

# 胚胎停育 160 对夫妇的染色体核型分析

倪蓉<sup>1</sup>, 梁健<sup>1</sup>, 邱峰龙<sup>2</sup>, 吕述彦<sup>1</sup>, 傅广波<sup>1</sup>, 陈晓琴<sup>1</sup>, 李燕<sup>1</sup>

1. 淮安市第一人民医院生殖健康与不孕症科, 江苏 淮安 223300;

2. 淮安市妇幼保健院不孕不育科, 江苏 淮安 223002

**摘要:** **目的** 分析 160 对胚胎停育夫妇外周血染色体及部分绒毛染色体核型, 探讨胚胎停育与染色体核型异常的关系。**方法** 采集 2013 年至 2016 年 160 对胚胎停育夫妇的临床资料, 抽取夫妻双方外周血, G 显带制备外周血染色体核型。依 160 对夫妇意愿, 对其中的 32 对夫妇进行绒毛染色体核型分析。**结果** 320 例胚胎停育夫妇中检测出染色体异常的 17 例(5.3%), 其中平衡易位 11 例, 占异常核型的 64.7%; 倒位 3 例, 占异常核型的 17.6%; 嵌合体 1 例, 占异常核型的 5.9%; 缺失 1 例, 占异常核型的 5.9%; 重复 1 例, 占异常核型的 5.9%。多态性变异 35 例(10.9%)。在培养成功的 31 例绒毛染色体核型中, 染色体异常 15 例, 总异常率 48.4%。在异常绒毛 15 例中染色体数目异常 10 例(66.7%), 嵌合体 2 例(13.3%), 结构异常 3 例(20.0%)。3 例结构异常绒毛染色体中有 2 例父母一方染色体核型异常。**结论** 染色体异常是造成胚胎停育的重要因素, 根据染色体检查结果可对胚胎停育患者再孕前进行遗传咨询和指导, 实现优生优育。

**关键词:** 胚胎停育; 绒毛; 染色体; 异常核型; 遗传; 优生优育

**中图分类号:** R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0242-03

胚胎停育是指胚胎发育到一个阶段发生死亡而停止继续发育。大多数胚胎停育发生在孕 7 ~ 10 周<sup>[1]</sup>, 且近年来有逐渐增高趋势。目前国内外有很多对胚胎停育的相关研究, 其发病原因非常复杂, 大多数认为与遗传、感染、内分泌、男性精液异常、免疫、环境因素等相关。其中遗传因素被公认是导致胚胎停育的重要因素。众多国内外文献报道胚胎停育自然流产的绒毛染色体异常率可达 50% ~ 70%<sup>[2]</sup>, 为此本研究拟对胚胎停育夫妇及部分流产绒毛进行染色体检测, 以排除因染色体异常所导致的胚胎停育, 对有胚停史的夫妇进行再孕前遗传咨询, 指导优生优育提供可靠实验数据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 采集 2013 年至 2016 年在我院门诊就诊的 320 例胚胎停育夫妇的外周血进行染色体核型分析(G 显带)。年龄 22 ~ 45 岁, 胚停、自然流产次数 1 ~ 6 次。根据 160 对夫妇意愿, 对其中的 32 对夫妇进行绒毛染色体核型分析。

### 1.2 方法

**1.2.1 外周血染色体核型分析** 患者签署知情同意后, 抽取患者的外周血淋巴细胞进行培养 72 h, 收集细胞常规制备染色体, G 显带后进行核型分析。每

例计数 30 个分裂相, 分析 5 个核型, 遇嵌合体核型分析数增至 90 个分裂相。按照人类细胞遗传学命名体制进行命名。

**1.2.2 绒毛染色体核型分析** 对于胚胎停育患者进行清宫手术采集绒毛, 生理盐水冲洗干净后, 放入装有 2 ml 生理盐水的 BD 管中, 送至北京贝瑞和康公司进行绒毛染色体检测。

## 2 结果

**2.1 夫妻双方外周血染色体检查结果** 320 例胚胎停育夫妇中检测出染色体异常的 17 例(5.3%), 其中平衡易位 11 例, 占异常核型的 64.7%; 倒位 3 例, 占异常核型的 17.6%; 嵌合体 1 例, 占异常核型的 5.9%; 缺失 1 例, 占异常核型的 5.9%; 重复 1 例, 占异常核型的 5.9%。多态性变异 35 例(10.9%)。见表 1。

**2.2 绒毛染色体检查结果** 32 例绒毛样本中有 1 例因绒毛样本不新鲜, 培养失败。在成功的 31 例中, 染色体异常 15 例, 总异常率 48.4% (15/31)。在异常绒毛中染色体数目异常 10 例, 占染色体异常绒毛的 66.7% (10/15); 嵌合体 2 例, 占染色体异常绒毛的 13.3% (2/15); 结构异常 3 例, 占染色体异常绒毛的 20.0% (3/15)。32 例绒毛染色体核型见表 2。

**2.3 绒毛染色体异常者的父母外周血染色体核型** 3 例结构异常绒毛染色体中有 2 例父母一方染色体核型异常, 绒毛染色体缺失、重复部位基本与外周血

相符,但因 G 显带技术限制,母亲外周血染色体核型仅能分辨出缺失或是重复,不能准确定位其缺失部位。见表 3。

表 1 外周血染色体异常核型分布及临床表现

外周血染色体核型	分类	胚停次数	外周血染色体核型	分类	胚停次数
46,XX,22ps+	多态性	2	46,XY,1qh+	多态性	2
46,XY,Yqh+	多态性	2	46,XY,Yqh+	多态性	2
46,XY,16p+	多态性	2	46,XY,1qh+	多态性	2
46,XX,13p-	多态性	3	46,XY,Yqh+	多态性	5
46,XX,15ps-	多态性	3	46,XY,Yqh+	多态性	2
46,XX,5p+?	多态性	2	46,XY,Yqh-	多态性	2
46,XY,15pstk+	多态性	3	46,XY,Yqh+	多态性	4
46,XY,9qh+	多态性	1	46,XY,Yqh+	多态性	1
46,XX,13ps-	多态性	1	46,XX,inv(7)(p12q11)	结构异常	2
46,XX,1qh+	多态性	3	46,XY,t(5;14)(p15;q12)	结构异常	2
46,XX,21pstk+	多态性	2	46,XX,inv(13)?	结构异常	2
46,XY,Yqh+	多态性	1	46,XX,t(9;18)(q34;p11)	结构异常	3
46,XY,15pstk+	多态性	2	46,XY,t(3;11)(p25;q22)	结构异常	3
46,XY,Yqh+	多态性	2	46,XY,t(7;12)(q22;q22)	结构异常	3
46,XY,9qh+	多态性	3	46,XX,t(5;15)	结构异常	2
46,XY,9qh+	多态性	2	46,XX,t(4;8)	结构异常	2
46,XY,Yqs	多态性	2	46,XY,t(12;20)	结构异常	2
46,XX,16qh+	多态性	2	46,XX,t(7;11)	结构异常	2
46,XY,1qh+	多态性	2	46,XX,t(2;13)	结构异常	3
46,XX,21pstk+	多态性	1	46,XY,t(2;5)	结构异常	2
46,XX,21ps+	多态性	2	46,XX,t(1;19)	结构异常	2
46,XY,Yqh+	多态性	2	46,XX,inv(X)?	结构异常	2
46,XY,15pstk+	多态性	2	46,XX,del(18)	结构异常	3
46,XX,21pstk+	多态性	3	46,XX,dup(16)	结构异常	2
46,XY,Yqh-	多态性	2	mos46,XY[85]/45,X[5]	结构异常(嵌合体)	2
46,XY,13pstk+	多态性	2			

表 2 绒毛染色体异常核型分布及临床表现

编号	孕妇年龄(岁)	胚停次数(次)	绒毛染色体检测结果	编号	孕妇年龄(岁)	胚停次数(次)	绒毛染色体检测结果
1	28	2	45,XO	17	28	2	未见异常
2	26	2	45,XO	18	29	2	未见异常
3	24	3	45,XO	19	25	1	未见异常
4	25	1	47,XN,+7	20	29	3	未见异常
5	28	2	47,XN,+14	21	30	3	未见异常
6	30	2	47,XN,+14	22	32	2	未见异常
7	32	3	47,XN,+15	23	33	2	未见异常
8	22	2	47,XN,+16	24	34	3	未见异常
9	26	1	47,XN,+16	25	25	2	未见异常
10	27	2	47,XN,+22	26	26	2	未见异常
11	29	2	46,XY[70%]/46,XX[30%]	27	24	2	未见异常
12	24	1	46,XY[70%]/46,XX[30%]	28	23	1	未见异常
13	23	3	46,XN,del(18)q21.33q23	29	22	2	未见异常
14	22	2	46,XN,dup(16)q21	30	26	2	未见异常
15	26	2	46,XN,dup(5)q21.3	31	28	1	未见异常
16	27	1	未见异常	32	25	3	样本降解

表 3 2 例异常绒毛及父母外周染色体核型对比

母亲外周血染色体核型	父亲外周血染色体核型	绒毛染色体核型
46,XX,del(18)	46,XY	46,XN,del(18)q21.33q23
46,XX,dup(16)	46,XY	46,XN,dup(16)q21

### 3 讨论

目前,遗传因素作为胚胎停育的重要原因之一,已经得到国内外专家的高度重视。染色体因素是遗传因素的一种,在我国发生染色体异常的概率约为 0.5%~1.0%<sup>[3]</sup>。染色体异常除了导致死胎、流产外,少部分幸存出生的患儿由于染色体异常,会出现先天性多发畸形、智力低下、发育迟缓等症状<sup>[4]</sup>,给患者家庭造成严重的经济和精神负担。因此对夫妇进行染色体检查以排除遗传因素导致的胚胎停育至关重要。本研究结果显示,在有胚胎停育史的 160 对夫妇中,染色体异态、平衡易位、倒位、缺失等是造成胚胎停育的主要原因。检测出染色体异常的 17 例,其中平衡易位 11 例,占异常核型的 64.7%,倒位 3 例,占异常核型的 17.6%,嵌合体 1 例,占异常核型的 5.9%,缺失 1 例,占异常核型的 5.9%,重复 1 例,占异常核型的 5.9%。由此可见染色体异态、平衡易位、倒位、缺失等是造成胚胎停育的主要原因。

染色体的多态性又称异态性,是指正常人群中可见到的各种染色体上恒定的微小变异,常表现为类似随体变异、染色体次缢痕区加长或缺失、短臂增大的同源染色体大小形态及带纹强度上的差异。有观点认为,该区域不产生遗传效应,但随着对该区域的不断探索,现在的观点大多数认为染色体多态结构并非正常现象,具有遗传效应。这或许是因为生殖细胞在减数分裂时,遗传物质的不稳定干扰到每个配子的结合,而当遗传物质不稳定的配子与正常配子结合就会引起流产、胚胎停育、死胎等异常孕产史。本研究染色体多态性异常为 35 例,占总核型的 10.9%,说明多态性变异可以引起临床效应,与主流观点一致。

易位,根据所涉及的染色体和易位片段及连接形式的不同可分为互相易位、罗伯逊易位和插入易位等多种类型,是指一条染色体片段移接到另一条非同源染色体臂上。有研究指出,群体中大约 250 对夫妇中就有 1 例是相互易位携带者<sup>[5]</sup>,因此夫妻一方为易位携带者是造成胚胎停育、流产的重要原因之一。相互平衡易位携带者生殖细胞在减数分裂过程中可产生 18 种类型的配子,与正常配子结合,只有 1/18 为正常,1/18 为平衡易位携带者,其余均为不平衡配子,可形成部分三体或部分单体,从而引起胚胎发育异常、死胎或流产。本研究 12 例平衡易位患者外观表型均正常,胚胎停育均在 2 次及以上,由此可见染色体相互易位携带者自然妊娠风险极大,分娩正常后代的几率非常小。

染色体的倒位分为臂间倒位和臂内倒位,临床上

以臂间倒位较多。相关研究指出,在不良孕产史人群中臂间倒位发生率约为 13%<sup>[6-8]</sup>,明显高于正常人群。本研究中发现 3 例倒位分别为 46,XX,inv(7)(p12q11)、46,XX,inv(13)?、46,XX,inv(X)?。分析其原因,这或许是因为胚胎存活与否与倒位片段大小相关,倒位携带者在配子形成过程中,若倒位片段较短,则重复和缺失的部分越长,配子和合子发育的可能性越小,临床表现为反复流产和死胎。若片段较长,则重复和缺失的部分越短,配子和合子发育的可能性越大,出生有缺陷的畸形儿可能性较大。

绒毛染色体核型异常是胚胎停育、自然流产的最主要因素<sup>[9]</sup>。本研究 31 例培养成功的绒毛染色体核型中,异常核型 15 例,异常率占 48.4%,与国内报道的早期自然流产的绒毛染色体异常率 50%~70%相近,与国外 Sugiura-Ogasawara 等<sup>[10]</sup>报道的异常率 51%也基本一致。此外,本研究 15 例染色体异常绒毛中,染色体数目异常 10 例,占染色体异常绒毛的 66.7%(10/15);嵌合体 2 例,占染色体异常绒毛的 13.3%(2/15);结构异常 3 例,占染色体异常绒毛的 20.0%(3/15)。其中三倍体是最常见的非整倍体,有研究报道流产绒毛染色体异常大多数是数目异常,约占 92%~96%,其中以常染色体三体多见,约占 50%~52%<sup>[11]</sup>,在常染色体三体中,较常见的有 9、13、14、15、16、18、21 和 22 三体<sup>[12]</sup>。有文献报道三体中 16 三体占的比例最高,被称为“高度致死”的三体<sup>[12]</sup>。本研究 7 例三体中,16 三体 2 例,占 28.6%,与相关报道相符。本研究其他三体绝大多数为文献报道的这些常见三体类型。此外,本研究中 3 例微重复微缺失的胚胎染色体核型,其中 2 例与父母一方染色体异常有关,因此对于胚胎停育绒毛染色体检查出结构异常,需对父母双方行外周血染色体检测,进一步明确病因,指导优生。

综上所述,本研究通过对胚胎停育夫妇的外周血染色体及绒毛染色体进行分析,对于寻找病因的胚胎停育患者进行绒毛染色体检查及夫妇双方外周血染

色体检查至关重要。为胚胎停育患者再孕提供遗传咨询和指导,实现优生优育。

## 参考文献

- [1] 陈飞,黄河玲. 胚胎停育相关因素研究进展[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(7):494-497.
- [2] 付娟娟,杨晨晨,胡小萍. FISH 检测孕早期胚胎停育和自然流产绒毛染色体异常的应用研究[J]. 新疆医科大学学报,2015,38(5):612-614.
- [3] 陶娟娟,蔡绪英,路兴军,等. 潍坊地区自然流产的遗传学病因研究[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(2):249-251.
- [4] 石锦平,肖建平,王峻峰,等. 276 例不良孕产及核型异常患者染色体核型分析[J]. 安徽医药 2015,19(11):2142-2144.
- [5] Keify F, Zhiyan N, Mirzaei F, et al. Two novel familial balanced translocations t(8;11)(p23;q21) and t(6;16)(q26;p12) implicated in recurrent spontaneous abortion[J]. Arch Iran Med,2012,15(4):249-252.
- [6] Yamada A, Moritake H, Kinoshita M, et al. Relapsed childhood acute myeloid leukemia patient with inversion of chromosome 16 harboring a low FLT3 internal tandem duplication allelic burden and KIT mutations[J]. Pediatr Int,2016,58(9):905-908.
- [7] Muthuvel A, Ravindran M, Chander A, et al. Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization[J]. Niger Med J,2016,57(2):142-154.
- [8] Šípek A Jr, Panczak A, Mihalová R, et al. Pericentric Inversion of Human Chromosome 9 Epidemiology Study in Czech Males and Females[J]. Folia Biol (Praha),2015,61(4):140-146.
- [9] 李阳洋,章勤. 自然流产绒毛染色体核型分析的研究现状[J]. 实用妇产科杂志,2012,28(6):431-434.
- [10] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod,2012,27(8):2297-2303.
- [11] 蔡美英,李英,吴小青,等. 福州地区 630 例自然流产绒毛细胞培养及核型分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(2):323-324.
- [12] Zaninovic N, Ye Z, Zhan Q, et al. Cell stage onsets, embryo developmental potential and chromosomal abnormalities in embryos exhibiting direct unequal cleavages (DUCs)[J]. Fertility Sterility,2013,100(3):S242.

收稿日期:2016-08-23 修回日期:2016-10-10 编辑:王娜娜