

· 专家共识 ·

PGT-A 嵌合型胚胎的遗传咨询与移植策略 中国专家共识

中国医师协会生殖医学专业委员会 中华医学会生殖医学分会

通信作者: 乔杰, 北京大学第三医院妇产科生殖医学中心 国家妇产疾病临床医学研究中心 女性生育力促进全国重点实验室 辅助生殖教育部重点实验室(北京大学) 生殖内分泌与辅助生殖技术北京市重点实验室, 北京 100191, Email: jie.qiao@263.net; 黄国宁, 重庆市妇幼保健院生殖医学中心, 重庆 400013, Email: gnhuang217@sina.com

【摘要】 随着高通量遗传学检测技术在胚胎着床前非整倍体遗传学检测(PGT-A)领域的广泛应用, PGT-A 中嵌合型胚胎的实验室检测标准、诊断阈值标准、筛选取舍原则、移植前和移植后妊娠期相关遗传咨询等问题, 给临床工作带来了较大挑战。为了更好地规范和指导 PGT-A 中嵌合型胚胎的临床处理, 由中国医师协会生殖医学专业委员会、中华医学会生殖医学分会牵头, 组织国内 27 个省、自治区、直辖市的多位生殖医学专家和 PGT 专业技术人员, 结合现有的循证医学证据并参考国际同行的相关意见, 针对嵌合型胚胎的发生机制、检出的相关因素、分类、PGT-A 技术平台的质量控制、报告原则以及嵌合型胚胎的遗传咨询、移植策略、妊娠后产前检查及随访等方面进行深入讨论, 制定本共识, 提供关于 PGT-A 嵌合型胚胎移植的遗传咨询及移植策略的指导建议以及嵌合型胚胎临床处理的参考建议, 供生殖临床及 PGT 实验室参考。

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2700605, 2023YFC2705604)

嵌合型胚胎是指包含两种及两种以上遗传学不同的细胞系的胚胎, 在植入前的胚胎中较为常见, 占囊胚期胚胎的 5%~15%^[1-3]。近年, 随着囊胚滋养层细胞活检(trophectoderm biopsy)以及高通量遗传学检测技术如微阵列比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)、单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism array, SNP array)、基因组拷贝数变异测序(copy number variant sequencing, CNV-Seq)等在胚胎着床前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)中的广泛使用, 通过对体外受精(in vitro fertilization, IVF)胚胎的囊胚滋养层细胞活检所获得的数个细胞进行全基因组扩增及高通量遗传学检测分析, 当检测到有染色体中间拷贝数异

常, 提示其可能为嵌合型胚胎^[4-6]。既往认为移植嵌合型胚胎存在风险, 临床上一般不主张移植嵌合型胚胎。

自从 2015 年 Greco 等^[7]报道了移植嵌合型胚胎获得健康子代的病例后, 嵌合型胚胎是否可以移植以及移植后的妊娠结局受到了学界的广泛关注。2019 年, 国际着床前遗传学诊断协会(Preimplantation Genetic Diagnosis International Society)建议将异常染色体构成占比为 20%~80% 的胚胎判断为嵌合型胚胎^[8]。随后针对 PGT 中嵌合阈值的探讨也有了一些不同的临床研究结论^[9-10]。越来越多的辅助生殖机构调整了对嵌合型胚胎的临床策略, 陆续又有研究发现可以对部分嵌合型胚胎进行移植^[11-14]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240208-00088

收稿日期 2024-02-08 本文编辑 沈平虎

引用本文: 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中华医学会生殖医学分会. PGT-A 嵌合型胚胎的遗传咨询与移植策略中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(8): 577-582. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240208-00088.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



如何分析和对待嵌合型胚胎,建立嵌合型胚胎的实验室检测标准,其临床移植策略、移植风险与防范措施等,均给我国的PGT临床工作带来了新的挑战。虽然国际上已有一些嵌合型胚胎移植和临床管理的指导意见,但并不完全适用于我国目前的PGT临床工作。为此,参考现阶段国内外相关临床研究成果和专业学术机构的指导意见,结合国内各临床机构的临床实践经验,由中国医师协会生殖医学专业委员会、中华医学会生殖医学分会的生殖医学专家和PGT专业技术人员共同参与编写此共识。北京大学第三医院执笔团队在进行了文献检索等工作后完成了初稿撰写。初稿转发给部分专家征求意见,得到反馈并进行文稿修改后,于2023年10月31日组织召开线上会议,参会专家来自全国27个省、自治区、直辖市(具体见文后“专家组成员”),对每一条共识进行了充分和有效的讨论、反复推敲,力求表述精准并且有文献支撑,逐条达成共识。会后,执笔团队进一步整理完善了共识的撰写;由两位通信作者和部分专家再次审阅同意后形成本共识。期待本共识能够指导相关医务人员更合理有效地判断PGT技术检测的胚胎,规范质量控制,为医患沟通、咨询提供参考依据,从而既能有效利用胚胎,又能尽可能降低风险。

事实上,胚胎嵌合是植入前胚胎的固有生物学现象,且其影响因素十分复杂,并在不断探究中;而当同时合并其他异常风险因素时,其临床处理更为复杂,因而现阶段本共识仅对PGT中的胚胎着床前非整倍体遗传学检测(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)检出的嵌合型胚胎(以下简称:PGT-A嵌合型胚胎)的相关问题形成以下共识,供同行参考,并期待在临床实践中不断完善。

一、嵌合型胚胎的发生机制

目前认为,嵌合型胚胎的发生,主要是正常二倍体受精卵在有丝分裂时出现染色体分离错误所致,如:分裂后期染色体分离延迟、染色体不分离、染色体丢失等;发生异常分裂的时间越早,嵌合比例越高。相对少见的情况是配子减数分裂错误产生三体或单体的细胞,在受精后有丝分裂中部分染色体数目异常的细胞通过自身的单体或三体自救变为二倍体细胞,最后形成了有染色体构成异常的嵌合型胚胎^[1,15]。

二、PGT-A嵌合型胚胎检出的相关因素

嵌合型胚胎在植入前胚胎中较为常见,并常在

PGT-A中检测到。证据显示,不同胚胎时期嵌合的发生率存在一定差异,并随着胚胎发育嵌合的发生率呈下降趋势,其中囊胚期嵌合的发生率为5%~15%^[1-3]。需要指出的是,目前PGT胚胎活检是滋养层细胞活检,是未来发育成胎盘或胎膜的细胞,与发育成胎儿的内细胞团细胞存在一定的差异,不能完全等同于胚胎的基因组构成。

此外,体外培养条件、男方年龄、精液质量、促排卵方案、受精方式、胚胎发育速度及质量等均可能与胚胎嵌合有关^[16-25]。在PGT-A技术环节中,滋养层细胞活检方法、活检部位、获取的细胞数量、活检后细胞的转移环节等,也有可能对嵌合型胚胎的检出产生影响;不同的全基因组扩增技术及检测平台对PGT-A嵌合检出的敏感度也有影响,敏感度存在差异^[26-32]。

三、嵌合型胚胎的分类

1. 根据来源的不同,可分为同源嵌合型和异源嵌合型。前者指胚胎起源于单个受精卵;后者指嵌合成分来源于不同的受精卵。在辅助生殖技术中的嵌合型胚胎仅指同源嵌合型。

2. 根据嵌合细胞类型的不同,可分为非整倍体与整倍体嵌合、染色体片段与整倍体嵌合、非整倍体与非整倍体嵌合、涉及两处及以上染色体异常的复杂嵌合。

3. 根据嵌合发生部位的不同,可分为广泛性嵌合和局限性嵌合。广泛性嵌合是指嵌合细胞系广泛存在于整个胚胎中,滋养层细胞和内细胞团细胞均可能有嵌合现象存在;局限性嵌合指嵌合现象局限于滋养层细胞或内细胞团细胞中。

4. 根据活检的囊胚滋养层细胞中染色体构成异常占比,设定嵌合型胚胎的阈值范围为20%~80%(嵌合比例<20%视为整倍体,>80%视为非整倍体)或者30%~70%(嵌合比例<30%视为整倍体,>70%视为非整倍体);无论阈值范围,其中嵌合比例≤50%为低比例嵌合型胚胎,>50%为高比例嵌合型胚胎^[8,33]。

四、PGT-A检测技术平台的质量控制

嵌合型胚胎的发生和检出,除了固有的生物学原因外,还受多种因素的影响,因而建立稳定的体外培养、检测实验流程及数据分析流程,完善相应的质量控制工作等,均是重要环节。

1. 建立良好的IVF胚胎实验室培养和操作体系,完善实验室质量控制。

2. 建立PGT实验室质量控制体系标准以及规



范的实验流程(standard operating procedure);检测实验设立包含嵌合样本的质控品(如:含有已知非整倍体和整倍体的混合细胞系),验证检测平台性能。

3. 对 PGT-A 嵌合型胚胎的检测方法进行效能验证,并记录实验数据和标准(如质量控制、阈值等)。

五、嵌合型胚胎的报告原则

1. 在报告中应说明嵌合型胚胎的报出原则,并注明由于生物学和技术因素,PGT-A 技术检出嵌合型胚胎的可能性,以及嵌合比例和类型等^[9];对于无法检出嵌合型胚胎的检测平台,建议在报告中说明该检测平台的技术局限性。

2. 建议检测机构根据自身检测技术及平台,制定规范的嵌合型胚胎的诊断标准,设定嵌合报出的阈值。例如:参考 20%~80% 作为嵌合的阈值,或参考 30%~70% 作为阈值,以提高真实嵌合型的检出率;同时,以 50% 作为分界报出嵌合程度,嵌合比例 $\leq 50\%$ 判断为低比例嵌合, $>50\%$ 判断为高比例嵌合^[8,33]。

3. 对于染色体片段与整倍体嵌合型胚胎的报出,应根据检测机构所采用的检测平台、技术方法、数据分析软件,确定报出片段异常的长度阈值,并在检测报告中说明。

六、嵌合型胚胎移植的遗传咨询

针对 PGT-A 中可能会报出嵌合型胚胎的结果,建议在计划实施 IVF(包括可能实施的 PGT-A)之前以及嵌合型胚胎移植之前,对患者进行相关告知和遗传咨询。

1. 计划实施 IVF(包括可能实施的 PGT-A)之前对嵌合型胚胎相关问题的遗传咨询:(1)作为实施 PGT-A 前遗传咨询的一部分,解释 PGT-A 检测结果可能为“嵌合结果”、嵌合型胚胎的检出率、检出的“嵌合结果”与胚胎真实染色体情况可能存在差异、是否接受移植嵌合型胚胎及其利弊等。

(2)告知嵌合型胚胎发生的可能原因及固有的生物学特性,包括 PGT-A 技术检测的是囊胚滋养层细胞,是未来发育成胎盘或胎膜的细胞,与发育成胎儿的内细胞团细胞存在一定的差异;同时,告知患者 PGT-A 检测过程的技术、嵌合型胚胎选择的原则和局限性。

(3)介绍本机构对不同嵌合型胚胎的取舍建议原则。患者移植嵌合型胚胎后应行产前遗传学诊断,并接受妊娠结局及子代健康情况的随访。

2. 对 PGT-A 嵌合型胚胎移植前相关问题的遗传咨询:(1)解释患者所获得的嵌合型胚胎的具体检测结果,移植此胚胎可能的临床风险,根据患者意愿决定移植此嵌合型胚胎、或暂缓移植并继续保存、或决定放弃此胚胎。

(2)患者夫妇在无整倍体胚胎且不愿意或无条件进行下 1 个 PGT 周期时,在充分咨询和知情同意的情况下,可以移植嵌合型胚胎(建议优先移植低比例嵌合型胚胎),告知妊娠后可能的风险(包括:较低的妊娠率、较高的流产率,甚至可能出现胎死宫内、胎儿发育异常及未能预先发现的其他出生缺陷等风险)。

(3)确定选择移植嵌合型胚胎,并有多数嵌合型胚胎时,应针对胚胎不同的嵌合情况及移植风险,逐一向患者夫妇进行咨询告知,对患者同意保留的嵌合型胚胎,要排出移植顺序,签署知情同意书。

(4)嵌合型胚胎移植后,妊娠期必须行产前检查和产前遗传学诊断。如果发现胎儿发育异常或产前诊断提示异常结果时,需按照产前诊断的原则进行遗传咨询及相应的临床处理。

七、嵌合型胚胎的移植策略

相较于移植整倍体胚胎,移植嵌合型胚胎的流产风险及胎儿发育异常风险有所增加。低比例嵌合型胚胎移植并妊娠后获得健康子代的机会较大,可能与胚胎发育过程中的“自我修复”机制以及 PGT-A 技术局限性相关。此外,少部分真性胎儿嵌合型(即明确存在两种及两种以上不同核型的细胞系组成)也能存活,其表型主要取决于嵌合比例、嵌合部位及所涉及的染色体或染色体片段;嵌合水平越低、嵌合类型越简单,着床率和持续妊娠率越高。结合国内外现有研究结论及专家意见^[33-36],本共识对 PGT-A 嵌合型胚胎移植策略的建议如下。

1. 建议优先选择 PGT-A 整倍体胚胎移植。嵌合型胚胎的移植,可以在无整倍体胚胎,且不选择继续进行下 1 个 PGT 周期的情况下,对患者夫妇进行充分的遗传咨询和风险告知后作出选择移植,并签署相应的知情同意书。

2. 根据胚胎嵌合比例,高比例嵌合型胚胎的不良妊娠风险升高,建议优先考虑移植低比例嵌合的胚胎。

3. 如果同时有多数近似嵌合比例的嵌合型胚胎,临床实践中可以根据不同染色体嵌合情况进一步进行优先级排序。然而,目前在此方面的文献依

据尚不充分,同时近年来国际指南及研究也在此方面有逐步弱化的趋势。鉴于临床实践的需求,本共识依据遗传学上染色体异常与生育风险进行风险提示:(1)具有活产生存能力但可能伴有智力障碍、生长发育异常及多发畸形的三体(染色体 13、18、21、22)的嵌合型胚胎,以及 14 三体与整倍体嵌合、16 三体与整倍体嵌合及 45,X 与整倍体嵌合的嵌合型胚胎,其综合风险较高。(2)涉及印记遗传病的染色体 6、7、11、14、15、20 的嵌合型胚胎,其综合风险较高。(3)与宫内发育迟缓相关的染色体 2、7、16 的嵌合型胚胎,其综合风险较高。(4)涉及多条染色体的复杂嵌合型胚胎,原则上不建议移植^[37],或在充分告知风险后,慎重考虑移植,必要时也可以进行囊胚解冻后再次滋养层细胞活检验证^[38]。(5)在嵌合比例及风险程度相似的胚胎中,应优先选择移植形态学等级较高的嵌合型胚胎。(6)对于染色体片段与整倍体嵌合型胚胎,目前证据尚不充分,但有研究者认为可能有较满意的持续妊娠率,临床可以优先考虑移植该类嵌合型胚胎^[39]。

4. 对于尚未完成生育意愿的夫妇,建议持续保存嵌合型胚胎作为移植备选。

八、产前检查及随访

1. 移植嵌合型胚胎妊娠后,应强调行介入性产前诊断的必要性,推荐妊娠中期行羊膜腔穿刺术。由于羊水细胞包含外、中、内 3 个胚层来源的细胞成分,理论上是诊断胎儿嵌合及确定嵌合比例的最佳产前遗传学诊断标本。但某些嵌合类型(如 8 号染色体嵌合)可能脐血标本会有更高的检出率^[40]。

2. 推荐介入性产前诊断检测项目包括:染色体核型分析、基因组拷贝数检测,必要时联合进行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)及单亲二体(uniparental disomy, UPD)相关疾病的检测。如果发现异常,必须进行规范的产前遗传咨询,按产前诊断原则进一步处理,必要时终止妊娠等。

3. 嵌合型胚胎移植后,除了常规的妊娠阶段的产前检查和分娩后随访,也建议对子代进行随访。

4. 嵌合型胚胎移植后出现不良妊娠结局,进一步分析流产胎盘或胎儿组织非常重要,可作为评估嵌合型胚胎移植风险和进一步治疗建议的重要依据。

本共识提供了关于 PGT-A 嵌合型胚胎移植的遗传咨询及移植策略的指导建议以及嵌合型胚胎临床处理的参考建议,旨在规范开展辅助生殖技术

PGT-A 临床及检测实验室工作,也希望为更广泛的 PGT 应用(如 PGT-M 及 PGT-SR)中嵌合型胚胎的临床处理提供参考,从而在安全规范使用 PGT-A 技术的同时,客观分析并充分利用所获胚胎,更好保障患者的利益。随着 PGT-A 技术的继续完善和嵌合型胚胎移植后临床证据的不断积累,本共识也将进一步修订完善。

执笔专家:刘平(北京大学第三医院)、黄锦(北京大学第三医院)、王云(北京大学第三医院)

参与本共识编写的专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):曹云霞(安徽医科大学第一附属医院)、陈秀娟(内蒙古医科大学附属医院)、高媛(山东大学附属生殖医院)、郝桂敏(河北医科大学第二医院)、黄国宁(重庆市妇幼保健院)、黄锦(北京大学第三医院)、黄元华(海南医学院第一附属医院)、靳镭(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、腊晓琳(新疆医科大学第一附属医院)、李达(中国医科大学附属盛京医院)、李蓉(北京大学第三医院)、李艳萍(中信湘雅生殖与遗传专科医院)、林戈(中信湘雅生殖与遗传专科医院)、刘嘉茵(江苏省人民医院)、刘平(北京大学第三医院)、刘睿智(吉林大学第一医院)、吕群(四川省人民医院)、倪亚莉(甘肃省妇幼保健院)、乔杰(北京大学第三医院)、覃爱平(广西医科大学第一附属医院)、全松(南方医科大学南方医院)、师娟子(西北妇女儿童医院)、宋学茹(天津医科大学总医院)、孙海翔(南京大学医学院附属鼓楼医院)、孙莹璞(郑州大学第一附属医院)、孙赞(上海交通大学医学院附属仁济医院)、伍琼芳(江西省妇幼保健院)、武学清(山西省儿童医院 山西省妇幼保健院)、武泽(云南省第一人民医院)、王树玉(首都医科大学附属北京妇产医院)、王晓红(空军军医大学唐都医院)、王云(北京大学第三医院)、徐晨明(复旦大学附属妇产科医院)、徐艳文(中山大学附属第一医院)、颜军昊(山东大学附属生殖医院)、闫丽盈(北京大学第三医院)、姚元庆(解放军总医院)、叶英辉(浙江大学医学院附属妇产科医院)、殷宝莉(河南省人民医院)、张翠莲(河南省人民医院)、赵淑云(贵州医科大学附属医院)、郑备红(福建省妇幼保健院)、周灿权(中山大学附属第一医院)、朱小辉(北京大学第三医院)、朱依敏(浙江大学医学院附属妇产科医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 乔杰、黄国宁:负责共识的整体指导、审校;刘平:负责筹划和组织共识的讨论与执笔撰写;黄锦、王云:负责执笔撰写;共识编写专家组:所有专家成员均参与了文献整理、共识的讨论及修改

参 考 文 献

- [1] Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4): 571-581. DOI: 10.1093/humupd/dmu016.
- [2] Capalbo A, Rienzi L. Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass[J]. Fertil Steril, 2017, 107(5): 1098-1106. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.023.
- [3] Capalbo A, Wright G, Elliott T, et al. FISH reanalysis of



- inner cell mass and trophectoderm samples of previously array-CGH screened blastocysts shows high accuracy of diagnosis and no major diagnostic impact of mosaicism at the blastocyst stage[J]. Hum Reprod, 2013, 28(8): 2298-2307. DOI: 10.1093/humrep/det245.
- [4] Fragouli E, Alfarawati S, Daphnis DD, et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation[J]. Hum Reprod, 2011, 26(2): 480-490. DOI: 10.1093/humrep/deq344.
- [5] Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing[J]. Fertil Steril, 2017, 107(5):1085-1091. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.024.
- [6] Ruttanajit T, Chanchamroen S, Cram DS, et al. Detection and quantitation of chromosomal mosaicism in human blastocysts using copy number variation sequencing[J]. Prenat Diagn, 2016, 36(2): 154-162. DOI: 10.1002/pd.4759.
- [7] Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts[J]. N Engl J Med, 2015, 373(21): 2089-2090. DOI: 10.1056/NEJMc1500421.
- [8] Cram DS, Leigh D, Handyside A, et al. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos 2019[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39 Suppl 1: e1-e4. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.06.012.
- [9] Wu L, Jin L, Chen W, et al. The true incidence of chromosomal mosaicism after preimplantation genetic testing is much lower than that indicated by trophectoderm biopsy[J]. Hum Reprod, 2021, 36(6): 1691-1701. DOI: 10.1093/humrep/deab064.
- [10] Girardi L, Figliuzzi M, Poli M, et al. The use of copy number loads to designate mosaicism in blastocyst stage PGT-A cycles: fewer is better[J]. Hum Reprod, 2023, 38(5): 982-991. DOI: 10.1093/humrep/dead049.
- [11] Zhang L, Wei D, Zhu Y, et al. Rates of live birth after mosaic embryo transfer compared with euploid embryo transfer[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(1): 165-172. DOI: 10.1007/s10815-018-1322-2.
- [12] 刘家柳, 徐艳文. PGT 后嵌合型胚胎的移植价值[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(11):1136-1141. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220830-00370.
- [13] 张琦, 熊顺, 韩伟, 等. 嵌合体胚胎检出率的影响因素及其妊娠结局分析[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(4):288-298. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20240104-00010.
- [14] Viotti M, Greco E, Grifo JA, et al. Chromosomal, gestational, and neonatal outcomes of embryos classified as a mosaic by preimplantation genetic testing for aneuploidy[J]. Fertil Steril, 2023, 120(5): 957-966. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.022.
- [15] Coonen E, Derhaag JG, Dumoulin JC, et al. Anaphase lagging mainly explains chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos[J]. Hum Reprod, 2004, 19(2):316-324. DOI: 10.1093/humrep/deh077.
- [16] van Echten-Arends J, Mastenbroek S, Sikkema-Raddatz B, et al. Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(5):620-627. DOI: 10.1093/humupd/dmr014.
- [17] Vera-Rodriguez M, Rubio C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos[J]. Fertil Steril, 2017, 107(5):1107-1112. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.019.
- [18] Huang QX, Wang ZH, Huang WJ, et al. Factors influencing mosaicism: a retrospective analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 45(3):491-500. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.04.020.
- [19] Swain JE. Controversies in ART: can the IVF laboratory influence preimplantation embryo aneuploidy?[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(4): 599-607. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.06.009.
- [20] Coll L, Parriego M, Mateo S, et al. Prevalence, types and possible factors influencing mosaicism in IVF blastocysts: results from a single setting[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42(1):55-65. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.025.
- [21] 杜生荣, 杨雷, 黄志清, 等. 囊胚期胚胎嵌合发生主要影响因素分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(11):986-990. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20201207-00664.
- [22] 金晨曦, 于文瀚, 张倩, 等. 嵌合型胚胎移植妊娠结局的影响因素分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(5): 440-447. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20221230-00600.
- [23] Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(6): 1395-1399. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.026.
- [24] Tarozzi N, Nadalini M, Lagalla C, et al. Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(10): 2047-2055. DOI: 10.1007/s10815-019-01584-w.
- [25] Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 2007, 22(4): 980-988. DOI: 10.1093/humrep/del484.
- [26] Palmerola KL, Vitez SF, Amrane S, et al. Minimizing mosaicism: assessing the impact of fertilization method on rate of mosaicism after next-generation sequencing (NGS) preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) [J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(1): 153-157. DOI: 10.1007/s10815-018-1347-6.
- [27] Viotti M, Victor AR, Barnes FL, et al. Using outcome data from one thousand mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use[J]. Fertil Steril, 2021, 115(5): 1212-1224. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.041.s
- [28] Aoyama N, Kato K. Trophectoderm biopsy for preimplantation genetic test and technical tips: a review [J]. Reprod Med Biol, 2020, 19(3):222-231. DOI: 10.1002/rmb2.12318.
- [29] Ai X, Shi Y, Liu LW, et al. Risk factors related to chromosomal mosaicism in human blastocysts[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 45(1): 54-62. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.02.016.
- [30] 刘雪丽, 陈松长, 黄荷凤, 等. 下一代测序技术在高龄女性的胚胎植入前非整倍体遗传学检测中的应用[J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(8): 866-873. DOI: 10.1360/SSV-2019-0303.
- [31] 杨小璇, 吴畏. 辅助生殖技术中嵌合胚胎的发生机制及结



- 局[J]. 国际生殖健康计划生育杂志, 2019, 38(1):78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2019.01.017.
- [32] 刘景, 周梦鸽, 管一春, 等. 体外受精中嵌合体胚胎发生率的相关因素分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(9): 902-908. DOI: 10.3760/cma. j. cn101441-20210519-00222.
- [33] ESHRE Working Group on Chromosomal Mosaicism, De Rycke M, Capalbo A, et al. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism[J]. Hum Reprod Open, 2022, 2022(4):hoac044. DOI: 10.1093/hropen/hoac044.
- [34] Schlade-Bartusiak K, Strong E, Zhu O, et al. Mosaic embryo transfer-first report of a live born with nonmosaic partial aneuploidy and uniparental disomy 15[J]. F S Rep, 2022, 3(3): 192-197. DOI: 10.1016/j.xfre.2022.05.003.
- [35] Leigh D, Cram DS, Rechitsky S, et al. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos 2021[J]. Reprod Biomed Online, 2022, 45(1):19-25. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.03.013.
- [36] Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Transferring embryos with genetic anomalies detected in preimplantation testing: an Ethics Committee Opinion[J]. Fertil Steril, 2017, 107(5): 1130-1135. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.121.
- [37] COGEN. COGEN position statement on chromosomal mosaicism detected in preimplantation blastocyst biopsies[EB/OL]. [2024-02-08]. <https://ivf-worldwide.com/cogen/oep/publications/cogen-position-statement-on-chromosomal-mosaicism-detected-in-preimplantation-blastocyst-biopsies.html>.
- [38] Zhou S, Xie P, Zhang S, et al. Complex mosaic blastocysts after preimplantation genetic testing: prevalence and outcomes after re-biopsy and re-vitrification[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 43(2): 215-222. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.04.006.
- [39] Victor AR, Tyndall JC, Brake AJ, et al. One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies[J]. Fertil Steril, 2019, 111(2): 280-293. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.019.
- [40] El Khattabi L, Jaillard S, Andrieux J, et al. Clinical and molecular delineation of tetrasomy 9p syndrome: report of 12 new cases and literature review[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167(6):1252-1261. DOI: 10.1002/ajmg.a.36932.

2024年8期继续教育题目(一)(单项选择题):

- 嵌合型胚胎发生的主要机制()
 - 有丝分裂错误
 - 减数分裂错误
 - 受精异常
 - 表观遗传学异常
- 嵌合型胚胎遗传咨询的要点哪项是错误的()
 - 优先考虑移植低比例嵌合的胚胎
 - 直接放弃嵌合型胚胎
 - 对尚未完成生育意愿的夫妇,建议持续保存嵌合型胚胎作为移植备选
 - 综合考虑染色体异常与生育风险进行遗传咨询
- 以下关于嵌合型胚胎移植策略正确的是()
 - 优先移植高比例嵌合的胚胎
 - 有嵌合型胚胎即可移植,无需进入下一个PGT周期
 - 嵌合型胚胎需要进行囊胚解冻后再次活检检测
 - 嵌合型胚胎移植前需要充分遗传咨询并签署知情同意
- 嵌合型胚胎移植后推荐的产前诊断方法()
 - NIPT(无创产前检测技术)
 - NIPT-Plus(无创产前微缺失微重复检测)
 - 羊膜腔穿刺术
 - 绒毛膜穿刺术
- 对检出嵌合型胚胎结果解释错误的是()
 - PGT胚胎活检的是囊胚滋养层细胞活检,与发育成胎儿的内细胞团细胞存在一定差异,不能完全等同于胚胎的基因组构成
 - 嵌合型胚胎发生可能是固有生物学特性,在人类着床前的胚胎中比较常见
 - 不同的全基因组扩增技术及检测平台对嵌合检出的敏感度存在差异
 - 嵌合型胚胎无论嵌合比例的大小,均有极高的流产风险和出生缺陷的风险

(继续教育的答题方式及获得学分的方法见“编后”。

答案见下期)

(2024年7期继续教育题目的答案:1.B 2.A 3.D 4.C 5.D)

【编后】 经全国继续医学教育委员会批准,本刊开设继教专栏,每年从第1期至第10期共刊发10篇继教文章,文后附5道单选题,读者阅读后可扫描标签二维码答题,每篇可免费获得Ⅱ类继教学分0.5分,全年最多可获5分。

