

TIỀM NĂNG PHÁT TRIỂN CỦA HỢP TỬ MỘT TIỀN NHÂN NUÔI CẤY BẰNG TỬ THEO DÕI PHÔI LIÊN TỤC

Nguyễn Thị Liên Hương^{1*}, Lê Hoàng¹

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh tỷ lệ tạo phôi, phôi phân chia và chất lượng phôi giữa hợp tử 1 tiền nhân (pronuclear - PN) và 2PN thụ tinh bằng tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) và nuôi cấy trong tử theo dõi phôi liên tục (time-lapse). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 126 hợp tử 1PN và 898 hợp tử 2PN thu được từ 110 cặp vợ chồng thực hiện thụ tinh ống nghiệm (chu kỳ ICSI) tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội từ tháng 5/2022 - 9/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ tạo phôi ngày 3 của các hợp tử 1PN là 88,9%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2PN (98,9%), $p < 0,001$. Tỷ lệ phôi ngày 3 tốt ở nhóm 1PN là 31,3%, thấp hơn rõ rệt so với nhóm 2PN (58,9%), $p < 0,001$. Tỷ lệ tạo phôi nang ở nhóm 1PN cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm 2PN (21,4% so với 67,1%; $p < 0,001$). Chất lượng phôi nang giữa hai nhóm là tương đương, với tỷ lệ phôi nang tốt lần lượt là 50% ở nhóm 1PN và 52,2% ở nhóm 2PN. **Kết luận:** Các hợp tử 1PN có tỷ lệ phân chia và tạo phôi nang thấp hơn so với các hợp tử 2PN. Tuy nhiên, nếu phát triển đến phôi nang, hợp tử 1PN vẫn có thể tạo phôi nang chất lượng tốt.

Từ khoá: Một tiền nhân; Tỷ lệ tạo phôi nang; Tỷ lệ phôi phân chia; Hệ thống time-lapse.

DEVELOPMENTAL COMPETENCE OF ONE PRONUCLEAR ZYGOTE GENERATED BY INTRA-CYTOPLASMIC SPERM INJECTION AND CULTURED USING A TIME-LAPSE SYSTEM

Abstract

Objectives: To compare cleavage rates, blastulation rates, and embryo quality between 1 pronuclear (PN) and 2PN zygotes obtained from ICSI cycles and cultured in a time-lapse system. **Methods:** A retrospective study was conducted on 126 1PN

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Liên Hương (huongntl@tamanhhospital.vn)

Ngày nhận bài: 26/12/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 06/02/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i3.1815>

zygotes and 898 2PN zygotes derived from 110 couples undergoing *in vitro* fertilization (IVF) at the IVFTA Center, Tam Anh General Hospital, Ha Noi, from May 2022 to September 2024. **Results:** On day 3, the cleavage rate of 1PN zygotes was significantly lower than that of 2PN zygotes (88.9% vs. 98.9%; $p < 0.001$). Among embryos reaching day 3, the proportion of good-quality embryos was markedly lower in the 1PN group compared with the 2PN group (31.3% vs. 58.9%, $p < 0.001$). Blastulation occurred at a significantly lower rate in 1PN-derived embryos (21.4%) than in 2PN-derived embryos (67.1%, $p < 0.001$). Blastocyst quality was comparable between the two groups, with good-quality blastocysts observed in 50.0% of the 1PN group and 52.2% of the 2PN group. **Conclusion:** 1PN zygotes demonstrate reduced cleavage and blastocyst formation rates compared with 2PN zygotes. However, 1 PN zygotes that progress to the blastocyst stage retain the potential to develop into good-quality embryos.

Keywords: 1 pronuclear zygotes; Cleavage rate; Blastulation rate; Time-lapse system.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các chu kỳ IVF, hợp tử được xem là thụ tinh bình thường khi có sự xuất hiện của 2PN ở trung tâm ICSI và hai thể cực ở khoang quanh noãn [1]. Tuy nhiên, các hợp tử thụ tinh không điển hình, như hợp tử 1PN, đôi khi có thể xuất hiện. Việc sử dụng phôi phát triển từ hợp tử 1PN hiện vẫn còn nhiều tranh cãi do các phôi này thường được giả định là mang bộ nhiễm sắc thể đơn bội. Do đó, thông thường phôi 1PN không được cân nhắc sử dụng ngay cả khi đã phát triển đến giai đoạn phôi nang, hoặc bị xếp ở mức ưu tiên thấp trong chuyển phôi. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng xác nhận chuyển phôi 1PN vẫn có kết quả là trẻ sinh sống khoẻ mạnh [2], cho thấy số lượng PN không phải lúc nào cũng phản ánh chính xác tình trạng bội thể của phôi. Tỷ lệ xuất hiện hợp tử 1PN

dao động từ 4 - 8% trong các chu kỳ IVF và từ 2 - 5% trong các chu kỳ ICSI. Nuôi cấy phôi ngoài hệ thống theo dõi liên tục có thể dẫn tới đánh giá sai lệch tỷ lệ hình thành 1PN do sự xuất hiện không đồng bộ của PN bố và PN mẹ, do đó, để xác định chính xác hợp tử 1PN, cần thực hiện nuôi cấy với hệ thống time-lapse. Hợp tử 1PN có thể được hình thành do hiện tượng sinh sản của noãn, quá trình hình thành màng bất thường của PN dẫn tới sự hình thành 1PN duy nhất mang cả bộ gene của mẹ và bố, hoặc do sự hợp nhất sớm của 2PN. Với các phôi phát triển từ hợp tử 1PN, lựa chọn tối ưu hiện nay là nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang và làm xét nghiệm di truyền kiểm tra tính bội thể và nguồn gốc của các nhiễm sắc thể. Vì vậy, việc nghiên cứu khả năng tạo phôi và chất lượng phôi từ hợp tử 1PN có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, cung cấp

thông tin để tiên lượng và tư vấn hiệu quả điều trị cho người bệnh. Nghiên cứu được thực hiện nhằm: *So sánh tỷ lệ tạo phôi, tỷ lệ tạo phôi nang và chất lượng phôi giữa các hợp tử 1PN và 2PN thu được từ các chu kỳ tiêm tinh trùng vào ICSI và nuôi cấy trong tủ cấy tích hợp hệ thống time-lapse.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 126 hợp tử 1PN và 898 hợp tử 2PN thu được từ 110 cặp vợ chồng điều trị thụ tinh ống nghiệm.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:* Mỗi chu kỳ phải thu được ít nhất một hợp tử 1PN và một hợp tử 2PN; tất cả các noãn đủ điều kiện đều được thụ tinh bằng ICSI và nuôi cấy liên tục trong tủ time-lapse sau ICSI.

** Tiêu chuẩn loại trừ:* Các trường hợp có sử dụng noãn, phôi hoặc tinh trùng hiến.

** Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội từ tháng 5/2022 - 9/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu.

** Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ hợp tử đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong khoảng thời gian nghiên cứu.

** Cách thức tiến hành:* Các đối tượng nghiên cứu sử dụng phác đồ antagonist kích thích buồng trứng. Chọc hút noãn được tiến hành sau 36 giờ kể từ thời điểm tiêm thuốc rụng trứng. Rửa các noãn thu được và nuôi trong môi trường G-IVF (Vitrolife, Thụy Điển) ở 37°C, với 6% CO₂ và 5% O₂ trong ít nhất 4 giờ. Quá trình thụ tinh được thực hiện bằng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào ICSI. Sau ICSI, noãn và phôi được nuôi cấy trong các giọt 50µL môi trường Continuous Single Culture-NX Complete mới (Irvine, Hoa Kỳ), trong tủ nuôi cấy time-lapse. Thụ tinh được đánh giá dựa vào hình ảnh time-lapse. Các hợp tử trong mỗi giếng đơn được đánh số ghi rõ 1PN, 2PN, 2.1PN hay 3PN theo đúng thứ tự. Phôi ngày 3 được xác định là phôi tốt khi có từ 6 tế bào trở lên và tỷ lệ mảnh vỡ bào tương < 25%, không có phân chia trực tiếp lần 1. Phôi nang được xác định là tốt khi có độ nở ≥ 3, hình thái ICM và TE đều đạt từ độ B trở lên.

** Xử lý số liệu:* Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định tính được thống kê bằng tỷ lệ %, biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng kiểm định Chi-square (χ^2), khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao khả năng tiên lượng kết quả điều trị IVF của người bệnh, không vì mục đích

cá nhân nào khác. Thông tin cá nhân và điều trị của người bệnh được bảo mật tuyệt đối. Nghiên cứu được thực hiện theo đúng quy định của Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm

Anh, Hà Nội. Số liệu nghiên cứu được Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân/noãn/hợp tử trong nghiên cứu.

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi mẹ ($\bar{X} \pm SD$)	32,97 \pm 5,19
BMI ($\bar{X} \pm SD$)	21,22 \pm 2,11
Vô sinh nguyên phát, n (%)	50 (45,45)
Nguyên nhân vô sinh, n (%)	
Do vợ	59 (53,64)
Do chồng	10 (9,09)
Do cả hai	6 (5,45)
Chưa rõ	35 (31,82)
Số khối noãn - tế bào hạt thu được ($\bar{X} \pm SD$)	15,24 \pm 7,49
Số noãn trưởng thành MII ICSI ($\bar{X} \pm SD$)	10,87 \pm 5,38
Số lượng PN, n (%)	
0	102 (8,59)
1	126 (10,61)
2	898 (75,65)
≥ 3	61 (5,15)

Tuổi mẹ trung bình trong nghiên cứu là 32,97, BMI trung bình là 21,22. Gần 1/2 số bệnh nhân là vô sinh nguyên phát. Tỷ lệ các cặp vợ chồng vô sinh do nguyên nhân xuất phát từ người vợ là cao nhất (53,64%), chưa rõ nguyên nhân chiếm 31,82%, trong khi nguyên nhân do chồng và cả 2 chỉ chiếm lần lượt là 9,09% và 5,45%. Số khối phức hợp noãn - tế bào hạt thu được tại thời điểm chọc hút trung bình là 15,24 và số noãn trưởng thành MII tại thời điểm tiêm tinh trùng là 10,87.

Bảng 2. Tỷ lệ tạo phôi và chất lượng phôi ngày 3 của hợp tử 1PN so với 2PN.

Chỉ số	1PN	2PN	p
Tỷ lệ tạo phôi ngày 3	112/126 (88,89%)	888/898 (98,89%)	< 0,001
Tỷ lệ phôi tốt ngày 3	35/112 (31,3%)	523/888 (58,9%)	< 0,001

Có 112 phôi ngày 3 được tạo thành từ 126 hợp tử 1PN (88,89%), thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2PN với $p < 0,001$. Tỷ lệ phôi tốt ngày 3 ở nhóm 1PN chỉ đạt 31,3%, thấp hơn đáng kể so với nhóm 2PN.

Bảng 3. Tỷ lệ tạo phôi nang và chất lượng phôi nang của hợp tử 1PN so với 2PN.

Chỉ số	1PN	2PN	p
Tỷ lệ tạo phôi nang	24/112 (21,4%)	570/888 (67,1%)	< 0,001
Tỷ lệ phôi nang tốt	12/24 (50%)	298/570 (52,2%)	> 0,05
Tỷ lệ phôi nang ngày 5	15/24 (62,5%)	368/570 (64,6%)	> 0,05

Chỉ có 24 phôi nang hình thành từ 112 phôi ngày 3 phát triển từ hợp tử 1PN (21,4%), thấp hơn đáng kể so với nhóm 2PN (67,1%). Tuy nhiên, trong số 24 phôi nang 1PN, có 12 phôi được đánh giá chất lượng hình thái là phôi nang tốt (50%), thấp hơn không đáng kể so với nhóm phôi nang 2PN (52,2%). Tương tự, có 15 phôi 1PN phát triển đến giai đoạn phôi nang ở ngày 5 (62,5%), thấp hơn không đáng kể so với nhóm 2PN (64,6%).

BÀN LUẬN

Phôi phát triển từ hợp tử 1PN thường được xem là phôi có thụ tinh bất thường, làm tăng lo ngại về các bất thường bội thể, do đó, các phôi này trước đây thường được khuyến cáo là không nên chuyển cho người bệnh. Việc không sử dụng phôi có nguồn gốc từ hợp tử thụ tinh bất thường làm giảm đáng kể cơ hội

có thai và trẻ sinh sống, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiên lượng kém như tuổi mẹ cao, dự trữ buồng trứng suy giảm, vốn chỉ có số lượng noãn và phôi rất hạn chế. Trong những năm gần đây, sự phát triển của phương pháp xét nghiệm di truyền trên mẫu phôi bào đã cho phép đánh giá tình trạng bội thể của phôi và nguồn gốc của các nhiễm sắc thể, giúp

cho việc sử dụng phôi từ hợp tử thụ tinh bất thường, đặc biệt là hợp tử 1PN, trở nên an toàn và hiệu quả hơn. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đáng kể phôi có nguồn gốc 1PN là lưỡng bội và do đó có thể phù hợp để chuyển cho người bệnh [3]. Vì vậy, với các hợp tử 1PN, phương án xử trí tối ưu hiện nay là nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang để làm xét nghiệm di truyền xác định tình trạng bội thể thay vì loại bỏ như trước đây. Do đó, việc đánh giá và tiên lượng tiềm năng phát triển của hợp tử 1PN có ý nghĩa quan trọng trong lâm sàng, đặc biệt với những chu kỳ thu được ít noãn và tạo được ít phôi.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tỷ lệ tạo phôi và chất lượng phôi tạo thành của hợp tử 1PN. Kết quả cho thấy tỷ lệ tạo phôi và tạo phôi tốt ngày 3 ở hợp tử 1PN lần lượt là 88,89% và 31,3%, thấp hơn đáng kể so với tỷ lệ 98,89% và 58,9% ở hợp tử 2PN. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Ezoë và CS (2022) với tỷ lệ tạo phôi và phôi tốt ngày 3 của hợp tử 1PN là 90% và 27% [4]. Chỉ có 24 phôi nang được tạo thành từ 112 phôi 1PN ngày 3 (21,4%), thấp hơn đáng kể so với phôi 2PN. Phân tích tổng hợp của Lee và CS (2025) cũng cho thấy hợp tử 1PN có khả năng tạo phôi nang chỉ bằng 1/2 so với hợp tử thụ tinh bình thường với RR = 0,5; 95%CI: 0,48 - 0,51 [2]. Theo Ezoë và CS, tỷ lệ tạo phôi nang kém ở những hợp tử 1PN là hậu quả của những rối loạn phát triển, tập trung chủ yếu ở giai đoạn phân cắt,

không phải ở các biến đổi hình thái cần thiết cho sự hình thành phôi nang. Các tác giả đưa ra giả thiết về những bất thường phân chia xảy ra trong giai đoạn phân cắt sớm của hợp tử 1PN là do thiếu tính phân cực tế bào. Mặt khác, Labied và CS cho thấy tỷ lệ tạo phôi nang thấp ở hợp tử 1PN là do các bất thường nhiễm sắc thể, đặc biệt là sau ICSI hơn là do IVF cổ điển [5]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể giữa phôi nang phát triển từ hợp tử 1PN so với phôi 2PN [6]. Mặc dù tỷ lệ tạo phôi nang thấp, có tới 12/24 phôi nang tạo thành được đánh giá là có hình thái tốt, kết quả tương đương với tỷ lệ phôi nang tốt ở nhóm 2PN (52,2%). Trên thực tế, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy tỷ lệ có thai và trẻ sơ sinh sống (32 trẻ sinh sống khỏe mạnh) sau chuyển phôi 1PN là tương đương với phôi 2PN [5], trong khi không làm tăng tỷ lệ bất thường bẩm sinh, sinh non hay nhẹ cân [2]. Các nghiên cứu thế giới gần đây cho thấy phôi phát triển từ hợp tử 1PN có tiềm năng phát triển và tạo thai khỏe mạnh và không nên bị loại bỏ ngay tại thời điểm kiểm tra thụ tinh.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa phân tích hoặc hiệu chỉnh các yếu tố có thể ảnh hưởng mạnh đến chất lượng phôi, bao gồm: Tuổi mẹ, số noãn trưởng thành, nguyên nhân vô sinh (nam, nữ, phối hợp), chất lượng tinh trùng. Chúng tôi sẽ khắc phục trong

nghiên cứu tiếp theo trên các loại bất thường thụ tinh với cỡ mẫu lớn hơn

KẾT LUẬN

Mặc dù đem lại tỷ lệ tạo phôi phân chia và phôi nang thấp, hợp tử 1PN vẫn có khả năng phát triển thành phôi nang chất lượng tốt. Hợp tử 1PN nên được theo dõi và xem xét sử dụng nếu phát triển được đến giai đoạn phôi nang, đặc biệt với những chu kỳ có ít phôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011; 26(6):1270-1283.
2. Lee T, Qi F, Peirce K, et al. To discard or not to discard 1PNs? A systematic review and meta-analysis on 291,474 embryos. *Reproductive BioMedicine Online*, 105080. 2025.
3. Girardi L, Patassini C, Miravet Valenciano J, et al. Incidence of haploidy and triploidy in trophectoderm biopsies of blastocysts derived from normally and abnormally fertilized oocytes. *J Assist Reprod Genet.* 2024; 41(12):3357-3370.
4. Ezoe K, Takahashi T, Shimazaki K, et al. Human 1PN and 3PN zygotes recapitulate all morphokinetic events of normal fertilization but reveal novel developmental errors. *Human Reproduction.* 2022; 37(10):2307-2319.
5. Labied S, Wenders F, Gaspard O, et al. Birth of thirty-two healthy babies following transfer of fresh and frozen-thawed embryos derived from monopronuclear zygotes: A retrospective study. *Medicina.* 2024; 60(8)1361.
6. Tong X, Jin J, Xue Y, et al. Clinical outcomes of frozen-thawed blastocysts from zygotes with no or one pronucleus for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2023; 308(3):1015-1022.