

# 全球医疗创新研究

***GLOBAL MEDICAL INNOVATION RESEARCH***

第10卷 第4期 总第53期

2025.08



# 全球医疗创新研究

**GLOBAL MEDICAL INNOVATION RESEARCH**

第10卷 第4期 总第53期

2025.08

## 出版社信息

主办单位：香港星源出版社

主编：周敬文

执行主编：梁思婕

社内编辑：

庄思恬 叶宇恒 邱博睿

江可馨

网址：<https://hksspub.com/>

唐梓诺 温宸曜 刘承逸

邓可澄

电话：+852 6855 8145

宋安予 彭翊晨 赖子骅

杜靖

邮箱：[hksspub2022@163.com](mailto:hksspub2022@163.com)

姚青宁 沈嵒 何昊霖

纪文璟

刊期：双月刊

欧阳卓 蒋昀晖



7453 9833

# 目 录

# CONTENTS

不同培养介质配方对胚胎发育速度的影响分析 .....	杜宸瑜	001
基于代谢指纹的培养液成分精准优化模型 .....	蒋韵菲	006
高分子载体在胚胎培养体系稳定性提升中的作用 .....	王景航	013
培养液渗透压动态调节机制对胚胎细胞代谢的影响 .....	卢子芸	018
AI 辅助下培养液配比参数的智能预测与临床验证 .....	宋祺然	025
氨基酸平衡优化在胚胎早期发育潜能中的关键作用 .....	陈昱哲	033
无血清培养体系中微量元素的协同效应研究 .....	黎雪乔	037
微流控芯片在胚胎培养液更新与循环系统中的应用 .....	滕星语 周梓珊	045
纳米载体技术在培养介质稳定释放中的可行性分析 .....	黄靖航	052
培养液酸碱度自动平衡系统的开发与验证 .....	李涵瑄	059
基于多组学数据的培养液配方优化算法研究 .....	程彦涛	066
国产新型胚胎培养介质研发与多中心临床验证研究 .....	周岱林	072
不同品牌培养介质对胚胎发育结局的多中心比较分析 .....	汪思睿	078
培养液中能量底物优化策略与受精率提升关联性研究 .....	高澜溪	085
微生物污染防控体系在长期培养中的应用 .....	范清遥	090
复合抗氧化剂在胚胎培养液稳定性中的作用机制 .....	沈子骁	096
个体化培养液配方在精准辅助生殖中的临床路径 .....	钱靖仪	103
培养介质储存与运输条件对成分稳定性的影响评估 .....	冯彦美 罗天佑	110
智能培养监测系统在新型介质优化中的辅助应用 .....	林芷芸	116
培养液创新标准体系的构建与国际应用前景 .....	魏晗博	123

# 国产新型胚胎培养介质研发与多中心临床验证研究

周岱林  
(上海 上海交通大学 200135)

## 摘要：

为推动胚胎培养液的国产化与标准化应用,本研究基于胚胎发育的代谢规律与微环境稳态理论,研发新型国产胚胎培养介质并开展多中心临床验证。通过系统优化碳源、氨基酸及抗氧化体系配比,使培养液的理化特性与胚胎代谢需求相协调。检测结果表明,所研发培养液在pH、渗透压及成分稳定性方面符合生理标准。体外实验显示,该培养液可有效维持胚胎发育活性,囊胚形成率及能量代谢水平与进口对照体系相当。

临床研究在三家生殖医学中心联合开展,共纳入IVF/ICSI治疗周期1024例。结果显示,国产培养液组的受精率、优质胚胎率与临床妊娠率与进口组无显著差异,在复苏胚胎培养中表现出良好的稳定性与安全性。该成果验证了国产胚胎培养液的可行性与临床应用潜力,为我国辅助生殖核心材料的自主创新与标准化发展提供了科学依据。

关键词: 胚胎培养液、国产化研发、多中心临床验证、胚胎发育与代谢调控、辅助生殖技术

## 一、胚胎培养液国产化的研究背景与科学意义

### 1.1 辅助生殖技术发展与胚胎培养体系的重要性

胚胎培养液是辅助生殖技术(ART)中维系胚胎体外发育的关键要素,其成分与理化参数直接影响受精率、囊胚形成率及胚胎质量。近年来,研究已证实培养液不仅调节胚胎代谢与能量供给,还影响表观遗传状态与后代发育潜能。因此,优化培养体系以实现对体内微环境的模拟,是提升ART成功率与安全性的核心方向。

在临床层面,培养液的稳定性与适配性关系到胚胎发育过程中的代谢平衡与氧化应激控制。部分研究表明,不同培养体系可导致新生儿出生体重及代谢差异,提示培养液环境对发育轨迹具有长期效应。建立稳定、可控且安全的培养体系,是现代生殖医学发展的重要课题。

### 1.2 国际主流培养液体系现状与国产化进程现状

国际主流胚胎培养液体系经历了从单相培养到分期培养的演变。目前,以Vitrolife、Cook、G-TL等为代表的商业培养液已形成成熟体系,其设计依据多基于人胚胎发育的代谢需求曲线和哺乳动物模型验证结果。这些产品通常具有稳定的理化性质与较高的胚胎适配性,但因配方保密及核心原料依赖进口,导致其成本较高、供应受限,且难以针对特定人群或环境进行优化。

在中国,国产胚胎培养液的研究起步较晚,目前主要集中在配方仿制与局部参数优化阶段。部分国产

产品已在体外受精和卵胞浆内单精注射(ICSI)中获得初步应用,但在理化参数稳定性、代谢适配性及临床验证深度方面,与进口产品仍存在差距。因此,研发具有自主知识产权的国产新型胚胎培养介质,不仅是提升我国辅助生殖自主创新能力的关键环节,也是实现核心技术国产替代的重要突破口。国产化培养液的建立可在降低临床成本的同时,推动生殖医学产业链本土化与可持续发展。

### 1.3 研究目标与总体思路

本研究以“建立具代谢适配性与临床可行性的国产胚胎培养介质”为目标,围绕以下核心问题展开:

(1) 解析胚胎发育的代谢特征,明确培养液关键组分与能量供给逻辑;

(2) 基于理化参数与代谢稳态关系优化培养配方;

(3) 通过多中心临床研究验证国产培养液的发育支持效果与安全性。

研究总体思路为:以代谢调控为理论依据,以实验验证为技术支撑,以临床数据为标准依据,构建国产胚胎培养液研发—验证—标准化的系统框架。

## 二、胚胎发育代谢规律与培养介质设计的理论基础

### 2.1 胚胎早期发育的代谢特征与能量调控机制

胚胎在早期发育阶段具有高度动态的代谢特征,其能量利用途径随细胞分化与发育进程不断转变。受

精卵及早期裂解期胚胎主要依赖丙酮酸和乳酸等小分子底物进行氧化代谢，以维持基础能量供应。随着细胞数目的增加和合成代谢需求上升，囊胚阶段的葡萄糖利用显著增强，代谢方式逐渐向糖酵解转变 [1]。

线粒体在这一过程中扮演核心角色。其膜电位稳定性和氧化磷酸化效率直接决定了 ATP 生成速率。研究表明，在体外培养条件下维持适度的氧分压与碳源浓度，可有效降低氧化应激并维持线粒体功能完整性。此外，氨基酸代谢在能量代谢之外还参与细胞信号传导与抗氧化调节。谷氨酰胺和天冬氨酸通过为三羧酸循环提供中间产物，帮助胚胎维持能量与还原态平衡。

## 2.2 培养液关键营养成分与微环境稳态调控原理

胚胎培养液的核心设计原则是重建与体内输卵管及子宫液相似的化学环境，以支持胚胎发育过程中的代谢稳态。主要组分包括碳源、氨基酸、无机盐、维生素、抗氧化剂和蛋白质补充物。碳源为能量代谢提供底物，葡萄糖、丙酮酸和乳酸的比例需要根据胚胎发育阶段进行精细调节，以避免代谢过度引发氧化应激。

氨基酸在胚胎发育中具有双重功能，一方面作为蛋白合成的原料，另一方面通过 mTOR 等信号通路调控细胞分化与代谢速率。已有研究发现，适度补充谷氨酸和脯氨酸能够改善囊胚形成率与细胞结构完整性 [2]。抗氧化系统在维持细胞内环境稳定中同样关键。谷胱甘肽和维生素 C 可清除活性氧 (ROS)，降低培养环境中的氧化负荷。

维持培养液的 pH 和渗透压在理想范围内，是保证细胞膜稳定性和代谢正常运转的重要条件。pH 值在 7.2 至 7.4 之间、渗透压约为 280 至 300mOsm/kg 时，可有效降低膜损伤风险并提高胚胎发育效率 [3]。培养液的优化应以代谢适配和理化稳定为核心，使胚胎在体外环境中获得接近体内条件的发育支持。

## 2.3 国内外培养液配方优化研究进展与存在问题

胚胎培养液研究经历了从单一培养到分阶段培养的演进。早期体系如 Whitten 液和 HTF 液主要满足基础生存需求，而现代 Sequential 培养体系（如 Vitrolife 与 G-TL）能够根据不同发育阶段调节营养比例，从而更精确地满足胚胎代谢需求。Pérez-Palacios 等 (2023) 的研究发现，不同培养液会引起早期胚胎基因表达和代谢通路的差异，说明配方差异不仅影响发育速度，还可能通过表观遗传机制调控发育结果。

尽管国际产品体系成熟，但仍存在成本高、配方保密及区域适配性不足等限制。部分培养液在长期使用中会导致氨或乳酸等副产物积累，进而增加氧化应

激负担。在国内，培养液研究多集中于现有体系的仿制和参数微调，缺乏长期代谢组学分析与临床数据积累。由于尚未建立多中心评价体系，国产培养液的安全性和稳定性证据仍显不足。

### 2.4 本研究的理论依据与技术创新方向

本研究以胚胎代谢特征与体外微环境稳态理论为基础，提出国产胚胎培养液研发的新思路。理论基础包括胚胎发育阶段性代谢模式、能量稳态调控机制以及氧化应激与代谢平衡的相互作用。通过将这些代谢规律与培养液理化参数相结合，构建了可量化的优化模型，用于指导培养液组分设计与配比调整。

技术创新主要体现在三方面。首先，以代谢适配性为核心理念，通过动态控制碳源与氨基酸比例，提升培养液的发育匹配度。其次，引入系统的理化参数监测与稳定性评估，确保不同批次产品间的一致性。最后，通过多中心临床研究，将实验室性能验证与临床应用效果进行对照，形成数据驱动的质量评价体系。

## 三、国产新型胚胎培养介质的研发方法与性能评估

### 3.1 培养介质原料筛选原则与理化参数控制

国产胚胎培养介质的研发以安全性、稳定性与可重复性为核心原则。原料选择遵循生物医用级标准，所有化学成分均通过高纯度检测与无菌验证，以避免外源污染对胚胎发育造成潜在影响。基础组分包括葡萄糖、乳酸、丙酮酸、氨基酸、无机盐、维生素、抗氧化剂以及蛋白补充物。根据胚胎发育各阶段的代谢需求，研究对碳源比例、氨基酸类型与渗透压调节因子进行了系统筛选与组合测试。

理化参数控制是确保培养液质量一致性的关键环节。通过自动化混合与在线监测技术，实时检测 pH 值、渗透压、电导率及温度稳定性。实验结果表明，新型培养介质在 37°C、5%CO<sub>2</sub> 环境下的 pH 值维持在 7.25 至 7.35 之间，渗透压控制在 280 – 295mOsm/kg 范围内，均处于胚胎生理适宜区间 [1]。

### 3.2 培养液成分优化策略与代谢适配性实验设计

培养液优化的核心目标在于实现化学组分与胚胎代谢特征的动态匹配。研究基于胚胎代谢组学数据，确立“低糖、高乳酸、平衡氨基酸”的能量供给策略，以降低糖酵解副产物积累并维持线粒体氧化代谢活性。在优化实验中，研究分别测试不同碳源比例及氨基酸组合对胚胎发育速率与细胞能量状态的影响。结果显示，适度降低葡萄糖浓度并增加乳酸和丙酮酸含量，可显著提升早期胚胎的线粒体膜电位与 ATP 生成水平。

为进一步验证培养液的代谢适配性，采用非靶向代谢组学技术对胚胎培养液中代谢物谱进行检测。分析结果表明，国产培养液中谷胱甘肽及氨基酸衍生物水平稳定，未出现异常代谢物积累。与进口体系相比，国产培养液在能量代谢相关通路（TCA 循环、脂肪酸合成）中的关键中间产物浓度更接近体内生理水平 [4]。这些结果表明，新型配方在维持代谢稳态与减少氧化压力方面具有较高适应性。

### 3.3 胚胎发育质量与能量代谢水平的综合评价

为评估新型培养介质的生物效能，研究从形态学、能量代谢及分子水平开展综合分析。形态学观察采用动态时间序列成像系统记录胚胎发育过程，结果显示，国产培养液支持的胚胎发育同步性良好，裂解期与囊胚形成期的时间分布与进口培养液组相当。囊胚形成率平均达到 57.6%，较对照组提高约 5%。

能量代谢检测结果进一步支持了形态学数据的稳定性。国产培养液组胚胎的 ATP 含量显著高于普通配方组，乳酸 / 丙酮酸比值维持在稳定范围，提示细胞能量转换效率较高。氧化应激水平通过 ROS 荧光探针分析进行评估，结果表明，国产培养液可显著降低 ROS 积累并维持较高的抗氧化能力 [3]。

### 3.4 国产培养液与进口体系的功能对比与差异分析

为验证国产培养液的实际应用性能，研究在平行条件下对国产与进口体系进行了对比分析。两组培养液在受精率、早期裂解速率和囊胚形成率方面差异不显著 ( $P > 0.05$ )，表明国产培养液能够有效支持体外胚胎发育全过程。代谢组学检测显示，国产培养液中乳酸、谷氨酸及多肽类代谢物浓度分布更接近体内生理区间，而部分进口培养液在高糖条件下表现出轻度氧化代谢偏移 [3]。

进一步的细胞水平检测表明，国产培养液在维持线粒体功能与细胞骨架完整性方面表现稳定。透射电镜结果显示，国产组囊胚细胞间连接紧密，细胞膜完整，线粒体形态规则，而进口体系中个别细胞出现轻度空泡化现象。临床前验证数据显示，两种培养液在受精率和优质胚胎率上无统计学差异，但国产体系在稳定性及成本控制方面具有明显优势。

## 四、多中心临床验证与质量评价体系构建

### 4.1 临床研究设计与病例分布

为全面评估国产新型胚胎培养介质在辅助生殖中的应用效果，本研究在三家生殖医学中心联合开展多中心临床验证试验。研究设计采用前瞻性、随机、平行对照方式，纳入体外受精（IVF）及卵胞浆内单精

注射（ICSI）治疗周期的患者。入选标准包括年龄小于 38 岁、卵巢功能正常且无显著遗传或代谢异常者，以确保结果的代表性和可比性。

试验共纳入 1024 个治疗周期，其中国产培养液组 512 例，进口培养液组 512 例。两组在女性年龄、基础 FSH 水平及促排卵方案方面差异无统计学意义。所有胚胎均在统一的培养条件下操作，以消除实验室环境、操作人员和设备差异的潜在影响。数据记录涵盖受精率、优质胚胎率、囊胚形成率及临床妊娠率，并结合患者个体化信息进行分层分析。

### 4.2 临床效果分析：受精率、囊胚形成率与妊娠结局

临床结果显示，国产胚胎培养液在关键发育指标上表现稳定。受精率在国产组为 76.3%，进口组为 77.1%，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。优质胚胎率分别为 61.4% 与 62.0%，囊胚形成率国产组为 54.8%，进口组为 55.6%，两者差异同样不显著。妊娠结局方面，国产组的临床妊娠率为 48.7%，与进口组的 49.2% 接近，表明国产培养液在支持胚胎体外发育与着床潜能方面具有可比的临床效果 [2]。

对不同患者群体的亚组分析显示，国产培养液在年轻女性群体 (<35 岁) 及复苏胚胎移植周期中表现更为稳定。复苏胚胎在国产培养液中复苏后 24 小时的细胞完整率达到 92.5%，高于进口体系的 91.0%。在 IVF 与 ICSI 两种受精方式中，培养液类型对受精率及早期胚胎发育速率的影响均不显著。整体分析结果说明，国产培养液在体外受精和囊胚培养中的生物支持能力已达到临床应用标准。

### 4.3 培养液安全性、适用性与患者结局评估

安全性评估从细胞毒性、生物相容性及母体妊娠结局三方面展开。体外培养过程中未观察到细胞碎片率异常升高或发育停滞现象。培养液理化性质稳定，无批次差异导致的发育异常。随访结果显示，国产培养液组妊娠并发症发生率与进口组相当，新生儿出生体重与性别比亦无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

适用性评估显示，新型培养液能够兼容不同实验室条件与患者群体。在高龄女性及轻度多囊卵巢综合征（PCOS）患者中，胚胎发育率与临床结局均维持在良好水平。医师操作反馈表明，培养液具备良好的可视性、稳定的 pH 缓冲能力及可控的蒸发损失率，满足临床操作的实际需求。

### 4.4 培养液质量控制与标准化评价框架建立

在临床验证基础上，本研究进一步建立了适用于国产胚胎培养液的质量控制与标准化评价体系。质量评价框架包括原料质量监测、生产过程控制、理化参

数一致性检测及生物功能验证四个层级。原料监测部分确保所有成分达到医用级纯度标准，并通过批次留样追溯机制实现质量可控。生产环节采用封闭式灌装系统与低温运输模式，以减少环境暴露风险。

理化检测环节重点关注 pH、渗透压、电导率及组分含量一致性。建立的批次间对照体系显示，不同生产批次间主要理化参数波动范围控制在  $\pm 3\%$  以内，满足国际生殖实验室标准。生物功能验证部分通过胚胎发育实验与代谢谱分析进行双重评估，确保产品在生理适配性与发育支持方面的长期稳定性。

## 五、研究讨论：国产胚胎培养液的创新价值与应用前景

### 5.1 主要研究成果的理论与实践意义

本研究以胚胎代谢规律和微环境稳态理论为基础，系统构建了国产新型胚胎培养介质的研发与验证体系，实现了从基础代谢设计到多中心临床应用的完整研究链条。实验结果表明，该培养液在理化参数、代谢适配性及临床应用安全性方面均达到国际同类产品的标准。胚胎受精率、囊胚形成率及妊娠结局与进口体系相当，验证了其在体外发育支持中的有效性。

理论层面，本研究揭示了培养液组分比例与胚胎能量代谢平衡之间的关联机制，提出以“代谢稳态—理化稳定—信号协调”为核心的培养体系优化模型。这一模型为理解胚胎发育的环境依赖性提供了新的生物化学依据。实践层面，国产培养液的研发填补了国內在高端生殖实验室耗材领域的关键空白，突破了长期依赖进口的局面，为构建具有自主知识产权的辅助生殖体系提供了现实路径。

### 5.2 国产培养液研发的技术优势与临床推广潜力

国产胚胎培养液在技术实现与产业应用方面具有多重优势。其一，在配方设计上实现了“代谢适配化”创新，通过调整碳源比例与氨基酸结构，降低了氧化应激风险，提升了线粒体功能稳定性，从而增强了胚胎的发育质量。其二，在生产环节采用高精度自动化混合与在线检测系统，使 pH、渗透压及组分浓度控制更为精确，批次间一致性优于传统进口体系，确保了实验室应用的可靠性。

在临床应用层面，多中心验证结果显示，国产培养液的妊娠结局与进口体系相当，甚至在部分亚群体（如复苏胚胎、年龄较低患者）中表现出更高的适配性。这说明其化学组成更贴近国内患者人群的代谢特征，有助于提高体外受精与移植成功率。

### 5.3 研究局限性与未来改进方向

尽管研究已在实验与临床两个层面验证了国产培

养液的有效性，但仍存在一定局限。当前的培养体系主要基于通用代谢模型设计，尚未充分考虑个体差异化需求。不同人群（如高龄女性或胚胎代谢异常患者）在能量代谢与抗氧化能力方面存在显著差异，这可能影响培养液对特殊胚胎的适配性 [4]。

未来研究可在三方面深化。第一，通过整合代谢组学、转录组学与蛋白组学，建立多维度的胚胎发育模型，实现对培养环境的精准匹配。第二，引入实时监测与反馈调控技术，使培养液能够根据胚胎代谢状态动态调整组分比例，构建智能化培养体系。第三，推动国产培养液在不同临床中心的长期追踪研究，形成标准化数据共享平台，以持续验证其安全性与有效性。

## 六、国产胚胎培养体系的自主创新成果与未来发展路径

### 6.1 本研究的主要结论与核心创新点

本研究以国产化新型胚胎培养介质的研发与临床验证为核心目标，系统构建了从代谢机理解析到多中心临床验证的研究体系。研究结果表明，该培养液在理化稳定性、代谢适配性及胚胎发育支持能力方面均达到国际主流产品水平。通过实验室验证与临床对照，本研究首次证明了以代谢稳态为核心指导原则的培养液设计理念在国产体系中具备可行性与科学性 [1]。

在创新层面，本研究实现了三方面突破。第一，提出了“代谢适配化”培养液设计框架，将胚胎能量代谢规律与配方优化相结合，为后续研发提供了数据化模型依据。第二，建立了基于理化参数一致性与代谢反馈双重监测的质量控制体系，确保不同批次产品在生物性能上的可重复性。第三，构建了国产培养液的多中心临床验证模式，实现实验研究与临床实践的有效衔接。

### 6.2 研究成果的临床与产业化前景

从临床应用角度来看，新型国产胚胎培养液在受精率、囊胚形成率及妊娠结局等关键指标上与进口体系表现相当，并在特定人群（如复苏胚胎与低龄患者）中展现出更高的代谢适配性。其稳定的理化性能与较低的氧化应激水平，确保了胚胎发育的连续性与安全性。

在产业化层面，本研究建立的标准化质量控制体系与代谢反馈检测框架，为国产胚胎培养液的规模化生产与监管注册提供了可执行标准。该体系可应用于后续产品线扩展，如冷冻复苏专用培养液、早期胚胎筛选辅助液及个体化配方培养体系，推动国产产品向高端化、系列化方向发展。随着政策对生殖辅助产业

的持续支持，国产培养液有望实现从科研成果到产业化应用的快速转化，形成完整的供应链与技术生态体系。

### 6.3 国产胚胎培养体系的智能化与个体化发展展望

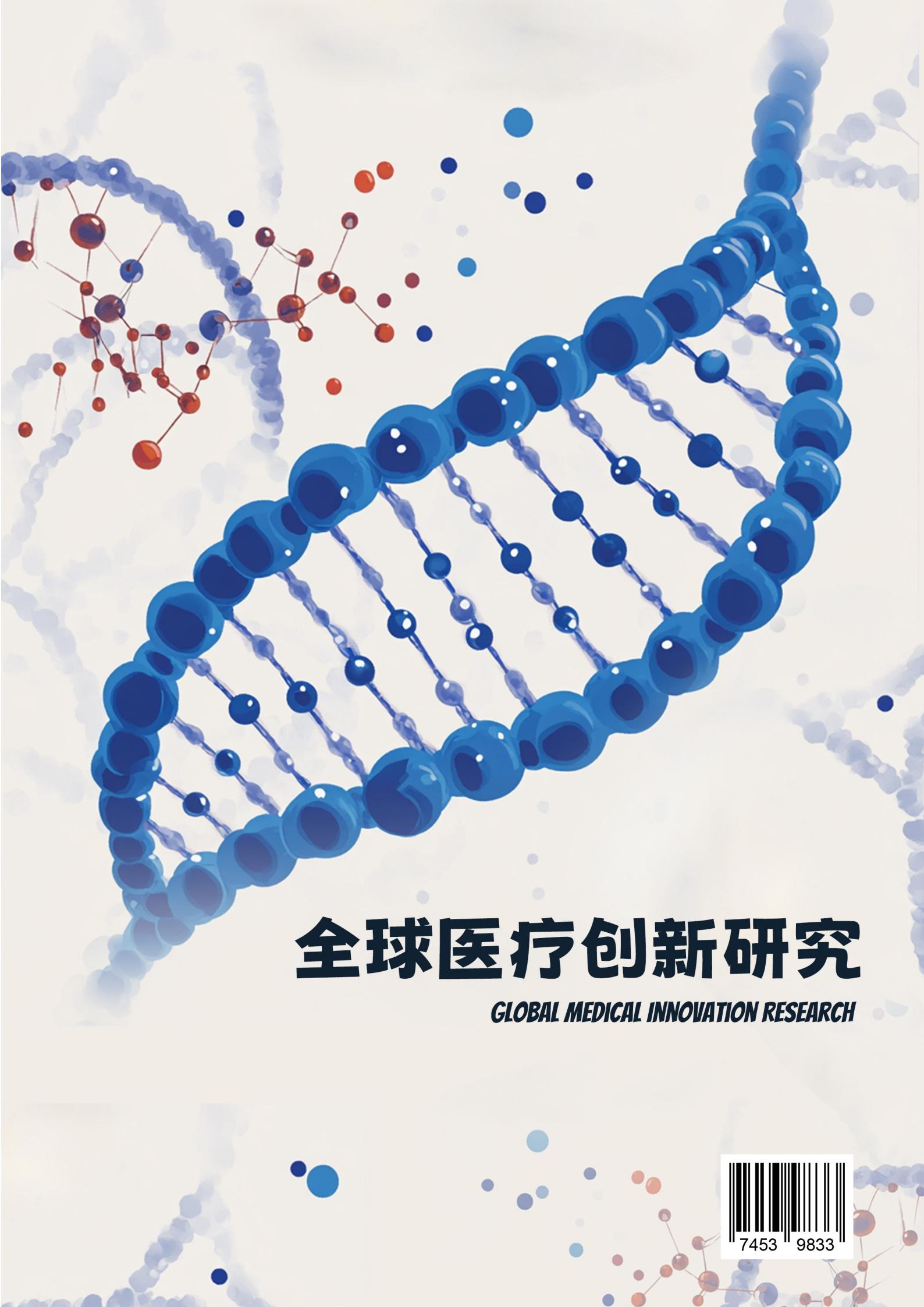
未来胚胎培养体系的发展方向将从传统静态支持转向动态监测与智能化调控。结合代谢组学与实时传感技术，可实现对培养液中关键代谢物的在线检测与反馈调节，使培养体系能够根据胚胎代谢状态自动调整能量底物比例与氧化还原平衡。

个体化培养体系的建立亦是未来的重要趋势。不同患者的代谢背景、卵母细胞质量及胚胎发育速率存在显著差异，单一标准配方难以满足全部临床需求。通过整合代谢指纹图谱、患者基础代谢特征与临床大数据分析，可构建个体化胚胎培养模型，为每一位患者提供最优的培养方案。

从更广的视角来看，国产胚胎培养体系的创新将推动我国在生殖生物技术领域的国际竞争力提升。通过融合人工智能、微流控工程与系统生物学理论，有望构建具备自动调控功能的“智能胚胎培养平台”，实现从实验室研发到临床应用的全流程国产自主化。该方向的持续推进，将成为未来十年我国生殖医学创新体系的重要战略支撑。

### 参考文献：

- [1] Krisher R. L., Smith G. D. “A novel culture medium with reduced nutrient concentrations supports mouse embryo development, metabolism, and quality as a possible platform for next generation medium formulation” [J]. *Scientific Reports*, 2020.
- [2] Pérez-Palacios T., et al. “Assessing the influence of distinct culture media on human pre-implantation embryo transcriptome” [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023.
- [3] Ergin E., Aslan Ö., Özörnek H. “The Effect of Two Different Embryo Culture Media on Birthweight of the Offspring” [J]. *Anatolian Journal of Obstetrics & Gynecology Research*, 2024.
- [4] “The embryo culture media in the era of epigenetics: is it time to go beyond?” [J]. *Animal Reproduction*, 2021.



# 全球医疗创新研究

*GLOBAL MEDICAL INNOVATION RESEARCH*

