

720 例孕早期自然流产胚胎的异常核型临床分析

蔡娜, 辛淑文, 娄超, 秦翠云, 强荣

西北妇女儿童医院医学遗传中心, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 研究 720 例孕早期自然流产(SA)胚胎的异常核型临床情况。 **方法** 回顾性分析 2013 年 1 月–2016 年 12 月在西北妇女儿童医院就诊的 720 例孕早期 SA 患者。记录患者的相关数据信息并统计分析,主要分析 SA 胚胎核型及 SA 胚胎非整倍体的异常核型,患者流产年龄及流产次数与胚胎核型的关系。 **结果** SA 胚胎异常核型者的比例为 58.61%,SA 胚胎正常核型为 41.39%。其中异常核型以非整倍体为主,占 39.72%。SA 胚胎非整倍体的异常核型中,+16 型 62 例,占 21.68%;+22 型 44 例,占 15.38%;(45,X)型 40 例,占 13.99%。 ≥ 36 岁患者的胚胎异常核型及非整倍体的比例均明显高于年龄 <36 岁者,而 ≥ 36 岁患者正常核型的比例明显低于 <36 岁者,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。 >2 次流产患者的异常核型和染色体的结构异常比例明显高于 ≤ 2 次流产者,非整倍体的比例明显低于 ≤ 2 次流产者,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。 **结论** SA 以胚胎异常核型为主,此类异常核型主要是非整倍体的核型异常,且患者的流产年龄和流产次数均与胚胎核型有关。

关键词: 孕早期;自然流产;胚胎;异常核型

中图分类号:R714.21 文献标识码:B 文章编号:1006-3110(2017)12-1485-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2017.12.021

Clinical analysis of embryo abnormal karyotype in 720 cases of spontaneous abortion in early pregnancy

CAI Na, XIN Shu-wen, LOU Chao, QIN Cui-yun, QIANG Rong

Medical Heredity Research Center, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: QIANG Rong, E-mail: qiangrongshx@126.com

Abstract: **Objective** To study the clinical situation of embryo abnormal karyotype in 720 cases of early spontaneous abortion (SA). **Methods** We retrospectively analyzed 720 early SA patients hospitalized in Northwest Women's and Children's Hospital from January 2013 to December 2016. The related data of the patients were recorded, and then performed statistical analysis of karyotypes from SA embryos, abnormal karyotypes from aneuploid embryos in SA and the relationship between abortion age, abortion frequency and embryo karyotype. **Results** The proportion of abnormal karyotypes from SA embryos was 58.61%, while that of normal karyotypes from SA embryos was 41.39%. The aneuploid was the most common type of abnormal karyotypes, accounting for 39.72%. Among abnormal karyotypes from aneuploid embryos in SA, +16 type was identified in 62 (21.68%) cases, +22 type in 44 (15.38%) cases and (45, X) type in 40 (13.99%) cases. The proportions of abnormal embryo karyotypes and aneuploid were both significantly higher in patients aged ≥ 36 years than in patients aged <36 years, while the proportion of normal karyotype was significantly lower in patients aged ≥ 36 years than in patients aged <36 years, showing statistically significant differences (all $P<0.05$). The proportions of abnormal karyotypes and chromosome structure abnormality were significantly higher in patients with SA for >2 times than in patients with SA for ≤ 2 times, while the proportion of aneuploid was significantly lower in patients with SA for >2 times than in patients with SA for ≤ 2 times, with statistically significant differences (all $P<0.05$). **Conclusion** The embryo abnormal karyotypes are found to represent the main cause of SA, and the abnormal karyotype of aneuploid is the commonest; moreover, the patients' abortion age and abortion frequency are related to the embryo karyotypes.

Key words: early pregnancy; spontaneous abortion; embryo; abnormal karyotype

自然流产(spontaneous abortion, SA)是指非人为目的导致,完全在自然状态下所发生的流产。据统计,

基金项目:陕西省青年科技新星计划项目(2016KJXX-23)

作者简介:蔡娜(1984-),女,博士研究生,主管技师,研究方向:优生与遗传。

通信作者:强荣, E-mail: qiangrongshx@126.com。

自然流产约占临床确认妊娠总数的 15%,并且其发生率正逐年上升^[1]。据报道显示,自然流产主要原因在于胚胎染色体发生异常,而其通常是遗传因素导致^[2]。产前筛查、产前诊断等检查均无法准确预测自然流产发生风险。因此,对于具体原因不详的早孕期间自然流产者,建议进行染色体检查。目前有关自然

流产原因以及预防等相关文献报道较少,尚无法对自然流产患者提供优质指导的报道。因此,针对早孕期间发生自然流产者病例进行汇总,通过绒毛染色体技术进行胚胎核型分析,探讨自然流产胚胎异常核型分类以及与流产者年龄和流产次数之间的关系,为患者下一次妊娠提供针对性指导,达到优生优育效果^[3]。本文通过研究分析 720 例孕早期自然流产胚胎的异常核型情况,旨在为临床预防及治疗孕早期 SA 提供数据支持,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析 2013 年 1 月-2016 年 12 月在西北妇女儿童医院就诊的 720 例孕早期 SA 患者。入选标准:(1)患者均符合孕早期 SA 的相关诊断标准^[4-5];(2)病历资料齐全者。排除标准:(1)有严重的妇科疾病者;(2)有恶性肿瘤者;(3)有血液疾病者。患者年龄 20~48 岁,平均(32.63±1.21)岁。其中年龄≤36 岁者 602 例,>36 岁者 118 例;流产次数≤2 次者 574 例,>2 次者 146 例。本次研究已经获得了院内伦理委员会的评审通过。

1.2 研究方法 统计并记录患者的资料数据信息,主要包含:(1)年龄;(2)妊娠天数;(3)妊娠次数;(4)分娩次数;(5)流产史;(6)绒毛细胞核型的分析结果。其中检测绒毛细胞核型时,在无菌情况下刮宫采集胚胎组织,在解剖镜下对绒毛实施分离,利用 0.25%的胰蛋白酶进行消化之后添加产自美国 Gibco 公司的 AmnioMAX™ II 培养基,通过吸管混匀之后按 1×10⁶ 细胞密度接种在盖玻片上实施原代培养,在 7~9 d 后记录细胞的生长状况,待细胞产生克隆并且已铺满盖玻片的 80%时再添加 40 μg/ml 的产于美国 Sigma-Aldrich 公司的秋水仙素,培养 2 h 后提取细胞。利用 G 显带制片之后对染色体进行观察,根据染色体的结构及数目变化实施统计分类。

1.3 观察指标 分析 SA 胚胎核型,SA 胚胎非整倍体的异常核型,分析患者流产年龄及患者流产次数与胚胎核型的关系。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SA 胚胎核型的情况分析 SA 胚胎异常核型者的比例为 58.61%,正常核型的比例为 41.39%,其中异常核型以非整倍体为主,占 39.72%,见表 1。

表 1 720 例 SA 胚胎核型的情况分析

核型	例数	构成比(%)
正常核型	298	41.39
异常核型	422	58.61
非整倍体	286	39.72
嵌合体	20	2.78
三倍体	44	6.11
四倍体	38	5.28
染色体结构异常	34	4.72
不平衡易位	22	3.06
罗氏易位	4	0.56
缺失	1	0.14
插入	1	0.14
倒位	2	0.28
标记染色体	2	0.28
平衡易位	1	0.14
等臂染色体	1	0.14

2.2 SA 胚胎非整倍体的异常核型情况分析 SA 胚胎非整倍体的异常核型中,占比较多的分别是+16 型 62 例,占 21.68%;+22 型 44 例,占 15.38%;(45,X)型 40 例,占 13.99%;多重性非整倍体 22 例,占 7.69%,见表 2。

表 2 286 例 SA 胚胎非整倍体的异常核型情况分析

核型	例数	构成比(%)
+2	10	3.50
+3	7	2.45
+4	7	2.45
+5	2	0.70
+6	5	1.75
+7	9	3.15
+8	10	3.50
+9	6	2.10
+10	2	0.70
+11	1	0.35
+12	3	1.05
+13	12	4.20
+14	5	1.75
+15	13	4.55
+16	62	21.68
+17	1	0.35
+18	5	1.75
+19	1	0.35
+20	3	1.05
+21	12	4.20
+22	44	15.38
47,XXX	2	0.70
47,XXY	2	0.70
45,X	40	13.99
多重性非整倍体	22	7.69

2.3 患者流产年龄与胚胎核型的关系 ≥36 岁患者胚胎异常核型及非整倍体的比例均明显高于年龄<36 岁者,而≥36 岁患者正常核型的比例明显低于<36 岁者正常核型比例,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),

见表 3。

表 3 患者流产年龄与胚胎核型的关系(n,%)

项目	例数	<36 岁(n=602)	≥36 岁(n=118)	χ ² 值	P 值
正常核型	298	263(43.69)	35(29.66)	8.002	0.005
异常核型	422	339(56.31)	83(70.34)	8.002	0.005
非整倍体	286	229(38.04)	57(48.31)	4.342	0.037
嵌合体	20	14(2.33)	6(5.08)	2.781	0.095
三倍体	44	35(5.81)	9(7.63)	0.565	0.452
四倍体	38	36(5.98)	2(1.69)	3.624	0.057
染色体的结构异常	34	25(4.15)	9(7.63)	2.647	0.104

2.4 患者流产次数与胚胎核型的关系 >2 次流产患者的异常核型和染色体的结构异常比例明显高于≤2 次流产者,非整倍体的比例明显低于≤2 次流产者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 患者流产次数与胚胎核型的关系(n,%)

项目	例数	≤2 次(n=574)	>2 次(n=146)	χ ² 值	P 值
正常核型	298	256(44.60)	42(28.77)	12.027	0.001
异常核型	422	318(55.40)	104(71.23)	12.027	0.001
非整倍体	286	240(41.81)	46(31.51)	5.162	0.023
嵌合体	20	13(2.26)	7(4.79)	2.758	0.097
三倍体	44	31(5.40)	13(8.90)	2.490	0.115
四倍体	38	26(4.53)	12(8.22)	3.169	0.075
染色体的结构异常	34	8(1.39)	26(17.81)	69.703	0.000

3 讨 论

自然流产为妊娠临床常见并发症类型,导致自然流产的原因较复杂,超过 50% 早期自然流产是由于胚胎染色体发生异常导致,因此,自然流产可作为胚胎自身自然淘汰的一种方式。但是据调查显示,自然流产风险会因为产次以及父母年龄增大而增大,其和有毒有害等物质接触同样存在一定联系^[6-7]。同时再次发生流产情况的几率会伴随既往流产次数增多而增大,如患者以往无活婴分娩史,其出现两次自然流产之后,再次妊娠发生自然流产的风险大概为 36%,严重者会出现反复流产^[8-9]。因此,临床对于自然流产情况需高度重视,并建议患者及时进行核型分析,以利于对下次妊娠进行指导,同时也有助于再发自然流产相关风险分析。

本文研究显示,SA 胚胎异常核型者的比例为 58.61%,正常核型的 41.39%,其中异常核型以非整倍体为主,占 39.72%,这符合蔡美英等^[10-12]的报道结果,提示 SA 胚胎具有更高的异常核型比例,而此种异常核型的比例主要表现在非整倍体的核型中。原因可能与染色体的变异更易导致患者在孕早期流产等因素有关。同时,本文发现,SA 胚胎非整倍体的异常核型中,+16 型 62 例,占 21.68%;+22 型 44 例,占 15.38%;(45,X)型 40 例,占 13.99%,与雷彩霞等^[13]的报道结果类似。这提示了+16 型、+22 型及(45,X)型在异常核型中占有较大的比例,原因可能是因为这

些类型主要是由于减数分裂亦或是有丝分裂错误而间接导致的。通过对自然流产胎儿进行核型分析,发现核型异常者类型包含非整倍体和嵌合体以及三、四倍体等,同时还有染色体异常情况。临床研究指出^[14],对于首次发生自然流产情况时,即应予以高度重视,并及早对流产胎儿实施核型分析,以确定其染色体结构是否异常。这一措施对于再次妊娠发生流产风险评估工作以及降低患者心理负担等均有较大帮助。同时,针对复发性流产患者,不仅需要对患者夫妻二人染色体进行结构异常排查,同时还要进行流产胎儿本身染色体分析。若每次流产核型均显示正常,其再次妊娠时发生流产风险则较大,此时需对患者其他遗传因素或者环境因素等进行分析研究,必要者可考虑生殖内分泌以及免疫等相关治疗。而如果其流产均是由于核型异常导致,则其再次发生流产的风险则较高,下次妊娠可借助辅助性生殖技术。本文还发现,≥36 岁患者的胚胎异常核型及非整倍体的比例均明显高于<36 岁者,而正常核型的比例明显低于<36 岁者,差异有统计学意义,这提示了高龄孕妇发生 SA 胚胎异常核型的比例更高,并且此种异常也以非整倍体为主。对于高龄孕妇而言,其卵子为非整倍体的发生几率会伴随年龄增大而上升,其主要原因为药物以及环境因素等。虽然卵子为非整倍体的具体原因尚不明确,但是研究猜测其和卵子老化密切相关。此外,本文显示,>2 次流产患者的异常核型和染色体的结构异常比例明显高于≤2 次流产者,非整倍体的比例明显低于≤2 次流产者,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),这提示了流产次数也可能会影响到 SA 的形成。分析原因,可能与染色体的分裂异常有关。通常情况下,发生自然流产者其夫妻双方本身无核型异常情况,但生殖细胞或者胚胎在发育阶段,其染色体出现分裂异常,使得胚胎核型异常。某些患者会多次出现胚胎核型异常,进而发生多次自然流产,并且多次自然流产者其胚胎是非整倍体的可能非常大。伴随流产发生率增大,其可能发展为习惯性流产,以至于胚胎核型正常情况同样出现自然流产现象。因此,对于反复出现自然流产者,需及时告知其患习惯性流产的危险,并建议采取助孕技术,排查胚胎异常,防止习惯性流产。虽然临床提出对于反复性发生自然流产者,其夫妻双方均需要接受核型分析,但仅针对流产夫妻实施核型分析明显不够。通过对自然流产夫妻双方进行核型分析操作发现,父母存在染色体异常而导致自然流产的情况较少。因此,应对流产胚胎本身核型分析予以重视,同时,流产胚胎核型分析结果十分有助于评估再发自然流产风险。研究

广州市越秀区流动儿童手足口病发病现状及危险因素分析

陈谨萍, 高歆婧, 谭丽梅, 李雪梅

广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623

摘要: **目的** 探究广州市越秀区流动儿童手足口病发病现状, 并分析其危险因素。 **方法** 采用病例对照研究方法随机选取 2013 年 9 月-2016 年 12 月广州市妇女儿童医疗中心门诊就诊的流动儿童手足口病患者 300 例, 另采用 1:1 的匹配设计方式选择越秀区 300 名健康流动儿童为研究对象, 采用问卷调查儿童基线资料、患儿临床症状、家庭生活环境及生活方式习惯, 采用单因素 χ^2 检验与多因素非条件 logistic 回归分析流动儿童手足口病的危险因素。 **结果** 本研究显示, 男性患儿 170 例, 女性患儿 130 例, 年龄 2~4 岁居多, 平均年龄为 5.12 岁; 单因素分析显示, 家庭收入情况、接触患者史、家庭垃圾堆积、小区垃圾堆积、小区人粪堆积、吮咬手指的习惯、饭前便后是否用肥皂或洗手液洗手与手足口病发生相关, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 多因素显示, 接触手足口病患者史 ($OR = 1.655, 95\% CI: 1.226 \sim 2.234$), 小区垃圾污物堆积 ($OR = 1.407, 95\% CI: 1.017 \sim 1.946$), 吮咬手指的习惯 ($OR = 1.535, 95\% CI: 1.146 \sim 2.055$), 饭前便后是否用肥皂或洗手液洗手 ($OR = 1.614, 95\% CI: 1.106 \sim 2.355$) 是手足口病发生的危险因素。 **结论** 广州市越秀区流动儿童手足口病多发生于 2~4 岁, 儿童生活卫生问题是导致手足口病发生的主要因素, 因此做好儿童卫生保健是预防手足口病发生的关键。

关键词: 越秀区; 流动儿童; 手足口病; 危险因素

中图分类号: R512.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)12-1488-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.12.022

基金项目: 广东省科技厅计划项目 (2016A020212643)

作者简介: 陈谨萍 (1962-), 女, 本科学历, 主任医师, 研究方向: 儿童皮肤病。

结果显示^[15], 异常核型主要体现为非整倍体, 其次为嵌合体以及三倍体等, 而染色体结构存在异常者只占约 3%, 进一步证实夫妻双方存在染色体异常导致反复自然流产的情况较少。

综上所述, SA 以胚胎异常核型为主, 此类异常核型主要是非整倍体的核型异常, 且患者的流产年龄和流产次数均与胚胎核型有关, 值得临床重视。

参考文献

- [1] 谢金芳, 黄艳丽, 纪霞, 等. 46 例早期自然流产绒毛组织的改良培养及染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(5): 721-723.
- [2] 潘观玉. 早期妊娠自然流产的绒毛细胞培养及染色体核型分析 156 例[J]. 广州医科大学学报, 2015, 43(3): 41-44.
- [3] Liu Y, Liu Y, Chen H, et al. Relationship of karyotype to embryo crown-rump length and maternal serum human chorionic gonadotropin level in early miscarriage[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(1): 15-22.
- [4] 潘维君, 黄存, 张元宝, 等. 124 例自然流产者绒毛染色体核型分析[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(3): 269-270.
- [5] 吴菁, 郭莉, 尹爱华, 等. 偶发与复发自然流产胚胎细胞遗传学异常的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(2): 39-41.
- [6] 孙东兰, 米冬青, 彭园园, 等. 染色体异常核型两例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(4): 543-544.
- [7] 宋雅娟, 何国平, 刘文, 等. 辅助生殖技术后流产胚胎核型与超声

结果分析[J]. 安徽医学, 2015, 36(5): 566-568.

- [8] Hasanzadeh-NazarAbadi M, Baghbani F, Namazi I, et al. Robertsonian translocation between chromosomes (no. 21/14) in relation to the history of spontaneous abortion in a family[J]. Iran J Reprod Med, 2014, 12(8): 581-585.
- [9] 张俊荣, 张建林, 张玉泉, 等. 染色体微阵列技术在早期自然流产研究中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(19): 4094-4096.
- [10] 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.
- [11] 申迪, 贾颐舫, 石东红, 等. G 显带和 aCGH 技术联合检测 92 例早期自然流产妊娠物核型分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(5): 366-370.
- [12] Miskovic S, Culic V, Konjevoda P, et al. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 161(2): 182-186.
- [13] 雷彩霞, 张月萍, 伍俊萍, 等. 1437 例早孕期自然流产胚胎核型分析[J]. 生殖与避孕, 2014, 34(4): 328-333.
- [14] 吕杰忠, 莫晓珊, 陈颖, 等. 1713 例早期自然流产胚胎的染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(4): 581-583.
- [15] Hong Y, Zhou YW, Tao J, et al. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer treatment[J]. Hum Reprod, 2011, 26(4): 933-940.

收稿日期: 2017-03-15