

# 桂林地区10,664例不孕不育患者染色体多态性分析

荆环云, 陈洁晶, 薛雯, 莫秋菊, 卢春丽\*

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科, 广西 桂林

收稿日期: 2025年6月9日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月9日

## 摘要

目的: 探讨染色体多态性与生殖异常之间存在的关系。方法: 采集患者外周静脉血进行淋巴细胞培养, G显带染色进行核型分析。结果: 共检出染色体多态性变异1170例, 检出率10.97%。其中1号染色体副缢痕增加661例, 9号染色体副缢痕增加96例, 16号染色体副缢痕增加33例; D/G组染色体随体区异常285例; D/G组染色体着丝粒异常18例; 大Y染色体和小Y染色体异常31例; 多重多态46例。结论: 染色体多态性在不孕不育患者检出率较高, 说明染色体多态性不但有临床效应而且与反复流产、胚胎停育、不良孕产及不孕不育等生殖异常明显相关。

## 关键词

染色体多态性, 生殖异常, 核型分析

# Analysis of Chromosome Polymorphisms in 10,664 Infertility Patients in Guilin Area

Huanyun Jing, Jiejing Chen, Wen Xue, Qiuju Mo, Chunli Lu\*

The Laboratory Department of 924th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army of China, Guilin Guangxi

Received: Jun. 9<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jul. 2<sup>nd</sup>, 2025; published: Jul. 9<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

**Objective:** To explore the relationship between chromosome polymorphism and reproductive abnormalities. **Methods:** Peripheral venous blood of patients was collected for lymphocyte culture,

\*通讯作者。

文章引用: 荆环云, 陈洁晶, 薛雯, 莫秋菊, 卢春丽. 桂林地区 10,664 例不孕不育患者染色体多态性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 474-479. DOI: 10.12677/acm.2025.1572012

and G-banding staining was performed for karyotype analysis. Results: A total of 1170 cases of chromosomal polymorphism variations were detected, with a detection rate of 10.97%. Among them, the number of accessory constrictions on chromosome 1 increased by 661 cases, that on chromosome 9 increased by 96 cases, and that on chromosome 16 increased by 33 cases; There were 285 cases of chromosomal abnormalities in the autosomal regions of the D/G group; There were 18 cases of chromosomal centromere abnormalities in the D/G group; There were 31 cases of abnormalities in the large Y chromosome and the small Y chromosome; There were 46 cases of multiple polymorphisms. Conclusion: The detection rate of chromosomal polymorphism is relatively high in infertile patients, indicating that chromosomal polymorphism not only has clinical effects but is also significantly associated with reproductive abnormalities such as repeated miscarriages, embryo arrest, adverse pregnancy and childbirth, and infertility.

## Keywords

Chromosome Polymorphism, Reproductive Abnormality, Karyotype Analysis

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

染色体多态性(Chromosome polymorphism)也称异态性,是指不同个体之间染色体结构和染色体的着色强度存在恒定但属非病理性的细小区别。通常指 1, 9, 16 号染色体副缢痕增加、D/G 组染色体随体区变异(主要包括随体区增大或减小,双随体)、以及 Y 染色体长臂异染色质区长度变异等。传统观点认为,广泛存在于正常人群中的染色体微小变异,只表现为同源染色体结构和带纹强度的差异,一般没有转录活性,由这些序列构成的染色体多态不会引起表型效应,属正常变异[1]。现如今越来越多研究指出其中染色体异常是导致不孕不育的重要原因,染色体作为遗传信息的载体,编码多种蛋白,控制身体多种性状的发生,如果染色体出现异常,必导致所携带的遗传物质发生改变[2]。对患者进行外周血染色体核型分析,可以辅助诊断患者的发病原因,从而对患者进行进一步的治疗干预和指导患者妊娠,以提高患者的生存质量[3]。本文对 2015 年 1 月~2016 年 9 月来我院生殖中心、男科中心及妇科门诊就诊的 10,664 例不孕不育患者进行外周血细胞染色体检查,探讨染色体多态性与生殖异常之间存在的关系。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

选择 2015 年 1 月~2016 年 9 月之间来我院生殖医学中心、男科医学中心及妇产科门诊就诊的 10,664 例不孕不育患者作为研究对象,就诊原因有不孕不育(同居 2 年未采取任何避孕措施)、不明原因流产、胚胎停育及不良生育史等生殖异常,年龄 18~50 岁,其中男性 5402 例,女性 5262 例。

### 2.2. 染色体核型分析

在无菌条件下用肝素钠抗凝管采集患者外周静脉血 5 mL(采血前需停用抗生素至少一周),接种约 0.5 mL 于淋巴细胞培养基中,放 37°C 培养箱,培养 68~72 h 后,加入 10 μg/mL 秋水仙素 100 μL,继续培养 40~60 min,进行常规染色体标本制备,G 显带,必要时做 C 带。每例至少计数 20 个中期分裂相,分析 5 个核型,结构、数目异常者扩大计数至 50~100 个中期分裂相,核型加倍分析。

### 3. 结果

10,664 例不孕不育患者共检出染色体多态性变异 1170 例, 检出率为 10.97% (1170/10,664)。其中 1 号染色体副缢痕增加 661 例, 检出率为 6.20% (661/10,664), 占异常核型比例的 56.50% (661/1170); 9 号染色体副缢痕增加 96 例, 检出率为 0.90% (96/10,664), 占异常核型比例的 8.21% (96/1170); 16 号染色体副缢痕增加 33 例, 检出率为 0.31% (33/10,664), 占异常核型比例的 2.82% (33/1170); D/G 组染色体随体区异常 285 例, 检出率为 2.67% (285/10,664), 占异常核型比例的 24.36% (285/1170); D/G 组染色体着丝粒异常 18 例, 检出率为 0.17% (18/10,664), 占异常核型比例的 1.54% (18/1170); 大 Y 染色体和小 Y 染色体异常 31 例, 检出率为 0.29% (31/10,664), 占异常核型比例的 2.65% (31/1170); 多重多态 46 例, 检出率为 0.43% (46/10,664), 占异常核型比例的 3.93% (46/1170), 见表 1。

**Table 1.** The detection rate of various chromosomal polymorphism abnormalities and their proportion of abnormal karyotypes  
**表 1.** 各类染色体多态性异常检出率及占异常核型的比例

异常类型	例数	检出率(%)	占异常核型比例(%)
1 号染色体副缢痕增加	661	6.20	56.50
9 号染色体副缢痕增加	96	0.90	8.21
16 号染色体副缢痕增加	33	0.31	2.82
D/G 组染色体随体区异常	285	2.67	24.36
D/G 组染色体着丝粒异常	18	0.17	1.54
大 Y 染色体和小 Y 染色体	31	0.29	2.65
多重多态	46	0.43	3.93
合计	1170	10.97	100

### 4. 讨论

染色体病是一类由于染色体数目或结构异常而导致的目前还无法根治的疾病, 其对个体自身发育和生育后代都有重要影响。引起染色体异常的机制主要有以下两个方面: 一方面可能是细胞分裂后期的染色体不分离或有丝分裂中各因素导致染色体出现断裂、缺失甚至错误连接; 另一方面是遗传于表型正常的倒位/易位型携带者的亲代。外周血染色体检查是确诊染色体病, 进而指导临床诊断和优生优育的重要手段之一。

一份来自世界卫生组织的统计数据表明, 全球约 15%~20% 的育龄夫妇面临不孕不育及自然流产、胚胎停育等生育问题。不孕不育是一个涉及多学科的疑难杂症, 主要有解剖学因素、免疫学因素、感染因素、心理因素、环境因素及遗传学因素等, 随着科技的发展, 遗传因素对生殖异常的影响越来越引起人们的重视。孕早期胚胎停育为近年来不良妊娠的最主要表现, 夫妻双方的染色体核型异常为导致不良妊娠的重要原因。染色体是遗传物质的载体, 其异常会导致机体许多正常功能改变, 随着染色体检测技术和分子遗传学技术的发展, 发现染色体异常与生殖障碍、发育异常等疾病相关, 染色体疾病是由人体细胞内的染色体数量和结构变化而引发的一系列临床疾病症状[4][5]。通过染色体核型分析, 可以根据染色体结构和数目的变异情况来判断生物是否患有某种因染色体片段缺失、重复或倒置等引起的遗传病[6]。

有资料研究统计,一般人群中染色体异常的频率为 0.47%,而有反复流产史者其染色体异常频率为 4.9% [7],在胎儿畸形、流产、不孕不育、智力低下、发育不良中,染色体异常也是一个主要的影响因素[8]。本文对 2015 年 1 月~2016 年 9 月到我院就诊的 10,664 例不孕不育患者进行外周血染色体检查,共检出染色体多态性变异 1170 例,检出率 10.97%。桂林地区外周血染色体多态性异常率明显高于王厚照、高鹏等报道的闽南地区外周血染色体多态异常率 4.35% [9]。已有研究[10]评估了中国患者染色体多态性变异与不孕不育、不明原因反复流产之间的关系,结果发现女性的近端着丝粒多态性变异与不孕不育、不明原因反复流产存在潜在关联。本研究发现的染色体多态性变异大多表现为不孕不育,这也提示在临床遗传咨询当中应重视染色体多态性[11]。

染色体多态性也称异态性,通常指 1, 9, 16 号染色体副缢痕增加、D/G 组染色体随体区变异(主要包括随体区增大或减小、双随体等)、以及 Y 染色体长臂异染色质区长度变异等。传统认为此类变异属于染色体结构的正常多态,不会引起临床性状改变,但对其遗传效应的影响各方观点不一;根据配子形成中同源染色体相互配对的规律,正常染色体与倒位染色体配对后会使配子染色体上某一区段出现缺失或重复,一般来说,倒位片段越短,则缺失和重复的部分越大,形成正常配子的可能性越小,导致子代出现相应的临床性状的比例越高,表现为婚后不孕不育、月经期延长、习惯性流产及胚胎停育等。本地区不孕不育患者中,1 号、9 号、16 号染色体副缢痕增加共 790 例,检出率为 7.41%,占异常核型比例的 67.53%。有学者认为 9 号染色体臂间倒位是否有临床意义与其具体倒位发生的区段有关系,临床中发生率最高的是 9 号染色体 p11q13 或 p11q12,一般认为是正常多态性倒位,无临床意义;但其他断裂点的倒位属于异常型倒位,可能对生育造成不良影响。

染色体副缢痕位于染色体的结构异染色质区,主要含有高度重复的 DNA,次缢痕区的着丝粒-动粒复合体是细胞分裂中纺锤丝微管的着力点,是染色体运动和均等分离的结构和功能基础,其增加或减少会导致减数分裂时染色体分裂异常,从而引发一系列临床效应,如胎儿出生缺陷、不孕不育、流产及胚胎停育等。从分子水平上看,结构异染色质所含 DNA 主要是“非编码”的高度重复序列,不含有结构基因,因此,过去人们通常认为异染色质处于异固缩状态,没有遗传活性,其变异没有明显表型效应和病理学意义[12]。但近年的研究表明,异染色质在着丝粒功能方面起着至关重要的作用,异染色质可以加强着丝粒区,并能使着丝粒稳定化,是姐妹染色体单体结合和染色体分离所必须的。染色体副缢痕容易发生断裂,异染色质的增加或减少可造成同源染色体配对困难,可能产生不平衡配子而导致异常孕产,或不平衡配子不能受精而死亡导致不孕不育[13]。

D 组染色体(13、14、15)和 G 组染色体(21、22)是近端着丝粒染色体,其短臂极短,末端常带有随体。随体主要由异染色质组成,含有高度重复的 DNA 序列,异染色质的增加或减少可能产生不平衡配子而导致异常孕产或不孕不育。着丝粒的主要作用是使复制的染色体在有丝分裂和减数分裂中可均等地分配到子细胞中,随体与着丝粒相邻,其变异(增大、减小以及双随体等)可能增加近端着丝粒染色体不分离的风险,导致同源染色体配对困难,部分 D、G 组染色体短臂随体增长或减短同样可引起一定比率的自然流产和胚胎死亡[14]。本文 D/G 组(13、14、15、21、22 号染色体)染色体随体区及着丝粒异常共 303 例,检出率为 2.84%,占异常核型比例的 25.90%。主要表现为流产、胚胎停育及不孕。

Y 染色体的多态性变异主要表现为长臂异染色质区的增大或减小等。大 Y 染色体是指  $Y \geq 18$  号染色体,一般认为是由于 Y 染色体异染色质区增加所致。有研究认为,大 Y 染色体中重复 DNA 可能与有丝分裂发生错误有关,可能会影响基因调节和细胞分化,造成精子生成障碍或影响精子受精能力,从而导致不良孕产或者不育[15]。沈婉英[16]报道大 Y 染色体在人群中的发生率为 13.81%,认为大 Y 染色体主要导致无精子或少、弱精子影响生育,而与流产无关。小 Y 染色体是指  $Y \leq 21$  号染色体,其产生可能是

由于 Y 染色体异染色质中高度重复的 DNA 丢失所致, 也有研究认为是 Y 染色质排列过度紧密进而影响其基因功能发挥引起。小 Y 染色体可能使细胞分裂发生错误, 导致精子畸形率增高、无精子或少弱精子等, 最终引起女方不良妊娠或者不孕。本文共检出大 Y 染色体和小 Y 染色体异常 31 例, 检出率 0.29%, 占异常核型比例 2.65%, 主要表现为精子畸形率高、少弱精子、无精子症等。

多重多态是指一个分裂相中存在一种以上的多态性变异。本文中多重多态 46 例, 检出率 0.43%, 占异常核型比例 3.93%, 均为两种多态性变异同时存在, 其中 1 号染色体副缢痕增加合并其他多态性变异 32 例, 所占比例最高。本文所提及的多态性变异均位于染色体异染色质区, 含有高度重复的 DNA 序列, 异染色质的增加或减少可能产生不平衡配子, 进而导致异常孕产或不孕不育, 多重多态因存在以上两种多态性变异, 相对于单一多态对正常生育的影响将更大。

综上所述, 染色体多态性在不孕不育患者检出率较高, 说明染色体多态性不但有临床效应而且与生殖异常明显相关。因此, 染色体多态性变异在优生遗传咨询中应引起临床医师的高度重视, 对反复流产、胚胎停育、生育过畸形胎儿、以及不明原因不孕的女性患者和精子畸形率高、少弱精子、无精子症、以及不明原因不育的男性患者, 应积极进行外周血染色体检查。随着二代测序的广泛应用, 对于微缺失和微重复, 必要时建议联合低深度全基因组测序技术或者染色体微阵列分析技术进行诊断, 从而增加染色体病的检出率[17], 对已发生自然流产的孕妇提供绒毛染色体核型分析可以辅助临床分析患者流产原因, 明确诊断, 从而对患者下一次妊娠提供科学合理的指导[18], 降低缺陷儿的出生率, 达到优生优育的目的, 减少家庭及社会负担。低通量的基因组测序能够以较高的分辨率和诊断率鉴定相关的染色体异常, 更能发现一些隐匿性的染色体异常。对于外周血染色体核型分析异常的患者, 可加做基因组测序, 基因组测序提供的精确的异常染色体信息可为患者提供个性化的妊娠方案和遗传咨询。

## 声 明

本研究获得中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院伦理委员会批准(审批号: 桂医[2025] 101 号)。

## 参考文献

- [1] 周焕庚, 夏家辉, 张思仲. 人类染色体[M]. 北京: 科学出版社, 1987: 48-63.
- [2] 程庆秋, 彭琪, 曾小媚, 等. 242 例不孕不育患者外周血染色体核型分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 60-63.
- [3] 秦娟, 何慧燕, 赵鑫, 等. 染色体核型分析在性染色体异常患者诊断中的作用[J]. 海南医学, 2020, 31(1): 6-9.
- [4] Stefanovic, V. (2015) Soft Markers for Aneuploidy Following Reassuring First Trimester Screening. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 27, 151-158. <https://doi.org/10.1097/gco.000000000000157>
- [5] 王芳, 刘晓丹. 2023 例遗传咨询者染色体核型遗传效应分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 95-98.
- [6] 朱蕊, 曾爱群, 杜晶春. 780 例遗传咨询者外周血染色体核型分析[J]. 海南医学, 2016, 27(14): 2249-2251.
- [7] 叶红, 郑军, 石红. 反复早期自然流产与染色体异常[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(7): 99-100.
- [8] 谢德纯. 染色体异常及多态变异与不良生育患者染色体核型的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 1985-1986.
- [9] 王厚照, 高鹏, 马芳芳. 闽南地区不孕不育患者的染色体多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(4): 63-64.
- [10] Feng, X., Liu, J., Wang, Y., Fu, J., Qin, Q., Cao, Y., et al. (2020) Acrocentric Chromosome Polymorphic Variants on Chinese Female Have Possible Association with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Reproductive Sciences*, 28, 575-584. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00332-1>
- [11] 魏志英, 杨轶慧, 沈敏娜, 等. 5410 例优生咨询者的外周血染色体核型分析[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(2): 953-955.
- [12] Rieder, C.L. and Salmon, E.D. (1998) The Vertebrate Cell Kinetochore and Its Roles during Mitosis. *Trends in Cell Biology*, 8, 310-318. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(98\)01299-9](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(98)01299-9)
- [13] 王明泉, 高晶晶, 林丽屏. 泉州地区 5008 例遗传咨询外周血染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007,

---

15(11): 256-257.

- [14] 李春艳, 李卫凯, 梁齐合, 等. 766 对不良孕育史夫妇外周血染色体核型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(15): 2185-2186.
- [15] 罗纯. 78 例男性不育患者性染色体异常的细胞遗传学分析与遗传咨询[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(2): 44-45.
- [16] 沈婉英. 汉族男性 Y 染色体相对长度 152 例分析[J]. 遗传与疾病, 1990, 7(1): 37-38.
- [17] 冯暄, 郝胜菊, 张庆华, 等. CNV-seq 技术在 1395 例高龄孕妇产前诊断中的临床应用评价[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(3): 190-193.
- [18] 秦娟, 梁灼健, 廖秋燕, 等. 228 例流产绒毛组织细胞染色体核型分析[J]. 当代医学, 2020, 26(1): 60-62.