

101例胎儿性染色体非整倍体异常核型分布特征及妊娠结局分析

伍欣, 覃婷, 龙喜贵, 张红燕, 苏林虹, 张秀群

(广西壮族自治区人民医院医学遗传与产前诊断中心, 南宁 530001)

摘要: **目的** 分析101例胎儿性染色体非整倍体(sex chromosome aneuploidy, SCA)异常核型分布特征及妊娠结局。**方法** 回顾性收集2016年1月~2021年12月7821例于广西壮族自治区人民医院成功进行产前核型诊断孕妇的临床资料, 均行细胞培养染色体核型分析与拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)检测, 对检出的101例SCA异常胎儿病历进行分析。**结果** SCA共检出101例, 检出率为1.29%。其中克氏综合征占比33.66%, 超雌综合征占比17.82%, 超雄综合征占比12.87%, 特纳综合征占比10.89%, 其他非整倍体异常(包括: 48, XXXY 1例, 69, XXY[80%]/68, XXY, -22[20%] 1例)占比1.98%, 嵌合体占比22.77%。101例SCA产前指征结果为: 年龄 ≥ 35 周岁占比53.47%(54/101), 血清生化指标筛查高/临界风险占比4.95%(5/101), 胎儿超声检测异常占比17.82%(18/101), 无创产前基因检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)异常占比51.49%(52/101), 不良孕产史占比12.87%(13/101), 其他原因(孕妇脑瘫1例、双方珠蛋白生成障碍性贫血4例)5例行产前诊断, 占比4.95%(5/101), 部分病例并发多项产前诊断指征。23例诊断为性染色体嵌合体的胎儿, 其中有22例通过核型与CNV-seq双向验证, 11例孕妇选择终止妊娠, 其余选择继续妊娠。**结论** 产前核型诊断联合血清学检测、孕期超声等不同产前筛查手段, 有利于提高SCA检出率。而CNV-seq可对性染色体嵌合体孕妇的遗传咨询提供更多临床依据。

关键词: 性染色体非整倍体; 异常核型; 妊娠结局; 拷贝数变异测序

中图分类号: R446.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 04-040-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.008

Abnormal Karyotypes Distribution Characteristics and Pregnancy Outcomes of Fetal Sex Chromosome Aneuploidy in 101 Cases

WU Xin, QIN Ting, LONG Xigui, ZHANG Hongyan, SU Linhong, ZHANG Xiuqun (*Medical Genetics and Prenatal Diagnosis Center, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530001, China*)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution characteristics of abnormal karyotypes of fetal sex chromosome aneuploidy (SCA) and pregnancy outcomes in 101 fetal cases. **Methods** A retrospective study was conducted among 7 821 pregnant women who underwent successfully prenatal karyotyping diagnosis at Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital from January 2016 to December 2021. All women received amniotic fluid cell culture karyotype analysis and copy number variation sequencing (CNV-seq) detection and 101 cases of SCA detected were analyzed. **Results** A total of 101 cases were detected by SCA, with a detection rate of 1.29%. Among them, Klinefelter syndrome accounted for 33.66%, superestrogenism syndrome accounted for 17.82%, superandrogenic syndrome accounted for 12.87%, turner syndrome accounted for 10.89%, other aneuploidy abnormalities [including 48, XXXY: 1 case; 69, XXY (80%)/68, XXY, -22 (20%): 1 case] accounted for 1.98%, and chimerism accounted for 22.77%. The prenatal indications for 101 cases of SCA were as follows: age ≥ 35 years, high/critical risk of serum biochemical screening, fetal ultrasound abnormalities, abnormalities in non-invasive prenatal testing (NIPT), history of adverse pregnancy and childbirth and other reasons (1 case of cerebral palsy in pregnant women and 4 cases of bilateral thalassemia) accounted for 53.47%(54/101), 4.95%(5/101), 17.82%(18/101), 51.49%(52/101), 12.87%(13/101), 4.95%(5/101), respectively. Partial cases had multiple prenatal diagnostic indications. Meanwhile, 23 fetuses diagnosed with sex chromosome chimerism, of which 22 cases were validated by karyotype and CNV seq, 11 pregnant women chose to terminate their pregnancy, with the rest chose to continue pregnancy. **Conclusion** The combination of prenatal karyotype diagnosis, serological testing, prenatal ultrasound and other prenatal screening methods can help improve the detection rate of SCA, while CNV-seq can provide more clinical evidence for genetic counseling of pregnant women with sex chromosome chimerism.

基金项目: 广西自然科学基金项目(2021GXNSFAA075027)。

作者简介: 伍欣(1985-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 产前诊断, E-mail: qingt53@163.com。

通讯作者: 张秀群(1977-), 女, 本科, 主任医师, 研究方向: 医学遗传与产前诊断, E-mail: suerise@163.com。

Keywords: sex chromosome aneuploidy; abnormal karyotypes; pregnancy outcomes; copy number variation sequencing (CNV-seq)

染色体病是导致出生缺陷的常见遗传病,其中以性染色体非整倍体(sex chromosome aneuploidy, SCA)较为常见^[1]。SCA可影响胎儿性器官的正常发育,同时对其他器官的生长发育也可产生影响,部分SCA胎儿出生时即伴随精神障碍或智力低下,因此对染色体病变进行有效预防具有重要意义^[2]。克氏综合征(47, XXY)、特纳综合征(45, X)、超雌综合征(47, XXX)和超雄综合征(47, XYY)等为SCA最常见核型,不同染色体核型病变在胎儿中的症状与表现程度存在明显差异,最终可导致不同妊娠结局^[3]。近年来产前筛查与产前诊断越来越受到临床重视,利用绒毛、羊水、脐血穿刺取材方式对胎儿染色体疾病进行诊断是目前临床常用方式,而随着染色体核型分析与拷贝数变异测序(copy number variation sequencing, CNV-seq)技术的不断进步与完善,其在临床中的应用也越来越广泛,借助上述方法对胎儿进行产前诊断有利于避免存在SCA等遗传缺陷的胎儿出生,提高出生人口质量^[4-5]。而本研究主要对SCA异常核型分布特征及妊娠结局进行分析,为产前诊断方法的选择以及遗传咨询提供更多临床资料。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2016年1月~2021年12月7 821例于广西壮族自治区人民医院成功接受产前诊断的孕妇的临床资料。孕妇行产前诊断前已于知情同意书签字,检出性染色体非整倍体异常的胎儿共101例,收集性染色体异常病例的临床指征、遗传检查结果等相关资料。

1.2 仪器与试剂 核酸提取试剂盒、染色体非整倍体试剂盒、光学显微镜均来自于华大生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 采集标本:在超声定位监测下行绒毛穿刺/羊膜腔/脐血穿刺术进行取材,送检细胞染色体核型分析(绒毛取材3~5支,羊水取材20 ml,脐血取材1.5 ml),送检CNV-seq(绒毛取材2~3支,羊水取材10 ml,脐血取材0.5 ml),其中行绒毛穿刺者10例,行羊膜腔穿刺者63例,行脐血穿刺者28例。

1.3.2 染色体核型分析:常规方法进行细胞培养、收获、制片及G显带核型分析;当发现嵌合体及异常核型时,需加计数细胞分裂相。参考人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)对扫描核型进行判断和命名^[6]。

1.3.3 CNV-seq分析:根据实验操作流程对所获取

的胎儿样本DNA进行分析处理。根据美国医学遗传学会和基因组学学会(ACMG)发布的《遗传变异分类标准与指南》对CNVs结果进行致病性解读,分析胎儿预后情况^[7]。

1.4 统计学分析 结果数据采用Excel软件进行统计分析,计数资料以百分率(%)表示。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SCA异常核型分布特征 见表1。7 821例胎儿染色体核型分析检测出101例SCA,检出率为1.29%。检出SCA中克氏综合征、超雌综合征、超雄综合征、特纳综合征、其他非整倍体异常(包括48, XXXY 1例, 69, XXY[80%]/68, XXY,-22[20%] 1例)、嵌合体(其中45, XO嵌合体有16例)占比分别为33.66%, 17.82%, 12.87%, 10.89%, 1.98%和22.77%。克氏综合征与特纳综合征(包括其嵌合体型)是SCA发生率较高的异常核型。

表1 SCA异常核型分布特征			
异常核型	n	百分比(%)	妊娠结局
47, XXY	34	33.66	23例引产, 11例继续妊娠
47, XXX	18	17.82	15例引产, 3例继续妊娠
47, XYY	13	12.87	2例引产, 11例继续妊娠
45, X	11	10.89	均引产
其他非整倍体异常	2	1.98	均引产
嵌合体(45, XO嵌合体有16例)	23	22.77	10例引产, 13例继续妊娠
合计	101	100	63例引产, 38例继续妊娠

2.2 SCA产前指征分布特征 见表2。101例SCA产前指征结果为:年龄 ≥ 35 周岁54例,占比53.47%;血清生化指标筛查高/临界风险5例,占比4.95%;胎儿超声检测异常18例,占比17.82%;无创产前基因检测(NIPT)异常52例,占比51.49%;不良孕产史13例,占比12.87%;其他原因(孕妇脑瘫1例、双方珠蛋白生成障碍性贫血4例)5例行产前诊断,占比4.95%,部分病例并发多项产前诊断指征。其中以年龄 ≥ 35 周岁、NIPT异常以及胎儿超声检测异常在SCA产前指征中的比例较高。

2.3 嵌合体核型分布与随访结局 见表3。23例诊断为性染色体嵌合体的胎儿,其中有22例通过核型与CNV-seq双向验证,11例孕妇选择终止妊娠,其余选择继续妊娠。

表 2 SCA 产前指征分布特征 (n)

异常核型	n	年龄≥ 35 周岁	血清生化指标 筛查高风险	胎儿超声异常	NIPT 异常	不良孕产史	其他原因
47, XXY	34	20	4	2	23	6	1
47, XXX	18	13	0	1	8	1	1
47, XYY	13	7	1	0	9	2	1
45, X	11	3	0	9	2	1	0
其他非整倍体异常	2	0	0	1	1	0	0
嵌合体 (45, XO 嵌合体有 16 例)	23	11	0	5	9	3	2
合计	101	54	5	18	52	13	5

表 3 嵌合体核型分布与随访结局

产前指征	性染色体核型	CNV-seq 结果	随访
年龄≥ 35 周岁, NIPT 异常	45,X[32]/46,XY[122]	未查	继续妊娠, 出生后随访发现发育迟缓、身材矮小
	47, XXX[24]/48, XXX, +mar[35]	47, XXX	继续妊娠, 出生后随访未见异常
胎儿超声检测异常	mos 45,X(35)/46,X,Yqh-(3)	未发现 45, X 嵌合, Y 染色体 p11.31-p11.2 处存在总长约 0.40Mb 的拷贝数缺失与拷贝数正常片段的嵌合情况, 嵌合比例约为 50%	继续妊娠, 出生后随访未见异常
	48, XYY, +13	48, XYY, +13	引产
不良孕产史	未见异常	47,XYY[10%]/46,XY[90%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
	mos45,X[7]/46,XY,[95]	45,X[10%]/46,XY[90%]	继续妊娠, 出生后随访发现发育迟缓、身材矮小
年龄≥ 35 周岁	mos 45,X[2]/46,XX[31]	45,X[10%]/46,XX[90%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
	mos 45,X[63]/46,XY[6]	45,X[55%]/46,XY[45%]	引产
	45,X[14]/46,XX,[75]	45,X[25%]/46,XN[75%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
	未见异常	45, X	引产
	47, XXY[31]/46, XY[96]	47,XXN[35%]/46,XN[65%]	引产
	47, XXY[8]/46, XY[18]	47,XYY[45%]/46,XY[55%]	继续妊娠, 出生后随访发现发育正常, 性格较为暴躁, 易激惹
年龄≥ 35 周岁, 胎儿超声检测异常	45, X[47]/47, XX, +13[8]	45, X	引产
	mos 45, X[6]/46,XX[112]	45,X[15%]/46,XN[85%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
NIPT 异常	45, X[20]/46, XX, [31]	45,X[40%]/46,XX[60%]	引产
	mos 45,X[44]/46,XX[64]	45,X[25%]/46,XX[75%]	引产
	mos 45,X[14]/46,XX[93]	45,X[10%]/46,XN[90%]	引产
	未见异常	45,X[15%]/46,XX[85%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
	47, XYY[8]/46, XY[18]	47,XYY[45%]/46,XY[55%]	继续妊娠, 出生后随访发现外貌特征正常, 智力轻度低于正常水平
	47, XYY[8]/46, XY[18]	47,XYY[45%]/46,XY[55%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
年龄≥ 35 周岁、不良孕产史	45,X[3]/46,XY,[67]	45,X[20%]/46,XY[80%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
不良孕产史、NIPT 异常	45, X	45,X[50%]/46,XY[50%]	引产
其他原因	未见异常	45,X[35%]/46,XN[65%]	继续妊娠, 出生后随访未见异常
	47, XXX	47,XN,+13[65%]/46,XN[35%]	引产

3 讨论

染色体作为人类遗传物质的主要载体, 其形态、数量以及结构等发生变化均可引起遗传性疾病, 而其中性染色体疾病是较为常见的病变类型^[8]。性染色体异常对胎儿的智力、性功能以及其它器官的发育均可产生不良影响, 且患儿幼年夭折率也较高^[9]。同时随着优生优育的意识不断被加强, 产前诊断以及遗传咨询近年来在临床逐渐受到重视。穿刺

是针对胎儿进行产前诊断的取材方式,同时染色体核型分析也是临床诊断胎儿染色体畸变的诊断金标准^[10]。而产前指征对于提高性染色体异常检出率具有重要意义,本研究则主要通过回顾性分析SCA异常核型分布、产前指征及遗传咨询价值,为科学和合理地进行产前诊断提供临床依据。

本研究纳入的7 821例胎儿中,检测出101例SCA,SCA检出率为1.29%。SCA中以克氏综合征最为常见,占比33.66%。克氏综合征核型为47,XXY,其有一条多余的X处于不完全失活状态,主要可导致患儿认知功能较差,身材发育远超同龄人群,且睾丸发育异常,性功能也存在障碍,从而可对男性性腺功能的发育构成不良影响^[11]。谢理玲等^[12]的研究内容与本研究较为一致。而特纳综合征在女性中较为常见,其核型为45,X,其主要导致患儿身材发育不良,较同龄人群矮小,同时还影响患儿的性腺、心血管等器官的发育,并导致患儿青春期发育延迟、蹼颈、卵巢早衰以及不孕等症状的出现^[13]。在本研究中,特纳综合征占比10.89%,且克氏综合征与特纳综合征孕妇通过遗传咨询,大部分选择终止妊娠。且48,XXX及69,XXY[80%]/68,XXY,-22[20%]核型的孕妇也均选择终止妊娠。超雌综合征核型为47,XXX,其主要是因X染色体发生随机不分离所造成,且临床症状相对不典型。此类患儿幼年时期多以语言、运动发育不良为主,且通过伴有多动症或注意力不集中,少部分患儿存在性功能发育不良,极少数存在严重智力发育不良,但多数青春期发育与性功能发育均正常,且也可孕育正常后代,但此类患者在孕期必须通过穿刺检查提前确认胎儿染色体核型^[14]。超雄综合征核型为47,XYY,在本研究中超雄综合征占比12.87%,其主要是因Y染色体在减数分裂Ⅱ未进行正常的分离所造成,其多对胎儿神经、语言等功能发育产生影响,同时还可导致青春期发育过快^[15]。GEETS等^[16]的研究还表明,超雄综合征长期随访研究显示,其犯罪案件数量近年存在增加趋势。本研究中13例超雄综合征的胎儿中有11例选择继续妊娠并分娩,仅有2例终止妊娠。

同时本研究检出的101例SCA异常核型对应的产前指征中,年龄 ≥ 35 周岁占比53.47%,血清生化指标筛查高/临界风险占比4.95%,胎儿超声检测异常占比17.82%,无创产前基因检测(NIPT)异常占比51.49%,不良孕产史占比12.87%,其他原因(孕妇脑瘫1例、双方珠蛋白生成障碍性贫血4例)5例行产前诊断,占比4.95%,部分病例并发多项产前诊断指征。其中以NIPT异常、胎儿超声检测异常以及年龄 ≥ 35 周岁在SCA产前指征中

比例较高。近年来随着临床技术的不断进步,无创产前筛查技术在临床的应用也不断发展,NIPT在国内外研究报道中的准确率均较高,其与染色体核型检查分析技术的敏感度、特异度具有较高一致性^[17]。故NIPT既可有利于帮助避免侵入性操作,同时对于染色体异常数目的出生缺陷患儿发生率也具有有效降低作用。胎儿超声检查中的异常征象主要为胎儿心内存在强回声区域、侧脑室增宽、颈背部透明层厚度增大以及肠内回声增强等,有研究^[18]表示特纳综合征与胎儿超声检查中颈背部透明层厚度增大等异常征象存在密切关联。而当孕妇年龄超过35岁时即被认为属于高龄孕妇,且其年龄越大,其卵子也相对更加老化,受环境影响的程度也越高,因此其染色体出现异常的风险明显较低年龄孕妇高,故胎儿发生SCA的风险也相对越高^[19]。性染色体嵌合体是指同一个体中存在两种及以上的SCA核型,其通常是由受精过程完成后合子未发生正常染色体分离所导致的,而由于其各表型存在较大差异,导致遗传咨询难度也随之加大^[20]。而胎儿细胞在培养过程中,部分核型异常的细胞增殖速度相对较快,从而导致胎儿嵌合体核型检测结果受到影响。CNV-seq技术帮助对于比例较低的嵌合体有较好的检测价值,本研究23例性染色体嵌合体胎儿通过染色体和CNV-seq双向检测,10例胎儿终止妊娠,13例继续妊娠并分娩。嵌合体患者的临床表现受其核型比例影响存在明显差异,正常细胞比例越高,患者临床症状相对越轻,反之症状越严重。本研究中有一例核型为45,X[7]/46,XY,[95]胎儿出生后随访发现发育迟缓、身材矮小。有1例核型未见异常,但CNV-seq检出45,X[15%]/46,XX[85%],胎儿出生后随访未见异常。其可提示不应以性染色体嵌合体作为产前指征终止妊娠。

综上所述,对于性染色体异常的胎儿,需及时进行核型诊断,并分析其对胎儿后续发育的影响,从而对孕妇的生殖选择及后续孕育风险进行较为全面的遗传咨询。而临床医师也应根据胎儿性染色体核型检测结果对孕妇及其家属进行遗传相关问题普及与指导,并尊重孕妇及家属的妊娠选择。随着生育政策的变化,年龄 ≥ 35 岁的高龄产妇比例也在逐渐升高,同时我国各项技术水平也在不断发展,而高龄以及周围环境等因素均可成为诱发胎儿性染色体异常的危险因素,因为通过产前诊断对胎儿的染色体进行分析对于产妇及其家庭均具有重要意义,同时也有利于降低我国出生缺陷发生率。但本研究样本量选取有限,且主要对细胞培养以及CNV-seq技术进行分析,对于仅存在结构异常的基因突变检测价值较为有限,因此后续可通过扩大样

本量, 增加基因检测技术等方式进一步对胎儿染色体异常情况进行分析。

参考文献:

- [1] 周元圆, 翟秀璋, 卢庆, 等. 无创产前筛查技术在胎儿性染色体非整倍体中的临床应用 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(2): 96-98, 107.
ZHOU Yuanyuan, ZHAI Xiuzhang, LU Qing, et al. Clinical application of non-invasive prenatal testing technology in fetal sex chromosomes aneuploidy [J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2023, 15(2): 96-98, 107.
- [2] 苏世博, 李俊果, 杨珣, 等. 无创产前基因检测对胎儿性染色体非整倍体的检测性能分析 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(22): 4119-4122.
SU Shibo, LI Junguo, YANG Xun, et al. Analysis on the performance of non-invasive prenatal testing for fetal sex chromosome aneuploidies [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2022, 37(22): 4119-4122.
- [3] 王飞, 庄丹燕, 潘小莉, 等. 联合探针锚定聚合测序法检测胎儿染色体非整倍体效果评价 [J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(4): 455-458.
WANG Fei, ZHUANG Danyan, PAN Xiaoli, et al. Evaluation on the effect of combined probe anchored polymerization sequencing in detecting fetal chromosomal aneuploidy [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2023, 33(4): 455-458.
- [4] 高明雅, 柴玉琼, 王亚男. 核型分析联合 CNV-seq 技术在羊水染色体嵌合体检测中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(15): 2082-2085, 2090.
GAO Mingya, CHAI Yuqiong, WANG Ya'nan. Application of karyotype analysis combined with CNV-seq technology in detection of chimera in amniotic fluid chromosome [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2022, 19(15): 2082-2085, 2090.
- [5] 王玲, 王珺, 高玲霞, 等. 无创 DNA 检测对高龄孕妇胎儿染色体非整倍体疾病及染色体拷贝数变异筛查中的临床价值 [J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(6): 666-669.
WANG Ling, WANG Jun, GAO Lingxia, et al. Clinical value of non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal aneuploidy disease and chromosome copy number variation in elderly pregnant women [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2023, 27(6): 666-669.
- [6] 崔凤姬, 江玉华, 焦泽华, 等. 基因组拷贝数变异测序联合核型分析在产前诊断中的临床应用 [J]. 北京医学, 2023, 45(4): 289-293.
CUI Fengji, JIANG Yuhua, JIAO Zehua, et al. Clinical application of copy number variation sequencing combined with karyotype analysis in prenatal diagnosis [J]. Beijing Medical Journal, 2023, 45(4): 289-293.
- [7] 黎冬梅, 陈红, 谭颖, 等. 先天性泌尿系统畸形胎儿的染色体核型及拷贝数变异产前诊断结果分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(4): 297-301.
LI Dongmei, CHEN Hong, CHAN Ying, et al. Analysis of the results of prenatal diagnosis of chromosomal karyotype and copy number variations in fetuses with abnormal urinary system [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2023, 39(4): 297-301.
- [8] 朱燕飞, 王萍, 吴燕, 等. 22 种隐性遗传病相关基因变异在产前人群中的分布情况 [J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(5): 908-911.
ZHU Yanfei, WANG Ping, WU Yan, et al. Distribution of 22 recessive genetic disease-related gene mutations in prenatal population [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2023, 38(5): 908-911.
- [9] 王路明, 杨莉, 宋勤浩, 等. BoBs 技术用于胎儿性染色体异常产前诊断的临床效能评价 [J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(18): 2237-2241.
WANG Luming, YANG Li, SONG Qin hao, et al. Evaluation of the clinical efficacy of BoBs technique in prenatal diagnosis of fetal sex chromosome abnormalities [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2021, 31(18): 2237-2241.
- [10] 屈素真, 时盼来, 张田园, 等. CNV-seq 与染色体核型分析在平衡易位携带者产前诊断中的应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(4): 366-369.
QU Suzhen, SHI Panlai, ZHANG Tianyuan, et al. Application of CNV-seq and chromosomal karyotyping in the prenatal diagnosis for carriers of balanced translocations [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2022, 39(4): 366-369.
- [11] 马一婧, 詹福寿, 万艳, 等. 31 例克氏综合征患者核型、睾丸体积及生殖激素水平分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(3): 291-294.
MA Yijing, ZHAN Fushou, WAN Yan, et al. Karyotype, testicular volume and reproductive hormone level in 31 patients with Klinefelter's syndrome [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2021, 43(3): 291-294.
- [12] 谢理玲, 张雨琴, 杨玉, 等. 47, XXY Klinefelter 综合征以青春早发育快进展发病的临床特征及文献复习 [J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(3): 282-284.
XIE Liling, ZHANG Yuqin, YANG Yu, et al. Clinical features and literature review of early youth and rapid development of 47, XXY Klinefelter's syndrome [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2022, 47(3): 282-284.
- [13] 李晨曦, 党玉洁, 秦莹莹. 特纳综合征患者生育力相关问题的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 73-76.
LI Chenxi, DANG Yujie, QIN Yingying. Research progress on fertility related issues in patients with Turner syndrome [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 56(1): 73-76.
- [14] 杨利, 冯亚琴, 杨玉, 等. 伴有生长迟缓的 47, XXX 综合征 3 例报道 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2021, 41(11): 1425-1428.
YANG Li, FENG Yaqin, YANG Yu, et al. Report of 3 cases of 47, XXX syndrome with growth retardation [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2021, 41(11): 1425-1428.
- [15] PERSSON S, ELENIS E, TURKMEN S, et al. Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome [J]. Fertility and Sterility, 2021, 116(3): 862-871.

(下转第 62 页)

- downregulates mTOR to suppress the proliferation, migration, and invasion of prostate cancer cells[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 578948.
- [14] JAKOB M, MATTES L M, KÜFFER S, et al. MicroRNA expression patterns in oral squamous cell carcinoma: hsa-mir-99b-3p and hsa-mir-100-5p as novel prognostic markers for oral cancer[J]. *Head & Neck*, 2019, 41(10): 3499-3515.
- [15] OTTAVIANI S, CASTELLANO L. MicroRNAs: novel regulators of the TGF- β pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Molecular Cellular Oncology*, 2018, 5(6): e1499066.
- [16] FUSO P, DI SALVATORE M, SANTONOCITO C, et al. Let-7a-5p, miR-100-5p, miR-101-3p, and miR-199a-3p hyperexpression as potential predictive biomarkers in early breast cancer patients[J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2021, 11(8): 816.
- [17] XUE Yao, YANG Xiaoyun, HU Shaoyan, et al. A genetic variant in miR-100 is a protective factor of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Medicine*, 2019, 8(5): 2553-2560.
- [18] FIGUEROA-GONZÁLEZ G, CARRILLO-HERNÁNDEZ J F, PEREZ-RODRIGUEZ I, et al. Negative regulation of serine threonine kinase 11 (STK11) through miR-100 in head and neck cancer[J]. *Genes*, 2020, 11(9): 1058.
- [19] BI Yunlong, JING Yu, CAO Yang. Overexpression of miR-100 inhibits growth of osteosarcoma through FGFR3[J]. *Tumour Biology*, 2015, 36(11): 8405-8411.
- [20] LUO Jie, CHEN Bin, JI Xianxiu, et al. Overexpression of miR-100 inhibits cancer growth, migration, and chemosensitivity in human NSCLC cells through fibroblast growth factor receptor 3[J]. *Tumour Biology*, 2016, 37(12): 15517-15524.
- [21] LUAN Yongxin, ZHANG Shuyan, ZUO Ling, et al. Overexpression of miR-100 inhibits cell proliferation, migration, and chemosensitivity in human glioblastoma through FGFR3[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2015, 8: 3391-3400.
- [22] LI Zhipeng, LI Xu, YU Chao, et al. MicroRNA-100 regulates pancreatic cancer cells growth and sensitivity to chemotherapy through targeting FGFR3[J]. *Tumour Biology*, 2014, 35(12): 11751-11759.
- [23] BAE J S, JUNG S H, HIROKAWA M, et al. High prevalence of DICER1 mutations and low frequency of gene fusions in pediatric follicular-patterned tumors of the thyroid[J]. *Endocrine Pathology*, 2021, 32(3): 336-346.
- [24] JONKER P K C, VAN DAM G M, OOSTING S F, et al. Identification of novel therapeutic targets in anaplastic thyroid carcinoma using functional genomic mRNA-profiling: paving the way for new avenues?[J]. *Surgery*, 2017, 161(1): 202-211.
- [25] TIEDJE V, TING S, WALTER R F, et al. Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 175(3): 173-180.
- [26] ST BERNARD R, ZHENG Lei, LIU Wei, et al. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3): 1145-1153.
- [27] ONOSE H, EMOTO N, SUGIHARA H, et al. Overexpression of fibroblast growth factor receptor 3 in a human thyroid carcinoma cell line results in overgrowth of the confluent cultures[J]. *European Journal of Endocrinology*, 1999, 140(2): 169-173.
- [28] PARKER B C, ENGELS M, ANNALA M, et al. Emergence of FGFR family gene fusions as therapeutic targets in a wide spectrum of solid tumours[J]. *The Journal of Pathology*, 2014, 232(1): 4-15.
- 收稿日期: 2024-02-19
修回日期: 2024-03-03

(上接第44页)

- [16] GEERTS M, STEYAERT J, FRYNS J P. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys[J]. *Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)*, 2003, 14(3): 267-279.
- [17] 邱惠国, 潘华, 洪国舜, 等. 无创产前筛查技术在胎儿性染色体非整倍体筛查中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(18): 3452-3456.
- QIU Huiguo, PAN Hua, HONG Guolin, et al. Application of non-invasive prenatal screening technology in screening for fetal sex chromosome aneuploidy[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2022, 37(18): 3452-3456.
- [18] 彭建美, 李瑞, 于娇, 等. 颈项透明层厚度超声联合无创DNA对孕妇胎儿染色体非整倍体异常诊断效能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(11): 2129-2132.
- PENG Jianmei, LI Rui, YU Jiao, et al. Effect of ultrasound on thickness of neck transparent layer combined with noninvasive DNA on diagnosis of abnormal chromosomal aneuploidy [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2021, 21(11): 2129-2132.
- [19] 胡睿, 张竹, 王嘉敏, 等. 比较基因组杂交微阵列技术在高龄孕妇产前诊断胎儿染色体异常中的应用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(1): 117-123.
- HU Rui, ZHANG Zhu, WANG Jiamin, et al. Application of array-based comparative genomic hybridization in the prenatal diagnosis of fetal chromosomal aberration in gravidas with advanced age [J]. *Journal of Sichuan University(Medical Sciences)*, 2021, 52(1): 117-123.
- [20] 赵小秋, 崔婉婷. 205例羊水细胞嵌合体的产前诊断结果分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2022, 33(1): 18-22, 26.
- ZHAO Xiaoqiu, CUI Wanting. Analysis of prenatal diagnosis outcomes of 205 cases with mosaicism in amniotic fluid cells [J]. *Chinese Journal of Reproductive Health*, 2022, 33(1): 18-22, 26.
- 收稿日期: 2023-12-22
修回日期: 2024-04-18