

# 针对胚胎遗传学检测的全新国产测序平台的临床应用

尹奕琪\*, 周平#

安徽医科大学第一附属医院妇产科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月14日

## 摘要

目的: 评估全新国产测序平台——GenoLab M DX基因测序仪在临床检测中的应用价值。方法: 收集2021~2023年于我中心行辅助生殖技术助孕的患者的3位亚显微染色体拷贝数异常患者的4个染色体异常胚胎和数个IVF周期的132枚早期发育阻滞的胚胎、20个外周血样本及1个流产样本投入国产测序平台GenoLab M DX进行染色体测序, 验证此平台对于CNV的有效测定。结果: 4个废弃胚胎均基本上检测到预期的2~3 M的小CNV; 早期发育阻滞的胚胎中成功检测127枚, 染色体异常率为74.8% (95/127), 32枚胚胎染色体正常; 部分外周血样本中也检测出了染色体核型异常存在。结论: GenoLab M DX基因测序仪对样本进行染色体非整倍体检测, 展现出超高的准确性和时效性, 实现低成本前提下的高临床应用价值。

## 关键词

PGT, 阻滞胚胎, 染色体异常

# Clinical Application for Embryo Genetic Testing Based on a New Domestic Sequencing Platform

Yiqi Yin\*, Ping Zhou#

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Mar. 10<sup>th</sup>, 2025; accepted: Apr. 3<sup>rd</sup>, 2025; published: Apr. 14<sup>th</sup>, 2025

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 尹奕琪, 周平. 针对胚胎遗传学检测的全新国产测序平台的临床应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1466-1472. DOI: 10.12677/acm.2025.1541080

## Abstract

**Objective:** To evaluate the application value of the novel domestic sequencing platform, the GenoLab M DX gene sequencer, in clinical testing. **Methods:** From 2021 to 2023, a total of 4 chromosomally abnormal embryos (with submicroscopic copy number variations [CNVs]) from 3 patients undergoing assisted reproductive technology (ART) at our center, 132 early development-arrested embryos from several IVF cycles, 20 peripheral blood samples, and 1 miscarriage sample were subjected to chromosomal sequencing using the domestic GenoLab M DX sequencing platform. The platform's effectiveness in detecting CNVs was validated. **Results:** All four discarded embryos were essentially detected with the expected small CNVs (2~3 Mb). Among the 132 early development-arrested embryos, 127 were successfully sequenced, with a chromosomal abnormality rate of 74.8% (95/127). Thirty-two embryos were found to be chromosomally normal. Chromosomal karyotype abnormalities were also detected in some peripheral blood samples. **Conclusion:** The GenoLab M DX gene sequencer demonstrated ultra-high accuracy and timeliness in detecting chromosomal aneuploidy in samples, achieving high clinical application value at a low cost.

## Keywords

Preimplantation Genetic Testing, Arrested Embryo, Chromosomal Abnormalities

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

辅助生殖技术经历几十年的发展, 已经从最初的体外受精胚胎移植解决女性不育、单精子胞浆内注射解决男性不育、到植入前胚胎遗传学检测的第三代试管婴儿, 实现了从“能生”到“优生”的跨越。目前我国每年需要实施的辅助生殖技术已达到近百万周期, 需要进行 PGT 的周期数逐年增加[1]。然而, 现 PGT 临床应用的检测平台都依赖进口, 且伴随着检测周期长(均大于 30 天)、试剂昂贵等弊端。根据辅助生殖业界的发展趋势, 针对目前临床应用等各方面特点, 北京嘉宝仁和公司研发了一直全新的国产测序平台——GenoLab M DX 基因测序仪, 其以独创的具有自主知识产权建库技术匹配国产单分子测序技术, 配合相应的以 AI 为依托的自动化信息分析解读系统进行遗传学检测, 有望在小于 14 天的检测周期下完成胚胎拷贝数变异的检测; 故而, 本研究收集了该中心 3 位亚显微染色体异常患者的 4 个废弃异常胚胎和数个 IVF 周期的 132 枚早期发育阻滞的胚胎及外周血样本投入该平台进行染色体测序, 旨在评估该平台的临床应用价值。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选择 2021~2023 年就诊于安医大一附院生殖中心的行辅助生殖技术助孕的患者, 1) 适应证: i) 植入前遗传学诊断的适应证: 包括多种遗传疾病如基因性疾病、非平衡的染色体结构异常、染色体数目异常, 以及染色体微小片段插入、缺失与重复等; ii) 植入前遗传学筛查的适应证: 反复流产、反复种植失败、>38 岁的高龄且需要采用辅助生殖技术的患者。2) 禁忌证(有如下情况之一者, 不得实施 PGT 技术): i) 患有

《母婴保健法》规定的不宜生育的遗传性疾病; ii) 患有目前无法进行胚胎植入前遗传学诊断的遗传性疾病; iii) 其它不适宜实施辅助生殖技术的情况, 且在自愿且知情同意的情况下。

样本类型: 1) 染色体拷贝数异常胚胎: 本研究收集的 4 个废弃胚胎样本来自 3 对因携带 CNV 异常已于我中心行 PGT-M 的患者, 这 4 个废胚均在先前的周期中明确诊断携带 1~4 Mb 小 CNV、无法进行胚胎移植, 患者知情同意后选择捐赠于本实验; 2) 早期发育阻滞的胚胎: 指卵子正常受精形成胚胎后, 在发育过程中代谢活动下调和细胞分裂停止, 无法继续生长的胚胎, 通常发生在 4~8 细胞阶段, 是辅助生殖技术中常见的问题; 本研究纳入的均为体外培养第 3 天发育停滞的胚胎, 来源夫妻双方染色体均正常; 3) 外周血: 于我中心行 IVF 周期的患者空腹下采集的静脉血。

## 2.2. 取样方法

囊胚期胚胎滋养层细胞样本的获取:

- 1) 准备活检皿: 皿中液滴是 10  $\mu$ L 囊胚期培养液, 用移液枪吸取 7.5  $\mu$ L PVP 在皿中划一竖条, 盖矿物油, 置 5% 37 $^{\circ}$ C CO<sub>2</sub> 培养箱中。
- 2) 囊胚皱缩: 激光在胚胎透明带上打一个小孔。
- 3) 装针: 将卵子固定针 Holding、活检针 Biopsy 装在显微操作仪上, 使两针尖处于同一水平面上。
- 4) 将待活检的囊胚移入活检操作皿的活检液滴中, 用卵子固定针吸、吹胚胎, 以调整滋养层细胞的位置在 3 点钟。
- 5) 激光辅助下将滋养层细胞用活检针拉出, 通常为 5~10 个内细胞团, 转入样本保存管中。
- 6) 单个滋养层细胞分离: 余下部分囊胚, 用活检针将其从透明带中取出, 并用巴斯德吸管转入到活检皿中备好的 Accutase solution 溶液中, 37 $^{\circ}$ C 离解 5~10 min, 倒置显微镜下观察, 当囊胚细胞间的连接已消失, 可用活检针缓慢吹吸囊胚细胞, 直到将囊胚滋养层细胞彻底打散, 可以比较容易分出单个细胞为止;
- 7) 体式显微镜下用拉细的巴斯德吸管吸出细胞, 在适量 PBS 中洗涤 2~3 次;
- 8) 选取 3~5 个完整细胞为一个样本, 转入到样本保存管中, 样本需要送到管底, 吸入样本加 PBS 加入到样本保存管的总体积不超过 2.5  $\mu$ l;
- 9) 每个胚胎为一个样本系, 尽可能多分, 明确表示为 ICM、TE, 不同胚胎间标记要能明确区分出来, 样本管可放置于 96 孔板上, 加盖避免混乱;
- 10) 样本分装好, 可先保存与 -20 $^{\circ}$ C 下, 待所有样本备齐, 则可以用干冰运输。

## 3. 结果

### 3.1. CNV 异常患者的胚胎检测

本次检测中 1~4 Mb 小 CNV 废弃胚胎样本来自 3 个患者的 4 个废胚, 其中 2 个患者的 2 个废胚有相同的 22q11.2 位置的 2.36 Mb 缺失, 该 CNV 为一个致病 CNV。这 2 个废胚均分拆解的 6 个样本中, 除 1 个样本软件未报但从散点图上可以分辨出来外, 其他 5 个样本都有效检测到了预期的 CNV。另 2 个废胚来自同一个患者, 其小 CNV 位于 12 号染色体(q24.33-q24.33)、大小为 2.58 Mb。总体而言, 12 个样本基本上都可以检测到预期的小于 3 Mb 的小 CNV (表 1)。此外, 我们在日常的临床工作中发现一对双方 CNV 异常的夫妻, 夫妻双方均轻度智力障碍, 男方不射精症, 睾丸活检可及精子, 双方染色体正常, 男方 CNV 检查提示 17 号染色体 p12q11.2 处 4.84 Mb 致病性微重复, 男方母亲 CNV 未见异常, 男方父亲去世; 女方 CNV 检查提示 22 号染色体 q11.21q11.21 处 2.6 Mb 致病性微重复, 女方父母 CNV 均未见明显异常。对其囊胚进行非整倍体检测, 获得一个 CNV 检测正常的整倍体胚胎, 行胚胎解冻移植后获得临床妊娠, 现已顺利分娩, 新生儿出生后外周血染色体测序未见明显异常。

**Table 1.** The CNV sequencing results of the four chromosomally abnormal embryos  
**表 1.** 4 枚染色体异常胚胎的 CNV 测序结果

样本名	CNV 结果
1-1	XY,+(12)(q24.33-q24.33)(2.58Hb)嵌合可辨未报
1-2	XY,+(12)(q24.33-q24.33)(2.58Hb)嵌合可辨未报
1-3	XY,+(12)(q24.33-q24.33)(2.58Hb)嵌合可辨未报
2-1	XY,-(12)(q24.33-q24.33)(2.28Hb)(10.615)
2-2	xY,-(12)(q24.33-q24.33)(2.28Hb)(11.488)
2-3	XY,-(12)(q24.33-q24.33)(2.18Mb)(11.168)
3-1	XX,-(22)(q11.21-ql1.21)(2.36Hb)(11.677),多处非预期嵌合
3-2	XX,-(22)(ql1.21-ql1.21)(2.36Hb)(10.699),多处中低度嵌合
3-3	XX,-(22)(q11.21-ql1.21)(2.36Hb)可辨未报,多处其他非预期嵌合
4-1	XX,-(22)(q11.21-ql1.21)(2.36Hb)(11.118)
4-2	XX,-(22)(q11.21-ql1.21)(2.36Hb)(11.118)
4-3	XX,-(22)(q11.21-ql1.21)(2.36Hb)(10.971)

### 3.2. 早期发育阻滞的胚胎 CNV 检测

共收集到 132 枚早期发育阻滞的胚胎, 成功检测 127 枚, 其中 32 枚胚胎染色体正常, 95 枚胚胎染色体异常(74.8%), 其中 83 枚(83/95, 87.37%)胚胎提示存在染色体嵌合, 嵌合的胚胎中有 7 枚胚胎染色体结构异常的片段大小 < 10 Mb, 2 枚胚胎染色体异常片段大小 ≤ 4 Mb, 10 枚(10.53%)胚胎单纯染色体缺失或重复, 另有 2 枚(2.1%)胚胎仅性染色体数目异常。此结果显示了植入前胚胎发育阻滞与染色体数目异常和 CNV 异常的相关性。

### 3.3. 患者血样或流产组织 CNV 检测

共获取 11 名女性、9 名男性血样及 1 例流产组织, 其中 14 人染色体核型正常, 2 人染色体存在嵌合, 另 4 人存在 0.80~11.06 Mb 不同片段长度的染色体微缺失/重复, 显示该国产测序平台在 1~4 Mb 甚至 <1 Mb 良好的分辨率。

## 4. 讨论

本研究通过多种样本验证 GenoLab M DX 基因测序仪的检测效率及准确性, 展现出超高的准确性和时效性, 实现低成本前提下的高临床应用价值。本平台将展开生殖医学及 PGT 技术向临床应用的转化, 开发多平台适用的国产自主知识产权的 PGT-A 试剂盒, 并通过 PGT 技术的攻关, 新技术和新系统的开发, 进一步在临床中进行推广。目前, 安徽医科大学生殖医学中心是治疗不孕不育症的全国第一方阵, 我生殖中心每年取卵周期约为 6000 个, 移植周期数总计 8000 个该平台推广后, 将进一步辐射全国各地, 提升相关科研单位的整体实力和技术水平, 产生的经济效益与社会效益也将进一步提高。中国是世界上出生缺陷的高发国家之一, 出生缺陷和第三代试管技术(PGT, 胚胎植入前遗传学检测)之间存在密切的关系, 第三代试管技术可以有效降低出生缺陷的发生率[2]。现行的 PGT-A 技术的检测平台均为进口测序

仪, 且分辨率均大于 4 Mb。本研究所应用的平台提高测序的分辨率(1~4 Mb), 能够极大的提高新生儿出生缺陷疾病的检出率, 有效防控新生儿出生缺陷疾病, 对改善我国优生优育现状具有重要的意义, 同时也有利于 PGT 技术发展及突破 PGT 技术领域进步的瓶颈难题, 培养一批高素质的科研人才, 提升我国在该领域的国际影响力。

早期胚胎发育阻滞是辅助生殖技术中常见的问题, 了解其机制有助于提高胚胎发育率, 优化辅助生殖技术的成功率。此外, 通过检测 CNV 等遗传异常, 可以为临床提供更准确的诊断和遗传咨询。目前研究表明导致早期发育阻滞的最主要原因为遗传因素[3], 其中包括 1) 染色体异常: 染色体数目异常(如三体、单体)或结构异常(如易位、倒位)是导致胚胎发育阻滞的主要原因之一。例如, 染色体缺失型拷贝数变异(CNV)比重复型拷贝数变异对胚胎发育的影响更大。2) 基因突变: 某些基因突变可能导致胚胎发育失败[4]。例如, 研究发现 AURKA 基因表达下调是人类着床前胚胎发育阻滞的一个重要原因。3) 拷贝数变异(CNV): CNV 是指基因组中长度超过 1 kb 的 DNA 片段的重复、缺失、插入或倒位。这些变异可能导致基因剂量失衡, 从而影响胚胎发育[5]。本研究通过对本中心部分早期发育阻滞的胚胎进行 CNV 检测, 其中染色体异常率高达 74.8%, 显示了早期胚胎发育阻滞与染色体数目异常及 CNV 异常的相关性。

本研究在采用废弃异常胚胎和早期发育阻滞胚胎的滋养外胚层细胞样本进行 PGT-A 分析中均检出胚胎嵌合情况, 且早期发育阻滞胚胎的嵌合检出率更高。染色体嵌合是一种特殊的染色体异常现象, 它指的是在同一个细胞内, 存在两种或两种以上在遗传学上不同的染色体组成。这些不同的染色体可能来源于同一个体的不同细胞, 也可能来源于不同的遗传物质来源, 例如双胞胎中的兄弟姐妹。这种现象既可以自然发生, 也可以由人工因素导致。根据细胞来源的不同, 染色体嵌合可以分为同源嵌合体和异源嵌合体[6]。同源嵌合体是指同一个个体中存在同一个合子的两个或两个以上不同的细胞系; 而异源嵌合体是指同一个个体中存在两个或两个以上不同的细胞系, 这两种情况都可能导致性染色体嵌合体的出现。本研究针对早期发育阻滞的胚胎进行测序中 95 枚胚胎存在染色体异常, 而其中 87.37%提示存在染色体嵌合, 进一步验证了染色体嵌合与胚胎发育密切相关。目前有研究表明染色体嵌合对胚胎发育的影响主要在于以下 3 个方面: 1) 发育潜能差异: 嵌合胚胎的发育潜能因嵌合比例、类型和异常染色体的种类而异。低比例嵌合胚胎(异常细胞占比 20%~40%)和简单嵌合类型(如整条染色体嵌合)的发育潜能相对较高, 部分可发育成健康胚胎。然而, 高比例嵌合胚胎(异常细胞占比超过 60%)和复杂嵌合类型(如多条染色体异常)的发育潜能较低, 流产风险、出生缺陷风险显著增加。2) 胚胎自我纠正机制: 部分嵌合胚胎在发育过程中可能通过自我纠正机制, 使异常细胞逐渐减少甚至消失。例如, 异常细胞可能因生长劣势或细胞凋亡而被排除, 最终使胚胎恢复正常。这种自我纠正机制在一定程度上解释了为什么一些嵌合胚胎能够发育成健康个体。3) 器官发育差异: 不同器官对染色体异常的耐受性存在差异。例如, 胎儿大脑、心脏和肾脏中均存在染色体嵌合现象, 但其分布特征和对器官功能的影响各不相同。某些器官可能对染色体异常具有更强的代偿能力, 从而允许嵌合胚胎继续发育。在体外受精中, 嵌合现象在卵裂期胚胎和囊胚期胚胎中的发生率分别高达 70%和 90% [7]。曾有研究通过比较基因组杂交芯片技术(aCGH, array comparative genomic hybridization)分析导致流产的整倍体胚胎中, 31.6%为嵌合体, 导致流产的胚胎的嵌合体率是导致活产的胚胎的两倍[8]。近年来, 染色体嵌合胚胎移植也是个热门话题, 目前国内多生殖中心的共识是对于没有整倍体胚胎可用的夫妇, 低比例嵌合胚胎可作为潜在的移植选择。

过去由于检测技术的局限性, 部分 CNV 可能被忽视; 而如今高通量测序技术凭借其高效率、高特异性、低成本等优势, 能够更精准地检测出基因组中的 CNV, 使得越来越多的 CNV 得以被发现, 为相关疾病的诊断和研究提供了更丰富的证据。CNV 结果的分析 and 解读在临床工作中既是一个重点, 也是一个难点。CNV 的致病性评估需要综合多方面因素进行考量, 包括 CNV 的大小、位置、涉及的基因以及患者的临床表现等; 并非所有的 CNV 异常都需要进行胚胎植入前遗传学检测[9]。对于一些已明确致病且

可能对后代产生严重影响的 CNV, PGT 可能是必要的; 但对于一些临床意义未明或致病性较低的 CNV, 盲目进行 PGT 可能并无实际意义[10] [11], 甚至会增加患者的心理和经济负担。这就需要将患者家系临床资料以及 CNV 结果相结合, 甚至要对家系中的其他成员进行扩充验证。通过对其基因组进行检测和分析, 进一步明确 CNV 在家族中的遗传模式和致病性, 为临床决策提供更充分的依据。这样才能更准确地判断 CNV 的临床意义, 为患者提供个性化的医疗建议和干预措施, 从而更好地服务于临床实践, 保障患者的健康和生育权益。

辅助生殖技术发展四十多年来, 为广大不孕不育患者带来了福音。该技术目前已经发展到以胚胎植入前遗传检测为主的第三代, 实现了从能生到优生的跨越, 为人类社会的和谐发展做出了重大贡献[12]。我们辅助生殖领域研究及应用比国外起步晚了整整 10 年, 但发展迅猛, 已是全球最大的辅助生殖市场, 然而我们在该领域中的主要技术如 PGT-A 试剂耗材及仪器设备等, 主要都控制在国外厂商手中, 极少有自主知识产权的产品设备用于临床检验中, 与我们最大辅助生殖市场的地位严重不相称。同时, PGT-A 作为第三代试管婴儿技术的核心技术之一, 目前的检测精度及可靠性等已经逐渐跟不上临床的需求。因此, 本研究顺应临床趋势, 提高 PGT-A 检测的分辨率从 4 Mb 到 1 Mb, 进一步将 PGT-A 技术推向精深发展, 该平台若获得成功, 将摆脱 PGT-A 检测对国外的依赖, 更好地推动国内辅助生殖科研与临床应用的发展, 切实改善新生儿出生缺陷疾病发生率, 提高国家的医疗发展水平, 更好地造福人民。

## 致 谢

本文的完成离不开众多老师、师兄师姐和家人的支持与帮助, 在此向他们表示衷心的感谢。

## 参考文献

- [1] Viotti, M. (2020) Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes*, **11**, Article 602. <https://doi.org/10.3390/genes11060602>
- [2] De Rycke, M. and Berckmoes, V. (2020) Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes*, **11**, Article 871. <https://doi.org/10.3390/genes11080871>
- [3] Ozturk, S. (2023) Genetic Variants Underlying Developmental Arrests in Human Preimplantation Embryos. *Molecular Human Reproduction*, **29**, gaad024. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaad024>
- [4] Sfakianoudis, K., Maziotis, E., Karantzali, E., Kokkini, G., Grigoriadis, S., Pantou, A., *et al.* (2021) Molecular Drivers of Developmental Arrest in the Human Preimplantation Embryo: A Systematic Review and Critical Analysis Leading to Mapping Future Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8353. <https://doi.org/10.3390/ijms22158353>
- [5] Sahin, G.N., Yildirim, R.M. and Seli, E. (2023) Embryonic Arrest: Causes and Implications. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **35**, 184-192. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000871>
- [6] Gajecka, M. (2015) Unrevealed Mosaicism in the Next-Generation Sequencing Era. *Molecular Genetics and Genomics*, **291**, 513-530. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1130-7>
- [7] Taylor, T.H., Gitlin, S.A., Patrick, J.L., Crain, J.L., Wilson, J.M. and Griffin, D.K. (2014) The Origin, Mechanisms, Incidence and Clinical Consequences of Chromosomal Mosaicism in Humans. *Human Reproduction Update*, **20**, 571-581. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu016>
- [8] Maxwell, S.M., Colls, P., Hodes-Wertz, B., McCulloh, D.H., McCaffrey, C., Wells, D., *et al.* (2016) Why Do Euploid Embryos Miscarry? A Case-Control Study Comparing the Rate of Aneuploidy within Presumed Euploid Embryos That Resulted in Miscarriage or Live Birth Using Next-Generation Sequencing. *Fertility and Sterility*, **106**, 1414-1419.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.017>
- [9] Girirajan, S., Rosenfeld, J.A., Coe, B.P., Parikh, S., Friedman, N., Goldstein, A., *et al.* (2012) Phenotypic Heterogeneity of Genomic Disorders and Rare Copy-Number Variants. *New England Journal of Medicine*, **367**, 1321-1331. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200395>
- [10] Iturriaga, A., Mounts, E., Picchetta, L., Vega, C., Mulas, F., Ottolini, C.S., *et al.* (2024) Confirmation and Pathogenicity of Small Copy Number Variations Incidentally Detected via a Targeted Next-Generation Sequencing-Based Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Platform. *Fertility and Sterility*, **122**, 789-798. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.07.008>

- [11] Rotshenker-Olshinka, K., Srebnik Moshe, N., Weiss, O., Shaviv, S., Freireich, O., Segel, R., *et al.* (2021) Preimplantation Genetic Testing (PGT) for Copy Number Variants of Uncertain Significance (CNV-VUS) in the Genomic Era: To Do or Not to Do? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **38**, 719-725. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02055-3>
- [12] Caroselli, S., Figliuzzi, M., Picchetta, L., Cogo, F., Zambon, P., Pergher, I., *et al.* (2023) Improved Clinical Utility of Preimplantation Genetic Testing through the Integration of Ploidy and Common Pathogenic Microdeletions Analyses. *Human Reproduction*, **38**, 762-775. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead033>