

文章编号 1006-8147(2016)05-0430-04

论 著

自然流产次数与自然流产夫妇染色体异常的相关性研究

刘蓝泽, 张娜, 李岩, 史云芳, 李晓洲, 琚端, 张颖
(天津医科大学总医院妇产科遗传室, 天津 300052)

摘要 目的:探讨自然流产次数与自然流产夫妇染色体异常的关系。方法:收集因自然流产进行染色体检查的1784对夫妇的基本信息,其中1次流产者663对,2次流产者869对, ≥ 3 次者252对,行外周血染色体分析。结果:1次流产组检出染色体异常夫妇27对,异常率为4.07%(27/663);2次流产组检出31对,异常率3.57%(31/869); ≥ 3 次组检出18对,异常率7.14%(18/252),比较不同流产次数组染色体异常构成比,无显著性差异(χ^2 分别为0.252、3.639、5.922, P 均 >0.05)。1784对(3568例)自然流产夫妇中共发现染色体异常核型77例,占2.16%(77/3568),其中结构异常49例,占异常核型的63.64%(49/77),数目异常28例,占异常核型的36.36%(28/77),且结构异常多于数目异常,差异有统计学意义($\chi^2=5.79$, $P<0.05$)。结论:自然流产次数与夫妇双方染色体异常之间无相关性,建议在1次自然流产后即行夫妇双方染色体检测。

关键词 自然流产;染色体核型;第三代试管婴儿

中图分类号 R394

文献标志码 A

Correlation between the frequency of spontaneous abortion and chromosome abnormality in couples with spontaneous abortion

LIU Lan-ze, ZHANG Na, LI Yan, SHI Yun-fang, LI Xiao-zhou, JU Duan, ZHANG Ying

(Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between the frequency of spontaneous abortion and the chromosome abnormality in couples with spontaneous abortion. **Methods:** The information of 1784 couples with the history of spontaneous abortion were collected and the chromosome from peripheral blood of this couples was detected. Six hundred and sixty-three couples experienced spontaneous abortion once. Eight hundred and sixty-nine couples experienced spontaneous abortion twice. Two hundred and fifty-two couples experienced spontaneous abortion 3 times or more. **Results:** In the group of the couples who had experienced spontaneous abortion once, 27 couples showed abnormal karyotypes, accounting for 4.07%(27/663). In the group of the couples who had experienced spontaneous abortion twice, 31 couples were observed with abnormal karyotypes, accounting for 3.57%(31/869). In the group of the couples who had experienced spontaneous abortion three times or more, 18 couples had chromosome abnormality, accounting for 7.14%(18/252). Statistical analysis was carried out on the chromosome abnormality rates among the three groups. Difference was not significant ($\chi^2=0.252, 3.639, 5.922, P>0.05$). In 1784 couples, 77 cases of abnormal karyotype were found, accounting for 2.16% (77/3568) of all patient, with 49 cases of structural abnormalities and 28 cases of numerical abnormalities, accounting for 63.64%(49/77) and 36.36%(28/77), respectively. **Conclusion:** There is no correlation between the frequency of spontaneous abortion and the chromosome abnormality. If possible, the couples who have experienced spontaneous abortion once should have chromosome test.

Key words spontaneous abortion; chromosome karyotype; preimplantation genetic diagnosis

在我国自然流产是指妊娠未达28孕周发生的胚胎和胎儿丢失,主要包括在此时期内出现的胚胎及胎儿停止发育或自然排出^[1]。引起自然流产的病因较复杂,遗传因素尤其是染色体异常是重要原因之一。目前自然流产几次需要进行夫妇双方染色体检查,国内外尚无统一标准。临床上倾向于2次或2次以上自然流产后行夫妇双方染色体检查。随着胚

胎移植前遗传学诊断的辅助生殖技术的不断成熟,对于染色体异常的夫妇,可以选择植入前对胚胎进行染色体异常筛选或进行赠卵的辅助生殖技术,避免盲目受孕,降低因胚胎染色体异常造成的自然流产率,从而避免反复自然流产对夫妇身心带来的巨大伤害,为此类家庭争得拥有生育健康后代的机会。本研究分析自然流产次数与自然流产夫妇染色体异常之间的关系,探讨检查染色体的时机,为因染色体异常导致自然流产夫妇的遗传咨询、最佳受孕方式的选择及产前诊断提供实验数据。

作者简介 刘蓝泽(1986-),女,硕士在读,研究方向:妇产科优生遗传;通信作者:张颖, E-mail: tjzyzy@aliyun.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象 自 2004 年 1 月 1 日-2014 年 12 月 31 日在天津医科大学总医院妇产科医学遗传室因自然流产进行染色体核型检查的 1 784 对夫妇,女性年龄界于 19~48 岁,男性年龄界于 20~56 岁,自然流产次数界于 1~6 次之间:自然流产 1 次的夫妇为 663 对、2 次为 869 对、≥3 次为 252 对。

1.2 方法 所有受检者行外周血淋巴细胞染色体核型检查。对自然流产夫妇抽取外周血 2~3 mL,置于肝素钠抗凝采血管中,充分混匀,从中抽取 0.5~0.6 mL 血接种于含 1640 培养液的培养管内混匀;按我室常规方法培养制片,G 显带及染色;采用 MetaSystems 染色体自动扫描分析系统进行 G 显带血淋巴细胞染色体核型分析,按照人类细胞遗传学国际命名体制 (ISCN1995、ISCN2009) 至少计数 20 个细胞,分析 2 个细胞。对可疑有染色体嵌合的标本,至少计数 30 个细胞,分析 5 个细胞。对染色体多态性,则用 C 显带技术确认。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对 3 组流产组夫妇染色体分布做 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自然流产次数与自然流产夫妇染色体异常的关系 见表 1。

表 1 不同流产次数组中夫妇染色体异常的分布情况

Tab 1 Distribution of chromosomal abnormalities in couples with different frequency of abortion

自然流产次数	总数/对	染色体异常/对	构成比/%
1 次①	663	27	4.07
2 次②	869	31*	3.57
≥3 次③	252	18	7.14
总计	1 784	76	4.26
组间比		$\chi^2(P)$	
①:②		0.252(>0.05)	
①:③		3.639(>0.05)	
②:③		5.922(>0.05)	

*:②2 次自然流产组中有一对夫妇双方均为染色体异常,女方 45,X/46,XX,男 46,XY/47,XXY

2.2 自然流产夫妇外周血染色体核型基本情况 对 1 784 对(3 568 例)自然流产夫妇进行染色体核型分析,检出染色体结构异常、数目异常与染色体多态性共 148 例。染色体异常核型 77 例,占所有受检者的 2.16%(77/3 568)。其中数目异常 28 例,占核型异常的 36.36%(28/77), 占总受检人数的

0.78%(28/3 568),包括性染色体三体 2 例、性染色体嵌合 22 例、常染色体嵌合 1 例、标记染色体 3 例,见表 2。结构异常 49 例,占异常核型的 63.64%(49/77), 占总受检人数的 1.37%(49/3 568),包括平衡易位 35 例、罗伯逊易位 10 例、倒位 3 例及缺失 1 例。罗伯逊易位中包括非同源罗伯逊易位 8 例和同源罗伯逊易位 2 例。见表 3。

表 2 自然流产夫妇中染色体数目异常情况

Tab 2 Numerical abnormalities in couples with spontaneous abortion

序号	性别	流产次数	核型
1	女	1	45,X[3]/46,XX[37]
2	女	2	45,X[3]/46,XX[47]
3	女	2	45,X[2]/46,XX[48]
4	女	1	45,X[4]/46,XX[46]
5	女	2	45,X[4]/46,XX[36]
6	男	3	45,X[3]/46,XY[47]
7	女	1	45,X[2]/46,XX[28]
8	女	1	45,X[2]/46,XX[28]
9	女	2	45,X[2]/46,XX[28]
10	女	1	45,X[2]/46,XX[38]
11	女	1	46,XX[46]/47,XXX[4]
12	女	1	46,XX[26]/47,XXX[4]
13	女	1	46,XX[47]/47,XXX[3]
14	女	1	46,XX[46]/47,XXX[4]
15	女	4	46,XX[48]/47,XXX[2]
16	女	3	46,XX[28]/47,XXX[2]
17	女	3	46,XX[28]/47,XXX[2]
18	女	2	46,XX[48]/47,XXX[2]
19	男	2	46,XY[47]/47,XXY[3]
20	男	3	46,XY[46]/47,XXY[4]
21	男	1	46,XY[48]/47,XXY[2]
22	男	2	46,XY[27]/47,XXY[3]
23	女	2	47,XXX
24	男	2	47,XXY
25	女	2	46,XX[23]/47,XX,+21[7]
26	男	3	46,XY[19]/47,XY,+mar[11]
27	男	1	47,XY,+mar
28	女	2	47,XX,+mar

2.3 自然流产夫妇中染色体结构异常与数目异常的差异比较 1 784 对(3 568 例)自然流产夫妇检出 77 例染色体异常核型,将染色体结构异常与数目异常的构成比差异进行统计学分析,差异有统计学意义($\chi^2=5.79,P<0.05$)。自然流产夫妇染色体异常中结构异常多于数目异常。见表 4。

表 3 自然流产夫妇中染色体结构异常情况

Tab 3 Structural abnormalities in couples with spontaneous abortion

序号	性别	流产次数	核型
1	女	2	46,XX,t(1;2)(q23;q44)
2	男	1	46,XY,t(1;2)(q43;q24)
3	女	2	46,XX,t(1;3)(q44;p14)
4	女	2	46,XX,t(1;6)(p36.1;q22)
5	女	1	46,XX,t(1;7)(p32;q21)
6	女	3	46,XX,t(1;10)(q44;p14)
7	男	2	46,XY,t(2;6)(q33;q23)
8	女	4	46,XX,t(2;14)(q37;q13)
9	男	1	46,XX,t(2;18)(p10;q10)
10	男	1	46,XY,t(2;18)(p23;q22)
11	男	3	46,XY,t(3;6)(p14;p22)
12	女	3	46,XX,t(3;18)(p13;p11)
13	女	2	46,XX,t(4;5)(q31;p14.2)
14	男	2	46,XY,t(4;7)(p14;q35)
15	女	1	46,XX,t(5;8)(q22;p23)
16	女	1	46,XX,t(5;13)(q35;q32)
17	女	2	46,XX,t(5;18)(q31;q21)
18	男	3	46,XY,t(5;18)(q31;q23)
19	男	2	46,XY,t(6;7)(q27;q32)
20	男	2	46,XY,t(6;7)(q27;q32)
21	男	3	46,XY,t(6;9)(p12;q34)
22	女	1	46,XX,t(7;14)(p15;q13)
23	男	3	46,XY,t(7;14)(q32;q32)
24	女	2	46,XX,t(7;15)(q32;q22)
25	男	2	46,XY,t(7;15)(q36;q24)
26	女	2	46,XX,t(7;21)(q22;q22)
27	女	4	46,XX,t(7;22)(q22;q13)
28	女	2	46,XX,inv(8)(p21;q24)
29	男	1	46,XY,t(9;15)(q12;q26)
30	女	1	46,XX,t(9;16)(q22;q22)
31	男	2	46,XY,inv(11)(p15;q13)
32	男	2	46,XY,t(11;12)(p15;p12)
33	男	1	46,XX,t(11;20)(q11;q13)
34	女	2	46,XX,t(11;22)(q25;q12)
35	女	2	46,XX,t(12;13)(q15;q34)
36	女	2	46,XX,inv(13)(p12;q22)
37	女	2	45,XX,rob(13;14)
38	女	3	45,XX,der(13;14)
39	男	1	45,XX,der(13;14)
40	男	1	45,XX,der(13;14)
41	男	2	45,XY,der(13;15)
42	女	1	46,XX,t(13;15)(q32;q26)
43	女	4	46,XX,t(13;17)(q12;q25)
44	女	2	45,XX,rob(14;15)
45	女	5	45,XX,der(14;21)(q10;q10)
46	女	1	46,XX,der(15;15)
47	女	2	46,XX,t(15;20)(q11.2;p11.2)
48	女	1	46,XX,der(21;21)
49	男	1	46,X,del(y)(q11)

*:男性染色体结构异常对应的流产次数是指发生在其妻身上的

表 4 染色体结构异常与数目异常比较

Tab 4 Comparison of structural abnormalities and numerical abnormalities

染色体核型	异常	正常	合计	异常率/%	$\chi^2(P)$
结构	49	3 519	3 568	1.37	5.79(χ^2)
数目	28	3 540	3 568	0.78	<0.05(P)

3 讨论

近年来,随着第三代试管婴儿(preimplantation genetic diagnosis,PGD)技术的日趋成熟,为染色体异常及有遗传病家族史的夫妇能生育正常后代争得了机会。第三代试管婴儿虽然与第一、二代试管婴儿一样要经过体外受精获得胚胎,但当胚胎发育到 8 个细胞时在显微镜下取出 1 或 2 个细胞进行遗传学检查,明确没有遗传病后再将胚胎植入子宫^[2]。与以往产前诊断(绒毛、羊水及脐血染色体检测)最大的不同点就是在植入前对胚胎进行筛选,将染色体正常或者平衡易位的胚胎植入,从而避免因染色体异常导致自然流产或胎儿畸形给夫妇带来的身心痛苦,有助于提高此类家庭生育正常后代的概率。Mardesic 等^[3]就提出对染色体易位者应用胚胎植入前遗传学诊断可以避免自然流产的发生。因此,及时了解自然流产夫妇染色体的情况,对选择再次妊娠的受孕方式是非常必要的。

3.1 自然流产次数与自然流产夫妇染色体异常的相关性 目前国内外对自然流产几次才需要进行夫妇双方染色体检查尚无统一标准。国外有针对 2 次及以上自然流产的研究,如 Kochhar 等^[4]对 788 例自然流产患者进行染色体检查,将自然流产 2 次、3 次、4 次夫妇中染色体异常构成比差异进行统计学分析,结果没有统计学意义。国内有小样本的针对 1 次自然流产的研究,如巫新春等^[5]将 50 对自然流产夫妇分成流产 1、2、3、4、5 次组,分析染色体异常构成比,结果差异没有统计学意义。本研究收集了 1 784 对自然流产夫妇的染色体数据,并将流产 1 次组、2 次组、≥3 次组之间染色体异常构成比的差异进行统计学分析,结果无统计学意义。本研究结果提示应在自然流产 1 次后即行夫妇双方染色体检测,避免因胚胎染色体异常造成的自然流产,尽早选择合适的受孕方式及产前诊断。

3.2 夫妇双方染色体核型与自然流产的关系 本研究发现自然流产夫妇中,染色体结构异常较数目异常多见,与国内外文献报道一致^[6-8]。染色体数目的改变对胚胎的生长发育有严重影响,所以常见于流产胚胎组织,能够出生且存活的染色体数目异常者多为嵌合体核型,本研究在 28 例数目异常中

就发现嵌合体核型 26 例。染色体结构异常者以平衡易位携带者居多,本研究 49 例染色体结构异常中发现平衡易位 45 例,包括罗伯逊易位 10 例,其中同源罗伯逊易位 2 例。

中着丝粒和亚中着丝粒的染色体平衡易位携带者,其生殖细胞减数分裂后产生 18 种配子,仅 1 种是正常的,1 种是平衡易位,其余 16 种都是不平衡的,与正常配子受精后形成的合子,大部分将形成染色体不平衡易位而导致流产、死胎或畸形儿^[6]。发生在近端着丝粒的易位称之为罗伯逊易位,其减数分裂产生 6 种配子,理论上生育染色体正常或罗伯逊易位携带者的概率为 1/3,其余 2/3 为单体或三体。由此可见,平衡易位携带者通过自然受孕生育正常后代的概率较低,而且有些患者由于不知染色体异常而未做产前诊断,导致生育染色体异常的畸形儿。

罗伯逊易位中有一种特殊形式为同源罗伯逊易位,指 2 条同号染色体之间发生易位,其在减数分裂时不能形成正常的配子,与正常配子结合后形成的合子染色体或为单体或为三体,临床表现为流产、胎儿畸形,也就是说同源罗伯逊易位几乎不可能拥有健康的子代。本遗传室曾报道^[10]1 对夫妇结婚 3 年发生自然流产 13 次后行双方染色体检查,发现女方染色体核型为 45,XX,inv (9),der(15q15q)的同源罗伯逊易位。若该患者在自然流产 1 次后及时行双方染色体检测并行充分的遗传咨询,尽早选择辅助生育技术如赠卵试管婴儿就能避免反复自然流产带来的身心伤害,也能解除无子女之苦。

虽然国内外对自然流产几次才需要进行夫妇双方染色体检查尚无定论,但本研究通过大样本研

究发现,自然流产次数与染色体异常之间没有相关性,染色体核型异常尤其是平衡易位的夫妇通过自然受孕常表现为自然流产,其生育正常后代的概率较低,而且因受孕前不知染色体异常而错失产前诊断导致畸形儿出生。与其他检查相比较,染色体核型分析具有终身性不需复查等特点。因此建议在医疗和经济条件允许的情况下,自然流产 1 次后即行夫妇染色体检测。若发现染色体异常,需进行充分的遗传咨询,进行受孕方式及产前诊断方法、时机的选择。

参考文献:

- [1] 张建平.流产的基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2012:5-5
- [2] 黄丽英.人类辅助生殖技术最优化原则的思考[J].医学与社会杂志,2003,16(1):30
- [3] Mardesic T, Kosarova M, Zudova D, et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) in carriers of chromosomal translocations: possibilities and results[J]. Ceska Gynkol, 2011,76(2):100
- [4] Kochhar P K, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities [J]. Obstet Gynaecol Res, 2013,39(1):113
- [5] 巫新春,曹云霞. 50 对自然流产史夫妇染色体分析[J].中华医学遗传学杂志,2006,23(1):112
- [6] 刘权章.临床遗传学彩色图谱[M].北京:人民卫生出版社,2006:69-70
- [7] Dong Y, Li L L, Wang R X. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms[J]. Genet Mol Res, 2014,13(2):2849
- [8] 胡亮,李浩贤,彭莹,等.1770 对自然流产夫妇的细胞遗传学回顾性分析[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2014,33(3):168
- [9] 张香乾,于俊荣,黄海燕,等.自然流产与染色体核型异常的关系[J].中国妇幼保健,2012(27):4244
- [10] 李岩,张秀玲,张颖.同源罗伯逊易位携带者导致习惯性流产三例[J].中华医学遗传学杂志,2006,23(4):382

(2016-01-25 收稿)

(上接第 420 页)

- [16] Oikawa T, Nakamura A, Onishi N, et al. Acquired expression of NFATc1 downregulates E-cadherin and promotes cancer cell invasion[J]. Cancer Res, 2013, 73(16):5100
- [17] Pham L V, Tamayo A T, Li C, et al. An epigenetic chromatin remodeling role for NFATc1 in transcriptional regulation of growth and survival genes in diffuse large B-cell lymphomas [J]. Blood, 2010, 116(19):3899

- [18] Oikawa T, Oyama M, Kozuka-Hata H, et al. Tks5-dependent formation of circumferential podosomes/invadopodia mediates cell-cell fusion[J]. J Cell Biol, 2012, 197(4):553
- [19] Im J Y, Lee K W, Won K J, et al. NFATc1 regulates the transcription of DNA damage-induced apoptosis suppressor[J]. Data brief, 2015, 5: 975

(2016-03-10 收稿)