

# 复发性流产与夫妇染色体异常及多态性的关系

吴佩蔚<sup>1</sup>, 胡旭<sup>1</sup>, 崔莹<sup>1</sup>, 翟一阳<sup>2</sup>, 杨峰<sup>3</sup>

1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473000; 2. 南阳市第一人民医院, 河南 南阳 473000;

3. 唐河县妇幼保健院, 河南 南阳 473400

**摘要:** **目的** 探讨复发性流产与染色体异常及多态性的关系, 为复发性流产的诊断与防治提供临床经验。 **方法** 选择 2014 年 1 月—2018 年 1 月在南阳市中心医院就诊的流产次数  $\geq 2$  次的夫妇 563 对(1 126 例), 采集静脉血, 制备外周血淋巴细胞染色体标本并进行 G 显带核型分析。 **结果** 1 126 例标本共检出染色体结构异常 46 例(4.09%), 染色体数目异常 17 例(1.46%), 染色体多态性 61 例(5.42%); 男性和女性染色体结构异常和染色体多态性检出率差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 男性染色体数目异常检出率低于女性( $P < 0.05$ ); 不同流产次数染色体异常检出率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 **结论** 染色体异常是导致自然流产和复发性流产的重要因素, 染色体异常与流产次数有相关性, 染色体多态性与复发性流产的关系尚不明确。

**关键词:** 复发性流产; 染色体异常; 染色体多态性

**中图分类号:** R714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)01-0078-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.01.021

自然流产是指妊娠不足 28 周、胎儿体重不足

**基金项目:** 河南省卫生计生委基金(项目编号: 201503196)

**作者简介:** 吴佩蔚(1980-), 女, 本科学历, 副主任医师, 研究方向: 妇产科与生殖不孕。

1 000 g, 非人为目的引起的妊娠终止。自然流产发生率为 10%~15%<sup>[1]</sup>, 有过流产史的女性再发自然流产的危险显著增加<sup>[2]</sup>。我国对复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的定义: 为与同一性伴侣发

红球追视的能力优于对照组, 显示母亲声音刺激促进早产儿感观系统成熟, 会对大脑皮层功能组织产生积极影响<sup>[1]</sup>, 有利于早产儿视觉发育及社会交往能力的发育。胎儿在宫内听力发育主要来源于母亲声音刺激, 母亲的声音代表了一种独特的感官刺激源, 对胎儿的发育有积极的刺激作用<sup>[1, 6, 10]</sup>, 而早产儿过早脱离了宫内环境, 势必影响听力系统的发育和感官系统协调能力, 本研究组对妈妈声音定向和摇铃声音定向能力优于对照组, 显示母亲声音刺激有利于早产儿听力神经系统的发育。母亲声音刺激在母婴分离期间充当摇篮曲的作用, 起到了安慰的听觉刺激, 使早产儿应激、哭闹减少, 安全感增加, 达到良好的放松状态, 促进睡眠, 而睡眠状态更有利于早产儿生长发育, 尤其是脑部的发育<sup>[11]</sup>; 同时放松状态下, 有利于早产儿觅食, 其中研究组觅食和吸吮反射优于对照组, 说明母亲声音刺激可促进早产儿进食<sup>[12]</sup>。

总之, 母亲声音是促进早产儿感观发育的重要的声学刺激, 本研究证明住院的早产儿受益于早期母体声音的接触, 即早期保持母亲的声音接触有利于早产儿的神经行为发育。而且母亲在早产儿早期发育护理中扮演着重要的角色, 早期母亲声学干预能减少母亲焦虑带给早产儿的负面影响, 有利于婴儿及其母亲的

身心健康。

## 参考文献

- [1] Picciolini O, Porro M, Meazza A, et al. Early exposure to maternal voice: effects on preterm infants development[J]. Early Hum Dev, 2014, 90(6):287-292.
- [2] Hall JW 3rd. Development of the ear and hearing[J]. J Perinatol 2000, 20(2):12-20.
- [3] Kisilevsky BS, Hains SM, Brown CA, et al. Fetal sensitivity to properties of maternal speech and language[J]. Infant Behav Dev, 2009, 32(1):59.
- [4] McMahon E, Wintermark P, Lahav A. Auditory brain development in premature infants: the importance of early experience[J]. Ann NY Acad Sci, 2012, 1252(1):17.
- [5] 陈妍君, 谷瑞芮, 李杨. 母亲声音在新生儿重症监护病房早产儿中应用效果的 Meta 分析[J]. 解放军护理杂志, 2019, 36(1):16-21.
- [6] Sajjadian N, Mohammadzadeh M, Taheri PA, et al. Positive effects of low intensity recorded maternal voice on physiologic reactions in premature infants[J]. Infant Behav Dev, 2017, 46:59-66.
- [7] Listed N. Noise: a hazard for the fetus and newborn(American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health)[J]. Pediatrics, 1997, 100(4):724-727.
- [8] Nugent JK, Keefer CH, Minear S, et al. Understanding newborn behavior and early relationships: the Newborn Behavioral Observations (NBO) system handbook[M]. Brookes Publishing: USA, 2007:169-195.
- [9] Doheny L, Hurwitz S, Insoft R, et al. Exposure to biological maternal sounds improves cardiorespiratory regulation in extremely preterm infants[J]. J Matern Fetal Med, 2012, 25(9):1591-1594.
- [10] Provenzi L, Broso S, Montiroso R. Do mothers sound good? A systematic review of the effects of maternal voice exposure on preterm infants' development[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 88:42-50.
- [11] 李凤妮, 李小容, 韦琴, 等. 母亲声音刺激对早产儿心率和行为状态的影响[J]. 护理学杂志, 2016, 31(7):20-22.
- [12] 乐琼, 吴丽芬, 黄燕, 等. 母乳口腔运动联合母亲声音刺激对极低出生体重早产儿喂养效果的影响[J]. 护理研究, 2018, 32(14):2242-2245.

收稿日期: 2019-05-24

生 3 次及以上自然流产。育龄妇女 RSA 的发生率为 1%~5%<sup>[3]</sup>。自然流产的诱发因素很复杂,其中遗传因素被认为是导致自然流产的主要因素,研究显示自然流产患者染色体异常的发生率为 2%~15%,高于一般人群<sup>[4]</sup>,自然流产组织的绒毛染色体检查显示异常率高达 50%~70%<sup>[5]</sup>。随着国家生育政策放开二胎以来,群众生育的质量也越来越得到重视,目前的技术也能快速准确地对染色体进行检测<sup>[6]</sup>。本研究对 1 126 例复发性流产夫妇的外周血染色体核型进行分析,分析染色体异常与复发性流产的相关性,以期对复发性流产的诊断与防治提供临床依据。

## 1 材料与方法

1.1 资料来源 选择 2014 年 1 月—2018 年 1 月在南阳市中心医院就诊的流产次数 $\geq 2$  次的夫妇 1 126 例,即 563 对。其中复发性流产 157 对,女方年龄 20~45 岁,平均(31.52 $\pm$ 6.37)岁,男方年龄 20~50 岁,平均(32.17 $\pm$ 6.58)岁,流产次数 3~6 次,平均(3.6 $\pm$ 1.4)次;非复发性流产夫妇 406 对,女方年龄 20~45 岁,平均(30.85 $\pm$ 7.26)岁,男方年龄 19~51 岁,平均(32.35 $\pm$ 7.14)岁,流产次数均为 2 次。纳入标准:①非人为目的引起的流产,且孕周 $< 28$  周、胎儿不足 1 000 g;②夫妻双方身体健康,无家族遗传病史,男性精液质量正常;③夫妻双方均知情同意,接受本研究所涉及的检查;④病史资料齐全。排除标准:①生殖道畸形、器质性病变,生殖道感染;②暴露于吸烟、嗜酒、吸毒等明确影响妊娠的有害因素;③有明确因素导致流产者;④妊娠高血压、糖尿病及其他严重疾病。本研究经过医院伦理委员会审核批准,所有研究者均为自愿参加,并签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 自行设计问卷由统一培训的调查员进行现场填写,确保真实有效,临床资料通过调阅病历及询问获得。

1.2.2 实验室检查 对所有研究对象采集静脉血 5 ml 置于抗凝管中,进行外周血淋巴细胞培养后,常规制备染色体标本,在显微镜下进行观察并进行 G 显带核型分析。至少计数 20 个细胞,按照《人类细胞遗传学国际命名体制》<sup>[7]</sup>对发现的异常染色体进行命名,对染色体多态性变异采用 C 显带核型分析加以确认。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计数资料采用百分比(%)表示,统计方法采用 $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 外周血核型分析基本情况 1 126 例标本进行 G 显带核型分析,共检出染色体结构异常 46 例(4.09%),染色体数目异常 17 例(1.46%),染色体多态性 61 例(5.42%)。46 例染色体结构异常中,平衡易位 31 例、罗伯逊易位 11 例、倒位 2 例、缺失 2 例;17 例染色体数目异常中,性染色体三体 1 例、性染色体嵌合体 13 例、常染色体嵌合体 1 例、标记染色体 2 例;61 例染色体多态性中,异染色质区改变 35 例,随体区改变 3 例,9 号染色体臂间倒位 23 例。

2.2 性别与染色体异常和多态性的关系 男性染色体数目异常检出率低于女性,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),染色体结构异常、染色体多态性检出率差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 性别与染色体核型的关系(n,%)

性别	例数	染色体结构异常	染色体数目异常	染色体多态性	合计
男性	563	18(3.20)	4(0.71)	35(6.22)	57(10.12)
女性	563	28(4.97)	13(2.31)	26(4.62)	67(11.90)
$\chi^2$ 值		2.267	4.838	1.421	0.906
P 值		0.132	0.028	0.233	0.341

2.3 流产次数与染色体异常及多态性的关系 将 563 对夫妇按流产次数分为两组,以夫妻双方有 1 人染色体异常或者染色体多态性进行计数(即夫妻双方均异常也只作为一例),结果显示不同流产次数染色体异常检出率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 流产次数与染色体异常情况的比较

分组	例数	染色体异常	染色体多态性
$< 3$ 次	406	38(9.36)	35(8.62)
$\geq 3$ 次	157	25(15.92)	21(13.38)
$\chi^2$ 值		4.909	2.858
P 值		0.027	0.091

## 3 讨论

流产的原因复杂且无特异性,约有半数自然流产无明确病因,已知的病因包括遗传、免疫、内分泌、解剖生理、感染等<sup>[8]</sup>。Sugiura 等<sup>[9]</sup>对复发性流产患者流产物进行染色体分析,发现 29.5%有明确染色体异常,在不明原因的患者中也有 41.1%存在绒毛染色体异常。在许多文献中,均发现自然流产物的染色体异常检出率显著高于正常胎儿<sup>[10]</sup>,而导致胚胎染色体异常的原因约有 3%~5%来自于父母染色体异常,因此对复发性流产夫妇进行染色体检查对于寻找原因和遗传指导具有重要意义。本研究共检出染色体异常和染色体多态性 124 例(11.01%),其中染色体异常 63 例,染色体结构异常较染色体数目异常多,这是因为染色体

结构异常往往不影响染色体所携带的遗传物质,表现正常且具有一定生殖能力,而染色体数目异常往往导致个体难以存活,即使存活的胎儿也会有表型、生殖功能的缺陷<sup>[11]</sup>,因此在存活的病例中多以染色体结构变异为主。本研究中发现的数目异常多为嵌合体型,因嵌合体型有一条正常染色体,患者表型无异常。

在性别差异方面,男性和女性染色体结构异常和染色体多态性的检出率差异无统计学意义,但男性染色体数目异常的检出率低于女性。理论上男女发生染色体异常的风险一致,但在流产夫妇中,一般女性染色体异常(结构异常或数目异常)检出率会高于男性,这是因为女性每月仅排一枚卵子,且受环境影响较大,容易携带这些变异,更容易表现为流产。我国一般人群染色体异常率为 0.5%~1%<sup>[12]</sup>,自然流产具有明显的复发倾向,随着流产次数增加,患者再次妊娠时发生流产的风险不断增加,所以有学者提出复发性流产的概念<sup>[13]</sup>。第一次妊娠时自然流产的发生率为 11%~13%,有过 1 次自然流产后,再次妊娠时流产的发生率为 13%~17%,2 次自然流产后,流产的发生风险高达 38%<sup>[14]</sup>。复发性流产给妊娠妇女造成严重的生理影响和心理创伤,导致生活质量降低,甚至影响婚姻家庭,已经不仅是单纯的疾病,也成为了公共卫生问题<sup>[15]</sup>。本研究对不同流产次数夫妇染色体异常检出率进行比较,结果显示复发性流产夫妇染色体异常检出率高于流产次数<3 次的患者,且本研究人群染色体异常检出率明显高出一般人群。因染色体异常无法逆转,夫妇双方一旦发现染色体异常必然遗传至生殖细胞中,导致受精卵在复制和分裂时出现异常,所有更容易发生反复流产<sup>[16-17]</sup>。

染色体多态性是不同个体间染色体的固有差异,一般发生在遗传上不活跃的高度重复 DNA 易染色质上,表现为结构、带纹宽度、着色程度等的细微变异,是符合孟德尔遗传定律的<sup>[18]</sup>。传统观点认为该区的变异不能影响转录,也无法改变表型,但现代分子生物学认为异染色质与着丝粒功能有关,可能影响细胞分裂,进而导致生殖细胞病变<sup>[19]</sup>。本研究结果显示流产患者染色体多态性检出率为 5.42%,略高于正常人群 2.6%<sup>[20]</sup>,基因多态性检出率与患者性别及流产次数均无关系。目前学界对于染色体多态性与自然流产发生的关系尚无定论,本研究也未纳入正常人群做比较,所以不能得出相关结论。

综上所述,染色体异常是导致自然流产和复发性流产的重要因素,染色体异常与流产次数有相关性,染色体多态性与复发性流产的关系尚不明确。

## 参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013,113-116.
- [2] Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, et al. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(2): 397-400.
- [3] 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.
- [4] Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, et al. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in Southern region of India: report and review[J]. J Assist Reprod Genet, 2011, 28(2): 145-149.
- [5] 姜萍,傅萍,刘晓荣.80例难免流产患者胚胎染色体核型分析[J].中华医学遗传学杂志,2009,26(3):362.
- [6] Haoud K, Mellali S, Gouas L, et al. Prevalence of aneuploidies in products of spontaneous abortion: interest of FISH and MLPA[J]. Morphologie, 2014, 98(320): 40-46.
- [7] Gonzalez Garcia JR, Meza-Espinoza JP. Use of the International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)[J]. Blood, 2006, 108(12): 3952-3953.
- [8] Daher S, Mattar R, Gueuvoghlian-Silva BY, et al. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge[J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67(4): 341-347.
- [9] 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.
- [10] 刘丽,徐凤琴,邸建永,等.二代测序技术检测早期自然流产胚胎染色体异常[J].天津医药,2015,43(8):932-935.
- [11] 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):168-171.
- [12] 肖世金,赵爱民.复发性流产病因学研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(1):41-45.
- [13] 林其德.复发性流产免疫学诊断和治疗共识[J].生殖医学杂志,2008,17(1):4-5.
- [14] 张建平.复发性流产的诊断与治疗[J].现代妇产科进展,2006,16(7):481-492.
- [15] Toth B, Würfel W, Bohlmann MK, et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013)[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015, 75(11): 1117-1129.
- [16] 王秀华,张春,刘桂玲.650对自然流产夫妇的细胞遗传学分析[J].中国优生与遗传杂志,2003,11(3):47-48.
- [17] 蔡娜,辛淑文,娄超,等.720例孕早期自然流产胚胎的异常核型临床分析[J].实用预防医学,2017,24(12):1485-1488.
- [18] 卫玉玲,史云芳,李晓洲,等.拟行辅助生殖技术夫妇染色体核型分析[J].现代妇产科进展,2017,26(3):183-185,190.
- [19] 刘芳,史彩虹,王厚照,等.染色体异常染色质区增加及其细胞遗传学分析[J].中国优生与遗传杂志,2011,19(12):43-44.
- [20] 周琴,张玢,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.