

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.008

自贡地区 4 059 例不孕不育及不良孕产史患者外周血染色体核型分析^{*}

曾 余,周子靖,陈月华,韦 懿,胡 勤[△]

四川省自贡市妇幼保健院检验科,四川自贡 643000

摘 要:**目的** 分析自贡地区不良孕产史及不孕不育患者外周血染色体异常核型,探讨其分布特点,为临床咨询提供依据。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2022 年 12 月于该院遗传生殖医学中心进行遗传咨询的不孕不育及不良孕产史患者 4 059 例作为研究对象,制备外周血染色体标本后应用 G 显带技术分析染色体核型。**结果** 异常染色体核型检出率为 14.54%(590/4 059);异常染色体核型中,染色体数目异常 44 例(7.46%),染色体结构异常 546 例(92.54%,包含多态性),其中非罗氏平衡易位 32 例(5.42%)、罗氏易位 18 例(3.05%)、倒位 56 例(9.49%)、缺失/重复 3 例(0.51%)、社会性别不符 3 例(0.51%)、多态性 432 例(73.22%)。自贡地区 2021 年以前遗传咨询患者人数比较均衡,2022 年咨询人数陡增,染色体异常检出例数与前期比较增加不明显,染色体多态性检出数与染色体总异常数走势一致,染色体数目异常和结构异常近几年检出数较均衡。**结论** 自贡地区不良孕产史及不孕不育患者异常染色体核型检出率高于其他地区,对重点人群进行遗传分析有助于查明病因,指导生育,提高人口质量,为该地区遗传咨询及染色体核型分析提供参考。

关键词: 不孕不育; 不良孕产史; 染色体核型; 染色体多态性; 自贡

中图法分类号: R715.5; R394.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)01-0034-06

Chromosome karyotype analysis in peripheral blood of 4 059 patients with infertility and adverse pregnancy and delivery history in Zigong area^{*}

ZENG Yu, ZHOU Zijing, CHEN Yuehua, WEI Yi, HU Qin[△]

Department of Clinical Laboratory, Zigong Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: Objective To analyze the karyotype abnormality of chromosome in peripheral blood of the patients with adverse pregnancy and delivery history and infertility in Zigong area, and to explore its distribution characteristics, so as to provide an evidence for clinical consultation. **Methods** A total of 4 059 patients with infertility and adverse pregnancy and delivery history received the genetic counseling in the Genetic Reproductive Medicine Center of this hospital from January 2014 to December 2022 were selected as study subjects. After preparing the peripheral blood chromosome sample, the chromosome karyotypes were analyzed by the G-banding technique. **Results** The detection rate of abnormal chromosome karyotype was 14.54%(590/4 059). Among the abnormal chromosome karyotypes, 44 cases (7.46%) had the chromosome number abnormality, 546 cases (92.54%) had the chromosome structure abnormality (including polymorphism), among which, there were 32 cases (5.42%) of balanced translocation, 18 cases (3.05%) of Roche translocation, 56 cases (9.49%) of inversion, 3 cases (0.51%) of deletion or duplication, 3 cases (0.51%) of social gender discrepancy and 432 cases (73.22%) of polymorphism. In Zigong area, the number of genetic counseling patients was balanced before 2021, and the number of counseling patients was increased sharply in 2022. The number of the cases of detected chromosome abnormalities did not increase significantly compared with the previous period. The number of detected chromosome polymorphism was consistent with the total number trend of chromosome total abnormalities, and the number of detected chromosome abnormalities and structural abnormalities was balanced in recent years. **Conclusion** The detection rate of abnormal chromosome karyotype in the patients with adverse pregnancy and delivery history and the patients with infertility in Zigong area was higher than that in the other areas. Conducting the genetic analysis on the key population is helpful to find out the causes, guide fertility, improve the population quality, and provide reference for local genetic counseling and chromosome karyotype analysis.

^{*} 基金项目:四川省自贡市科学技术局项目(2020ZC29)。

作者简介:曾余,女,主管技师,主要从事产前筛查、新生儿遗传代谢性疾病,以及细胞遗传学研究。 [△] 通信作者, E-mail: huqin3721@

Key words:infertility; adverse pregnancy and delivery history; chromosome karyotype; chromosome polymorphism; Zigong

不良孕产史通常是指因夫妻双方或者胚胎染色体异常、内分泌系统异常、风湿免疫系统异常等出现有大于或等于 3 次自然流产、稽留流产或者终止妊娠的情况,发生率为 10%~20%^[1],遗传因素已被证实是导致不良孕产史的重要病因之一^[2]。不孕症的定义是至少一年的无保护性交后无法怀孕。世界卫生组织调查结果显示,15%的夫妇无法受孕,其中约 20%仅由男性因素引起,30%~40%的不孕症是由男性和女性因素共同引起的^[3]。目前核型检测是查找不良孕产史和不孕不育原因的重要工具,该技术可以为患者提供遗传咨询和适合其自身的治疗方式^[4]。本文就近 8 年在本院遗传生殖中心就诊的患者染色体核型进行不良孕产史和不孕不育遗传因素方面的分析,并分析自贡地区不孕不育、不良孕产史患者的染色体异常分布特征,旨在为本地区不孕不育、不良孕产史患者的诊断、治疗及辅助生殖提供有力的实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2022 年 12 月至本院遗传生殖中心进行遗传咨询的不孕不育及不良孕产史患者作为研究对象。纳入标准:(1)夫妻双方正常未避孕性生活 1 年未怀孕者;(2)生殖器官正常者;(3)有不良孕产史需查找原因者。排除标准:不愿接受研究者。研究对象共 4 059 例,其中男 1 993 例、年龄(31.40±5.78)岁,女 2 066 例、年龄(29.58±5.29)岁。咨询原因包括自然流产、死胎、胚胎停育、少弱精子或无精子症、智力低下、第二性征异常、先天性畸形等不良孕产史及不孕不育史。本研究获得本院医学伦理委员会批准[审批号:2020 伦审批第(1)号],所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 采用无菌采血技术采集患者静脉血 2.5 mL 于肝素抗凝管中,颠倒混匀。细胞生长培养液解冻后加入适量植物凝集素(PHA),将外周血接种于淋巴细胞培养基中刺激细胞生长,在 5%CO₂,37℃培养箱中培养 72 h,制片前 3 h 加入 10 μg/mL 秋水仙素 50 μL,离心收集细胞,KCl 低渗处理后固定,滴片染色,G 显带水平 300~400 条带,核型分析按照人类细胞遗传学国际命名体制 ICSN(2020)命名。根据染色体大小递减的顺序和着丝粒的位置,可将所有染色体分为 7 组(A~G)组,A 组为 1~3 号染色体,B 组为 45 号染色体,C 组为 6~12 号以及 X 染色体,D 组为 13~15 号染色体,E 组为 16~18 号染色体,F 组为 19~20 号染色体,G 组为 21~22 号以及 Y 染色体。每份标本计数 20 个中期分裂相,分析 5 个核型,染色体分辨率均到 320 条带水平。

2 结 果

2.1 染色体异常构成比 4 059 例遗传咨询者中共

检出染色体异常 590 例,检出率为 14.54%。染色体数目异常 44 例,占染色体异常的 7.46%,检出率为 1.08%;染色体结构异常 546 例,占染色体异常的 92.54%,检出率为 13.45%。其中:多态性 432 例,检出率为 10.64%;非多态性结构异常 114 例,检出率为 2.81%。见表 1。

表 1 异常染色体核型分布					
项目	n	男(n)	女(n)	构成比(%)	检出率(%)
数目异常	44	28	16	7.46	1.08
结构异常	546	324	222	92.54	13.45
非罗氏平衡易位	32	18	14	5.42	0.79
罗氏平衡易位	18	8	10	3.05	0.44
罗氏易位 21 三体	2	0	2	0.34	0.05
倒位	56	35	21	9.49	1.38
缺失/重复等	3	2	1	0.51	0.07
社会性别不符	3	1	2	0.51	0.07
多态性	432	260	172	73.22	10.64
合计	590	352	238	100.00	14.54

2.2 染色体数目异常的分布情况 近 8 年在遗传生殖中心进行咨询的患者染色体数目异常共检出 44 例,其中 Klinefelter 综合征(47,XXY)25 例,占总异常核型的 4.24%,检出率为 0.62%;21-三体女性(47,XX,+21)7 例,占数目异常核型的 15.91%,检出率为 0.17%;Turner 综合征(45,XO)患者 6 例,占数目异常核型的 13.64%,检出率为 0.15%;发现 2 例 marker 染色体与 1 例 48,XXYY。见表 2。

表 2 染色体数目异常分布(%)				
核型	n	占染色体数目异常的比例 (n=44)	占总异常核型的比例 (n=590)	检出率 (n=4 059)
47,XXY	25	56.82	4.24	0.62
47,XY,+mark	2	4.55	0.34	0.05
48,XXYY	1	2.27	0.17	0.02
45,XO	6	13.64	1.02	0.15
47,XXX	3	6.82	0.51	0.07
47,XX,+21	7	15.91	1.19	0.17

2.3 染色体平衡易位的分布情况 4 059 例患者中,共检出染色体平衡易位 50 例,其中男 26 例,女 24 例,占异常核型的 8.47%,总检出率为 1.23%。其中罗氏平衡易位 18 例,非罗氏平衡易位 32 例,检出率分别为 0.44%和 0.79%,非罗氏平衡易位发生率高于罗氏平衡易位。D 组(13/14/15 染色体)内染色体发生易位的频率最高,主要以 13 和 14 号染色体罗氏

易位为主,其次是 A 组和 C 组。见表 3。发生易位的染色体核型见表 4。

表 3 染色体平衡易位核型分布特点

核型	<i>n</i>	男(<i>n</i>)	女(<i>n</i>)	占染色体平衡 易位的比例(<i>n</i> =50,%)	占总异常 核型的比例(<i>n</i> =590,%)	检出率 (<i>n</i> =4 059,%)
13 与 14 号染色体	10	3	7	20.00	1.69	0.25
13 与 15 号染色体	2	1	1	4.00	0.34	0.05
14 与 21 号染色体	2	1	1	4.00	0.34	0.05
14 与 22 号染色体	1	1	0	2.00	0.17	0.02
21 与 22 号染色体	3	2	1	6.00	0.51	0.07
1 号与其他染色体	4	3	1	8.00	0.68	0.10
2 号与其他染色体	3	2	1	6.00	0.51	0.07
3 号与其他染色体	4	1	3	8.00	0.68	0.10
4 号与其他染色体	4	2	2	8.00	0.68	0.10
5 号与其他染色体	4	0	4	8.00	0.68	0.10
6 号与其他染色体	3	1	2	6.00	0.51	0.07
7 号与其他染色体	2	2	0	4.00	0.34	0.05
8 号与其他染色体	1	1	0	2.00	0.17	0.02
10 号与其他染色体	1	1	0	2.00	0.17	0.02
12 号与其他染色体	3	3	0	6.00	0.51	0.07
13 号与其他染色体(除 D/G 组)	3	2	1	6.00	0.51	0.07

表 4 染色体平衡易位核型(%)

易位染色体核型	<i>n</i>	占平衡易位的 比例(<i>n</i> =50)	易位染色体核型	<i>n</i>	占平衡易位的 比例(<i>n</i> =50)
45,XY,Rob(13;14)	10	20	46,XX,t(4;20)(q26;p12)	1	2
45,XY,Rob(13;15)	2	4	46,XX,t(5;7)(q12;q11)	1	2
45,XY,Rob(14;21)	2	4	46,XX,t(5;8)(p13;q12)	1	2
45,XY,Rob(14;22)	1	2	46,XX,t(5;11)(q11;q25)	1	2
45,XY,Rob(21;22)	3	6	46,XX,t(5;12)(q35;q23)	1	2
46,XX,t(1;3)(p11;q11)	1	2	46,XX,t(6;9)(q13;p13)	1	2
46,XY,t(1;7)(q11;q12)	1	2	46,XX,t(6;14)(q24;q23)	1	2
46,XY,t(1;10)(p11;q12)	1	2	46,XY,t(6;10)(p13;p12)	1	2
46,XY,t(1;11)(p21;q12)	1	2	46,XY,t(7;13)(p12;q13)	1	2
46,XY,t(2;5)(2q11;5p11)	1	2	46,XY,t(7;13)(q12;q34)	1	2
46,XY,t(2;5)(q21;q14)	1	2	46,XY,t(8;10)(q22;p15)	1	2
46,XX,t(2;14)(q31;q32)	1	2	46,XY,t(10;12)(p12;q13)	1	2
46,XY,t(3;18)(q11;q11)	1	2	46,XY,t(12;15)(15;21)(p11.2;q22 q26.1;q22.2)	1	2
46,XX,t(3;15)(p26;q11)	1	2	46,XY,t(12;21)(q23;p11)	1	2
46,XX,t(3;19)(p21;q14)	1	2	46,XY,t(12;22)(p13;q12)	1	2
46,XX,t(3;22)(p11;p12)	1	2	46,XX,t(13;14)(q15;q24)	1	2
46,XY,t(4;12)(q22;q14)	1	2	46,XY,t(13;19)(p11;q11)	1	2
46,XY,t(4;14)(q33;q22)	1	2	46,XX,t(13;20)(p11;q13)	1	2
46,XX,t(4;14)(q33;q22)	1	2			

2.4 染色体倒位 4 059 例患者中检出 56 例染色体倒位,占异常核型的 9.49%,检出率为 1.38%。其中 9 号染色体和 Y 染色体倒位发生较多,占倒位异常核型的 91.07%。男性和女性的倒位检出率分别为 0.86%(35/4 059)和 0.52%(21/4 059),男性倒位检

出率高于女性,差异主要在于 Y 染色体倒位结构异常。见表 5。

2.5 染色体多态性 4 059 例患者中检出染色体多态性 432 例,占异常核型的 73.22%,检出率为 10.64%。其中 Y 染色体多态性发生最多,占多态性

核型的 28.94%，其次是 21 号染色体、14 号染色体和 15 号染色体，占比分别是 15.74%、14.12% 和 13.43%。见表 6。

表 5 染色体倒位核型分布特点

倒位染色体	核型	n	男 (n)	女 (n)	占染色体倒位的 比例(n=56,%)	占总异常核型的 比例(n=590,%)	检出率 (n=4 059,%)
1 号染色体	46,XX,inv(1)(p13q21)	1	0	1	1.79	0.17	0.02
4 号染色体	46,XX,inv(4)(p12q27)	1	0	1	1.79	0.17	0.02
6 号染色体	46,XY,inv(6)(p23q15)	1	1	0	1.79	0.17	0.02
9 号染色体	46,XX,inv(9)	37	19	18	66.07	6.27	0.91
10 号染色体	46,XX,inv(10)(q11q22)	1	0	1	1.79	0.17	0.02
20 号染色体	46,XY,inv(20)(p13q13)	1	1	0	1.79	0.17	0.02
Y 染色体	46,XY,inv(Y)	14	14	0	25.00	2.37	0.34

表 6 多态性核型分布特点

核型	n	男(n)	女(n)	占染色体多态性 核型的比例(n=432,%)	占总异常核型 的比例(n=590,%)	检出率(n=4 059,%)
1 号染色体	3	1	2	0.69	0.51	0.07
9 号染色体	31	13	18	7.18	5.25	0.76
13 号染色体	42	20	22	9.72	7.12	1.03
14 号染色体	61	23	38	14.12	10.34	1.50
15 号染色体	58	27	31	13.43	9.83	1.43
16 号染色体	11	4	7	2.55	1.86	0.27
21 号染色体	68	26	42	15.74	11.53	1.68
22 号染色体	33	21	12	7.64	5.59	0.81
Y 号染色体	125	125	0	28.94	21.19	3.08

2.6 自贡地区近 8 年各种染色体异常检出情况 自贡地区 2021 年以前遗传咨询患者人数比较均衡，2022 年咨询人数陡增(因 2020 年数据缺失，并未做相关统计)，染色体异常检出例数与前期比较增加不明显，染色体多态性检出数与染色体总异常数走势一致，染色体数目异常和结构异常近几年检出数比较均衡。见图 1。

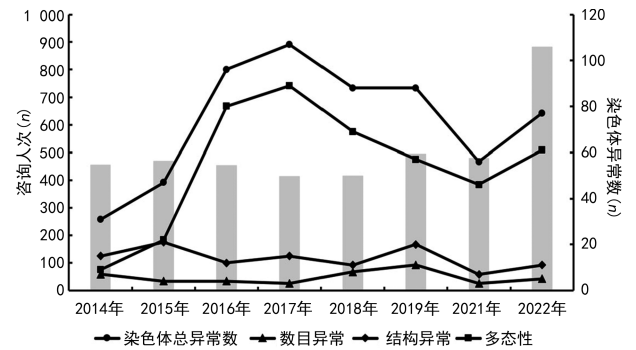


图 1 自贡地区 2014—2022 年遗传咨询人次及染色体异常检出情况

3 讨 论

机体的正常染色体核型为 23 对，分为 A/B/C/

D/E/F/G 组。染色体数目及结构正常是机体表型及功能正常的基础，染色体的数目或者结构变异会导致遗传物质的改变，从而错误表达，引起相应的临床表现^[5]。自然流产、稽留流产、胚胎停育、死胎、不孕不育等都有可能是由于染色体异常导致，本研究对 4 059 例进行遗传咨询的不孕不育及不良孕产史患者外周血染色体进行核型分析，结果显示异常染色体核型检出率为 14.54%(590/4 059)；异常染色体核型中，染色体数目异常 44 例(7.46%)，染色体结构异常 546 例(92.54%，包含多态性)，其中非罗氏平衡易位 32 例(5.42%)、罗氏平衡易位 18 例(3.15%)、倒位 56 例(9.49%)、缺失/重复 3 例(0.51%)、社会性别不符 3 例(0.51%)、多态性 432 例(73.22%)。自贡地区 2021 年以前遗传咨询患者人数比较均衡，2022 年咨询人数陡增，染色体异常检出例数与前期比较增加不明显，染色体多态性检出数与染色体总异常数走势一致，染色体数目异常和结构异常近几年检出数较为均衡。

核型可用于检测染色体异常，最常发现的是染色体随体变异，指南将其归为染色体多态性。多态性是

指染色体形态的变化,包括其大小、形状和数量的变化,发生率较高^[6]。因此,具有外中心结构且含有大量异染色质的 Y 染色体很可能出现形态变化^[7]。本研究的统计结果也符合这一规律,Y 染色体多态性发生最多,占多态性核型的 28.94%,其次是 21 号染色体、14 号染色体和 15 号染色体,占比分别是 15.74%、14.12%和 13.43%,据报道,精子的发生受位于 Y 染色体上的基因网络控制^[8]。随着不孕症患者数量的增加,Y 染色体多态性与复发性流产的关系越来越受到遗传咨询和生殖研究的关注。墨西哥一项针对 158 对复发性流产夫妇的研究发现,25 对夫妇(15.82%)在 1qh+、9qh+和 16qh+染色体发现多态性变异,21 对夫妇(13.29%)在 Yqh+染色体上发现多态性变异,12 对夫妇(7.59%)在 D/G 组发现多态性变异^[9]。这表明染色体多态性可能在复发性流产中起着重要但未知的作用。既往研究发现,26 例染色体多态性同时精液状态差的患者中,Yqh+染色体多态性 6 例,Yqh-染色体多态性 7 例,16qh+染色体多态性 1 例,inv(9)染色体多态性 6 例^[10]。这表明 Y 染色体的多态性可能与弱精、少精有关。虽然目前专家共识认为染色体多态性是染色体上存在的正常差异,不会影响生育,但很多的大数据研究发现不孕不育患者多态性的发生率高于健康人群,这值得进一步研究。

在分析男性不育症时,核型是分析原因的有价值的工具。无精子症男性中最常见的染色体异常是数目异常,如 Klinefelter 综合征(47,XXY)。本次研究共检出 44 例染色体数目异常患者,其中 Klinefelter 综合征 25 例。经典的 Klinefelter 综合征表现为身材高大,男性乳房发育,面部和体毛有限,睾丸异常小,无精子症,代谢评估显示促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平升高,17-酮类固醇和睾酮水平降低^[11]。临床上一般会将精液分析和核型分析同时进行,因为染色体异常在男性人群中的发生率为 1/1 000~1/500^[12],而无精子症和严重少精子症的男性染色体异常发生率分别为 13.7%和 4.6%^[13]。本研究还发现 1 例 48,XXYY 核型异常,人群中发生率为 1/40 000~1/18 000,临床表型与 Klinefelter 综合征相似。更细致的研究发现了男性不育症相关的无精子症区域 AZF,该区域的缺失占特发性男性不育症的 1%~18%^[14]。AZF 检测可分为 AZFa、AZFb、AZFc 3 个片段,对 AZFa、AZFb、AZFc 都缺失患者进行精子提取后未发现精子^[15],但 AZFc 缺失后,精子是有可能恢复正常的,并且幸运的是,AZFc 缺失占 AZF 缺失总数的 60%^[16]。

在分析女性不孕症时,首先考虑激素、子宫及输卵管因素,同时会排查核型。Turner 综合征(45,XO)又称为先天性卵巢发育不全,临床表现为身材矮小、生殖器与第二性征不发育,智力发育程度不同等^[17]。Turner 综合征患者一般存在卵巢不发育或发育不全,

仅 8%~10%的患者拥有正常的卵巢,且只有 5%~10%的生育率,针对确诊较早且有卵子存在的患者,可以通过辅助生殖技术实现生育^[18]。本研究检测出 Turner 综合征患者 6 例,占染色体数目异常的 13.64%,检出率为 0.15%。

易位是染色体遗传物质的重新排列,可以是平衡易位或不平衡易位,取决于重新排列后的遗传物质有无增减。平衡易位没有基因量的改变,因此不会对个体产生影响,但产生非平衡易位配子的风险更高,会遗传给子代^[19]。本研究共检出染色体平衡易位患者 50 例,其中男 26 例,女 24 例,占异常核型的 8.47%,总检出率为 1.23%,高于文献^[20-23]报道的一般群体中平衡易位的检出率(0.08%~0.30%)。其中发生 D 组(13/14/15 染色体)内染色体平衡易位的频率最高,其次是 A 组和 C 组。不平衡易位中,遗传信息交换不均匀,从而导致基因增加或缺失。如两例 46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)属于 21 三体综合征,但其中两条 21 号染色体发生易位形成 1 条,使得个体染色体总数目正常,但基因量多了 1 条 21 号染色体,这种情况好发于平衡易位患者的子代。

综上所述,自贡地区因不良孕产史、不孕不育等原因进行遗传咨询的患者,其重要病因之一是染色体异常,检出率达 14.54%,高于其他地区,如青海地区(9.43%)^[11],河南南阳地区(6.44%)^[3]。外周血染色体核型作为遗传咨询分析的重要检测方法,可为染色体病的诊断提供依据。对重点人群进行遗传分析有助于查明病因,指导生育,提高人口质量,为本地遗传咨询及染色体核型分析提供参考。

参考文献

- [1] 介情情.不良孕产史及不孕不育 115 例外周血异常染色体核型分析[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1383-1387.
- [2] 王艳丽,位婷婷,张超楠,等.173 对生育异常夫妇的外周血染色体核型分析[J/CD].中国产前诊断杂志(电子版),2021,13(3):24-28.
- [3] 杨明雪,牛姝人.5 309 对不良孕产史夫妇外周血淋巴细胞培养及 G 显带染色体核型分析[J].右江民族医学院学报,2019,41(5):520-522
- [4] 王明蕊,叶蔚,张娜,等.不良孕产史夫妇外周血细胞遗传学和临床特征分析[J].广东医科大学学报,2023,41(1):64-67.
- [5] 熊梦华,郑娇,徐慧,等.不良孕产史孕妇羊水染色体核型分析[J].医学信息,2021,34(23):135-137.
- [6] 王蕊,范晓宇,查斌斌,等.不孕不育及不良孕产人群异常染色体核型分析[J].山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2022,43(3):193-197.
- [7] 马晓燕,刘淑敏,彭措吉,等.青海地区 827 例不孕不育患者细胞遗传学分析[J].青海医药杂志,2020,50(11):5-8.
- [8] 郭丽.487 对不良孕产史夫妇细胞遗传学分析[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(3):63-64. (下转第 44 页)

- pregnancy loss[J]. J Reprod Immunol, 2023, 156: 103820.
- [3] LI H, LIU B, GU C, et al. Relations of neuropeptide Y and heme oxygenase-1 expressions with fetal brain injury in rats with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(4): e201900401.
- [4] 张晓丽, 覃亦伟, 赵晓勇. 子痫前期滋养细胞 sFlt-1 和 HIF-1 α 表达及细胞功能在低氧条件下的变化[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(6): 527-531.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(7): 481-485.
- [6] 黄方, 张辉, 冯小月. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇产前总胆汁酸水平、胎儿头围与产后母婴结局的相关性研究[J]. 海南医学, 2021, 32(12): 1560-1564.
- [7] 刘彩霞. 妇产科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 35-38.
- [8] SEKIELSKA-DOMANOWSKA M I, MYSZKOWSKI B, CZUBA B, et al. The role of individual blood flow parameters through ductus venosus in the first and second trimesters of pregnancy in predicting the condition of the fetus and newborn[J]. Ginekol Pol, 2022, 93(7): 558-563.
- [9] YANG Z, YAO M, ZHANG C, et al. Application of metabolomics in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 178.
- [10] WEI W, HU Y Y. Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Placenta, 2014, 35(9): 732-736.
- [11] CHENG C Y, ZENG G Y, WANG T, et al. Predictive value of serum cholic acid and lithocholic acid for the diagnosis in an intrahepatic cholestasis of pregnancy population with high levels of total bile acids and the correlation with placental hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Int J Womens Health, 2022, 14: 687-696.
- [12] 李红霞, 刘伯锋, 姚紫薇, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织中 HO-1 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2013, 53(11): 63-65.
- [13] ALONSO-PINEIRO J A, GONZALEZ-ROVIRA A, SANCHEZ-GOMAR I, et al. Nrf2 and heme oxygenase-1 involvement in atherosclerosis related oxidative stress[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(9): 1463.
- [14] 施娴, 敬婉逸, 谭燕, 等. 超声联合血清人绒毛膜促性腺激素、血红素加氧酶 1 表达对妊娠期高血压孕妇胎儿宫内缺氧预测价值分析[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(1): 71-74.
- [15] COLOTTI G, FAILLA C M, LACAL P M, et al. Neuropilin-1 is required for endothelial cell adhesion to soluble vascular endothelial growth factor receptor 1[J]. FEBS J, 2022, 289(1): 183-198.
- [16] PENG Z, YANG F, HUANG S, et al. Targeting vascular endothelial growth factor a with soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 ameliorates nerve injury-induced neuropathic pain[J]. Mol Pain, 2022, 18: 804295808.
- [17] HE B, YANG X, LI Y, et al. TLR9 (Toll-Like Receptor 9) agonist suppresses angiogenesis by differentially regulating vegfa (vascular endothelial growth factor α) and sflt1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) in preeclampsia[J]. Hypertension, 2018, 71(4): 671-680.

(收稿日期: 2023-05-19 修回日期: 2023-09-11)

(上接第 38 页)

- [9] 王芳, 刘晓丹. 2 023 例遗传咨询者染色体核型遗传效应分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 95-98.
- [10] 张丽洁, 袁晓华, 赵园, 等. 466 例不良孕产史夫妇的细胞遗传学与临床特征分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 67-69.
- [11] 刘岩, 熊德玲, 宋莉, 等. 不良孕产史及不育不孕夫妇的外周血异常染色体核型特点分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(4): 379-384.
- [12] 张野. 外周血染色体核型在染色体病诊断中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2019, 17(34): 89-90.
- [13] 马一婧, 詹福寿, 万艳, 等. 31 例克氏综合征患者核型、睾丸体积及生殖激素水平分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(3): 291-294.
- [14] 吴小涵. 102 例不育男性相关基因检测结果分析及临床价值评估[D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [15] 张巧, 雒瑶, 祝建疆, 等. 男性不育患者 Y 染色体 AZF 微缺失和外周血染色体核型分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(01): 203-206.
- [16] 赖力, 吴貽晨, 陈点, 等. AZF 区微缺失检测方法分析 Y-STR 基因座分型缺失现象[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3225-3228.
- [17] 秦爽, 罗颂平, 鞠蕊, 等. 特纳综合征中国专家共识(2022 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(4): 424-433.
- [18] 朱景晰, 程昕然. Turner 综合征脂代谢异常的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(7): 1190-1193.
- [19] 李明颖, 李敏瑶, 晏家骢, 等. 不同时期 NICS 检测在平衡易位患者 PGT 治疗中的临床应用[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 69-74.
- [20] 侯巧芳, 廖世秀. 不良孕产史的再生育咨询[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 164-167.
- [21] 宋静岚, 殷晨星, 姚克文, 等. 保定地区 1 617 例遗传咨询者外周血染色体核型分析[J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2023, 47(2): 187-193.
- [22] 邹甜甜, 费安兴, 魏莉平, 等. 染色体平衡易位致不良孕产史 3 例报道[J]. 检验医学, 2022, 37(9): 894-896.
- [23] 刘祺源, 孙迪, 王南飞, 等. 698 对孕史不良夫妇外周血染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(9): 1072-1073.

(收稿日期: 2023-04-27 修回日期: 2023-09-08)