

# 自然流产的遗传学研究进展

冯乙然<sup>1</sup>, 赵 静<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院生殖助孕中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年2月1日; 发布日期: 2023年2月8日

## 摘 要

自然流产是妊娠期间最常见的并发症, 指妊娠周数小于28周, 胎儿重量不足1000 g且胎儿达到生存能力之前临床确定的宫内妊娠而中止者。自然流产的细胞遗传学问题大致包括以下两个领域: 一是胚胎染色体变异即染色体数量和结构异常; 夫妇染色体变异是另一领域。胚胎染色体数量异常的检出率大致为90%。在夫妻双方染色体中, 有3.5%的胚胎停育或自然流产与其平衡易位或罗伯逊易位有明显关联性。流产的遗传学领域在临床实践中越来越成熟, 从传统的核型分析和荧光原位杂交到高通量测序等细胞遗传学分析方法的陆续应用。因此, 分析自然流产的遗传学研究进展, 尤其是对流产胎儿病因分析和育龄妇女的下次妊娠指导均具有重要意义。

## 关键词

自然流产, 染色体异常, 遗传学

# Advances in Genetics of Spontaneous Abortion

Yiran Feng<sup>1</sup>, Jing Zhao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Reproductive Medical Centre, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The termination of an embryonic pregnancy at a gestational age of the less than 28 weeks, with a fetal weight of less than 1000 g, and before the fetus reaches viability is known as a spontaneous

\*通讯作者。

abortion. The two main cytogenetic elements of spontaneous abortion are embryonic chromosomal variation, or anomalies in chromosomes quantity and structure, and couple chromosomal variation. In embryos, chromosomal number abnormalities are found at a rate of almost 90%. 3.5% of spontaneous miscarriages or abortions of the embryos are significantly related to the couple's chromosomes. The field of genetics of miscarriage is becoming increasingly sophisticated in clinical practice, from traditional karyotyping and fluorescent *in situ* hybridisation to the application of cytogenetic methods such as high throughput sequencing. It is therefore important to analyse advances in the genetics of spontaneous abortion, especially for the analysis of the etiology of aborted fetuses and for the guidance of women of childbearing age in their next pregnancy.

## Keywords

Spontaneous Abortions, Chromosome Abnormalities, Geneology

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

自然流产是指孕周不足 28 周, 胎儿体重 < 1000 g, 且在胎儿达到生存能力之前以临床确定的宫内妊娠终止者[1]。这是妊娠期最普遍的并发症。据统计, 在我国, 大约有 15%~20% 的妇女会出现自然流产[2], 呈逐年攀升的趋势, 而发生 2 次及 2 次以上的复发性流产甚至高达 1%~5% [3], 四分之一的女性一生中至少经历过一次流产[4]。流产可分为早期流产及中期流产, 早期流产(early spontaneous abortions)指 12 周前终止妊娠, 约占临床流产的 80% [5]; 孕中期流产主要发生在孕 12~27 周前终止妊娠。无论何时流产, 都会给孕妇及其家属带来不良的心理及精神创伤。通过研究流产的遗传原因, 可以向孕妇及其家人提供临床建议, 以更好地预防未来流产的发生和缺陷新生儿的出生。

自然流产的胚胎和孕妇本身可能存在遗传异常, 因此流产不完全由单一因素造成的, 而是诸多因素相互作用的结果[6], 主要包括: 遗传相关因素、免疫失调、解剖形态结构异常、内分泌功能失衡、凝血机制障碍、男性因素及不良环境等[6] [7] [8]。胚胎的染色体异常是流产的首要遗传因素, 尤其是妊娠早期流产, 此期胚胎几乎难以存活至出生, 出生的胎儿也通常会在短时间内死亡或存在一定的遗传缺陷, 使身心健康、生活质量及家庭幸福产生严重影响。夫妇双方或一方的染色体异常也是导致自然流产的不可忽视的重要因素之一[9], 如染色体易位、臂间倒位及多态性等, 以上异常在临床上均可导致胚胎发育停滞、死胎及流产等。最近还发现既往流产史和发生自然流产的孕妇年龄可视为是下一次流产风险的预测因素, 遗传多态性与反复性自然流产、胎停、胎儿畸形及不孕不育等相关[10]。回溯自然流产的遗传学病因以及其相关影响因素进行分析, 对精确并合理指导再孕, 降低再发流产危险, 防止出生遗传缺陷等均具有重大价值。本文就造成自然流产的遗传病因进行以下综述。

## 2. 胚胎染色体异常与自然流产

随着对自然流产发生机制和遗传基因变异的深化探究, 胚胎染色体异常在自然妊娠后胚胎停育和早期流产中起的作用不容小觑[11] [12]。大多数研究表明, 妊娠早期自然流产中染色体异常占比高达 50%~60% [13] [14] [15] [16] [17], 妊娠中期流产(孕周 12~27 周)中占比仍高达 1/3。染色体异常包括数量和结构异常, 数量异常中更为常见的是三体综合征(高达 90% 的病例), 而结构异常(约 6% 的病例)则不太

常见, 主要包括易位、倒位、缺失和平衡易位等[18] [19] [20]。另一项研究表明[21], 拷贝数变异(CNV)在流产的占比仅次于非整倍体和多倍体, 约为 2.7%。

倪蓉[22]等人研究发现, 染色体畸变的比例为 50.0%, 非整倍体约为 66.1%, 异常信号的频率依次显示为 16-三体(27.1%), 45,X (24.3%), 13-三体(10.8%)和 18-三体(10.8%)。Qin [23]对自然流产组织进行细胞遗传学分析表明, 染色体畸变率为 48.9%, 常染色体三体和 X 染色体单体的异常率分别为 71.3%和 7.3%为, 3.8%为结构异常, 2.4%为嵌合体, 其余为双三体和四倍体。Wu H 等[24]人对 505 个流产样本检测发现染色体畸变率与上述两项研究相似, 常染色体三体综合征占比约 29.7%, 三体变异主要发生在 16、22、21、15、13 和 9 号染色体上[25]。可见, 染色体数目异常中的三体型(约占 66% [26])是自然流产中最普遍的表现形式, 紧跟其后是性染色体单体型, 而较为罕见的常染色体单体型致死率极高。染色体三体主要是由于同源染色体在亲代生殖细胞的减数分裂以及在胎儿细胞的有丝分裂过程中的姐妹染色单体没有分离, 染色体总和一般为 47 条或 48 条, 以 16-三体(约占 24% [27])和 22-三体(约占 2.7% [28])最为常见, 通常 21-三体、18-三体、13-三体及涉及性染色体三体可正常发育至出生, 而其余三体则为不可存活三体, 单倍体 X 性染色体(45, X)的存活率仅次于常染色体三体形式, 存活率高达 50%。只有一条 X 染色体(2/3)来自母亲[29]。近年来, 研究发现染色体的微小结构变异, 即拷贝数变异(CNVs), 是导致胚胎发育延迟、死胎、新生儿出生缺陷和某些疾病发展的原因[30]。CNV 是碱基变化范围从几十(>50 bp)到兆变化不等的基因组的拷贝数变异[31]。秦凤金等[32]在 93 例流产物样本中检测出 23 例(24.73%)染色体拷贝数变异, 5 例为微缺失微重复综合征, 缺失片段分别为 1.52 Mb/20.42 Mb, 重复片断分别为 0.4 Mb/5.4 Mb/33.3 Mb, 1 例同时有 34.32 Mb 的缺失和 99.48 Mb 的重复。因此, 染色体微失衡也是导致胚胎自然流产的原因之一, 这就意味着, 自然流产也可认为是生物群体的一种自然选择。

### 3. 夫妻双方染色体异常

夫妻双方的染色体异常也被证明是自然流产的已知遗传决定因素, 特别是复发性流产, 其中染色体结构异常和多态性变异最为普遍。

#### 3.1. 染色体结构异常与自然流产

研究表明, 约 3.5%的胚胎停育或自然流产与胎儿父母亲的染色体的平衡易位或罗伯逊易位有明显关联性[33]。两条非同源染色体之间断裂后互换, 变成两条新的衍生染色体称为染色体易位。理论上讲, 若平衡易位携带者与一个正常人结婚, 形成 18 个合子中完全正常和平衡易位携带者的概率均为 1/18, 其余是部分三体、单体或单体与三体组合形式, 不能正常发育。未正常发育的合子最终导致流产、胚胎死亡或不孕[34]。张磷[35]等人发现, 平衡易位片段的长短对胚胎发育有一定影响, 而更小的易位片段则会降低孕妇发生流产或胚胎停育的风险。罗伯逊易位, 本质上是有丝分裂融合, 是平衡易位的另一种形式, 根据染色体是否同源, 可划分为同源和非同源罗伯逊易位, 前者在形成配子时仅能形成 2 种非正常配子, 理论上受精完成后的单体或三体合子是不能正常孕育子代的[36]。非同源罗伯逊易位携带者保留了 2 条几乎所有遗传物质染色体长臂, 剩下的 2 条几乎全由异染色质组成染色体短臂被丢失, 因此罗伯逊易位染色体数目减少, 但遗传物质不变, 不会引起表型和智力异常, 理论上形成的 6 种配子中正常的和携带者分别占 1/6, 其余 4 种为三体或单体, 在于正常配子结合后, 前 2 种配子大多可以形成正常胚胎, 由于人类对三倍体耐受力较单倍体强, 故三倍体胚胎存活可能性较大, 而单倍体胚胎通常面临自然流产或发生早期胚胎停育的危险[37]。

#### 3.2. 染色体多态性与自然流产

染色体多态性指在同源染色体之间存在结构、着色程度和带纹宽窄等恒定微小但非病理变异, 这种

变异遵循孟德尔遗传, 包括 1、9、16 号染色体异染色质(副缢痕区)增加、9 号染色体臂间倒位、D/G 组染色体随体畸变以及 Y 染色体染色质区变异等[38]。目前认为 inv(9)是一些流产、死胎、畸形等具有不良孕产史的夫妇中发生频率最高的染色体变异类型[39], 其主要通过抑制其它染色体二价体的分裂, 从而增加胚胎中染色体畸变的频率[40], 最终造成流产和胚胎死亡。大 Y 染色体是指异染色质区扩增使 Y 染色体比 18 号染色体长, 可引起精子的各种畸形, 如无精子、少精子、死精子、精子畸形、不育及生长迟缓等[41]。研究显示, 大 Y 染色体的核型存在一定的遗传效应, 其精子的产生和与配偶妊娠早期的胚胎停育有一定的关系。患者妻子也可能有不同程度的生殖功能障碍, 如流产、遗传性生育缺陷、胚胎停育、死胎、早产等[42]。

## 4. 遗传学检测研究方法进展

染色体异常现在可以通过诸如核型分析、荧光原位杂交(FISH)和高通量 DNA 测序等技术来检测。

### 4.1. 染色体核型分析

染色体核型分析主要通过对染色体的形态、数量和大小分析, 来发现整个基因组的异常。最常见的方法是 G 显带染色体检测技术, 检测染色体数目(如三体、单倍体、多倍体)和染色体结构(如大于 5~10 Mb 的易位、倒位、缺失或重复片段)的异常[43]。染色体分型有着广泛的应用和悠久的传统, 其结果被临床医生认为是“金标准”, 是绒毛、羊水和脐带血产前诊断的重要检测手段之一, 但它需要对检测样本进行采样和培养, 特别是绒毛组织, 还存在培养成功率及分辨率低及耗时冗长等风险[44] [45]。

### 4.2. 荧光原位杂交(FISH)

荧光原位杂交(FISH)是一种结合了分子生物学和细胞遗传学的技术, 能够在整个细胞分裂周期中均可检测[46] [47], 尤其是对细胞核的测定, 兼备简单、稳固、极速、可循环、灵敏度与特异性高、无需对样本培养等特点[48], 但只能针对地对染色体(13、16、18、21、22、X、Y 染色体)进行检测, 且探针价格十分高昂, 不能检测全基因组的染色体异常, 也不能确定 CNVs 的种类与具体变异位置, 更不能发现有结构异常的染色体(如大部分的微缺失微重复), 还可能存在一定的假阳性或假阴性的结果[49]。上述两种技术的局限性限制了它们在自然流产组织中病因检测的发展。

### 4.3. 新一代测序技术(NGS)

由于近年来下一代测序(NGS)技术的快速发展, NGS 对于检测流产组织中的染色体非整倍体和 CNV 均具有极高的敏感性和特异性[25] [50]。拷贝数变异测序(CNV-seq)是一种高分辨率、低成本的检测染色体异常的方法, 通过生物信息学分析, 利用 NGS 技术对早中期流产组织的整个 DNA 基因组进行表面测序, 并与人类基因组的参考序列进行比较, 从而检测样本中是否存在拷贝数变异(CNV) [51]。《中华医学遗传学杂志》于 2019 年发表了 CNV-seq 关于产前诊断的专家共识, 详细介绍了其临床特点和应用价值 [25], 此技术无需行细胞培养可对少量流产组织 DNA 直接提取; 可检测染色体非整倍体(Wu H 等[24]人通过 CNV-seq 检测了 505 个早中期流产组织, 发现三体变异主要发生在 16、22、21、15、13、9 号染色体上, 而 16 三体被称为致死率最高的三体型[25])、CNV、染色体片段 > 100 kb 的微缺失和微重复; 可检测未知变异, 如嵌合体的检出率可达 20%及以上(麦富巨等[52]研究发现 186 例自然流产患者中有 6 例为嵌合体, 证明了 CNV-seq 对检测嵌合体的高敏感性, 能有效检出 20%的嵌合体); 其检测分辨率达 0.1 Mb [22], 该方法具备流程简单、操作容易、通量高、分辨率高、兼容性佳、所需 DNA 样本量小等特点, 以上特点弥补了传统的核型分析和荧光原位杂交的局限性, 进一步提升了流产组织的染色体异常的检测成功率。但此技术也存在一定劣势: 无法对染色体平衡易位、倒位等染色体结构异常进行检测; 三倍体及



多倍体不能被测出; 个别基因小片段的突变和个别缺失或复制导致的单基因疾病也无法检测。然而, 利用 CNV-seq 技术可以检测到平衡易位断点上的微缺失和微重复以及致病性 CNV 的存在[53]。Yang [54] 及 Hu [55] 等人发现, 拷贝数变异(CNVs)在人类基因组中无处不在, 其中大部分是良性或 VOUS, 但有相当数量的 CNVs 与人类疾病有关; Liang 等[56]研究发现, 当 CNV 缺失未达到一定量时, 缺失对应的基因得到补偿, 不发病; 但当缺失达到一定量时, 缺失对应的基因不能得到补偿, 则会出现临床症状。在临床实践中, 高通量测序发现的大量未知致病性的遗传信息仍然没有定论, 临床遗传咨询和测序结果的解释仍然是临床医生面临的主要挑战[52]。美国医学遗传学协会(ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics)最新出版的 CNVs 的解读和报告技术标准中, 对 CNVs 的分类和特征进行了系统的描述, 阐明了与 CNVs 分类有关的证据, 并制定了对 CNVs 致病性的统一的评分系统[57], 以增强对临床 CNVs 的理解的一致性。

## 5. 结语与展望

流产遗传学领域已经取得了长足的进步, 从传统的核型和荧光原位杂交到发展下一代测序, 如染色体微阵列分析或染色体拷贝数变异测序技术。因此, 探究流产的病因并正确指导下次妊娠具有重要的临床意义。流产时胎儿染色体异常的发生率约为 60%, 并随着流产次数的增加而降低。然而, 在反复流产的夫妇中, 染色体异常的发生率约为 80%, 并随着怀孕时间的延长而增加。胎儿染色体数目的变异(主要是三倍体、三倍体和 X 单体); 其次是染色体结构的变异(如染色体断裂、倒位、缺失和易位)。夫妻染色体异常主要是染色体的平衡易位导致的, 因此建议同源的罗伯逊易位携带者的病人要做好长期避孕及绝育措施, 以防止多次妊娠及生产畸形儿。先兆流产, 需要根据夫妻之间的核型分析判断是否需要保胎。但不论是因胎儿染色体组型变异, 亦或者因夫妇染色体变异而导致的自然流产, 两者都是由于人体内的自然选择而采取的自我保护措施, 优胜劣汰, 以维护自然界的健康与延续。

## 参考文献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组, 赵爱民. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] Quenby, S., Gallos, I.D., Dhillon, S.K., *et al.* (2021) Miscarriage Matters: The Epidemiological, Physical, Psychological, and Economic Costs of Early Pregnancy Loss. *The Lancet*, **397**, 1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
- [3] Cubo, A.M., Soto, Z.M., Haro-Pérez, A., *et al.* (2019) Medical versus Surgical Treatment of First Trimester Spontaneous Abortion: A Cost-Minimization Analysis. *PLOS ONE*, **14**, e0210449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210449>
- [4] Rai, R., Regan, L. (2006) Recurrent Miscarriage. *The Lancet*, **368**, 601-611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69204-0)
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 263-264.
- [6] Quintero-Ronderos, P. and Laissue, P. (2020) Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches. *Reproductive Sciences*, **27**, 1541-1552. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00187-6>
- [7] Karim, S., Jamal, H.S., Rouzi, A., *et al.* (2017) Genomic Answers for Recurrent Spontaneous Abortion in Saudi Arabia: An Array Comparative Genomic Hybridization Approach. *Reproductive Biology*, **17**, 133-143. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.03.003>
- [8] Zwierzchowska, A., Iwan, A., Hyc, A., *et al.* (2018) Recurrent Miscarriage Is Associated with Increased Ghrelin mRNA Expression in the Endometrium—A Case-Control Study. *Reproductive Biology*, **18**, 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.11.003>
- [9] 平慧, 李守霞, 郭红霞, 郝润英, 郭丽丽, 宋亚娟, 鲁静. 邯郸地区 1160 对胚胎停育夫妇的异常染色体研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(9): 1668-1670.

- [10] 刘芳, 于辛酉, 包俊华, 金锐, 唐大伟, 白刚. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(8): 859-863.
- [11] Ozawa, N., Ogawa, K., Sasaki, A., *et al.* (2019) Maternal Age, History of Miscarriage, and Embryonic/Fetal Size Are Associated with Cytogenetic Results of Spontaneous Early Miscarriages. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **36**, 749-757. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01415-y>
- [12] Zhang, T., Sun, Y., Chen, Z., *et al.* (2018) Traditional and Molecular Chromosomal Abnormality Analysis of Products of Conception in Spontaneous and Recurrent Miscarriage. *BJOG*, **125**, 414-420. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15052>
- [13] Berg, M., Maarle, M., Wely, M.V., *et al.* (2012) Genetics of Early Miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1822**, 1951-1959. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.07.001>
- [14] 阳鑫妙, 李雯雯, 沈国松, 张甦. 42例自然流产组织的单核苷酸多态性微阵列芯片分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 400-402.
- [15] 雷彩霞, 张月萍, 伍俊萍, 等. 1437例早孕期自然流产胚胎核型分析[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(4): 328-333.
- [16] Shah, M.S., Cinnioglu, C., Maisenbacher, M., *et al.* (2017) Comparison of Cytogenetics and Molecular Karyotyping for Chromosome Testing of Miscarriage Specimens. *Fertility and Sterility*, **107**, 1028-1033. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.022>
- [17] McQueen, D.B. and Lathi, R.B. (2019) Miscarriage Chromosome Testing: Indications, Benefits and Methodologies. *Seminars in Perinatology*, **43**, 101-104. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.007>
- [18] Pérez-Durán, J., Nájera, Z., Trujillo-Cabrera, Y., *et al.* (2015) Aneusomy Detection with Karyolite-Bac on Beads® Is a Cost-Efficient and High Throughput Strategy in the Molecular Analyses of the Early Pregnancy Conception Losses. *Molecular Cytogenetics*, **8**, 63. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0168-x>
- [19] Zhang, R., Chen, X.B., Wang, D., *et al.* (2019) Prevalence of Chromosomal Abnormalities Identified by Copy Number Variation Sequencing in High-Risk Pregnancies, Spontaneous Abortions, and Suspected Genetic Disorders. *Journal of International Medical Research*, **47**, 1169-1178. <https://doi.org/10.1177/0300060518818020>
- [20] 赵艳辉, 庞泓, 赵妍, 张萌, 樊婷婷, 闫晓杰, 佟丹. CNV-Seq技术在先天异常胎儿遗传学检测的应用价值研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(2): 195-198.
- [21] Wang, Y., Li, Y., Chen, Y., *et al.* (2020) Systematic Analysis of Copy-Number Variations Associated with Early Pregnancy Loss. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **55**, 96-104. <https://doi.org/10.1002/uog.20412>
- [22] 倪蓉, 梁健, 赵超, 吕述彦. CNV-seq技术在自然流产遗传学诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(3): 424-427.
- [23] Qin, J.-Z., Pang, L.-H., Li, M.-Q., *et al.* (2013) Risk of Chromosomal Abnormalities in Early Spontaneous Abortion after Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **8**, e75953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075953>
- [24] Wu, H.M., Huang, Q.Y., Zhang, X., *et al.* (2021) Analysis of Genomic Copy Number Variation in Miscarriages during Early and Middle Pregnancy. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 732419. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.732419>
- [25] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.
- [26] 徐婉芳. 稽留流产的胚胎绒毛染色体分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(5): 48-50.
- [27] Sahoo, T., Dzidic, N., Strecker, M.N., *et al.* (2017) Comprehensive Genetic Analysis of Pregnancy Loss by Chromosomal Microarrays: Outcomes, Benefits, and Challenges. *Genetics in Medicine*, **19**, 83-89. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.69>
- [28] Jackson-Cook, C. (2011) Constitutional and Acquired Autosomal Aneuploidy. *Clinics in Laboratory Medicine*, **31**, 481-511. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.002>
- [29] Saenger, P. and Bondy, C. (2012) Turner Syndrome: Strategies to Improve Care Outcomes. Foreword. *Pediatric Endocrinology Reviews*, **9**, 696-697.
- [30] Li, N., Li, S.H., Wang, Y.W., *et al.* (2017) Decreased Expression of WNT2 in villi of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion Patients May Cause Trophoblast Cell Dysfunction via Downregulated Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Cell Biology International*, **41**, 898-907. <https://doi.org/10.1002/cbin.10807>
- [31] Lauer, S. and Gresham, D. (2019) An Evolving View of Copy Number Variants. *Current Genetics*, **65**, 1287-1295. <https://doi.org/10.1007/s00294-019-00980-0>
- [32] 秦凤金, 路晓燕, 崔萍, 唐培红, 牛刚, 张建海. 高通量测序技术在流产物遗传学检测中的应用[J]. 中国产前诊

- 断杂志(电子版), 2019, 11(1): 38-41.
- [33] 陈美佳, 吕福通, 黄霏, 华荣. 327 对自然流产夫妇的染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(1): 131-132.
- [34] Zhang, L., Wei, D.M., Zhu, Y.T., *et al.* (2019) Interaction of Acrocentric Chromosome Involved in Translocation and Sex of the Carrier Influences the Proportion of Alternate Segregation in Autosomal Reciprocal Translocations. *Human Reproduction*, **34**, 380-387. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev367>
- [35] 张璘, 梁梅英, 宋桂宁, 任梅宏. 132 例男性不育患者染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2009(1): 109-110.
- [36] 张丽芳, 范佳鸣, 钱飞燕, 罗婷婷, 陈伟萍, 车铭, 曾艳, 张涛. 产前诊断中罗伯逊易位的发生及其遗传咨询[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(10): 1196-1198.
- [37] 魏莉, 倪璟, 朱红芬. 染色体罗伯逊易位与女性不良孕产关系探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(12): 79-80.
- [38] 孙丹, 贺晓, 周娟, 马媛, 康卫卫, 陈书强, 黄剑磊. 不同年龄段复发性流产患者染色体多态性检出情况分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(12): 1299-1303.
- [39] 李蓉, 翁炳煊, 董旻岳. 常见染色体多态性及其临床意义的探讨[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2016, 8(1): 42-47.
- [40] 陈欢, 沈鉴东, 谢佳孜, 孙雪萍, 崔毓桂, 刘嘉茵, 吴畏. 9号染色体倒位携带对于胚胎染色体及妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(5): 509-514.
- [41] 李静. 关于大 y 染色体核型对于男性生育能力产生的影响分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(48): 9501+9503.
- [42] 武艾宁, 戴晓怡, 于荣鑫. 大 Y 染色体在流产、死胎等不良妊娠结局中的影响及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(1): 26-30.
- [43] Heft Ilea, E., Mostovoy, Y., Levy-Sakin, M., *et al.* (2020) The Driver of Extreme Human-Specific Olduvai Repeat Expansion Remains Highly Active in the Human Genome. *Genetics*, **214**, 179-191. <https://doi.org/10.1534/genetics.119.302782>
- [44] Lorenzo, P.I. and Sarró, M.I. (2017) Fluorescence *in Situ* Hybridization Methods. *Molecular Medicine*, **3**, 73-99.
- [45] Shigematsu, M., Honda, S., Loher, P., *et al.* (2017) YAMAT-seq: An Efficient Method for High-Throughput Sequencing of Mature Transfer RNAs. *Nucleic Acids Research*, **45**, e70. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx005>
- [46] 张楚. 染色体核型分析及荧光原位杂交检测助孕夫妇自然流产绒毛组织染色体异常[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2014.
- [47] 郑慧玲, 郑琳, 朱晓西, 等. 荧光原位杂交技术及染色体核型分析在产前诊断中的应用[J]. 贵州医药, 2016, 40(8): 861-863.
- [48] Saldarriaga, W., García-Perdomo, H.A., Arango-Pineda, J., *et al.* (2015) Karyotype versus Genomic Hybridization for the Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities: A Meta-Analysis. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **212**, 330.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.011>
- [49] 龙馭云, 李孝东, 汤欣欣, 等. 基于高通量测序技术的稽留流产绒毛遗传学分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 1001-4411.
- [50] 钱芳波, 沈晔. 全基因组染色体芯片在流产绒毛及死胎遗传学诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(11): 1586-1592.
- [51] 张卉, 祖淑静, 张宁, 单飞, 杨威. 染色体拷贝数变异测序(CNV-seq)对稽留流产绒毛组织的病因学检查分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(2): 32-36.
- [52] 麦富巨, 刘凤芝, 赵卓姝. 基因拷贝数变异与自然流产的关联性分析[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(20): 125-127.
- [53] 王文丹, 徐玉婵, 韦小妮, 李亚星, 罗颖花, 韦德宁, 何萍, 韦朔峰, 严提珍, 蔡稔. CNV-seq 技术在染色体核型分析平衡易位患者中的临床应用[J]. 中国优生与遗传志, 2021, 29(4): 546-549.
- [54] Yang, X., Song, Z., Wu, C.K., *et al.* (2018) Constructing a Database for the Relations between CNV and Human Genetic Diseases via Systematic Text Mining. *BMC Bioinformatics*, **19**, 528. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2526-2>
- [55] Hu, L.W., Yao, X.Y., Huang, H.R., *et al.* (2018) Clinical Significance of Germline Copy Number Variation in Susceptibility of Human Diseases. *Journal of Genetics and Genomics*, **45**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2018.01.001>
- [56] Liang, D.S., Peng, Y., Lv, W.G., *et al.* (2014) Copy Number Variation Sequencing for Comprehensive Diagnosis of

Chromosome Disease Syndromes. *The Journal of Molecular Diagnostics*, **16**, 519-526.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2014.05.002>

- [57] Bruno, C., *et al.* (2015) Connexin 43 Deficiency Accelerates Skin Wound Healing and Extracellular Matrix Remodeling in Mice. *Journal of Dermatological Science*, **79**, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.03.019>