

复发性流产患者胎盘绒毛中 FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 水平表达及临床价值研究

陈 静, 邓健美, 周瑞娴, 黄真轩, 郑晓芳 (深圳市中西医结合医院产科, 广东深圳 518104)

摘要: **目的** 探讨胎盘绒毛组织中肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity associated protein, FTO) mRNA 和 AlkB 同源蛋白 5 (Alk B homologous 5, ALKBH5) mRNA 水平与复发性流产的相关性。**方法** 选取 2019 年 12 月~2021 年 1 月深圳市中西医结合医院产科接收的 98 例复发性流产患者为复发性流产组, 同期选取正常早孕人工流产者 96 例作为对照组。比较两组一般资料; 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测两组受试者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 水平; 采用 Pearson 法分析复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 与 ALKBH5 mRNA 水平相关性; 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析影响复发性流产的因素。**结果** 复发性流产组胎盘绒毛组织 FTO mRNA (0.72 ± 0.16), ALKBH5 mRNA (0.64 ± 0.18) 水平低于对照组 (1.02 ± 0.24 , 1.01 ± 0.21), 差异均有统计学意义 ($t=10.263$, 13.185 , 均 $P < 0.05$)。复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 与 ALKBH5 mRNA 水平呈正相关 ($r=0.537$, $P < 0.05$)。流产次数 > 3 次的复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA (0.40 ± 0.12), ALKBH5 mRNA (0.47 ± 0.11) 水平低于流产次数 ≤ 3 次患者 (0.86 ± 0.18 , 0.72 ± 0.14), 差异具有统计学意义 ($t=12.615$, 8.561 , 均 $P < 0.05$)。单因素 Logistic 回归分析结果显示, 孕囊大小为复发性流产发生的危险因素 [OR (95%CI): $2.025 (1.468 \sim 2.794)$, $P < 0.05$], FTO mRNA, ALKBH5 mRNA 为复发性流产发生的保护因素 [OR (95%CI): $0.730 (0.548 \sim 0.972)$; $0.655 (0.492 \sim 0.873)$, 均 $P < 0.05$]。多因素 Logistic 回归分析结果显示, FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 为复发性流产发生的独立保护因素 [OR (95%CI): $0.674 (0.519 \sim 0.874)$, $0.541 (0.392 \sim 0.747)$, 均 $P < 0.05$]。**结论** 复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 低表达, 二者为复发性流产发生的独立保护因素。

关键词: 复发性流产; 胎盘; 绒毛组织; 肥胖相关蛋白 mRNA; AlkB 同源蛋白 5 mRNA

中图分类号: R714.21; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-071-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.013

Study on the Expression and Clinical Value of FTO mRNA and ALKBH5 mRNA Levels in Placental Villi of Patients with Recurrent Miscarriage

CHEN Jing, DENG Jianmei, ZHOU Ruixian, HUANG Zhenxuan, ZHENG Xiaofang

(Department of Obstetrics, Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong Shenzhen 518104, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the levels of fat mass and obesity associated protein (FTO) mRNA and AlkB homologues 5 (ALKBH5) mRNA in placental villi tissues and recurrent miscarriage. **Methods** From December 2019 to January 2021, 98 patients with recurrent miscarriage received in Obstetrics Department of Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine were selected as the research objects (recurrent miscarriage group), and 96 patients with normal early pregnancy induced abortion were selected as control (control group) during the same period. The general data of the two groups were compared; the levels of FTO mRNA and ALKBH5 mRNA in the placental villi tissues of the two groups of subjects were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR). The correlation between FTO mRNA and ALKBH5 mRNA levels in the placental villi of patients with recurrent miscarriage was detected by Pearson method. The factors affecting recurrent miscarriage were detected by single factor and multivariate Logistic regression. **Results** The levels of FTO mRNA (0.72 ± 0.16) and ALKBH5 mRNA (0.64 ± 0.18) in placental villi in the recurrent miscarriage group were lower than those in the control group (1.02 ± 0.24 , 1.01 ± 0.21), and the differences were statistically significant ($t=10.263, 13.185$, all $P < 0.05$). There was a positive correlation between FTO mRNA and ALKBH5 mRNA levels in the placental villi of patients with recurrent miscarriage ($r=0.537$, $P < 0.05$). The levels of FTO mRNA (0.40 ± 0.12) and ALKBH5 mRNA (0.47 ± 0.11) in the placental villous tissue of patients with recurrent miscarriage more than 3 miscarriages were lower than those of patients with ≤ 3 miscarriages (0.86 ± 0.18 , 0.72 ± 0.14), and the differences were statistically significant ($t=12.615, 8.561$, all $P < 0.05$). The

results of univariate logistic regression analysis showed that the gestational sac size was a risk factor affecting the occurrence of recurrent miscarriage [OR(95%CI):2.025(1.468 ~ 2.794), $P<0.05$], and FTO mRNA and ALKBH5 mRNA were protective factors affecting the occurrence of recurrent miscarriage [OR(95%CI): 0.730(0.548 ~ 0.972), 0.655(0.492 ~ 0.873), all $P<0.05$]. Multivariate Logistic regression analysis showed that FTO mRNA and ALKBH5 mRNA were independent protective factors affecting the occurrence of recurrent miscarriage [OR(95%CI):0.674(0.519 ~ 0.874), 0.541(0.392 ~ 0.747), all $P<0.05$].

Conclusion Low expression of FTO mRNA and ALKBH5 mRNA in placental villi of patients with recurrent abortion, they are independent protective factors of recurrent abortion.

Keywords: recurrent miscarriage; placental; villous tissue; fat mass and obesity associated protein mRNA; Alk B homologues 5 mRNA

复发性流产是妊娠早期常见病理状况之一,指连续自然流产3次及以上,且流产常发生于同一妊娠月份^[1]。复发性流产病因复杂,包括内分泌失调、染色体异常、血型不合、感染性疾病以及环境因素^[2]。复发性流产严重影响女性生殖健康,因此可通过相关指标进行早期评估,进而及时防治。Alk B同源蛋白5(Alk B homologues 5, ALKBH5)是N6-腺苷甲基化(N6-methyladenosine, m6A)的去甲基化酶,可将m6A修饰的单链RNA和单链DNA去甲基化,与胚胎发育联系密切^[3]。肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated protein, FTO)又称ALKBH9,与ALKBH5具有同源性^[4],是一种肥胖相关基因^[5]。FTO和ALKBH5在膀胱癌等恶性肿瘤中研究较多^[6-7],但二者与复发性流产的相关性有待进一步探究。FTO mRNA和ALKBH5 mRNA为FTO, ALKBH5基因的转录产物,因样本量限制本研究仅以实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)法检测FTO和ALKBH5的转录产物,而未对翻译蛋白量进行检测。本研究通过探讨胎盘绒毛组织FTO mRNA和ALKBH5 mRNA水平与复发性流产的相关性,以期临床预防和治疗复发性流产提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年12月~2021年1月深圳市中西医结合医院接收的98例复发性流产患者为复发性流产组,患者年龄22~35(29.22±5.13)岁;同期选取正常早孕人工流产者96例作为对照组,年龄22~34(29.46±4.38)岁。收集整理受试者一般资料,包括年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、孕次、产次、妊娠时间、孕囊大小、受教育时间,两组一般资料比较,差异无统计学意义($t/\chi^2=0.350, 0.129, 0.994, 0.431, 0.068, 0.348$,

0.831, 均 $P>0.05$)。

纳入标准:①患者符合复发性流产诊断标准^[8];②受试者病例资料完整;③对照组B超证实为宫内孕,且可见心管或胚芽搏动;④经本院临床研究伦理委员会批准,符合伦理学标准。排除标准:①对照组既往有自然流产、死胎等异常妊娠史者;②伴有妊娠期高血压、慢性疾病者;③夫妇双方有家族遗传病史者。

1.2 仪器与试剂 RNA提取试剂盒(货号:K1101,上海瓦兰生物科技有限公司),通用反转录试剂盒(货号:YT9036,北京伊塔生物科技有限公司);SYBR® Green qPCR Master Mix(货号:YB11201ES03,上海钰博生物科技有限公司),Rox reference dye(货号:BYLP-31110,南京北鱼生物科技有限公司),qRT-PCR仪(型号:ABI 7700,美国Applied Biosystems公司)。

1.3 方法

1.3.1 样品采集及保存:采集受试者离体新鲜胎盘绒毛组织约5 g,立即采用生理盐水冲洗血液,放入液氮中冷冻后,置于-80℃保存待测。

1.3.2 胎盘绒毛组织FTO mRNA, ALKBH5 mRNA水平检测:分别采用RNA提取试剂盒及反转录试剂盒提取胎盘绒毛组织总RNA并反转录为cDNA。采用qRT-PCR法检测FTO mRNA和ALKBH5 mRNA水平,引物序列见表1。反应条件:95℃ 10min; 95℃ 15s, 60℃ 30s, 72℃ 20s, 共40个循环。反应体系:cDNA模板(50 ng/μl) 1 μl, 上下游引物(10 μmol/L)各0.4 μl, Rox reference dye(50×) 0.2 μl, SYBR® Green qPCR Master Mix(2×) 5 μl, ddH₂O 3.0 μl。每个样品重复3次,并采用2^{-ΔΔCt}法计算胎盘绒毛组织FTO mRNA和ALKBH5 mRNA相对表达量。

表1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物	下游引物
FTO	5'-CGCACTCGTGACTGTGACAC-3'	5'-GTCCAGCAGCTCGCACATC-3'
ALKBH5	5'-CGGTCATCCTGGATCACTGT-3'	5'-GCCAGATGCTACGAGACTG-3'
GAPDH	5'-GGAGCACACTCATCACTAGC-3'	5'-CTCTCGTACGCGATTATGTC-3'

1.4 统计学分析 利用 SPSS 22.0 进行数据分析, 计量资料均符合正态分布, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数 (n) 表示, 组间比较行卡方检验; 采用 Pearson 法分析复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 与 ALKBH5 mRNA 水平相关性; 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析影响复发性流产的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与复发性流产组胎盘绒毛组织 FTO mRNA, ALKBH5 mRNA 水平比较 复发性流产组胎盘绒毛组织 FTO mRNA (0.72 ± 0.16), ALKBH5 mRNA (0.64 ± 0.18) 水平低于对照组 (1.02 ± 0.24 , 1.01 ± 0.21), 差异具有统计学意义 ($t=10.263$, 13.185 , 均 $P < 0.05$)。

2.2 复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 与 ALKBH5 mRNA 水平的相关性 见图 1。Pearson 法分析结果显示, 复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 与 ALKBH5 mRNA 水平呈正相关 ($r=0.537$, $P < 0.05$)。

2.3 复发性流产患者流产次数与胎盘绒毛组织 FTO mRNA, ALKBH5 mRNA 水平间的关系 流产次数 > 3 次的复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA (0.40 ± 0.12), ALKBH5 mRNA (0.47 ± 0.11) 水平

低于流产次数 3 次的患者 (0.86 ± 0.18 , 0.72 ± 0.14), 差异有统计学意义 ($t=12.615$, 8.561 , 均 $P < 0.05$)。

2.4 影响复发性流产的单因素 Logistic 回归分析 见表 2。将是否发生复发性流产作为因变量, 以 FTO mRNA, ALKBH5 mRNA 及年龄、BMI, 孕次、产次、妊娠时间、孕囊大小、受教育时间为自变量进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 孕囊大小为复发性流产发生的危险因素 ($P < 0.05$), FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 为复发性流产发生的保护因素 ($P < 0.05$)。

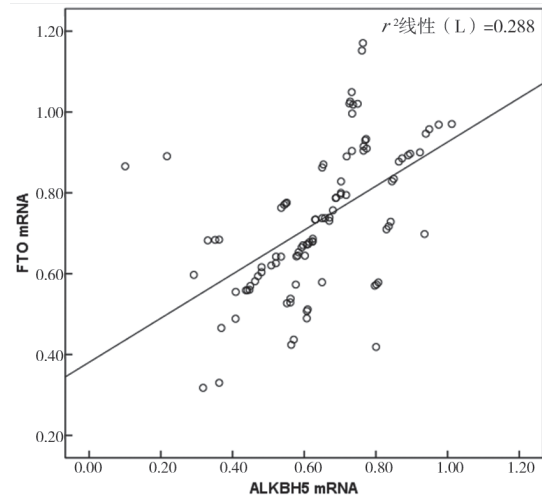


图 1 复发性流产患者胎盘绒毛组织 FTO mRNA 与 ALKBH5 mRNA 水平的相关性

表 2 影响复发性流产的单因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
FTO mRNA	-0.315	0.210	2.250	0.730	0.548 ~ 0.972	0.006
ALKBH5 mRNA	-0.423	0.281	2.266	0.655	0.492 ~ 0.873	0.004
年龄	0.391	0.442	0.783	1.479	0.771 ~ 2.836	0.068
BMI	0.245	0.239	1.051	1.278	0.542 ~ 3.012	0.127
孕次	0.187	0.241	0.602	1.205	0.485 ~ 2.995	0.094
产次	0.333	0.425	0.614	1.395	0.728 ~ 2.674	0.082
妊娠时间	0.389	0.374	1.082	1.475	0.694 ~ 3.134	0.142
孕囊大小	0.706	0.482	2.145	2.025	1.468 ~ 2.794	0.010
受教育时间	0.325	0.451	0.519	1.384	0.718 ~ 2.669	0.139

2.5 影响复发性流产的多因素分析 见表 3。Logistic 回归分析将是否发生复发性流产作为因变量, 以单因素 Logistic 分析结果中差异有统计学意义的 FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 及孕囊大小为自变

量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, FTO mRNA 和 ALKBH5 mRNA 为复发性流产发生的独立保护因素 ($P < 0.05$)。

表 3 影响复发性流产的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
FTO mRNA	-0.395	0.264	2.239	0.674	0.519 ~ 0.874	0.008
ALKBH5 mRNA	-0.614	0.423	2.107	0.541	0.392 ~ 0.747	0.006
孕囊大小	0.393	0.462	0.724	1.481	0.786 ~ 2.791	0.074

3 讨论

近年来,复发性流产的发生率逐渐上升,患者遭遇多次妊娠丢失给自身及家庭带来极大心理负担和经济负担,因此及时发现并预防极其重要^[9]。但目前复发性流产病因多样、患者机体较为复杂,早期干预十分困难^[10]。目前研究表明,胎盘绒毛起始于滋养层细胞,通过滋养层细胞对母体血管的浸润,形成较为丰富的胎儿胎盘血管网络^[11]。因此,滋养层细胞异常可能影响胚胎发育,进而造成流产。本研究旨在分析与m6A修饰有关的FTO和ALKBH5,探讨二者与复发性流产的相关性。

细胞凋亡与机体组织器官发育、正常生理功能维持、胚胎正常发育和妊娠孕卵着床等过程均有关,而滋养层细胞的大量凋亡可使细胞侵入功能不足甚至丧失,进而引发反复自然流产^[12]。m6A是真核生物mRNA中分布最广、丰度最高的一种修饰,可参与调控生物多种机制,与滋养层细胞功能、卵母细胞成熟、胚胎发育等密切相关^[13]。FTO和ALKBH5是m6A的两种去甲基化酶,其中ALKBH5与癌细胞的增殖及不良预后有密切联系^[14-15]。在正常胎盘形成及胚胎植入时,滋养层细胞正常且不会过度增殖,侵袭性增长也有严格的空间性和时间性,仅限于子宫壁1/3处以及孕早期,表明机体可能通过某些细胞因子来调控滋养细胞的生长及其功能,使其保持动态平衡^[16]。推测FTO和ALKBH5可能是机体在维持动态平衡时发挥重要功能的因子。本研究提示FTO mRNA和ALKBH5 mRNA的低表达可能与复发性流产有关,其机制尚未清楚。基于现有研究推测FTO mRNA和ALKBH5 mRNA低表达可能影响m6A修饰的单链DNA去甲基化,进而造成滋养层细胞大量凋亡,导致滋养层细胞功能异常,细胞侵入功能不足,使得胚胎着床较浅,胚胎血供营养缺乏,影响胚胎正常发育,进而发生自然流产。LAURENT等^[17]研究显示,DNA甲基化水平影响滋养层细胞功能,其结论与本研究推测相似。ELIZABETH等^[18]研究显示,FTO和ALKBH5具有同源性,二者均参与去甲基化过程。基于既往研究结论,结合本研究相关性结果,推测FTO mRNA和ALKBH5 mRNA低表达后,二者协同参与DNA去甲基化的作用被抑制,进而导致滋养层细胞功能下降,影响胚胎正常发育,促进母体流产。本研究提示FTO mRNA和ALKBH5 mRNA低表达可增加复发性流产的发生概率,临床中可将二者作为复发性流产的治疗靶点进行深入研究,以预防滋养层细胞异常凋亡、反复自然流产等不良结局。ANDRAWEEERA等^[19]研究结果显示,FTO基因自然变异可增加反复流产

的风险,与本研究结果基本一致。

既往研究显示,复发性流产病因多样,除胚胎因素、解剖因素、免疫因素外,多囊卵巢综合征、甲状腺功能减退、黄体功能不足等内分泌因素也是其主要病因^[20]。研究显示,多数多囊卵巢综合征患者体内会出现不同程度的胰岛素抵抗及高胰岛素血症,因此胰岛素抵抗与流产可能有密切联系^[21]。而既往研究中,FTO在参与体重调节的同时,与糖脂代谢和胰岛素抵抗密切相关^[22]。因此推测本研究中,FTO mRNA除通过影响滋养层细胞凋亡增加复发性流产风险外,还可能通过调控胰岛素抵抗影响复发性流产。

综上所述,胎盘绒毛组织FTO mRNA和ALKBH5 mRNA低表达对复发性流产的发生可能有重要影响。本研究为复发性流产的临床诊治提供新的思路 and 依据,临床中有效控制FTO mRNA和ALKBH5 mRNA表达水平,可能有助于降低再流产的发生概率,同时为进一步探讨复发性流产的发病机制提供新思路。但本研究局限性在于:无法完全排除病例选择的偏倚因素,存在一定缺陷,需增大样本量行多中心研究,同时需细胞或动物试验进一步证实FTO mRNA和ALKBH5 mRNA的具体作用机制。

参考文献:

- [1] 杨荣荣,张萍. 外周血液狼疮抗凝物质比值及T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3水平与孕早期复发性流产的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 60-64.
YANG Rongrong, ZHANG Ping. Study on the relationship between ratio of lupus anticoagulant and levels of T-cell immunoglobulin-mucin molecule 3 in peripheral blood and recurrent abortion in early pregnancy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 60-64.
- [2] OU Hua, YU Qi. Efficacy of aspirin, prednisone, and multivitamin triple therapy in treating unexplained recurrent spontaneous abortion: a cohort study[J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2020, 148(1): 21-26.
- [3] LANDFORS M, NAKKEN S, FUSSEER M, et al. Sequencing of FTO and ALKBH5 in men undergoing infertility work-up identifies an infertility-associated variant and two missense mutations[J]. Fertility and Sterility, 2016, 105(5): 1170-1179, e5.
- [4] ZHOU Peihui, WU Ming, YE Chaoyang, et al. Meclofenamic acid promotes cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting fat mass and obesity-associated protein-mediated m6A abrogation in RNA[J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(45): 16908-16917.
- [5] LI Junya, WANG Ying, HAN Xinxin, et al. The role of Chlorine atom on the binding between 2-phenyl-1H-benzimidazole analogues and fat mass(下转第97页)

- mation, immune response, and beyond[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 471.
- [24] ANSEL K M, HARRIS R B S, CYSTER J G. CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity[J]. *Immunity*, 2002, 16(1): 67-76.
- [25] KREIMANN K, JANG M S, RONG Song, et al. Ischemia reperfusion injury triggers CXCL13 release and B-cell recruitment after allogeneic kidney transplantation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1204.
- 收稿日期: 2023-06-12
修回日期: 2023-10-11
-
- (上接第74页)
- and obesity-associated protein[J]. *Journal of Molecular Recognition*, 2019, 32(6): e2774.
- [6] CHEN Jialing, DU Bin. Novel positioning from obesity to cancer: FTO, an m6A RNA demethylase, regulates tumour progression[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2019, 145(1): 19-29.
- [7] YU Hao, YANG Xiao, TANG Jinyuan, et al. ALKBH5 inhibited cell proliferation and sensitized bladder cancer cells to cisplatin by m6A-CK2 α -Mediated glycolysis [J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2021, 23: 27-41.
- [8] LICHTMAN Y, SHEINER E, WAINSTOCK T, et al. Maternal history of recurrent pregnancy loss is associated with increased risk for long-term pediatric gastrointestinal morbidity in the offspring[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2018, 79(2): 1-13.
- [9] NI Lei, SUN Xueqian, ZHAO Dongxu, et al. Low molecular weight heparin monotherapy for recurrent abortion with antiphospholipid system: A protocol of a systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(8): e14619.
- [10] LIU Xinyan, FAN Qi, WANG Jing, et al. Higher chromosomal abnormality rate in blastocysts from young patients with idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Fertility and Sterility*, 2020, 113(4): 853-864.
- [11] XIAO Zhenyu, YAN Long, LIANG Xiaoyan, et al. Progress in deciphering trophoblast cell differentiation during human placentation[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2020, 67: 86-91.
- [12] ZHANG Yuan, ZHOU Ji, LI Mingqing, et al. MicroRNA-184 promotes apoptosis of trophoblast cells via targeting WIG1 and induces early spontaneous abortion[J]. *Cell death Dis*, 2019, 10(3): 223.
- [13] KASOWITZ S D, MA Jun, ANDERSON S J, et al. Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development[J]. *PLoS Genetics*, 2018, 14(5): e1007412.
- [14] GU Yang, CHU Xiaodan, MORGAN J A, et al. Upregulation of METTL3 expression and m6A RNA methylation in placental trophoblasts in preeclampsia[J]. *Placenta*, 2021, 103: 43-49.
- [15] NAGAKI Y, MOTOYAMA S, YAMAGUCHI T, et al. M6A demethylase ALKBH5 promotes proliferation of esophageal squamous cell carcinoma associated with poor prognosis[J]. *Genes to Cells*, 2020, 25(8): 547-561.
- [16] 蒋德菊, 刘美霞, 陈绍玲, 等. MMP-9 与 TIMP-1 在复发性流产中的基因表达及相关性研究 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(22): 93-95, 98.
- JIANG Deju, LIU Meixia, CHEN Shaoling, et al. Study of gene expression in recurrent spontaneous abortion and the relationship between MMP-9 and TIMP-1[J]. *China Modern Medicine*, 2015, 22(22): 93-95, 98.
- [17] LAURENT J D S, LIN L, MAESTÁ I, et al. Epigenetics tells the mole story: DNA methylation identifies complete moles destined to develop into gestational trophoblastic neoplasia[J]. *Gynecologic Oncology*, 2019, 154(1): 37-38.
- [18] PIETTE E R, MOORE J H. Identification of epistatic interactions between the human RNA demethylases FTO and ALKBH5 with gene set enrichment analysis informed by differential methylation[J]. *BMC Proceedings*, 2018, 12(Suppl 9): 59.
- [19] ANDRAWEEERA P H, DEKKER G A, JAYASEKARA R W, et al. The obesity-related FTO gene variant associates with the risk of recurrent miscarriage[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2015, 94(7): 722-726.
- [20] 马丽, 庞慧贤, 张玉翠. 不同治疗方案对多囊卵巢综合征致复发性流产患者的 BMI、胰岛素抵抗指数影响分析 [J]. *中国病案*, 2019, 20(2): 105-107.
- MA Li, PANG Huixian, ZHANG Yucui. Effect of different treatment regimens on BMI and insulin resistance in patients with recurrent abortion induced by polycystic ovary syndrome [J]. *Chinese Medical Record*, 2019, 20(2): 105-107.
- [21] 丁凤娟, 郝翠芳. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗对生育影响的研究进展 [J]. *国际生殖健康 / 计划生育杂志*, 2019, 38(2): 162-165.
- DING Fengjuan, HAO Cuifang. Fertility of patients with polycystic ovary syndrome combined with insulin resistance [J]. *Journal of International Reproductive Health/Family Planning*, 2019, 38(2): 162-165.
- [22] 李敏, 张涛, 徐佩茹. 单肥胖基因 MC4R 及 FTO 危险等位基因型分布与儿童肥胖的相关性研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(1): 6-9.
- LI Min, ZHANG Tao, XU Peiru. Study of the association between MC4R and FTO genotypes on childhood obesity[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2020, 43(1): 6-9.
- 收稿日期: 2021-04-18
修回日期: 2023-06-30