hum Reprod**, 2013, 28(11): 2996-2999.
[46] DOLMANS M M, LUYCKX V, DONNEZ J, et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue[J]. **Fertil Steril**, 2013, 99(6): 1514-1522.
[47] SONG M, PAN W, YU X, et al. Minimal residual disease detection: implications for clinical diagnosis and cancer patient treatment[J/OL]. **MedComm** (2020), 2025, 6 (6): e70193.
[48] SÖNMEZER M, ŞÜKÜR Y E, SAÇINTI K G, et al. Safety of ovarian cryopreservation and transplantation in patients with acute leukemia: a case series[J]. **Am J Obstet Gynecol**, 2024, 230(1): 79.e1-79.e10.
[49] KYONO K, DOSHIDA M, TOYA M, et al. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5, 571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan[J]. **Fertil Steril**, 2010, 93(7): 2429-2430.
[50] GREVE T, WIELENGA V T, GRAUSLUND M, et al. Ovarian tissue cryopreserved for fertility preservation from patients with Ewing or other sarcomas appear to have no tumour cell contamination[J]. **Eur J Cancer**, 2013, 49(8): 1932-1938.
[51] NIKIFOROV D, CHENG J, CADENAS J, et al. Improving the maturation rate of human oocytes collected *ex vivo* during the cryopreservation of ovarian tissue[J]. **J Assist Reprod Genet**, 2020, 37(4): 891-904.
[52] SEGERS I, BARDHI E, MATEIZEL I, et al. Live births following fertility preservation using *in-vitro* maturation of ovarian tissue oocytes[J]. **Hum Reprod**, 2020, 35 (9): 2026-2036.
[53] REVEL A, KOLER M, SIMON A, et al. Oocyte collection during cryopreservation of the ovarian cortex[J]. **Fertil Steril**, 2003, 79(5): 1237-1239.
[54] TELFER E E, ANDERSEN C Y. *In vitro* growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes [J]. **Fertil Steril**, 2021, 115(5): 1116-1125.
[55] MCLAUGHLIN M, ALBERTINI D F, WALLACE W B, et al. Metaphase Ⅱ oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system[J]. **Mol Hum Reprod**, 2018, 24(3): 135-142.
[56] MOHD FAIZAL A, SUGISHITA Y, SUZUKI-TAKAHASHI Y, et al. Twenty-first century oocyte cryopreservation-*in vitro* maturation of immature oocytes from ovarian tissue cryopreservation in cancer patients: a systematic review[J]. **Womens Health (Lond)**, 2022, 18: 17455057221114269.
[57] 程姣姣, 阮祥燕, 杜 娟, 等. 卵巢组织冻存移植安全性的研究进展[J]. **首都医科大学学报**, 2021, 42 (4): 505-510.
CHENG Jiaojiao, RUAN Xiangyan, DU Juan, et al. Research progresses in the safety of cryopreserved ovarian tissue transplantation[J]. **Journal of Capital Medical University**, 2021, 42(4): 505-510. (in Chinese)
[58] DOLMANS M M, AMORIM C A. Fertility preservation: construction and use of artificial ovaries[J]. **Reproduction**, 2019, 158(5): F15-F25.
[59] WU T, HUANG K C, YAN J F, et al. Extracellular matrix-derived scaffolds in constructing artificial ovaries for ovarian failure: a systematic methodological review [J]. **Hum Reprod Open**, 2023, 2023(2): hoad014.

[本文编辑 余 方 沈 洁]

·读者·作者·编者·

更 正

本刊2024年第53卷第3期第331-341页发表的《孕早期增塑剂DEHP亚急性暴露影响蜕膜反应并增加流产风险》一文图10有误,电子版已更正,特向广大读者致歉!

《浙江大学学报(医学版)》编辑部