

• 论 著 •

基于辅助生殖人群的染色体多态性回顾性研究^{*}

赵冰清^{1,2}, 高 选¹, 刘 敏¹, 陈 虹¹, 李江夏^{2△}

1. 山东大学生殖医学研究中心(山东大学附属生殖医院)/山东大学生殖内分泌教育部重点实验室医学检验科, 山东济南 250012; 2. 山东大学基础医学院医学遗传学系/实验畸形学教育部重点实验室, 山东济南 250012

摘 要:**目的** 分析染色体多态性对辅助生殖人群的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 11 月在山东大学附属生殖医院行辅助生殖技术的 91 908 例患者(45 954 对夫妇), 将夫妇双方染色体核型皆正常的设为对照组(1 189 例), 根据染色体多态性的不同形态, 将男性染色体多态性患者分为 Y 组、inv(9)组、D/G 组、1qh+组、9/16 组, 将女性染色体多态性患者分为 inv(9)组、D/G 组、1/9/16 组。对男性染色体多态性患者的精子浓度、精子总活力、促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、垂体催乳素(PRL)进行比较, 对女性染色体多态性患者的获卵数、FSH、LH、雌激素(E2)、T、PRL、促甲状腺激素(TSH)进行比较。**结果** 91 908 例患者(45 954 对夫妇)检出男性染色体多态性 4 018 例, 女性患者染色体多态性 3 100 例, 男性检出率高于女性($P<0.05$); 与对照组比较, Y 组精子浓度和精子总活力降低, FSH 和 LH 水平升高($P<0.05$); 与对照组比较, Y 组中 Yqh-、del(Y)患者精子浓度、精子总活力降低, FSH 和 LH 水平升高, Yqh+患者精子浓度、精子总活力降低($P<0.05$); 与对照组比较, inv(9)组获卵数减少($P<0.05$)。**结论** 男性染色体多态性中的 Yqh+、Yqh-对精液质量、激素水平有一定的影响, 女性染色体多态性中的 9 号染色体倒位对获卵数有一定的影响。

关键词: 辅助生殖技术; 染色体多态性; 生殖激素; 核型分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.005

中图法分类号: R394.2

文章编号: 1673-4130(2023)12-1430-05

文献标志码: A

Retrospective study on chromosomal polymorphisms based on assisted reproductive population^{*}

ZHAO Bingqing^{1,2}, GAO Xuan¹, LIU Min¹, CHEN Hong¹, LI Jiangxia^{2△}

1. Department of Laboratory Medicine, Center for Reproductive Medicine, Shandong University/Key Laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education, Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China; 2. Department of Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences of Shandong University/Key Laboratory of Experimental Teratology, Ministry of Education, Jinan, Shandong 250012, China

Abstract:**Objective** To analyze the influence of chromosome polymorphism on assisted reproductive population. **Methods** A total of 91 908 patients (45 954 couples) who underwent assisted reproductive technology in the Center for Reproductive Medicine, Shandong University from January 2016 to November 2019 were retrospectively analyzed. The couples with normal chromosome karyotype were set as control group (1 189 patients). According to the different morphology of chromosome polymorphism, the male patients with chromosome polymorphism were divided into Y group, inv(9) group, D/G group, 1qh+group, 9/16 group, and the female patients with chromosome polymorphism were divided into inv(9) group, D/G group, 1/9/16 group. The sperm concentration, total sperm motility, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T) and pituitary prolactin (PRL) of male patients with chromosome polymorphism were compared. The number of oocytes retrieved, FSH, LH, estrogen (E2), T, PRL, and thyroid stimulating hormone (TSH) in female patients with chromosomal polymorphism were compared. **Results** Among 91 908 patients (45 954 couples), there were 4 018 cases of chromosome polymorphism in male patients and 3 100 cases in female patients. The detection rate of male was higher than that of female ($P<0.05$). Compared with the control group, sperm concentration and total sperm motility were significantly decreased, and FSH and LH levels

^{*} 基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2020MH086)。

作者简介: 赵冰清, 女, 主管技师, 主要从事检验和遗传学相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: lijiaxia@sdu.edu.cn。

were increased in group Y ($P<0.05$). Compared with the control group, the sperm concentration and total sperm motility of the Yqh⁻ and del(Y) patients in group Y were significantly decreased, while the levels of FSH and LH were significantly increased, and the sperm concentration and total sperm motility of the Yqh⁺ patients in group Y were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the control group, the number of oocytes retrieved was significantly decreased in the inv(9) group ($P<0.05$). **Conclusion** The Yqh⁺ and Yqh⁻ chromosome polymorphisms in male may affect semen quality and hormone levels, and the inversion of chromosome 9 in female may affect the number of oocytes retrieved.

Key words: assisted reproductive technology; chromosome polymorphism; reproductive hormones; karyotype analysis

辅助生殖技术(ART)是采用医疗辅助方法帮助不孕不育夫妇成功妊娠的技术,随着 ART 的不断发展 and 成熟,该技术在临床上的应用越来越广泛。不孕不育指的是夫妻同房一年以上未采取任何避孕措施,性生活正常但无法成功妊娠。目前约 10%~15% 的育龄夫妇存在不孕不育状况^[1]。导致不孕不育的原因复杂,主要包括遗传、免疫、内分泌、生殖器官结构异常等因素。染色体多态性是遗传因素之一,是指染色体异染色质区显带处理后带纹宽窄或着色强度改变的微小差异,主要包括:(1)非近端着丝粒染色体长臂异染色质区的增减,主要是 1、9、16 号染色体次缢痕区长度;(2)近端着丝粒染色体(D/G 组染色体)短臂上随体和次缢痕区长度的变化;(3)9 号染色体臂间倒位;(4)Y 染色体多态性,包括 Y 染色体长臂异染色质区长度的增减及臂间倒位。

本研究主要分析不孕不育夫妇的染色体多态性,比较不同染色体多态性的种类、发生率及其与患者激素水平、女性患者获卵数^[1]和男性患者精液情况的关系,从而探讨染色体多态性对不孕不育夫妇的临床影响,增强临床对染色体多态性的重视,帮助临床更好地为不孕不育患者做好遗传咨询,选择合适的治疗方案和技术。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2019 年 11 月在山东大学附属生殖医院进行 ART 的 91 908 例患者(45 954 对夫妇)为研究对象。纳入标准:夫妇同时进行外周血染色体检查和生殖激素检测并获得结果,男性进行精液检测,女性进行取卵检查。排除标准:临床资料不全或未进行上述项目检测者,夫妇染色体核型皆为多态性者。本研究经山东大学附属生殖医院伦理委员会批准,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 染色体检查 常规从患者肘正中静脉抽取外周静脉血 1.0 mL,肝素抗凝,双人核对后接种于装有 5 mL RPMI 的 1640 培养管中,置于 37℃ 恒温培养箱中。培养 68~72 h 后加入 40 μg/mL 秋水仙素至终浓度为 0.4 μg/mL,继续培养 1.5 h,采用染色体自动收获仪制备悬液,常规滴片、烤片、胰酶消化和吉姆萨

染色行 G 显带。GSL-120 染色体全自动分析仪扫片后,依据相关标准进行染色体核型分析。对每个受检者分析 5 个核型,计数 20 个分裂象,对于嵌合核型者加倍计数。

1.2.2 精液检查 男性患者禁欲 2~7 d 后手淫取精,30 min 内体温保温送检,精液标本接收后放在 37℃ 恒温水浴箱中进行液化,利用西班牙 SCA 精液分析仪,参照相关标准进行精液常规分析。

1.2.3 生殖激素检查 采用罗氏 cobas e601 型全自动电化学发光分析仪检测卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、睾酮(T)、垂体催乳素(PRL)、雌二醇(E2)、促甲状腺激素(TSH)水平,其中原装配套试剂与质控品由罗氏医疗设备有限公司提供,具体步骤严格遵照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据处理和统计学分析。不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者染色体核型检测结果 在 91 908 例患者中共检出染色体正常核型 80 938 例,占 88.06%;染色体畸变核型 3 852 例,占 4.19%;染色体多态性核型 7 118 例,占 7.74%。其中,男性染色体畸变 2 392 例,占男性患者总数的 5.21%,女性染色体畸变 1 460 例,占女性患者总数的 3.18%;男性染色体多态性 4 018 例,占男性患者总数的 8.74%,女性患者染色体多态性 3 100 例,占女性患者总数的 6.74%。男性染色体畸变和多态性检出率皆明显高于女性($P<0.05$)。见表 1。

表 1 患者染色体核型检测结果						
染色体核型	男性		女性		χ^2	P
	n	占比(%)	n	占比(%)		
正常	39 544	86.05	41 394	90.08	354.273	<0.001
染色体畸变	2 392	5.21	1 460	3.18	235.364	<0.001
染色体多态性	4 018	8.74	3 100	6.74	128.332	<0.001
合计	45 954	100.00	45 954	100.00	—	—

注:—为此项无数据。

2.2 男性染色体多态性患者各项指标比较 统计染色体多态性患者的精液、生殖激素和获卵数的检测结果,筛检后染色体多态性组有 4 434 例(男 2 280 例,女 2 154 例)。将夫妇双方染色体核型皆正常者设为对照组(1 189 例),根据染色体多态性的不同形态,将男性染色体多态性患者进一步分为 Y 组(522 例)、inv(9)组(223 例)、D/G 组(626 例)、1qh+组(641 例)、9/16 组(268 例)。与对照组比较,Y 组精子浓度和精子总活力降低,FSH 和 LH 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),T 和 PRL 在各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。为进一步分析不同 Y 染色体核型的影响,将 Y 组进一步分为 4 组:Yqh-组(152 例)、Yqh+组(283 例)、inv 组(33 例)、

qs 组(13 例)、del(Y)组(41 例)。结果发现,Yqh+组数量最多,占 Y 组的 54.21%,Yqh-组占 29.12%。与缩减对照组比较,Yqh-组、del(Y)组精子浓度、精子总活力降低,FSH 和 LH 水平升高,Yqh+组精子浓度、精子总活力降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 女性染色体多态性患者各项指标比较 根据染色体多态性的不同形态,将女性染色体多态性患者进一步分为 inv(9)组(275 例)、D/G 组(859 例)、1/9/16 组(1 020 例)。结果显示,inv(9)组获卵数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),FSH、LH、E2、T、PRL、TSH 在各组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 男性染色体多态性患者各项指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	精子浓度(百万/毫升)	精子总活力(%)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	T(ng/mL)	PRL(ng/mL)
对照组	1 189	38.00(19.25,62.35)	49.20(32.15,66.50)	4.39(3.25,6.12)	4.32(3.26,5.87)	411.10(314.45,537.25)	11.23(8.48,15.78)
Y 组	522	27.45(2.30,51.65) ^a	40.63(18.23,60.30) ^a	4.81(3.31,8.04) ^a	4.71(3.37,6.43) ^a	399.70(294.33,491.46)	12.69(8.97,14.41)
inv(9)组	223	37.20(15.90,61.00)	47.80(30.00,65.80)	4.82(3.39,6.99)	4.43(3.14,5.97)	392.50(308.30,515.40)	12.40(8.83,14.86)
D/G 组	626	40.10(18.70,60.23)	49.40(33.00,66.90)	4.30(3.26,6.19)	4.47(3.19,6.03)	417.40(307.80,526.63)	11.28(8.56,14.47)
1qh+组	641	39.00(18.70,64.35)	50.9(32.20,68.30)	4.41(3.24,6.41)	4.36(3.32,5.97)	414.00(308.30,514.25)	11.77(8.94,14.64)
9/16 组	268	39.95(18.70,64.35)	49.75(33.95,49.75)	4.58(3.19,5.96)	4.22(3.18,5.66)	383.35(297.35,520.78)	11.11(8.27,13.77)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 不同 Y 染色体多态性患者各项指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	精子浓度(百万/毫升)	精子总活力(%)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)
缩减对照组	286	44.70(23.98,73.00)	51.95(36.05,67.95)	4.31(3.06,6.30)	4.27(3.18,6.00)
Yqh-组	152	19.20(0.00,43.95) ^a	37.15(0.00,55.18) ^a	5.85(3.61,11.25) ^a	5.33(3.82,7.44) ^a
Yqh+组	283	32.80(13.70,57.70) ^a	44.10(26.00,61.10) ^a	4.27(3.23,6.64)	4.47(3.21,5.95)
inv 组	33	42.30(16.85,65.35)	50.70(28.15,72.45)	4.36(3.04,5.97)	4.21(2.91,6.23)
qs 组	13	15.30(4.80,49.65)	41.90(22.25,54.15)	4.04(2.89,7.06)	4.49(2.85,7.23)
del(Y)组	41	0.00(0.00,0.25) ^a	0.00(0.00,1.50) ^a	14.16(9.40,20.43) ^a	7.68(5.17,9.59) ^a

注:与缩减对照组比较,^a $P<0.05$;由于原对照组例数与新分组后的例数差距过大,为了使准确性更高,按统计学方法缩减了对照组数量。

表 4 女性染色体多态性患者各项指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	获卵数(<i>n</i>)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E2(pg/mL)	PRL(ng/mL)	T(ng/mL)	TSH(μIU/mL)
对照组	1 189	10(6,15)	6.30(5.34,7.48)	4.80(3.47,6.39)	35.50(27.35,46.30)	15.15(11.52,20.74)	23.06(16.08,32.21)	2.18(1.57,2.89)
1/9/16 组	1 020	10(6,15)	6.39(5.38,7.49)	4.71(3.53,6.18)	35.50(26.13,47.70)	15.66(11.50,21.32)	23.40(16.15,31.83)	2.21(1.57,2.96)
D/G 组	859	10(6,15)	6.32(5.49,7.67)	4.89(3.60,6.63)	34.20(26.30,46.00)	15.60(11.74,21.01)	23.68(16.89,33.66)	2.24(1.51,2.91)
inv(9)组	275	9(4,15) ^a	6.08(5.39,7.33)	4.84(3.60,6.60)	33.50(25.80,45.20)	16.32(12.25,20.77)	22.07(16.30,32.60)	2.10(1.49,2.91)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

染色体多态性主要表现为异染色质区域的变异,特别是含有高度重复 DNA 的异染色质,其中 DNA 在分子水平上主要是“非编码”的高度重复序列,为无

转录活性的结构基因^[2]。因此染色质多态性一直以来被认为是正常变异,没有临床病理意义^[3]。但近年来研究表明,异染色质在维持染色体正常结构和功能中发挥重要作用。异染色质在着丝粒功能中发挥重

要作用,是姐妹染色单体结合和染色体分离所必需的^[4]。通过染色体重排,常染色质易位到异染色质会诱导常染色质异染色质化,抑制基因表达,从而导致患者不育^[5]。已有报道表明,染色体多态性在普通人群中的发生率在 2%~5%,在不孕不育人群中的发生率在 10%~15%^[6-7]。这说明染色体多态性与不孕不育的发生有一定的关系,染色体多态性会引起一定的临床表现^[8-10]。本研究对进行 ART 的不孕不育夫妇外周血染色体核型进行回顾性分析,发现染色体多态性患者占 7.74%,该数值低于上述报道不孕不育患者染色体多态性的发生率,这原因可能与目前临床普遍认为染色体多态性不影响生育从而不建议患者实施 ART 有关。本研究还发现男性染色体多态性的检出率要高于女性,这可能与男性特有的 Y 染色体多态性有关^[11]。

Y 染色体多态性主要包括 Yqh+、Yqh- 和 Y 倒位。田艳等^[12]研究表明,与健康对照组比较,Yqh+ 组、Yqh- 组精子密度和精子总活力明显降低。李磊磊^[13]研究显示,与精子浓度正常者比较,无精子症、少精子症患者 Y 染色体多态性占比有明显差异,且随着精子浓度的减少,Yqh+ 和 Yqh- 占比明显增加。冯晓琴等^[14]发现,Yqh- 组的精子浓度明显少于对照组。本研究结果显示,Yqh+ 组和 Yqh- 组精子浓度和精子总活力都明显低于对照组,表明 Yqh+ 或 Yqh- 影响精子生成和精子活动,与上述研究结果一致。Yqh+ 是指 Y 染色体长臂异染色质区长度增加,该区域含有与精子分化和发育相关的基因,该区域过度重复会影响减数分裂时染色体的配对联会,从而影响精子受精能力或生成^[15]。Yqh- 是指 Y 染色体长臂异染色质区长度减少,Y 染色体异染色质减少,导致常染色质排列松散,或是由于 DNA 排列过密,造成基因功能的丧失^[16]。汪小波等^[17]发现部分 Yqh- 多态性在分子水平实为 Y 染色体微缺失,且认为未检测到 Y 染色体微缺失的 Yqh- 可归因于分子检测标记的覆盖度不足,提示临床应对 Yqh- 的患者进一步行分子水平检测。del(Y)是指 Y 染色体长臂部分缺失,属于染色体结构异常,携带者主要表现为生精功能障碍^[18]。临床上将长度小于 21 号染色体的 Y 诊断为 Yqh-,而 del(Y)染色体长度往往也小于 21 号染色体,就导致在细胞水平上难以鉴别二者。本研究发现,与对照组比较,del(Y)组的精子浓度和精子总活力降低、FSH 和 LH 水平升高,这与 Yqh- 一组结果相同。该结果进一步说明分子水平检测对鉴别 del(Y)和 Yqh- 的重要性。

生理状态下血清生殖激素水平受下丘脑-垂体-睾丸轴调控,睾丸具有内分泌功能,其间质细胞可分泌

雄激素(主要是 T),T 的作用为启动和维持生精。FSH 作用于支持细胞,生成雄激素结合蛋白,从而维持 T 水平以促进精子成熟^[19-20],LH 主要促进睾丸间质细胞合成和分泌 T,维持精子生成^[21]。已有研究表明,Y 染色体微缺失会影响睾丸的生精功能,使其不能分泌足够的抑制素去调节 FSH 和 LH 水平,从而导致二者水平升高^[22]。本研究发现 del(Y)组、Yqh- 组血清 FSH、LH 水平高于对照组,而 PRL、T 水平无明显差异,临床应该重视 Y 染色体多态性对男性生殖激素水平的影响。

人类 6%~8% 的异染色质分布于 9 号染色体上,导致 9 号染色体结构的高度多态性^[14]。本研究同样发现,女性染色体多态性患者 9 号染色体倒位与获卵数有关,与生殖激素分泌水平无关,其他染色体多态性与获卵数和生殖激素皆无关系。已有研究表明,9 号染色体倒位可以抑制减数分裂转录因子和 RNA 聚合酶Ⅲ的功能^[23],因而 9 号染色体倒位可导致相应区域的重排,影响相关基因的表达,从而影响母原细胞减数分裂产生卵子。本研究的发现再次提示临床应该重视 9 号染色体倒位对卵子质量的潜在遗传效应。

综上所述,本研究中男性染色体多态性 Yqh+、Yqh- 与男性不育有关,女性染色体多态性 9 号染色体倒位对获卵数有影响。临床应该加大关注力度,进一步明确染色体多态性对于不孕不育患者的诊疗和辅助生殖的意义。

参考文献

- [1] 王哲,张林,王宁,等. 649 例不育男性 Y 染色体微缺失及性激素水平分析[J]. 中华生物医学工程杂志,2018,24(5):366-370.
- [2] WANG H, JIA Z, MAO A, et al. Analysis of balanced reciprocal translocations in patients with subfertility using single-molecule optical mapping[J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(3): 509-516.
- [3] SUN L, CHEN Z H, YANG L, et al. Chromosomal polymorphisms are independently associated with multinucleated embryo formation[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(1): 149-156.
- [4] POLI M N, MIRANDA L A, GIL E D, et al. Male cytogenetic evaluation prior to assisted reproduction procedures performed in Mar del Plata, Argentina[J]. JBRA Assist Reprod, 2016, 20(2): 62-65.
- [5] 程玲. 1 063 例男性不育症患者染色体核型分析[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(18): 2903-2905.
- [6] 胡卫华, 李文杰, 姜根凤, 等. 染色体多态性对体外受精/卵胞质内单精子显微注射-胚胎移植胚胎结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(5): 385-389.
- [7] SAHIN F I, YILMAZ Z, YUREGIR O O, et al. Chromo-

some heteromorphisms; an impact on infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(5): 191-195.

[8] 刘芳, 于辛酉, 包俊华, 等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(8): 859-863.

[9] MORALES R, LLEDO B, ORTIZ J A, et al. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos[J]. Syst Biol Reprod Med, 2016, 62(5): 317-324.

[10] TURKI R F, ASSIDI M, BANNI H A, et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia[J]. BMC Med Genet, 2016, 17(Suppl 1): 69.

[11] 赵冰清, 高选, 李江夏. 基于辅助生殖人群的复发性流产夫妇染色体核型回顾性分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(7): 26-31.

[12] 田艳, 王厚照, 马芳芳, 等. 大 Y/小 Y 染色体与精液常规参数的关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(11): 72-73.

[13] 李磊磊. 染色体多态性与男性不育、配偶自然流产的关系探讨[D]. 长春: 吉林大学, 2014.

[14] 冯晓琴, 王治平, 秦琴, 等. 男性染色体多态性与精液质量及生殖结局的相关性分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(4): 391-393.

[15] 刘芳, 于辛酉, 包俊华, 等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(8): 859-863.

[16] SUGANTHI R, VIJESH V V, VANDANA N, et al. Y

chromosomal microdeletion screening in the workup of male infertility and its current status in India[J]. Int J Fertil Steril, 2014, 7(4): 253-266.

[17] 汪小波, 陈向锋, 平萍, 等. 染色体多态性对男性生精能力及生育结局的研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(5): 380-385.

[18] 刘敏, 窦京涛, 李江源, 等. 染色体为 46, X, del(Y)(q12) 的性腺发育不全[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 692-694.

[19] 马玉波, 刘芳, 张同殿, 等. 中国早泄患者与健康男性的性激素水平比较[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(3): 200-204.

[20] 陶识博. 56 例弱精症不育患者 Y 染色体微缺失情况及其血清 FSH 水平关联性分析[J]. 疾病监测与控制, 2020, 14(2): 126-128.

[21] 陈跃瑜, 朱琳, 梁晓云, 等. 不育症患者染色体核型与生殖激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(9): 46-47.

[22] 黄需, 陈美佳, 吕福通, 等. 广西地区男性不育症患者遗传学病因及性激素水平分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(2): 192-194.

[23] HUMPHRAY S J, OLIVER K, HUNT A R, et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9[J]. Nature, 2004, 429(6990): 369-374.

(收稿日期: 2022-10-26 修回日期: 2023-02-21)

(上接第 1429 页)

[12] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.

[13] ZHAI W Y, DUAN F F, LI D X, et al. Risk stratification and adjuvant chemotherapy after radical resection based on the clinical risk scores of patients with stage I B—II A non-small cell lung cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(4): 752-760.

[14] CHAFT J E, SHYR Y, SEPESI B, et al. Preoperative and postoperative systemic therapy for operable non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 546-555.

[15] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 362-387.

[16] RAMI-PORTA R. Future perspectives on the TNM staging for lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(8): 1940.

[17] LIN L Q, FANG Z X, LIN H Y, et al. Depletion of Cks1 and Cks2 expression compromises cell proliferation and

enhance chemotherapy-induced apoptosis in HepG2 cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 26-32.

[18] KANG Y S, JEONG E J, SEOK H J, et al. Cks1 regulates human hepatocellular carcinoma cell progression through osteopontin expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(1): 275-281.

[19] MALEK E, ABDEL-MALEK M A, JAGANNATHAN S, et al. Pharmacogenomics and chemical library screens reveal a novel SCF(SKP2) inhibitor that overcomes Bortezomib resistance in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2017, 31(3): 645-653.

[20] BASHIR T, DORRELLO N V, AMADOR V, et al. Control of the SCF(Skp2-Cks1) ubiquitin ligase by the APC/C(Cdh1) ubiquitin ligase[J]. Nature, 2004, 428(6979): 190-193.

[21] FUJITA Y, YAGISHITA S, HAGIWARA K, et al. The clinical relevance of the miR-197/CKS1B/STAT3-mediated PD-L1 network in chemoresistant non-small-cell lung cancer[J]. Mol Ther, 2015, 23(4): 717-727.

(收稿日期: 2022-09-12 修回日期: 2023-01-31)