

· 论著 · 腹部 ·

自然流产组织遗传学因素的多中心研究*

肖泽兵¹ 娄季武² 吴松³ 张宁¹ 孙秀丽¹ 韦德华^{1,*} 刘彦慧^{4,*}

1.濮阳市妇幼保健院妇产科(河南 濮阳 457000)

2.东莞市妇幼保健院产前诊断中心(广东 东莞 523003)

3.北京贝瑞和康生物技术有限公司(北京 102200)

4.深圳大学第三附属医院生殖医学科(广东 深圳 518060)

【摘要】目的研究自然流产(SA)的遗传学特点,挖掘SA相关的信号通路和基因。**方法**回顾性分析来自中国三个中心的485例自然流产组织样本的CMA或CNV-seq检测结果。采用卡方检验分析SA的染色体异常发生率与母亲年龄、流产孕周、流产次数之间的相关性。采用基因本体数据库(GO)和京都基因和基因组数据库(KEGG)对拷贝数缺失/重复区域的剂量敏感基因进行富集分析,分析其生物学功能和通路。**结果**在485例自然流产组织中,染色体异常率为55.26%(268/485),其中常染色体三体148例(30.52%),X染色体单体36例(7.42%),复合三体8例(1.65%),三倍体35例(7.22%),嵌合体12例(2.47%),拷贝数缺失/重复27例(5.57%),染色体数目异常合并拷贝数缺失/重复2例(0.41%)。非整倍体的发生率与母亲年龄、流产孕周之间具有相关性。富集分析发现SA的剂量敏感基因富集在序列特异性DNA结合(GO:0043565)、染色质结合(GO:0003682)、RNA链退火活性(GO:0033592)、相同蛋白质结合(GO:0042802)和co-SMAD结合(GO:0070410)等通路上。**结论**自然流产胚胎的染色体异常发生率与母亲的年龄和流产孕周相关。DNA复制及转录、蛋白结合等信号通路与自然流产相关。

【关键词】自然流产; 染色体异常; 拷贝数缺失/重复

【中图分类号】R714.21

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关项目(LHGJ20210939); 东莞市出生缺陷防控项目(2022年)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.9.029

Multicenter Study on Genetic Factors of Patients with Spontaneous Abortion*

XIAO Ze-bing¹, LOU Ji-wu², WU Song³, ZHANG Ning¹, SUN Xiu-li¹, WEI De-hua^{1,*}, LIU Yan-hui^{4,*}.

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Puyang Maternal and Child Care Hospital, Puyang 457000, Henan Province, China

2. Prenatal Diagnosis Center, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital, Dongguan 523003, Guangdong Province, China

3. Berry Genomics Co., Ltd., Beijing 102200, China

4. Department of Reproductive Medicine, The Third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the genetic characteristics of spontaneous abortion (SA) and explore the signaling pathways and genes associated with SA. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the chromosomal microarray analysis or copy number variation sequencing results of 485 spontaneous abortion tissue samples obtained from three centers. The chi-square test was used to analyze the correlation between the incidence of chromosomal abnormalities in SA and maternal age, gestational age, and number of SA. Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes were utilized for enrichment analysis of dosage-sensitive genes within copy number variations, aiming to explore the biological functions and pathways associated with SA. **Results** Among the 485 SA cases, the chromosomal abnormality rate was 55.26% (268/485). Chromosomal abnormality included autosomal trisomy (30.52%, 148), Monosomy X (7.42%, 36), trisomy of multiple chromosomes (1.65%, 8), triploidy (7.22%, 35), mosaicism (2.47%, 12), copy number deletions/duplications (5.57%, 27), and trisomy combined with copy number deletions/duplications (0.41%, 2 cases). The incidence of chromosomal abnormality was found to be associated with maternal age and gestational age. Enrichment analysis revealed that SA dose-sensitive genes were overrepresented in sequence-specific DNA binding (GO:0043565), identical protein binding (GO:0003682), RNA strand annealing activity (GO:0033592), same protein binding(GO:0042802), and co-SMAD binding (GO:0070410). **Conclusion** The incidence of chromosomal abnormalities in SA embryos is linked to maternal age and gestational age of abortion. Signaling pathways such as DNA replication, transcription, and protein binding are associated with spontaneous abortion.

Keywords: Spontaneous Abortion; Chromosome Abnormality; Copy Number Deletions/Duplications

自然流产(spontaneous abortion, SA),也称为妊娠丢失(pregnancy loss, PL),是妇产科最常见的一种妊娠并发症。在育龄期女性中,SA的发生率约为10%。与同一配偶连续发生2次及以上妊娠28周之前的妊娠丢失称为复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)^[1]。RSA在育龄期女性中的发生率约为1%~5%^[2]。胚胎染色体异常、夫妻染色体异常和基因异常是目前已知的SA致病因素。其中,胚胎染色体异常的发生率可

达50%~60%^[3-4]。CMA和CNV-seq技术目前已经成为主流认可的SA检测方法,可以同时分析胚胎的染色体结构、数目异常和拷贝数变异。既往对SA病因的研究多集中在胚胎染色体层面,对拷贝数变异的研究相对有限。如何解释拷贝数变异与SA的相关性,拷贝数变异是否包含SA相关的致病基因,成为目前临床解读工作中的一个难点。而探究拷贝数变异导致SA的发生机制,对明确病因和再次妊娠的指导至关重要。

【第一作者】肖泽兵,男,副主任医师,主要研究方向:复发性流产的防治及病因。E-mail: xiaozebing@126.com

【通讯作者】韦德华,女,主任医师,主要研究方向:复发性流产的防治及病因。Email: 13938335366@163.com

本研究回顾性分析了来自中国三个中心的485例SA组织样本的CMA或CNV-seq检测结果，分析胚胎的染色体异常、拷贝数变异及其相关因素，并进一步探究拷贝数变异中可能与SA相关的基因及信号通路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性队列研究，研究对象为2021年1月至2022年12月在濮阳市妇幼保健院、东莞市妇幼保健院和深圳大学第三附属医院就诊的485例SA或RSA患者。纳入研究对象年龄19~40岁，自然流产孕周5~25周，流产次数1~5次。本研究经濮阳市妇幼保健院(伦理批号2024Lwp-002)、东莞市妇幼保健院(伦理批号2020第41号)和深圳大学第三附属医院(伦理批号2023-LHQRMYY-KYLL-053)的伦理委员会审核批准，所有患者均已签署书面知情同意书。

纳入标准：流产孕周≤28周；经超声检查确认的胚胎或者胎儿停止发育，自然流产或者终止妊娠手术可获得流产绒毛或胚胎、胎儿样本；自愿进行流产产物遗传学检测；根据《复发性流产诊治专家共识(2022)》，RSA纳入标准为与同一配偶连续发生2次及以上的自然流产。排除标准：孕早期有不良用药史和接触史的患者；因胎儿结构异常进行终止妊娠手术的患者；临床诊断为生殖道解剖结构异常、易栓症、内分泌异常等。

1.2 研究方法

1.2.1 流产组织样本的采集 早孕期自然流产：收集绒毛组织5~10mg，用无菌生理盐水漂洗干净，浸泡于装有无菌生理盐水的保存管中。中孕期流产或引产：取胎儿皮肤组织5mm×5mm，用无菌生理盐水漂洗干净，浸泡于装有无菌生理盐水的保存管中。所有样本于2~8°C冰箱保存，48小时内送检。

1.2.2 基因组DNA提取 采用QIAamp血液和组织试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)对流产组织样本进行基因组DNA提取，使用DN2000分光光度计和琼脂糖凝胶电泳方法对基因组DNA进行质控。

1.2.3 低深度全基因组测序(CNV-seq) 利用酶切法对基因组DNA进行片段化、末端修复和加接头序列处理，获得DNA文库后进行纯化和定量，采用Novoseq6000平台进行PE150双端测序。将测序下机的原始数据，用BWA软件^[5]与人类基因组参考序列(hg19)进行比对，GATK 4 Mark Duplicatesr工具(<https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360037052812-MarkDuplicates-Picard->)去除PCR扩增产生的冗余reads，CNVkit软件^[6]将基因组划分为区间bin，统计各bin上测序reads数量和覆盖度，以log2形式计算划分区间拷贝数比率值。正常样本数据做对照数据集，对待测样本数据进行偏差校正和归一化处理。参考美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)和临床基因组资源中心(ClinGen)联合发表的CNV评级指南^[7]，将CNVs按照“致病、可能致病、意义不明确、可能良性和良性”五类进行评级。

1.2.4 染色体微阵列分析(CMA) 取250ng基因组DNA，与接头序列连接，使用识别接头序列的单对引物进行PCR扩增。PCR扩增产物用琼脂糖凝胶电泳确定片段大小在150~2000

bp之间。将PCR产物混合并使用磁珠(Agencourt AMPure, Beckman Coulter, Beverly, MA, United States)进行纯化。将纯化后的PCR产物用DNase 1酶切后，采用琼脂糖凝胶电泳确认片段大小在25~125bp之间。随后将片段化的PCR产物与生物素标记的末端标记的杂交，并与芯片杂交，然后对芯片进行清洗、使用GeneChip™ 射流工作站450(Cat. No. 00-0079, Thermo Fisher Scientific)进行染色和上机扫描。使用健康对照样本作为基线参考强度，对数据进行归一化和拷贝数计算。隐马尔可夫模型(HMM)用于确定拷贝数的状态和断裂点。根据HMM，将对数比阈值设定为≥0.58和≤-1，并用于将改变的区域分类为拷贝数增加(重复)和拷贝数减少(缺失)。CNVs评级方法同上文CNV-seq方法。

1.2.5 富集分析 参考clingen数据库(<https://www.clinicalgenome.org/>)的基因剂量评估结果，选取“致病、可能致病”的拷贝数缺失/重复区域内的剂量敏感基因，并通过基因本体数据库(gene ontology, GO)和京都基因和基因组数据库(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)中定义的功能类别进行了富集分析，分析生物学功能和通路。矫正的P值<0.05时，富集具有显著性。

1.3 统计学方法 应用SPSS统计软件进行分析，计数资料以例数和百分率表示，组间比较用卡方检验，均为双侧检验，检验水准 $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 本队列共入组485例患者，其中194例SA(40%)，291例RSA(60%)。患者年龄平均31.4岁(19~40岁)，流产孕周平均8.8周(5~25周)。

2.2 流产组织CMA和CNV-seq检测结果 在485例自然流产样本中，共发现染色体异常268例(268/485, 55.26%)。X染色体单体36例(7.42%)，常染色体三体148例(30.52%)，复合三体8例(1.65%)，三倍体35例(7.22%)，嵌合体12例(2.47%)，拷贝数缺失/重复27例(5.57%)，染色体数目异常合并拷贝数缺失/重复2例(0.41%)。

在染色体数目异常样本中，常染色体三体占比55.22%(148/268)，X染色体单体占比13.43%(36/268)，复合三体7例占比13.06%(8/268)，三倍体占比13.06%(35/268)。其中，16-三体和X-单体的发生频率最高，均为13.43%(36/268)，其次为22-三体(8.58%，23/268)、15-三体(5.22%，14/268)、21-三体(4.48%，12/268)和13-三体(4.48%，12/268)。涉及13、15、16、21、22、X号染色体非整倍体异常共133例，占所有非整倍体异常的57.08%(133/233)。未见1号染色体非整倍体异常，6、12和19号仅见1例，11、17和20号仅见2例。

在485例自然流产样本中，有29例样本检测42个“致病/可能致病”的拷贝数变异，其中包含2例染色体数目异常合并拷贝数缺失/重复。片段最小长度为0.16Mb，最大片段为113Mb。片段长度小于5Mb的微重复/微缺失有8个，大于5Mb的有34个。在29例样本中共检出42个拷贝数变异，包括22个

拷贝数缺失(16个致病, 6个可能致病)和20个拷贝数重复(12个致病, 8个可能致病)。其中, 1例样本携带2个不同的缺失, 12例样本分别携带1个缺失和1个重复(1例母亲为平衡易位携带者)。1号染色体上的缺失/重复变异出现次数多(8), 其次是4号(4)、18号(3)和X染色体(3)。

2.3 孕妇年龄、孕周、既往流产次数与染色体异常的关系 将患者按年龄分为2组, 即低龄组(<35岁)与高龄组(≥35岁)。对其染色体异常发生率进行对比, 结果显示: 高龄组的非整倍性发生率(57.3%)高于低龄组(35.5%)(P<0.01), 其他染色体异常发生率在2组间差异无统计学意义。

按照自然流产的孕周, 将样本分为早期(孕周<12周)和中晚期(孕周≥12周)流产组。早期流产组的总体染色体异常发生率(61.4%)高于中晚期流产组(25.3%)(P<0.01), 其中主要的贡献来自于早期流产组的非整倍性(43.8%)发生率高于中晚期(19.3%)(P<0.01)。其他染色体异常发生率在2组之间差异无统计学意义。

RSA组的总体染色体异常发生率(58.1%)高于SA组(51%), 其中RSA组的非整倍体(41.6%)、拷贝数异常(5.8%)、嵌合(3.1%)发生率均高于SA组(36.6%, 5.2%, 1.5%), 两组之间差异并无统计学意义(P>0.05)。RSA组中, 有5例样本(29.41%, 5/17)的拷贝数变异涉及染色体末端的缺失和重复。SA组中, 有6例样本(60%, 6/17)的拷贝数变异涉及染色体末端的缺失和重复。当流产组织的拷贝数变异分别为染色体末端的缺失和重复时, 需要高度注意夫妻一方为平衡易位携带者的可能性。如存在平衡易位, 首次SA发展为RAS的风险大大增加。

2.4 聚类分析 在22个拷贝数缺失区域中, 筛选到157个单倍剂量敏感基因, 拷贝数重复区域未见明确的三倍剂量敏感基因。采用GO和KEGG进行富集分析, 153个基因有GO注释, 93个基因有KEGG注释。GO富集分析显示, 生物过程(biological process, BP)排名前5位的是“系统发育(GO:0048731)、神经系统发育(GO:0007399)、细胞发育(GO:0048468)、神经发生(GO:0022008)和神经元发育(GO:0048666)”, 细胞组分(Cellular Component, CC)排名前5的是“突触(GO:0045202)、神经元投射(GO:0043005)、细胞投射(GO:0042995)、细胞质(GO:0005829)和神经元部分(GO:0097458)”, 分子功能(molecular function, MF)排名前5的是“序列特异性 DNA 结合(GO:0043565), 相同蛋白质结合(GO:0042802), 染色质结合(GO:0003682), co-SMAD结合(GO:0070410)和RNA 链退火活性(GO:0033592)”。KEGG富集结果排名前5的是“癌症通路中的蛋白多糖, 泛素介导的蛋白水解, 胰腺癌, 结直肠癌, TGF-beta信号通路”。

3 讨 论

SA是一类临床常见, 且致病机制复杂的妊娠并发症, 给患者及其家庭的再生育带来了极大的痛苦和挑战。目前已知的SA病因包括染色体异常、女性生殖道解剖结构异常、内分泌异常、感染性疾病、易栓因素、免疫因素等^[2-3]。胎儿染色体

异常是最常见的SA遗传因素, 解释了50%以上的患者病因^[3]。夫妻双方的染色体异常(染色体平衡易位等)导致2%~5%的夫妻遭遇RSA^[4]。对流产组织样本进行遗传学检测, 明确流产的遗传学原因, 为再次妊娠的风险评估、妊娠方式的选择和遗传咨询提供了依据。在本研究中, 55.26%的流产组织样本中发现胎儿染色体异常, 主要为非整倍体异常, 其次为三倍体、拷贝数缺失/重复和嵌合体。

3.1 染色体数目异常 既往研究表明, 非整倍体主要是由减数分裂(精子或卵子)时发生的染色体/染色单体分离错误导致的, 绝大多数减数分裂错误发生在母体的减数分裂中(90%~99%)^[8-9]。非整倍体存在明显的母亲年龄效应, 35岁以后非整倍体的发生率急剧上升^[9-11]。在本研究中, 高龄组的非整倍体异常发生率显著高于低龄组, 差异具有统计学意义(P<0.01)。在本研究中, 最常见的三体为16号、22号和15号染色体, 最常见的单体为X染色体, 与既往的研究结论是一致^[12]。1号染色体是最大的常染色体, 但本研究中未见1号染色体的非整倍体异常。既往研究表明, 1号染色体三体对胚胎发育是致死性的, 在临幊上非常罕见。国内既往报道过2例1号染色体三体嵌合, 均出现早期胚胎停育^[13]。

胎儿三倍体的出现可能是由减数分裂错误或受精异常引起。与非整倍体不同的是, 三倍体中多出的一套染色体大部分来源于父亲。携带两套父源染色体的胎儿大多在孕早期发育为葡萄胎, 继而发生自然流产^[14]。在本研究中, 三倍体的发生率为7.22%, 其91.43%(32/35)的三倍体流产发生在孕早期阶段(<12周), 91.43%(32/35)的三倍体流产出现在35岁以下的患者中。既往研究认为, 父亲的年龄可能与多倍体的出现存在一定的相关性^[15], 遗憾的是本研究未将父亲年龄纳入分析。

3.2 染色体结构异常及候选通路 胎儿染色体结构异常包括缺失、重复、倒位或易位等, 多种因素导致的染色体断裂和重排而引起^[9]。氧化应激或某些诱变剂可能会导致DNA链断裂。DNA损伤、DNA合成的原料不足或基因组上的重复区域带来的复制挑战, 均可能导致DNA链断裂。在大多数细胞类型中, DNA发生双链断裂会导致细胞停滞, 激活细胞凋亡途径, 从而消除受影响的细胞^[16]。在本研究中, 与非整倍体发生率不同的是, 1号染色体上拷贝数缺失/重复的出现率最高。Saksouk^[17]等认为1号染色体上存在比较多的异染色质区域, 异染色质由高度重复的DNA序列组成, 可能会阻碍复制叉的进展, 引起复制停滞, 从而导致DNA断裂。这可能是1号染色体拷贝数缺失/重复的发生率高的原因。在本研究中, 拷贝数缺失重复的发生率与母亲年龄、流产孕周、复发次数之间均未发现显著相关性。

近期的多项国内外研究表明, 多种拷贝数缺失/重复可通过影响妊娠相关基因的表达或生物学信号传导途径, 在SA的疾病发生中发挥作用^[8, 12]。本研究中, 单倍剂量敏感基因在神经和细胞发育相关通路富集。序列特异性DNA结合(GO:0043565)是指与特定核苷酸组成的DNA结合, 例如富含GC的DNA结合, 或与特定序列基序或类型的DN结合, 例如启动子结合或rDNA结合。染色质结合(GO:0003682)是指与染色质结合, 染色质是DNA、蛋白质的纤维网络, 构成细胞间期真

核细胞核的染色体。RNA 链退火活性(GO:0033592)是指促进互补双链 RNA 分子形成的活动。以上3个通路均在DNA的复制和转录过程中发挥重要的作用，可能与DNA链的断裂相关。相同蛋白质结合(GO:0042802)是与相同的一种或多种蛋白质选择性地和非共价地相互作用，在蛋白的组装过程中发挥作用。co-SMAD结合(GO:0070410)是指与常见介质 SMAD 信号蛋白结合，SMAD是转化生长因子β超家族受体的主要信号转导因子，对调节细胞的发育和生长至关重要。以上信号通路的富集，仍需要进一步的研究进行验证和探索。

本研究虽然分析了母亲年龄、孕周和流产次数与染色体异常的相关性，但未收集父亲的年龄信息并进行相关分析。拷贝数缺失/重复中，在染色体末端部分同时存在缺失和重复的样本，仍需进一步对父母的核型进行分析，以避免父母一方携带相互易位导致RSA的发生。在临床实践中，RSA夫妻进行核型分析的比例为3%~6%，采用基因检测方法后这一比例可达到12%左右^[1]。采用CMA/CNV-seq对流产组织进行遗传分析，可通过染色体末端同时存在缺失和重复的情况，提示平衡易位存在的可能性，增加了明确诊断的机会，为再次生育的风险评估和遗传咨询提供了有价值的参考。

综上所述，本研究回顾性分析了三个中心的自然流产样本的染色体异常情况，为胎儿染色体异常的发生率和分布提供了有价值的见解。分析结果证明了母亲年龄和流产孕周与胎儿染色体异常之间的关联，同时揭露了可能与SA和RAS相关的信号通路，有助于新的候选基因的挖掘。这些发现对SA和RSA的遗传病因学和风险评估具有重要的意义。

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编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022) [J]. 中华妇产科杂志, 2022, (9): 653-667.
- [2] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 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.
- [3] 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, 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. 流产物基因组拷贝数变异检测应用及家庭再生育咨询的专家共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, (2): 129-134.
- [4] Chen L, Wang L, Tang F, et al. Copy number variation sequencing combined with quantitative fluorescence polymerase chain reaction in clinical application of pregnancy loss [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2021, 38(9): 2397-2404.
- [5] Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with

- Burrows-Wheeler transform [J]. Bioinformatics (Oxford, England), 2009, 25(14): 1754-1760.
- [6] Talevich E, Shain A H, Botton T, et al. CNVkit: Genome-Wide copy number detection and visualization from targeted DNA sequencing [J]. PLoS Computational Biology, 2016, 12(4): e1004873.
- [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]. Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, 2020, 22(2): 245-257.
- [8] 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, 2021, 12(2).
- [9] Viotti M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities: aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements [J]. Genes, 2020, 11(6).
- [10] Irani M, Canon C, Robles A, et al. No effect of ovarian stimulation and oocyte yield on euploidy and live birth rates: an analysis of 12 298 trophectoderm biopsies [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2020, 35(5): 1082-1089.
- [11] 张少芬, 王霄霜, 林桂丽, 等. 低深度全基因组拷贝数变异测序在复发性流产遗传学诊断中的应用 [J]. 汕头大学医学院学报, 2023, 36(2): 100-105.
- [12] Bai W, Zhang Q, Lin Z, et al. Analysis of copy number variations and possible candidate genes in spontaneous abortion by copy number variation sequencing [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14(1218793).
- [13] 侯雅勤, 时盼来, 陈铎, 等. 1号染色体三体、嵌合体和单亲二体的病例报道及文献综述 [J]. 中国产前诊断杂志, 2020, 12(2): 6-10.
- [14] Massalska D, Ozdarska K, Roszkowski T, et al. Distribution of diandric and digynic triploidy depending on gestational age [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2021, 38(9): 2391-2395.
- [15] Yildirim M E, Karakus S, Kurtulgan H K, et al. Polyploidy phenomenon as a cause of early miscarriages in abortion materials [J]. Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG, 2023, 26(1): 5-10.
- [16] Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S, et al. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos [J]. Human Reproduction, 2017, 32(12): 2549-2560.
- [17] Saksouk N, Simboeck E, Dejardin J. Constitutive heterochromatin formation and transcription in mammals [J]. Epigenetics Chromatin, 2015, 8(1756-8935 (Print)): 3.

(收稿日期: 2024-07-29)

(校对编辑: 江丽华、姚丽娜)