

染色体平衡易位携带者生育风险评估

江美燕^{1,2}, 偶健², 李红^{2*}

(¹南京医科大学附属苏州医院生殖与遗传中心, 江苏 苏州 215002; ²杭州市妇产科医院妇产科, 浙江 杭州 310008)

[摘要] 目的:探讨染色体平衡易位携带者的生育风险,为孕前咨询和胚胎植入前遗传学诊断提供依据。方法:对173例染色体平衡易位携带者按照易位类型、性别、易位断裂点位置进行分组,并评估各组的生殖风险。结果:①173例染色体平衡易位携带者中145例有妊娠史,共妊娠312次,其中自然流产248次,B超提示胎儿畸形或羊水染色体异常引产4次,分娩正常或平衡易位后代60次。相互易位携带者自然流产的风险显著高于罗氏易位携带者,差异有统计学意义(87.3% vs. 64.5%, $P < 0.05$);②145例中,相互易位携带者96例,其中有近端着丝粒染色体参与易位者自然流产的风险明显高于非近端着丝粒染色体参与易位者,差异有统计学意义(92.7% vs. 81.2%, $P < 0.05$);染色体末端断裂者自然流产的风险高于非末端断裂者,差异有统计学意义(95.5% vs. 81.4%, $P < 0.05$);③男性携带者53例,18例为原发不育,35例有妊娠史;女性120例,10例为原发不孕,110例有妊娠史;男性携带者原发不育的发生率明显高于女性,差异有统计学意义(34.0% vs. 8.3%, $P < 0.05$);女性携带者自然流产风险高于男性,差异有统计学意义(83.7% vs. 71.2%, $P < 0.05$)。结论:①染色体易位携带者自然妊娠风险非常大,主要以早孕期自然流产为主;②染色体相互易位携带者的自然妊娠风险明显高于罗氏易位携带者;③相互易位携带者中,有近端着丝粒染色体参与易位者及染色体末端断裂者的自然妊娠风险分别高于非近端着丝粒染色体参与易位者及染色体非末端断裂者;④女性平衡易位携带者自然妊娠风险高于男性;⑤染色体平衡易位可能严重影响男性的生育能力,对女性生育能力的影响不明显。

[关键词] 染色体易位;生育风险;产前诊断

[中图分类号] R715.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1291-06

doi:10.7655/NYDXBNS20150924

Reproductive risk of chromosomal balanced translocation carriers

Jiang Meiyang^{1,2}, Ou Jian², Li Hong^{2*}

(¹Center for Reproduction and Genetics, Suzhou Hospital Affiliated to NJMU, Suzhou 215002; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Hangzhou Obstetrics and Gynecology Hospital, Hangzhou 310008, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the reproductive risk of chromosomal translocation carriers, in order to provide data for preconception counseling and preimplantation genetic diagnosis (PGD). **Methods:** A total of 173 cases with chromosomal balanced translocation were divided into different groups based on the type of translocation, gender and breakpoint positions, and a total of the reproductive risk of each group was assessed. **Results:** ①Twenty-eight of 173 cases were infertility, and 145 cases had pregnancy history. Pregnancies were recorded in details. The pregnancy outcomes were as follows: 248 spontaneous abortions, 4 induced terminations because of fetal abnormality, 60 normal/balanced offsprings. The rates of spontaneous abortion of the reciprocal translocation carriers was significantly higher than that of Robertsonian translocation carriers (87.3% vs 64.5%, $P < 0.05$); ②Among 96 reciprocal translocation carriers with pregnancy history, the incidence of spontaneous abortion in translocations with acrocentric chromosomes was higher than those without acrocentric chromosomes (92.7% vs 81.2%, $P < 0.05$). The incidence of spontaneous abortion in translocations with terminal breakpoints was higher than those without terminal breakpoints (95.5% vs 81.4%, $P < 0.05$); ③Among 58 male carriers, 18 cases was infertility and 35 had pregnancy history. Among 120 female carriers, 10 was infertility and 110 had pregnancy history. The incidence of infertility of female carriers was higher than that of the males (34.0% vs 8.3%, $P < 0.05$). The rates of spontaneous abortion of the female carriers with pregnancy history was significantly higher than that of the male carriers (83.7% vs 71.2%, $P < 0.05$). **Conclusion:** ①Balanced translocation carriers suffer from poor pregnancy prognosis, and their most common pregnancy outcome is recurrent miscarriage in early pregnancy; ②The reproductive risk of reciprocal translocation carriers

[基金项目] 江苏省妇幼保健科研项目(F201317, F201443); 苏州市科技发展计划(SYS201359)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: honglizivf@163.com

was significantly higher than that of Robertsonian translocation carriers; ③The reproductive risk of reciprocal translocations carriers with acrocentric chromosomes and terminal breakpoints was higher than that of those without acrocentric chromosomes and terminal breakpoints; ④The reproductive risk of the female translocation carriers was significantly higher than that of male translocation carriers. ⑤Balanced translocations markedly affect male fertility but no significant affect on conception of female.

[Key words] chromosomal translocation; fertility reproductive risk; prenatal diagnosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(09): 1291-1296]

染色体平衡易位是常见的染色体结构异常。染色体易位携带者大多无表型异常，然而在减数分裂过程中，易位的染色体和正常的染色体之间按照不同的分裂方式产生不平衡分离或者交叉互换产生各种比例的不平衡配子，从而导致反复流产、胚胎停止发育、胎儿畸形或生育智力低下儿。当染色体易位的断裂点与生殖的基因有关时，患者还会表现为不孕不育。以往在临床遗传咨询过程中，主要根据平衡易位携带者配子分离的规律告知其生育染色体正常或平衡易位后代的理论概率，往往缺乏各种风险的临床数据。本研究通过对平衡易位携带者自然生育史的资料进行分析，目的是为孕前咨询及其胚胎植入前遗传学诊断提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

2011 年 1 月—2014 年 2 月在本院生殖中心门诊就诊的 173 例患者，临床主要表现为不孕不育、反复自然流产，B 超提示胎儿畸形，产前羊水染色体检查提示胎儿染色体异常等(排除内分泌、感染、生殖器畸形、免疫等引起不良孕产史)。

1.2 方法

常规(外周血淋巴细胞、羊水细胞)培养法制备染色体标本，G 显带，每例患者至少计数 30 个细胞，分析 5 个染色体核型。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行卡方检验。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 罗氏易位携带者与相互易位携带者妊娠结局的比较

173 例染色体平衡易位携带者中 145 例有妊娠史，共妊娠 312 次，其中自然流产 248 次(79.5%，248/312)，因 B 超诊断胎儿畸形或胎儿染色体检测异常引产为 4 次(1.3%，4/312)，分娩正常或平衡易位后代 60 次(19.2%，60/312)；145 例中罗氏易位携带者 49 例，总妊娠次数 107 次；相互易位携带者 96 例，总妊娠次数 205 次。两者生育染色体正常或平衡易位后代、自然流产、胎儿畸形或染色体异常的概率分别为 33.6%(36/107)、64.5%(69/107)、1.9%(2/107)与 11.7%(24/205)、87.3%(179/205)、1.0%(2/205)。两者生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义(P < 0.05，表 1)。

表 1 罗氏易位携带者与相互易位携带者妊娠结局的比较

Table 1 The pregnancy outcomes were compared between Robertsonian and reciprocal translocation carriers

易位类型	有妊娠史 (例)	妊娠总次数	生育正常或易位携带 [n(%)]	自然流产 [n(%)]	胎儿畸形或染色体异常 [n(%)]
罗氏易位	49	107	36(33.6)	69(64.5)	2(1.9)
相互易位	96	205	24(11.7)	179(87.3)	2(1.0)
合计	145	312	60(19.2)	248(79.5)	4(1.3)

2.2 相互易位携带者中近端着丝粒染色体参与易位者与非近端着丝粒染色体参与易位者妊娠结局的比较

具有妊娠史的相互易位携带者 96 例，其中近端着丝粒染色体参与易位者 36 例，总妊娠次数为 109 次；非近端着丝粒染色体参与易位者 60 例，总妊娠次数为 96 次。两者生育正常或平衡易位后代、

自然流产、胎儿畸形或染色体异常的比例为 7.3%(8/109)、92.7%(101/109)、0 与 16.7%(16/96)、81.2%(78/96)、2.1%(2/96)，两者在生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义(P < 0.05，表 2)。

2.3 染色体相互易位末端断裂者与非末端断裂者妊娠结局的比较

具有妊娠史的相互易位携带者 96 例，其中染

表 2 相互易位携带者中近端着丝粒染色体参与易位者与非近端着丝粒染色体参与易位者妊娠结局的比较

Table 2 The pregnancy outcomes were compared between reciprocal translocation carriers with acrocentric chromosomes and those without acrocentric chromosomes

参与易位染色体	有妊娠史(例)	妊娠总次数	生育正常或易位携带 [n(%)]	自然流产 [n(%)]	胎儿畸形或染色体异常 [n(%)]
近端着丝粒	36	109	8(7.3)	101(92.7)	0(0)
非近端着丝粒	60	96	16(16.7)	78(81.2)	2(2.1)
P 值			0.038	0.014	-

染色体末端断裂者 50 例,总妊娠次数为 89 次;染色体非末端断裂者 46 例,总妊娠次数为 118 次。两者生育正常或平衡易位后代、自然流产、胎儿畸形或染色体异常的比例为 3.4%(3/89)、95.5%(85/89)、1.1%(1/89) 与 17.8%(21/118)、81.4%(96/118)、0.8%(1/118),两者在生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

2.4 男性与女性染色体易位携带者的妊娠结局比较

男性易位携带者和女性易位携带者生育正常或平衡易位后代、自然流产、胎儿畸形或染色体异

常的比例分别为 26.0%(19/73)、71.2%(52/73)、2.8%(2/73) 与 15.5%(37/239)、83.7%(200/239)、0.8%(2/239),两者生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。男性与女性易位携带者的易位类型构成比分别是:男性罗氏易位携带者 68.6%(24/35),相互易位携带者 31.4%(11/35);女性罗氏易位携带者 26.4%(29/110),相互易位携带者 73.6%(81/110);男性罗氏易位携带者所占比例明显高于女性,男性相互易位携带者所占比例明显低于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 染色体相互易位末端断裂者与非末端断裂者妊娠结局的比较

Table 2 The pregnancy outcomes were compared between reciprocal translocation carriers with terminal breakpoints and those without terminal breakpoints

易位断裂点	有妊娠史(例)	妊娠总次数	生育正常或易位携带 [n(%)]	自然流产 [n(%)]	胎儿畸形或染色体异常 [n(%)]
末端断裂	50	89	3(3.4)	85(95.5)	1(1.1)
非末端断裂	46	118	21(17.8)	96(81.4)	1(0.8)
P 值			0.003	0.005	-

表 4 男性与女性染色体易位携带者的妊娠结局比较

Table 4 The pregnancy outcomes were compared between male reciprocal translocation carriers and female reciprocal translocation carriers

性别	有妊娠史(例)	妊娠总次数	生育正常或易位携带 [n(%)]	自然流产 [n(%)]	胎儿畸形或染色体异常 [n(%)]
男	35	73	19(26.0)	52(71.2)	2(2.8)
女	110	239	37(15.5)	200(83.7)	2(0.8)
P 值			0.040	0.027	-

173 例染色体平衡易位携带者中男性 53 例,其中 18 例原发不育,男性原发不育的发生率为 34.0%(18/53);女性 120 例,其中 10 例原发不孕,原发不孕的发生率为 8.3%(10/120),两者差异有统计学意义($P < 0.001$)。男性平衡易位携带者不育的原因大多是精子发生异常,其中无精症 3 例,严重少、弱精症 4 例,少、弱精症 11 例。女性原发不孕者其他临床表现有原发闭经 1 例,输卵管不通或盆腔因素 5 例,多囊卵巢综合征 1 例,免疫因素(抗精子抗体和抗子宫内膜抗体阳性)合并子宫内膜炎 1 例,子宫内膜异位症 1 例,男方少精症 1 例。

3 讨论

3.1 染色体平衡易位携带者自然妊娠的风险

罗氏易位经减数分裂后可形成 6 种类型的配子,其中 1 种正常,1 种为平衡易位,其他 4 种都具有某一条染色体的重复或缺失。而相互易位的情况要复杂得多,它在减数分裂时经过同源染色体的配对而形成四射体,四射体内同源的片段可发生交换,分离方式包括 2:2 对位分离、2:2 邻近-1 分离、2:2 邻近-2 分离、3:1 分离和 4:0 分离等 5 种,理论上形成 18 种配子,它们和正常配子结合后,形成的合

子中一种正常,一种易位携带,其余均为不平衡。这些不平衡的配子导致平衡易位携带者流产、胎儿畸形或生育畸形儿等^[1]。按照配子分离理论,染色体易位携带者自然妊娠的主要结局为自然流产,本研究中 145 例有妊娠史者共妊娠 312 次,其中自然流产 248 次(79.5%, 248/312),因 B 超诊断胎儿畸形或胎儿染色体检测异常引产为 4 次(1.3%, 4/312),正常分娩 60 次(19.2%, 60/312)。按照理论推算,相互易位携带者正常或平衡易位配子与异常配子的比例应为 1:8,明显低于罗氏易位(1:2)。本研究中 145 例有妊娠史者,其中罗氏易位携带者 49 例,总妊娠次数 107 次;相互易位携带者 96 例,总妊娠次数 205 次;两者在生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。罗氏易位正常妊娠和异常妊娠的比例为 1:2,而相互易位携带者此比例为 1:7.54,实际值与理论值相近,因此在平衡易位携带者孕前咨询过程中可以根据配子分离理论告知其生育正常孩子的概率。

参与相互易位的染色体种类不同也可能影响配子分离,比如近端着丝粒染色体参与易位者,则 2:2 对位分离方式的配子比例明显低于非近端着丝粒染色体参与易位者^[2-3];原因可能是与中央和亚中央着丝粒染色体比较,近端着丝粒染色体相对不稳定,不能形成经典的四射体,从而易发生 3:1 分离和 2:2 邻近-2 分离^[4]。本研究中相互易位携带者 96 例,其中近端着丝粒染色体参与易位者 36 例,总妊娠次数为 109 次;非近端着丝粒染色体参与易位者 60 例,总妊娠次数为 96 次。两者在生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

相互易位断裂点的位置也可能对其妊娠结局产生影响。研究证实末端断裂(易位的片段占染色体臂的比例 <0.2)者其 2:2 对位分离的配子比例要显著低于非末端断裂者^[5]。原因可能是相互易位携带者在减数分裂时非同源染色体互相交换形成一个复杂的环状结构称为四射体,然而末端断裂者非同源染色体交换受阻,形成开链四射体,它往往多发生 2:2 邻近分离和 3:1 分离^[6-7]。因此末端染色体断裂者妊娠后发生流产、胚胎停止发育风险相对于非末端断裂者高,本研究也得出了同样的结果(表 3)。

易位携带者的性别也可能影响易位携带者异常配子和正常配子的比例。有人对染色体平衡易位携带者的配子分离进行研究发现:男性易位携带者配子 2:2 对位分离比例明显高于女性携带者^[5,8]。本

研究发现两者在生育正常或平衡易位后代、自然流产之间差异有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。为了保证细胞染色体数目的完整性,真核生物具有监控系统,又称为检测点。当减数分裂或有丝分裂发生错误时,这些检测点通过延长细胞周期促使错误修复或者激活凋亡机制使发生错误的细胞凋亡来防止非整倍体的产生。男性哺乳动物监控系统更加严密^[9],因此女性减数分裂更容易发生错误从而导致非整倍体的产生^[10]。此外,随着女性年龄的增长,其配子在减数分裂过程中同源染色体不分离、姐妹染色单体不分离或过早分离的概率增加。对于女性易位携带者而言,流产次数越多,平均年龄越大,减数分裂时发生错误的概率越高,这也可能是女性携带者自然流产率高于男性的原因之一。在遗传咨询过程中,应结合平衡易位携带者易位的类型、参与易位的染色体、易位的断裂点位置以及携带者的性别等多个因素进行综合分析。

3.2 染色体平衡易位对生育能力的影响

173 例染色体平衡易位携带者中 28 例表现为原发不孕不育,其中 1 例为 X 染色体与常染色体平衡易位携带者,X 染色体结构改变的临床表现多样,主要取决于 X 染色体畸变涉及的区段。Wyss 等^[11]认为决定性腺发育的基因在 Xp11 和 Xq27-28,决定体征的基因在 Xp 和 Xq21-26,这些区段基因丢失将出现相应性状。本研究中 X 染色体的易位断裂点位于 p10 处,与 p11 非常接近,虽然没有遗传物质的丢失,但是 X 染色体易位破坏了该区域结构的完整性,可能影响到性腺发育,导致该患者原发闭经、第二性征发育不良、幼稚子宫、卵巢发育不良及内分泌异常等症状,该患者的临床表现与病例报道一致^[12]。1 例为 Y 染色体和常染色体易位携带者,对于精子发生至关重要的基因(DAZ)位于 Yq 的拟常染色质区。本文中异常核型 46,X,t(7,Y)(p11.3,q12),Y 长臂断裂点位于 Yq12 异染色质区,该区域对睾丸的发育并非至关重要,但该患者却表现为无精。国外曾有类似报道^[13],考虑由于 Yq 的 PAR2 区域易位到常染色体上,而常染色体片段易位到 Yq 异染色质区,干扰了 X-der(Y)及两条常染色体的配对、重组及分离,使精子生成停止在减数分裂 I 期(偶线期/粗线期)。

常染色体平衡易位也是引起不孕症的主要原因之一。本研究中女性易位携带者不孕症的发生率显著低于男性,差异有统计学意义。染色体相互易位对精子的影响,一方面可能是生殖细胞发育过程

中初级精母细胞第一次减数分裂时同源染色体互换率降低,终变期不对称三价体、多价体、单价体和染色体碎片增多,从而使精子生成阻滞在精母细胞水平而不能继续分化成精子。另一方面,精子的发生过程,受多个基因的共同调控,这些基因不仅存在于 Y 染色体上,也存在于常染色体及线粒体 DNA 上。常染色体易位后,断裂点周围可能存在着与精子发生有关的基因,在断裂和重接过程中势必影响基因的完整性或碱基丢失导致基因失衡,从而影响精母细胞的减数分裂,影响精子生成^[14]。Mikelsaar 等^[15]报道 TUMA3C 基因位于 13q12.2,这个基因与精子鞭毛的运动性有关,当 TUMA3C 基因单倍剂量不足(指一个等位基因突变后另一个等位基因能正常表达,但这只有正常水平 50%的蛋白质不足以维持细胞正常的生理功能)时,可能会导致精子活率或形态异常从而发生不育。此外,DNA 分析显示无精或严重少精的男性平衡易位携带者,其 DAZ、YRRM1、SRY 和 AZF 等与精子发生相关的基因均无改变,进一步证实无精或严重少精由平衡易位引起^[16-17]。相比之下,平衡易位对女性生育能力的影响鲜有报道^[18]。女性不孕因素较男性相对复杂,包括还存在输卵管因素、子宫内膜易位症、多囊卵巢综合征等。因此,在遗传咨询时,若女性易位携带者表现为原发不孕时应检查引起不孕的相关因素。对于男性相互易位携带者而言,建议先检查精液常规;若精液常规正常,建议进一步检查其配偶是否有导致不孕的病因;若提示少、弱、精症建议辅助生殖技术助孕。

3.3 染色体平衡易位携带者的生育对策

易位携带者主要妊娠结局是孕早期自然流产,本研究中这一比例高达 79.5%。染色体不平衡的胚胎大部分在孕早期自然淘汰,随着孕龄的增加,分娩正常后代的可能性增加,但同时分娩染色体异常后代的可能性也随之增加。最让人担忧的是常见的 18、13、21 三体能够持续发育至孕中期,甚至部分能够正常分娩。本研究中有 1 例 B 超提示胎儿无鼻骨,1 例羊水染色体提示多一条 X 染色体,1 例提示 21 三体,这 3 例畸形均与父母染色体易位有关,另外 1 例胎儿染色体为 21 三体,其母染色体核型为:46,XX,t(1,4)(q12,q22),因此产前诊断的重要性不言而喻。

染色体平衡易位虽能分娩正常后代,但是几率很小,本研究中 312 次妊娠中,有 60 次妊娠经羊水染色体证实为染色体正常或平衡易位携带者,为减

少反复流产给患者及家属带来的身体和精神上的伤害,以及防止染色体不平衡胎儿的出生,体外受精-胚胎移植结合胚胎植入前遗传学诊断是分娩正常胎儿的理想途径。

[参考文献]

- [1] Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification[J]. *Nature*, 1990, 344 (6268): 768-770
- [2] Scriven PN, Handyside AH, Ogilvie CM. Chromosome translocations segregation modes and strategies for preimplantation genetic diagnosis [J]. *Prenat Diagn*, 1998, 18(13): 1437-1449
- [3] Harper JC, Wells D. Recent advances and future developments in PGD [J]. *Prenat Diagn*, 1999, 19 (13): 1193 - 1199
- [4] Lissens W, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis: current status and new developments [J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(8): 1756-1761
- [5] Otani T, Roche M, Mizuike M, et al. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies [J]. *reprod Biomed Online*, 2006, 13(6): 869-874
- [6] Fiorentino F. Array comparative genomic hybridization: its role in preimplantation genetic diagnosis [J]. *curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24(4): 203-209
- [7] Cassuto NG, Foll NL, Chantot-Bastarud S, et al. Sperm fluorescence in situ hybridization study in nine men carrying a Robertsonian or a reciprocal translocation: relationship between segregation modes and high-magnification sperm morphology examination [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(4): 826-832
- [8] Lledo BN, Ortiz JA, Morales R, et al. The paternal effect of chromosome translocation carriers observed from meiotic segregation in embryos [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (7): 1843-1848
- [9] Ko DS, Cho JW, Lee HS, et al. Preimplantation genetic diagnosis outcomes and meiotic segregation analysis of Robertsonian translocation carriers [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99 (5): 1369-1376
- [10] Bint SM, Ogilvie CM, Flinter FA, et al. Meiotic segregation of Robertsonian translocations ascertained in cleavage-stage embryos implications for preimplantation genetic diagnosis [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(6): 1575-1584
- [11] Wyss D, Delozier CD, Daniell J, et al. Structural anomalies of X Chromosome: personal observation and review of non

masaic case[J]. Clin Genet, 1982, 21(2): 145-159

[12] Strom CM, Levin R, Strom S, et al. Neonatal outcome of preimplantation genetic diagnosis by polar body removal: the first 109 infants[J]. Pediatrics, 2000, 106(4): 650-653

[13] Dean NL, Battersby BJ, Ao A, et al. Prospect of preimplantation genetic diagnosis for heritable mitochondrial DNA diseases[J]. Mol Hum Rep, 2003, 9(10): 631-638

[14] Scholtes MC, Zeilmaker GH. A prospective, randomized study of embryo transfer results after 3 of 5 days of embryo culture in *in vitro* fertilization[J]. Fertil Steril, 1996, 65(6): 1245-1248

[15] Mikelsaar R, Nelis M, Kang A, et al. Balanced reciprocal translocation (5:13)(q23;q12) and q31.1 microduplication in a man suffering from infertility and pollinosis[J]. J App Gene, 2012, 53(1): 93-97

[16] De Vos A, Staessen C, De Rycke M. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers[J]. Hum Reprod, 2009, 24(12): 2988-2996

[17] Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial [J]. Fertil Steril, 2013, 100(3): 624-630

[18] Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, et al. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(4): 454-466

[收稿日期] 2014-12-30

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读,可将数字分成组,从小数点起,向左或向右每 3 位分成 1 组,组间留空隙(约为一个汉字的 1/4),不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万,但不能写成 4 亿 5 千 3 百万;三千元写成 3 000 元或 0.3 万元,但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值,包括小数与百分数,不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围,使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑:接雅俐)