

## 论著·临床研究

## 低比例嵌合型性染色体异常不孕患者辅助生殖结局分析\*

曹芳, 胡丽敏, 夏西洋, 戴秀亮, 高亭亭, 陈莉<sup>△</sup>

(常州市妇幼保健院生殖中心, 江苏常州 213000)

**[摘要]** 目的 探讨低比例嵌合型性染色体异常(SCA)患者的临床表型及其是否影响辅助生殖结局。方法 回顾性分析 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在该中心进行辅助生殖助孕的 28 例低比例嵌合型性 SCA 不孕患者(病例组)的发育情况,根据年龄和促排卵方案按 1:2 匹配该中心同期收治的 56 例染色体核型正常的不孕患者作为对照组,分析比较 2 组患者临床资料、胚胎发育情况并随访胚胎移植后临床妊娠结局。结果 2 组患者体重指数、基础抗缪勒氏管激素、基础促卵泡生成素、基础雌二醇、不孕原因、不孕年限比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。病例组患者共 42 个取卵周期,对照组患者共 72 个取卵周期,促排过程中平均外源性促性腺激素用量、授精方式、平均获卵数、成熟卵子数,以及正常受精率、胚胎培养第 3 天优胚率和囊胚形成率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );病例组患者成熟卵子比例明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。病例组患者共 46 个移植周期,对照组患者共 97 个移植周期,2 组患者临床妊娠率、种植率、活胎分娩率,流产率、单胎妊娠的新生儿出生体重比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。病例组患者中获得活胎分娩 17 例,妊娠早期行产前诊断检查羊水染色体核型正常 8 例,行无创胚胎染色体筛查检测核型正常 7 例。结论 对低比例嵌合性 SCA 患者通过辅助生殖助孕受孕的成功率与染色体正常不孕患者相同。

**[关键词]** Turner 综合征; 嵌合体; 辅助生殖; 胚胎

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.012

中图法分类号:R715.5

文章编号:1009-5519(2023)07-1135-06

文献标识码:A

**Analysis of assisted reproduction outcomes in infertility patients with low proportion of chimeric sex chromosome abnormalities\***

CAO Fang, HU Limin, XIA Xiyang, DAI Xiuliang, GAO Tingting, CHEN Li<sup>△</sup>

(Reproductive Center, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital Changzhou, Changzhou, Jinagsu 213000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical phenotype of low proportion of chimeric sex chromosome abnormalities(SCA) and its effect on the outcome of assisted reproduction. **Methods** The state of development of 28 infertility patients with low proportion of chimeric SCA underwent assisted reproduction in this center(the case group) were retrospectively analyzed. A total of 56 infertile patients with normal chromosome karyotype during the same period in this center were matched with 1:2 as the control group according to age and ovarian stimulation plan. The basic clinical data and embryo development of the two groups were analyzed and compared, and the clinical pregnancy outcomes after embryo transplantation were followed up. **Results** There were no significant differences in body mass index(BMI), basal anti-Mullerian hormone(AMH), basal follicle-stimulating hormone(FSH), basal estradiol(E2), causes of infertility and years of infertility between the two groups( $P>0.05$ ). There were 42 ovulation cycles in the case group and 72 ovulation cycles in the control group. There were no statistically significant differences in the average amount of gonadal hormone(Gn), insemination method, average number of obtained eggs, number of mature eggs in the process of ovulation promotion, and normal fertilization rate, fine embryo rate and embryo rate and blastocyst formation rate at day three between the two groups( $P>0.05$ ). The proportion of mature ovum in the control group was higher than that in the case group( $P<0.05$ ). There were 46 transplant cycles in the case group and 97 transplant cy-

\* 基金项目:南京医科大学科技发展基金重点项目(2017NJMUZD041);南京医科大学科技发展基金一般项目(NMUB20210055)。

作者简介:曹芳(1982—),硕士研究生,副研究员,主要从事辅助生殖工作。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:shaoshan686@sina.com。

cles in the control group. There were no significant differences in clinical pregnancy rate, implantation rate, live birth rate, abortion rate and fetal weight in single pregnancy between the two groups ( $P > 0.05$ ). A total of 17 patients in the case group were born alive, and eight cases had normal chromosome karyotype in amniotic fluid, and seven cases were normal in the results of non-invasive embryo chromosome screening. **Conclusion** For low proportion of SCA patients, the success rate of pregnancy through assisted reproduction is the same as that of infertility patients with normal chromosome.

**[Key words]** Turner syndrome; Chimera; Assisted reproduction; Embryo

卵巢功能决定基因主要定位于 X 染色体长臂上, X 染色体的数目或结构异常均可导致子宫、卵巢发育不良,多数会影响女性生育能力<sup>[2-3]</sup>。性染色体异常(SCA)包括整条或部分性染色体片段丢失或增加,是最常见的染色体疾病<sup>[1]</sup>。同一个体中同时存在 2 个或多个不同细胞系称为嵌合体,嵌合比例不同,临床表现及严重程度不同。在不孕人群中 SCA 患者嵌合比例较低,是否可通过辅助生殖达到良好的妊娠结局尚不明确。本研究探讨了低比例嵌合型 SCA 患者的发育情况,以及母亲低比例嵌合型 SCA 对胚胎发育和妊娠结局的影响,旨在为临床遗传咨询和辅助生殖医师提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月在本中心进行辅助生殖助孕的 28 例低比例嵌合型 SCA 患者(病例组)的临床资料及表型(排除男方染色体异常),包括 45, X/46, XX; 46, XX/47, XXX; 45, X/46, XX/47, XXX 3 种嵌合核型。根据病例组患者年龄和促排卵方案按 1:2 匹配选取本中心同期收治的 56 例染色体正常的不孕患者作为对照组。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的医学伦理原则。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 评估 2 组患者生育能力,包括基础内分泌激素水平、生殖系统及盆腔 B 超检查(明确子宫及卵巢发育情况)等。并记录临床病史、月经初潮时间、月经周期、身高、体重指数(BMI)等。

**1.2.2 促排卵方案** 根据患者临床基础情况选取相应促排卵方案,通过阴道超声和血清雌二醇(E2)检测卵泡发育情况。当卵泡发育成熟时注射人绒毛膜促性腺激素,36 h 后常规 B 超下取卵,根据男方精液情况决定行体外受精(IVF)或卵泡质内单精子注射(ICSI)受精,转移至 G1 培养液滴,记录第 1 天原核情况,出现 2 个原核表明正常受精,培养至第 3 天根据胚胎形态学评分对样品进行分级, I、II 级卵裂胚为优质卵裂胚; III 级卵裂胚为非优质卵裂胚, IV 级胚胎废弃。部分卵裂期胚胎移植或冷冻后其余可用卵裂期胚胎继续培养至第 6 天,将形成的囊胚冷冻。

**1.2.3 观察指标** 比较 2 组患者 BMI、基础抗缪勒

氏管激素(AMH)、平均外源性促性腺激素(Gn)用量、基础促卵泡生成素(FSH)、基础 E2 水平,以及辅助生殖后获卵率、成熟卵子率、囊胚形成率等,并随访移植周期临床妊娠率(妊娠周期数/移植周期数)、胚胎种植率(种植胚胎数/移植胚胎数)、产前诊断结果、活产率(活产周期数/移植周期数)、流产率(流产周期数/妊娠周期数)、新生儿出生体重等。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,计数资料以率或构成比表示,采用两独立样本  $t$  检验、Mann Whitney  $U$  检验、 $\chi^2$  检验等。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病例组患者一般资料及对应妊娠结局** 28 例患者中 46, XX/47, XXX 嵌合 5 例, 45, X/46, XX 嵌合 16 例, 45, X/46, XX/47, XXX 嵌合 7 例, 嵌合比例为 3%~11%; 年龄 28.44 岁, 中位年龄 34.5 岁; 中位身高 160.6 cm; 中位 BMI 22.1 kg/m<sup>2</sup>; 28 例患者智力、身高、体重均未见明显异常, 第二性征发育正常; 其中月经周期不规律 1 例, 双子宫 1 例, 卵巢功能降低 5 例; 妊娠早期行产前诊断检查羊水穿刺示胎儿染色体核型正常 8 例, 无创胚胎染色体筛查(NICS)检测核型正常 7 例; 孕早期稽留流产患者中核型正常 2 例。见表 1。

**2.2 2 组患者一般资料比较** 2 组患者 BMI、不孕年限、原发不孕比例, 以及不孕原因中的卵巢功能下降比例、排卵障碍比例, 基础内分泌的 AMH、E2、基础 FSH 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 2 组患者胚胎发育情况比较** 病例组患者共 42 个取卵周期, 其中 6 个周期行 ICSI, 1 个周期行 IVF 联合 ICSI, 35 个周期行 IVF。对照组患者共 72 个取卵周期, 其中 64 个周期行 IVF, 8 个周期行 ICSI。2 组患者 Gn 用量、获卵数、成熟卵子数、正常受精率、囊胚形成率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 病例组患者中成熟卵子比例明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 2 组患者辅助生殖结局比较** 病例组患者共 46 个移植周期, 对照组患者共 97 个移植周期。2 组患者临床妊娠率、胚胎移植种植率、活产率、单胎妊娠

的新生儿出生体重比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。病例组女孩比例明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 病例组患者一般资料及对应妊娠结局

序号	年龄 (岁)	女方外周血染色体核型	不孕类型	不孕年限(年)	染色体以外 女方不孕因素	身高 (cm)	子宫大小 (cm)	月经周期 (d)	新生儿性别	新生儿体重(g)	产前诊断
1	32	46,XX[94]/45,X[6]	原发性	2.0	输卵管因素、多囊卵巢综合征	158	48×39×45	30~60/5	—	—	—
2	38	45,X[5]/47,XXX[2]/46,XX[93]	继发性	2.0	输卵管因素	160	53×50×58	35/4	女	3 000	NICS 未见异常
3	40	47,XXX,9qh+[5]/45,X,9qh+[3]/46,XX,9qh+[89]	继发性	1.0	卵巢功能下降	155	57×48×61	24~25/7	—	—	—
4	44	45,X[5]/46,XX[95]	继发性	1.0	输卵管因素	158	58×41×54	27~28/14	—	—	—
5	30	47,XXX[3]/46,XX[94]	原发性	5.0	排卵障碍、高胰岛素血症	167	41×34×42	不规则	男	3 550	羊水染色体核型正常
6	38	45,X[3]/46,XX[93]	继发性	4.0	高胰岛素血症	155	56×49×50	28~32/7	男	3 730	羊水染色体核型正常
7	34	45,X[3]/46,XX[96]	原发性	1.0	输卵管因素	170	48×39×45	30/7	男	2 600	羊水染色体核型正常
8	31	45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX[95]	继发性	1.0	输卵管因素、多囊卵巢综合征	163	41×38×42	35~55/5	男	3 050	NICS 未见异常
9	32	45,X[8]/47,XXX[3]/46,XX[89]	原发性	3.0	排卵障碍	160	48×32×39	30~50/5	—	—	—
10	38	45,X[5]/46,XX[95]	继发性	3.0	输卵管因素、多囊卵巢综合征	165	双子宫	30/7	—	—	—
11	35	45,X[9]/46,XX[89]	原发性	8.0	无	155	42×33×38	32/5	男	3 600	NICS 未见异常
12	31	45,X[7]/47,XXX[2]/46,XX[91]	继发性	9.0	卵巢功能下降	166	48×39×46	23/7	男	3 400	NICS 未见异常
13	33	47,XXX[2]/46,XX[100]	原发性	6.0	输卵管因素	154	41×33×41	30/6	单胎, 流产	—	NICS 未见异常
14	29	46,XX,inv(9)(p12q13)[94]/47,XXX inv(9)(p12q13)[6]	继发性	1.0	卵巢功能下降	162	43×32×40	22~60/5	单胎, 流产	—	流产物检测正常
15	28	45,X[5]/46,XX[95]	原发性	2.0	输卵管因素	160	55×40×53	28/7	男	3 620	羊水染色体核型正常
16	35	45,X[3]/47,XXX[2]/46,XX,inv(9)(p12q12)[95]	继发性	4.0	卵巢功能下降、高胰岛素血症	150	60×61×58	30~90/6	女	3 850	羊水染色体核型正常
17	29	45,X[3]/46,XX[89]	原发性	5.0	多囊卵巢综合征	160	42×35×43	30~90/7	男	2 730	羊水染色体核型正常
18	31	45,X[6]/46,XX[93]	继发性	1.0	排卵障碍、高胰岛素血症	162	43×33×43	30~75/7	男/男	—	—
19	33	47,XXX[2]/46,XX[98]	原发性	8.0	输卵管因素	158	51×52×51	30/6	男	3 950	羊水染色体核型正常
20	38	45,X[7]/46,XX[93]	继发性	0.7	卵巢功能下降、输卵管因素	169	50×50×56	27/7	—	—	—
21	37	45,X[3]/46,XX[97]	继发性	2.0	输卵管因素	156	49×40×50	30/4	女	3 080	NICS 未见异常
22	30	45,X1qh+[3]/46,XX,1qh+[93]	原发性	3.0	输卵管因素、卵巢畸胎瘤	158	43×38×49	28~90/5	男	3 800	羊水染色体核型正常
23	37	45,X[11]/46,XX[87]	继发性	1.0	输卵管因素	159	49×37×51	25~26/7	男	3 800	NICS 未见异常

续表 1 病例组患者一般资料及对应妊娠结局

序号	年龄 (岁)	女方外周血染色体核型	不孕类型	不孕年限(年)	染色体以外女方不孕因素	身高 (cm)	子宫大小 (cm)	月经周期 (d)	新生儿性别	新生儿体重(g)	产前诊断
24	38	45,X[4]/47,XXX[2]/46,XX[66]	继发性	0.5	无	168	48×39×47	25/4	—	—	—
25	41	45,X[7]/46,XX[92]	原发性	4.0	排卵障碍	158	50×40×44	15~35/10	女/男	2 300/2 330	—
26	36	45,X[4]/46,XX[96]	继发性	2.0	输卵管因素	160	43×30×40	30/2	男	3 800	NICS 未见异常
27	34	47,XXX[4]/46,XX[94]	继发性	1.0	无	165	63×55×50	28/7	—	—	—
28	34	45,X[6]/46,XX[94]	继发性	1.0	无	165	51×44×52	25~30/5~6	—	—	—

注：—表示无数据。

表 2 2 组患者一般资料比较

项目	病例组(n=28)	对照组(n=56)	t/Z/χ <sup>2</sup>	P
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	21.40±3.63	22.50±3.37	0.480	0.633
不孕年限[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 年]	2[1, 4]	3 [2, 5]	-1.650	0.099
原发不孕[n(%)]	11(39.3)	20(35.7)	0.102	0.749
不孕原因[n(%)]				
卵巢功能下降	5(17.9)	6(10.7)	0.327	0.567
排卵障碍	4(14.3)	7(12.5)	<0.001	1.000
基础内分泌[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]				
基础 FSH(IU/L)	6.41 [5.40, 7.66]	6.54 [5.66, 7.66]	-0.579	0.563
E2(ng/L)	33.65 [27.11, 38.21]	30.12 [23.05, 37.86]	-0.683	0.494
AMH(ng/mL)	2.81 [1.82, 7.59]	3.36 [2.21, 4.42]	-1.85	0.853

表 3 2 组患者胚胎发育情况比较

项目	病例组(n=42)	对照组(n=72)	χ <sup>2</sup> /Z/t	P
IVF [n(%)]	35(83.3)	64(88.9)	0.716	0.397
ICSI[n(%)]	6(14.3)	8(11.1)	0.248	0.618
Gn用量[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), U]	1 593.75[1 153.16, 1 987.50]	1 762.50[1 256.25, 2 456.25]	-1.584	0.113
获卵数( $\bar{x} \pm s$ , 个)	7.79±5.439	7.50±3.933	0.298	0.767
成熟卵子 [n/n(%)]	284/327(86.9)	493/540(91.3)	4.328	0.037
正常受精 [n/n(%)]	233/284(82.0)	397/493(80.5)	0.270	0.604
胚胎培养第 3 天优胚 [n/n(%)]	177/233(76.0)	300/397(75.6)	0.013	0.910
囊胚形成[n/n(%)]	133/174(76.4)	156/221(70.6)	1.696	0.193

表 4 2 组患者辅助生殖结局比较

项目	病例组(n=46)	对照组(n=97)	χ <sup>2</sup> /t	P
临床妊娠[n(%)]	22(47.8)	39(40.2)	0.741	0.389
胚胎种植[n/n(%)]	22/64(34.4)	48/163(29.4)	0.523	0.470
卵裂胚种植[n/n(%)]	6/37(16.2)	30/117(25.6)	1.394	0.238
囊胚种植[n/n(%)]	16/27(59.3)	18/46(39.1)	2.770	0.096
流产[n/n(%)]	5/22(22.7)	5/39(12.8)	0.414	0.520
活产[n(%)]	17(37.0)	34(35.1)	0.049	0.824
单胎妊娠的新生儿出生体重( $\bar{x} \pm s$ , g)	3 366.25±507.96	3 399.59±343.62	-0.233	0.818
女孩[n/n(%)]	4/19(21.1)	26/41(63.4)	9.320	0.002

### 3 讨 论

女性 SCA 患者中常见综合征包括 Turner 综合征(45,X)和 47,XXX 综合征<sup>[4-5]</sup>。Turner 综合征又称为先天性卵巢发育不全综合征,大多数患者具有嵌合现象<sup>[6-7]</sup>。X 染色体不分离约 70%发生在第一次减数分裂,20%发生在第二次减数分裂,10%发生在正常二倍体受精卵形成后有丝分裂的过程中,形成 45,X 或 47,XXX 细胞系与 46,XX 并存的现象<sup>[8]</sup>。与典型 Turner 综合征比较,嵌合核型患者躯体缺陷较轻,有较少的卵泡生长,有青春期发育和自发的初潮,但可能发生卵巢功能早衰或复发性自然流产等<sup>[2]</sup>。47,XXX 综合征在减数分裂过程中会产生不同核型的卵子,但只有核型为 23,X 的卵子能够正常受精并存活下来,因此,其后代无显著的染色体异常现象<sup>[9-10]</sup>,但此类患者生殖困难比例增加<sup>[2]</sup>。45,X/47,XXX 核型在 Turner 综合征中极为罕见<sup>[6]</sup>,正常与异常核型所占比例不同,临床表型不同,异常比例越低临床表型越接近正常,与典型 Turner 综合征比较,45,X/46,XX 或 45,X/47,XXX 患者青春期发育和自发性初潮概率更高<sup>[2]</sup>。本研究 28 例 SCA 患者中 27 例患者嵌合比例小于 10%,1 例患者嵌合比例为 11%,第二性征发育正常,身高、体重未见明显异常。AMH 水平是 Turner 综合征即将发生卵巢功能下降的预测因子,本研究 28 例低比例嵌合型 SCA 患者不孕因素中卵巢储备功能减退占 17.9%,AMH 较低,但其 AMH 水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

血液和生殖系统虽均来源于内胚层,但染色体异常的嵌合细胞在 2 个系统中的比例可能并不一致,因此,外周血细胞染色体异常的嵌合情况并不能完全代表卵母细胞染色体异常的嵌合情况,卵母细胞染色体正常比例越高生育功能越趋于正常<sup>[11-12]</sup>。有学者在小鼠的嵌合体胚胎中发现,胚胎在发育过程中具有一定的自我选择和修复能力,存在嵌合体核型不一定会影响鼠胚的最终结局。SPINELLA 等<sup>[13]</sup>进行的一项前瞻性研究发现,低比例非整倍体嵌合的胚胎种植率、临床妊娠率与移植整倍体胚胎比较均无差异,非整倍体嵌合胚胎可发育成健康的整倍体新生儿;与嵌合比例较高的胚胎比较,低比例非整倍体嵌合的胚胎分娩健康婴儿的概率更高,也证明了胚胎在发育过程中具有一定自我修复能力。本研究 28 例嵌合型 SCA 不孕患者在辅助生殖过程中 Gn 用量、授精方式、平均获卵数、成熟卵子数、胚胎培养第 3 天优胚率、囊胚形成率、临床妊娠率、种植率、流产率、活产率与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明 SCA 嵌合比例低者可获得与染色体正常不孕患者同样的辅助生殖结局。

本研究随访妊娠结局个结果显示,病例组患者共 17 个活胎周期,其中羊膜穿刺 8 例,因羊膜穿刺有风险 7 例,选择了 NICS,均未见异常,2 例双胎妊娠者未进行产前诊断。流产患者中 1 例患者早期产前诊断 NCSI 结果正常,1 例患者妊娠流产物检测核型正常。新生儿出生体重取决于母体环境、胎盘功能等复杂因素的相互作用,局限的胎盘嵌合体也可导致宫内生长受限<sup>[14]</sup>。本研究病例组单胎妊娠的新生儿出生体重与对照组比较,差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。另外,本研究发现一个很有趣的现象,病例组患者中分娩的 19 个活胎中仅 4 例女孩,所占比例远小于对照组(分别为 21.1%、63.4%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但由于病例数较少尚需更多数据支持。

综上所述,对低比例嵌合 SCA 患者通过辅助生殖助孕受孕的成功率与染色体正常不孕患者相同,对卵巢功能尚可的此类患者通过基础内分泌检测,综合有无自发青春期发育、子宫发育情况、窦卵泡计数等评估患者生育能力,尽早通过辅助生殖治疗获得正常妊娠。

### 参考文献

- [1] LUCAS-HERALD A K, CANN F, CRAWFORD L, et al. The outcome of prenatal identification of sex chromosome abnormalities[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101(5): 423-427.
- [2] NIELSEN M M, TROLLE C, VANG S, et al. Epigenetic and transcriptomic consequences of excess X-chromosome material in 47,XXX syndrome-A comparison with Turner syndrome and 46,XX females[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184(2): 279-293.
- [3] DE ROSE M B, PICCOLOMINI M M, SOARES BELO A S, et al. Proteomics in Human Reproduction[J]. Protein Pept Lett, 2018, 25(5): 420-423.
- [4] BERGLUND A, STOCHHOLM K, GRAVHOLT C H. The epidemiology of sex chromosome abnormalities[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184(2): 202-215.
- [5] LIM H H, KIL H R, KOO S H. Incidence, puberty, and fertility in 45, X/47, XXX mosaicism: Report of a patient and a literature review[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(7): 1961-1964.
- [6] MARTIN R J, SMITH G, HUGHES J, et al.

- Incidence, puberty, and fertility in 45, X/47, XXX mosaicism; Report of a patient and a literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(4):1029.
- [7] XIE X, TAN W, LI F, et al. Diagnostic cytogenetic testing following positive noninvasive prenatal screening results of sex chromosome abnormalities; Report of five cases and systematic review of evidence [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(7):e1297.
- [8] BERGLUND A, STOCHHOLM K, GRAVHOLT C H. The comorbidity landscape of 47, XXX syndrome; A nationwide epidemiologic study [J]. *Genet Med*, 2022, 24(2):475-487.
- [9] HALL H, HUNT P, HASSOLD T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy; How meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16(3):323-329.
- [10] YUAN P, ZHANG B, LIU J, et al. Influence of maternal chromosomal abnormalities on non-invasive prenatal testing for fetal sex chromo-
- some aneuploidies [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2020, 37(6):617-620.
- [11] CALANCHINI M, AYE C Y L, ORCHARD E, et al. Fertility issues and pregnancy outcomes in turner syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(1):144-454.
- [12] ZHANG X, YANG J, LI Y, et al. Sex chromosome abnormalities and psychiatric diseases [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):3969-3979.
- [13] SPINELLA F, FIORENTINO F, BIRICIK A, et al. Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(1):77-83.
- [14] BONETTI T C, HADDAD D C, DOMINGUES T S, et al. Expressed proteins and activated pathways in conditioned embryo culture media from IVF patients are diverse according to infertility factors[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(4):352-360.

(收稿日期:2022-06-15 修回日期:2022-11-20)

(上接第 1134 页)

- [15] YASMIN S, MOLLAH A H, BASAK R, et al. Efficacy of salbutamol by nebulizer versus metered dose inhaler with home-made non-valved spacer in acute exacerbation of childhood asthma[J]. *Mymensingh Med J*, 2012, 21(1):66-71.
- [16] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学(第 8 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:711-714.
- [17] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组.《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(二):肺容积和通气功能[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(10):744-750.
- [18] FERRER GALVAN M, JAVIER A G, et al. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control[J]. *Respir Med*, 2017, 126:26-31.
- [19] 刘晓娟, 段晨初, 张中平, 等. 潮气呼吸肺功能检测联合支气管舒张试验及哮喘预测指数在儿童哮喘诊断中的应用[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(9):2097-2100.
- [20] 上海市医学会儿科分会呼吸学组. 儿童哮喘常用吸入装置使用方法及质控专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(14):1041-1050.
- [21] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4):373-379.
- [22] PAULL K, COVAR R, JAIN N, et al. Do nhblbi lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at national jewish medical and research center, 1999-2002[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2005, 39(3):311-317.

(收稿日期:2022-09-16 修回日期:2022-11-28)