

• 临床研究 •

早期异常卵裂对胚胎发育潜能及妊娠结局的影响

于婉莹, 苏 兴, 崔 静, 曾 彬, 郭婉茹, 韩宝生

【摘要】 目的 通过时差成像(time-lapse imaging, TLI)培养系统动态观察胚胎早期发育过程,研究不同卵裂模式对胚胎发育潜能及妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析作者医院 2022-03~11 月行 TLI 技术培养的体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)患者 112 例。通过 TLI 系统软件分析正常受精后卵裂的 1080 枚胚胎早期发育的形态学变化。记录各种卵裂模式、统计其发生率,并将其分为正常卵裂组、直接卵裂(direct cleavage, DC)组、胞质异常波动(abnormal fluctuation, AF)组、逆向卵裂(reverse cleavage, RC)组、无序卵裂(chaotic cleavage, CC)组及混合异常卵裂组。比较正常组与异常卵裂组的各项胚胎发育指标及妊娠结局。**结果** 胚胎卵裂模式构成为:正常卵裂 58.61%(633/1080),DC 15.37%(166/1080),AF 4.72%(51/1080),RC 3.52%(38/1080),CC 3.61%(39/1080),混合异常卵裂 14.17%(153/1080)。异常卵裂组 D3 优质胚胎率与正常卵裂组比较差异无统计学意义($P>0.05$) (CC 组无优质胚胎形成),但其囊胚形成率均低于正常卵裂组($P<0.05$);异常卵裂模式中,AF 组囊胚形成率最高(61.54%),DC 组与 AF 组可利用囊胚率(80.33%,75.00%)及优质囊胚率(45.90%,45.83%)均较高,与正常卵裂组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。移植 D3 单优质胚胎,异常卵裂组(AF 组除外)临床妊娠率均显著低于正常卵裂组(P 均 <0.05),移植单优质囊胚,DC 组、AF 组的临床妊娠率与正常卵裂组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利用 TLI 技术观察胚胎早期发育的动态表型,结合其他动力学参数,有助于预测胚胎发育潜能,为挑选最优胚胎移植提供准确参考;早期异常卵裂胚胎可行囊胚培养后利用,提高其临床应用价值。

【关键词】 时差成像;卵裂模式;囊胚培养;临床妊娠率

【中图分类号】 R 714 **【文献标识码】** A doi:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.06.004

Effects of Early Abnormal Cleavage on the Developmental Potential of Embryos and Pregnancy Outcome

YU Wanying, SU Xing, CUI Jing, ZENG Bin, GUO Wanru, HAN Baosheng. Department of Reproductive Genetics, Maternal and Child Health Hospital of Tangshan City, Tangshan Hebei 063000, China

【Abstract】 Objective To observe the early embryonic development process by the time-lapse imaging (TLI) culture system, and to study the effects of different cleavage modes on the developmental potential of embryos and pregnancy outcomes. **Methods** A retrospective analysis was performed on 112 patients with in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cultured by TLI in author's hospital from March to November 2022. The morphological changes in the early development of 1080 embryos cleaved after normal fertilization were analyzed by TLI system software. Various cleavage patterns were recorded and its incidence was calculated, and the cleavage group was divided into normal cleavage group, direct cleavage (DC) group, abnormal fluctuation (AF) group, reverse cleavage (RC) group, chaotic cleavage (CC) group and mixed abnormal cleavage group. The embryonic development indexes and pregnancy outcomes of normal and abnormal cleavage groups were compared. **Results** The proportions of embryo cleavage patterns were as follows: the normal cleavage was 58.61% (633/1080), DC was 15.37% (166/1080), AF was 4.72% (51/1080), RC was 3.52% (38/1080), CC was 3.61% (39/1080) and the mixed abnormal cleavage was 14.17% (153/1080). There was no significant difference in the rate of the D3-high-quality embryos between the abnormal cleavage groups and the normal cleavage group ($P>0.05$) (no high-quality embryos were formed in the CC group), the blastocyst formation rate was lower than that in normal cleavage group ($P<0.05$); in the abnormal cleavage mode, the blastocyst formation rate in AF group was the highest (61.54%), the available blastocyst rate (80.33%, 75.00%) and the good blastocyst rate (45.90%, 45.83%) in DC and AF groups respectively were high, and the difference was not statistically significant compared with the normal cleavage group ($P>0.05$). The clinical pregnancy rate of the abnormal cleavage group (except AF group) was significantly lower than that of

【基金项目】 河北省 2021 年度医学科学研究课题计划资助项目 (20210396)

【作者单位】 063000 河北唐山,唐山市妇幼保健院生殖遗传科(于婉莹、苏 兴、崔 静、曾 彬、韩宝生),产前诊断科(郭婉茹)

the normal cleavage group after transplanted of D3-single-high-quality embryos (all $P < 0.05$), there was no significant difference in the clinical pregnancy rate between the DC, AF groups and the normal cleaved group after transfection of single good blastocyst ($P < 0.05$). **Conclusion** Using TLI technology to observe the dynamic phenotype of early embryo development and combining other dynamic parameters are helpful in predicting the potential of embryonic development, which providing references for selecting the optimal embryo to transfer; early abnormal cleavage embryos can be used after blastocyst culture to improve the clinical value.

【Key words】 Time-lapse imaging; Cleavage pattern; Blastocyst culture; Clinical pregnancy rate

辅助生殖实验室工作中,在特定时间点从形态学角度评估胚胎质量是最为传统和经典的方法^[1]。然而,许多被评为优质的胚胎并未形成囊胚,移植优质胚胎后患者未获得理想的妊娠结局^[2]。时差成像(time-lapse imaging, TLI)实时监测技术的出现,可以使胚胎形态得到更全面的观察和评估。该技术通过瞬时曝光连续拍摄,获取胚胎发育过程的全部动态信息,在胚胎传统形态学评分的基础上,引入了胚胎发育动力学参数和动态表型的概念,弥补了形态学评分的主观性和静态观察的局限性,为挑选最具发育潜能的移植胚胎提供更多理论依据^[3-4]。

以动力学参数评估胚胎质量是当前 TLI 技术研究的热点。包括原核出现和消失的时间、胚胎从 2 细胞分裂至 8 细胞的各时间点、胚胎致密化时间点、囊胚孵化时间点、细胞周期时长指标(CC2、S2)等^[5],利用时间参数挑选胚胎显著提高了种植率和临床妊娠率^[6]。随着对 TLI 技术的深入研究,一些异常动态表型逐渐被胚胎学家认识并探讨。常见的异常动态表型包括直接卵裂(direct cleavage, DC)、胞质异常波动(abnormal fluctuation, AF)、逆向卵裂(reverse cleavage, RC)、无序卵裂(chaotic cleavage, CC)等^[7-8],胚胎早期发生异常卵裂率高达 40%^[9]。研究表明,异常卵裂的胚胎形态学上虽与正常卵裂胚胎无差异,但其发育潜能差,有较低的囊胚形成率、临床妊娠率和种植率^[10-11]。应用 TLI 技术识别形态学正常而动态表型异常的胚胎,通过卵裂模式评估胚胎发育,作为挑选胚胎的重要参数之一。本研究利用 TLI 技术对入组胚胎进行回顾性分析,探讨胚胎发育过程中多种卵裂模式对胚胎发育潜能及妊娠结局的影响,为优化胚胎筛选提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集作者单位 2022-03~11 月行 TLI 技术培养的体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)患者的临床资料。入组患者取卵周期数、年龄、不孕年限、体质量指数(body mass index, BMI)、

卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)、促性腺激素(gonadotropins, Gn)用药天数、Gn 平均用量、子宫内膜厚度、平均获卵数情况,见表 1。

表 1 患者临床基本资料
Table 1 Basic clinical data of the patients

项目	参考值
总周期数(个)	112
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.53 ± 4.19
不孕年限(年, $\bar{x} \pm s$)	3.41 ± 3.29
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.77 ± 3.45
FSH(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	6.19 ± 1.76
AMH(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	2.89 ± 0.53
Gn 用药天数(天, $\bar{x} \pm s$)	12.72 ± 2.82
Gn 平均用量(U, $\bar{x} \pm s$)	29.80 ± 4.33
子宫内膜厚度(mm, $\bar{x} \pm s$)	8.81 ± 1.49
平均获卵数(个, $\bar{x} \pm s$)	14.04 ± 2.22

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①常规促排方案患者,包括长效长方案、短效长方案、拮抗剂方案;②男女双方外周血染色体核型均正常;③女方年龄 ≤ 35 岁者;④获卵数 10~15 枚者;⑤ FSH ≤ 12 IU/L 者。

1.2.2 排除标准 ①完全或部分授精失败者;②卵子异常者(包括卵子形态异常,胞质异常);③子宫内膜疾病或其他宫腔疾病者;④反复流产者。

1.2.3 入组胚胎选择标准 选取患者取卵周期里正常受精(出现两个原核)且卵裂的胚胎,排除一原核、三原核、多原核胚胎及受精未发育的受精卵。按照卵裂模式分为:正常卵裂组、DC 组、AF 组、RC 组、CC 组、混合异常卵裂组。

1.3 取卵受精及 TLI 系统胚胎培养

卵子取出后置于受精培养液(Vitrolife, 瑞典)中,放置 2~4 h 后行 IVF。授精后 4.5 h 将卵子去除颗粒细胞放入含有卵裂期培养液(Vitrolife, 瑞典)的 Embryo-slide 培养皿(Vitrolife, 丹麦)里,置于 Embryoscope⁺ TLI 培养箱(Vitrolife, 丹麦)培养。设置时差培养箱的拍摄间隔为 10 min,曝光时间为 9ms,连续培养 6 天。

1.4 异常卵裂模式分类及定义

应用 TLI 系统对 1080 枚 2PN 卵裂胚胎的动态图像进行分析,记录早期动态发育表型,包括正常表型

和5种异常表型,定义如下^[7-11]:DC:指受精卵或卵裂球由一个直接分裂为两个以上的卵裂球细胞;AF指卵裂球分裂完成前卵膜出现不规则皱折;RC指一个卵裂球分裂成两个独立的卵裂球后,又重新融合为一个卵裂球;CC指分裂行为出现紊乱,产生大小不一卵裂球和大量碎片;混合异常卵裂:同时出现上述两种或两种以上异常卵裂表型。

1.5 胚胎、囊胚评级及观察指标

1.5.1 胚胎评级 根据 Peter 卵裂期胚胎评分系统,评为 I 级和 II 级的胚胎定义为优质胚胎,评级标准如下,I 级:卵裂球大小均匀,形态规则,胞质均匀细腻,无颗粒现象,碎片<10%;II 级:卵裂球大小略不均匀,形态略不规则,胞质可有颗粒现象,碎片 10%~20%;III 级:卵裂球大小明显不均匀,形态明显不规则,胞质有明显颗粒现象,碎片 21%~50%;IV 级:卵裂球大小严重不均匀,胞质有严重颗粒现象,碎片>50%。

1.5.2 囊胚评级 用 Gardner 评分体系对囊胚质量进行评估。根据囊胚腔大小和孵出程度分为 6 期,其中 3 期以上囊胚根据内细胞团和滋养层细胞数目分为 A、B、C 级。本研究中,可利用囊胚标准为第 5 天 3BC 及以上级别囊胚;第 6 天 4BC 及以上级别囊胚。优质囊胚为第 5 天 3BB 及以上级别囊胚;第 6 天 4BB 及以上级别囊胚。

1.5.3 观察指标 D3 优质胚胎率(D3 优质胚胎数/正常受精卵裂胚胎数×100%);囊胚形成率(2 期及 2 期以上囊胚数/培养囊胚数×100%);可利用囊胚率(可利用囊胚数/囊胚形成数×100%);优质囊胚率(优质囊胚数/囊胚形成数×100%);新鲜周期临床妊娠率(临床妊娠周期数/新鲜移植周期数×100%);胚胎着床率(着床胚胎数/新鲜移植胚胎数×100%)。

1.6 胚胎移植及妊娠判断

在腹部彩超的引导下进行优质单胚胎/单囊胚移植。移植后 14 天监测血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG),28 天后行超声检查,见胎心搏动判断为临床妊娠。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各卵裂模式的发生概率

胚胎动态表型包括正常卵裂和多种异常卵裂。正常卵裂发生率最高,占 58.61%(633/1080),异常卵裂里,DC 发生率最高,占 15.37%(166/1080),AF、CC、RC 发生率较低,分别为 4.72%(51/1080)、3.61%(39/1080)、3.52%(38/1080),混合异常卵裂占比为 14.17%(153/1080)。

2.2 各卵裂模式与胚胎发育潜能的关系

各异常卵裂组中,与正常卵裂组比较,DC 组、AF 组、RC 组 D3 优质胚胎率差异无统计学意义($P > 0.05$),CC 组无优质胚胎形成,混合异常组优胚率显著下降,组间比较差异有统计学意义(P 均<0.05)。正常卵裂组的囊胚形成率显著高于 DC、RC、CC 及混合异常组,组间比较差异有统计学意义(39.83%)(P 均<0.05);AF 组囊胚形成率与正常卵裂组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常卵裂组比较,DC 组、AF 组可利用囊胚率及优质囊胚率较高,组间比较差异无统计学意义(P 均>0.05),RC 组、混合组可利用囊胚率及优质囊胚率明显降低,组间比较差异有统计学意义(P 均<0.05),见表 2。

2.3 不同卵裂模式妊娠结局的比较

D3 行单优质胚胎移植的周期中,46 枚优质胚胎里有 30 枚来自正常卵裂,7 枚来自 DC,6 枚为 AF,3 枚为 RC。因某些移植周期中未有正常卵裂的胚胎形成,全部为 AF,综合评估后 AF 胚胎为各方面最优,故选择移植。统计结果显示,除 AF 组外,其余各组临床妊娠率均显著低于正常对照组(P 均<0.05)。移植单优质囊胚的 57 个周期中,移植正常囊胚 35 枚,DC 囊

表 2 各卵裂模式胚胎发育情况比较(%)

Table 2 Comparison of embryonic developmental parameters in each cleavage patterns (%)

项目	D3 优质胚胎率	囊胚形成率	可利用囊胚率	优质囊胚率
正常卵裂组	31.28(198/633)	71.05(346/487)	85.84(297/346)	47.98(166/346)
DC 组	26.51(44/166)	47.66(61/128)**	80.33(49/61)	45.90(28/61)
AF 组	31.37(16/51)	61.54(24/39)	75.00(18/24)	45.83(11/24)
RC 组	44.74(17/38)	51.72(15/29)*	53.33(8/15)**	20.00(3/15)*
CC 组	0(0/39)**	0(0/30)**	0(0)	0(0)
混合异常卵裂组	16.34(25/153)**	39.83(47/118)**	48.94(23/47)**	4.26(2/47)**
χ^2/P 值	34.757/<0.001	53.705/<0.001	36.124/<0.001	35.860/<0.001

注:与正常卵裂组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.001$

胚 12 枚, AF 囊胚 10 枚, 分析异常组临床妊娠率, 与正常组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 各卵裂模式妊娠结局的比较 (%)

Table 3 Comparison of pregnancy outcomes among different cleavage patterns (%)

项目	卵裂期胚胎 临床妊娠率	卵裂期胚胎 着床率	囊胚期胚胎 临床妊娠率	囊胚期胚胎 着床率
正常卵裂组	73.33(22/30)	70.00(21/30)	74.29(26/35)	71.43(25/35)
DC 组	14.29(1/ 7)**	28.57(1/ 7)*	66.67(8/12)	58.33(7/12)
AF 组	50.00(3/ 6)	33.33(2/ 6)	70.00(7/10)	60.00(6/10)
RC 组	0 (0/ 3)*	0 (0/ 3)*	0 (0)	0 (0)
χ^2/P 值	12.536/<0.01	11.947/<0.01	0.279/0.870	0.923/0.630

注:与正常卵裂组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

卵裂是指受精卵开始有丝分裂并产生大量巨核细胞构成囊胚的过程。正常卵裂模式为一个卵裂球均匀分裂成两个大小相等的子细胞, 每轮有丝分裂后细胞数量翻倍, 能够忠实地复制受精时的遗传物质。随着 TLI 技术的广泛应用, 胚胎学家通过动态观察胚胎发育过程逐渐发现, 胚胎体外有丝分裂过程中, 会发生一些异常卵裂活动。有研究报道, 异常卵裂模式在胚胎发育过程中普遍存在^[12]。本研究通过对胚胎早期卵裂进行动态观察统计, 发现 1080 枚 2PN 卵裂胚胎中, 发生早期异常卵裂的胚胎占比高达 41.39%, 其中 DC 发生最常见, 占 15.37%。AF、RC、CC 发生率依次为 4.72%、3.52%、3.61%。为探讨异常卵裂是否影响胚胎发育潜能, 进一步统计并比较了异常卵裂与正常卵裂的 D3 优质胚胎率, 囊胚形成率、可利用囊胚率、优质囊胚率、临床妊娠率及胚胎着床率。

结果显示, DC、AF、RC 三组 D3 优质胚胎率与正常卵裂组相近 ($P > 0.05$), CC 组胚胎发育质量差, 无优质胚胎形成。该结果说明大多数异常卵裂的胚胎在形态学上并未表现出明显异常, D3 仍可发育成为优质胚胎。然而继续培养至 D5~D6, 其囊胚形成率明显低于正常卵裂组 ($P < 0.05$)。回顾性统计移植卵裂期单优质胚胎的周期, 发现由异常卵裂发育成优质胚胎的临床妊娠率及胚胎着床率显著低于正常卵裂的胚胎 ($P < 0.05$)。上述研究结果提示异常卵裂模式影响胚胎的成囊率及卵裂期妊娠率。胚胎发育早期出现有丝分裂错误频繁, 会导致染色体的重复或缺失, 产生非整倍体胚胎。非整倍体通常是诱发胚胎异常卵裂的主要原因^[13]。早期文献报道, 异常卵裂严重影响胚胎的发育潜能^[14]。然而, 通过有丝分裂分配到各卵裂球中的合子基因组, 在早期胚胎中并不起作用, 而是在胚胎发

育至第 3 天时才被激活; 胚胎早期卵裂球分裂速度、形态和彼此间的相互位置完全由母体储存在卵母细胞的蛋白质及 mRNA 控制^[15]。因此, 即使胚胎早期卵裂模式异常, 仍可依赖于母体的转录因子及其他调节蛋白, 发育成卵裂期优质胚胎。当发育到 8 细胞时期胚胎基因激活后, 非整倍体会导致异常卵裂胚胎发育阻滞, 使其囊胚形成率、临床妊娠率、种植率均下降^[10]。

DC 为最常见的异常卵裂模式, 通常表现为第一次卵裂时受精卵直接分裂为 3 细胞或第二次卵裂时 2 细胞直接分裂为 5 细胞^[7]。造成这种分裂模式的原因可能与多余的中心粒引发纺锤体异常相关, 异常增多的中心粒可能引发纺锤体形成三级结构, 造成卵裂球在有丝分裂过程中染色质异常分离而直接分裂成 3 细胞, 进而影响胚胎的整倍性^[16]。如卵子孤雌激活会形成一个没有中心粒的纺锤体极, 再与一个正常中心粒结合后可能形成第 3 个纺锤体; 也可能是父源性中心粒发生加倍复制, 或者精子中携带两对中心粒^[17]。Zhan 等^[18]分别观察了发生 DC 的不同卵裂时期, 发现 DC 发生越早, 染色体非整倍性发生的概率越高。本研究结果显示, DC 的囊胚形成率(47.66%)显著低于正常卵裂(71.05%), 提示 DC 胚胎发育潜能差, 有较低的囊胚形成率。然而, DC 胚胎发育成囊胚后, 可利用囊胚率(80.33%)、优质囊胚率(45.90%)、临床妊娠率(66.67%)及胚胎着床率(58.33%)均较高, 与正常卵裂组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明, DC 形成囊胚后, 与正常囊胚具有相似的发育潜能。王江等^[19]研究发现, 早期异常卵裂胚胎发育到囊胚期, 其染色体整倍性及发育潜能与正常卵裂囊胚并无明显差异, 与本研究结果一致。其原因可能是由于囊胚生长发育过程中具有自我筛选、自我校正的能力: 异常卵裂胚胎发育阻滞, 淘汰了大部分染色体异常的胚胎, 筛选出具有良好发育潜能的正常二倍体胚胎^[18]; 染色体异常的卵裂球通常会空泡化、碎片化或胚胎致密化时无法正常融合而被排出, 以保证胚胎发育过程中染色体的整倍性^[20]。

AF 为近期比较受关注的一种新型动态表型, 指卵裂球分裂完成前卵膜出现不规则皱折, 常见于第一次卵裂时期^[11]。有研究表明, 来源于高尔基复合体和内体的膜结构在细胞分裂期参与细胞内桥 (intracellular bridge, ICB) 的形成, ICB 则协助细胞器的重排和膜的正常分离^[21]。在细胞完成有丝分裂前, 细胞内桥在微管微丝等多种超微结构的共同作用下可能会失去平衡状态, 从而出现膜结构的扰动, 这种不稳定状态宏观上即表现为胞质的异常波动^[22]。He 等^[23]研究发现, 卵裂期胞质异常波动会降低囊胚形成率。而本研

究结果显示,AF的成囊率虽低于正常卵裂,但差异无统计学意义($P>0.05$),囊胚的可利用率、优胚率、临床妊娠率及着床率与正常组差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

RC的出现与胞膜的异常融合相关^[7]。同时,在体外培养过程中应用的培养液不同、培养环境的细微差异(如pH、渗透压、CO₂浓度、温度等)都会造成RC^[24]。有研究表明,RC的发生与促排方案相关,使用拮抗剂方案时,可能会增加卵裂过程中卵裂球融合的几率,导致胚胎发育潜能受损,种植力低下^[25]。本研究发现,RC影响了囊胚的形成率、可利用率及优胚率,由于例数较少,纳入统计的周期中没有移植RC囊胚,故无法验证其妊娠率及种植率。

CC是相对严重的异常卵裂模式。Brooks等^[26]通过动物实验发现,在胚胎最初的有丝分裂过程中,错误分裂的染色体会频繁地微核化、多核化,关键基因,如有丝分裂检查点蛋白(budding uninhibited by benzimidazol 1 beta, BUB1B)的异常表达,均会导致异常的核结构和分裂现象,最终形成大量微核胞质球及胞质碎片。此种异常卵裂对胚胎发育损害极大,本实验结果中,CC无优质胚胎及囊胚形成,亦验证这一结论。

AC与AF可行囊胚培养后利用,CC及混合卵裂模式可作为胚胎筛选的排除条件。卵裂模式能够影响胚胎的发育潜能,在移植胚胎选择中起到重大指导意义。本研究样本量有限,后续将扩大样本例数及随访周期进一步探讨和验证。

参 考 文 献

- Chamayou S, Patrizio P, Storaci G, *et al.* The use of morphokinetic parameters to select all embryos with full capacity to implant[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(5): 703-710
- Lundin K, Ahlström A. Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(4): 459-471
- Barberet J, Chammas J, Bruno C, *et al.* Randomized controlled trial comparing embryo culture in two incubator systems: G185 K-System versus EmbryoScope[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(2): 302-309. e1
- Motato Y, de los Santos MJ, Escriba MJ, *et al.* Morphokinetic analysis and embryonic prediction for blastocyst formation through an integrated time-lapse system[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(2): 376-384. e9
- Gomez T, Feyeux M, Boulant J, *et al.* A time-lapse embryo dataset for morphokinetic parameter prediction[J]. *Data Brief*, 2022, 42: 108258
- Reignier A, Girard JM, Lammers J, *et al.* Performance of Day 5 KIDScore™ morphokinetic prediction models of implantation and live birth after single blastocyst transfer[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(11): 2279-2285
- Barrie A, Homburg R, McDowell G, *et al.* Preliminary investigation of the prevalence and implantation potential of abnormal embryonic phenotypes assessed using time-lapse imaging[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(5): 455-462
- 毛献宝, 王世凯, 谭卫红, 等. 培养液对胚胎早期发育动态表型和动力学参数的影响: 一项 time-lapse 研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42(1): 50-57
- Desai N, Goldberg JM, Austin C, *et al.* Are cleavage anomalies, multinucleation, or specific cell cycle kinetics observed with time-lapse imaging predictive of embryo developmental capacity or ploidy? [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(4): 665-674
- Azzarello A, Hoest T, Hay-Schmidt A, *et al.* Live birth potential of good morphology and vitrified blastocysts presenting abnormal cell divisions[J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(2): 144-150
- Athayde Wirka K, Chen AA, Conaghan J, *et al.* Atypical embryo phenotypes identified by time-lapse microscopy: high prevalence and association with embryo development[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(6): 1637-1648
- Scott L, Finn A, O'Leary T, *et al.* Morphologic parameters of early cleavage-stage embryos that correlate with fetal development and delivery: prospective and applied data for increased pregnancy rates[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(1): 230-240
- Yang ST, Shi JX, Gong F, *et al.* Cleavage pattern predicts developmental potential of day 3 human embryos produced by IVF[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30(6): 625-634
- McCollin A, Swann RL, Summers MC, *et al.* Abnormal cleavage and developmental arrest of human preimplantation embryos in vitro[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(2): 103651
- Wu J, Xu J, Liu B, *et al.* Chromatin analysis in human early development reveals epigenetic transition during ZGA [J]. *Nature*, 2018, 557(7704): 256-260
- Yang SH, Wu CH, Chen YC, *et al.* Effect of morphokinetics and morphological dynamics of cleavage stage on embryo developmental potential: A time-lapse study[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(1): 76-82
- Rubio I, Kuhlmann R, Agerholm I, *et al.* Limited implantation success of direct-cleaved human zygotes: a time-lapse study[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(6): 1458-1463
- Zhan Q, Ye Z, Clarke R, *et al.* Direct unequal cleavages: embryo developmental competence, genetic constitution and clinical outcome[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166398
- 王江, 熊顺, 韩伟, 等. 早期异常卵裂不影响囊胚染色体整倍性[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(9): 1146-1151
- Lagalla C, Tarozzi N, Sciajano R, *et al.* Embryos with morphokinetic abnormalities may develop into euploid blastocysts[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(2): 137-146
- Skop AR, Bergmann D, Mohler WA, *et al.* Completion of cytokinesis in *C. elegans* requires a brefeldin A-sensitive membrane accumulation at the cleavage furrow apex[J]. *Curr Biol*, 2001, 11(10): 735-746
- Schiel JA, Prekeris R. Membrane dynamics during cytokinesis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(1): 92-98
- He QL, Yuan P, Yang L, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals abnormal fluctuations in human eight-cell embryos associated with blastocyst formation failure[J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(1): gaab069
- Zhang J, Tao W, Liu H, *et al.* Morphokinetic parameters from a time-lapse monitoring system cannot accurately predict the ploidy of embryos[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(9): 1173-1178
- Liu Y, Chapple V, Roberts P, *et al.* Prevalence, consequence, and significance of reverse cleavage by human embryos viewed with the use of the Embryoscope time-lapse video system[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(5): 1295-1300. e2
- Brooks KE, Daughtry BL, Davis B, *et al.* Molecular contribution to embryonic aneuploidy and karyotypic complexity in initial cleavage divisions of mammalian development [J]. *Development*, 2022, 149(7): dev198341