

复发性流产遗传相关因素的研究进展

朱丹 孙路明*

(同济大学附属第一妇婴保健院 胎儿医学科,上海 201204)

【摘要】 复发性流产的发病率为1%~5%,不同指南对于复发性流产的定义不同。复发性流产的发生原因有遗传因素、解剖因素、内分泌因素、免疫因素等,但仍有50%病因不明。不断更新的遗传学检测技术使更多基因变异的发现成为可能,也更有利于不明原因复发性流产的病因学探究。本文将综述与复发性流产有关的遗传因素。

【关键词】 复发性流产;遗传因素;染色体异常;全外显子组测序

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)通常是指孕24周前,发生大于等于2次的流产,但目前不同国家对于复发性流产的次数、流产孕周及流产是否连续仍有一定争议^[1-4]。复发性流产的发病率为1%~5%^[5]。连续流产2次的女性再流产的概率为17%~25%,连续流产3次后再流产概率为25%~46%^[6]。复发性流产病因复杂,遗传因素是导致其发生的重要因素之一。

1 针对流产胚胎的遗传学检查

2021年,Lancet发表的一篇文章基于文献综述、指南以及2019年英国范围内达成的会议共识,探讨了RPL最佳诊疗方案,该文章指出,出于查明流产原因的目的,可进行RPL流产物染色体的检测^[7]。一项前瞻性研究表明,合并探讨胚胎染色体异常后,90%的流产可以找到可解释的原因^[8]。

染色体微阵列(chromosomal microarray analysis, CMA)、拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)和高通量测序技术是目前临床较为常用的胚胎染色体检测方法,它们对流产物的染色体总异常检出率相似,约为55.9%~63.0%^[9-14],其中染色体数目异常占总异常的67.4%~95.8%;染色体结构异常占总异常的

4.2%~32.6%;传统核型不能检出的微缺失微重复占总异常的2.5%~6.8%。目前复发性流产和偶发流产胚胎染色体的总异常率是否存在差异尚无定论^[10, 15-18],这可能与不同研究复发性流产的孕周、流产次数等不同有关,更大样本的分层研究有待展开。此外,母体年龄和是否有生育史可能影响复发性流产女性的绒毛染色体结果。Grande M、Feichtinger M等人的研究表明,高龄RPL和继发性RPL的胚胎染色体异常率明显升高^[18, 19]。

Finley J等人回顾分析了24900例流产样本的SNP检测,结果提示最常见的染色体数目异常为染色体三体,占比64.7%,其次分别为多倍体(13.9%)和性染色体单体(12.8%)。染色体三体又以16三体、22三体和15三体最为常见。最常见染色体结构异常为拷贝数变异(copy number variation, CNV),占比2.2%,其次为单亲二倍体(1.5%),可能的不平衡易位(1.2%),以及可能的衍生染色体或复杂染色体异常(1.7%)^[13]。

有研究发现,流产组织CNVs的检出率是正常人群的12倍^[20]。为探明拷贝数变异与流产的关系,2020年一项研究对5003例流产样本进行了染色体的分析,找到16个重复出现的CNVs,将其与健康对照的CNVs对比,发现22q11.21、2q37.3和9p24.3p24.2区域微缺失的发生率在流产人群中显著升高^[11]。另一项研究回顾性分析了1016例RPL和540例偶发流产女性的流产染色体结果,在RPL

中发现了更多的 CNVs, 其中 16q24.3 和 16p13.3 区域的微重复, 仅在多例 RPL 患者中发现, 且 CNVs 中有多个与减数分裂相关的基因, 因此, 考虑上述 CNVs 可能与 RPL 相关^[17]。上述两项研究并未发现相同的与流产相关的 CNVs, 这可能与样本的类型以及样本量有限, 不足以涵盖所有导致流产的 CNVs 有关。随着被检出 CNVs 数目的增加, 更多的 CNVs 有待进一步发掘与验证。

WES 可检出 10%~20% 的胎儿结构异常、20%~30% 的出生缺陷^[21, 22] 和约 25%~35% 的遗传性疾病^[23]。对于核型、芯片检查均正常的患者, 可考虑进一步检查单基因疾病。一项研究对 102 例核型正常、无致病性 CNVs 的流产物进行了 WES 检查, 其中包括 47 例流产样本、45 例死胎样本和 10 例流产孕周不详的样本。结果在总人群中发现了 35% 的单基因变异, 其中 61% 为致病性或可能致病性, 这些变异在流产样本中的检出率为 36%, 与多系统疾病、神经发育障碍、心血管发育异常、骨骼发育不良等异常相关^[24]。

综上, 通过对胚胎染色体的检查, 可为大多数的 RPL 患者提供可解释的流产原因, 为 RPL 遗传学病因的寻找提供方向, 也为临床咨询提供了依据。当临床发现胚胎染色体异常, 评估有再发风险可能时, 可进一步进行夫妻双方的染色体检查。

2 针对夫妻双方的遗传学检查

夫妻双方的染色体异常更常见于有先天畸形儿生育史、家族中有不平衡易位染色体异常患儿, 或妊娠组织检测到易位的夫妇, 而对于其他夫妇, 如女性年龄超过 39 岁、怀孕次数少于 3 次、无家族史的夫妇, 发现染色体易位携带的可能性很低^[25]。根据 Lancet 推荐, 对想查明流产原因的夫妇可进行染色体检查。

夫妻双方的核型分析是常用的检查方法。既往研究发现, 复发性流产夫妇中, 染色体异常率约为 2%~5%^[26-28], 更多见于女性^[29]。其中主要的染色体异常为结构异常, 占比 83.5%~89.2%, 分别为平衡易位、罗伯逊易位、缺失、倒位等^[28, 30], 这些染色体重排通过产生携带不平衡遗传物质的不平衡配

子, 均有一定的概率造成流产的发生。染色体数目异常占总异常的 10.8%~16.5%, 包括 45,XO, 以及 45,XO、47,XXX、47,XYY 的嵌合等^[28, 30, 31]。

随着检测技术的更新和运用, 复发性流产夫妻双方的染色体异常率有望被重新总结。一项研究对 1077 对 RPL 夫妇进行低通量基因组测序, 结果显示, 夫妇染色体异常率达 11.7%, 基于低通量基因组测序, 上述研究发现了既往核型分析所不能发现的染色体异常 50 例(4%), 包括 8 例平衡易位和 42 例倒位^[32]。因此, 低通量测序能发现常规遗传学检查不易发现的基因断裂点, 有助于发现更多的染色体异常。

除此之外, 对夫妻双方进行 CMA 检测也有一定的价值。一方面, CMA 有助于发现与流产相关的 CNVs。Karim S 等人对 44 例不明原因复发性流产沙特阿拉伯女性进行 array-CGH (aCGH) 分析, 发现至少 10% 的女性有拷贝数变异^[33]。一项针对 26 例核型正常的 RPL 夫妇(流产 ≥ 2 次), 使用阵列比较基因组杂交 aCGH 评估其 DNA 拷贝数变异(CNV)(夫妻及流产物), 结果发现了 11 个新的 CNV, 包括 10q21.3 缺失和 17q25.3 重复, 其中涉及的候选基因 *CTNNA3* 和 *TIMP2*, 可能通过抑制滋养细胞侵袭, 从而引起流产^[34]。另外, 有研究在多名 RPL 男性中发现 Y 染色体微缺失^[35], 变异主要集中在 Y 染色体近端的 AZFc 区域^[36], 但 Wettasinghe 等人的相关研究并无阳性发现^[37]。因此, 目前尚无充分证据支持 Y 染色体微缺失与 RPL 的关联^[34]。另一方面, 对于不明原因的 CNVs, 也可进行夫妻双方的 CMA, 以更好地明确其致病性。

WES 在无血缘关系的 RPL 夫妇或女性中的额外检出率为 32%~77%^[38-40], 这些额外检出的变异参与血管生成、细胞增殖分化、免疫功能调节、代谢等胚胎植入和妊娠维持的关键步骤, 考虑可能是导致 RPL 的候选基因。另外, 上述研究尚未发现复发性流产和偶发流产、以及流产 2 次及流产 2 次以上流产的单基因异常差异。但上述的研究样本量较小, 也缺乏体外实验或动物实验的进一步证实。除了基因突变, 一些基因的多态性也在复发性流产人群中发现升高, 这些基因通过参与免疫应答^[41-43]、参

与代谢过程^[44]、影响同源染色体配对和重组^[45]在正常妊娠中发挥关键作用,可能是 RPL 的易感基因。但还需要更多样本以及进一步实验以证实。

3 针对特定家系及流产胚胎的遗传学检查

一些研究通过对 RPL 的特定家系进行 WES 检查,发现了导致 RPL 的基因。Yang M 等人通过家系 WES 及 sanger 测序,在连续经历了 4 次不明原因流产史患者的流产胚胎中均发现了 *EFTUD2* 基因 c.1012G>T 变异,该突变可引起 *EFTUD2* 基因的功能缺失^[46]。另一项研究^[47]对 4 个 RPL 家庭的 7 个整倍体流产组织进行 WES,在 2 个 RPL 家族的流产组织中分别鉴定出 *DYNC2H1* 和 *ALOX15* 的复合杂合突变,分别与纤毛的产生维持,以及炎症、心血管疾病的发生相关,经验证,上述复合杂合变异均遗传自父母。一个 RPL 家庭通过 WGS 检查,在前次流产样本中发现了来自于父母的 *ASIC5* 基因纯合变异,该变异为致病性,可能导致胎儿死亡^[48]。

另外,反复出现的胎儿异常可能提示单基因因素可能,提供夫妻双方和流产胚胎的遗传学检查有助于发现病因,Tsurusaki Y 等人对一位流产 7 次,其中 3 次自然流产、3 次因胎儿水肿或骨骼异常胎死宫内的妇女进行 WES 检查,并分别检测了母亲、健康胎儿以及流产胚胎,发现 *IFT122* 的基因突变是流产原因^[49]。Kalogiannidis I 等人则发现反复发生的完全性葡萄胎,可能与 *NLRP7* 或 *KHDC3L* 基因突变有关^[50]。

4 其他可开展的遗传学检查

转录组测序也是寻找 RPL 遗传因素的方法之一。有研究通过对不明原因 RPL 和主动人流的健康女性的绒毛组织进行了全转录组测序,结果在两组人群中发现了 2000 余个不同种类 RNA 的差异表达,包括小 RNAs、长链非编码 RNA 等^[51]。Wang L 等人也在反复流产女性绒毛组织中共检测到 1449 个差异表达的长链非编码 RNA,通过 26 条生物学途径,参与细胞内分泌、免疫、细胞外基质受体相互作用和细胞凋亡^[52]。环境污染可能是导致

RNA 上调的原因,如苯并芘及其代谢物,可能通过导致滋养层的长链非编码 RNA 上调,抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,从而诱发流产^[53-55]。长链非编码 RNA 在基因的表达调控方面发挥重要作用,探究 RNA 与 RPL 的关联有助于更好阐明 RPL 的发病机制。

5 与 RPL 相关的其他可能遗传因素

5.1 X 染色体失活偏倚 女性两条 X 染色体的其中一条在胚胎期失活,整个生命周期中所有细胞仅有一条功能性 X 染色体。正常情况下,分别来自父母双方的 X 染色体各有一半的几率失活。当个体失活染色体比率大于正常时,称为“X 染色体失活偏倚”(skewed X chromosome inactivation, SXCI)^[56]。目前 X 失活偏移与 RPL 的关系尚不明确。有文献认为 X 失活偏倚与复发性流产之间存在关联。Su M 等人的研究认为,定义为 2 次以上及 3 次以上的 RPL 均与 X 失活偏倚有关^[57];Sui Y 等人对涉及 12 项研究,共计 1594 名复发性流产女性的荟萃分析进一步发现,只有当 X 失活偏倚程度 $\geq 95\%$,或 X 失活偏倚程度 $\geq 90\%$ 且流产大于等于 3 次时,X 失活偏倚才与 RPL 有着相关性^[58]。失活偏倚可能通过遗传变异,引起了生物学功能改变,增加 RPL 的易感性^[57]。但也有研究并未发现复发性流产与 X 失活偏倚的相关性^[59, 60]。

5.2 端粒长度 端粒是染色体的末端部分,主要由高度重复的非编码 DNA 组成。端粒在维持染色体完整性、细胞内稳态中发挥重要作用,其长度影响不同的疾病,如癌症、衰老和退行性疾病^[61]。近年来,有研究发现,端粒长度可能影响男性生育潜能^[62]。Thilagavathi J 等人的研究发现,夫妻双方端粒长度的降低都可能造成流产 ≥ 3 次的反复妊娠丢失的发生,端粒长度的下降将限制囊胚和胚胎的发育^[63]。这可能是由于复发性流产女性的端粒保护蛋白 TRF2,TPP1 表达下调,增加了染色体的不稳定性,造成细胞周期阻滞和细胞凋亡^[64]。但 Purdue-Smithe AC 等人针对既往有 1~2 次流产史女性展开的研究认为,端粒长度与流产无关^[65]。尚需开展更多研究以明确其与复发性流产的相关性及机制。

6 不明原因 RPL 的治疗

有研究认为,对于不明原因 RPL,胚胎植入前基因筛查(preimplantation genetic screening, PGS)是一种有效的方法,用于选择可移植的胚胎,可降低流产风险^[66, 67]。Rubio 等人对 428 例进行 PGS 的不明原因 RPL 女性进行了回顾性分析,认为当 RPL 与治疗不孕症时发生流产、胚胎染色体异常流产史、流产大于等于 5 次以及精子染色体异常可能性大时,强烈建议使用 PGS^[68]。一项前瞻性多中心研究比较了胚胎植入前非整倍体遗传学检测(pre-implantation genetic testing for aneuploidies, PGT-A)和非 PGT-A 的 RPL 女性的囊胚发育情况。结果发现 PGT-A 提高了每次胚胎的活产率,减少生化妊娠的发生^[69]。但也有研究认为,植入前基因检查虽然能减少流产发生,但并不能改善自然受孕女性的活产率^[70, 71]。在该技术的循证证据仍需进一步的研究和验证^[72],且其成本相对较高,因此进行植入前基因诊断时,应慎重选择^[73]。

7 目前研究局限性与展望

由于目前大多数复发性流产相关研究的样本量有限,且对于复发性流产的定义不同,造成许多研究结果的矛盾或不可重复性;另外,患者本人对于自身流产史的叙述不详,以及生化妊娠的发生也在一定程度影响了研究结果的准确性;再有,复发性流产的遗传异质性高,使得目前所发现的新基因仅能解决所发现的家系及少数的问题,为进一步阐明不明原因的复发性流产的原因,更多与流产相关的基因还有待发掘,并有待进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.
- [2] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage [EB/OL]. (2011-04) [2023-06-14]. <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-investigation-and-treatment-of-couples-with-recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17>.
- [3] ESHRE GUIDELINE GROUP ON RPL; BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod Open. 2018, 2018(2): hoy004.
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111.
- [5] RAI R, REGAN L. Recurrent miscarriage[J]. The Lancet, 2006, 368(9535): 601-611.
- [6] JEVE Y B, DAVIES W. Evidence-based management of recurrent miscarriages[J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(3): 159-169.
- [7] COOMARASAMY A, DHILLON-SMITH R K, PAPADOPOULOU A, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1675-1682.
- [8] POPESCU F, JASLOW C R, KUTTEH W H. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients[J]. Hum Reprod, 2018, 33(4): 579-587.
- [9] LEVY B, SIGURJONSSON S, PETTERSEN B, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(2 Pt 1): 202-209.
- [10] GU C, LI K, LI R, et al. Chromosomal Aneuploidy Associated with Clinical Characteristics of Pregnancy Loss[J]. Front Genet, 2021, 12: 667697.
- [11] WANG Y, LI Y, CHEN Y, et al. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(1): 96-104.
- [12] FAN L, WU J, WU Y, et al. Analysis of Chromosomal Copy Number in First-Trimester Pregnancy Loss Using Next-Generation Sequencing[J]. Front Genet, 2020, 11: 545856.
- [13] FINLEY J, HAY S, OLDZEJ J, et al. The genomic basis of sporadic and recurrent pregnancy loss: a comprehensive in-depth analysis of 24,900 miscarriages[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 45(1): 125-134.
- [14] DU Y, CHEN L, LIN J, et al. Chromosomal karyotype in chorionic villi of recurrent spontaneous abortion patients[J]. Biosci Trends, 2018, 12(1): 32-39.
- [15] OGASAWARA M, AOKI K, OKADA S, et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages[J]. Fertil Steril, 2000, 73(2): 300-304.
- [16] GOLDSTEIN M, SVIRSKY R, RECHES A, et al. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss[J]? J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(24): 2956-2960.

- [17] SHENG Y R, HOU S Y, HU W T, et al. Characterization of Copy-Number Variations and Possible Candidate Genes in Recurrent Pregnancy Losses[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(2):141.
- [18] GRANDE M, BORRELL A, GARCIA-POSADA R, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10): 3109-3117.
- [19] FEICHTINGER M, WALLNER E, HARTMANN B, et al. Transcervical embryoscopic and cytogenetic findings reveal distinctive differences in primary and secondary recurrent pregnancy loss[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(1): 144-149.
- [20] VIAGGI C D, CAVANI S, MALACARNE M, et al. First-trimester euploid miscarriages analysed by array-CGH[J]. *J Appl Genet*, 2013, 54(3): 353-359.
- [21] LORD J, MCMULLAN D J, EBERHARDT R Y, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10173): 747-757.
- [22] PETROVSKI S, AGGARWAL V, GIORDANO J L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10173): 758-767.
- [23] CHONG J X, BUCKINGHAM K J, JHANGIANI S N, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(2): 199-215.
- [24] ZHAO C, CHAI H, ZHOU Q, et al. Exome sequencing analysis on products of conception: a cohort study to evaluate clinical utility and genetic etiology for pregnancy loss[J]. *Genet Med*, 2020, 23(3):435-442.
- [25] Franssen M T, Korevaar J C, Leschot N J, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study [J]. *BMJ*, 2005, 331(7509): 137-141.
- [26] FORD H B, SCHUST D J. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2009, 2(2): 76-83.
- [27] MCBRIDE K L, BEIRNE J P. Recurrent miscarriage[J]. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*, 2013, 7(1): 25-34.
- [28] LI S, CHEN M, ZHENG P S. Analysis of parental abnormal chromosomal karyotype and subsequent live births in Chinese couples with recurrent pregnancy loss[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20298.
- [29] CAVALCANTE M B, SARNO M, GAYER G, et al. Cytogenetic abnormalities in couples with a history of primary and secondary recurrent miscarriage: a Brazilian Multicentric Study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(3): 442-448.
- [30] TUNC E, TANRIVERDI N, DEMIRHAN O, et al. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions[J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(4): 414-419.
- [31] 杜涛,刘玉昆. 遗传因素与复发性流产[J]. *中国医刊*, 2020, 55(03): 12-15.
- [32] DONG Z, YAN J, XU F, et al. Genome Sequencing Explores Complexity of Chromosomal Abnormalities in Recurrent Miscarriage[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(6): 1102-1111.
- [33] KARIM S, JAMAL H S, ROUZI A, et al. Genomic answers for recurrent spontaneous abortion in Saudi Arabia: An array comparative genomic hybridization approach [J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(2): 133-143.
- [34] RAJCAN-SEPAROVIC E, DIEGO-ALVAREZ D, ROBINSON W P, et al. Identification of copy number variants in miscarriages from couples with idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(11): 2913-2922.
- [35] AGARWAL S, AGARWAL A, KHANNA A, et al. Microdeletion of Y chromosome as a cause of recurrent pregnancy loss[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2015, 8(3): 159-164.
- [36] DEWAN S, PUSCHECK E E, COULAM C B, et al. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(2): 441-445.
- [37] WETTASINGHE T K, JAYASEKARA R W, DISSANAYAKE V H. Y chromosome microdeletions are not associated with spontaneous recurrent pregnancy loss in a Sinhalese population in Sri Lanka[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(12): 3152-3156.
- [38] MOU J T, HUANG S X, YU L L, et al. Identification of genetic polymorphisms in unexplained recurrent spontaneous abortion based on whole exome sequencing[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 603.
- [39] XIANG H, WANG C, PAN H, et al. Exome-Sequencing Identifies Novel Genes Associated with Recurrent Pregnancy Loss in a Chinese Cohort[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 746082.
- [40] QUINTERO-RONDEROS P, MERCIER E, FUKUDA M, et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186149.
- [41] PORRAS-DORANTES A, BRAMBILA-TAPIA A J L, LAZCANO-CASTELLANOS A B, et al. Association between G1733A (rs6152) polymorphism in androgen receptor gene and recurrent spontaneous abortions in Mexican

- population[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(10): 1303-1306.
- [42] SAXENA D, MISRA M K, PARVEEN F, et al. The transcription factor Forkhead Box P3 gene variants affect idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Placenta*, 2015, 36(2): 226-231.
- [43] FAN Q E, ZHANG J J, CUI Y, et al. The synergic effects of CTLA-4/Foxp3-related genotypes and chromosomal aberrations on the risk of recurrent spontaneous abortion among a Chinese Han population[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(5): 579-587.
- [44] ZHU Y, WU T, YE L, et al. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(8): 1437-1442.
- [45] SAZEGARI A, KALANTAR S M, PASHAIEFAR H, et al. The T657C polymorphism on the SYCP3 gene is associated with recurrent pregnancy loss[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(10): 1377-1381.
- [46] YANG M, SUN H, LIU Y, et al. Whole exome sequencing revealed a heterozygous elongation factor Tu GTP-binding domain containing 2 (EFTUD2) mutation in a couple experiencing recurrent pregnancy loss [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(9): 1108-1110.
- [47] QIAO Y, WEN J, TANG F, et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss[J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(5): 364-372.
- [48] AL QAHTANI N H, ABDULAZEEZ S, ALMANDIL N B, et al. Whole-Genome Sequencing Reveals Exonic Variation of ASIC5 Gene Results in Recurrent Pregnancy Loss[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 699672.
- [49] TSURUSAKI Y, YONEZAWA R, FURUYA M, et al. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss[J]. *Clin Genet*, 2014, 85(6): 592-594.
- [50] KALOGIANNIDIS I, KALINDERI K, KALINDERIS M, et al. Recurrent complete hydatidiform mole: where we are, is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(6): 967-973.
- [51] WANG Y, CHENG Q, XIA Z, et al. Whole-transcriptome sequencing identifies key mRNAs, miRNAs, lncRNAs, and circRNAs associated with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 389(1): 129-143.
- [52] WANG L, TANG H, XIONG Y, et al. Differential expression profile of long noncoding RNAs in human chorionic villi of early recurrent miscarriage[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 464: 17-23.
- [53] XU Z, TIAN P, GUO J, et al. Lnc-HZ01 with m6A RNA methylation inhibits human trophoblast cell proliferation and induces miscarriage by up-regulating BPDE-activated lnc-HZ01/MXD1 positive feedback loop[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 776: 145950.
- [54] LIANG T, XIE J, ZHAO J, et al. Novel lnc-HZ03 and miR-hz03 promote BPDE-induced human trophoblastic cell apoptosis and induce miscarriage by upregulating p53/SAT1 pathway[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(6): 951-970.
- [55] HUANG W, DAI M, QIU T, et al. Novel lncRNA-HZ04 promotes BPDE-induced human trophoblast cell apoptosis and miscarriage by upregulating IP3 R1 /CaMKII/SGCB pathway by competitively binding with miR-hz04[J]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21789.
- [56] ROBINSON W P, BEEVER C, BROWN C J, et al. Skewed X inactivation and recurrent spontaneous abortion[J]. *Semin Reprod Med*, 2001, 19(2): 175-181.
- [57] SU M T, LIN S H, CHEN Y C. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1435-1444.
- [58] SUI Y, CHEN Q, SUN X. Association of skewed X chromosome inactivation and idiopathic recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(2): 140-148.
- [59] HOGGE W A, PROSEN T L, LANASA M C, et al. Recurrent spontaneous abortion and skewed X-inactivation: is there an association [J] ? *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(4): 384 e381-386; discussion 384 e386-388.
- [60] WARBURTON D, KLINE J, KINNEY A, et al. Skewed X chromosome inactivation and trisomic spontaneous abortion: no association[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(2): 179-193.
- [61] BLASCO M A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(8): 611-622.
- [62] ROCCA M S, FORESTA C, FERLIN A. Telomere length: lights and shadows on their role in human reproduction[J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(2): 305-317.
- [63] THILAGAVATHI J, MISHRA S S, KUMAR M, et al. Analysis of telomere length in couples experiencing idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(6): 793-798.
- [64] PIRZADA R H, ORUN O, ERZIK C, et al. Role of TRF2 and TPP1 regulation in idiopathic recurrent pregnancy loss [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 127: 306-310.
- [65] Purdue-Smithe A C, Kim K, Andriessen V C, et al. Preconception leukocyte telomere length and pregnancy outcomes among women with demonstrated fecundity [J].

- Hum Reprod, 2021, 36(12): 3122-3130.
- [66] HODES-WERTZ B, GRIFO J, GHADIR S, et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos [J]. Fertil Steril, 2012, 98(3): 675-680.
- [67] KELTZ M D, VEGA M, SIROTA I, et al. Preimplantation genetic screening (PGS) with Comparative genomic hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(10): 1333-1339.
- [68] RUBIO C, BUENDIA P, RODRIGO L, et al. Prognostic factors for preimplantation genetic screening in repeated pregnancy loss[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(5): 687-693.
- [69] SATO T, SUGIURA-OGASAWARA M, OZAWA F, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure [J]. Hum Reprod, 2020, 35(1): 255.
- [70] IKUMA S, SATO T, SUGIURA-OGASAWARA M, et al. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129958.
- [71] BEDAIWY M A, MAITHRIPALA S I, DURLAND U S, et al. Reproductive outcomes of couples with recurrent pregnancy loss due to parental chromosome rearrangement [J]. Fertil Steril, 2016, 106(3): e343.
- [72] 《胚胎植入前遗传学诊断/筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 151-155.
- [73] IEWS M, TAN J, TASKIN O, et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 36(6): 677-685.

(收稿日期:2023-06-14)

编辑:刘邓浩

· 视频导读 ·

胎儿医学及宫内治疗近 60 年的发展

Mark I. Evans

(美国西奈山医学院,美国 纽约)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.04.014



来自美国西奈山医学院的 Mark Evans 教授是国际胎儿医学领域的领航者,在美国胎儿医学基金会、美国国家胎儿医学和外科协会基金会等多家机构担任主席。他的学术报告详细回顾了国际上胎医学历经 60 年的发展过程。

胎儿医学始于 20 世纪 60 年代,最初在 X 线下对 Rh 血型不合的贫血胎儿进行宫内输血,从 80 年代起尝试对膈疝、神经管缺陷等严重结构异常胎儿进行开放性宫内胎儿外科手术。随着内镜技术的发展,胎儿镜激光电凝术已广泛应用到双胎输血综合征和严重的选择性生长受限。除了胎儿手术,分子遗传学技术的蓬勃发展带来了更精细的诊断与治疗,胎儿宫内干细胞治疗在开展中,胎儿宫内基因治疗仍在起步阶段但可能是未来研究的热点,尚在动物实验水平的人造胎盘研究或可能在未来提高早产儿的存活率。