

# 310 对染色体多态性夫妇妊娠结局的结果研究

靳瑞华<sup>1,2</sup>, 叶四云<sup>1,3,4</sup>, 陈大蔚<sup>1,3,4</sup>, 章志国<sup>1,3,4</sup>, 周平<sup>1,3,4</sup>, 曹云霞<sup>1,3,4</sup>

**摘要** 目的 研究染色体多态性与妊娠、妊娠期疾病、妊娠结局的关系。方法 收集 310 对染色体多态性夫妇资料,分为女方多态组、男方多态组和双方多态组 3 组,对患者是否妊娠、妊娠期并发症和合并症、妊娠结局、围生儿出生身长、体质量等做跟踪随访。结果 女方多态组流产率为 12.24% (6/49), 男方多态组流产率为 11.76% (12/102), 双方多态组流产率为 33.33% (7/21), 与男方多态组比较, 双方多态组流产率明显增高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与女方多态组比较, 双方多态组流产率明显增高, 但差异无统计学意义。而 3 组足月产率和早产率比较差异均无统计学意义。3 组患者围产儿的活产率和死产率以及出生时体质量、身长差异均无统计学意义。多态性患者未足月胎膜早破 (PPROM) 的发生率高达 4.46%。结论 夫妻双方多态性与不良妊娠结局成正相关性。

**关键词** 染色体多态性; 妊娠期疾病; 妊娠结局

**中图分类号** R 715.5

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2019)10-1620-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.10.025

染色体多态性是指广泛存在于正常人群中的各种染色体结构和着色强度恒定但非病理性的微小变异。这些变异区不含有编码基因, 所以传统观点认为多态性无转录活性, 不引起表型的异常变化, 不具有临床意义<sup>[1]</sup>。然而近年来, 越来越多的学者们提出染色体多态性对生殖和妊娠有着不可忽视的影响<sup>[2-3]</sup>。现对 310 对染色体多态性夫妇进行随访, 旨在探讨染色体多态性对妊娠结局的影响, 为生育及遗传咨询提供帮助。

2019-06-13 接收

基金项目: 安徽省科技攻关计划项目(编号: 1604a0802077)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心, 合肥 230022

<sup>2</sup> 安徽省阜阳市妇女儿童医院, 阜阳 236000

<sup>3</sup> 安徽医科大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室, 合肥 230022

<sup>4</sup> 安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心, 合肥 230022

作者简介: 靳瑞华, 女, 主治医师, 硕士研究生;

周平, 女, 主任医师, 副教授, 研究生导师, 责任作者, E-mail: zhou\_p\_325@aliyun.com

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选择 2016~2017 年于安徽医科大学第一附属医院生殖中心因生育能力异常就诊, 并行细胞遗传学检验的夫妇共 1 519 对, 其中一方或双方被诊断为染色体多态性, 并随访到的患者夫妇共计 310 对, 占 20.41%。纳入标准: ① 夫妻双方均进行染色体核型检查; ② 夫妻双方至少有一方被诊断为染色体多态性; ③ 患者夫妇有生育要求。排除标准: ① 所有采用供卵、供精的患者; ② 夫妻中有一方染色体异常的患者; ③ 有其他明确病因影响妊娠结局的患者。

310 对患者夫妇就诊原因分析见表 1。其中精液检查异常合并有其他 3 个诊断之一者, 分别计入。流产史中不包括生化妊娠, 包括自然流产、胚停、稽留流产。

表 1 染色体多态患者就诊原因统计分析表(n)

就诊原因	女方	男方	双方	合计	构成比 (%)
	多态组	多态组	多态组		
1 次流产史	13	35	4	52	16.05
2 次及以上流产史	51	77	17	145	44.75
胎儿畸形史	8	11	5	24	7.41
精液检查异常	19	79	5	103	31.79
合计	91	202	31	324	100.00

310 对患者夫妇的染色体多态核型分布见表 2。其中 30 对双方均为多态性的患者夫妇 2 人核型分别计入例数。

**1.2 方法** 收集至少有一方为染色体多态性的患者夫妇资料共 310 对, 分为 3 组: 仅女方核型多态性而男方正常的为女方多态组 (90 对), 仅男方核型多态性而女方正常的为男方多态组 (190 对), 夫妻双方核型均呈多态性的为双方多态组 (30 对)。跟踪随访各组是否妊娠、妊娠期合并症、分娩方式、产时并发症、新生儿出生身长、体质量等, 进行组间比较。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计数资料用 (%) 表示, 采用单因素方差分析、两独立样本  $\chi^2$  检验和多个独立样本的  $\chi^2$  检验, 其中单因素方差分析检验统计量为  $F$  值,  $\chi^2$  检验统计

表2 染色体多态性核型分布表

染色体分类	染色体核型	n	构成比(%)
常染色体 qh +	1qh +	180	52.94
	9qh +	5	1.47
	16qh +	19	5.59
常染色体 qh -	9qh -	2	0.59
	D/G 组随体多态		
	13ps + /13pstk +	3	0.88
	14ps + /14pstk +	6	1.76
	15ps + /15pstk +	13	3.82
	21ps + /21pstk +	21	6.18
	22ps + /22pstk +	4	1.17
9 号染色体倒位	inv(9)	16	4.71
Y 染色体多态	Yqh +	69	20.29
	Yqh -	2	0.59
合计	340	100	

量为  $\chi^2$  值,各检验均为双侧检验,并规定检验水准均为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 224 对染色体多态性夫妇的妊娠方式及妊娠率** 310 对患者夫妇中,有 94 对自然妊娠,占 30.32%;另有 130 对经过人工辅助生育而妊娠,占 41.94%。总妊娠患者 224 对,占 72.26%。见表 3。

经样本总体进行  $R \times C$  列联表的 Pearson- $\chi^2$  检验对各组间妊娠方式比例比较,得到  $\chi^2 = 0.165$ ,双侧  $P = 0.921$ ,按照  $\alpha = 0.05$  水准,各组间妊娠比例差异无统计学意义。

**2.2 224 对染色体多态性夫妇的妊娠期疾病** 224 对已妊娠患者夫妇妊娠期并发症和合并症跟踪随访结果见表 4。其中先兆流产及先兆早产数据为经保

表3 3种不同多态组间妊娠方式及妊娠率情况(n)

组别	自然妊娠	辅助生育妊娠	合计	比例(%)
女方多态	28	41	69	76.67
男方多态	56	77	133	70.00
双方多态	10	12	22	73.33
合计	94	130	224	72.26

表4 3种不同多态组妊娠期并发症和合并症情况(n)

妊娠期疾病	女方	男方	双方	合计	发生率(%)
	多态组	多态组	多态组		
先兆流产及先兆早产	1	5	0	6	2.68
前置胎盘	1	1	1	3	1.34
未足月胎膜早破	4	4	2	10	4.46
妊娠期高血压病	3	9	0	12	5.36
妊娠期糖尿病	2	3	1	6	2.68
妊娠合并甲状腺功能减退	0	3	0	3	1.34
贫血	1	0	0	1	0.45
双胎输血综合征	0	1	0	1	0.45

胎治疗后继续妊娠的先兆流产和先兆早产,不包括发展为难免流产和早产的数据。

**2.3 172 对染色体多态性夫妇的妊娠结局** 172 对已妊娠患者夫妇(224 对患者夫妇中有 52 对患者夫妇尚在继续妊娠,故没有进行妊娠结局的统计)的妊娠结局见表 5。其中早产 22 例(10 例为双胎妊娠),足月产 125 例(4 例为双胎妊娠)。

表5 3种不同多态组间妊娠结局状况

组别	流产	流产率	早产	早产率	足月产	足月产率	合计
	(%)	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)
女方多态	6	12.24	7	14.29	36	73.47	49
男方多态	12	11.76	13	12.75	77	75.49	102
双方多态	7	33.33	2	9.52	12	57.14	21
合计	25	14.53	22	12.79	125	72.67	172

女方多态组流产率为 12.24%,男方多态组流产率为 11.76%,双方多态组流产率为 33.33%,对女方多态组流产率和男方多态组流产率比较,经 Pearson- $\chi^2$  检验结果得出  $\chi^2 = 0.007$ ,双侧  $P = 0.932$ ,按照  $\alpha = 0.0167$  水准,两组间流产率差异无统计学意义;双方多态组流产率与女方多态组相比,经 Pearson- $\chi^2$  检验结果得出  $\chi^2 = 4.323$ ,双侧  $P = 0.038$ ,按照  $\alpha = 0.0167$  水准,两组间流产率差异无统计学意义;双方多态组流产率与男方多态组相比,经 Pearson- $\chi^2$  检验结果得出  $\chi^2 = 6.203$ ,双侧  $P = 0.013$ ,按照  $\alpha = 0.0167$  水准,两组间流产率差异有统计学意义。

女方多态组、男方多态组、双方多态组 3 组间早产率分别为 14.29%、12.75%、9.52%,经 Pearson- $\chi^2$  检验结果得出  $\chi^2 = 0.061$ ,双侧  $P = 0.970$ ,按照  $\alpha = 0.05$  水准,3 组早产率差异无统计学意义。

女方多态组、男方多态组、双方多态组 3 组足月产率分别为 73.47%、75.49%、57.14%,经 Pearson- $\chi^2$  检验结果得出  $\chi^2 = 0.007$ ,双侧  $P = 0.991$ ,按照  $\alpha = 0.05$  水准,3 组足月产率差异无统计学意义。

**2.4 161 例围生儿存活情况随访** 女方多态组、男方多态组、双方多态组 3 组间活产儿人数分别为 48 例、96 例、17 例,活产率分别为 97.87%、98.96%、100%,女方多态组死产儿人数为 2 例(神经管畸形 1 例、双胎妊娠中死产 1 例),男方多态组死产儿人数为 1 例(早产儿 1 例),双方多态组无死产儿,女方及男方多态组的死产率分别为 2.13%、1.04%,见表 6。

经 Pearson- $\chi^2$  检验得出  $\chi^2 = 2.070$ ,双侧  $P =$

0.355 按照  $\alpha = 0.05$  水准  $\beta$  组的围生儿活产率、死产率差异无统计学意义。

表 6 3 种不同多态组间围生儿存活情况 [n(%) ]

组别	活产儿(活产率)	死产儿(死产率)	合计(n)
女方多态	46(97.87)	2(2.13)	48
男方多态	95(98.96)	1(1.04)	96
双方多态	17(100)	0(0)	17
合计	158(98.14)	3(1.86)	161

2.5 158 例新生儿体质状况 158 例女方多态组、男方多态组、双方多态组 3 组间活产新生儿身长、体质量情况见表 7。

经单因素方差分析 3 组间活产新生儿的身长、体质量, 双侧检验  $P$  值分别为  $P = 0.627$ 、 $P = 0.478$ , 按照  $\alpha = 0.05$  水准  $\beta$  组间活产新生儿的身长、体质量差异均无统计学意义。

表 7 3 种不同多态组间新生儿身长、体质量情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	女方多态	男方多态	双方多态	F 值	P 值
身长(cm)	49.50 ± 2.86	49.92 ± 2.53	49.53 ± 2.08	0.468	0.627
体质量(kg)	3.24 ± 0.55	3.27 ± 0.60	3.08 ± 0.50	0.742	0.478

### 3 讨论

染色体多态结构分布于含高度重复 DNA 序列而不含编码基因的异染色质区, 但异染色质在减数分裂及胚胎发育期有着不可或缺的作用, 所以具有多态性的患者会出现不同程度的生育力障碍<sup>[2]</sup>。多态性的患者因不同病因经过相应治疗可能出现不同的妊娠结局, 而可能与多态性本身没有明显关系, 所以具有多态性的患者需要进一步遗传咨询和随访。本研究中, 男方多态组与女方多态组妊娠比例和流产率差异无统计学意义, 与学者们<sup>[4]</sup>提出的男方染色体多态较女方易导致不孕<sup>[5]</sup>, 而女方染色体多态更易导致流产的观点不符, 这可能与样本量有关, 仍需后续增加样本量进行下一步研究。

本研究提示, 妊娠期高血压疾病与未足月胎膜早破 (preterm premature rupture of membrane, PPRM) 在染色体多态性夫妇妊娠期疾病中的发病率最高, 其中妊娠期高血压症的发病率与普通人群相仿<sup>[6]</sup>, 值得注意的是, 染色体多态性夫妇中未足月胎膜早破的发生率高达 4.46%, 明显高于在普通人群中 1% ~ 2% 的发生率<sup>[7]</sup>, PPRM 可能与染色体多态 (尤其是 9 号染色体臂间倒位) 影响胎膜发育<sup>[8]</sup> 有关。同时, 由于染色体多态性夫妇在细胞遗

传学检查及随访前可能因生育力异常而进行辅助生育技术治疗<sup>[9]</sup> 本研究中有近 2/3 (130/224) 的夫妇通过辅助生育技术妊娠, 继而导致双胞胎的发生率较高 (6.25%) 增加了发生妊娠期疾病的风险。故妇产科医师在接诊夫妻中一方或双方染色体多态性的孕妇时应应对早产、胎膜早破、妊娠期高血压等并发症予以特别关注。

染色体多态对于妊娠的影响机制与异染色质影响邻近常染色质而产生斑点位置效应<sup>[10]</sup>, 9pter - q12 片段上的松弛素基因<sup>[11]</sup>、核仁组织区的 rRNA 相关基因<sup>[3]</sup> 以及常规 G 显带无法分辨的 Y 染色体微缺失<sup>[12]</sup> 有关。另外, 本研究中夫妻双方均为染色体多态性的患者比其中一方的患者夫妇显示出更高的流产率和更低的足月产率, 说明染色体多态性对于妊娠的影响可能在对胚胎早期发育影响方面存在一定程度的累加效应和 (或) 剂量效应。

本研究中, 染色体多态性患者通过辅助生育方式提高妊娠率, 但是该方式并不能降低此类患者流产率和早产率, 而本研究中有流产史患者的再妊娠流产率降低, 可能与妊娠早期经过药物治疗有关; 且由于异染色质区通常无法采用常用分子遗传学方法检测<sup>[11]</sup>, 所以染色体多态性患者无法通过胚胎植入前遗传学诊断/筛查 (preimplantation genetic diagnosis/screening, PGD/PGS) 技术做胚胎筛选和遗传阻断<sup>[13-14]</sup>。对此类患者遗传咨询和诊疗时应特别注意, 不能无指征使用辅助生育技术, 甚至 PGD/PGS 技术, 因其并不能改善患者妊娠结局和后代遗传学状况。另有研究<sup>[15]</sup> 表明 9qh +、inv(9)、Ds + /Gs +、Yqh + 在复发性流产中发生率较高, 分析不同类型染色体多态性对于流产、不孕不育、死胎、早产等的影响可以更加合理、客观地进行遗传咨询, 是医师和患者共同关注的问题, 但本研究由于样本量和样本结构问题不能证实, 仍须后续对更多患者跟踪随访以进一步明确。

综上所述, 染色体多态性 (尤其是夫妻双方多态性) 可能与患者妊娠并发症以及不良妊娠结局等有关, 可以为生育以及遗传咨询提供一定的帮助。

### 参考文献

[1] Madon P F, Athalye A S, Parikh F R. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility [J]. *Reprod Biomed Online*, 2005, 11(6): 726 - 32.  
 [2] 张亮, 吕振军. 染色体多态性与生殖异常关系研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(2): 49 - 50.  
 [3] 王珊珊, 张建林, 杨益梅, 等. 染色体多态性与临床生殖异常

- 关系的探讨[J]. 交通医学, 2016, 30(1): 51-3, 57.
- [4] Cheng R, Ma Y, Nie Y, et al. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcome after infertility treatment: a 7-year retrospective study [J]. Report Biomed Online, 2017, 35(1): 72-80.
- [5] Rieder C L, Salmon E D. The vertebrate cell kinetochore and its roles during mitosis [J]. Trends Cell Biol, 1998, 8(8): 310-8.
- [6] 郭钰英, 戴芳芳, 郑波, 等. 染色体多态性对辅助生殖临床结局的影响 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(4): 288-91.
- [7] 李玮, 漆洪波. 未足月胎膜早破的研究进展 [J]. 中华围产医学杂志, 2005, 8(1): 57-9.
- [8] Bryant-Greenwood G D, Millar L K. Human fetal membranes: their preterm premature rupture [J]. Biol Reprod, 2000, 63(6): 1575-9.
- [9] 姜永辉, 孔伟, 宦晴, 等. 105例染色体多态性患者辅助生殖妊娠结局分析 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(4): 320-4.
- [10] 王小荣, 邓剑霞, 李津津. 染色体多态性与临床效应及生殖关系的探究 [J]. 遗传, 2007, 29(11): 1362-6.
- [11] Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in Romanian population [J]. Maedica (Bucharest), 2012, 7(1): 25-9.
- [12] 陈竞茜, 马燕琳, 黎明红, 等. 4043例男性不育患者Y染色体多态性观察 [J]. 山东医药, 2017, 57(19): 74-6.
- [13] Dahdouh E M, Balayla J, Audibert F, et al. Technical update: preimplantation genetic diagnosis and screening [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2015, 37(5): 451-63.
- [14] 柏海燕, 田莉, 张四林, 等. PGD/PGS不同活检时机及检测平台助孕结局比较 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(3): 232-7.
- [15] 冯晓琴, 刘建荣, 王毅民, 等. 染色体异常及多态性与复发性流产的相关性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(9): 26-30.

## Pregnancy follow-up of 310 pairs of couples with chromosomal polymorphism

Jin Ruihua<sup>1,2</sup>, Ye Siyun<sup>1,3,4</sup>, Chen Dawei<sup>1,3,4</sup>, et al

(<sup>1</sup>Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022; <sup>2</sup>Fuyang Women's and Children's Hospital, Anhui Province, Fuyang 236000; <sup>3</sup>Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics Anhui Medical University Hefei 230022; <sup>4</sup>Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center Hefei 230022)

**Abstract Objective** To explore the relationship of chromosomal polymorphism and pregnancy, pregnant diseases, pregnancy outcome. **Methods** 310 pairs of couples with chromosomal polymorphism were recruited and divided into three groups: wife-polymorphism group, husband-polymorphism group and both-polymorphism group. Their information of pregnancy or not, pregnant diseases, pregnancy outcome, perinatal fetus were followed up. **Results** The abortion rate of the female polymorphism group was 12.24% (6/49), the abortion rate of the male polymorphic group was 11.76% (12/102), and the abortion rate of the polymorphic group was 33.33% (7/21). Compared with the male polymorphism group, the abortion rate of the polymorphic group was significantly increased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the female polymorphism group, the abortion rate of the polymorphic group was higher, but the difference was not statistically significant. There was no significant difference in the full-term yield and preterm birth rate between the 3 groups. There were no significant differences in live birth rate and stillbirth rate between the three groups of patients with perinatal birth weight and body weight and body length at birth. Rate of preterm premature rupture of membranes in couples with chromosomal polymorphism was 4.46%. **Conclusion** Polymorphism between husband and wife is positively correlated with adverse pregnancy outcomes.

**Key words** chromosomal polymorphism; pregnant diseases; pregnancy outcome