

CNVplex 联合 STR 检测技术在自然流产患者流产物中的应用

易丹英, 叶梦玲, 邓 琴, 陈希敏, 黄玉莲, 秦胜芳, 陈 春, 汪雪雁, 宋 筱

(四川省妇女儿童医院/成都医学院附属妇女儿童医院医学遗传与产前诊断科, 四川 成都 610045)

[摘要]目的 评估高通量连接探针技术(CNVplex)结合短串联重复序列(STR)检测技术在分析自然流产患者流产物的遗传学因素中的应用价值。方法 选取2021年1月至2024年12月符合纳入标准的970例自然流产患者为研究对象,采集流产物进行CNVplex及STR检测,分析不同孕期和不同年龄段患者流产产物的染色体异常情况。结果 970例流产物中有575例检出染色体数量或结构异常,检出率为59.28%(575/970)。孕早期流产患者流产物共873例,异常染色体检出率60.82%(531/873),其中非整倍体异常(77.97%)和三倍体(16.57%)最常见,结构异常次之(4.52%),嵌合体占0.75%,全基因组单亲二体(UPD)占0.38%;染色体非整倍体中以16三体(24.40%)、22三体(19.57%)、X单体(12.56%)最常见。97例孕中期流产产物异常检出率为45.36%(44/97),仅见非整倍体异常(86.36%)和三倍体(13.64%);非整倍体中X单体(34.21%)、16三体(15.79%)、21三体(13.16%)、22三体(7.89%)最常见。孕早期流产产物染色体异常总检出率(60.82%,531/873)显著高于孕中期(45.36%,44/97),差异有统计学意义($\chi^2=8.648, P<0.05$)。孕中期流产产物中X单体的检出率(13.40%,13/97)显著高于孕早期(5.96%,52/873),差异有统计学意义($\chi^2=7.741, P<0.05$)。801例<35岁患者流产产物中染色体异常检出率为56.80%(455/801),169例≥35岁患者流产产物染色体异常检出率为71.01%(120/169)。<35岁患者流产产物与≥35岁患者相比较,后者染色体异常检出率更高,差异有统计学意义($\chi^2=11.661, P<0.05$)。结论 CNVplex联合STR检测技术有助于分析评估再发风险,为精准的生殖遗传咨询和生育规划指导提供了遗传学依据。

[关键词]高通量连接探针技术;短串联重复序列;自然流产;流产物;染色体异常

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.04.004

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)04-0028-06

Application of CNVplex combined with STR detection in products of conception from patients with spontaneous abortion

YI Danying, YE Mengling, DENG Qin, CHEN Ximin, HUANG Yulian,

QIN Shengfang, CHEN Chun, WANG Xueyan, SONG Xiao

(Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital / The Affiliated Women's and Children's Hospital of Chengdu Medical College, Sichuan Chengdu 610045, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the application value of high-throughput ligation-dependent probe amplification (CNVplex) combined with short tandem repeat (STR) analysis in identifying genetic factors in products of conception (POC) from patients with spontaneous abortion (SA). **Methods** A total of 970 patients with spontaneous abortion who met the inclusion criteria between January 2021 and December 2024 were enrolled. Products of conception were collected for CNVplex and STR analyses. Chromosomal abnormalities were analyzed according to gestational stage and maternal age. **Results** Among the 970 POC samples, chromosomal numerical or structural abnormalities were detected in 575 cases, with a detection rate of 59.28% (575/970). Among 873 cases of early spontaneous abortion, the detection rate of chromosomal abnormalities was 60.82% (531/873). The most common abnormalities were aneuploidy (77.97%) and triploidy (16.57%), followed by structural abnormalities (4.52%), mosaicism (0.75%), and whole-genome uniparental disomy (UPD) (0.38%). Among aneuploidies, trisomy 16 (24.40%), trisomy 22 (19.57%), and monosomy X (12.56%) were the most frequent. Among 97 cases of mid-trimester spontaneous abortion, the

[收稿日期]2025-08-15

[基金项目]成都医学院临床科学研究基金项目(24LHFYSZ1-21)

[作者简介]易丹英(1995—),女,主管技师,主要从事分子遗传学诊断技术研究;叶梦玲(1988—),女,副主任技师,主要从事分子遗传学诊断技术研究。

[通讯作者]宋 筱,主任医师。

overall abnormality detection rate was 45.36% (44/97), including aneuploidy (86.36%) and triploidy (13.64%) only. The most common aneuploidies were monosomy X (34.21%), trisomy 16 (15.79%), trisomy 21 (13.16%), and trisomy 22 (7.89%). The overall chromosomal abnormality detection rate in early spontaneous abortion (60.82%, 531/873) was significantly higher than that in mid-trimester spontaneous abortion (45.36%, 44/97) ($\chi^2 = 8.648, P < 0.05$). The detection rate of monosomy X was significantly higher in mid-trimester POC (13.40%, 13/97) than in early POC (5.96%, 52/873) ($\chi^2 = 7.741, P < 0.05$). Among 801 patients aged < 35 years, the chromosomal abnormality detection rate was 56.80% (455/801), whereas among 169 patients aged ≥ 35 years, the rate was 71.01% (120/169). Compared with patients < 35 years, those ≥ 35 years had a significantly higher detection rate of chromosomal abnormalities ($\chi^2 = 11.661, P < 0.05$). **Conclusion** The combination of CNVplex and STR detection is useful for analyzing chromosomal abnormalities in POC from patients with spontaneous abortion, facilitating evaluation of recurrence risk and providing a genetic basis for precise reproductive genetic counseling and fertility planning.

[Key words] CNVplex; short tandem repeat; spontaneous abortion; apoplema; chromosomal abnormality

自然流产(spontaneous abortion, SA)是临床妊娠最常见的并发症之一,数据显示全球自然流产发生率为 15.3%^[1]。患者发生 SA 的原因十分复杂,包括生活因素、解剖因素、免疫性因素、遗传因素等^[2],而超过半数的自然流产是由染色体异常引起的^[3]。染色体异常主要包括染色体结构异常、多倍体以及嵌合体等^[4]。目前自然流产遗传学病因诊断常用的方法有染色体核型显带分析技术、基因芯片技术、高通量测序以及多重连接依赖探针扩增(multiple ligation-dependent probe amplification, MLPA)技术等,各有其优缺点^[5-6]。在一次检测中,MLPA 技术可检测 40 多个位点的缺失重复,具有价廉、简便、快捷的特点。高通量连接探针技术(high-throughput ligation-dependent probe amplification, CNVplex)在 MLPA 技术基础上,运用 170 对探针检测全基因组,可同时检出整条染色体数目异常和 20 Mb 以上的缺失或重复^[7]。短串联重复序列(short tandem repeat, STR)检测不仅能排除母血污染,还能检出单亲二倍体和整倍体异常^[8]。本文将 CNVplex 技术和 STR 技术联合起来,明确自然流产的遗传学原因,探究年龄、孕周与染色体异常的关系。结合遗传咨询和辅助生殖技术,有助于减轻患者心理负担,对再次妊娠提供支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2021 年 1 月至 2024 年 12 月在四川省妇幼保健院就诊的 970 例胚胎发育停滞患者纳入研究,其中 < 35 岁患者 801 例, ≥ 35 岁患者 169 例;孕早期

873 例,孕中期 97 例;胎儿组织 47 例,绒毛组织 923 例。纳入标准:不明原因引起的自然流产。排除标准:有明确外因(免疫,内分泌,感染)的流产。本研究通过四川省妇女儿童医院医学伦理委员会审批(伦理批号:20250425-95),获得所有研究对象的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取

抽取孕妇 EDTA 抗凝全血 2 mL,根据基因组试剂盒说明书提取 DNA(A1112A,北京天根生化科技有限公司)。用生理盐水反复清洗流产物多次,取部分流产物提取 DNA。用 NanoDrop 超微量分光光度计(NanoDrop One,美国赛默飞世尔科技公司)检测 DNA 浓度,DNA 浓度要求 20~40 ng/ μ L,260/280 值在 1.6~2.0 之间。将 DNA 置于 -80°C 冰箱(DW-86L626,青海海尔生物科技有限公司)长时间保存。

1.2.2 STR 和 CNVplex 检测

对流产物和孕妇外周血 DNA 标本进行 STR 检测,排除母源污染和胎儿整倍体异常样本,仅对流产物 DNA 进行 CNVplex 检测。用软件 GeneMapper 5.0 对样本的 STR 和 CNVplex 原始数据进行质量控制分析。用 MutReaderTM V1.0 软件获取样本的所有探针拷贝数。

1.2.3 统计学方法

采用 Prism 8.0 进行数据处理。数据以例数(n)和百分比(%)表示,两组之间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

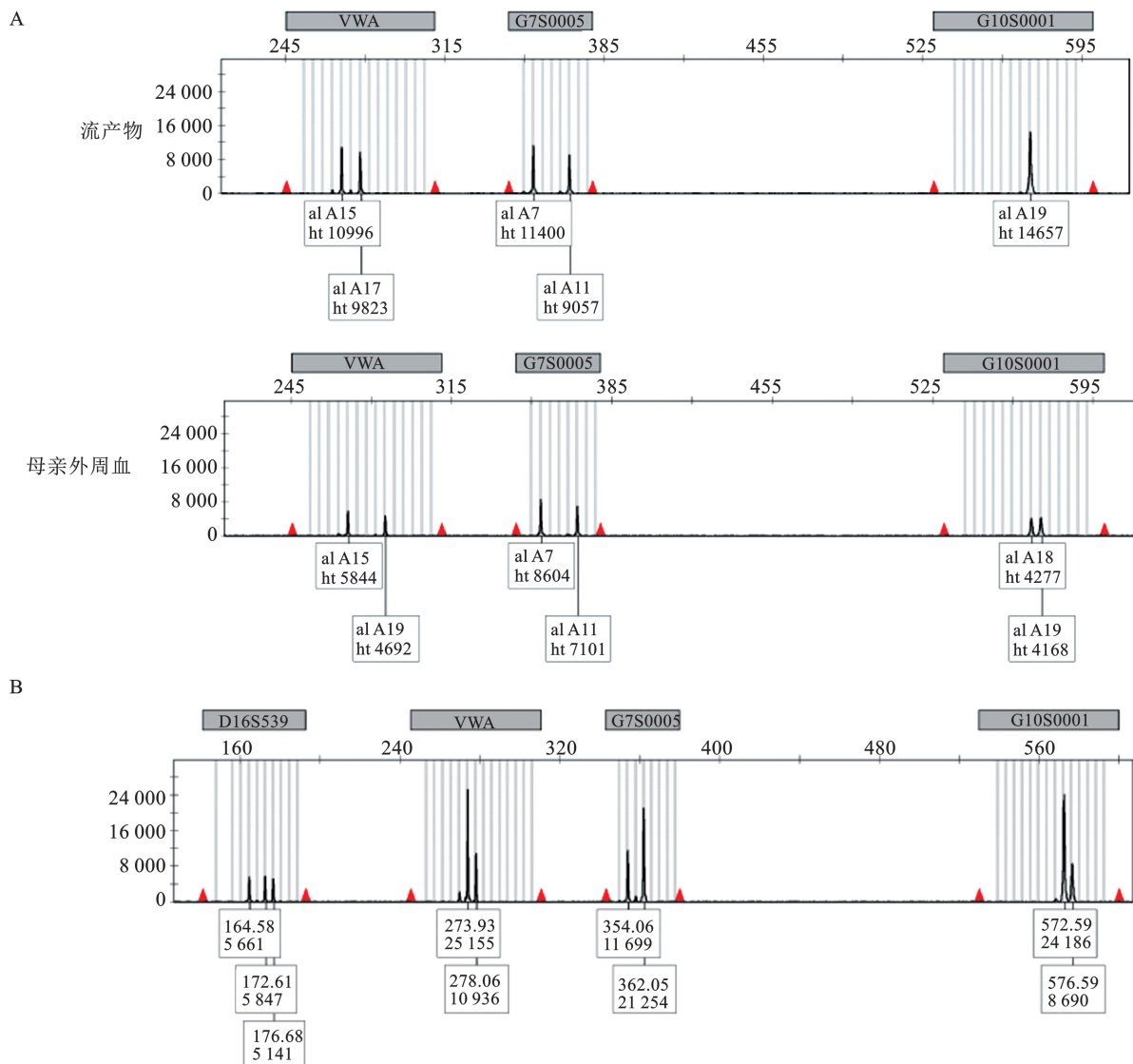
2.1 CNVplex 联合 STR 分型技术的检测结果

对 970 例流产物及其母亲外周血同时进行 STR 位点检测,排除母源污染样本,检出胎儿整倍体异常样本,见图 1。970 例流产物中,检出染色体异常 575 例,检出率为 59.28%,其中非整倍体占 78.61% (452/575)、三倍体 16.35% (94/575)、结构异常 4.17% (24/575)、嵌合体 0.70% (4/575),全基因组单亲二体 0.35% (2/575)。452 例染色体非整倍体中以 Chr16 三体 and Chr22 三体最常见,ChrX 单体、

Chr15、Chr21、Chr13 三体次之,未检出 Chr1、Chr19 三体。除 ChrX 单体外,仅检出极少数 Chr18、Chr19、Chr21 单体。整倍体异常仅见三倍体,其中 69,XXY 最多,占 58.51% (55/94); 69,XXX 占比 36.17% (34/94),69,XYY 占比 5.32% (5/94)。见表 1。

2.2 染色体结构异常结果

染色体结构异常样本总共 24 例,其中单纯缺失样本 11 例、单纯重复样本 2 例、重复合并缺失样本 11 例。14 例患者对其异常染色体来源进行了追踪,结果显示 4 例是由母亲而来。见表 2。



注:A 为流产物及其母亲外周血部分 STR 位点结果对比图;B 为三倍体流产物的部分 STR 位点图。

图 1 STR 检测流产物及其母亲外周血结果图

Fig. 1 STR analysis results of the products of conception and the maternal peripheral blood

表 1 575 例患者流产物的染色体异常结果

Table 1 Chromosomal abnormalities detected in the products of conception of 575 patients

类型	染色体异常结果	例数	类型	染色体异常结果	例数
染色体非整倍体(78.61%)	Chr16 三体	107	三倍体(16.35%)	69,XXX	34
	Chr22 三体	84		69,XXY	55
	ChrX 单体	65		69,XYY	5
	Chr15 三体	27	嵌合体(0.70%)	Chr2 三体嵌合	1
	Chr21 三体	23		Chr16 三体嵌合	1
	Chr13 三体	21		Chr21 单体嵌合	1
	其他三体总数	117		Chr22 三体嵌合	1
	Chr18 单体	1	全基因组单亲二体(0.35%)		2
	Chr19 单体	1	结构异常(4.17%)		24
	Chr21 单体	5			
	Chr22 四体	1			

表 2 24 例患者流产物的染色体结构异常结果

Table 2 Chromosomal structural abnormalities detected in the products of conception of 24 patients

类型	结构异常结果	例数
单纯缺失 11 例	8 号染色体短臂单体	3
	8 号染色体短臂末端约 20 Mb 杂合缺失	3
	4 号染色体短臂末端约 20 Mb 杂合缺失	1
	7 号染色体长臂末端约 20 Mb 杂合缺失	1
	18 号染色体短臂单体	1
	18 号染色体长臂末端约 20 Mb 杂合缺失	1
	X 染色体短臂单体	1
单纯重复 2 例	7 号染色体长臂重复	1
	17 号染色体短臂重复	1
重复合并缺失 11 例	8 号染色体短臂部分缺失和部分重复	1
	1 号染色体长臂末端约 20 Mb 杂合缺失;9 号染色体短臂末端约 20 Mb 重复	1
	1 号染色体短臂末端约 11 Mb 重复;13 号染色体长臂末端约 20 Mb 杂合缺失	1
	2 号染色体短臂末端约 20 Mb 重复;11 号染色体长臂末端约 3.1 Mb 缺失	1
	4 号染色体长臂末端约 20 Mb 杂合缺失;20 号染色体长臂末端约 20 Mb 重复	1
	7 号染色体短臂单体;7 号染色体长臂三体	1
	8 号染色体短臂单体;8 号染色体长臂三体	2
	9 号染色体短臂末端约 20 Mb 重复;13 号染色体长臂末端约 20 Mb 杂合缺失	1
	10 号染色体长臂末端约 20 Mb 重复;18 号染色体短臂末端约 4 Mb 杂合缺失	1
	18 号染色体短臂单体;18 号染色体长臂三体	1

2.3 不同孕周染色体异常检出结果

早期流产指妊娠 12 周前自然终止的妊娠,中期流产则发生在孕 13~19 周^[9]。970 例自然流产患者中,873 例属于孕早期患者,仅 97 例孕妇在孕中期流产。873 例孕早期自然流产患者流产物中异常染色体检出率 60.82%(531/873),其中非整倍体异常(77.97%)和三倍体(16.57%)最常见,结构异常次

之(4.52%)、嵌合体占 0.75%、全基因组单亲二体占 0.38%。孕早期流产物染色体非整倍体中以 Chr16 三体(24.40%)、Chr22 三体(19.57%)、ChrX 单体(12.56%)最常见。97 例孕中期自然流产患者流产物检出染色体异常 44 例,占比 45.36%。仅见非整倍体(86.36%)和三倍体(13.64%)异常。其中非整倍体以 ChrX 单体(34.21%)、Chr16 三体

(15.79%)、Chr21 三体(13.16%)、22 三体(7.89%) 最常见。本研究数据显示孕早期自然流产患者流产物总体异常染色体检出率远高于孕中期($\chi^2 = 8.648, P < 0.05$), 孕中期自然流产患者流产物 ChrX 单体检出率(13.40%)远高于孕早期(5.96%) ($\chi^2 = 7.741$), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 不同年龄段染色体异常检出结果

801 例 <35 岁患者流产物中染色体异常检出率为 56.80%(455/801), 169 例 ≥35 岁患者流产物染色体异常检出率为 71.01%(120/169)。<35 岁患者流产物与 ≥35 岁相比较, 后者染色体异常检出率更高, 差异有统计学意义($\chi^2 = 11.661, P < 0.05$)。<35 岁患者流产物染色体异常中, 三倍体占比 18.68%(85/455), 非整倍体中以 Chr16 三体、ChrX 单体、Chr22 三体最常见。≥35 岁患者流产物染色体异常中, 三倍体占比 7.50%(9/120), 非整倍体中以 Chr22 三体、Chr16 三体、Chr15 三体最常见。

3 讨论

3.1 染色体异常与自然流产的关系

诱发自然流产的因素十分复杂, 主要包括遗传、感染、内分泌、生殖道异常、免疫等因素, 其中遗传因素被认为是导致自然流产最主要的因素^[10-11], 本研究结果显示 970 例流产物中, 染色体总异常检出率为 59.28%, 非整倍体异常占异常染色体的 78.61%, 三倍体 16.35%, 结构异常 4.17%, 嵌合体 0.70%, 全基因组单亲二体占 0.35%。染色体非整倍体异常包括染色体整条数目增加或减少, 对胚胎非整倍体的分析和了解染色体或基因组异常导致胚胎和胎儿发育的严重后果是非常有价值的。多数染色体非整倍体对胎儿发育的打击是致死性的。目前能够存活至出生的整条染色体非整倍体仅见 Chr21 三体、Chr13 三体、Chr18 三体及性染色体非整倍体。452 例染色体非整倍体中以 Chr16 三体和 Chr22 三体最常见, 被认为是“高强度致死性”的三体, 其高发原因可能与 Chr16 和 Chr22 基因载量高、同源重组频率异常有关^[12-13]。研究未检出 Chr1、Chr19 三体, 提示两者发生异常对胎儿的影响更严重, 可能在更早期引起流产(孕 4 周内), 不易被发觉^[13]。大多数染色体单体或三体属偶发性, 由减数分裂或受精卵早期有丝分裂时染色体分离异常引起^[14], 此类检出者再

次妊娠时应建议进行产前诊断。970 例流产物中共检出 94 例三倍体, 69, XXY 和 69, XXX 中额外的染色体组可能来自于父亲或母亲, 69, XYY 额外染色体组来源于父亲。嵌合体检出 4 例, 占异常结果 0.70%。自然流产的主要因素还包括染色体结构异常, 在异常染色体中结构异常占比 4.17%, 这与陈闫等^[13]的研究一致。本文 24 例结构异常中有 4 例是由母亲遗传而来。此类患者在下次妊娠时可进行生殖规划和产前诊断, 避免出现不良妊娠结局。

3.2 染色体异常与孕周的关系

在 12 周内发生的自然流产称为早期自然流产, 80% 自然流产在妊娠早期发生^[15]。本研究数据中发现 90% 患者在孕早期发生流产, 这与以往的研究发现基本一致。孕早期流产物染色体异常检出率 60.82%, 与夏政怡等^[16]的结果一致。孕中期自然流产患者流产物检出染色体异常占比 45.36%, 孕早期比孕中期总体异常染色体检出率高, 这表明染色体异常导致的流产更容易发生在孕早期, 随着孕周增加, 染色体异常的发生逐渐减少。三倍体在孕早期或孕中期的检出率无明显差异, 表明三倍体引起的自然流产跟孕周大小并无关联。但三倍体异常导致的流产都发生在 14 周之前, 大多集中在孕早期, 其余几例也接近 14 周, 这与以往的研究一致^[17]。孕中期流产物 ChrX 单体检出率高于孕早期, 表明 ChrX 单体导致的流产更容易发生在孕中期。可能 ChrX 单体胎儿存活率稍强, 多数 ChrX 单体最终在出生前死亡, 仅少数存活, 出生成为 Turner 综合征患者。本研究结果显示所有染色体异常均发生在孕 15 周之前, 提示对早期流产物进行染色体数量或结构异常检测有助于尽快明确此次自然流产原因, 而对于 15 周之后自然流产可能应该更多地关注染色体异常之外的其它因素。

3.3 染色体异常与孕妇年龄的关系

孕妇年龄被证实是与染色体异常发生密切相关的因素^[18]。产妇年龄的增加与其环境暴露水平的累积, 会导致卵母细胞数量与质量的衰退, 从而使其在减数分裂或有丝分裂中出现异常的几率增大。随着孕妇年龄的增加, 线粒体酶活性改变会影响卵子发育环境, 也可能增加染色体异常的风险^[19-20]。本研究中, 801 例 <35 岁患者流产物中染色体异常检出率为 56.80%(455/801), 169 例 ≥35 岁患者流产

物染色体异常检出率为71.01%(120/169)。 <35 岁患者流产物与 ≥ 35 岁患者相比较,后者染色体异常检出率更高。证实胎儿母亲年龄是染色体发生异常的影响因素,这与以往的研究一致^[21-22]。

自然流产不仅对患者生理造成损害,还对其心理产生极大影响。对流产物进行遗传学研究,不仅可以明确当次流产的遗传学原因,减少患者的自责、焦虑心情,还能够为生育困难患者提供遗传指导,也有助于推动流产病理学的临床研究。根据2023年的专家共识^[8],无论流产事件为偶发还是复发,均推荐对流产物进行基因组拷贝数变异检测。对流产物进行CNVplex及STR检测可深入探寻自然流产的遗传学原因,结合孕周和年龄因素,为遗传咨询和生殖规划提供有价值的信息。

[参考文献]

- [1] Quenby S, Gallos I D, Dhillon-Smith R K, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1658-1667.
- [2] La X, Wang W, Zhang M, et al. Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1300: 231-257.
- [3] Dai Y F, Wu X Q, Huang H L, et al. Experience of copy number variation sequencing applied in spontaneous abortion[J]. BMC Med Genomics, 2024, 18(1): 45.
- [4] Melo P, Dhillon-Smith R, Islam M A, et al. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage[J]. Fertil Steril, 2023, 120(5): 940-944.
- [5] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 98.
- [6] 朱思静, 甄帅, 牛惠, 等. 产前诊断领域全外显子组测序的应用现状与未来展望[J]. 中国妇幼健康研究, 2025, 36(9): 61-67.
- [7] Xu J, Hu L, Wen L, et al. Detection of a novel large fragment deletion in the alpha-globin gene cluster using the CNVplex technology[J]. Front Genet, 2025, 16: 1518392.
- [8] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国优生科学协会基因诊断与精准医学分会, 胡婷, 等. 拷贝数变异检测在产前诊断中的应用指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 909-917.
- [9] 袁思敏, 徐霞, 廖灿, 等. 335例早期自然流产患者胚胎绒毛染色体分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(9): 1190-1198.
- [10] 侯东霞, 侯丽青, 乌云塔娜, 等. 基于微阵列技术分析胚胎停育绒毛组织中的染色体异常[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(19): 2655-2660.
- [11] Chen L, Wang L, Tang F, et al. Copy number variation sequencing combined with quantitative fluorescence polymerase chain reaction in clinical application of pregnancy loss[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(9): 2397-2404.
- [12] Luo S, Chen X, Yan T, et al. Application of copy number variation sequencing in genetic analysis of miscarriages in early and middle pregnancy[J]. Cytogenet Genome Res, 2020, 160(11-12): 634-642.
- [13] 陈闫, 刘伟, 兰智辉, 等. CNV-seq联合STR在胚胎停发育患者妊娠产物中的应用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(23): 3572-3575.
- [14] 张元宝, 徐晓莲, 黄存, 等. 拷贝数变异测序结合短串联重复序列分析应用于流产物分析及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(6): 577-580.
- [15] 黄需, 陈美佳, 吕福通, 等. 早期自然流产胚胎绒毛染色体多重连接依赖式探针扩增技术分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(5): 39-42.
- [16] 夏政怡, 周冉, 孟露露, 等. 染色体微阵列分析技术在偶发自然流产遗传学诊断中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(3): 191-195.
- [17] 胡柳琴, 黄燕飞, 陈敏, 等. 产前超声联合胎盘病理在三倍体综合征中的诊断价值[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2024, 16(4): 28-34.
- [18] 罗艳, 尹恒. 高龄产妇妊娠并发症及妊娠结局影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(11): 1595-1599.
- [19] Jiang X, Yan J, Sheng Y, et al. Low anti-Mullerian hormone concentration is associated with increased risk of embryonic aneuploidy in women of advanced age[J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37(2): 178-183.
- [20] 罗珊, 李小红, 汪燕, 等. 胚胎植入前非整倍体遗传学检测对高龄女性活产率的影响及相关因素分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(5): 1288-1294.
- [21] Bai W, Zhang Q, Lin Z, et al. Analysis of copy number variations and possible candidate genes in spontaneous abortion by copy number variation sequencing[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2023, 14: 1218793.
- [22] Correa-De-Araujo R, Yoon S. Clinical outcomes in high-risk pregnancies due to advanced maternal age[J]. J Womens Health (Larchmt), 2021, 30(2): 160-167.

[专业责任编辑:李力]

[中文编辑:刘昕田;英文编辑:陈子怡]