

3例复发性流产患者外周血的基因芯片检测结果初步分析

孟西娜 许飞

(江苏省无锡市妇幼保健院 检验科,江苏 无锡 214002)

【中图分类号】 R394.2 【文献标识码】 B

目前我国将流产定义为妊娠在28周以前,胎儿在1000g以下者,分为自然流产和人工流产。在所有临床确认的妊娠中,自然流产的发生率约为15%,连续2次及2次以上自然流产的发生率为5%,连续3次及3次以上自然流产的发生率为0.5%~3%^[1]。复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)指连续发生3次或者3次以上的自然流产,其中50%左右可以找到明确原因,包括遗传因素、解剖因素、内分泌因素、免疫因素、感染因素等。引起流产的遗传因素包括染色体异常、单基因突变以及多因子遗传。尤其是在前3个月的流产胚胎中,50%以上显示出染色体异常,但仍有40%左右的流产原因不详^[2]。

1 资料和方法

1.1 病例介绍 ①病例1,女,29岁,停经63天、45天、48天时自然流产;②病例2,女,26岁,停经56天、64天、40天时自然流产;③病例3,女,27岁,停经48天、51天、52天时自然流产。

3名患者及其配偶年龄在25~33岁之间,均身体健康,无不良生活习惯如吸烟、饮酒。查染色体、TORCH、抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗心磷脂抗体、肝肾功能、血常规均正常,甲乙丙肝抗原、艾滋、梅毒均为阴性。3名配偶精液检查正常。3名患者均无妇科疾病,内分泌检查正常,月经规律,流产无明显诱因。家族无遗传病史,近亲中无复发性流产者。标本收集均征得本人知情同意。

1.2 方法 采集患者外周血5ml, EDTA抗凝, -80℃冷冻,在干冰冷冻运输交北京博奥生物使用

博奥生物染色体异常检测基因芯片检测。

2 结果(表1)

表1 3例病例外周血的基因芯片检测结果

病例	检测内容	检测结果	
病例1	拷贝数变化	扩增	缺失
	染色体位置	14q11.2	16p11.2
	基因组位置	chr14:19794561-20424635	chr16:32183033-32651084
	探针数量	107	29
病例2	拷贝数变化	扩增	缺失
	染色体位置	9p12-p11.2	16p11.2
	基因组位置	chr9:43459737-45364821	chr16:32183033-33630726
	探针数量	112	64
病例3	拷贝数变化	扩增	缺失
	染色体位置	14q11.2	14q32.33
	基因组位置	chr14:19846719-20424635	chr14:106640163-106959458
	探针数量	101	9

注:3例病例检测未发现具有潜在风险的显著变化的染色体区域

3 讨论

对照博奥生物采用的3种国际主流数据库:Decipher(database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensemblresources)、ISCA(international standards for cytogeneticarrays)、OMIM(online mendelian inheritance in man)和中华民族健康与疾病遗传资源共享平台数据库(genetic resource of chinese population, GRCP),这3例患者检测到的染色体扩增或缺失区域均位于染色体良性拷贝变异的区域内,良性区域是目前的研究数据发现在正常人群中也存在拷贝数扩增或缺失变异的染色体区域,说明这段染色体区

域存在拷贝数多态性,一般多态性在不同的种族、人群中可能对表型产生不同的影响,所以就目前的医学数据而言,该段染色体异常可能与疾病无关,但不排除将来扩大人群研究或者针对亚洲或者中国人群某一亚群进行研究时发现,该段染色体异常与习惯性流产有关。但从芯片原始结果来看,有2例患者有X染色体的LOH,虽然在已知的数据库里没有见到相关的报道,但是这个区域与X印记或流产有关。另外这3例患者均存在16p11.2缺失(2例缺失,1例LOH),有共同的地方,但是与疾病的关系未知,其临床意义还需要大量研究数据的积累,很难有明确的指导意义。

传统细胞遗传学技术,如核型分析和染色体显带技术,只能发现大于5~10M的较大染色体异常,难以满足检测分辨率要求,而荧光原位杂交(FISH)技术虽然能够以较高分辨率检测,但通常只用于已确定目标区域DNA的检测。基于芯片的比较基因组杂交技术(array-based comparative genomic hybridization, aCGH)以其分辨率高,检测时间短,自动化程度高的优势,正逐渐取代传统核型分析和染色体显带技术成为分析染色体异常的细胞遗传学研究的主流工具。而aCGH在一次杂交中就能检测多种染色体异常,远远超过传统检测精度,有效地发现染色体微小缺失和微小扩增^[4-6]。

尽管基因芯片相比于传统的核型分析具有分辨率高和周期短的优势,但也有不能检测平衡易位和低水平嵌合体的劣势^[7]。此外,一些异常结果的发现不能确定其是否有临床价值。虽然经过不断的经验积累,很多检测结果是良性的还是病理性的已被明确,但由于表达的不稳定性和不完全的外显率,很多检测结果还是不能被很好地解释。而且芯片标准

化也是一个亟待解决的问题,包括产品质量的标准化、数据处理及试验操作的标准化,基因芯片要在临床发挥重要作用,仍需要技术的不断提高和完善^[8]。

参 考 文 献

- [1] Muttukrishna S, Jauniaux E, Greenwold N. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages[J]. Hum Reprod, 2002, 17(12): 3072-3078.
- [2] Rubio C, Simon C, Vidal F, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples[J]. Hum Reprod, 2003, 18(1): 182-188.
- [3] Le Scouarnec S, Gribble SM. Characterising chromosome rearrangements: recent technical advances in molecular cytogenetics[J]. Heredity, 2012; 108(1): 75-85.
- [4] Van den Veyver I B, Patel A, Shaw C A, et al. Clinical use of array comparative genomic hybridization (aCGH) for prenatal diagnosis in 300 cases [J]. Prenat Diagn, 2009, 29(1): 29-39.
- [5] Choy K W, Setlur S R, Lee C, et al. The impact of human copy number variation on a new era of genetic testing [J]. BJOG, 2010, 117(4): 391-398.
- [6] Vialard F, Molina Gomes D, Leroy B, et al. Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis another experience [J]. Fetal Diagn Ther, 2009, 25(2): 277-284.
- [7] Hoang S, Ahn J, Mann K, et al. Detection of mosaicism for genome imbalance in a cohort of 3,042 clinical cases using an oligonucleotide array CGH platform [J]. Eur J Med Genet, 2010, 54(2): 121-129.
- [8] 徐晓雪,张朝东,李嘉姝. DMD/BMD基因诊断研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(1): 4-6.

编辑:葛玉纯

(收稿日期:2013-05-05)