

[出生缺陷预防]

染色体微阵列分析与染色体核型分析在胚胎停育 染色体异常中的诊断价值比较及一致性分析

于 洋,孟 蕾,杨继英,庞世峰,华天书,吴红丽

(秦皇岛市妇幼保健院遗传优生实验室,河北 秦皇岛 066000)

[摘要]目的 探究染色体微阵列分析技术(CMA)与染色体核型分析在胚胎停育染色体异常中的诊断价值并进行一致性分析。**方法** 选择2021年1月至2024年1月秦皇岛市妇幼保健院确诊的324例胚胎停止发育并接受清宫术处理的孕妇为研究对象。比较染色体核型分析和CMA检测结果,并使用Kappa一致性检验分析一致性水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估核型分析和CMA对胚胎停育染色体异常的诊断效能。多因素Logistic回归模型探讨影响绒毛染色体异常的危险因素。**结果** CMA检测出更多的缺失、重复和嵌合重复的染色体结构异常,检测成功率更高,差异具有统计学意义(χ^2 值介于6.500~40.069之间, $P<0.05$);染色体核型分析和CMA检测结果的一致性为0.79;核型分析的ROC曲线下面积(AUC)为0.948(0.835~0.977),CMA的AUC为0.952(0.851~0.985);CMA检测出11例临床意义明确的致病性染色体结构异常;单因素分析结果表明年龄较大、无生育活产史、采用辅助生殖受孕,其染色体异常率均较高,差异有统计学意义(χ^2 值介于4.377~20.786之间, $P<0.05$);多因素Logistic回归结果显示高龄、辅助生殖受孕为影响绒毛染色体异常的危险因素(OR 值介于3.241~5.419之间, $P<0.05$)。**结论** 染色体核型分析和染色体微阵列分析技术的检测结果具有较高一致性,且两种检测方法在胚胎停育染色体异常的诊断中均表现出良好的诊断效能。高龄及辅助生殖受孕为影响绒毛染色体异常的危险因素。

[关键词] 染色体微阵列分析;染色体核型分析;胚胎停育;染色体异常;诊断价值

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.12.008

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)12-0052-08

Comparison and consistency analysis of the diagnostic value of chromosomal microarray analysis and chromosome karyotype analysis in chromosomal abnormalities of embryo arrest

YU Yang, MENG Lei, YANG Jiying, PANG Shifeng, HUA Tianshu, WU Hongli

(Genetic Eugenics Laboratory, Maternity and Child care center of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

[Abstract] Objective To explore the diagnostic value of chromosomal microarray analysis (CMA) and chromosome karyotype analysis in chromosomal abnormalities of embryo arrest and conduct consistency analysis. **Methods** A total of 324 pregnant women diagnosed with embryo arrest and treated with evacuation of uterus at the Maternity and Child care center of Qinhuangdao from January 2021 to January 2024 were selected as the research subjects. The results of chromosome karyotype analysis and CMA detection were compared, and the consistency level was analyzed using the Kappa consistency test. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of chromosome karyotype analysis and CMA in chromosomal abnormalities of embryo arrest. Multivariate logistic regression model was used to explore the risk factors affecting chromosomal abnormalities in villi. **Results** CMA detected a higher number of chromosomal structural abnormalities, including deletions, duplications, and mosaic duplications, with a significantly higher detection success rate (χ^2 ranged from 6.500 to 40.069, $P<0.05$). The consistency of chromosome karyotype analysis and CMA test results was 0.79. The area under the ROC curve (AUC) for chromosome karyotype analysis was 0.948 (0.835-0.977), while the AUC for CMA was 0.952 (0.851-0.985). CMA detected 11 cases of clinically significant pathogenic chromosomal structural abnormalities. The results of univariate analysis showed that the rate of chromosomal abnormalities was higher in older age, no history of live birth, and assisted reproductive conception, and the difference was statistically significant (χ^2 ranged from 4.377 to 20.786, $P<0.05$). The results of multiple logistic regression showed that advanced age and assisted reproductive conception were risk factors for chromosomal abnormalities in villi.

[收稿日期]2024-09-13

[基金项目]秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202301A254)

[作者简介]于 洋(1987—),女,主治医师,主要从事遗传咨询研究。

[通讯作者]吴红丽,主任技师。

(OR ranged from 3.241 to 5.419, $P < 0.05$). **Conclusion** The detection results of chromosome karyotype analysis and chromosomal microarray analysis technology have high consistency, and both detection methods have shown good diagnostic efficacy in the diagnosis of chromosomal abnormalities of embryonic arrest. Advanced age and assisted reproductive technology are risk factors affecting chromosomal abnormalities in villi.

[Key words] chromosomal microarray analysis; chromosome karyotype analysis; embryonic arrest; chromosome abnormality; diagnostic value

胚胎停育是指胚胎或胎儿在缺乏外部干预的自然状态下停止发育并滞留于子宫腔内的现象,为孕期常见并发症,发病率约为 10%~18%,且近年来该病的发病率呈现出逐渐增高的趋势^[1]。在临床对于胚胎停育的诊断中,常依赖于超声检查(如观察不到胎芽/胎心搏动、妊娠囊形态模糊)及临床表现(患者自述停经后阴道出血、早孕相关体征减退或消失等)进行综合评估。诱发胚胎停育的因素众多,包括遗传、感染、内分泌、免疫、解剖结构、血栓形成倾向等,其中遗传因素尤其是染色体异常是引起孕早期胚胎停育的重要原因^[2-3]。传统染色体核型分析技术为临床检测染色体异常的重要手段,然而,在检测小于 5Mb 的染色体微结构变异时,其应用具有一定的局限性^[4]。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)为分子遗传学检测技术,能够全面快速识别染色体数目变异及非平衡结构异常^[5]。2013 年美国妇产科医师协会(american college of obstetricians and gynecologists, ACOG)与母胎医学会(society of maternal-fetal medicine, SMFM)推荐 CMA 为胚胎/胎儿遗传检测首选方法,加拿大医学遗传学会(canadian college of medical geneticists, CCMG)亦建议 CMA 为遗传筛查与诊断一线技术,用于诊断流产、死胎及新生儿死亡^[6]。本研究旨在探究 CMA 与染色体核型分析在胚胎停育染色体异常中的诊断价值并分析两种检测方法的一致性,以期为辅助生殖技术优化等遗传咨询项目提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月在秦皇岛市妇幼保健院确诊为胚胎停育,并行清宫术的孕妇 324 例为研究对象,行绒毛组织染色体 G 显带染色体核型分析和 CMA。

纳入标准:①经阴道超声提示胚胎停育的自然

流产或人工流产孕妇;②妊娠周期 >6 周,而子宫内未见妊娠囊;③妊娠囊直径 ≥ 4 cm,而内部未形成胎芽结构;④在妊娠囊内已观察到胎芽的存在,却未能探测到胎心搏动;⑤病例资料完整且可追踪,参与者均在充分知情的基础上自愿加入,并已签署知情同意文件。本研究已通过秦皇岛市妇幼保健院伦理委员会审批,伦理批号:QHDFY-202303A30。

排除标准:①胚胎停育案例因解剖结构异常及明确遗传因素所致,如内分泌系统失衡、血栓前状态、基础性疾病、感染因素及自身免疫反应异常等;②合并其他严重内外科疾病,或生殖系统病原体感染等;③多胎妊娠、异位妊娠或宫内外复合妊娠;④孕期接触有害物质;⑤研究者认为不宜入选本次研究的其他情况。

1.2 研究方法

1.2.1 绒毛细胞培养及核型分析

选取约 20 mg 绒毛组织样本,剪碎呈糊状后,融入 1mL 酶解溶液中,并于 37℃ 水浴环境中孵育 15min。随后,离心处理 10min,去除上清液,加入 4mL 培养基并充分混匀后,接种至 25cm²的培养皿中。在 37℃、含 5% CO₂ 的恒温培养箱中培育 9~10d,直至显微镜观察下形成至少 10 个细胞克隆时,加入秋水仙素使细胞分裂停滞,进行 G 显带分析。每个样本至少计数 20 个分裂相,并详细分析其中 5 个核型,若遇嵌合体情况,则增加至 100 个分裂相。最终,依据国际人类细胞遗传学命名系统(ISCN 2020 版)对 G 显带染色体核型分析结果进行标准化描述。

1.2.2 CMA 分析

使用 DNA 提取试剂盒(德国 OIAGEN 公司)提取绒毛组织中的基因组 DNA。采用 CytoScan 750K 芯片(Afymetrix 基因芯片分析系统,美国 Aymetix 公司)进行 CMA 检测。检出的拷贝数变异(copy number variation, CNV)根据美国医学遗传学与基

基因组学会(american college of medical genetics and genomics, ACMG)和临床基因组资源机构(clinical genome resource, ClinGen)联合发布的共识建议^[7],以及内部数据库和相关公共数据库(Clin-Gen 数据库、DGV 数据库、DECIPHER 数据库、ISCA 数据库和 OMIM 数据库)对结果进行解读。基于上述测序结果,将患者分为两组:染色体核型正常组 152 例(46.91%)及染色体异常组 172 例(53.09%)。

1.3 观察指标

收集所有患者的临床数据,包括年龄、孕次、活产史、生化妊娠史、流产次数,以及本次妊娠的具体受孕方式等信息。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 22.0 对数据进行统计分析。分类数据通过例数(n)和百分比(%)进行描述,组间差异分析则运用 χ^2 检验方法。连续型数据则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表达,而两组间的比较则选择 t 检验进行统计分析。核型分析和 CMA 检测结果用交叉表表示,使用 Kappa 一致性检验分析一致性水平。采用受试者工作者特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估核型分析和 CMA 对胚胎停育染色体异常的诊断效能。多因素 Logistic 回归

模型探讨影响绒毛染色体异常的独立危险因素。 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 胚胎停育绒毛组织染色体的染色体核型分析和 CMA 检测结果比较

两种检测技术比较,CMA 检测出更多的缺失、重复和嵌合重复的染色体结构异常,检测成功率更高,差异具有统计学意义(χ^2 值介于 6.500~40.069 之间, $P<0.05$),见表 1。

2.2 染色体核型分析和 CMA 检测染色体异常的一致性分析

核型分析的染色体异常检出率为 38.18%(105/275),CMA 的染色体异常检出率为 48.36%(133/275),染色体核型分析和 CMA 检测结果的一致性为 0.79,见表 2。

2.3 染色体核型分析和 CMA 诊断胚胎停育染色体异常的效能分析

以测序结果为金标准评估染色体核型分析和 CMA 对胚胎停育染色体异常的诊断效能,结果显示,核型分析的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.948(0.835~0.977),CMA 的 AUC 为 0.952(0.851~0.985),核型分析和 CMA 对胚胎停育染色体异常的诊断效能良好,见表 3 和图 1。

表 1 胚胎停育绒毛组织染色体的染色体核型分析和 CMA 检测结果比较[n(%)]

Table 1 Comparison of chromosome karyotype analysis and CMA detection results of embryonic arrest villus tissue chromosome [n(%)]

项目	核型分析(n=324)	CMA(n=324)	χ^2	P
结果阴性	170(52.47)	148(45.68)	2.989	0.084
结果阳性	105(32.41)	163(50.31)	21.405	<0.001
常染色体三体	67(20.68)	75(23.15)	0.577	0.447
性染色体数目异常	15(4.63)	17(5.25)	0.131	0.717
嵌合体	17(5.25)	19(5.86)	0.118	0.732
染色体结构异常	6(1.85)	52(16.05)	40.069	<0.001
缺失	2(0.62)	20(6.17)	15.245	<0.001
重复	1(0.31)	14(4.32)	11.534	0.001
重复缺失	1(0.31)	5(1.54)	2.692	0.101
嵌合缺失	1(0.31)	4(1.23)	1.814	0.178
嵌合重复	1(0.31)	9(2.78)	6.500	0.011
检测失败	49(15.12)	13(4.01)	23.115	<0.001

表 2 染色体核型分析和 CMA 检测染色体异常的一致性分析

Table 2 Consistency analysis of chromosome karyotype analysis and CMA detection of chromosome abnormalities

项目	CMA		合计	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确性	Kappa
	异常	正常							
核型分析				0.79	1.00	1.00	0.84	0.90	0.79
异常	105	0	105						
正常	28	142	170						
合计	133	142	275						

表 3 染色体核型分析和 CMA 诊断胚胎停育染色体异常的效能分析

Table 3 Efficacy analysis of chromosome karyotype analysis and CMA in the diagnosis of chromosomal abnormalities in embryo arrest

变量	AUC	灵敏度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值	阴性预测值
核型分析	0.948(0.835~0.977)	0.74	0.89	6.73	0.29	0.87	0.77
CMA	0.952(0.851~0.985)	0.81	0.82	4.50	0.23	0.82	0.81

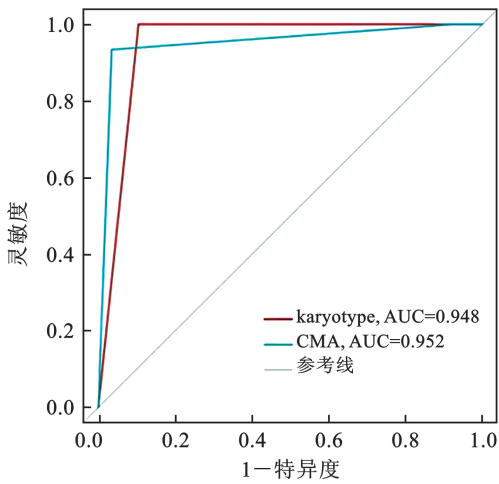


图 1 染色体核型分析和 CMA 诊断胚胎停育染色体异常的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of chromosome karyotype analysis and CMA in the diagnosis of chromosomal abnormalities in embryo arrest

2.4 胚胎停育绒毛组织中致病性染色体结构变异及临床表型分析

CMA 检测结果显示,52 例发生染色体结构异常,其中 11 例为临床意义明确的致病性染色体结构变异,另 41 例为临床意义未明和良性染色体结构变异。11 个具有明确临床意义的致病性染色体结构变异案例中,我们发现了与特定遗传综合征直接相关的变异模式。具体而言,有 4 个变异区域分别对应并关联于 Velocardiofacial、DiGeorge 综合征、Barakat 综合征、Wolf-Hirschhorn 综合征及 Charge

综合征,这些综合征均具有独特的临床表型。此外,另有 4 个变异片段所影响的区域,在临床观测中展现出与生长发育迟缓及智力发育异常的高度相关性,这些变异可能对患者的神经系统及体格发展产生明显影响。值得注意的是,还有 1 例变异片段特别提示了 17q12 区域的重复综合征可能性,1 例变异片段涉及区域表现为胎儿唇腭裂,1 例变异片段提示涉及胎儿心脏发育异常,见表 4。

2.5 绒毛染色体异常相关因素的单因素分析

根据流产绒毛组织测序结果分为正常组和异常组,对早期胚胎停育患者的多项临床特征进行了细致的分层处理,包括年龄、孕次、生育历史(区分活产与否)、生化妊娠经历、流产次数及受孕方式(自然受孕与辅助生殖技术)。单因素分析结果表明年龄较大、无生育活产史、采用辅助生殖受孕,其染色体异常率均较高,差异有统计学意义(χ^2 值介于 4.377~20.786 之间, $P<0.05$);其余指标差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

2.6 多因素 Logistic 回归分析绒毛组织染色体异常危险因素

以绒毛组织染色体分析结果为因变量(赋值正常=0,异常=1),筛选出在单因素分析中有统计学差异的指标纳入多因素 Logistic 回归模型中,结果显示高龄、辅助生殖受孕为影响绒毛染色体异常的独立危险因素(OR 值介于 3.241~5.419 之间, $P<0.05$),见表 6。

表 4 胚胎停育绒毛组织中致病性染色体结构变异及临床表型分析

Table 4 Analysis of pathogenic chromosomal structural variations and clinical phenotypes in villus tissues of embryonic arrest

染色体	变异区带	变异类型(Mb)	临床表型
2	p25.3p24.3	Del 2.4	Charge 综合征
4	q32.3-q35.2	Del 23.24	生长发育迟缓,特殊面容,智力障碍
4	p16.3;p16.3-p15.31	Del 2.66;Del 16.94	Wolf-Hirschhorn 综合征
10	p14	Del 2.04	Barakat 综合征
16	p13.11	Del1.6	胎儿唇腭裂
17	q12	Dup 1.40	17q12 重复综合征(存在外显不全)
18	q11.2-q23	Del 34.96	智力障碍,身材矮小,肌张力减退,小头畸形
18	p11.32-p11.31;p11.23-p11.21	Del 4.34;Del 5.12	发育迟缓,精神发育迟滞,特殊面容,性腺发育不全
22	q11.21	Del 2.52	Velocardiofacial 及 DiGeorge 综合征
22	q11.1-q13.33	Dup 32.28	异常覆盖 22 号染色体 99% 的区域,表现为 22-三体
X	p22.31	Dup 1.6	胎儿心脏发育异常

表 5 绒毛染色体异常相关因素的单因素分析[n(%)]

Table 5 Univariate analysis of factors related to chromosomal abnormalities in villi [n(%)]

项目	异常组(n=172)	正常组(n=152)	染色体异常率(%)	χ^2	P
年龄(岁)				20.786	<0.001
<30	37(21.51)	56(36.84)	39.78		
30~34	58(33.72)	62(40.79)	48.33		
35~39	55(31.98)	28(18.42)	66.26		
≥40	22(12.79)	6(3.95)	78.57		
孕次(次)				3.450	0.178
1	58(33.72)	65(42.76)	47.15		
2	55(31.98)	47(30.92)	53.92		
≥3	59(34.30)	40(26.32)	59.60		
活产史				4.377	0.036
有	83(48.26)	91(59.87)	47.70		
无	89(51.74)	61(40.13)	59.33		
生化妊娠史				1.717	0.190
有	17(9.88)	9(5.92)	65.38		
无	155(90.12)	143(94.08)	52.01		
流产次数(次)				0.822	0.663
1	81(47.09)	79(51.97)	50.63		
2	57(33.14)	47(30.92)	54.81		
≥3	34(19.77)	26(17.11)	56.67		
辅助生殖受孕				4.897	0.027
是	97(56.40)	67(44.08)	59.15		
否	75(43.60)	85(55.92)	46.88		

注:同等条件下的染色体异常率=异常组例数/(异常组例数+正常组例数)×100%。

表 6 多因素 Logistic 回归分析绒毛组织染色体异常危险因素

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for chromosomal abnormalities in chorionic villi tissue

变量	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄(岁)						
<30				1		
30~34	1.192	0.286	17.383	3.295	0.364~5.431	0.157
35~39	1.182	0.321	13.559	3.261	1.072~5.759	0.011
≥40	1.690	0.301	31.524	5.419	5.175~6.216	0.008
活产史						
无				1		
有	0.399	0.716	0.311	1.490	0.273~2.432	0.421
辅助生殖受孕						
否				1		
是	1.176	0.271	18.831	3.241	1.025~5.741	0.009

3 讨论

3.1 胚胎停育与染色体异常的相关性

绒毛染色体异常是胚胎停育、自然流产的主要因素,其中染色体数目异常以单倍体、三倍体及多倍体多见;染色体结构异常,以不平衡易位多见^[8]。绒毛组织由滋养层细胞分化而来,与胎儿细胞具有高度同源性,因此可以直观、精准反映胎儿生理状态及发育进程^[9]。本研究共纳入 324 例孕妇,经检查,其中 172 例存在染色体异常,检出率为 53.09%,与既往报道结果相符^[10]。此发现进一步印证了遗传因素在胚胎停育病因学中的重要地位,提示约半数至六成的胚胎停育案例与染色体异常有关。本研究旨在探究 CMA 与染色体核型分析在胚胎停育染色体异常中的诊断价值并分析两种检测方法的一致性,以为患者提供更加精准、有效的生育咨询与指导策略,促进优生优育目标的实现。

3.2 高龄是绒毛组织染色体异常的危险因素

本研究结果显示,高龄为影响绒毛染色体异常的独立危险因素。分析原因为,与适龄女性相比,高龄女性卵巢储备功能减退现象更为突出,具体表现为卵母细胞内线粒体数量减少及功能异常^[11]。高龄女性的卵母细胞在减数分裂 I 期同源染色体分离阶段,以及减数分裂 II 期姐妹染色单体分离阶段,其

纺锤体组装检验点(spindle assembly checkpoint, SAC)相关蛋白表达水平均明显降低,SAC 对染色体分离过程的调控能力下降,进而干扰卵母细胞减数分裂的正常有序进行,最终导致胚胎染色体数目出现异常^[12]。多项研究结果指出^[13-15],高龄是染色体异常的独立危险因素,与本研究结果一致。

3.3 辅助生殖受孕是绒毛组织染色体异常的危险因素

尽管辅助生殖技术使妊娠成功率获得明显提升,但在细胞采集、体外孵育、激素调控及胚胎发育等操作环节中胚胎发生染色体变异的风险也在不断提高^[16-17]。具体而言,卵母细胞在体外培养过程中易发生氧化应激损伤;过量使用促性腺激素释放激素激动剂可能干扰细胞正常代谢;而卵泡浆内精子注射操作则可能对细胞骨架或纺锤体结构造成机械性破坏。这些因素均可诱发染色体分离异常,进而增加胚胎染色体异常的发生风险^[18]。既往研究结果也指出^[19],辅助生育技术是胚胎染色体异常的独立危险因素,与本研究结果相符。

3.4 染色体核型分析和 CMA 对染色体异常的诊断价值及一致性

本研究结果指出,两种检测技术比较,CMA 检测出更多的缺失、重复和嵌合重复的染色体结构异常,检测成功率更高。染色体核型分析为孕妇产前

诊断的“金标准”,不仅能够识别染色体数目异常,还可检测染色体易位、缺失等结构性变异^[20-21]。然而其局限性亦不容忽视:待检样本需经体外细胞培养,操作流程涉及环节较多,对实验人员技术要求较高,部分患者会出现检测失败的情况。此外,有研究指出,该技术无法有效检测 5Mb 以下的染色体微缺失/微重复等亚显微结构变异^[22-23]。新一代分子遗传学检测技术 CMA 通过全基因组杂交原理,突破了传统细胞遗传学技术的局限,实现了对染色体异常的精准筛查^[24-26]。其优势体现在以下 3 个方面:①无需细胞培养环节,直接以基因组 DNA 为检测对象;②检测范围覆盖全基因组,可识别染色体数目异常、非平衡性结构异常、嵌合体 and 单亲二倍体等染色体异常类型;③分辨率高,可识别微小片段的不平衡重排。然而,该技术仍存在局限性:对于平衡性结构变异(如相互易位、臂间倒位等)的检测灵敏度较低。本研究结果显示,染色体核型分析和 CMA 检测结果的一致性为 0.794。ROC 曲线分析结果显示,核型分析和 CMA 对胚胎停育染色体异常的诊断效能良好。说明染色体核型分析和 CMA 均具有较高的临床价值,可用于胚胎停育染色体异常的临床诊断。

综上所述,染色体核型分析和 CMA 的检测结果显示具有较高一致性,且两种方检测方法在胚胎停育染色体异常的诊断中均表现出良好的诊断效能。在分析胚胎停育病因的研究过程中,对胚胎绒毛组织开展染色体分析具有重要的临床价值与科研意义。本研究仍存在局限性,本研究为单中心研究,纳入的样本量较少,可能会对研究结果的准确性及有效性造成一定影响。未来需扩大样本量,进行多中心研究,以对本研究的结论进行验证。

[参考文献]

- [1]李肖华,石子佳,王俊霞,等.胚胎停育患者绒毛组织染色体检测分析[J].山东医药,2023,63(36):1-4.
- [2]Wei Y, Wang J, Qu R, et al. Genetic mechanisms of fertilization failure and early embryonic arrest: a comprehensive review[J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(1): 48-80.
- [3]王威,王昕,管晓娇,等.孕早期胚胎停育的绒毛染色体核型异常分析[J].中国医刊,2021,56(2):204-206.
- [4]Khazaei E, Emrany A, Tavassolipour M, et al. Automated analysis of karyotype images[J]. J Bioinform Comput Biol, 2022, 20(3): 2250011.
- [5]钟丽娟,陈艳,钟容,等.CNV-seq 结合染色体核型分析技术在产前诊断胎儿染色体异常中的价值观察[J].中国妇幼保健研究,2024,35(8):69-75.
- [6]孟雁欣,于渭,穆卫红,等.染色体核型联合染色体微阵列分析在胚胎停育诊断中的应用价值[J].解放军医学杂志,2023,48(3):304-310.
- [7]Riggs E R, Andersen E F, Cherry A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics (ACMG) and the clinical genome resource (ClinGen)[J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257.
- [8]Solovova O A, Chernykh V B. Genetics of oocyte maturation defects and early embryo development arrest[J]. Genes (Basel), 2022, 13(11): 1920.
- [9]Hsia L H, Lee T H, Lin Y H, et al. Dual trigger improves the pregnancy rate in fresh in vitro fertilization (IVF) cycles compared with the human chorionic gonadotropin (hCG) trigger: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. J Assist Reprod Genet, 2023, 40(9): 2063-2077.
- [10]侯东霞,侯丽青,乌云塔娜,等.基于微阵列技术分析胚胎停育绒毛组织中的染色体异常[J].实用医学杂志,2020,36(19):2655-2660.
- [11]Reiter R J, Sharma R, Romero A, et al. Aging-related ovarian failure and infertility: melatonin to the rescue [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3): 695.
- [12]Baran V, Mayer A. Checkpoint kinase 1 is a key signal transducer of DNA damage in the early mammalian cleavage embryo[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6778.
- [13]Secomandi L, Borghesan M, Velarde M, et al. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions[J]. Hum Reprod Update, 2022, 28(2): 172-189.
- [14]Vitagliano A, Paffoni A, Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer? a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2023, 120(2): 251-265.
- [15]Samura O, Nakaoka Y, Miharuru N. Sperm and oocyte chromosomal abnormalities[J]. Biomolecules, 2023, 13

- (6);1010.
- [16] Sahin G N, Yildirim R M, Seli E. Embryonic arrest: causes and implications [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2023, 35(3):184-192.
- [17] Musson R, Gaşior Ł, Bisogno S, et al. DNA damage in preimplantation embryos and gametes: specification, clinical relevance and repair strategies [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(3):376-399.
- [18] Mazzilli R, Rucci C, Vaiarelli A, et al. Male factor infertility and assisted reproductive technologies: indications, minimum access criteria and outcomes [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(6):1079-1085.
- [19] Kagan K O, Sonek J, Kozłowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(4):825-835.
- [20] Luo H, Wang Q, Fu D, et al. Additional diagnostic value of cnv-seq over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(7):1641-1650.
- [21] Qian G, Cai L, Yao H, et al. Chromosome microarray analysis combined with karyotype analysis is a powerful tool for the detection in pregnant women with high-risk indicators [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1):784.
- [22] 令狐克燕, 卓召振, 匡颖, 等. 染色体微阵列分析技术在自然流产病因学分析中的应用研究 [J]. *贵州医药*, 2023, 47(12):1854-1855, 1858.
- [23] Hsiao C H, Chen J S, Shiao Y M, et al. Prenatal diagnosis using chromosomal microarray analysis in high-risk pregnancies [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13):3624.
- [24] Innoceta A M, Olivucci G, Parmeggiani G, et al. Chromosomal microarray analysis identifies a novel sall1 deletion, supporting the association of haploinsufficiency with a mild phenotype of townes-brocks syndrome [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(2):258.
- [25] Pauta M, Martinez-Portilla R J, Meler E, et al. Diagnostic yield of exome sequencing in isolated fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis [J]. *Prenat Diagn*, 2023, 43(5):596-604.
- [26] Kang H, Wang L, Li X, et al. Application of chromosome microarray analysis and karyotyping in diagnostic assessment of abnormal down syndrome screening results [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):813.
- [专业责任编辑: 童国庆]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 梁金露]