

# 北京地区 52例女性不孕不育患者染色体核型及临床分析

张 璘, 宋桂宁, 梁梅英

(北京大学人民医院产前诊断中心, 100044)

**摘要:**目的 对 809例女性不孕不育患者进行染色体核型及临床分析, 探讨染色体畸变与表型的效应关系, 分析女性不孕不育患者染色体异常检出率及异常类型和频率分布。方法 外周血淋巴细胞培养, 常规染色体 G 显带 400 带分析。结果 809例女性不孕不育患者中 52例存在染色体核型异常, 其中常染色体结构异常 35例, 占 67.31%; 性染色体数目异常 12例, 占 23.07%; 性染色体结构或功能异常 5例, 占 9.62%。52例患者反复自然流产、多次胎停育 29例, 占 55.77%, 畸形儿分娩史 6例, 占 11.54%, 女性生殖器发育不全 17例, 占 32.69%。其染色体异常涉及 3、4、6、7、8、9、10、13、14、15、21、22和 X、Y 等。结论 染色体畸变是不育的重要因素, 久治不愈的不孕不育患者应检查染色体以排除染色体畸变的可能。

**关键词:** 染色体; 不孕不育; 自然流产; 死胎; 畸胎

**中图分类号:** R711.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-9534 (2009) 02-0048-03

Clinical analysis of chromosomal abnormality of 52 cases of female patients with infertility. ZHANG Lin SONG Gui-ning LIANG Mei-ying. (The Center of Prenatal Diagnosis of People Hospital of Beijing University, 100044)

**Abstract:** Objective To study the relationship between chromosome aberrances and their phenotype effect by clinical karyotype analysis of 52 cases of female patients with infertility. Methods Peripheral blood lymphocyte culture and conventional chromosome analysis by G-band were conducted. Results In 52 cases of female patients with chromosome aberrance abnormal euchromosome structure accounted for 67.31%. The number of sex chromosome abnormalities and abnormal sex chromosome structure accounted for 23.07% and 9.62%, respectively. Among these cases patients repeatedly spontaneous abortion fetal death and terata accounted for 55.77% and 11.54%, repeatedly. The number of female apparatus abnormality accounted for 32.69%. Chromosome karyotype abnormalities were comprised of the 3rd 4th 6th 7th 8th 9th 10th 13th 14th 15th 21st 22nd X and Y Chromosomes among 52 cases. Conclusion Chromosome aberrance played an important role in female infertility. Chromosome examination should be performed to exclude the possibility of chromosome aberrances in patients with obstinate infertility.

**Key words:** Chromosome Infertility; Abortion; Fetal death; Terata

染色体异常是引起不良孕产的重要原因之一。资料统计约 10% 的已婚夫妇患不育症, 其中女方原因引起的不孕不育约占 2/3 以上。染色体数目或结构异常, 均可导致女子不育。本文对近 5 年于我院不孕不育门诊进行咨询的存在染色体异常的 52 例女性患者进行分析, 探讨其染色体畸变与表型的效应关系, 分析女性不孕不育患者染色体异常检出率及异常类型和频率分布。

## 资料与方法

### 一、临床资料

2004.01.01~2008.07.31 在我院不孕不育门诊进行咨询的女性患者 809 例, 均为婚后未避孕而不育, 年龄 20~41 岁, 平均 28 岁, 不育时间 2~17 年。患者配偶健康, 染色体分析未见异常。

### 二、细胞遗传检查

无菌条件下取其外周血 1.5ml 肝素抗凝, 接种于 5ml 1640 培养基中, 37℃ 常规行淋巴细胞培养 72h, 收获前 1.5h 加秋水仙素, 2.5% 胰蛋白酶-PBS (pH 6.8, 37℃) 处理 15~30s 6% Giemsa 染色 5-10min (必要时加做 C 带显色)。标本晾干后镜检, 每例油镜 (×100) 下计数 30 个分裂相染色体

数目, 发现嵌合体或异常核型再加数至 100 个分裂相。每例标本按照 ISCN (1985) 标准, 油镜下分析 10 个分散好、中等长度的中期分裂相, 用美国生物信息科技有限公司提供的 400G 染色体图像分析系统分析。

## 结 果

809 例女性不孕不育患者中 52 例外周血染色体核型异常, 异常检出率为 6.43% (52/809)。52 例染色体异常患者中常染色体结构异常 35 例, 占 67.31% (35/52); 性染色体数目异常 12 例, 占 23.07% (12/52); 性染色体结构或功能异常 5 例, 占 9.62% (5/52)。52 例患者中临床表现为反复自然流产、多次胎停育 29 例, 占 55.77% (29/52), 畸形儿分娩史 6 例, 占 11.54% (6/52), 女性生殖器发育不全 17 例, 占 32.69% (17/52)。

## 讨 论

性染色体数目或结构异常, 可引起女性性器官发育不全, 导致原发闭经、不孕, 常染色体结构异常或多态性也可引起女性性器官发育不良、流产、死胎或畸胎等造成不孕或不育<sup>[1,2]</sup>。

表 1 52例女性不孕不育患者染色体异常类型及临床表现分析

例数	核型	异常率(%)	临床表现
5	45, X	9.62	身材矮小(1.40-1.48m), 乳腺发育差, 性腺发育不全, 卵巢和子宫发育不良或先天无卵巢和子宫, 外生殖器发育幼稚, 原发闭经。阴毛稀少、无腋毛, 或有颈蹼和肘外翻
1	45, X /46, XX	1.92	原发闭经, 乳腺未发育, B超: 先天性子宫、卵巢缺如
1	45, X /46, XX /47, XXX	1.92	原发闭经, 乳房不发育, 阴毛、腋毛稀少, B超: 生殖道畸形, 始基子宫
1	47, XXX	1.92	乳腺发育差, 卵巢和子宫发育不良, 外生殖器发育幼稚, 原发闭经
2	46, XX /47, XXX	3.85	不良孕产史
1	46, XX /47, XXX	1.92	畸形儿生育史
1	45, X /46, XXqi	1.92	表现同 Turner综合征
1	46, XX, inv(X)	1.92	14岁月经初潮, 后再无月经, 用人工周期方有月经, B超: 子宫、双侧卵巢发育基本正常
1	46, XY	1.92	表型女性, 原发闭经, 乳房发育不良, 小乳头, 无阴毛及腋毛, 有阴道。B超: 无子宫, 无卵巢
1	46, XY	1.92	表型女性, 原发闭经, 有阴道。B超: 无子宫, 无卵巢, 腹部有睾丸
1	46, XY	1.92	表型女性, 原发闭经, 无阴道。B超: 无子宫, 无卵巢, 腹部有睾丸
1	46, XX, t(X; 3)(qter: p25)	1.92	原发闭经, 外阴幼稚形, 有阴道, 无子宫, B超: 卵巢小, 1.1cm×1.1cm
1	45, XX, (15; 21)(q11: p11)	1.92	曾生育 1个先心病患儿
1	45, XX, (14; 21)(q11: p11)	1.92	曾分别足月分娩 1男 1女两活婴, 均于分娩后 3日内不明原因死亡
3	45, XX, (13; 14)(q11: p11)	5.77	自然流产 2-3次或胎停育
1	46, XX, t(3; 15), +3p	1.92	婚后多年不育, 仅妊娠 1次 70天停育
1	46, XX, der(3; 17)(p21: pter)	1.92	原发闭经, B超: 子宫, 卵巢发育基本正常
1	46, XX, t(4; 6)(q34: q25)	1.92	3次胎停育史
1	46, XX, t(8; 10)(pter: q21.3)	1.92	2次胎停育史
2	46, XX, inv(7)(p14: q35)	3.85	1例停育 1次自然流产 1次; 1例不孕
1	46, XX, inv(10)(p12: q22)	1.92	胎停育 1次
3	46, XX, inv(9)(p11: q13)	5.77	1-4次胎停育史
1	46, XX, 13p+	1.92	2次胎停育史
3	46, XX, 14p+	5.77	自然流产史或胎停育史 2例, 女性生殖器发育不良 1例
2	46, XX, 15p+	3.85	胎停育 2次 1例, 胎停育 1次 1例
11	46, XX, 21p+	21.15	胎停育 1-4次或自然流产史, 畸形儿分娩史, 女性生殖器发育不良 1例
3	46, XX, 22p+	5.77	1-3次自然流产史和 2次以上胎停育史

一、性染色体数目或结构异常

X染色体数目异常是导致女性性腺发育不良、不育或低育的主要因素之一。Turner综合征为女性患者中较为常见的一种染色体病, 发病率为 1-4人/万, 涉及 X染色体数目和(或)结构异常。该综合征有多种核型, 以 45, X 为主约占 50%~60%, 10%为 45, X /46, XX 和(或)47, XXX 嵌合体, 25%具有一个结构重排的 X染色体<sup>[3]</sup>。Turner综合征患者表现为女性, 典型症状为卵巢发育不良, 有卵巢基质但无滤泡, 子宫发育不全, 原发闭经, 外生殖器发育幼稚。大多患者智力正常, 身材矮小, 出生体重轻; 乳头和乳腺发育差, 少部分患者还伴有智力低下。45, X 纯合性患者比嵌合型及其它核型的畸形发生率和畸形类型更高。嵌合型依据正常与异常核型比例的不同, 临床症状存在差异, 异常比例少临床症状不典型。X等臂可是长臂等臂, 也可是短臂等臂。X两臂的基因必须同时存在才可有正常的性腺发育, X长臂等臂者具 Turner综合征的体征及矮小等, X短臂等臂者常有色素痣及性腺发育不全, 但身材不矮, 可见 X长臂或短臂等臂都可导致女性性腺发育不全<sup>[4,5]</sup>。本文 5例患者为纯合型 45, X, 1例为 45, X /46, XX 嵌合型, 1例为 45, X /46, XX /47, XXX 嵌合型, 1例为 45, X /46, XX, qi 这几例患者均表现为不同程度的性腺发育不全, 外生殖器幼稚, 原发闭经, 身材矮小,

乳腺发育不良等, 导致原发不孕。

X染色体结构异常除 X等臂外还有各种缺失、易位、倒位等, 其临床表现多样, 因不同区段载基因不同, 缺失、易位、倒位导致的症状也不同。本文 1例患者核型为 46, XX, inv(X)(q13: q22), 表现为 14岁月经初潮后再无月经, 人工周期方有月经, B超示: 子宫、双侧卵巢发育基本正常。患者 X染色体 q13~22之间倒位, 不排除染色体断裂导致基因微小缺失或重复或 X断裂部位基因突变等, 但患者子宫、双侧卵巢发育基本正常, 仅表现为月经初潮后不规律。1例患者核型为 46, XX, del(3), t(3; X)(p25: qter), 患者原发闭经, 外阴幼稚形, 有阴道, 无子宫, B超: 卵巢小, 1.1cm×1.1cm。患者 3号染色体与 X之间平衡易位, 不排除 X长臂末端有基因微小缺失, 导致患者性腺发育不全, 表现为外阴幼稚形, 卵巢小, 无子宫及原发闭经等临床表现。

47, XXX 也是导致女性不孕或低育的主要因素之一。发生率约占活产女婴的 1/800。患者身体发育正常, 多数病例有正常月经周期, 但可能月经延后或过早卵巢衰竭, 可有生育能力, 但流产比例高。X染色体数目越多, 越增加智力迟钝的严重程度。本文 3例患者为 46, XX /47, XXX 嵌合型, 2例表现为不良孕产, 1例表现为畸形儿分娩史。该类患者根据嵌合型中 46, XX 和 47, XXX 所占比例不同, 可表现出不同

的临床表现, 46, XX 所占比例越多, 其内分泌等指标越趋于正常, 身体发育正常, 可有正常的月经周期及生育能力, 但生殖细胞在减数分裂过程中可产生含 2 个以上性染色体的配子, 与正常配子结合后可形成 47, XXX, 47, XXY 等合子, 临床上表现为自发流产、死胎、畸胎儿等。

二、性反转综合征

性反转综合征, 即核型为 46, XY 但表型为女性。由于 Y 染色体上 SRY 基因产生突变或缺如, 导致睾丸分化和发育障碍, 或睾酮合成或作用障碍, 都可导致男性化不足, 使患者核型为 46, XY 表型为女性。患者外生殖器呈不同程度的女性化, 但无子宫、输卵管和卵巢, 乳房不发育等<sup>[6, 7]</sup>。睾丸位于腹部或腹股沟内。患者身体发育和智力均正常, 体型和体态为女性。本文 3 例 46, XY 女性患者, 1 例为睾酮作用障碍导致的男性化不足; 另 2 例患者存在严重 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏, 24h 尿液 17-羟皮质类固醇明显低于正常值。说明患者由于 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏导致皮质醇分泌降低, 睾酮合成障碍出现女性化。46, XY 女性患者内生殖器缺如, 表现为假两性畸形而不育。

三、常染色体结构异常

平衡易位和罗氏易位携带者由于没有太多遗传物质丢失, 表型及智力一般正常, 但其生殖细胞在减数分裂中可产生 18 种不同配子, 其中 1/18 为正常, 1/18 为相同类型表型正常平衡易位携带者, 其余 16/18 为不平衡重组的配子, 正常或平衡易位配子与正常配子结合后, 子代表型正常; 但不平衡重组配子与正常配子结合后同样有 16/18 的机会形成染色体不平衡重组合子, 导致子代发生严重的遗传效应。易位染色体还干扰正常染色体减数分裂的配对或分离, 产生杂合体。本文检出平衡易位及罗氏易位共 10 例, 临床表现反复自然流产、胎停育、畸胎儿等, 说明易位携带者虽表型及智力正常, 但子代发生流产、死胎、畸胎几率较高。因此, 对平衡易位携带者再孕时进行产前诊断, 避免异常胎儿出生是非常必要的。染色体倒位属稳定畸变, 遗传效应主要决定于重复和缺失片段的长短及所含基因的致死效应。一般认为染色体倒位携带者在配子形成过程中胚胎是否存活与倒位染色体片段的长短有关, 倒位片段越短则重复和缺失的部分越长, 配子和合子发育的可能性越小, 临床表现为反复流产和死胎。倒位片段越长, 则重复性和缺失的部分越短, 配子和合子发育的可能性越大, 分娩出畸形儿的可能性就越大。臂间倒位携带者形成生殖细胞减数分裂时, 按同源染色体节段相互配对形成特有的倒位环, 在环内进行交换可产生四种不同类型的配子, 1/4 为完全正常, 1/4 为染色体臂间倒位携带者, 2/4 为部分重复或缺失, 为不平衡配子胚胎很难存活, 将

导致流产和死胎<sup>[8]</sup>, 本文检出 7 号染色体臂间倒位 2 例, 9 号臂间倒位 3 例, 10 号臂间倒位 1 例, 均表现为习惯性流产、多次胎停育、胎儿畸形等, 故染色体倒位患者临床中常表现不孕或不育。

D、G 组为端着丝粒染色体, DNA 过多重复可导致随体增大。以往学者认为端着丝粒染色体随体增大属多态范畴, 广泛存在于人群中不具明显表型或病理学意义。但近年来不少学者认为: 在一定内外环境影响下, 多态或变异常表现出一定的临床意义<sup>[9, 10]</sup>。本文检测出 D、G 组染色体大随体 20 例, 涉及所有 D 组和 G 组染色体, 临床表现反复自然流产、死胎、畸胎儿及女性生殖器发育异常等。说明染色体多态也可能是导致异常孕产的一个原因。

综上所述, 不良孕产及性器官发育不良不但与染色体畸变有关, 也与染色体多态有关联。对女性生殖器发育不良、不良孕产患者除作常规检查外, 还要进行细胞遗传学检查, 必要时作分子遗传学检测, 以明确其遗传学诊断, 避免盲目治疗, 指导其采取辅助手段解决生育问题。

参 考 文 献

[1] Carp H, et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage [J]. *Fertil Steril* 2004, 81(5): 1296-1301.  
 [2] Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al. Embryonic karyotype of abortions in relation to the number of previous miscarriages [J]. *Fertil Steril* 2000, 73(2): 300-304.  
 [3] 石霖, 阮国涛. 22 例 Turner 综合征的细胞遗传学分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2000, 8(6): 47-75.  
 [4] Robles Vales del Castillo Ruiz V, Oyoqui J, et al. Growth velocity and adult height in Mexican girls with Turner's syndrome [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003, 16(8): 1165-1173.  
 [5] Stoll C, Lansacker C, Pennerath A. A girl with an end-to-end fusion of two X's [J]. *Eur J Pediatr* 1979, 131(2): 141-145.  
 [6] 葛素生, 谷春霞, 叶丽珍, 等. 推荐一种性发育异常的分类 [J]. *生殖医学杂志*, 1994, 3(3): 131-133.  
 [7] Sinclair AH, Palmer MS, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA binding motif [J]. *Nature* 1990, 346(6281): 240-244.  
 [8] 潘倩莹, 孙筱放, 孔舒, 等. 9 号染色体臂间倒位与流产、不孕不育关系的探讨 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(1): 123-124.  
 [9] 吴晓平, 刘淑奎, 王云英, 等. 青岛地区 320 对自然流产史夫妇的细胞遗传学研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 1997, 5(4): 41-42.  
 [10] 王敏, 刘江. 染色体随体增大与不良孕产史关系探讨 [J]. *中国男科杂志*, 2006, 20(11): 39-41.

收稿日期: 2008-09-14 修回日期: 2008-11-05

(上接第 30 页)

[11] Chung WH, Kim KR, Cho YS, et al. Cochlear pathology of the circling mouse: a new mouse model of DFNB6 [J]. *Acta Otolaryngol* 2007, 127(3): 244-51.  
 [12] Santos RL, El-Shanti H, Sikandar S, et al. Novel sequence variants in the TMIE gene in families with autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment [J]. *J Mol Med*

2006, 84(3): 226-31.

[13] Roberts PS, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ, et al. Denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) is a highly sensitive semi-automated method for identifying mutations in the TSC1 gene [J]. *J Biochem Biophys Methods* 2001, 47: 33-37.

收稿日期: 2008-05-25