

程度呈负相关,而且在良、恶性肿瘤组织的表达模式有所不同,E-cadherin 有望成为判断肿瘤预后的标志物。大量研究表明 E-cadherin 不仅与妇科肿瘤的病理学特点及生物学特性相关,而且与影响肿瘤发生发展的因素关联。若 E-cadherin 和一种或多种 catenin 结合研究将更有意义,因为 E-cadherin/catenin 复合体的变化,才是肿瘤进展过程中的关键步骤<sup>[20]</sup>。

E-cadherin 将来的研究存在两方面的意义:①检测 E-cadherin 表达预测肿瘤发生侵袭和转移的可能性。②通过基因转染和生物治疗重建正常黏附分子 E-cadherin 的表达,从而产生低侵袭性、低转移率的表现型。很明显这是需要进一步研究和获知的领域,其结果是可能促成更有生机的癌症诊断、预后判断和更有效的治疗手段的诞生。

#### 参 考 文 献

- Babb SG, Marrs JA. E-cadherin regulates cell movements and tissue formation in early zebrafish embryos. *Dev Dyn*, 2004, 230(2):263-277
- Byers SW, Sommers CL, Hoxter B, et al. Role of E-cadherin in the response of tumor cell aggregates to lymphatic, venous and arterial flow: measurement of cell-cell adhesion strength. *J Cell Sci*, 1995, 108(5):2053-2064
- Peri AK, Wilgenbus P, Dahl U, et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature*, 1998, 392:190-193
- Karatzas G, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, et al. E-cadherin expression correlates with tumor differentiation in colorectal cancer. *Hepato Gastroenterol*, 1999, 46:232-235
- Karatzas G, Karayiannakis AJ, Syrigos KW, et al. Expression patterns of the E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex in gastric cancer. *Hepato Gastroenterol*, 2000, 47:1-4
- Fujioka T, Takebayashi Y, Kihana T, et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin in primary and peritoneal metastatic Ovarian carcinoma. *Oncol Rep*, 2001, 8(2):249-255
- Rask K, Nilsson A, Brannstrom M, et al. Wnt-signalling pathway in ovarian epithelial tumours: increased expression of beta-catenin and GSK3beta. *Br J Cancer*, 2003, 89(7):1298-1304
- Morita T, Shibata K, Kikkawa F, et al. Oxytocin inhibits the progression of human ovarian carcinoma cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer*, 2004, 109(4):525-532
- Gadducci A, Ferdeghini M, Cosio S, et al. Preoperative serum E-cadherin assay in patients with ovarian carcinoma. *Anticancer Res*, 1999, 19(1B):769-772
- Sundfeldt K, Ivarsson K, Rask K, et al. Higher levels of soluble E-cadherin in cyst fluid from malignant ovarian tumors than in benign cysts. *Anticancer Res*, 2001, 21(1A):65-70
- Jeffers MD, Paxton J, Bolger B, et al. E-cadherin and integrin cell adhesion molecule expression in invasive and in situ carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 1997, 64(3):481-489
- Darai E, Walker-combrouze F, Benifla JL, et al. E-cadherin and CD44 expression in cervical intraepithelial neoplasia: comparison between HIV-positive and HIV-negative women and correlation with HPV status. *Gynecol Oncol*, 2000, 76(1):56-62
- Moon HS, Park WI, Choi EA, et al. The expression and tyrosine phosphorylation of E-cadherin/catenin adhesion kinase in invasive cervical carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(5):640-646
- Kremer M, Quintanilla-Martinez L, Fuchs M, et al. Influence of tumor-associated E-cadherin mutations on tumorigenicity and metastasis. *Carcinogenesis*, 2003, 24(12):1879-1886
- Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, et al. Expressions of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNAs in uterine endometrial cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1998, 19(1):78-81
- Leblanc U, Poncelet C, Soriano O, et al. Alteration of CD44 and cadherins expression: possible association with augmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma. *Virchows Arch*, 2001, 438(1):78-85
- Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, et al. Progestins and danazol effect on cell-to-cell adhesion and E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNA expressions. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996, 57:275-282
- Floridon C, Nielsen O, Holund B, et al. Localization of E-cadherin in villous, extra villous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(10):943-950
- Xue WC, Feng HC, Tsao SW, et al. Methylation status and expression of E-cadherin and cadherin-11 in gestational trophoblastic diseases. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(6):879-888
- Patel IS, Madan P, Getsios S, et al. Cadherin switching in ovarian cancer progression. *Int J Cancer*, 2003, 106(2):172-177

## 促红细胞生成素与卵巢癌的研究进展

第四军医大学西京医院妇产科(710032) 刘晓峰综述 陈必良 马向东审校

**摘 要** 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种糖蛋白,广泛分布于肾脏、肝脏、神经组织和消化、生殖系统等,尤其在许多人类的恶性肿瘤组织高表达。因此 EPO 对于恶性肿瘤的生物学作用也成为研究热点,其中 EPO 的抗凋亡与促血管生成作用最为重要。对 EPO 与卵巢癌的相关性研究进展加以综述。

**关键词** 促红细胞生成素(EPO) 卵巢癌 促血管生成 抗凋亡作用

### 分子结构及作用机制

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种糖蛋白细胞因子,分子质量 34ku,由 165 个氨基酸组成,高度糖基化。人类 EPO 基因含 5 个外显子和 4 个内含子,定位于 7 号染色体长臂(7q11-12),全长 3 000 个碱基对。

EPO 早期由胎肝产生,后逐渐转移至肾脏,出生后主要由肾小管间质细胞分泌。当机体缺氧时,肾小管间质细胞周围氧分压下降,改变胞浆中的还原状态后启动缺氧诱导因子-1(HIF-1),最终造成 EPO 表达增多。Fandrey 等<sup>[1]</sup>在癌细胞体外实验时发现,在缺氧环境或使胞浆内过氧化氢含量下降后 EPO 表达增多;而在培养基中直接加入过氧化氢后 EPO 生

成减少。Zaman 等<sup>[2]</sup>进一步研究证实,在 EPO 3'-端存在低氧诱导增强子,而在 5'-端旁侧序列上含有转录因子的结合位点,低氧条件下,这些顺势调节元件与细胞核内反式作用因子特异性结合,相互作用致 EPO 基因表达增强。低氧还可以提高细胞内第二信使的水平,加强了 EPO 的基因转录,同时使 EPO mRNA 半衰期延长,导致局部 EPO 高浓度。缺氧是 EPO 产生的主要和直接刺激因子的结论已被大多数学者公认。

靶细胞表面的 EPO 受体(EPO-R)与 EPO 结合后,EPO-R 在其胞外部分的一个 20 个氨基酸组成的片段的引导下发生同种二聚反应,使与受体相连的 Janus 激酶(JAK2)发生转磷酸化而被激活,继续引发下游信号转导过程。此信号转导过程研究比较重要的是 EPOR-JAK2-STAT5 途径:JAK2 活化后作用于受体胞浆,使 Y343、Y401 磷酸化,导致空间构型改变,暴露剪切酶作用位点,水解含有 SH-2 片段的特定胞浆蛋白,产生信号转导与转录激活因子 STAT5,最终启动相关基因转录,最终表达 EPO 的生物效应。其他的信号转导机制还有:EPOR-JAK2-PI3K 途径,EPOR-JAK2-ERKs 途径,EPOR-NF-KappaB 途径,EPOR-JAK2-Ras-MAPK 途径等<sup>[3]</sup>。可见,EPO 的信号传导是多通道、相互关联的网式传导。这种特点也与 EPO 的多重生物学效应相符合。

### EPO 的生物学作用

传统观点认为,EPO 仅作用于骨髓造血细胞,促进红系祖细胞增生、分化,作用较为单一。近年随着研究的深入,发现 EPO 除在肾脏组织表达外,实体肿瘤组织、中枢神经组织、女性生殖系统恶性肿瘤都有较强的表达;其作用也不仅仅是促进红系细胞的发育,而是参与了抗凋亡、抗缺氧、促进新生血管生成、调节免疫功能、协同相关细胞因子效应、营养组织细胞等。下面就其与肿瘤相关的抗凋亡与诱导血管形成作用加以介绍。

#### 一、EPO 抗凋亡作用

众所周知,大部分恶性肿瘤的发生是组织细胞丧失自发凋亡的能力形成所谓“永生性”细胞克隆,强大的抗凋亡能力也使其细胞快速、无限制的分裂增殖,导致其生物学的“恶性”行为。EPO 的抗凋亡作用最先在研究其对中枢神经系统的作用时被发现。Bernaudin 等<sup>[4]</sup>发现,大鼠大脑中动脉栓塞前 24h 脑室内注射 EPO,可有效减少梗塞面积,且存在剂量依赖效应,还可以明显改善栓塞区的神经功能;在不加外源 EPO 的栓塞模型中,24h 就可见 EPO

mRNA 的表达,这提示在缺血时 EPO 是内源性保护系统,外源性 EPO 可替代、加强其保护作用。那么 EPO 通过何种途径起作用?是间接改善局部营养状况还是直接的抗组织凋亡作用?Siren 等<sup>[5]</sup>在实验中证明,EPO 的抗凋亡作用是一种即时的直接作用。通过对大鼠脑梗塞模型组织切片进行脱氧尿苷三磷酸尾标记(TUNEL),发现在栓塞同时静注 EPO 组中,缺血半影区的阳性标记凋亡神经元明显少于对照组甚至消失,这直观证实了 EPO 的抗凋亡作用,并且是静脉直接给药,也推翻了 EPO 不能通过血脑屏障(BBB)的观点。之后,EPO 抑制凋亡的作用在人类细胞的实验中也得到了证实。Vesey 等<sup>[6]</sup>原代培养人肾近曲小管细胞,缺氧暴露后,细胞凋亡显著增加,给予 EPO 处理 24h,发现凋亡显著减少;高浓度的 EPO(400IU/ml)可以刺激缺氧的细胞内胸腺嘧啶脱氧核苷结合并加强有丝分裂,促进急性肾损伤后肾功能恢复。Juul 等<sup>[7]</sup>分别培养人类神经元前体及成熟细胞,在 1%氧浓度下(缺氧)培育,发现有 78.5%细胞发生 DNA 断裂,而加入 5μg/ml(生理剂量)人 rEPO 组后仅有 49.5%的细胞发生 DNA 断裂表现。Tramontano 等<sup>[8]</sup>最近实验发现,新生鼠心室肌细胞中表达 EPO-R,当将肌细胞处于缺氧环境,外源性加入 EPO 后,可显著降低凋亡细胞的数量,这也在冠脉栓塞的活体鼠模型中得到了同样结果。可见,EPO 在缺氧条件下抑制组织细胞凋亡的作用被确定。

我们知道,细胞凋亡受到 ras、p53、bcl-2 和 c-myc 等多种肿瘤相关基因的调控,EPO 是否能对这些基因起作用,尚待证实。同其他抗凋亡因子一样,EPO 只是暂时性的阻断细胞死亡,尽量降低缺氧、缺血所造成的组织损伤,将坏死过程推迟。但如不能彻底解除缺氧缺血,细胞死亡仍难避免。这样,EPO 的促血管生成作用就成为肿瘤细胞存活、瘤体生长所必需。

#### 二、EPO 促血管生成作用

组织修复和肿瘤的进一步生长必需有新血管的生成。在恶性肿瘤中,组织细胞生长过快,导致形成局部缺氧环境,如前所述,缺氧诱导因子 HIF-1 激活了 EPO 的转录,而实验中发现阻断这一过程可引起肿瘤生长速度消退及血管形成抑制,这提示 EPO 对血管形成具有促进作用<sup>[9]</sup>。进一步研究发现,EPO 可能通过激活内皮细胞 Raf-1 基因的表达促进血管生成。一旦血管生长得到抑制,肿瘤即可控制在 1~3mm 大小,明显减少他处转移,或在较大瘤体内发生明显的缺血、坏死、萎缩。

由于造血细胞与内皮细胞系同属一类干细胞分化而来。因此,对造血细胞特异的细胞因子已证明可以影响内皮细胞的功能,包括血管的生成。重组人 EPO 可以刺激 EA.hy926 细胞 JAK-2 磷酸化,细胞增殖,并且明显增强其分化为血管结构的趋势。体内研究表明 EPO 可导致鼠大动脉环内皮细胞增殖迁移、刺激血管生成。Crivellato 等<sup>[10]</sup>对鸡胚的尿囊腔绒毛膜处理以重组人 EPO,结果发现经过 EPO 刺激,新血管通过 IMG(吸收性微血管生长)机制生成频繁发生,证明 EPO 通过促血管生成作用使毛细血管网获得灌注,这个反应可被 EPO 抑制性抗体所抑制。EPO 的促血管生成作用可能通过调控多潜能干细胞的一系列细胞信号转导通路而实现。Calvillo 等<sup>[11]</sup>认为 EPO 作为一种组织保护性因子,其平时处于静息状态,当组织受到外界不良刺激后会迅速表达,以自分泌或旁分泌的方式刺激周围组织中的血管内皮细胞,促进新生血管形成。Jaquet 等<sup>[12]</sup>研究了重组人 EPO 对成人心肌细胞来源的内皮的血管生成作用,同时比较了 EPO 与其他细胞因子如血管内皮生长因子(VEGF)等生长因子的血管生成潜力,结果表明 EPO 参与了血管生成的过程,且其作用效果类似于 VEGF。Ribatti 等<sup>[13]</sup>研究了胃癌组织内皮细胞 EPO 受体的表达同微血管密度的关系,发现:IV 期胃癌组织中血管新生、内皮细胞和肿瘤细胞 EPO-R 的表达明显强于其他各期,而且 EPO-R 的表达与新生血管生成程度具有相关性。可见 EPO 的效用水平同血管生成以及胃癌患者的临床分期呈正相关。Ashley 等<sup>[14]</sup>进一步实验证实,rEPO 在体外实验中促血管生成作用主要是通过:促内皮细胞增生、促进内皮细胞由混悬液转变为管状结构、促进管状结构延长等方面而实现的。Batra 等<sup>[15]</sup>研究证明外源性 EPO 可增加肿瘤细胞系中血管生长因子、血管内皮细胞生长因子、胎盘生长因子的产生与分泌,从而增加内皮细胞的增殖促进肿瘤血管生长。

EPO 引起恶性肿瘤新生血管的生长,而新生血管管壁薄弱,发育欠佳,这可能是恶性肿瘤细胞血行转移的原因之一。

### EPO 与卵巢癌

目前发现,在人类许多恶性肿瘤细胞系中,不论来源类型基因差异,生物学特性等因素,都有 EPO 分泌,女性生殖系统恶性肿瘤亦不例外。卵巢癌是女性生殖系统中发生率、死亡率较高的疾病之一,其类型多样,发生隐匿,EPO 的抗凋亡及促血管生成作用被揭示后,学者们一直试图了解 EPO 在卵

巢癌的发生、发展、转移中的确切作用。

Blackwell 等<sup>[16]</sup>研究证实通过使用 EPO 可使卵巢肿瘤氧供应增加,而这种增加并不依赖于局部的血液供应。Yasuda 等 2002 年发现,EPO 及其受体 mRNA 在女性生殖系恶性肿瘤中的表达高于正常组织,将抗 EPO 单克隆抗体或 EPO 受体溶解型加入到卵巢恶性肿瘤组织团块中培养,12h 后检查发现,不论加入抗体组还是 EPO 受体组与对照组相比较,肿瘤细胞和毛细血管数显著减少;而 STAT5 磷酸化阳性的细胞也消失,显示出 EPO 对卵巢肿瘤细胞及血管内皮细胞的生长和发生至关重要。

在大多数卵巢癌晚期或者某些组织类型的早期,会出现腹水,FIGO 也将腹水作为卵巢癌分期的参考指标,腹水被认为是与卵巢癌转移种植、预后密切相关的一项临床表现。有研究表明,EPO 对于肿瘤具有促血管生成作用,且 VEGF 在存在协同表达,参与恶性肿瘤的血管形成过程。Roneda 等<sup>[17]</sup>认为,VEGF 是卵巢癌腹水形成的重要因素。那么,由于 EPO 与 VEGF 协同表达,且所生成的新生血管渗透性较强,提示 EPO 也可能参与了腹水的形成,有关 EPO 与卵巢癌腹水、及卵巢癌预后的关系是进一步研究的方向之一。

Mukundan 等<sup>[18]</sup>实验发现,子宫、卵巢组织在缺氧条件下 EPO 基因的表达受  $17\beta$ -雌二醇( $E_2$ )的抑制,去卵巢大鼠子宫组织在缺氧条件下 EPO 的合成表达明显增加;而给予去卵巢大鼠  $17\beta$ - $E_2$  20 $\mu$ g/d,在低氧时 EPO 的合成减少。临床上卵巢癌好发于 50 岁以上妇女,这是否是由于雌激素水平下降,使得缺氧条件下 EPO 的表达显著增加,进而促进了卵巢癌的发展?关于 EPO 与卵巢癌的发生机制尚需进一步探讨研究。

### 结 语

卵巢肿瘤的治疗通常为传统手术结合放化疗,而手术时机、术式、残余癌灶均会影响治疗效果,且放化疗副作用较大。随着对 EPO 与卵巢肿瘤发生发展之间关系的深入研究,若积极开发出 EPO 抗体或抑制剂,势必为女性生殖系统恶性肿瘤的治疗由传统的毒副作用较大的放疗、化疗向毒副作用较小的化学性药物预防性治疗转化,提供了相应前景。目前,临床上将 rHuEPO 用于治疗恶性肿瘤导致的贫血,但怎样使用才能避免抑制肿瘤细胞凋亡、促肿瘤血管生成?还需要在实践中解决这一矛盾。选择适当的 EPO 抗体或抑制剂,剂量、剂型、给药方式,达到临床应用,还有大量工作要做。

## 参 考 文 献

- Fandrey J, Freds S, Ehkeben W, et al. Cobalt chloride and desferrioxa mine the inhibition of erythropoietin production by reactive oxygen species. *Kidney Int*, 1997, 51(2):492-496
- Zaman K, Ryu H, Hall D, et al. Protection from oxidative stress-induced apoptosis in cortical neuronal cultures by iron chelators is associated with enhanced DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 and ATF-1/CREB and increased expression of glycolytic enzymes, p21 [waf1/cip1], and erythropoietin. *J Neurosci*, 1999, 19(22):9821-9830
- Chen C, Sytkowske AJ. Erythropoietin activates two distinct signaling pathways required for the initiation and the elongation of c-myc. *Biol Chem*, 2001, 1:114-119
- Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, et al. Potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(6):643-651
- Siren AL, Fratelli M, Brines M, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(7):4044-4049
- Vesey DA, Cheung C, Pat B, et al. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(2):348-355
- Juul SE, Anderdon DK, Li Y, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res*, 1998, 43(1):40-49
- Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD, et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(4):990-994
- Yasuda Y, Musha T, Tanaka H, et al. Inhibition of erythropoietin signaling destroys xenografts of ovarian and uterine cancers in nude mice. *B Cancer*, 2001, 84(6):844-850
- Crivellato E, Nico B, Vacca A, et al. Recombinant human erythropoietin induces intussusceptive microvascular growth in vivo. *Leukemia*, 2004, 18(2):331-336
- Calvillo L, Latini R, Kajstura J, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(8):4802-4806
- Jaquet K, Krause K, Tawakol KM, et al. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential. *Microvasc Res*, 2002, 64(2):326-333
- Ribatti D, Marzullo A, Nico B, et al. Erythropoietin as an angiogenic factor in gastric carcinoma. *Histopathology*, 2003, 42(3):246-250
- Ashley RA, Dubuque SH, Dvorak B, et al. Erythropoietin stimulates vasculogenesis in neonatal rat mesenteric microvascular endothelial cells. *Pediatr Res*, 2002, 51(4):472-478
- Batra S, Perelman N, Luck LR, et al. Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab Invest*, 2003, 83(10):1477-1487
- Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Snyder SA, et al. Human recombinant erythropoietin significantly improves tumor oxygenation independent of its effects on hemoglobin. *Cancer Res*, 2003, 63(19):6162-6165
- Roneda J, Kuniyasu H, Crispens MA, et al. Expression of angiogenesis-related genes and progression of human ovarian carcinomas in nude mice. *J Matl Cancer Inst*, 1998, 90:447-454
- Mukundan H, Resta TC, Kanagy NL, et al. 17 $\beta$ -estradiol decreases hypoxic induction of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 283(2):R496-504

## 辅助生育技术后的妊娠和子代的安全性

温州医学院附属第一医院生殖中心(325000) 许张晔综述 叶碧绿审校

**摘要** 常规体外受精-胚胎移植(IVF-ET)和胞浆内单精子注射(ICSI)技术后妊娠出生婴儿有低体重的危险,其先天性畸型率与一般人群相似,生长发育正常,社会适应和情感调节能力需更深远的研究,但 ICSI 婴儿性染色体畸变风险略增高,建议在 ICSI 前夫妇要作遗传咨询和染色体检查。对辅助生育技术(ART)后的妊娠结局、先天性畸型、染色体异常和子代的生长发育作如下综述。

**关键词** 辅助生育技术 妊娠结局 先天性畸型 染色体 生长发育

辅助生育技术(ART)的广泛应用使人们对妊娠结局和子代健康极为关注。本文对辅助生育技术后的妊娠和子代的生长发育作一综述。

## 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)

## 一、妊娠结局

多数文献认为,IVF 与自然妊娠相比,妊娠并发症(如妊娠高血压综合征(PIH)、糖尿病、胎膜早破、胎盘早剥)和新生儿疾病(如呼吸窘迫综合征、高胆红素血症、胃肠道功能紊乱、感染)相似,但早产、低出生体重婴儿发生率增高。Koivurova 等<sup>[1]</sup>比较芬兰 1990~1995 年 306 例 IVF 和 569 例自然妊娠,发现两组围产期死亡率、早产、极低出生体重婴儿、低出生体重婴儿发生率的风险比(OR)分别为 2.4, 5.6, 6.2,

9.8, IVF 组风险显著增高,认为 ART 多胎妊娠率(15%~30%)远高于自然多胎妊娠率(1%~2%),较高多胎妊娠率可能是 IVF 妊娠负面结局的主要因素。排除多胎妊娠的因素,IVF 单胎妊娠上述风险也增高。Jackson 等<sup>[2]</sup>比较 12 283 例 IVF 和 1 900 000 例自然单胎妊娠,两组上述各发生率的风险比(OR)分别为 2.2, 2.2, 2.7, 1.8, 因此,产科应视 IVF 妊娠为高危妊娠,避免人为地过早终止妊娠而带来更多的负面结局。

## 二、先天性畸型和染色体异常

大多数 ART 调查报道,IVF 妊娠先天性畸型率为 1.5%~6.6%,染色体异常率为 0.6%~3.5%,与普通人群的发生率相似,认为 IVF 没有增加畸型率和染色体异常率与自然淘汰有关,染色体异常的胎儿往往发生自然流产<sup>[1,3,4]</sup>。