

466例不良孕产史夫妇的细胞遗传学与临床特征分析

张丽洁^a, 袁晓华^b, 赵园^a, 王九菊^a, 赵乔佳杰^a, 魏绪仓^a

(陕西省人民医院 a. 血液遗传研究所; b. 产科, 西安 710068)

摘要:目的 探讨染色体异常与不良孕产史的关系。方法 选取466例不良孕产史夫妇, 采集其外周血进行淋巴细胞培养及G显带方法分析其染色体核型。80例健康婚检夫妇为对照组。结果 466例不良孕产史夫妇中发生染色体畸变者14例, 检出率3.0%, 其中结构异常10例, 数目异常4例, 染色体多态性携带者的检出率13.52% (63/466)。健康婚检夫妇的畸变染色体检出率为1.25% (1/80), 比不良孕产史夫妇的畸变染色体检出率低, 但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.874, P>0.05$)。染色体多态性携带者检出率为5% (4/80), 显著低于不良孕产史夫妇, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.082, P<0.05$)。结论 染色体畸变和染色体多态性是不良孕产的重要因素。

关键词: 不良孕产史; 染色体核型; 染色体畸变; 染色体多态性

中图分类号: R714.2; Q343 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2019) 06-067-04

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.016

Analysis on Cytogenetics and Clinical Characteristics of 466 Couples with the History of Abnormal Gestation and Birth

ZHANG Li-jie^a, YUAN Xiao-hua^b, ZHAO Yuan^a, WANG Jiu-ju^a, ZHAO Qiao-jia-jie^a, WEI Xu-cang^a

(a. Institute of Hematology and Genetics; b. Department of Obstetrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between chromosomal abnormalities and adverse pregnancy and childbirth history. **Methods** 466 couples with the history of abnormal gestation and birth were selected and their peripheral blood was collected for lymphocyte culture and G-banding to analyze their chromosome karyotypes. 80 couples for premarital health checkup were taken as control group. **Results** Among 466 couples with adverse pregnancy and childbirth history, 14 had chromosomal aberration, the detection rate was 3.0%. Among them, 10 had structural abnormalities and 4 had numerical abnormalities. The detection rate of carriers of chromosomal polymorphism was 13.52% (63/466). The detection rate of aberrant chromosomes in healthy couples was 1.25% (1/80), lower than that in poor pregnant couples, but there was no significant difference ($\chi^2=0.874, P>0.05$). The detection rate of carriers of chromosome polymorphism was 5% (4/80), which was significantly lower than that in couples with poor pregnant and parturient history, the difference was statistically significant ($\chi^2=5.082, P<0.05$). **Conclusion** Chromosome aberration and chromosome polymorphism are important factors in adverse pregnancy and delivery.

Keywords: adverse pregnancy and childbirth history; chromosome karyotype; chromosome aberration; chromosome polymorphism

临床上约有10%的育龄期夫妇会出现稽留流产、复发性流产、胚胎停育、胎儿发育畸形等不良孕产, 其病因十分复杂, 除与孕妇自身的子宫发育、内分泌、感染、免疫等因素有关外, 还与夫妇染色体异常等遗传因素有关。常见的染色体异常分为染色体畸变和染色体多态性。本文采取G显带染色体核型方法对466例不良孕产史夫妇进行细胞遗传学分析, 以探讨染色体异常与不良孕产史的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2018年6月就

诊于我院生殖科门诊患者, 其中466例因胚胎停育、复发性流产、稽留流产、生育畸形儿等不良孕产史进行染色体核型检查, 年龄22~45岁, 男性202例, 女性264例, 女性的妇科、内分泌、免疫功能等检查均正常。同时选取80例健康婚检夫妇作为对照组, 年龄22~38岁, 男性40例, 女性40例。

1.2 仪器与试剂 外周血淋巴细胞培养液和Chromed G吉姆萨染液分别购自广州市达晖生物技术有限公司和上海乐辰生物科技有限公司。染色体分析采用德国ZEISS显微镜及染色体图像分

基金项目: 国家自然科学基金 (项目编号81200418)。

作者简介: 张丽洁 (1982-), 女, 博士, 主治医师, 从事细胞和分子遗传学诊断检测, E-mail: cyzlj8383@163.com。

通讯作者: 魏绪仓 (1962-), 男, 本科, 研究员, 二级教授, 硕士生导师, 从事血液遗传诊断工作, E-mail: weixucang62@sina.com。

析系统。

1.3 方法 在患者知情同意的前提下,采集外周血进行淋巴细胞培养和染色体标本制备,然后进行胰酶消化和吉姆萨染色,显微镜下分析核型,每例计数20个中期分裂相,选择5个核型进行分析,异常者增加核型分析数,必要时增加C显带和N显

带分析。根据人类细胞遗传学国际命名体制ISCN(2013)对所检染色体进行命名。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0软件进行统计分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 14例畸变染色体核型患者及其临床表现

染色体畸变类型	核型	n	临床表现
平衡易位	46,XX,t(7;11)(q32;q14)	1	宫外孕、胎停、生化妊娠各1次
	46,XX,t(4;12)(p13;p11.2)	1	胚胎停育2次
	46,XX,t(6;14)(q23;p13)	1	葡萄胎1次
	46,XX,1qh+,t(11;22)(q25;q13)	1	孕27周引产1畸形胎儿,育有1先心病女孩
	46,XX,t(5;14)(p15;q24)	1	胚胎停育2次,育有一健康男孩
	46,XY,t(5;11)(p13;p15)	1	胎儿发育异常(房缺、室缺、一侧肾脏缺如)
	46,XY,t(13;14)(q22;q31)	1	复发性流产
罗伯逊易位	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	1	胚胎停育2次
倒位	46,XX,inv(9)(p21q11)	1	胚胎停育1次
	46,XY,inv(15)(q21q24)	1	复发性流产
数目异常	mos 45,X[4]/46,XX[76]	1	孕前检查
	mos 45,X[3]/47,XXX[3]/46,XX[45]	1	自然流产4次
	mos 45,X[9]/47,XXX[2]/48,XXXX[1]/46,XX[120]	1	胚胎停育1次
	mos 47,XXX[4]/46,XX[68]	1	胚胎停育2次

2 结果

2.1 染色体畸变 见表1。466例不良孕产史夫妇中畸变染色体核型有14例,检出率3.0%,其中男性染色体畸变核型3例,女性畸变染色体核型11例。14例畸变染色体核型中结构异常10例,其中染色体易位8例(1.72%),占畸变染色体核型的57.14%,倒位2例(0.43%),占染色体畸变核型的14.29%,临床多表现为复发性流产,胚胎停育,胎儿发育异常等。染色体数目异常4例(0.86%),占畸变染色体核型的28.57%,均为女性嵌合核型,表现为反复自然流产、稽留流产等。80例健康婚检夫妇中有1例为数目畸变染色体核型(嵌合体),检出率为1.25%,低于不良孕产史患者的畸变核型检出率,但差异不具统计学意义($\chi^2=0.874$, $P>0.05$)。

2.2 染色体多态性 见表2。不良孕产史患者中染色体多态性携带者的发生率为13.52%(63/466),女性29例,男性34例。在80例健康婚检夫妇中,4例携带染色体多态性,检出率为5%,显著低于不良孕产夫妇的多态性发生率,差异有统计学意义($\chi^2=5.082$, $P<0.05$)。

3 讨论

不良孕产会给育龄期夫妇带来沉重的心理负担。导致不良孕产的原因很多,染色体异常是其中一个重要因素。在不育和流产夫妇中,染色体

畸变核型携带者占3%~6%,本研究中的染色体畸变核型检出率为3.0%。畸变染色体携带者除了会发生复发性流产、胚胎停育等早孕期异常外,产出染色体病患儿的机率也较正常核型夫妇高,因此及早对不良孕产史的夫妇进行染色体检查具有重要的意义^[1-2]。

本文对466例不良孕产史患者进行细胞遗传学筛查,其中畸变染色体核型14例,在14例畸变染色体携带者中,11例为女性(78.6%),3例为男性(21.4%),女性携带者的检出率高于男性,这与刘天盛等^[3]的研究结果一致。而与付爱红等^[4]的研究结果有所不同,其发现男性异常染色体核型率高于女性,这可能与地域及入选标本量等有关。对照组80例健康体检夫妇中检出1例数目嵌合染色体畸变女性携带者,检出率为1.25%,低于不良孕产史夫妇的畸变染色体核型检出率,但是差异无统计学意义,说明染色体异常在表型正常的人群中有一定的发生率,在未孕育子代前不会出现不良的临床表现。本研究检出的畸变染色体核型中平衡易位的发生率最高,占染色体畸变核型的50%(7/14)。易位染色体经过减数分裂形成的配子中,1/18是正常的,1/18是平衡易位的,其余的配子均是不平衡的,在与正常配子结合后,大部分将形成单体或部分单体,三体或部分三体,导致临床上多出现流产、死胎或畸形儿。本文中的1例臂间倒位涉及9号染

色体的短臂2区1带(9p21)和长臂1区1带(9q11),该女性患者经历过一次胚胎停育;1例臂内倒位发生于15号染色体,该畸变核型携带者为男性,其配偶经历过3次反复自然流产。倒位染色体携带者在孕育下一代时,理论上50%胚胎可正常发育,

50%胚胎会出现早期流产或发育畸形。鉴于畸变染色体产生的遗传效应和临床表现,需对畸变染色体携带者加强遗传筛查和宫内诊断,以防止染色体病患儿的出生^[5]。

表2

63例染色体多态性患者及临床表现

染色体多态性类型		n	临床表现
1,9,16号染色体次缢痕变异	46,XX,1qh+	12	复发流产,胚胎停育等
	46,XX,1qh-	1	复发流产
	46,XY,1qh+	6	妻子胚胎停育,复发流产等
	46,XX,9qh+	2	胚胎停育,复发流产等
	46,XY,9qh+	5	妻子胚胎停育等
	46,XX,16qh+	1	胚胎停育2次
	46,XY,16qh+	5	妻子胚胎停育等
	46,XX,1qh+,9qh+	1	复发流产
D/G组染色体短臂和随体区变异	46,XY,13pss	1	妻子胚胎停育2次
	46,XX,14ps-	1	胚胎停育1次
	46,XY,14ps+	1	妻子自然流产2次
	46,XX,14pst+	1	自然流产2次
	46,XY,14pst+	1	妻子胚胎停育3次
	46,XY,14pss	1	妻子胚胎停育2次
	46,XX,15ps-	1	胚胎停育,生化妊娠
	46,XY,15pss	1	妻子自然流产2次
	46,XX,21ps+	1	胚胎停育1次
	46,XY,21ps+	2	妻子生化妊娠,胎儿多囊肾等
	46,XX,21ps-	1	胚胎停育1次
	46,XY,21pst+	5	妻子复发流产,胚胎停育等
	46,XY,21pss	2	妻子胚胎停育,复发流产等
	46,XX,22ps+	1	胚胎停育2次
	46,XY,22ps-	1	妻子复发流产
	46,XX,22pst+	1	胚胎停育1次
	46,XY,22pss	1	妻子胚胎停育2次
9号染色体臂间倒位	46,XX,inv(9)(p12q13)	4	胚胎停育,胎儿发育异常等
Y染色体多态性	46,X,inv(Y)(p11q11)	1	少弱精症
多重改变的多态性	46,XX,1qh+,21ps-	1	胚胎停育2次,有1健康女儿
	46,XY,1qh+,22ps+	1	胚胎停育3次

染色体多态性主要表现为异染色质的变异,结构异染色质集中分布于着丝粒、端粒、随体、次缢痕和Y染色体长臂。本次针对不良孕产夫妇的细胞遗传学筛查中染色体多态性的检出率为13.52%,显著高于对照组的健康体检夫妇的多态性检出率(5%)($\chi^2=5.082$, $P<0.05$)。本文不良孕产史夫妇检出的多态性变异中,次缢痕变异最常见,D/G组染色体短臂和随体区变异次之,多态性分布情况与张建芳等^[6]对染色体多态性的报道有不同,但一致的是染色体多态性会对生育产生一定的不良影

响,应引起足够的重视。

本研究的病例数偏少,在后续的研究中进一步增加研究对象人数,以更加准确的评估染色体异常与不良孕产的关系。

综上所述,染色体异常是导致不良孕产的一个重要因素。除了染色体畸变外,染色体多态性变异在不良孕产史夫妇中检出率较高,应该引起足够的重视。不良孕产史夫妇应进行染色体检查等细胞遗传学筛查,以利于查明病因,接受适当的生育指导。
(下转108页)