

反复种植失败人群年龄、BMI 与非整倍体的关系分析

罗燕群 李辉斌 黄翠玉 黄莉 朱秀兰 张曦倩 刘风华*

(广东省妇幼保健院 生殖医学中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 探讨年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)对反复种植失败人群的非整倍体的影响。方法 共纳入 2017 年 5 月至 2020 年 6 月因反复种植失败行植入前非整倍性基因测试(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)治疗的 79 个周期,按取卵年龄分<35 岁组和 35~39 岁组,再进一步根据不同年龄组的 BMI 分体重过低组(<18.5kg/m²)、正常组(18.5~23.9kg/m²)和超重组(24.0~27.9kg/m²)。比较胚胎整倍体率等结果。结果 <35 岁组患者囊胚整倍体数和整倍体率明显高于 35~39 岁组($P<0.05$),不同 BMI 组间(体重过低、正常和超重)患者的年龄、基础卵泡刺激素水平、抗苗勒管激素、囊胚整倍体数和整倍体率间差异无明显统计学意义($P>0.05$)。进一步比较不同年龄分层分析不同 BMI 组间囊胚整倍体数和整倍体率间差异仍无明显统计学意义,但 35~39 岁年龄段体重正常组的囊胚形成率最高,差异有明显统计学意义。结论 当反复种植失败患者年龄增加至 35~39 岁时,整倍体率明显降低以及体重指数的异常可能影响囊胚形成率。超重以及体重过低可能不影响反复种植失败患者的非整倍体率。

【关键词】 反复种植失败; 非整倍体; 年龄; 身体质量指数

【中图分类号】 R711.6 **【文献标识码】** A

Association of age and body mass index with embryonic aneuploidy on patients with repeated implantation failures

Luo Yanqun, Li Huibin, Huang Cuiyu, Huang Li, Zhu Xiulan, Zhang Xiqian, Liu Fenghua*

Center for Reproductive Medicine, Guangdong Women & Children Hospital, Guangzhou 511400, China

* Corresponding author: Liu Fenghua, E-mail: liushine2006@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of age and BMI on the aneuploidy of patients with repeated implantation failures. **Methods** A total of 79 cycles of PGT-A due to repeated implantation failures were between May 2017 and June 2020 included. Women were divided into two age groups (<35 and 35~39 years). Patients were grouped by BMI class: underweight (<18.5kg/m²), normal weight (18.5~23.9kg/m²), overweight (24.0~27.9kg/m²). The number of euploid embryos or the percentage of euploid embryos was compared. **Results** The number of euploid embryos or the percentage of euploid embryos in women aged <35 years was significantly higher than that in women aged 35~39 years ($P<0.05$). There were no significant differences in the age or basic FSH level or anti-Müllerian hormone or the number of euploid embryos or the percentage of euploid embryos by BMI category ($P>0.05$). Age was inversely related to euploidy, by adjusting ages, there were also no significant differences in the number of euploid embryos or the percentage of euploid embryos, but the patients aged 35~39 years in the normal BMI group

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2021.01.008

基金项目:广州市科技计划(201704020217);广东省医学科学技术研究基金(B2019019)

* 通信作者:刘风华, E-mail: liushine2006@163.com

had the highest formed blastulation rate; and there was statistically significant difference between BMI groups when comparing the formed blastulation rate in underweight patients and overweight patients.

Conclusion The percentage of euploid embryos decrease and abnormal body mass index may cause low formed blastulation rate when age of RIF patients older than 34 years. Overweight and underweight does not affect the euploid embryos percentage of patients with repeated implant failure.

【Key words】 Recurrent implantation failure; Aneuploidy; Age; Body mass index

随着年龄增加卵子质量下降,非整倍体率增加^[1,2],故高龄成为胚胎植入前非整倍性基因测试(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)的临床指征之一。除了高龄是非整倍体发生的高危因素,另外也有基础实验发现肥胖小鼠的卵母细胞显示减数分裂异常或延迟^[3],高脂饮食小鼠的卵母细胞表现出纺锤体缺陷,染色体错位和非整倍性发生率更高^[4]。因此,近年来体重的改变对生殖的影响也备受关注,研究发现超重和肥胖患者其内分泌以及代谢的改变导致不孕症、自然流产、体外受精-胚胎移植助孕不良的妊娠结局以及产科并发症增加^[5-9]。国外研究发现随着身体质量指数(body mass index, BMI)增加,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕低反应周期取消率增加,妊娠率降低,但是在接收赠卵的肥胖受体的荟萃分析发现 BMI 增加不会影响 IVF-ET 结局,表明卵母细胞质量是影响肥胖患者 IVF/ICSI 结局的关键因素^[10, 11]。但是临床上妇女体重的异常是否会引起胚胎非整倍体率增加导致妊娠率降低?目前此方面研究尚少,本研究先通过分析反复种植失败不同年龄组以及不同体重指数组患者的非整倍体率的差异,再进一步在不同年龄段分层分析不同体重指数患者的非整倍体率的情况,希望给反复种植失败患者 PGT-A 助孕前的遗传咨询提供有用的信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 5 月至 2020 年 6 月在广东省妇幼保健院诊断为反复种植失败行 PGT-A 的 79 个周期资料。入选标准:①取卵年龄 ≤39 周岁;②诊断为反复种植失败的患者,即既往至少 3 次或以上移植周期(包括新鲜或者冻融胚胎),累积移植大于等于 4 个优质胚胎;③均为新鲜 PGT-A 周期。排除标准:①男女双方染色体核型异常;②输卵管积水;③子宫畸形;④中、重子宫粘连的

电切术后;⑤女方抗心磷脂抗体阳性或者凝血功能异常。广东省妇幼保健院的伦理委员会审核并批准本研究,参与患者均知情并签署同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 按取卵年龄分 <35 岁组和 35~39 岁组,按 BMI 分体重过低组(<18.5kg/m²)、正常组(18.5~23.9kg/m²)和超重组(24.0~27.9kg/m²)^[12, 13]。

1.2.2 控制性促排卵以及 PGT-A 胚胎培养和活检 采用常规的促排卵方案,当 1 个卵泡直径 ≥20mm 或者 3 个以上卵泡直径 ≥18 mm 时,注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)6000~10 000U 诱导排卵,诱发排卵后 36h 取卵。取卵后 4~6h 常规行卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI),然后采用序贯培养(vitrolife G-series)胚胎至第 5 天或第 6 天,活检时间为受精后第 5 或第 6 天,活检部分外胚层细胞(5~10 个)送检。活检后的囊胚常规冷冻保存。

1.2.3 PGT-A 检测 利用胚胎植入前染色体非整倍体检测的试剂盒(可逆末端终止测序法)进行测序检测(嘉宝仁和,北京),再采用 SurePlex 扩增的试剂盒(Rubicon 公司,美国)对常规活检的 5~10 个滋养外胚层细胞进行全基因组扩增,然后通过基因组拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)分析方法对扩增后的产物进行检测以及数据分析^[14]。

1.2.4 PGT-A 胚胎检测数据分析以及判读标准 整倍体囊胚检测结果中没有出现整条染色体异常和片段性异常(>4 Mb)及嵌合情况。非整倍体囊胚:当 23 对染色体中任意一条染色体检测结果与参考数据库中对应的正常染色体存在显著差异,即该条染色体拷贝数异常(包括嵌合情况)。整倍体数=诊断囊胚数-非整倍体数。

1.2.5 统计学分析 采用 SPSS18.0 软件包对数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$

表示,2 组间的比较当方差齐时采用两独立样本的 t 检验,当方差不齐时采用 Cochran 校正 t 检验;3 组间比较本研究采用 ANOVA 检验。计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法进行分析。当 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ≤ 35 岁和 35~39 岁反复种植失败患者 PGT-A

表 1 ≤ 35 岁和 35~39 岁患者的临床特征和非整倍体比较($\bar{x} \pm s$)

指标	年龄		t/Z	P
	≤ 35 岁($n=30$)	35~39 岁($n=49$)		
BMI(kg/m ²)	22.61±2.86	21.66±2.19	1.672	0.098
腰围(cm)	77.92±8.41	76.53±7.40	0.758	0.451
腰臀比	0.84±0.05	0.84±0.05	0.010	0.992
基础 FSH(IU/L)	6.12±1.51	8.24±3.08	-3.524	0.001
基础 E2(pg/ml)	38.14±12.28	48.58±25.34	-2.107	0.038
抗苗勒管激素(ng/ml)	4.43±2.85	4.26±4.24	0.195	0.845
获卵数(个)	15.79±7.70	14.40±8.11	0.557	0.458
成熟卵数(个)	11.93±5.81	10.58±6.81	0.907	0.366
2PN 卵裂数(个)	8.96±4.90	7.84±5.25	0.952	0.344
囊胚形成数(个)	4.56±3.65	3.49±4.03	0.969	0.237
囊胚形成率(%)	65.2%(167/256)	63.5%(237/373)	0.190	0.663
活检囊胚数(个)	4.37±3.50	3.04±3.28	1.699	0.093
囊胚整倍体数(个)	2.66±2.34	1.43±1.81	6.936	0.010
囊胚整倍体率(%)	61.1%(80/131)	47.0%(70/149)	5.563	0.018
嵌合体率(%)	19.1%(25/131)	17.4%(26/149)	0.125	0.723

注:FSH 为卵泡刺激素;E2 为雌二醇;2PN 为正常受精卵。

2.2 不同体重指数的反复种植失败患者行 PGT-A 助孕的临床特征以及非整倍体的比较 不同 BMI 组间(<18.5 、 $18.5\sim 23.9$ 和 $24.0\sim 27.9$)患者的年龄、基础 FSH、抗苗勒管激素、获卵数、成熟卵数、2PN 卵裂数、活检囊胚数间差异无明显统计学意义

助孕的临床特征以及非整倍体的比较 <35 岁患者的 BMI、腰围、腰臀比、抗苗勒管激素、成熟卵数、囊胚形成数、活检囊胚数、嵌合体率均和 35~39 岁患者间差异无明显统计学意义($P > 0.05$),但胚胎整倍体数、整倍体率明显高于 35~39 岁患者($P < 0.05$)。见表 1。

($P > 0.05$),体重指数 $18.5\sim 24.0$ 组患者正常受精率、囊胚形成率明显高于其他 2 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是其胚胎整倍体数、整倍体率和嵌合体率三组间差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 BMI 患者的临床特征和非整倍体的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	BMI			t/Z	P
	<18.5 kg/m ² ($n=11$)	$18.5\sim 23.9$ kg/m ² ($n=52$)	$24.0\sim 27.9$ kg/m ² ($n=17$)		
年龄(周岁)	34.55±3.64	34.78±3.57	33.82±4.42	0.413	0.663
基础 FSH(IU/L)	8.45±5.95	7.53±1.82	6.35±1.78	2.099	0.130
基础 E2(pg/ml)	45.21±13.98	46.71±20.54	40.82±27.79	0.474	0.624
抗苗勒管激素(ng/ml)	5.40±3.69	4.26±3.85	4.04±3.60	0.495	0.612
腰围(cm)	69.50±7.09	75.86±6.51	84.94±4.64	21.86	0.000
腰臀比	0.81±0.06	0.84±0.04	0.87±0.04	5.469	0.006
获卵数(个)	16.64±7.72	14.20±8.07	15.88±7.87	0.575	0.565
成熟卵数(个)	12.72±6.68	10.63±5.99	12.65±7.08	0.951	0.390
2PN 卵裂数(个)	8.18±4.17	8.08±5.01	9.35±5.86	0.406	0.668
正常受精率(%)	67.1%	77.8%	74.9%	6.826	0.033
囊胚形成率(%)	53.0%	68.0%	60.8%	7.827	0.020
活检囊胚数(个)	3.55±2.58	3.43±3.45	3.88±3.88	0.109	0.897
囊胚整倍体数(个)	2.09±1.758	1.84±2.023	1.94±2.609	0.065	0.937
囊胚整倍体率(%)	59.0%(23/39)	53.7%(94/175)	50.0%(33/66)	0.798	0.671
嵌合体率(%)	20.5%(8/39)	18.3%(32/175)	16.7%(11/66)	0.245	0.885

注:FSH 为卵泡刺激素;E2 为雌二醇;2PN 为正常受精卵

2.3 小于35岁和35~39岁不同体重指数的反复种植失败患者PGT-A助孕的临床特征以及非整倍体的比较 不同年龄段(年龄<35岁和34~39岁)患者分别统计不同体重指数组间(<18.5kg/m²、18.5~23.9kg/m²和24.0~27.9kg/m²)患者的年

龄、活检囊胚数、胚胎整倍体数、整倍体率和嵌合体率3组间差异无明显统计学意义($P>0.05$)。35~39岁年龄阶段的患者体重正常患者囊胚形成率高于体重过低和超重患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 ≤34岁和35~39岁不同BMI患者的临床特征和非整倍体的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	BMI (kg/m ²)	年龄 (岁)	正常受精率 (%)	囊胚形成率 (%)	囊胚整倍体数 (个)	整倍体率 (%)	嵌合体率 (%)
<35岁	<18.5(n=5)	32.00±3.93	69.6%	60.0%	3.20±1.30	66.7%(16/24)	12.5%(3/24)
	18.5~23.9(n=16)	30.25±2.84	79.3%	66.4%	2.38±2.03	57.6(38/66)	21.2%(14/66)
	24.0~27.9(n=9)	30.44±3.00	79.2%	66.2%	2.89±3.30	63.4%(26/41)	19.5%(8/41)
	χ^2	0.633	2.977	0.660	0.280	0.749	0.872
	P	0.538	0.225	0.719	0.758	0.687	0.647
35~39岁	<18.5(n=6)	36.67±1.51	64.8%	44.7%	1.17±1.60	46.7%(7/15)	33.3%(5/15)
	18.5~23.9(n=35)	36.86±1.06	76.9%	68.9%	1.60±2.00	51.4%(56/109)	16.5%(18/109)
	24.0~27.9(n=8)	37.63±1.77	71.1%	55.6%	0.88±0.83	28.0%(7/25)	12.0%(3/25)
	χ^2	1.423	5.291	11.175	0.581	4.461	3.208
	P	0.251	0.071	0.004	0.563	0.107	0.201

3 讨论

肥胖不仅导致心血管和脑血管疾病、糖尿病、睡眠呼吸暂停、关节炎和癌症等风险增加^[15, 16],而且影响女性的生殖功能,超重同样产生不良影响。国外研究分析了超重或肥胖对IVF/ICSI助孕结果的影响提示即使BMI ≥ 25 kg/m²也与IVF/ICSI治疗的妊娠率降低和自然流产率增高有关^{[6][11, 17]},以及超重导致种植率明显降低^[18]。也有针对35岁以下IVF助孕患者的研究发现肥胖影响胚胎质量^[19]。非整倍体是自然流产以及反复种植失败发生的主要原因之一^[20]。随着年龄的增加非整倍体率增加,2018版的胚胎植入前遗传学诊断/筛查技术专家共识提出高龄 ≥ 38 岁、不明原因反复自然流产以及不明原因反复种植失败妇女建议行PGS(即PGT-A)助孕筛查整倍体胚胎移植^[21]。反复种植失败患者中年龄和非整倍体的关系如何? BMI的异常与非整倍体的发生是否相关?本研究针对性先分析了反复种植失败患者PGT-A助孕<35岁和 $\geq 35\sim 39$ 岁患者非整倍体率的差异,再进一步分析不同体重指数患者非整倍体的差异。

3.1 不同年龄段反复种植失败患者PGT-A助孕非整倍体的分析 由于导致不明原因性反复种植失败的机制复杂,PGT-A筛选整倍体胚胎移植以及提

高子宫内膜容受性均认为是其治疗的主要措施,但如何针对予以行之有效的措施尚有争议,尤其近期对PGT-A的临床意义提出了新的质疑以及其指征也面临修改和更新^[21-24]。遭遇不明原因性反复种植失败的患者选择行PGT-A助孕的利弊如何?国外研究发现<35岁、35~37岁、38~39岁和40岁以上囊胚非整倍体的概率分别为40.3%、50.8%、56%和78.3%^[2, 25]。国内一项针对不同年龄组女性胚胎的非整倍性情况分析发现>35岁的高龄女性胚胎染色体异常率高于低龄女性^[26],本研究与上述研究一致,我们针对反复种植失败PGT-A助孕患者研究发现<35岁和35~39岁组的囊胚形成率相似,但是整倍体率差异具有明显统计学意义,分别为61.1%和47.0%。因此,遗传咨询时,针对性提供患者相应年龄段囊胚可能获得整倍体胚胎的概率,可给患者选择是否行胚胎植入前遗传学筛查提供帮助。

2.2 不同体重指数反复种植失败患者PGT-A助孕非整倍体的分析 国外研究结果提示超重或肥胖对生殖系统的不良影响可能与胚胎非整倍性无关^[12]。由于国外与国内人种的不同,同时肥胖以及超重的诊断标准和发生概率也有差异,因此我们也针对体重指数与非整倍体的关系进行研究。但由于地理位置关系,本中心就诊的中国南方地区不孕的

肥胖妇女比较少,尤其是因反复种植失败行 PGT-A 的不孕妇女,因此本研究重点探讨体重过低、体重正常和超重的反复种植失败患者 PGT-A 助孕周期非整倍体的差异。本研究中无论是否以年龄分层分析得出的结果均与国外研究一致,认为不同 BMI 组患者的非整倍体率相似。研究证实卵裂期胚胎的整倍体率是 33.3%,明显低于囊胚的整倍体率 60.3%^[27],我们研究发现 35~39 岁年龄段的体重正常患者囊胚形成率明显高于体重过低和超重患者,分析认为囊胚培养过程中一些发育潜能差的胚胎(包括一些非整倍体胚胎)被淘汰^[28],与 Goldman 等^[12]研究结果一致认为超重或肥胖对体外受精-胚胎移植助孕结果的负面影响可能是与胚胎非整倍体以外的因素有关。因此我们研究认为虽然体重指数异常可能不影响非整倍体的发生,但是 35~39 岁的反复种植失败患者行 PGT-A 助孕前控制体重指数至正常范围可能会通过提高囊胚形成率增加整倍体胚胎个数。

胚胎非整倍体的发生与众多因素相关,例如产妇年龄,精子质量和卵母细胞的体外操作等^[24],另外本研究为回顾性队列分析且样本量有限等因素可能会对非整倍体的统计分析产生偏倚,因此尚需要设计良好的前瞻性随机临床试验进行证实。

综上所述,当反复种植失败患者年龄增加至 35~39 岁时整倍体率明显降低以及体重指数的异常可能影响囊胚形成率。超重以及体重过低可能不影响反复种植失败患者的非整倍体率。

参 考 文 献

- [1] HASSOLD T, HALL H, HUNT P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going[J]. *Hum Mol Genet*, 2007,16(2): R203-R208.
- [2] FRANASIAK JM, FORMAN EJ, HONG KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15, 169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening [J]. *FertilSteril*, 2014,101(3): 656-663.
- [3] JUNGHEIM E S, SCHOELLER EL, MARQUARD KL, et al. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring [J]. *Endocrinology*, 2010,151(8): 4039-4046.
- [4] LUZZO KM, WANG Q, PURCELL SH, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects[J]. *PLoS One*, 2012,7(11): e49217.
- [5] BELLVER J. Obesity and poor reproductive outcome: female and male body weight matter[J]. *Fertil Steril*, 2013,99(6): 1558-1559.
- [6] MAHESHWARI A, STOFBERG L, BHATTACHARYA S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2007,13(5): 433-444.
- [7] TRIUNFO S, LANZONE A. Impact of overweight and obesity on obstetric outcomes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(4): 323-329.
- [8] LUKE B, BROWN MB, STERN JE, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates[J]. *Hum Reprod*, 2011,26(1): 245-252.
- [9] BOOTS C, STEPHENSON MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review[J]. *Semin Reprod Med*, 2011,29(6): 507-513.
- [10] JUNGHEIM ES, SCHON SB, SCHULTE MB, et al. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2013,28(10): 2720-2727.
- [11] LUKE B, BROWN MB, MISSMER SA, et al. The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study[J]. *Fertil Steril*, 2011,96(4): 820-825.
- [12] GOLDMAN KN, HODES-WERTZ B, MCCULLOH DH, et al. Association of body mass index with embryonic aneuploidy[J]. *Fertil Steril*, 2015,103(3): 744-748.
- [13] 李红, 祝塔珠. 肥胖症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020,19(2): 95-101.
- [14] 卢建, 梁杰, 袁腾龙, 等. 拷贝数变异测序在染色体易位夫妇植入前遗传学诊断中的临床应用[J]. *中华产科急救电子杂志*, 2019,8(3): 174-178.
- [15] SMAIL HO. The epigenetics of diabetes, obesity, overweight and cardiovascular disease [J]. *AIMS Genet*, 2019,6(3): 36-45.
- [16] JARDIM P. Overweight, the cardiovascular risk of the century[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019,113(2): 185-187.
- [17] SARAIS V, PAGLIARDINI L, REBONATO G, et al. A comprehensive analysis of body mass index effect on in vitro fertilization outcomes[J]. *Nutrients*, 2016,8(3): 109.
- [18] DEPALO R, GARRUTI G, TOTARO I, et al. Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011,27

- (11): 880-884.
- [19] METWALLY M, CUTTING R, TIPTON A, et al. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients[J]. *Reprod Biomed Online*, 2007,15(5): 532-538.
- [20] HASSOLD T, HUNT P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009,21(6): 703-708.
- [21] 《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.
- [22] JUNEAU C, FRANASIAK J, TREFF N. Challenges facing contemporary preimplantation genetic screening [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016,28(3): 151-157.
- [23] ORVIETO R, SHIMON C, RIENSTEIN S, et al. Do human embryos have the ability of self-correction? [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020,18(1): 98.
- [24] NIU X, LONG J, GONG F, et al. Does ICSI for in vitro fertilization cause more aneuploid embryos? [J]. *Mol Cytogenet*, 2020,13: 27.
- [25] GUNNALA V, O'NEILL C, ZANINOVIC N, et al. A rationale for biopsying embryos reaching the morula stage on Day 6 in women undergoing preimplantation genetic testing for aneuploidy[J]. *Hum Reprod*, 2018,33(5): 935-941.
- [26] 马会平, 周晓航, 梁悦, 等. 不同年龄组女性胚胎的非整倍性分析[J]. *中国医科大学学报*, 2018,47(12): 1098-1101.
- [27] MAJUMDAR G, MAJUMDAR A, VERMA I C, et al. Relationship between morphology, euploidy and implantation potential of cleavage and blastocyst stage embryos[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2017,10(1): 49-57.
- [28] VEGA M, BREBOROWICZ A, SAUERBRUN M, et al. Day 3 biopsy and blastulation rates[J]. *J Reprod Med*, 2016, 61(7-8): 336-340.

(收稿日期:2021-01-12)

编辑:宋文颖

(上接第28页)

- [5] VAN BUGGENHOUT G, MAAS NM, FRYNS JP, VERMEESCH JR. A dysmorphic boy with 4qter deletion and 4q32.3-34.3 duplication: clinical, cytogenetic, and molecular findings[J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 131(2):186-189.
- [6] BELLUCCO FT, FOCK RA, DE OLIVEIRA-JÚNIOR HR, et al. Complex small supernumerary marker chromosome leading to partial 4q/21q duplications: clinical implication and review of the literature[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2018, 156(4):173-178.
- [7] CERRUTI MAINARDI P. Cri du Chat syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1:33.
- [8] RODRÍGUEZ-CABALLERO A, TORRES-LAGARES D, RODRÍGUEZ-PÉREZ A, et al. Cri du chat syndrome: a critical review[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2010, 15(3):e473-478.
- [9] ECKBURG A, DEIN J, BEREI J, et al. Oligonucleotides and microRNAs Targeting Telomerase Subunits in Cancer Therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9):2337.
- [10] CAO Y, BRYAN TM, REDDEL RR. Increased copy number of the TERT and TERC telomerase subunit genes in cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(6):1092-1099.
- [11] HODGES E, XUAN Z, BALIJA V, et al. Genome-wide in situ exon capture for selective resequencing[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(12):1522-1527.
- [12] KAUR P, GAIKWAD K. From Genomes to GENE-omes: exome sequencing concept and applications in crop improvement[J]. *Front Plant Sci*, 2017, 8:2164.
- [13] MASSON J, DEMILY C, CHATRON N, et al. Molecular investigation, using chromosomal microarray and whole exome sequencing, of six patients affected by Williams Beuren syndrome and Autism Spectrum Disorder [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):121.

(收稿日期:2020-12-10)

编辑:宋文颖