

体外受精-胚胎移植中染色体多态性及年龄对妊娠、胚胎结局的影响

张 利, 苏 亮, 朱鹏云, 周艳朵 (广东省湛江市湛江久和医院, 广东湛江 524000)

摘 要:目的 探讨染色体多态性及年龄对体外受精-胚胎移植中妊娠与胚胎结局的影响。方法 收集 317 对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)夫妻的临床及染色体多态性资料,采用 Logistic 回归分析影响胚胎、妊娠结局的因素。结果 Logistic 回归分析显示年龄、1qh+、9qh-、21pst+、Inv(9)、22ps+对妊娠结局有显著影响($P<0.01$ 或 0.05),而年龄、1qh+、21pst+、Inv(9)、22ps+对胚胎结局有显著影响($P<0.01$ 或 0.05)。结论 在 IVF-ET 中成功妊娠及分娩活胎与染色体多态性 1qh+、9qh-、21pst+、Inv(9)、22ps+呈正相关,但与年龄呈负相关。

关键词: 染色体多态性; 体外受精; 胚胎移植

中图分类号: R 714.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)02-0151-03

Effect of chromosome polymorphism and age on pregnancy and embryo outcomes in in vitro fertilization and embryo transfer

ZHANG Li, SU Liang, ZHU Peng-yun, ZHOU Yan-duo(Zhanjiang Jiuhe Hospital, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of chromosome polymorphism and age on pregnancy and embryo outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). Methods Clinical and chromosome polymorphism data of 317 couples underwent IVF-ET were collected. The influence factors of pregnancy and embryo outcomes were analyzed by Logistic regression analysis. Results Logistic regression analysis showed that age, 1qh+, 9qh-, 21pst+, Inv(9), and 22ps+ affected pregnancy outcomes ($P<0.01$ or 0.05), while age, 1qh+, 21pst+, Inv(9), and 22ps+ did embryo outcomes ($P<0.01$ or 0.05). Conclusion successful pregnancy and live birth are positively correlated with chromosome polymorphisms 1qh+, 9qh-, Inv(9), 21pst+ and 22ps+, and negatively with age.

Key words: chromosome polymorphism; in vitro fertilization; embryo transfer

近年辅助生殖技术发展迅速,体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术已广泛用于治疗不孕患者^[1-3]。染色体多态性是指广泛存在于正常人染色体中非病理性微小结构或者恒定着色强度的变异,通常在 DNA 结构相对不活跃、含有高度重复的异染色质区,其中包括随体区、Y 染色体长臂、着丝粒、次缢痕及端粒区,染色体多态性往往集中表现在上述区域中^[4-7]。有大量的报告说明染色体的多态性对妊娠和胚胎的结局有相关性^[8-12],本文回顾性分析我院生殖医学中心不孕患者的 5 种染色体核型[即 Inv(9)、1qh+、9qh-、21pst+、22ps+]及临床资料,探讨染色体多态性及年龄对辅助生殖助孕妊娠与胚胎结局的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 6 月至 2020 年 5 月在我院

行 IVF-ET 的夫妻资料。排除标准:患者男方年龄 ≥ 45 岁、男方精子为行睾丸或者附睾穿刺的患者,女方为多囊卵巢综合征或者出现卵巢衰竭、异位妊娠、畸形的周期。纳入标准:受孕女性年龄 22~40 岁,已进行相关的治疗前检查身体条件符合 IVF-ET 要求,最后获得 317 个 IVF 周期。

1.2 方法

本研究将 317 个周期按胚胎结局和妊娠结局进行分组分类;胚胎结局将正常妊娠着床的周期和无法妊娠着床的周期进行二项分类描述:活胎、流产;妊娠结局将正常产下胎儿的与流产、畸形等非正常生产的进行二项分类描述:妊娠、未孕。每个 IVF-ET 夫妻双方均收集染色体多态性资料以及年龄资料。

1.3 检测指标

对男女染色体所有大于总体 5% 以,上的染色体多态性进行二项分类。由于男性 46,XY 的染色体多态性每项均低于总体 5% 故本文本项实验的男性染色体数据不作进一步统计分析。女性的有 Inv(9)、1qh+、9qh-、21pst+、22ps+的多态性大于总体的 5%,本研

基金项目:湛江市科技计划项目(No.2019B101)

收稿日期:2020-08-13;修订日期:2020-10-28

作者简介:张 利(1978-),女,学士,副主任医师

究统计的 Inv(9)核型是只包括了 46, XX, Inv(9)(p12q13)核型。本文就此进行以下分析。

1.4 统计学处理

本研究应用 R 语言 4.0+RStudio1.2.1335 进行统计学分析,以胚胎结局和妊娠结局的二项数据分别作为因变量,年龄、Inv(9)、1qh+、9qh-、21pst+、22ps+作为自变量进行广义线性的 Logistic 回归分析,找出影响胚胎结局和妊娠结局的因素,在拟合回归模型寻找线性回归规律,所有回归系数均进行对数转换后方便分析阅读。一般资料的分析检验:对计量数据先进行正态分布分析(QQ 图),两组比较进行 *t* 检验;计数资料进行卡方检验。

2 结果

2.1 年龄数据

妊娠结局分组:妊娠组 190 例,平均年龄(32.2±4.1)岁;未孕组 127 例,平均年龄(32.8±4.6)岁,两组的年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。胚胎结局分组:活胎组 123 例,平均年龄(32.1±4.3)岁;流产组 194 例,平均年龄(32.6±4.4)岁,两组的年龄差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 染色体多态性二项资料汇总

在妊娠、未孕组,活胎、流产组染色体多态性的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 妊娠、胚胎结局的染色体多态性分布资料

染色体多态性	妊娠结局		胚胎结局	
	妊娠组 (<i>n</i> = 190)	未孕组 (<i>n</i> = 127)	活胎组 (<i>n</i> = 123)	流产组 (<i>n</i> = 194)
Inv(9)	67	57	42	82
1qh+	53	36	29	60
9qh-	26	12	17	21
21pst+	10	4	9	5
22ps+	8	6	6	8
其余	26	12	20	18

2.3 回归分析

2.3.1 妊娠结局的回归分析 以妊娠结局为因变量的 Logistic 回归分析结果显示年龄、1qh+、9qh-、21pst+均对妊娠结局有显著影响($P<0.01$); Inv(9)和 22ps+对妊娠结局有明显影响($P<0.05$),见表 2。

2.3.2 胚胎结局的回归分析 以胚胎结局为因变量的 Logistic 回归分析结果显示年龄、21pst+对胚胎结

局有显著影响($P<0.01$), Inv(9)、1qh+和 22ps+对胚胎结局有明显影响($P<0.05$),见表 3。

表 2 妊娠结局的 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	Z 值	P 值
年龄	-0.085	0.029	-2.939	0.003
Inv(9)	1.963	0.780	2.518	0.012
1qh+	2.202	0.788	2.796	0.005
9qh-	2.517	0.841	2.994	0.003
21pst+	2.598	0.975	2.664	0.008
22ps+	2.227	0.939	2.370	0.018
其余	19.386	759.247	0.026	0.980

表 3 胚胎结局的 Logistic 回归分析结果

	回归系数	标准误	Z 值	P 值
年龄	-0.140	0.031	-4.485	0.001
Inv(9)	1.747	0.779	2.241	0.025
1qh+	1.682	0.786	2.141	0.032
9qh-	2.083	0.837	2.484	0.013
21pst+	2.851	0.974	2.928	0.003
22ps+	2.361	0.952	2.480	0.013
其余	20.060	843.599	0.024	0.981

2.4 回归模型建立

年龄-妊娠结局的回归模型建立:年龄间隔 5 岁分段,也就是 20~、25~、30~、35~、40~,根据年龄分段,其他因素固定的情况下,建立回归模型计算 *prob* 预测值分别为 0.938、0.909、0.867、0.810、0.735。

年龄-胚胎结局的回归模型建立:年龄间隔 5 岁分段,也就是 20~、25~、30~、35~、40~,根据年龄分段,其他因素固定的情况下,建立回归模型计算 *prob* 预测值分别为 0.760、0.618、0.452、0.296、0.176。

3 讨论

本研究在一般计数资料中显示妊娠结局分组和胚胎结局分组分别对年龄作 QQ 图显示数据呈正态分布,进行 T 检验比较均无统计学意义,说明两个分组的年龄分布良好,可以进行高级别的统计分析^[13]。妊娠结局分组和胚胎结局分组的各染色体分类进行卡方检验显示胚胎结局分组的 *P* 值为 0.068,已接近 0.05,说明两者有一定的差异程度,只是尚未达到统计学意义而已,如 Inv(9)和 1qh+的染色体多态性胚胎结局中的活胎与流产数据差别较大,单独比较有统计学差异,在这说明了 Inv(9)和 1qh+染色体多态性对于

胚胎结局的影响较大,对妊娠结局影响不大。

本文研究显示年龄、Inv(9)、1qh+、9qh-、21pstk+、22ps+染色体多态性均对妊娠、胚胎结局有显著性的影响,呈正相关关系,年龄在妊娠、胚胎结局中均呈负相关,回归系数分别为-0.085、-0.140,说明年龄每增加5岁,成功妊娠的概率下降8.5%,怀孕后活胎的几率下降13.97%。而Inv(9)、1qh+、9qh-、21pstk+、22ps+染色体多态性与妊娠、胚胎结局均呈正相关关系,其中在妊娠结局中有显著性差异的是1qh+、9qh-、21pstk+,回归系数分别是:2.202、2.517、2.598,说明在1qh+、9qh-、21pstk+分别提高1倍的情况下成功妊娠的概率分别提高2.2倍、2.5倍、2.6倍。在胚胎结局中有显著性差异的是21pstk+,回归系数为2.851,说明了在21pstk+分别提高1倍的情况下成功妊娠的概率分别提高2.85倍。如前所述年龄与妊娠、胚胎结局均呈负相关,本文根据年龄与妊娠、胚胎结局的相关关系建立回归模型,按照年龄间隔5岁分段来建立(也就是20、25、30、35、40分段),其中妊娠结局的回归模型显示:在固定其他变量的情况下年龄 $prob$ 值分别为0.938、0.909、0.867、0.810、0.735,说明当年龄在20岁~时成功妊娠的几率有93.8%,25岁~时为86.7%,依次到40岁时已降至73.5%,随着年龄的增长,能成功着床妊娠的几率逐渐下降。在胚胎结局的回归模型中显示:在固定其他变量的情况下年龄 $prob$ 值分别为0.760、0.618、0.452、0.296、0.176,说明当年龄在20岁时成功生产活胎的几率为76.1%,25岁时为61.8%,30岁时为45.2%,35岁时为29.6%,40岁时仅为17.6%,随着年龄的增长,能成功生产活胎的几率逐渐下降。

综上所述,在IVF-ET中染色体多态性Inv(9)、1qh+、9qh-、21pstk+、22ps+与成功妊娠及成功生产活胎均有正相关,而年龄与其呈负相关。

参考文献:

- [1] NELSON P T, FARDO D W, KATSUMATA Y. The MUC6/AP2A2 locus and its relevance to Alzheimer's disease: A review[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2020, 79(6): 568-584.
- [2] HATAKEYAMA H, NAKAMURA Y, KONAKA T, et al. Molecular sexing in Japanese murrelet (*Synthliboramphus wumizusume*) and a tandem-repeat polymorphism on the W chromosome[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8576.
- [3] WANG N, ZHU W, HAN B, et al. Inherited missense mutation occurring in arginine76 of the SRY gene does not account for familial 46, XY sex reversal[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): 109.
- [4] MCBROOM J, LIANG D, CORBET D R. Fine-scale position effects shape the distribution of inversion breakpoints in *Drosophila melanogaster*[J]. Genome Biol Evol, 2020, 12(8): 1378-1391.
- [5] YAGOUND B, DOGANTZIS K A, ZAYED A, et al. A single gene causes thelytokous parthenogenesis, the defining feature of the cape honeybee *Apis mellifera capensis*[J]. Curr Biol, 2020, 30(12): 2248-2259.
- [6] SHEN J, MEHROTRA D V, DORR M B, et al. Genetic association reveals protection against recurrence of *Clostridium difficile* infection with bezlotoxumab treatment[J]. mSphere, 2020, 5(3): e00232-20.
- [7] SANTAGOSTINO M, PIRAS F M, CAPPELLETTI E, et al. Insertion of telomeric repeats in the human and horse genomes: An evolutionary perspective[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2838.
- [8] GUO Y, XIA Z, CUI W, et al. Joint genetic analyses of mitochondrial and y-chromosome molecular markers for a population from Northwest China[J]. Genes (Basel), 2020, 11(5): E564.
- [9] SEO J, LEE S M, HAN J H, et al. Characterization of the common japonica-originated genomic regions in the high-yielding varieties developed from inter-subspecific crosses in temperate rice [J]. Genes (Basel), 2020, 11(5): E562.
- [10] SHANG L, SMITH J A, ZHAO W, et al. Genetic architecture of gene expression in European and African Americans: An eQTL mapping study in Genoa[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106(4): 496-512.
- [11] WANG X, KADARMIDEEN H N. Metabolite genome-wide association study (mGWAS) and gene-metabolite interaction network analysis reveal potential biomarkers for feed efficiency in pigs[J]. Metabolites, 2020, 10(5): E201.
- [12] FREITAS P H F, OLIVEIRA H R, SILVA F F, et al. Genomic analyses for predicted milk fatty acid composition throughout lactation in North American Holstein cattle[J]. J Dairy Sci, 2020, 103(7): 6318-6331.
- [13] HUSON H J, SONSTEGARD T S, GODFREY J, et al. A Genetic investigation of island jersey cattle, the foundation of the jersey breed: Comparing population structure and selection to guernsey, holstein, and united states jersey cattle[J]. Front Genet, 2020, 11: 366.