

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.010

## 自然流产及指征引产组织与染色体异常的关系\*

胡 勤, 叶 强, 周子靖, 金 朝<sup>△</sup>

四川省自贡市妇幼保健院检验科, 四川自贡 643000

**摘要:**目的 探讨自然流产及指征引产组织与染色体异常的关系。方法 采用低深度高通量全基因组拷贝数变异测序(CNV-Seq)技术对自然流产组织和指征引产胎儿组织进行染色体检测,其中自然流产标本 141 例,指征引产标本 69 例。结果 自然流产组织 141 例,指征引产组织 69 例均检测成功。141 例自然流产组织中染色体异常 65 例,检出率为 46.10%,其中染色体数目异常 46 例,意义不明或良性结构异常 12 例,致病性结构异常 7 例;69 例指征引产组织中染色体异常 28 例,检出率为 40.58%,其中染色体数目异常 13 例,意义不明或良性结构异常 10 例,致病性结构异常 5 例。结论 染色体异常(数目和结构)是导致自然流产和指征引产的主要原因,采用 CNV-Seq 技术检测自然流产和指征引产组织有利于查找遗传学病因,对再次生育指导有重要意义。

**关键词:**低深度高通量全基因组拷贝数变异测序; 稽留流产; 指征引产; 染色体异常

中图法分类号:R715.5;R714.21

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)08-1063-05

Analysis of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion and reference abortion tissue  
by whole genome copy number variation sequencing\*

HU Qin, YE Qiang, ZHOU Zijing, JIN Zhao<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Zigong Maternal and Child Health Care  
Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between spontaneous abortion tissue, citation and chromosomal abnormalities. **Methods** Low depth and high throughput copy number variation sequencing (CNV-Seq) technique was used to detect chromosomes in spontaneous abortion tissues and reference fetuses, including 141 cases of spontaneous abortion tissue and 69 cases of induced labor tissue. **Results** A total of 141 cases of spontaneous abortion tissue and 69 cases of induced labor tissue were detected successfully. There were 65 cases of chromosome abnormality in spontaneous abortion (46.10%), including 46 cases of chromosome abnormality, 12 cases of unknown or benign structural variation, 7 cases of pathogenic structural variation. A total of 28 cases of chromosome abnormality (40.58%) were identified, including 13 cases of chromosome abnormality and 5 cases of pathogenic structural variation. **Conclusion** Chromosome abnormality (number and structure) is the main cause of spontaneous abortion and induction of labor. The detection of abortion and induction of labor by chromosome copy number variation sequencing technology is helpful to find the genetic cause, which is of great significance for fertility guidance again.

**Key words:** high-throughput whole genome copy number variation sequencing; delayed abortion; refers to the induction of labor; chromosomal abnormality

自然流产指非人为目的造成的流产,在所有临床妊娠中,大约 15% 会发生自然流产<sup>[1]</sup>。近年来有研究表明,高龄、生殖器官异常、黄体功能不全、配偶精子异常、妊娠感染、初产妇、自然流产史及不良生活习惯等均是自然流产的主要危险因素<sup>[2]</sup>。从遗传学角度分析,染色体异常可导致自然流产,并且可增加后续妊娠失败和其他并发症的发生率。国外有研究表明,50% 的自然流产存在染色体异常,包括嵌合体、结构和数目异常,如三体、单体、多倍体和 X 单体<sup>[3]</sup>。因

此,分析流产组织中的染色体有助于了解终止妊娠的病因,以及改善自然流产患者后续妊娠的管理。在所有孕妇中,胎儿结构异常占 3%,几十年来,基于超声波的筛查一直是常规产前检查的组成部分,可发现明显的结构异常,临床推荐引产并查找畸形原因<sup>[4]</sup>。大约一半的主要结构异常可以在妊娠前 3 个月检测到,包括颅内/无脑畸形、腹壁缺陷、前脑无裂畸形和囊性水瘤等。然而,由于有些器官、系统的持续发展,部分异常直到怀孕后期才会显现出来。随着检查能力及经

\* 基金项目:四川省自贡市科学技术局重点项目(2019YLSF35)。

作者简介:胡勤,女,主管技师,主要从事产前诊断的分子遗传学及新生儿遗传代谢性疾病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:

验的增加,让中枢神经系统和心血管系统的详细检查成为可能,目前在有产前诊断资质的机构广泛进行胎儿神经超声图和胎儿超声心动图等专门检查。当产前检查发现重大结构异常时,建议使用染色体芯片或者全基因组拷贝数变异测序技术进行基因检测,因为它具有更高的基因组分辨率<sup>[5]</sup>。本研究选取自然流产组织和指征引产胎儿组织,采用低深度高通量全基因组拷贝数变异测序(CNV-Seq)技术检测其染色体,并分析染色体与自然流产组织及指征引产胎儿组织的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于本院就诊孕妇的 141 例流产组织和 69 例胎儿组织作为研究对象,临床诊断为自然流产排出的绒毛组织、稽留流产行清宫术后留取的标本及有临床指征需要引产的胎儿组织。其中自然流产标本 141 例,指征引产标本 69 例。自然流产组织孕妇平均年龄(29.89±4.45)岁,受检时平均孕周(9.50±1.52)周,平均自然流产次数(1.29±0.94)次;指征引产组织孕妇平均年龄(27.28±3.88)岁,受检时平均孕周(20.52±5.82)周。所有患者均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 取样** 自然流产组织为小孕周时,取约 10 mg 新鲜绒毛组织;可见胎儿组织时,取 1 cm×1 cm 胎儿组织标本。使用生理盐水多次漂洗,除去血液、污物后剪碎。

**1.2.2 基因组 DNA 提取** 采用博奥生物集团试剂盒提取基因组 DNA,裂解液和蛋白酶 K 消化组织过夜,后续纯化和收集 DNA,用于高通量测序检测;NanoDrop2000(美国 Thermo Fisher scientific INC)测定 DNA 浓度,保证建库用量大于 600 ng, A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> 为 1.8~2.0,置于-70℃冰箱储存备用,避免标本 DNA 反复冻融。

**1.2.3 基因组建库** 将 600 ng 基因组 DNA 通过片段化酶消化为片段,将末端修复,加上特异序列标签后扩增短片段,采用 SYBGreen 实时荧光定量技术检测,为测序做准备。

**1.2.4 测序检测及结果判读** 采用博奥生物集团 Ion Torrent 测序平台对本标本进行检测,严格按照实验室标准操作规程进行,设置检测 400 个 Flows。芯片

质控 ISP Loading > 75%, Polyclonal < 35%, Low Quality < 10%, Total Reads > 75 Mb, 每个标本数据量 > 3.5 Mb。对染色体非整倍体及 ≥ 5 Mb 的微缺失和微重复进行分析。通过人类染色体不平衡和表型数据库 DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/index>)、ClinGen (<https://www.clinicalgenome.org>)、在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM, <https://www.omim.org>) 和基因组变异数据库 (DGV, <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>) 等公共数据库进行比对分析,判断所检出 CNV 的性质,进行结果判读。参照美国医学遗传学与基因组学学会遗传变异分类标准与指南<sup>[6]</sup>,将检测标本中发现的 CNVs 分为以下 5 个级别:明确致病性 CNV、可能致病 CNV、良性 CNV、可能良性 CNV、临床意义不明 CNV。

## 2 结果

**2.1 自然流产组织和指征引产组织检出率及染色体异常结果比较** 纳入本研究的 141 例自然流产组织和 69 例指征引产组织均检测成功,数据达到质控标准。染色体异常 93 例,检出率为 44.29%(93/210)。141 例自然流产组织中染色体异常 65 例,检出率 46.10%,其中染色体数目异常 46 例,致病性结构异常 7 例,意义不明或良性结构异常 12 例。69 例指征引产组织中染色体异常 28 例,检出率 40.58%,其中染色体数目异常 13 例,致病性结构异常 5 例,意义不明或良性结构异常 10 例。

**2.2 染色体数目异常分析** (1)65 例自然流产组织染色体异常中染色体数目异常 46 例,占异常染色体的 70.77%,其中三体型 33 例,单体型 11 例(Turner 综合征 10 例,21 号染色体单体 1 例),三倍体 2 例(多重 STR 位点分析验证一致)。(2)28 例指征引产组织染色体异常中染色体数目异常 13 例,占异常染色体的 46.43%,其中三体型 9 例,单体型 4 例,均为 Turner 综合征。9 例三体中有 7 例为 18 号染色体三体,均因为 B 超检查提示异常而进一步进行诊断,其中 4 例胎儿水肿合并淋巴水囊瘤,2 例胎儿多发畸形,1 例胎儿为足内翻;另外 2 例三体分别为 13 号染色体三体和 21 号染色体三体,表现为胎儿唇裂、全身水肿和先天性心脏病。4 例 Turner 综合征均表现为水肿、淋巴水囊瘤。见表 1。

表 1 CNV-Seq 技术检测流产组织染色体数目异常结果[n(%)]

检测结果	描述	自然流产组织数目异常(n=46)	指征引产组织数目异常(n=13)
Seq(2)×3	2 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(5)×3	5 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(6)×3	6 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(7)×3	7 号染色体三体	2(4.35)	0(0.00)
Seq(8)×3	8 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(9)×3	9 号染色体三体	6(13.04)	0(0.00)

续表 1 CNV-Seq 技术检测流产组织染色体数目异常结果[n(%)]

检测结果	描述	自然流产组织数目异常(n=46)	指征引产组织数目异常(n=13)
Seq(12)×3	12 号染色体三体	3(6.52)	0(0.00)
Seq(13)×3	13 号染色体三体	4(8.70)	1(7.69)
Seq(15)×3	15 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(16)×3	16 号染色体三体	8(17.39)	0(0.00)
Seq(17)×3	17 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(18)×3	18 号染色体三体	1(2.17)	7(53.85)
Seq(20)×3	20 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(21)×1	21 号染色体单体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(21)×3	21 号染色体三体	1(2.17)	1(7.69)
Seq(22)×3	22 号染色体三体	1(2.17)	0(0.00)
Seq(xo)×1	Turner 综合征	10(21.74)	4(30.77)
三倍体	69,XXY 三倍体	2(4.35)	0(0.00)

2.3 染色体致病性结构异常组织分析 自然流产组 指征引产组织染色体结构异常 15 例,其中致病性结构异常 19 例,其中致病性结构异常 7 例; 指征引产组织染色体结构异常 5 例。见表 2。

表 2 CNV-Seq 技术检出的致病性结构异常组织分析

致病性结构异常组织	结果描述
自然流产组织 1 Seq[hg19] 3q29(193.04~197.84 Mb)×3, Seq[hg19] 5q35.2q35.3(174.70~180.72 Mb)×1, Seq[hg19] 22q11.1q11.2(17.06~18.62 Mb)×3	3 号染色体 q29(193.04~197.84 Mb)位置存在约 4.80 Mb 的拷贝数重复;5 号染色体 q35.2q35.3(174.70~180.72 Mb)位置存在约 6.02 Mb 的拷贝数缺失;22 号染色体 q11.1q11.2(17.06~18.62 Mb)位置存在约 1.56 Mb 的拷贝数重复。根据 CNV 评判标准,综合认定这 3 个位置的变异均为致病性 CNV。
自然流产组织 2 Seq[hg19] del(8)(p23.3p11.23), Seq[hg19] dup(8)(q12.1q24.3)mos	8 号染色体 p23.3p11.23(0.16~38.30 Mb)位置存在约 38.14 Mb 的拷贝数缺失;同时 8 号染色体 q12.1q24.3(61.50~146.30 Mb)位置存在约 84.80 Mb 的拷贝数重复(拷贝数为 2.6)。根据 CNV 评判标准,综合认定这 2 个位置的变异均为致病性 CNV
自然流产组织 3 Seq[hg19] Xq25(122.90~123.18 Mb)×1	X 染色体 q25(122.90~123.18 Mb)位置存在约 0.28 Mb 的拷贝数缺失,临床表型特征为:X-连锁淋巴增生综合征 2 型
自然流产组织 4 Seq[hg19] del(11)(q13.3q14.1)	11 号染色体 q13.3q14.1(69.30~82.90 Mb)位置存在约 13.60 Mb 的拷贝数缺失,常见特征包括发育迟缓、智力障碍、行为问题和独特的面部特征
自然流产组织 5 Seq[hg19] 2p25.3(0.02~3.04 Mb)×3, Seq[hg19] 13q21.2q34(61.58~115.10 Mb)×1	2 号染色体 p25.3(0.02~3.04 Mb)位置存在约 3.02 Mb 的拷贝数重复,为临床意义不明确 CNV;13 号染色体 q21.2q34(61.58~115.10 Mb)位置存在约 53.52 Mb 的拷贝数缺失,为致病性 CNV
自然流产组织 6 Seq[hg19] 3q29(195.66~197.34 Mb)×1	3 号染色体 q29(195.66~197.34 Mb)位置存在约 1.68 Mb 的拷贝数缺失,为致病性 CNV
自然流产组织 7 Seq[hg19] 6p25.3p24.3(0.14~9.40 Mb)×1, Seq[hg19] 6q13q27(71.50~170.92 Mb)×3[50%]	6 号染色体 p25.3p24.3(0.14~9.40 Mb)位置存在约 9.26 Mb 的拷贝数缺失;同时 6 号染色体 q13q27(71.50~170.92 Mb)位置存在约 99.42 Mb 拷贝数嵌合重复,嵌合比例约为 50%。根据 CNV 评判标准,综合认定这 2 个位置的变异均为致病性 CNV
指征引产组织 1 Seq[hg19] 3q22.3q25.1(138.08~151.16 Mb)×1	3 号染色体 q22.3q25.1(138.08~151.16 Mb)位置存在约 13.08 Mb 的拷贝数缺失,为致病性 CNV
指征引产组织 2 Seq[hg19] 10q23.2q26.3(88.70~135.44 Mb)×3	10 号染色体 q23.2q26.3(88.70~135.44 Mb)位置存在约 46.74 Mb 的拷贝数重复,为致病性 CNV
指征引产组织 3 Seq[hg19] 11q24.2q25(124.30~134.94 Mb)×1	11 号染色体 q24.2q25(124.30~134.94 Mb)位置存在约 10.64 Mb 的拷贝数缺失,为致病性 CNV
指征引产组织 4 Seq[hg19] 8p23.2(2.34~2.78 Mb)×3, Seq[hg19] 17p13.3p13.2(2.48~3.80 Mb)×1	8 号染色体 p23.2(2.34~2.78 Mb)位置存在约 0.44 Mb 的拷贝数重复,为临床意义不明确 CNV;常染色体 17 号染色体 p13.3p13.2(2.48~3.80 Mb)位置存在片段大小约 1.32 Mb 的拷贝数缺失,为致病性 CNV
指征引产组织 5 Seq[hg19] dup(10)(q23.2q26.3)	10 号染色体 q23.2q26.3(88.70~135.44 Mb)位置存在约 46.74 Mb 的拷贝数重复,为致病性 CNV

### 3 讨 论

染色体病是由于先天性染色体数目异常或结构异常导致的具有多发畸形、发育迟缓等一系列临床症状的疾病<sup>[7]</sup>。不明原因流产及指征引产主要原因为染色体数目异常,这与本研究结果一致,不明原因流产组织中 32.62%是由于染色体数目异常导致的,指征引产组织中 18.84%是因为染色体数目异常引起的<sup>[7]</sup>。CNV-seq 技术除了能检测染色体非整倍体问题外,还可以检测>5 Mb 的染色体微小拷贝数变异,目前,CNV-seq 技术被应用于生长发育迟缓、多发畸形、智力障碍等表现的儿童、成人罕见病或者自然流产物、指征引产物原因分析,可对产前诊断中核型结果异常进行分析,但无法对异常片段的来源进行 DNA 水平分析,还可对产前超声检查异常而染色体核型分析结果正常的胎儿进行进一步遗传学检测等<sup>[8-9]</sup>。

本研究结果显示,自然流产组织染色体数目异常 46 例,占异常染色体的 70.77%(46/65),其中三体型 33 例,单体型 11 例(Turner 综合征 10 例,21 号染色体单体 1 例),三倍体 2 例。不明原因自然流产高发原因核型分别为 XO、T16、T9 等,这些三体或单体核型还存在不同程度的嵌合,46 例染色体数目异常标本中 13 例为嵌合体。指征引产组织染色体数目异常 13 例,占异常染色体的 46.43%(13/28),其中三体型 9 例;单体型 4 例,均为 Turner 综合征。9 例三体中有 7 例为 18 号染色体三体,均因为 B 超检查提示异常而进一步进行诊断,其中 4 例胎儿水肿合并淋巴水囊瘤,2 例胎儿多发畸形,1 例胎儿为足内翻;另外 2 例三体分别为 13 号染色体三体和 21 号染色体三体,表现为胎儿唇裂、全身水肿和先天性心脏病。4 例 Turner 综合征均表现为水肿、淋巴水囊瘤。

除染色体数目异常外,本研究还发现染色体结构异常,结构异常会表现出较为严重的临床症状。自然流产组织染色体结构异常 19 例,其中致病性结构异常 7 例。有 1 例自然流产组织受检原因为孕妇反复稽留流产 3 次,孕妇 35 岁,第 4 次怀孕同样不明原因流产,检测结果有 3 个染色体片段异常:(1)3 号染色体 q29(193.04~197.84 Mb)位置存在约 4.80 Mb 的拷贝数重复,q29 区域共涉及 41 个蛋白编码基因,包含 10 个已知的 Morbid 基因,该区域重复完全覆盖“3q29 微重复综合征”(3:195726835-197344663,约 1.61 Mb; OMIM 611936),大部分由父母一方遗传,少数为新发突变。个体间临床表型存在差异,该重复为致病性结构变异。(2)5 号染色体 q35.2q35.3(174.70~180.72 Mb)位置存在约 6.02 Mb 的拷贝数缺失,5 号染色体 q35.2q35.3 区域完全覆盖“5q35 复发(Sotos 综合征)区域(包括 NSD1)”(chr5:175,

728,979-177,047,793),ClinGen 数据库单倍剂量不足,评分为 3 分,目前有足够证据表明其发生一个拷贝数的缺失可以导致疾病,单倍剂量不足关联“Sotos 综合征”,又称小儿巨脑畸形综合征,主要临床表型特征包括特殊面容、学习障碍、过度生长等<sup>[10]</sup>,为致病性 CNV。(3)22 号染色体 q11.1q11.2(17.06~18.62 Mb)位置存在约 1.56 Mb 的拷贝数重复,22 号染色体 q11.1q11.2 区域完全覆盖“22q11.2 复发(猫眼综合征)区域(包括 CECR2)”(chr22:17,392,953-18,591,860),ClinGen 数据库三倍剂量敏感评分为 3 分,敏感关联的表型为“猫眼综合征”(OMIM115470)<sup>[11]</sup>。“猫眼综合征”是一种罕见的染色体疾病,具有高度可变的临床表现,主要临床特征:虹膜缺损和肛门闭锁合并瘘管,下斜睑裂,耳前皮赘和/或凹陷,心脏畸形和肾畸形频发,精神发育正常或接近正常<sup>[11]</sup>,该重复为致病性 CNV。综合 3 个位置的染色体结构异常,评估该标本的异常可能源自父母染色体易位,存在一定再发风险。经过与产前诊断中心和生殖中心沟通,建议该对夫妇进行胚胎移植前诊断技术(第 3 代试管婴儿)。指征引产组织染色体结构异常 15 例,其中致病性结构异常 5 例,1 例因 B 超检查显示胎儿颅内结构发育异常引产,分子诊断为 Seq[hg19]8p23.2(2.34~2.78 Mb)×3,Seq[hg19]17p13.3p13.2(2.48~3.80 Mb)×1,8 号染色体约 0.44 Mb 的拷贝数重复,17 号染色体约 1.32 Mb 的拷贝数缺失。8 号染色体 p23.2 区域不涉及蛋白编码基因,不包含已知的 Morbid 基因,为临床意义不明确 CNV;17 号染色体 p13.3p13.2 区域共涉及 17 个蛋白编码基因,包含 5 个已知的 Morbid 基因;其中 PAFAH1B1 基因的单倍剂量不足,评分为 3 分,有足够证据表明其发生一个拷贝的缺失可以导致疾病,单倍剂量不足关联“经典无脑畸形”(MONDO:0015146),为致病性 CNV,所以该胎儿 B 超检查显示颅内结构异常的原因可能是 17 号染色体发生缺失引起的。

染色体微小的结构异常涉及重要基因同样导致严重的疾病及表型,当然 CNV-Seq 技术只能检测到染色体>5 Mb 的非整倍体问题,对于整倍体和平衡性易位等问题导致的流产会漏检,所以临床常推荐 CNV-seq 技术与染色体核型分析联合应用,虽然染色体核型分辨率较 CNV-Seq 技术差,但能检测整倍体和平衡性易位等染色体异常,两种技术互补应该可以提高检出率。染色体微阵列分析技术是胎儿超声影像检查异常时的首选推荐检测方法,是利用涵盖大量染色体重要片段的高密度 DNA 探针与经荧光标记的样品 DNA 特异性杂交,从而获得样品分子的序列和数量等信息,除了检测拷贝数变异外,该方法还可以查出单亲二倍体、杂合性缺失、三倍体或多倍体,但因

芯片上探针有限,范围不如 CNV-Seq 技术广。每种技术都有其优势与局限性,各种技术联合检测是最理想的状态,但现实是患者会根据自己的经济情况只选择其一,这也是本研究的局限性,没有完全统计各种检测技术的检出率及漏检情况。通过累计更多的检测数据,希望可以进一步完善该研究。产前诊断方法多样化可以避免因检测方法局限而漏诊,完善出生缺陷二级预防。

综上所述,染色体异常(数目和结构)是造成自然流产和指征引产的主要原因,CNV-seq 作为新的分子检测技术,通过对染色体非整倍体问题及 >5 Mb 的染色体微小拷贝数变异进行分析,可快速、有效地检测流产和引产组织的遗传学病因,对再次生育指导具有重要意义。

### 参考文献

[1] BIYIK I, ALBAYRAK M, KESKIN F. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in missed abortion[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2020, 42(5):235-239.

[2] GONG G F, YIN C X, HUANG Y Q. A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period[J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41(6):977-980.

[3] LI F X, XIE M J, QU S F, et al. Detection of chromosomal abnormalities in spontaneous miscarriage by low coverage next generation sequencing[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2):1269-1276.

[4] EDWARDS L, HUI L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies[J]. Semin Fetal Neo-

natal Med, 2018, 23(2):102-111.

[5] ACHIRON R, ADAMO L, KASSIF E. From screening chromosomal anomalies to early diagnosis of fetal malformations[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(2):128-133.

[6] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424.

[7] VIOTTI M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities;aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6):602.

[8] QU S Z, SHI P L, ZHANG T Y, et al. Application of CNV-seq and chromosomal karyotyping in the prenatal diagnosis for carriers of balanced translocations[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2022, 39(4):366-369.

[9] LIU Y D, WU L Q. Application of next-generation sequencing technology in prenatal screening and diagnosis [J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2021, 55(9):1037-1042.

[10] FOSTER A, ZACHARIOU A, LOVEDAY C, et al. The phenotype of sotos syndrome in adulthood: a review of 44 individuals[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2019, 181(4):502-508.

[11] MAKAROV I A, GAVRILINA S B, BELOZEROV B G. Cat-eye syndrome (a psychiatric aspect) [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(11):60-64.

(收稿日期:2022-09-28 修回日期:2023-02-11)

(上接第 1062 页)

[20] VASIKARAN S, EASTELL R, BRUYÈRE O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(2):391-420.

[21] EASTELL R, SZULC P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11):908-923.

[22] IVASKA K K, GERDHEM P, VÄÄNÄNEN H K, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(2):393-403.

[23] TIAN A, MA J, FENG K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1):68.

[24] DAI Z, WANG R, ANG L W, et al. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian

population [J]. Bone, 2016, 83:171-177.

[25] GERDHEM P, RINGSBERG K A, OBRANT K J, et al. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(11):1425-1431.

[26] NAKAMURA K, SAITO T, OYAMA M, et al. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the muramatsu study [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(1):97-103.

[27] WANG X, YU J, WANG X, et al. The associations between hypovitaminosis d, higher pth levels with bone mineral densities, and risk of the 10-year probability of major osteoporotic fractures in Chinese patients with T2DM [J]. Endocr Pract, 2018, 24(4):334-341.

(收稿日期:2022-06-25 修回日期:2023-02-10)