

· Duchenne 型肌营养不良症临床研究 ·

Duchenne 型肌营养不良症胚胎植入前遗传学诊断及随访研究

杨娟 谢惠芳 操基清 郑卉 周灿权 刘振华 朱瑜龄 詹益鑫 沈晓婷 李亚勤 张成

【摘要】 **目的** 对 DMD 基因携带者行胚胎植入前遗传学诊断,以阻断患儿的出生。**方法** 对 1 例 DMD 基因第 10~30 号外显子缺失突变的女性携带者行卵泡质内单精子显微注射授精,采用多重置换扩增技术行全基因组扩增,并行 DMD 基因检测和单倍体型分析。选择健康优质胚胎移植入子宫,分别于孕中期和分娩时进行遗传学检测,并进行为期 3 年的随访。**结果** 携带者第 2 个胚胎植入前遗传学诊断周期获得成功,共获得 7 个胚胎共 14 个单卵裂球,多重置换扩增成功率为 13/14,等位基因脱扣率为 18.75%(18/96)。移植 3 个健康优质胚胎并获双胎妊娠,孕 16 周时采集羊水行基因检测未见 DMD 基因突变,孕 35 周时行剖宫产生产 1 名正常男婴和 1 名正常女婴,外周血基因检测结果与胚胎植入前遗传学诊断和孕中期产前诊断结果一致。随访 3 年,幼儿生长发育、运动功能和动态血清肌酸激酶水平均正常。**结论** 经胚胎植入前遗传学诊断出生的正常婴儿生长发育良好。

【关键词】 肌营养不良,杜氏; 植入前诊断; 随访研究

Study on preimplantation genetic diagnosis and follow-up for Duchenne muscular dystrophy

YANG Juan¹, XIE Hui-fang², CAO Ji-qing¹, ZHENG Hui³, ZHOU Can-quan⁴, LIU Zhen-hua², ZHU Yu-ling¹, ZHAN Yi-xin⁵, SHEN Xiao-ting⁴, LI Ya-qin¹, ZHANG Cheng¹

¹Department of Neurology, ²Center for Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

²Department of Neurology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China

³Department of Neurology, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

⁴Guangzhou Kingmed Diagnostic Center Co. Ltd, Guangzhou 510330, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 **Objective** To carry out preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) carrier, so as to prevent the birth of affected infants with DMD. **Methods** One DMD gene carrier with a deletion of exon 10-30 received fertilization with intracytoplasmic sperm injection (ICSI). DMD gene and haplotype were tested after amplification of genome DNA in multiple displacement amplification (MDA), then healthy embryos were transferred to uterus according to the genetic results. Genetic testing was made in second trimester and after delivery, and also periodic follow-up was made for over 3 years. **Results** The second cycle of PGD was successful, and a total of 14 single blastomeres obtained from 7 embryos were used for genetic analysis. The success rate of MDA was 13/14, and the

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.06.008

基金项目:国家自然科学基金-广东省联合基金重点资助项目(项目编号:U1032004);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271401);国家科技支撑计划项目(项目编号:2012BAI09B04);广东省科技计划项目(项目编号:2011A030400006)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经科[杨娟(现在南方医科大学珠江医院神经内科,邮政编码:510282)、操基清(现在湖北省武汉市中心医院神经内科,邮政编码:430014)、朱瑜龄、李亚勤、张成),生殖医学中心(周灿权、沈晓婷);510282 广州,南方医科大学珠江医院神经内科(谢惠芳、刘振华);510515 广州,南方医科大学南方医院神经内科(郑卉);510330 广州金域医学检验中心有限公司(詹益鑫)

通讯作者:张成(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

allele dropout rate was 18.75% (18/96). Three unaffected embryos were transferred, resulting in twin pregnancy. One healthy boy and one healthy girl were born in cesarean section at the pregnant week of 35. Genetic results on DNA from both amniotic fluid at 16 weeks of gestation and peripheral blood after birth were normal. During the 3-year follow-up, both 2 infants were normal in growth and development, motor function and dynamic monitor of serum creatine kinase (CK). **Conclusions** Preimplantation genetic diagnosis can help *DMD* gene carrier give birth to healthy infants, and these infants have normal development.

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Preimplantation diagnosis; Follow-up studies

This study was supported by Joint Fund of National Natural Science Foundation of China and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (No. U1032004), National Natural Science Foundation of China (No. 81471280, 81271401), Supporting Program for Science and Technology Research of China (No. 2012BAI09B04) and Science and Technology Plan Project of Guangdong Province (No. 2011A030400006).

Duchenne 型肌营养不良症 (DMD) 是致死性 X 连锁隐性遗传性肌肉病, 系 *DMD* 基因突变所致, 在活产男婴中的发病率约 1/3500, 临床以进行性骨骼肌萎缩无力和腓肠肌假性肥大为特征, 多于 3~5 岁发病, 12 岁左右丧失行走能力, 20 岁左右死于呼吸或循环衰竭^[1], 目前尚无有效阻止病情进行性恶化的治疗方法。因此, 对高危妊娠女性进行遗传咨询和产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 是目前预防和治疗 Duchenne 型肌营养不良症的关键。

自 1985 年 *DMD* 基因克隆以来, Duchenne 型肌营养不良症的基因诊断和产前诊断逐渐发展并完善。1995 年, Duchenne 型肌营养不良症的胚胎植入前遗传学诊断首次应用于临床并获得成功^[2], 但受取材细胞较少和 DNA 数量有限的制约, 该项技术一直未能在临床广泛应用。全基因组扩增技术的出现突破了单细胞全基因组扩增的瓶颈, 拓宽了胚胎植入前遗传学诊断的指征^[3]。多重置换扩增 (MDA) 因扩增率高、延伸产物链长、保真性高、基因组覆盖度广和扩增偏移小等优势, 使胚胎植入前遗传学诊断技术逐渐成为预防和治疗 Duchenne 型肌营养不良症的有效手段之一^[4]。

产前诊断和胚胎植入前遗传学诊断均能有效阻断 Duchenne 型肌营养不良症患儿出生, 而且, 胚胎植入前遗传学诊断可以将疾病阻断在胚胎着床前, 是一种较产前诊断更为积极的孕前诊断措施, 可以降低出生缺陷, 减少孕妇在妊娠早期对未知基因型胎儿的担心, 避免可能的多次选择性流产或引产给孕妇带来的身心创伤。鉴于此, 本研究基于多重置换扩增技术, 联合 *DMD* 基因检测和单倍体型分析, 对 1 例女性携带者进行胚胎植入前遗传学诊断, 并对其生产的婴儿进行为期 3 年的随访。

对象与方法

一、研究对象

本研究经中山大学附属第一医院道德伦理委员会批准通过, 患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

先证者 (图 1) 男性, 5 岁。患儿 6 个月时 (2006 年 2 月) 因呼吸道感染至当地医院就诊, 实验室检查血清肌酸激酶 (CK) 水平升高, 于 4 岁时 (2009 年 9 月) 基因检测显示 *DMD* 基因第 10~30 号外显子缺失, 诊断为 Duchenne 型肌营养不良症。

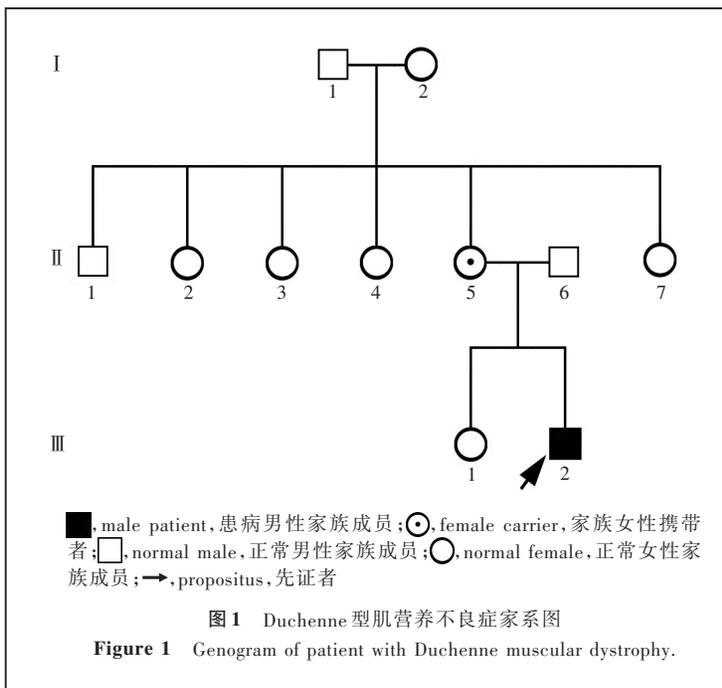
先证者之母 女性, 30 岁。无临床症状, 血清肌酸激酶水平正常, 基因检测显示 *DMD* 基因第 10~30 号外显子杂合缺失, 诊断为 *DMD* 基因携带者。

二、研究方法

1. 体外受精 按中山大学附属第一医院生殖医学中心制定的常规超促排卵方案^[5], 于月经周期第 3~5 天启动, 予卵泡刺激素 (FSH, 150~300 IU/d), 当出现至少 2 个卵泡直径达 18 mm 时, 注射人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 10×10^3 IU, 36 h 后于 B 超介导下经阴道采集卵细胞, 4~6 h 后行卵泡质内单精子显微注射 (ICSI) 授精, 16~18 h 后观察受精情况。于采集卵细胞后第 3 天, 观察胚胎发育情况, 记录胚胎数目和胞质碎片情况。

2. 单个卵裂球活检 对正常受精并发育至 6 个细胞以上、胞质碎片 < 20% 的胚胎, 采用激光打孔法, 在透明带形成开口后, 以直径 30~50 μm 的斜口针缓慢吸取 1 个卵裂球, 活检后迅速以培养液冲洗胚胎, 将胚胎置于囊胚液中继续培养。

3. 多重置换扩增 按照 REPLI-g Kit (德国 Qiagen 公司) 说明书操作, 配制 45 μl 反应预混液备



用。参照文献[6]方法行单细胞裂解:加入 2.50 μl 细胞裂解液(含有 200 mmol/L 氢氧化钾、50 mmol/L 二硫苏糖醇),65 °C 10 min,加入 2.50 μl 终止液[含 300 mmol/L 氯化钾、900 mmol/L 三(羟甲基)氨基甲烷盐酸盐(pH 值 8.30)、200 mmol/L 盐酸]。将上述反应预混液直接加入细胞溶解液中行多重置换扩增,30 °C 8 h、65 °C 3 min,于 4 °C 保存备用。取 1 μl 多重置换扩增产物,稀释 100 倍,用于 DMD 基因检测和单倍体型分析。

4. 胚胎植入前遗传学诊断 采用多重连接依赖性探针扩增(MLPA)进行 DMD 基因检测,严格按照 SALSA®MLPA®probemix P034/P035 (荷兰 MRC-Holland 公司)说明书进行操作。采用与 DMD 基因连锁的短串联重复序列(STR)进行单体型分析,选择 7 个位于 DMD 基因内的短串联重复序列位点,即 DYSMSA、DMD44、IVS44K12、DMD45、DMD49、DMD50、DMDCA。

5. 胚胎移植和产前诊断 选择卵裂球大小均匀、胞质碎片 < 20% 且继续分裂的优质胚胎进行移植。胚胎移植后 5~6 周可见孕囊和胎心搏动确定为临床妊娠。于孕中期采集羊水标本行产前诊断,进一步确认胚胎植入前遗传学诊断结果。

6. 随访 婴儿出生后立即检测血清肌酸激酶、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)水平,并行 DMD 基因检测。随访期间,动态监测血清肌酸激

酶水平,观察婴儿生长发育情况。记录头围、语言理解能力和执行能力;抬头、坐、爬、站立、行走和说话时间;具备站立和行走能力后,从正面、侧面和背面观察骨盆姿势和步态,定期观察是否出现腓肠肌假性肥大和跟腱挛缩。

结 果

该例携带者共进行 2 个胚胎植入前遗传学诊断周期,第 1 个周期失败;第 2 个周期共获得 7 个卵丘复合体,经卵胞质内单精子显微注射授精,均正常受精。取 7 个胚胎行胚胎植入前遗传学诊断,每个胚胎选择 2 个单卵裂球进行活检,共 14 个单卵裂球,其中 1 个多重置换扩增失败,多重置换扩增对单卵裂球行全基因组扩增的成功率为 13/14。结合 DMD 基因检测和单倍体

型分析,确认 3 个胚胎正常,2 个为携带者,另 2 个为患者,等位基因脱扣率为 18.75%(18/96)。移植的 3 个正常胚胎均成活,为保证胎儿在母体的足够营养和正常生长发育,于妊娠 8 周时减掉 1 个胚胎,成为双胞胎妊娠。孕 16 周时羊水穿刺产前诊断证实为正常胎儿,孕 35 周时(2011 年 8 月 22 日)经剖宫产生产 1 名正常男婴(体重 2.60 kg)和 1 名正常女婴(体重 2.15 kg)。

婴儿出生后立即检测血清肌酸激酶水平均正常,基因检测未发现与先证者一致的 DMD 基因缺陷。随访 3 年,2 名婴儿均生长发育正常。出生时男婴和女婴头围分别为 34 和 34.50 cm,1 周岁时分别为 45 和 46 cm,2 周岁时均为 48 cm;精细动作(包括抓握、耙弄、倒手、拇食指对捏、翻书等),适应能力(包括眼睛追踪物体、寻找声源、玩具失落会寻找、有意识摇铃、寻找盒内物品、盖瓶盖、盖圆盒盒盖等),语言能力(包括叫名字转头、欢迎、再见、有意识叫“爸爸”或“妈妈”、说两句以上儿歌等),社交行为(包括眼睛追踪人、见亲人笑、认识母亲和熟人、对镜子有游戏反应、注视所提及的人和物、配合穿衣、白天控制大小便、自己脱单衣和单裤等)均与同龄正常儿童无差异;运动功能正常,3 个月会抬头,6 个月会坐,7~8 个月会说话,10 个月会站立,14 个月会行走。从矢状位、冠状位和水平位观,无论是站立位还是坐位,均能使躯干保持直立,无脊柱前屈和侧弯,步态正常,Gowers 征阴性,行走、跑跳、上

下楼、伸展上肢力度和速度均正常,无双侧腓肠肌假性肥大。随访至今共行 3 次血清肌酸激酶水平检测,均正常。

讨 论

Duchenne 型肌营养不良症是致死性 X 连锁隐性遗传性肌肉病,发病率、病残率和病死率均较高,目前尚无有效治疗方法。针对具有遗传风险并有生育要求的育龄期女性开展遗传咨询和产前诊断,阻断遗传链是预防和治疗 Duchenne 型肌营养不良症的关键^[1]。本研究先证者及其母均存在 *DMD* 基因缺陷,即第 10~30 号外显子缺失,为整码突变,先证者未行肌肉活检,且从长期运动功能随访情况看,先证者 Becker 型肌营养不良症(BMD)可能性较大;携带者存在再次生育患儿的巨大风险,故胚胎植入前遗传学诊断是终止遗传链、生育正常婴儿的较佳选择。

随着多重置换扩增等全基因组扩增技术的出现和单细胞聚合酶链反应(PCR)技术的完善,胚胎植入前遗传学诊断风险越来越小,其替代产前诊断逐渐成为可能^[7]。既往文献报道,保证细胞核质量是影响产前诊断的关键因素,取材要求活细胞,胞核清晰、核膜规整、核质透明、核仁明显;样品制备应注意避免 DNA 破坏和细胞溶解,加入碱性溶胞剂能起部分保护作用^[8-9],这些要求仍适用于胚胎植入前遗传学诊断。沈晓婷等^[5]报告 35 个家系 44 个胚胎植入前遗传学诊断周期结果,包括 Duchenne 型肌营养不良症、脊髓性肌萎缩症(SMA)、地中海贫血和染色体罗伯逊易位等共 12 种遗传缺陷,多重置换扩增效率为 96.40%,后续 PCR 扩增效率为 97.10%,等位基因脱扣率为 12.60%,总体诊断效率为 94.60%。就 Duchenne 型肌营养不良症而言,多重置换扩增对单个淋巴细胞的扩增效率达 98.50%,对单个卵裂球的扩增效率达 94.20%。本研究结果显示,单卵裂球的多重置换扩增效率达 13/14,等位基因脱扣率为 18.75%。等位基因脱扣常引起误诊,但导致等位基因脱扣的原因尚未完全明确。研究显示,多重置换扩增的偏倚是所有反应增益的结果,反应越多、偏倚越大,调整反应体系体积、反应时间和试剂浓度可以从一定程度上降低偏倚,从而降低等位基因脱扣率^[10]。Motley 等^[11]优化多重置换扩增方案,采用不受 DNA 污染的实验材料,明显提高了多重置换扩增和后续测序效率、准确性和基因组覆盖度。

短串联重复序列连锁分析是一种传统的产前基因诊断方法,不仅可以快速进行产前诊断,还可以有效排除母血污染和检出携带者^[12-13]。基于多重置换扩增技术,本研究选择与 *DMD* 基因紧密连锁的 7 个短串联重复序列位点,对先证者、先证者之母和胎儿的单倍体型进行分析,结果显示,胚胎遗传了母源性正常 X 染色体。而且,采用 MLPA 技术检测胎儿 *DMD* 基因,未发现与先证者一致的基因缺陷。

针对 Duchenne 型肌营养不良症高危育龄期女性,产前诊断和选择性流产是既往预防 Duchenne 型肌营养不良患儿出生的重要手段,胎儿一旦产前诊断明确,终止妊娠将是孕妇面临的问题,孕妇不仅要承受反复流产所致的身心痛苦,部分孕妇还将面临家庭破裂带来的心灵折磨。胚胎植入前遗传学诊断是较产前诊断更积极的孕前诊断措施,将遗传缺陷阻断在胚胎着床前,克服了产前诊断的上述缺点。然而该项技术也存在需要解决的问题,包括基因组 DNA 扩增失败、等位基因脱扣和污染等技术问题^[14],以及胚胎着床失败和宫腔污染等^[15];此外,胚胎植入前遗传学诊断是一项建立在体外受精(IVF)或卵泡质内单精子显微注射基础上的技术,除常规体外操作外,胚胎还受取材或培养时的机械或化学刺激,以及取材导致的胚胎物质减少等的影响^[16]。在本研究中,携带者第 1 个胚胎植入前遗传学诊断周期失败的原因主要是胚胎着床失败,可能与取材时机械或化学刺激有一定关系。

表观遗传学研究表明,印迹基因的甲基化等表观遗传学修饰主要发生在配子发育和胚胎种植前阶段,胚胎植入前遗传学诊断可干扰基因组印迹的建立与维持,从而导致表观遗传学疾病^[17-20]。本研究对 2 名婴儿进行为期 3 年的随访,发现其智力、运动功能、心理行为和情感表达与正常同龄儿童无差异,进一步佐证了先前的研究^[21-24]。有研究显示,与自然受孕出生的儿童相比,经卵泡质内单精子显微注射受精出生的婴儿生长至学龄期时,运动发育出现异常^[25-26],我们 3 年动态随访并未发现这 2 名婴儿运动功能与自然受孕出生儿童不同,但尚待进一步随访。

综上所述,胚胎植入前遗传学诊断可将 Duchenne 型肌营养不良患儿的阻断提前至胚胎着床前,很大程度上减轻了选择性流产或引产给孕妇带来的身心折磨和伦理冲突。尽管多重置换扩增技术存在不可避免的等位基因脱扣,但均未对分

析产生影响,通过控制样本质量和优化试验方案或许能够降低等位基因脱扣率。以多重置换扩增产物为基础,DMD基因检测联合单倍体型分析可以准确地对Duchenne型肌营养不良症高危妊娠女性进行胚胎植入前遗传学诊断和产前诊断。由于首例胚胎植入前遗传学诊断的开展至今仅37年,该项技术对婴儿出生后不同时期智力、运动功能、心理行为和情感表达的影响尚待进一步随访和研究,但技术日新月异的进步和方法学的不断改良已经促使该项技术呈现出逐渐取代传统产前诊断的趋势。

参 考 文 献

- [1] Zhang C, Feng SW, Yu MJ, Kong J. Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy//Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetic diseases. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 195-228.[张成, 冯善伟, 于美娟, 孔杰. 假肥大型肌营养不良症//刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 195-228.]
- [2] Liu J, Lissens W, Van Broeckhoven C, Löfgren A, Camus M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Normal pregnancy after preimplantation DNA diagnosis of a dystrophin gene deletion. *Prenat Diagn*, 1995, 15:351-358.
- [3] Van der Aa N, Zamani Esteki M, Vermeesch JR, Voet T. Preimplantation genetic diagnosis guided by single - cell genomics. *Genome Med*, 2013, 5:71.
- [4] Lovmar L, Syvänen AC. Multiple displacement amplification to create a long-lasting source of DNA for genetic studies. *Hum Mutat*, 2006, 27:603-614.
- [5] Shen XT, Xu YW, Zhong YP, Zeng YH, Wang J, Ding CH, Xing WJ, Zhou CQ. Combination of multiple displacement amplification with short tandem repeat polymorphism in preimplantation genetic diagnosis. *Beijing Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2013, 45:852-858.[沈晓婷, 徐艳文, 钟依平, 曾艳红, 王静, 丁晨辉, 邢卫杰, 周灿权. 多重置换扩增结合短串联重复序列在植入前遗传学诊断中的应用. 北京大学学报(医学版), 2013, 45:852-858.]
- [6] Cui XF, Li HH, Goradia TM, Lange K, Kazazian HH Jr, Galas D, Arnheim N. Single - sperm typing: determination of genetic distance between the G gamma-globin and parathyroid hormone loci by using the polymerase chain reaction and allele-specific oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:9389-9393.
- [7] Traeger - Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol*, 2013, 35:571-579.
- [8] Cui KH, Matthews CD. Nuclear structural conditions and PCR amplification in human preimplantation diagnosis. *Mol Hum Reprod*, 1996, 2:63-71.
- [9] Ray PF, Handyside AH. Increasing the denaturation temperature during the first cycles of amplification reduces allele dropout from single cells for preimplantation genetic diagnosis. *Mol Hum Reprod*, 1996, 2:213-218.
- [10] de Bourcy CF, De Vlaminck I, Kanbar JN, Wang J, Gawad C, Quake SR. A quantitative comparison of single - cell whole genome amplification methods. *PLoS One*, 2014, 9:E105585.
- [11] Motley ST, Picuri JM, Crowder CD, Minich JJ, Hofstadler SA, Eshoo MW. Improved multiple displacement amplification (iMDA) and ultraclean reagents. *BMC Genomics*, 2014, 15:443.
- [12] Giliberto F, Ferreiro V, Massot F, Ferrer M, Francipane L, Szijan I. Prenatal diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy by short tandem repeat segregation analysis in Argentine families. *Muscle Nerve*, 2011, 43:510-517.
- [13] Gao LJ, Long YM, Zhang R, Li S, Zhang FH, He GP. Application of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of maternal DNA contamination during prenatal diagnosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2014, 31:21-24.[高利洁, 龙艳明, 张荣, 李爽, 张凤环, 何国平. 高效变性液相色谱技术在产前诊断检测母源DNA污染中的应用. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31: 21-24.]
- [14] Lee HS, Kim MJ, Lim CK, Cho JW, Song IO, Kang IS. Multiple displacement amplification for preimplantation genetic diagnosis of fragile X syndrome. *Genet Mol Res*, 2011, 10:2851-2859.
- [15] Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Zhao T, Treff NR. Cleavage - stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril*, 2013, 100: 624-630.
- [16] Zhu J, Zhuang X, Chen L, Liu P, Qiao J. Effect of embryo culture media on percentage of males at birth. *Hum Reprod*, 2015, 30:1039-1045.
- [17] Harper JC, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp W, Gianaroli L, Harton G, Milachich T, Käriäinen H, Liebaers I, Morris M, Sequeiros J, Sermon K, Shenfield F, Skirton H, Soini S, Spits C, Veiga A, Vermeesch JR, Viville S, de Wert G, Macek M Jr;ESHG;ESHRE;EuroGentest2;European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21 Suppl 2:1-21.
- [18] Dimitriadou E, Noutsopoulos D, Markopoulos G, Vlaikou AM, Mantziou S, Traeger - Synodinos J, Kanavakis E, Chrousos GP, Tzavaras T, Syrou M. Abnormal DLK1/MEG3 imprinting correlates with decreased HERV - K methylation after assisted reproduction and preimplantation genetic diagnosis. *Stress*, 2013, 16:689-697.
- [19] Neelanjana M, Sabaratnam A. Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv*, 2008, 63:669-676.
- [20] Lazaraviciute G, Kauser M, Bhattacharya S, Haggarty P, Bhattacharya S. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum Reprod Update*, 2014, 20:840-852.
- [21] Desmyttere S, Bonduelle M, Nekkebroeck J, Roelants M, Liebaers I, De Schepper J. Growth and health outcome of 102 2 - year - old children conceived after preimplantation genetic diagnosis or screening. *Early Hum Dev*, 2009, 85:755-759.
- [22] Desmyttere S, De Schepper J, Nekkebroeck J, De Vos A, De Rycke M, Staessen C, Liebaers I, Bonduelle M. Two - year auxological and medical outcome of singletons born after embryo biopsy applied in preimplantation genetic diagnosis or preimplantation genetic screening. *Hum Reprod*, 2009, 24:470-476.
- [23] Nekkebroeck J, Bonduelle M, Desmyttere S, Van den Broeck W, Ponjaert - Kristoffersen I. Socio - emotional and language development of 2 - year - old children born after PGD/PGS, and parental well-being. *Hum Reprod*, 2008, 23:1849-1857.
- [24] Nekkebroeck J, Bonduelle M, Desmyttere S, Van den Broeck W, Ponjaert - Kristoffersen I. Mental and psychomotor

- development of 2-year-old children born after preimplantation genetic diagnosis/screening. Hum Reprod, 2008, 23:1560-1566.
- [25] Winter C, Van Acker F, Bonduelle M, Desmyttere S, De Schrijver F, Nekkebroeck J. Cognitive and psychomotor development of 5- to 6-year-old singletons born after PGD: a prospective case-controlled matched study. Hum Reprod, 2014, 29:1968-1977.
- [26] Winter C, Van Acker F, Bonduelle M, Desmyttere S, Nekkebroeck J. Psychosocial development of full term singletons, born after preimplantation genetic diagnosis (PGD) at preschool age and family functioning: a prospective case-controlled study and multi-informant approach. Hum Reprod, 2015, 30:1122-1136.

(收稿日期:2015-05-06)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

- 少突胶质细胞转录因子-2
oligodendrocyte transcription factor-2(Olig-2)
- 射血分数 ejection fraction(EF)
- 神经元型一氧化氮合酶
neuronal nitric oxide synthase(nNOS)
- 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳
sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)
- 实验性变态反应性脑脊髓炎
experimental allergic encephalomyelitis(EAE)
- 实验性自身免疫性脑脊髓炎
experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)
- 视觉模拟评分 Visual Analogue Scale(VAS)
- 视觉诱发电位 visual-evoked potential(VEP)
- 视野 field of view(FOV)
- 收缩压 systolic blood pressure(SBP)
- 手持式肌力测定仪 hand-held dynamometry(HHD)
- 舒张压 diastolic blood pressure(DBP)
- 树突状细胞 dendritic cells(DC)
- 水通道蛋白4 aquaporin 4(AQP4)
- 丝状肌动蛋白 filamentous actin(F-actin)
- 酸性磷酸酶 acid phosphatase(ACP)
- 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
- 糖原合成酶激酶3 β glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)
- 天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)
- 徒手肌力测定 manual muscle testing(MMT)
- 无特定病原体 specific pathogen free(SPF)
- 细胞间黏附分子 intercellular adhesion molecule(ICAM)
- 细胞色素C氧化酶 cytochrome C oxidase(COX)
- 细胞外基质 extracellular matrix(ECM)
- 先天性肌营养不良症1A型
congenital muscular dystrophy type 1A(MDC1A)
- 先天性肌营养不良症 congenital muscular dystrophy(CMD)
- 项目反应理论 item response theory(IRT)
- Becker型肌营养不良症 Becker muscular dystrophy(BMD)
- Duchenne型肌营养不良症
Duchenne muscular dystrophy(DMD)
- 兴趣区 region of interest(ROI)
- 血管细胞黏附分子-1
vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)
- 血管周围间隙 perivascular space(PVS)
- 血清淀粉样P成分 serum amyloid P component(SAP)
- 眼底荧光血管造影 fundus fluorescein angiography(FFA)
- 一氧化氮合酶 nitric oxide synthase(NOS)
- 医学研究学会 Medical Research Council(MRC)
- 移植物抗宿主病 graft-versus-host disease(GVHD)
- 乙型肝炎病毒表面抗原 hepatitis B surface antigen(HbsAg)
- 乙型肝炎病毒核心抗体 hepatitis B core antibody(HbcAb)
- 乙型肝炎病毒e抗体 hepatitis B e antibody(HbeAb)
- 荧光定量聚合酶链反应
fluorescent quantitative polymerase chain reaction(FQ-PCR)
- 营养不良聚糖 dystroglycan(DG)
- 诱导型多能干细胞 induced pluripotent stem cells(iPSCs)
- 原位末端标记
TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling(TUNEL)
- 孕激素受体 progesterone receptor(PR)
- 运动功能评价量表 Motor Function Measure(MFM)
- Hammersmith运动功能评价量表
Hammersmith Functional Motor Scale(HFMS)
- 造血干细胞 hematopoietic stem cells(HSCs)
- 肢带型肌营养不良症
limb-girdle muscular dystrophy(LGMD)
- 植入前遗传学诊断 preimplantation genetic diagnosis(PGD)
- 中国食品药品检定研究院
National Institutes for Food and Drug Control(NIFDC)
- 中央轴空病 central core disease(CCD)
- 重症联合免疫缺陷
severe combined immunodeficiency(SCID)
- 主要组织相容性复合物
major histocompatibility complex(MHC)
- 桩蛋白结合位点 paxillin-binding site(PBS)
- 组内相关系数 interclass correlation coefficient(ICC)
- 最小可测变化值 minimal detectable change(MDC)
- 最小重要差值 minimal important difference(MID)