

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.>

FMR1 基因 (CGG)_n 重复数与不良妊娠结局相关性研究进展

屈小玲 综述 孙敬霞 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 复发性流产、死胎等不良妊娠结局给女性身心造成巨大的危害, 通常产生长期、负面的影响, 其病因涉及免疫、夫妇染色体异常等。近年来国内外诸多学者研究发现脆性X智力低下1基因(fragile X mental retardation 1, FMR1)与不良妊娠结局密切相关: FMR1基因CGG重复数>200次可导致FMR1基因转录异常, 相关蛋白—脆性X智力低下蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)表达减少或缺失, 造成严重的智力低下及自闭症。FMR1基因CGG重复数在55~200次与卵巢早衰发生显著相关, 而卵巢功能障碍是流产、试管受精(in-vitro fertilization, IVF)失败等重要发病机制。本文将对FMR1基因CGG重复数与复发性流产、IVF结局、自闭症、智力低下及妊娠期代谢综合征(pregnancy metabolic syndrome, GMS)之间存在的相关性进行综述。

[关键词] FMR1基因; 复发性流产; 自闭症; 智力低下; 妊娠期代谢综合征

Research progress on the correlation between FMR1 gene (CGG)_n repeat number and adverse pregnancy outcome

QU Xiaoling, SUN Jingxia

(Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract The occurrence of adverse pregnancy outcomes, such as recurrent miscarriage and stillbirth, causes great harm to women's physical and mental health, usually produces long-term and negative effects. The etiology involved immunity, chromosomal abnormalities in couples etc. In recent years, many scholars have found that fragile X mental retardation 1 (FMR1) is closely related to adverse pregnancy outcomes: the number of CGG repeats of FMR1 gene >200 times led to abnormal transcription of FMR1 gene, reduced or absent expression of related protein—fragile X mental retardation protein (FMRP), resulting in severe mental retardation and autism. The number of CGG repeats of FMR1 gene between 55–200 is significantly related to the occurrence of premature ovarian failure, and ovarian dysfunction is abortion and in-vitro fertilization (IVF) failure and other important pathogenesis. This article will review the correlation between the number of CGG repeats of FMR1 gene and recurrent miscarriage, IVF outcome, autism disorder, intellectual disability and pregnancy metabolic syndrome (GMS).

Keywords FMR1 gene; recurrent miscarriage; autistic disorder; intellectual disability; pregnancy metabolic syndrome

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-08

通信作者 (Corresponding author): 孙敬霞, Email: sjxsw2013@163.com

不良妊娠结局是女性在妊娠过程中常见的病理现象, 临床表现为复发性流产、死胎、死产、胎盘早剥、早产、子痫、胚胎停育等。近年来临床上复发性流产、胚胎停育、稽留流产等失败妊娠发病率显著上升, 对女性身心健康产生巨大的影响, 其发病机制复杂。随着染色体、基因等检测手段在产前诊断、临床及科研中的应用, 国内外学者^[1]研究发现位于X染色体上的脆性X智力低下1基因(*fragile x mental retardation 1*, *FMR1*)与人类生殖细胞的增殖有关, 其编码的蛋白质——脆性X智力低下蛋白(*fragile x mental retardation protein*, *FMRP*)在大脑及睾丸集中表达^[2-3]。而*FMR1*基因CGG三核苷酸重复序列数目的变化与不良妊娠结局, 由于卵巢功能低下导致试管受精(*in-vitro fertilization*, *IVF*)失败、复发性流产的发生, 并与妊娠期代谢综合征(*pregnancy metabolic syndrome*, *GMS*)及子代自闭症和智力低下等的发生密切相关。因此本文就*FMR1*基因(CGG)*n*重复数与不良妊娠结局、妊娠期代谢综合征、自闭症及智力低下之间的相关性进行阐述。

1 *FMR1* 基因

Verkerk等^[4]1991年发现*FMR1*基因, 此基因高度保守, 以X染色体长臂(Xq27.3)5'端上的CGG三核苷酸重复扩增为特征。美国医学遗传学学会根据CGG重复数不同对*FMR1*基因进行分类: CGG重复数在5~44次为正常型, 45~54次为中间型, 55~200次为前突变型, 20%前突变女性携带者在40岁之前发生脆性X相关原发性卵巢功能不全^[5]; >200次为全突变型, 导致脆性X综合征(*fragile X syndrome*, *FXS*)^[4]。*FXS*主要临床表现包括不同程度的智力低下、自闭症、特殊面容、认知僵化和社会行为障碍等, 男性患病率约为1/5 000, 女性为1/4 000至1/8 000^[6]。

2 *FMR1* 基因与不良妊娠结局

2.1 *FMR1* 基因与复发性流产

复发性流产^[7]指连续 ≥ 2 次早期临床妊娠丢失, 其发病率逐年递增, 影响因素除解剖、染色体异常等外, 基因异常被认为是重要的致病因素。女性生殖潜能主要取决于卵巢储备、卵母细胞数量和质量。*FMR1*基因与人类生殖细胞的增殖有关, 胎儿卵巢及成年女性的卵泡颗粒细胞上都有*FMR1*基因表达^[1]。前突变型携带者卵泡颗粒细

胞上*FMR1*基因转录增加, *FMR1* mRNA积聚导致卵泡闭锁加速及其产生减少, 卵巢功能受损^[5]。中间型携带者亦发生卵巢功能低下。吕翠玲^[8]等测量卵巢参数(LH, FSH和E2水平)证明CGG重复数<26次的女性卵巢储备功能下降。而卵巢功能下降使产生的卵母细胞质量差、相关激素水平波动, 导致复发性流产。因此*FMR1*基因CGG重复与复发性流产之间存在着因果联系, 对卵泡颗粒细胞上*FMR1*基因的研究可能有助于阐明复发性流产的病理机制。

2.2 *FMR1* 基因与 IVF 失败

全世界约有15%的女性患有不孕症, 辅助生殖技术解决了大多数不孕患者通过其他治疗仍不能受孕的问题。移植胚胎数目、是否减胎数等均为影响IVF成功的因素。*FMR1*基因异常可能是影响IVF结局另一相关因素。临床研究^[9]表明低*FMR1*等位基因(CGGn<26)在黄体颗粒细胞中的表达明显低于CGG重复数>26次的携带者, 是除非整倍体以外导致卵子或胚胎质量降低, 造成IVF失败。Avraham等^[10]在前突变型范围内分析, 以及进一步对具有完全突变型女性的IVF参数单独评估, 他们发现IVF刺激后, 前突变型携带者比全突变型携带者获得更少的卵母细胞, 尤其是CGG重复数80~120最为明显, IVF结局更差, 而全突变型携带者对IVF刺激具有正常反应。

CGG重复数在一定范围内通过影响卵巢功能导致其产生低质量的卵母细胞、低水平的孕激素从而影响IVF结局。若要改善*FMR1*基因(CGG)*n*重复导致的IVF失败, 还需要对该机制进一步研究, 同时监测卵巢储备功能标志物, 尽早发现低等位基因及前突变型女性携带者在进行IVF期间反应性卵巢功能低下甚至出现卵巢早衰。深入分析*FMR1*基因(CGG)*n*重复数与IVF失败的相关性, 有望提高IVF成功率, 同时改善由*FMR1*基因(CGG)*n*重复导致的不良妊娠结局。

3 *FMR1* 基因与妊娠期代谢综合征

妊娠期代谢综合征(*pregnancy metabolic syndrome*, *GMS*)是女性妊娠期间出现的代谢应激反应, 是以肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常等多种代谢性疾病为临床特点的一组临床症候群^[11], 主要的病理机制是胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱, 与脂肪因子、炎症因子关联。发生*GMS*的孕妇由于糖、脂代谢和血管功能出现异常, 可导致羊水量异常、

影响胎儿营养、氧气供给,导致剖宫产、早产、流产等不良妊娠结局^[12]。相关研究^[13]表明FXS的动物模型出现免疫系统功能障碍和炎症调节失调。

3.1 FMR1 基因与子痫前期

子痫前期为产科严重并发症,可导致胎儿生长受限、早产、新生儿窒息等不良妊娠结局。在子痫前期的患者体内,白介素10(interleukin-10, IL-10)、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)等保护性因素表达缺失,失去了其对于胎盘血管内皮氧化应激损伤的保护性作用,促进炎症反应对于患者病情的影响。Marek等^[14]研究发现前突变型携带者外周血单个核细胞培养上清液中主要抗炎细胞因子IL-10浓度低于对照组且与CGG重复数呈正相关。毕书琴等^[15]研究显示重度子痫前期的IL-10水平低于对照组。而Hipp等^[16]对79例具有原发性卵巢功能不全的育龄期女性进行半结构式访谈及FMR1基因测序,结果示72%的前突变型女性携带者患有子痫前期的风险低于其他的研究,只是妊娠晚期非特异性出血风险微增加,妊娠期糖尿病、早产、剖宫产的产科风险与大型流行病学研究相似。刘帆等^[17]示CGG重复次数与不良妊娠没有关系。因此FMR1基因与子痫前期之间的关系还需进一步证实。

3.2 FMR1 基因与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)可引起脂代谢紊乱,加速胎盘老化,导致胎儿生长受限,甚至胎死宫内等失败妊娠结果。患有GDM孕妇体内甘油三酯、总胆固醇水平显著高于正常孕妇。Leboucher等^[18]对FMR1-KO FXS小鼠研究发现FMRP的丢失导致广泛协调的全身反应,FXS小鼠体内葡萄糖和胰岛素减少,肝合成蛋白质、脂质利用率及游离脂肪酸增加,包括胆固醇在内的血脂水平降低。同时相关研究^[19]表明FXS人群中2型糖尿病发病率较低。这些研究都表明FMRP在控制糖脂代谢的功能,只是FMRP影响代谢的机制及其在外周器官中的mRNA靶点仍不清楚。

Hipp等^[16]及Leboucher等^[18]研究表明CGG重复数>55次孕妇发生子痫前期及GDM的风险低于CGG重复数在5-54之间者。临床研究^[20]显示子痫前期和GDM发生GMS的风险显著增加,进一步表明前突变型携带者及FXS患者发生GMS的风险可能低于CGG重复数在其他范围,继而胎儿窘迫、早产、巨大儿、死胎等不良妊娠结局的发病率降

低。这对于前突变型及全突变型携带者孕妇而言是乐观的,只是FMR1基因CGG重复数对GMS作用病理机制尚未不明确,而且迄今为止对此没有相关文献报道。

4 FMR1 基因与自闭症

自闭症是一种多基因遗传的神经系统发育失调引起的广泛性发育障碍。主要表现为语言、社交、智力等方面障碍,发病率为1%,男女患病率近5:1,具有高度临床异质性,具体发病机制不明^[21]。FXS是导致自闭症主要单基因病因^[6]。当FMR1基因CGG重复数>200次时FMR1基因出现甲基化诱导的沉默,导致FMRP低表达或缺失,产生FXS。而FMRP严格控制大量mRNA的定位、稳定和翻译,这些mRNA对神经元发育、突触可塑性和树突棘结构至关重要^[2-3]。

4.1 FMR1 基因的正常型、中间型及前突变型与自闭症

大量临床资料^[22]显示一些发育迟缓、自闭症特征和语言差异的儿童被发现是中间型或前突变型携带者。Farzin等^[23]研究示前突变型携带者男孩发生自闭症的几率与对照组相比显著增加。Goodlin-Jones等^[24]对6名典型自闭症患者进行FMR1基因检测,参与者认知能力水平从无损伤到中度发育迟缓不等,且大部分是前突变型携带者,并且其中1个CGG重复52次有眼神接触不良、重复行为等FXS的行为特征。以上研究支持了中间型、前突变型携带者可能与FXS中常见的一系列行为和生理特征有关,只是表现较FXS更温和,但对于FMR1基因在非全突变范围内自闭症产生的分子机制尚不明确,有待进一步研究。

4.2 FMR1 基因的全突变型与自闭症

Kaufmann等^[25]利用多种数学方法检验FXS与自闭症之间的关系,结果示FXS患者中一半男性和1/5的女性符合自闭症诊断标准。FXS和自闭症常见的行为和表型包括社会互动和沟通障碍、语言缺陷、重复的动作、自我伤害等问题,并且在患有自闭症和FXS患者的癫痫患病率比只患有自闭症高,问题更多^[25]。同时,相关研究示^[26-27]与社会认知和情感处理相关的大脑区域在具有FXS的学龄前男性中与典型对照组分离,然而学龄前男孩FXS和自闭症的差异是相反的方向,这表明这两种疾病的致病机制不同,但有一组共同的行为。是否自

闭症和FXS代表了明确的和定性的不同的疾病, 对此存在的争议还需大量的临床研究来解释。

5 FMR1 基因与智力低下

智力低下是以智力障碍为主的综合性症候群, 其病因复杂, 发病率高, 严重影响到我国人口素质, 而FXS是遗传性智力低下常见的原因之一^[6]。FXS中FMRP低水平或缺失, 导致Ca²⁺信号调节代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)依赖翻译蛋白过度表达, 引发神经元成熟早期的形态学异常与神经递质表达异常, 导致智力障碍^[28]。而且FMRP水平越低对应更严重的智能障碍程度^[26]。

5.1 FMR1 基因的正常型、中间型及前突变型与智力低下

FMR1基因是以卵母细胞减数分裂时期X染色体上的CGG重复扩增为主要的致病模式^[29], 因此FMR1基因的中间型或前突变型表型正常的男性亲代携带者, 其女儿依然为中间型或前突变型携带者, 但是表型正常的中间型或前突变型女性亲代携带者FMR1基因中(CG_n)_n的n决定了子代的发病风险, 当n分别在50~75, 76~100, 101~200时, 子代扩展到完全突变型的风险分别是5%, 30%和100%。虽然CGG重复次数在中间型、前突变型携带者智力可能多正常, 但Debrey等^[30]研究显示CGG重复数在45~54次之间依然存在扩增为全突变型的概率及精神障碍等问题, 同时部分前突变型携带者也存在学习障碍、焦虑和事情处理速度、选择性视觉注意任务的能力较差等临床表现。Fernández等^[31]研究表明前突变型携带者有着较温和的类似FXS的表型, 如社会认知任务的损害、强迫症行为以及抑制性控制的执行功能等。CGG重复的次数与FXS临床表型的严重程度相关。对中间型及前突变型携带者的研究可能有助于研究CGG重复数对神经生物学的影响, 以及这一群体在感知、认知、情绪和行为方面的独特特征。

5.2 FMR1 基因的全突变型与智力低下

男性全突变型均有智力低下, 以中、重度为主, 智力为35~50, 仅传给女性子代。女性全突变型50%~70%可有不同程度的智力低下, 多为轻、中度, 大多数患者在3岁时才可发现, 临床症状随年龄增长而加重, 并且全都传递给子代, 无论男女。Dean等^[32]检测了233个智力低下患者的FMR1

基因, FXS阳性率达7.7%, 特别是在不明原因智力低下男性病例中为8.3%。FXS在两性中都会发生, 女性的认知强弱模式与男性FXS相似, 因女性的第2条X染色体上存在正常FMR1基因可产生正常水平的FMRP, 所以表现较温和的表型。即使患有FXS的女性智力正常(平均为80), 也存在学习障碍、社交缺陷及注意力问题等问题^[33]。FXS导致受影响个人的生活质量高度受损, 给家庭成员和社会带来经济负担, 目前还没有有效治愈的方法。

6 FMR1 基因的治疗、遗传咨询及展望

6.1 FMR1 基因的治疗

目前国内外研究对于FMR1基因突变引起的缺陷相关治疗进展为: 1) 基础研究: I类代谢型谷氨酸盐受体拮抗剂、 γ 氨基丁酸受体激动剂可逆转FMRP的缺失, 并且可根治FMR1基因异常引起的缺陷^[34]。染色质修饰抑制剂——5-氮杂腺苷酸、非编码RNA治疗^[35]及规律成簇间隔短回文重复/相关蛋白9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9, CRISPR/CAS9)的基因组编辑法^[36]都可激活FMR1基因并成功表达。同时相关研究^[29]表明增加蛋白酪氨酸磷酸酶或基质金属蛋白酶-9的蛋白质水平可降低由FMRP调节的单个蛋白质的过渡活性, 或利用微小核糖核酸阻断通常由FMRP调节的微小核糖核酸的过度翻译。以上这些方式都可改善由FMR1基因异常所导致的缺陷。2) 临床进展: 研究^[37]表明口服二甲双胍的FXS患者在易怒、社交和攻击性等障碍方面有着积极的改变, 及现在用于儿科的大麻二醇凝胶——ZYN002及5-羟色胺再摄取抑制剂——舍曲林都可以有效改善FXS患者的焦虑及行为等方面异常^[38]。洛伐他汀、哌醋甲酯和胍法辛可用于治疗FMR1基因异常导致的注意力缺陷、多动障碍等异常^[35,37]。对于FMR1基因异常所导致的缺陷除了上述在基础及临床研究的范围外, 可对患者进行认知和行为疗法, 加上教育, 有利于促进自我护理以及社会适应行为的发展, 所有这些都大大提高了特定背景下的家庭生活质量。

6.2 FMR1 基因的遗传咨询与展望

FMR1基因中间型也存在卵巢功能低下, 引起复发性流产、IVF失败, 同时存在自闭症等神经系统缺陷, 中间型变化通常很小, 且没有文献^[39]证明在一代人的时间内从中间型扩展到全突变型, 所以中间型携带者应该进行遗传咨询, 不应行FXS

的侵入性产前检测。

FMR1 基因 (CGG)_n 存在多态性和可遗传性, 且前突变型重复序列的扩增在未受精卵母细胞的减数分裂期发生^[28], 根据孟德尔遗传定律, 女性前突变型携带者有一定的几率将突变基因遗传给下一代, 并可能导致其子代发生全突变。约有 5%~10% 的前突变型携带者在没有任何医学措施辅助下能够自然受孕, 但存在复发性流产、IVF 失败及智力低下等异常生育结局, 所以应与全突变型携带者一样, 进行遗传咨询和在妊娠 10 周后进行绒毛穿刺术或妊娠 16 周后行羊膜穿刺术等侵入性产前检查方法来确定胎儿 FMR1 基因 CGG 重复数^[40], 并且医生可根据胎儿 CGG 重复次数、孕妇及其家属的意愿和风险评估做出合理的生育计划, 告知生育的可能性和途径, 以最大程度获得优生优育。

7 结语

本文阐述了 FMR1 基因与不良妊娠结局之间的关系, 中间型及前突变型携带者与 IVF 失败、复发性流产有关, 且前突变型及全突变型携带者发生自闭症及智力低下、GMS 的概率较大, 提示可以结合遗传咨询及绒毛穿刺等产前诊断的方式降低此类疾病的发生, 并且对于 FMR1 基因异常所导致的神经系统缺陷可根据当前在分子生物等领域的研究得到有效的改善, 但目前不良妊娠结局所涉及范围远远不止上述研究所涉及范围, 发病机制复杂, 需要进一步深入研究, 此文提示研究 FMR1 基因将为不良妊娠结局的改善得到突破性的进展。

参考文献

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(6): 1483-1485.
2. Banerjee A, Ifrim MF, Valdez AN, et al. Aberrant RNA translation in fragile X syndrome: From FMRP mechanisms to emerging therapeutic strategies[J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt A): 24-36.
3. Contractor A, Klyachko VA, Portera-Cailliau C. Altered neuronal and circuit excitability in fragile X syndrome[J]. *Neuron*, 2015, 87(4): 699-715.
4. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome[J]. *Cell*, 1991, 65(5): 905-914.
5. Rose BI, Brown SE. An explanation of the mechanisms underlying fragile X-associated premature ovarian insufficiency[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(6): 1313-1322.
6. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, et al. Fragile X syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17065.
7. 陈兰婷, 李大金, 王凌. 复发性流产的遗传学相关因素研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(11): 1158-1162.
CHEN Lanting, LI Dajin, WANG Ling. Research progress on genetics related factors of recurrent spontaneous abortion[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2017, 26(11): 1158-1162
8. Lu CL, Li R, Chen XN, et al. The 'normal' range of FMR1 triple CGG repeats may be associated with primary ovarian insufficiency in China[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(2): 175-180.
9. Wang Q, Barad DH, Darmon SK, et al. Reduced RNA expression of the FMR1 gene in women with low (CGG_n<26) repeats[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209309.
10. Avraham S, Almog B, Reches A, et al. The ovarian response in fragile X patients and premutation carriers undergoing IVF-PGD: reappraisal[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(7): 1508-1511.
11. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(12): e1002710.
12. 邢艳梅, 吕艳丽, 孙彦华. 妊娠期代谢综合征对母婴及预后的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(1): 48-49.
XING Yanmei, LÜ Yanli, SUN Yanhua. The influence of metabolic syndrome during pregnancy on mother and infant and prognosis[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2020, 35(1): 48-49.
13. Yu KH, Palmer N, Fox K, et al. The phenotypical implications of immune dysregulation in fragile X syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(3): 590-593.
14. Marek D, Papin S, Ellefsen K, et al. Carriers of the fragile X mental retardation 1 (FMR1) premutation allele present with increased levels of cytokine IL-10[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 238.
15. 毕书琴, 张欢欢. 重度子痫前期患者血清 sFlt 1、PLGF、vWF、TSP-1、IL-18 及 IL-10 的水平变化分析[J]. *实验与检验医学*, 2017, 35(5): 776-779.
BI Shuqin, ZHANG Huanhuan. Analysis of serum sFlt 1, PLGF, vWF, TSP-1, IL-18 and IL-10 levels in patients with severe preeclampsia[J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2017, 35(5): 776-779.
16. Hipp HS, Charen KH, Spencer JB, et al. Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI)[J]. *Menopause*, 2016, 23(9): 993-999.
17. 刘帆, 杨楠, 黄新林, 等. 乌鲁木齐市汉族育龄女性 FMR1 基因 (CGG)_n 序列变异检测分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017,

- 25(2): 13-15.
- LIU Fan, YANG Nan, HUANG Xinlin, et al. Analysis on the 98 cases of the expansion of CGG sequences with the fragile X mental retardation1 (FMR1) gene in Urumqi Han Women of childbearing age[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2017, 25(2): 13-15.
18. Leboucher A, Pisani DF, Martinez-Gili L, et al. The translational regulator FMRP controls lipid and glucose metabolism in mice and humans[J]. Mol Metab, 2019, 21: 22-35.
 19. Dy ABC, Tassone F, Eldeeb M, et al. Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome[J]. Clin Genet, 2018, 93(2): 216-222.
 20. Pathirana MM, Lassi ZS, Ali A, et al. Association between metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus in women and their children: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2020, [Epub ahead of print].
 21. 刘帅妹, 周青, 张瑞金, 等. 自闭症的基因检测研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(11): 1289-1293.
LIU Shuamei, ZHOU Qing, ZHANG Ruijin, et al. Research progress in genetic testing of autism[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2019, 27(11): 1289-1293.
 22. Chonchaiya W, Au J, Schneider A, et al. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. Hum Genet 2012;131:581-9.
 23. Farzin F, Perry H, Hessel D, et al. Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation[J]. J Dev Behav Pediatr, 2006, 27(2 Suppl): S137-S144.
 24. Goodlin-Jones BL, Tassone F, Gane LW, et al. Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation[J]. J Dev Behav Pediatr, 2004, 25(6): 392-398.
 25. Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, et al. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: cooccurring conditions and current treatment[J]. Pediatrics, 2017, 139(Suppl 3): S194-S206.
 26. Kim K, Hessel D, Randol JL, et al. Association between IQ and FMR1 protein (FMRP) across the spectrum of CGG repeat expansions[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0226811.
 27. Hoeft F, Walter E, Lightbody AA, et al. Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(3): 295-305.
 28. Castrén M, Tervonen T, Kärkkäinen V, et al. Altered differentiation of neural stem cells in fragile X syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(49): 17834-17839.
 29. Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, et al. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene[J]. Clin Genet, 2018, 93(2): 197-205.
 30. Debrey SM, Leehey MA, Klepitskaya O, et al. Clinical phenotype of adult fragile X gray zone allele carriers: a case series[J]. Cerebellum, 2016, 15(5): 623-631.
 31. Fernández E, Gennaro E, Pirozzi F, et al. FXS-like phenotype in two unrelated patients carrying a methylated premutation of the FMR1 gene[J]. Front Genet, 2018, 9: 442.
 32. Dean DD, Agarwal S, Muthuswamy S. Fragile X molecular investigation and genetic counseling of intellectual disability/developmental delay patients in an Indian scenario[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(7): 641-649.
 33. Yu TW, Berry-Kravis E. Autism and fragile X syndrome[J]. Semin Neurol, 2014, 34(3): 258-265.
 34. Davenport MH, Schaefer TL, Friedmann KJ, et al. Pharmacotherapy for fragile X syndrome: progress to date[J]. Drugs, 2016, 76(4): 431-445.
 35. Shitik EM, Velmiskina AA, Dolskiy AA, et al. Reactivation of FMR1 gene expression is a promising strategy for fragile X syndrome therapy[J]. Gene Ther, 2020, 27(6): 247-253.
 36. Zhao X, Bhattacharyya A. Advances in human stem cells and genome editing to understand and develop treatment for fragile X syndrome[J]. Adv Neurobiol, 2020, 25: 33-53.
 37. Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, et al. New targeted treatments for fragile X syndrome[J]. Curr Pediatr Rev, 2019, 15(4): 251-258.
 38. Heussler H, Cohen J, Silove N, et al. A phase 1/2, open-label assessment of the safety, tolerability, and efficacy of transdermal cannabidiol (ZYN002) for the treatment of pediatric fragile X syndrome[J]. J Neurodev Disord, 2019, 11(1): 16.
 39. Cronister A, Teicher J, Rohlf EM, et al. Prevalence and instability of fragile X alleles: implications for offering fragile X prenatal diagnosis[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(3): 596-601.
 40. McConkie-Rosell A, Finucane B, Cronister A, et al. Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors[J]. J Genet Couns, 2005, 14(4): 249-270.

本文引用: 屈小玲, 孙敬霞. FMR1基因(CGG)_n重复数与不良妊娠结局相关性研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: QU Xiaoling, SUN Jingxia. Research progress on the correlation between FMR1 gene (CGG)_n repeat number and adverse pregnancy outcome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.