

CHUSHENG QUEXIAN
DE CHANQIAN ZHENDUAN YU WEISHENGQI CHULI

出生缺陷



的产前诊断与围生期处理

主 编 余海燕 王晓东 刘兴会

副主编 罗 红 刘洪倩



四川大学出版社

出生缺陷

的产前诊断与围生期处理

CHUSHENG QUEXIAN

DE CHANQIAN ZHENDUAN YU WEISHENGQI CHULI

主 编 余海燕 王晓东 刘兴会
副 主 编 罗 红 刘洪倩
编 者 王卡娜 钟 兰 段瑞岐 周 凡
 高浩成 黄桂琼 祝 茜 刘珊玲
 张雪梅 陈新莲 朱红梅 胡 婷
 刘燕燕
学术秘书 黄桂琼



四川大学出版社

责任编辑:许 奕
责任校对:龚娇梅
封面设计:墨创文化
责任印制:王 炜

图书在版编目(CIP)数据

出生缺陷的产前诊断与围生期处理 / 余海燕, 王晓东, 刘兴会主编. —成都: 四川大学出版社, 2015. 6
ISBN 978-7-5614-8090-8

I. ①出… II. ①余… ②王… ③刘… III. ①先天性畸形—新生儿疾病—诊断 IV. ①R726.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 139460 号

书名 出生缺陷的产前诊断与围生期处理

主 编	余海燕 王晓东 刘兴会
出 版	四川大学出版社
地 址	成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行	四川大学出版社
书 号	ISBN 978-7-5614-8090-8
印 刷	郫县犀浦印刷厂
成品尺寸	185 mm×260 mm
印 张	17
字 数	410 千字
版 次	2015 年 7 月第 1 版
印 次	2015 年 7 月第 1 次印刷
定 价	40.00 元

◆读者邮购本书,请与本社发行科联系。
电话:(028)85408408/(028)85401670/
(028)85408023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

◆网址:<http://www.scup.cn>

版权所有◆侵权必究

前

言

人无完人，从生命孕育的那一刻起，要成为一个从遗传、结构到功能都完好的生命体绝非易事！作为母胎医学最重要的亚专科，胎儿医学发展日新月异。随着胎儿医学的发展和产前诊断技术的进步，出生缺陷已远远超越“先天畸形”的范畴。观察、处理和尊重生命孕育过程，越来越深入影响母胎医学临床诊疗。如何尽可能发现和处理生命孕育过程中的出生缺陷，尽可能保障生命体从遗传、结构到功能的完美？这是一个浩瀚的领域，《出生缺陷的产前诊断与围生期处理》仅是一次“积跬步”的探索。

本书立足母胎医学临床实践需求，以华西妇幼医学诊疗平台和丰富的病例资源为基础，以胎儿医学最新进展为依据，以解决母胎医学临床诊疗问题为目的，邀请具有丰富临床经验、深厚理论基础的华西妇幼医学中青年专家，集作者临床所长及研究成果，对常见出生缺陷的产前诊断与围生期处理进行全面著述，颇具临床实用性。

本书在编写过程中得到华西妇幼医学资深专家的具体指导和悉心帮助，在此谨表诚挚感谢！由于我们水平有限，经验不足，华西妇幼医学的深厚临床积淀在本书中仍未全面展示；同时，由于目前尚无相关指南及教材可供参考，尽管全体编写人员竭尽所能，书中疏忽偏漏、缺点错误恐在所难免，诚望广大读者和同道不吝赐教，以便改进。若本书内容有与现行规范或指南不相适应的地方，待再版时修订，临床实践中请以现行规范或指南为准。

编者
2015年6月

目 录

第一篇 出生缺陷的产前筛查与产前诊断

第一章 临床遗传咨询.....	(3)
第二章 染色体病的产前筛查及产前诊断.....	(14)
第一节 常见染色体病的产前筛查.....	(14)
第二节 常见染色体病的产前诊断.....	(21)
第三章 其他遗传缺陷的产前诊断.....	(53)
第一节 单基因遗传病的诊断及产前诊断.....	(53)
第二节 遗传代谢性疾病的诊断.....	(63)
第四章 产前诊断取材方法及时机.....	(68)
第一节 羊膜腔穿刺术.....	(68)
第二节 脐静脉穿刺术.....	(72)
第三节 绒毛取样术.....	(74)
第四节 胎儿活体组织检查.....	(77)
第五章 胚胎植入前遗传学检查.....	(80)
第六章 孕早中期超声筛查.....	(88)
第一节 孕早期超声筛查.....	(88)
第二节 妊娠中期胎儿结构畸形的超声检查.....	(91)
第三节 六大致死性畸形的产前超声检查.....	(101)
第四节 胎儿超声心动图检查.....	(105)
第五节 孕期胎儿出生缺陷的超声软指标.....	(110)

第二篇 出生缺陷的围生期处理

第七章 神经系统出生缺陷的围生期处理	(123)
第一节 神经管缺陷	(123)
第二节 脑积水及脑室扩张	(130)
第三节 Dandy-Walker 综合征	(133)
第四节 全前脑(或前脑无裂畸形)	(137)
第五节 胼胝体发育不良	(141)
第八章 先天性心脏畸形的围生期处理	(145)
第一节 房间隔缺损	(145)
第二节 室间隔缺损	(147)
第三节 胎儿心律失常	(149)
第九章 胸腔畸形的围生期处理	(153)
第一节 先天性肺囊性腺瘤样畸形	(153)
第二节 胎儿胸膜腔积液	(157)
第三节 先天性膈疝	(160)
第十章 泌尿生殖系统出生缺陷的围生期处理	(167)
第一节 肾缺如	(167)
第二节 异位肾	(169)
第三节 肾囊性疾病	(172)
第四节 肾积水与肾盂扩张	(179)
第五节 重复肾	(182)
第十一章 消化系统出生缺陷的围生期处理	(185)
第一节 食管闭锁	(185)
第二节 十二指肠闭锁与狭窄	(190)
第三节 永久性右脐静脉	(192)
第四节 脐静脉扩张	(195)
第十二章 肌肉骨骼系统出生缺陷的围生期处理	(199)
第一节 股骨短小	(199)
第二节 马蹄内翻足	(203)
第十三章 前腹壁缺陷的围生期处理	(206)
第一节 脐膨出	(206)
第二节 腹裂	(210)
第三节 肢体一体壁综合征	(214)

第十四章 其他出生缺陷的围生期处理.....	(217)
第一节 唇腭裂.....	(217)
第二节 小下颌畸形.....	(222)
第三节 颈部水囊状淋巴管瘤.....	(224)
第四节 胎儿骶尾部畸胎瘤.....	(228)
第五节 胎儿心内强回声光点.....	(232)
第六节 胎儿肠管强回声.....	(235)
第七节 单脐动脉.....	(238)
第八节 脐带囊肿.....	(242)
第九节 胎儿水肿.....	(245)
第十节 双胎动脉反向灌注综合征.....	(251)
第十一节 双胎妊娠合并出生缺陷.....	(256)
第十二节 双胎输血综合征.....	(260)

第一篇

出生缺陷的产前筛查与产前诊断

出生缺陷指出生前已经存在的结构或功能异常。提高出生人口素质是我国的一项重要国策，出生缺陷的防治十分重要。本篇就出生缺陷的遗传咨询、产前筛查、产前诊断等内容进行讨论。

第一章 临床遗传咨询

一、遗传咨询的定义及意义

遗传咨询 (genetic counseling) 指由临床医师和遗传学工作者解答遗传性疾病 (简称遗传病) 患者及其亲属提出的有关遗传病的病因、遗传方式、诊断、治疗及预防等问题, 估计患者的子女再患某病的概率, 并提出建议及指导以供患者及其亲属参考。遗传咨询的意义在于: 减轻患者身体和精神上的痛苦, 减轻患者及其亲属的心理压力, 帮助他们正确对待遗传病, 了解其发病概率, 采取正确的预防、治疗措施; 降低人群遗传病的发生率, 降低有害基因的频率, 减少传递机会。

二、遗传咨询指征

- (1) 遗传筛查阳性者。
- (2) 高龄孕妇, 即孕妇年龄达到或超过 35 周岁。
- (3) 曾怀过有遗传病的胎儿或生育过有遗传病的孩子, 需了解再发风险。
- (4) 父母之一是遗传病患者。
- (5) 有不明原因反复发生的自然流产或不孕不育病史的夫妇, 需排除遗传方面的病因。
- (6) 父母是遗传病基因携带者。
- (7) 夫妇之一有遗传病家族史。
- (8) 近亲婚配的夫妇, 需给予生育指导。
- (9) 外环境致畸物接触史。
- (10) 肿瘤和遗传因素明显的常见病。

三、遗传咨询类别

遗传咨询分为三类: 婚前咨询、生育咨询和一般咨询。

(一) 婚前咨询

婚前咨询是预防遗传病最为有效的一关。婚前医学检查通过采集病史、体格检查、家系调查和实验室检查, 了解男女双方是否有血缘关系, 是否患有遗传病、传染性疾病 (简称传染病)、精神病及生殖系统疾病。

如男女任何一方患有遗传病, 应确定并告知遗传病类型、遗传方式、后代再发风险、有无准确的产前诊断方法。如存在影响婚育的其他疾病, 应提供对结婚、生育的指导意

见。如为近亲婚配，应告知其子女出现隐性遗传病的机会增多。

（二）生育咨询

1. 孕前咨询

指导准备怀孕的夫妇制订科学的生育计划，选择在身体健康状态最佳及家庭、工作等环境条件最适宜的情况下怀孕。对有遗传病的夫妇评估子代患病风险，提供适当措施帮助改善妊娠结局。对有传染病及其他不良因素接触史者提供指导。孕前补充叶酸可有效预防开放性神经管缺陷。孕前行 TORCH 检查了解是否为易感者。

2. 产前咨询

指导孕期避免接触物理、化学、生物等不良环境因素。孕期服药应权衡病情与药物利弊，在医生指导下服药。根据咨询者的具体情况，进行产前筛查和产前诊断指导。对筛查高风险人群及其他有产前诊断适应证者，详细告知产前诊断方法的有效性和局限性，在充分知情同意的基础上进行产前诊断方法选择。

（三）一般咨询

一般咨询的主要内容：①夫妇一方或亲属所患疾病是否为遗传病，后代发病的风险及预后；②曾怀过或生育过畸形儿，再次妊娠出现异常的风险；③孕期有不良环境因素接触史等。

四、遗传咨询必须遵循的伦理、道德原则和法律

（一）自愿和知情同意的原则

在临床遗传咨询过程中应完全尊重咨询者的意愿，当事者必须知情。咨询者及其亲属有权在不受外界影响的情况下，对是否接受遗传学检查和再生育等问题进行选择。2003 年我国卫生部颁布的《产前诊断技术管理办法》中明确提出，经治医师可根据咨询者情况提供医学咨询和建议，由患者及其家属决定是否实施。未经咨询者知情同意而进行的遗传学检查是不合法的。

（二）非指令性原则

非指令性原则是医学遗传咨询最基本的特征。因为在某些复杂的遗传学情况下，没有绝对正确或绝对错误的处理方案，因此，咨询医师应根据临床情况，无偏好和暗示地客观陈述对咨询者有重要意义的信息。

（三）尊重患者的原则

焦虑和罪恶感是接受遗传咨询的患者常常存在的两大心理。在咨询过程中，咨询师应帮助咨询者充分了解所患遗传病、诊断结果、再发风险、各种选择可能的预后和影响，帮助咨询者有能力应对，同时注意沟通技巧，尽可能减轻咨询者及其家属的忧虑。

（四）信任和保护隐私的原则

保护咨询者的隐私安全是遗传咨询医务工作者的基本职业道德。有关咨询者的家族史、遗传病诊断和再发风险等遗传信息可能使当事人在就业、教育、医疗保险等方面受到歧视。由于电脑数据库存在信息安全隐患，DNA 样本的保存形式存在可索取机会，遗传

信息的隐私权问题备受关注。2008年,美国颁布了《遗传信息非歧视法案》,禁止雇主或保险公司歧视当事人,影响获取医疗保险的权益。

五、遗传咨询步骤

(一) 收集临床资料

1. 采集病史

(1) 采集病史方法:完整、准确地采集病史是正确评估病情和制订处理方案的基础,遗漏关键性的病史可能造成漏诊或误诊。采集病史时,应态度和蔼、语言亲切。采用启发式提问,避免暗示。对自己无法口述的患者,可询问了解其病情的家属或监护人。要考虑患者隐私,遇有不愿提供真实情况者,不宜反复追问。

(2) 病史内容。

1) 先证者(proband)是指家族中第一位就诊或确诊的遗传病患者。应详细询问并记录先证者的疾病发生、演变和诊疗过程,包括起病时间、主要症状、伴随症状、发病诱因、有害因素接触史、诊疗情况及结果、既往史等。例如,父母双亲的血缘关系、职业、母亲怀孕前3个月有无接触各种物理、化学、生物有害因素,有无慢性病史,有无病毒感染史;孕妇有无生育畸形儿、遗传病患儿、复发性流产史等不良生育史。

2) 详细询问咨询者的家族史,以先证者为线索,追踪家系中各成员(特别是发病成员)的情况,用系谱图记录先证者及其亲属的亲缘关系和表型特征。使用遗传学上国际统一的规格和符号绘制完整的系谱图(图1-1),作为临床分析和诊断的重要依据。全面获取亲属个体的健康和生殖状态信息,包括疾病、智力低下、出生缺陷、不育和流产等。人种、种族或宗教等背景对某些特殊隐性遗传病的风险评估具有潜在意义。尽可能多地查询家系成员的情况,特别是遗传病患者和近亲成员,以便获得更多的信息进行分析。

尽管大多数咨询者能提供病史相关的信息,但因为缺乏相关医学知识而存在局限性。既往研究表明,一些孕妇可能没有提供或者错误地描述了家族中发生的出生缺陷情况。因此,对于咨询者提供的出生缺陷和遗传病史需通过查证相关医疗记录或联系患病亲属获取相关信息进行核实,力求信息准确无误。

(3) 认真填写遗传咨询病历,翔实准确地记录咨询者病史,备后续咨询使用。

2. 体格检查

体格检查在采集病史后按一般临床要求进行,注意运动、行为、语言、皮纹等的检查。详细记录与疾病有关的重要体征及有鉴别意义的阴性体征。

3. 辅助检查

根据患者的症状、体征和病情需要,有针对性地建议患者进行相应的医学影像学、细胞遗传学、分子遗传学、生化免疫等检查项目以明确诊断。下面举例说明遗传咨询在为患者选择遗传学检测时提供建议的作用。



图 1-1 常用的系谱绘制符号

病例：孕妇，38岁，因高龄需行产前诊断。其羊水细胞染色体核型分析结果显示： $\text{mos}47, \text{XX}, +\text{Mar} [24] / 46, \text{XX} [7]$ （图1-2）。这提示胎儿部分细胞存在标记染色体（marker chromosome）。标记染色体也称额外小标记染色体（small supernumerary marker chromosome, sSMC）或多余结构性异常染色体（extra structurally abnormal chromosome, ESAC），指比正常二倍体额外增多的一种在形态上可以辨认、但传统染色体显带技术通常无法识别其来源和特征、结构异常的细小染色体。标记染色体基因型与表现型的关系，即是否引起临床表现取决于标记染色体的来源、含有的常染色质片段的大小和基因的组成，含有标记染色体的细胞数与正常细胞数的比例，是否存在单亲二倍体等。遗传咨询师为确定标记（Marker）染色体来源，建议孕妇行羊水细胞染色体微阵列分析，结果提示发现下列拷贝数变异（copy number variation, CNV）： $\text{Gain } 1\text{p}13.3 - \text{p}12 (107640767 - 120549584) (12\ 909\ \text{kb}) \times 3$ ； $\text{MosaicGain } 1\text{p}21.2 - \text{q}21.2 (101862186 - 149833765) (47\ 972\ \text{kb}) \times 2.56$ ，说明该标记染色体来源于1号染色体（图1-3）。通过

对 OMIM、Decipher、ISCA、DGV、UCSC 五个参考数据库进行检索，发现上述 CNV 可能与智力低下、语言发育迟缓相关；部分病例提示患者存在小头畸形、腭裂、肾发育异常、外耳发育畸形等。上述信息能有效帮助孕妇及其家属决定是否终止妊娠。

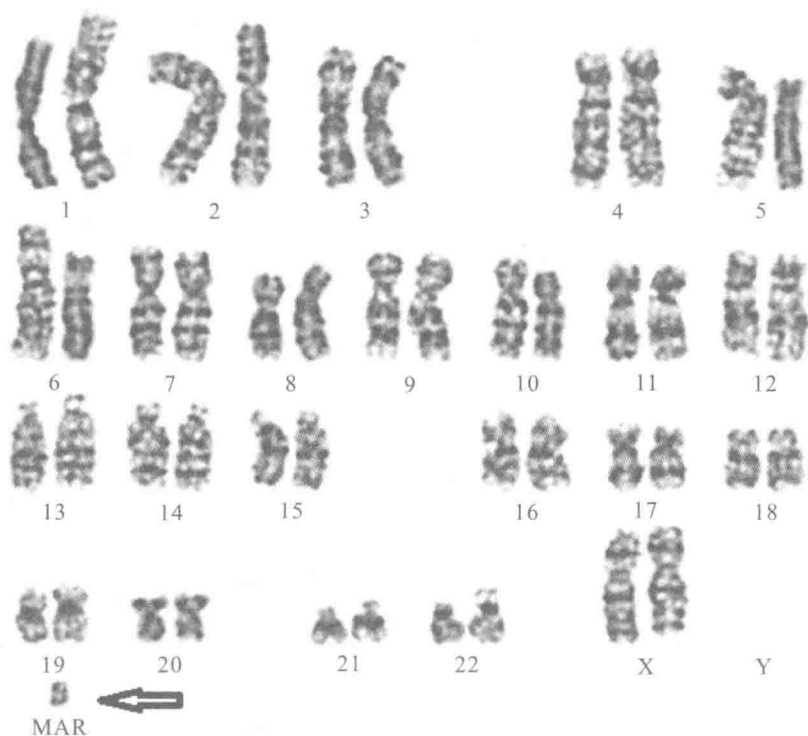


图 1-2 羊水细胞染色体核型分析结果
(箭头所指为标记染色体)



图 1-3 羊水细胞染色体微阵列分析

（二）明确诊断

从家系调查、系谱图分析出发，结合患者临床表现、体征及实验室检查结果，明确诊断，确定是否是遗传病。因许多遗传病发病率极低，咨询师对其认识不足时应建议多科会诊，避免漏诊或误诊。

（三）风险评估

确定遗传病类型和遗传方式，分析系谱，了解个体与先证者关系，评估个体患病的遗传风险，推算患者子代再发风险。对于多因素或遗传学杂合状态，需了解家族中其他成员的健康状况进行风险评估。对于宫内胚胎或胎儿先天性畸形风险的评估，应根据致突变或致畸物质毒性、接触方式、剂量、持续时间及孕龄等因素综合分析。

（四）提供医学建议

根据《中华人民共和国婚姻法》和《中华人民共和国母婴保健法》相关规定提供医学建议，帮助咨询者充分理解面临的选择，商讨处理方案。通常在评估风险较大时，有如下选择。

1. 有下列情形之一的，禁止结婚

- （1）直系血亲和三代以内的旁系血亲。
- （2）患有医学上认为不应当结婚的疾病。

2. 暂缓结婚

经婚前医学检查，对患指定传染病在传染期间或者有关精神病在发病期内的，医师应当提出医学意见；准备结婚的男女双方应当暂缓结婚。

传染病患者在传染期内可传染配偶，婚后妊娠可能宫内传染给胎儿，服用的药物可能致畸；有关精神病患者在发病期内常失去自控能力，生活不能自理，且大量服用药物，如婚后妊娠可能致畸。

3. 可以结婚，但不宜生育

经婚前医学检查，对诊断患有医学上认为不宜生育的严重遗传病的，医师应当向男女双方说明情况，提出医学意见。经男女双方同意，采取长效避孕措施或者施行结扎手术后不生育的，可以结婚。但《中华人民共和国婚姻法》规定禁止结婚的除外。

（1）男女任何一方患有严重的常染色体显性遗传病，如强直性肌营养不良、先天性成骨发育不全、结节性硬化、双侧性视网膜母细胞瘤等，妊娠会导致致死或严重致残疾病，子女患病率高，且目前尚无有效治疗方法和产前诊断方法。

（2）男女双方均患有相同的严重常染色体隐性遗传病，如白化病、先天性聋哑、糖原储积症、肝豆状核变性等，下一代发病概率极高。

（3）男女任何一方患有严重多基因遗传病，如精神分裂症、躁狂症、抑郁症、先天性心脏病、原发性癫痫等，并属于该病的高发家系，下一代再发风险高，即使病情稳定，也不宜生育。

4. 限制生育

对可以进行准确产前诊断或植入前诊断的遗传病可在确诊以后，进行选择生育。对无有效产前诊断方法的伴性遗传病患者或携带者可在作出性别诊断后，选择生育。

例如, X 连锁显性遗传病, 男性患者的女儿全部为患者, 儿子全部正常; 女性杂合子患者的子女均有 50% 可能为患者; X 连锁隐性遗传病, 女性携带者的儿子有 50% 可能发病, 女儿有 50% 可能为致病基因携带者。

5. 借助辅助生殖技术

夫妇双方都是常染色体隐性遗传病的携带者, 任何一方是常染色体显性遗传病患者或可导致高风险可存活出生畸胎的染色体平衡易位携带者等, 可采用捐精者或捐卵者的配子进行人工授精。

六、常规临床遗传咨询

(一) 染色体病

染色体异常包括染色体数目异常和结构异常, 多为散发, 主要是由亲代生殖细胞在发生过程中畸变造成的, 因此再发风险率就是经验风险率或群体发病率。有少部分是双亲中有平衡易位或倒位携带者的结果, 这种情况再发风险高。

(二) 单基因遗传病

单基因遗传病 (single-gene disorder, monogenic disorder), 简称单基因病, 是只由单个基因突变引起的按照孟德尔方式传递的疾病, 又称孟德尔遗传病 (Mendelian disease)。其分为常染色体遗传 (autosomal inheritance) 和性连锁遗传 (sex-linked inheritance) 两大类, 再进一步分为显性遗传和隐性遗传两种。

1. 常染色体显性遗传

常染色体显性遗传 (autosomal dominant inheritance, AD) 相关的致病基因位于 1~22 号常染色体上, 其相应的等位基因是正常基因, 遗传方式是显性的。AD 病在杂合 (Aa) 时即可导致疾病的发生, 如 Huntington 舞蹈症、Marfan 综合征等。图 1-4 显示的遗传方式是常染色体显性遗传。

(1) AD 的遗传特点。

- 1) 男女患病风险相同。
- 2) 垂直传递, 每代都可能出现患者, 患者的父母之一必为患者。如出现生殖腺镶嵌体、基因新突变、非外显或外显不全、表现度差异等情况, 则可能不显示这一特点。
- 3) 父母双方均可传递突变至子代。
- 4) 父母任何一方为患者, 每次妊娠时子代的患病概率是 50%。
- 5) 表型正常的个体不会有患病的子女, 除非有生殖腺镶嵌体和外显不全的存在。
- 6) 纯合子 (AA) 的症状通常比杂合子 (Aa) 严重, 甚至为致死性的。
- 7) 部分病例属散发性, 与新基因突变有关。

(2) 与常染色体显性遗传有关的重要概念。

1) 完全显性 (complete dominance): 指在 AD 病中, 杂合子 (Aa) 和纯合子 (AA) 基因型的表达都导致相同的表型发生, 例如, Huntington 病、A1 型短指症、I 型多发性内分泌腺瘤病; 反之, 称为不完全显性。

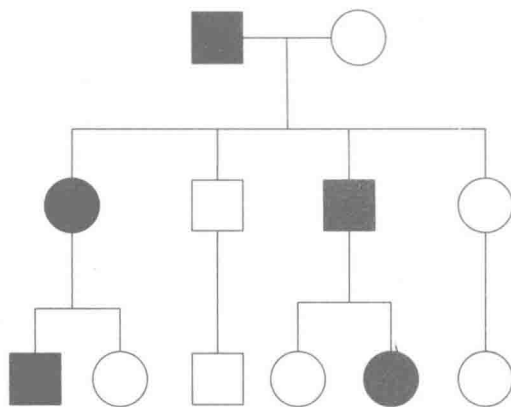


图 1-4 常染色体显性遗传病遗传模式

2) 不完全显性 (incomplete dominance): 指在 AD 病中, 杂合子 (Aa) 基因型表达所导致的表型在严重程度上与纯合子 (AA) 基因型的不一样。大部分常染色体显性遗传病的基因表达都属于不完全显性, 例如, 软骨发育不全。

3) 共显性 (codominance): 指两个不同的等位基因同时存在, 而且两者都能表达并且显示出不同的表型, 例如, 人类的 ABO 和人类白细胞抗原 (HLA) 的遗传方式。

4) 延迟显性 (delayed dominance): 一些常染色体显性遗传的杂合子, 致病基因在早年不表达, 只有到一定的年龄后才表达致病。例如, Huntington 病的杂合子多在 40 岁以后发病。

5) 外显不全 (reduced penetrance): 指不是所有含显性致病基因突变的个体都能显示出临床表型的现象。外显率是指表现出疾病症状的个体数与所有带有突变基因的个体数之比, 即外显率 = 患者数 / (患者数 + 无临床表型的致病基因携带者数), 外显率为 100% 者为完全外显, 低于 100% 者为外显不全。

6) 表现度差异 (variable expressivity): 指临床表现及其严重程度在患同一种疾病的不同患者间的差异。

7) 基因多效性 (pleiotropy): 指一个或者同一对的等位基因的突变可以导致多种不同器官系统或不同特异性的症状和体征。

8) 从性显性 (sex-influenced dominance): 指发生同样的基因突变, 而表型的出现偏重于一种性别现象。

9) 限性遗传 (sex-limited inheritance): 指疾病表型只出现在一种性别个体, 完全不在另一种性别个体身上表现。

2. 常染色体隐性遗传

常染色体隐性遗传 (autosomal recessive inheritance, AR) 是指致病基因位于常染色体上, 其遗传方式是隐性的, 即杂合时 (Aa) 正常的显性基因 (A) 能掩盖隐性致病基因 (a) 的作用。患者为突变基因的纯合子 (aa), 杂合子 (Aa) 为携带者, 例如, 海洋性贫血 (地中海贫血)、苯丙酮尿症、白化病 (图 1-5)。AR 的遗传特点如下。

(1) 携带者只携带一个隐性遗传致病基因, 无临床表现。

(2) 男女患病概率相等。