

• 论 著 •

394 对复发性流产夫妇染色体核型分析

王晶晶, 王蕴端, 陈锡泉, 黄志成

(广东省广州市番禺区何贤纪念医院检验科, 广东广州 511400)

摘要:目的 通过对广州地区复发性流产夫妇进行染色体核型分析, 探讨复发性流产与染色体异常的关系。方法 对广州地区 394 对复发性流产夫妇外周血做淋巴细胞培养并进行染色体核型分析。结果 394 对复发性自然流产夫妇中, 染色体异常 41 例, 异常率为 5.2%, 其中染色体数目异常 1 例(2.44%), 平衡易位 8 例(19.51%), 罗伯逊易位 3 例(7.32%), 染色体倒位 1 例(2.44%), 染色体多态变异 28 例(68.29%)。结论 染色体异常是导致反复流产的一个重要原因, 复发性流产不仅与染色体结构异常相关, 而且可能与染色体多态性变异存在一定关系。

关键词:复发性流产; 染色体; 核型异常

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.01.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)01-0049-02

Chromosomal analysis of 394 couples with recurrent spontaneous abortion

Wang Jingjing, Wang Yunduan, Chen Xiquan, Huang Zhicheng

(Department of Clinical Laboratory, Hexian Memory Hospital of Panyu District, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between recurrent spontaneous abortion and the chromosome abnormality by analyzing the 394 couples' chromosome karyotypes. **Methods** Peripheral blood lymphocytes in 394 couples of recurrent spontaneous abortion in Guangzhou area were cultured and performed the chromosome karyotype analysis. **Results** Among 394 couples of recrudescence abortion, 41 cases (5.2%) of abnormal chromosome karyotypes were detected including 1 case(2.44%) of chromosome number abnormality, 8 cases(19.51%) of balanced translocation, 3 cases(7.32%) of Robertsonian translocation, 1 case (2.44%) of chromosome inversion and 28 cases (68.29%) of chromosomal polymorphism. **Conclusion** The chromosomal abnormality is an important reason for recurrent spontaneous abortion. Recurrent spontaneous abortion is not only associated with anomalies of chromosome structure, and could have a certain relationship with chromosome polymorphism.

Key words: recurrent spontaneous abortion; chromosome; abnormal karyotype

复发性自然流产(RSA)是指与同一性伴侣连续遭受 2 次或 2 次以上在妊娠 20 周前的胎儿丢失者, 是育龄妇女的常见病。RSA 病因复杂, 主要包括染色体异常、解剖异常、内分泌异常、感染、免疫紊乱等。染色体异常是引起复发性流产的常见病因^[1-2]。约 3%~8% 的 RSA 夫妇有染色体异常, 包括易位、嵌合体、缺失或倒位等, 其中以平衡易位携带者多见。对于染色体异常导致的自然流产目前尚无有效治疗方法, 仅能通过产前遗传学咨询和诊断, 根据不同的类型采取相应处理。本研究对 2009 年 1 月至 2013 年 12 月间来本院就诊的 394 对复发性流产夫妇进行了外周血染色体核型分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2013 年 12 月在本院就诊的反复自然流产的 394 对夫妇, 年龄 20~46 岁, 平均年龄(29.5±7.3)岁, 流产次数 2~6 次, 平均流产(2.8±0.6)次, 所有病例均排除解剖异常、内分泌异常、感染、免疫紊乱等因素。

1.2 方法 对 RSA 夫妇双方的外周血淋巴细胞进行染色体核型检查。每对夫妇分别抽取外周血 2~5 mL 做淋巴细胞培养, 按常规法制备染色体, 即在无菌条件下接种 25 滴外周血于含 20% 小牛血清的 RPMI 1640 培养基中, 37℃ 条件下培养 72 h, 秋水仙素终浓度 0.14 μg/mL 作用于细胞 3 h 后, 离心收集淋巴细胞, 0.075 mol/L 氯化钾低渗处理 30 min, 加入固定液固定 30 min, 然后进行制片, 经胰酶分带, Giemsa 染色显带, 常规

计数 20 个分裂良好的中期分裂相, 分析 5 个核型, 如遇嵌合体核型者则加大计数到 100 个核型, 按照国际人类细胞遗传学命名体制(ISCN-2009)进行 G 显带核型分析, 必要时加做 C 带、N 带分析。

1.3 统计学处理 采用 Excel 2007 对异常染色体核型例数进行统计, 计算其构成比。

2 结果

394 对复发性流产夫妇检出异常染色体核型 41 例, 异常率 5.2%(41/788), 异常染色体核型中染色体数目异常 1 例, 占 2.44%(1/41); 平衡易位 8 例, 占 19.51%(8/41); 罗伯逊易位 3 例, 占 7.32%(3/41); 染色体倒位 1 例, 占 2.44%(1/41); 染色体多态变异 28 例, 占 68.29%(28/41)。异常染色体核型例数及构成比见表 1, 异常染色体具体核型见表 2。

表 1 41 例异常染色体核型例数及构成比

| 异常核型 | n | 占异常核型数比例(%) | 占总受检人数比例(%) |
|-------|----|-------------|-------------|
| 数目异常 | 1 | 2.44 | 0.13 |
| 平衡易位 | 8 | 19.51 | 1.02 |
| 罗伯逊易位 | 3 | 7.32 | 0.38 |
| 倒位 | 1 | 2.44 | 0.13 |
| 多态变异 | 28 | 68.29 | 3.55 |

表 2 异常染色体核型分析

| 染色体异常类型 | 核型 | n | | |
|---------|-----------------|----------------------------|------------------------------|---|
| 数目异常 | 结构异常 | 47, XYY | 1 | |
| 结构畸变 | 平衡易位 | 46, XX, t(1;3)(p32; q21) | 1 | |
| | | 46, XY, t(2;3)(q37; p21) | 1 | |
| | | 46, XY, t(2;18)(p14; p11) | 1 | |
| | | 46, XY, t(5;8)(q22; p21) | 1 | |
| | | 46, XX, t(5;13)(q22; q31) | 1 | |
| | | 46, XY, t(7;18)(q36; p11) | 1 | |
| | | 46, XX, t(9;18)(p24; q21) | 1 | |
| | | 46, XX, t(14;16)(q24; p12) | 1 | |
| | | 罗伯逊易位 | 45, XX, der(13;14)(q10; q10) | 2 |
| | | | 45, XX, der(14;21)(q10; q10) | 1 |
| 多态变异 | | 46, XX, inv(9)(p12q13) | 1 | |
| | | 46, XX/XY, 1qh+ | 6 | |
| | | 46, XX/XY, 9qh+ | 4 | |
| | | 46, XX/XY, 16qh+ | 2 | |
| | | 46, XX/XY, 13pstk+ | 2 | |
| | | 46, XY, 14pstk+ | 1 | |
| | | 46, XY, Yqh- | 3 | |
| | | 46, XY, Yqh+ | 8 | |
| | 46, XY, 15pss | 1 | | |
| | 46, XY, 22pstk+ | 1 | | |

3 讨 论

染色体异常是复发性流产最常见的原因之一^[3-4]。本研究通过对 394 对复发性流产夫妇染色体核型分析,发现染色体异常检出率达 5.2%,明显高于一般人群的染色体异常率 0.5%,说明复发性流产与染色体异常密切相关。

染色体异常主要包括数目异常、结构异常及染色体多态性。染色体数目异常因表型受到影响从而影响婚配,在反复流产人群中比较少见,本研究仅检出 1 例染色体数目异常者。染色体结构异常主要涉及平衡易位、罗伯逊易位、倒位以及缺失,本研究检出平衡易位 8 例(19.51%),罗伯逊易位 3 例(7.32%),占染色体结构异常的绝大多数,说明平衡易位及罗伯逊易位是复发性流产中染色体结构异常的主要表现方式,也是引发反复流产的重要原因^[5-6]。平衡易位个体临床表型正常,发生不平衡染色体核型的风险增加,易位染色体在减数分裂中可至少形成 18 种类型的配子,它们分别与正常的配子结合形成 18 种合子,这 18 种合子中仅 1 种正常,1 种为表型正常的携带者,其余 16 种合子或为部分缺失,或为部分重复,表现为流产、死胎及畸形,均无法成活^[7-8]。罗伯逊易位主要是两条近端着丝粒染色体着丝粒融合导致染色体减少 1 条,其保留了 2 条染色体的长臂,几乎具有全部遗传物质,因而携带者不引起表型异常。罗伯逊易位可分为同源及非同源两种形态,同源染色体罗伯逊易位携带者不能产生正常配子,故不能生育正常后代;非同源染色体罗伯逊易位携带者可产生正常配子、携

带易位的平衡配子和不平衡配子 3 种情况,故生育表型正常的新生儿的概率为 1/3,2/3 可能会导致流产或畸形。

染色体多态性是指广泛存在于正常人群染色体的各种微小变异,主要为异染色质变异,常发生于 1、9、16 号染色体和 Y 染色体异染色质区和每条染色体着丝粒区,因为这些区域含有高度重复 DNA 结构的异染色质^[9-10]。本研究共检出染色体多态变异 28 例,占异常核型染色体数的 68.29%,其中常染色体多态变异 17 例, Y 染色体多态变异 11 例(大 Y 8 例,小 Y 3 例)。传统观点认为,染色体多态性变异不引起表型效应,但近年研究发现染色体多态性与流产、不孕不育、死胎、畸形等密切相关。本研究中染色体多态变异 28 例,占检测总人数的 3.55%,高于普通人群中 2.6% 的发生率,说明染色体多态性与复发性流产有关,其机制可能为染色体多态部分造成同源染色体配对困难,遗传物质增多或减少,从而影响细胞分裂,致使胚胎死亡及流产^[11-12]。目前,染色体多态性的临床效应尚有待于大量临床信息的积累。

综上所述,染色体异常是导致反复流产的一个重要原因,复发性流产不仅与染色体结构异常相关,而且可能与染色体多态性变异存在一定关系。临床上应重视对反复自然流产的夫妻双方进行外周血染色体检查,以明确病因,指导优生优育,避免反复流产对孕产妇造成伤害。

参考文献

- [1] 刘昭君,肖玉鹏,孙慧萍.莆田地区 1380 例不良孕产史患者的细胞遗传学分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(11):1359-1360.
- [2] van Leeuwen M, Vansenne F, Korevaar JC, et al. Economic analysis of chromosome testing in couples with recurrent miscarriage to prevent handicapped offspring[J]. Hum Reprod, 2013, 28(7): 1737-1742.
- [3] 王桂喜,李华锋.临沂地区 292 对自然流产夫妇染色体核型分析[J]. 中国妇幼保健,2013,28(33):5503-5504.
- [4] 谭赛男,林继武,李丽萍,等.225 对复发性自然流产夫妇的染色体分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,21(7):42-43.
- [5] 张春,蒋红,何城,等.112 例自然流产夫妇染色体核型分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(7):787-788.
- [6] 张颖,朱瑞芳,李洁.染色体平衡易位三例[J]. 中华医学遗传学杂志,2013,30(5):517-518.
- [7] 陈欣,陈慧,杜涛,等.自然流产夫妇 262 例染色体核型分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(3):871-873.
- [8] 刘艳秋,刘淮,黄婷婷.复发性流产遗传学研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(2):86-89.
- [9] 李亚丽,高健,余小平,等.复发性流产与染色体相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(22):3615-3618.
- [10] 张萍,白凤霞,陈景玉.16 例 9 号染色体臂间倒位的遗传学分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(22):2801-2802.
- [11] 周琴,张盼,缪婷婷,等.492 对反复自然流产夫妇的染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,21(9):37-38.
- [12] 赵利娟,涂建成.170 对习惯性流产夫妇染色体核型分析[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(11):1229-1230.

(收稿日期:2014-11-15)