

第七届全国现代妇产科学新进展学术会议

论文汇编

国外医学妇产科学分册编辑部
国外医学计划生育分册编辑部
新疆医学会妇产科学专业委员会

乌鲁木齐·2003年9月

目次

专题讲座

人类基因组计划与现代医学发展	董兆文(1)
辅助生育技术近年在国内的发展	庄广伦(6)
出生缺陷的控制与遗传病的预防	马旭(6)
胎儿宫内治疗	林其德(10)
妊娠期特发性血小板减少性疾病	姚天一(12)
宫腹腔镜近代进展	夏恩兰(15)
子宫内膜异位症的研究进展	糜若然(23)
女性生殖道菌群及厌氧菌感染疾病	石一复(29)
盆腔炎	石一复(33)
VVC 与药物治疗	石一复(37)
植物药治疗绝经相关疾病研究进展	陈亚琼(45)
绝经后出血研究现状	傅才英(47)
成年女性沙眼衣原体感染和不育	邵长庚等(49)
子宫颈上皮内瘤变	王世阁(52)
卵巢癌治疗的最新动向	高永良(55)
卵巢癌的巩固治疗	孔北华(58)
LUNELLA 注射避孕针新的知情选择 1 月 1 次的激素避孕方法	雷贞武(59)
生殖医学与不孕不育	石其贤等(64)

交流论文

综述部分摘要

妊娠高血压综合征发病相关基因研究的现状	朱秋玲 李庆申(72)
妊娠期肝内胆汁淤积症胎儿宫内窘迫及死胎发生研究进展	薛月珍 朱关珍(72)
胎儿颈部半透明组织厚度在妊娠早期筛查 Down 综合征的作用	张明 赵忠楨(72)
整合素与子宫内膜接受性	叶红 石红(73)
激素替代治疗与绝经后骨质疏松的研究进展	李英勇 王芳(73)
子宫内膜异位症的遗传流行病学研究进展	易晓芳 徐丛剑 刘惜阴等(73)
胸腔子宫内膜增生症	肖爱清 张天民(74)
细菌性阴道病和人类免疫缺陷病毒的关系	王远菊 张洪文(74)
沙眼衣原体疫苗的研究现状	郭雨良 张洪文 张志胜(74)
紧急避孕方法研究现状	江静 王振海(75)
胎盘部位滋养细胞肿瘤临床研究进展	刘国艳 姚爱琳 糜若然(75)
米非司酮治疗子宫肌瘤进展	马俊如 周从容(75)
卵巢甲状腺肿	孙立奇(75)

妇科肿瘤的免疫基因治疗进展	康 玉	徐丛剑(75)
雌激素依赖性肿瘤 bcl-2 癌基因研究进展	赖东梅	朱关珍(76)
端粒、端粒酶与宫颈癌	侯 萌	濮德敏(76)
胰岛素样生长因子系统与卵巢癌	闫 震	汤春生(76)
拓扑替康在卵巢癌中的应用进展	易晓芳 丰有吉	朱关珍(77)
转基因动物在卵巢肿瘤研究中的应用	瞿全新	糜若然(77)
性甾体激素的非基因活性	李连香	陈亚琼(77)
植物雌激素补充品在妇女中的应用	张 莉 邹 伟	陈亚琼(78)
FDA 关于绝经后妇女使用的雌激素与雌、孕激素新建议	刘 玉	陈亚琼(78)
CD147 研究新进展	杨 红 侯向华	辛晓燕(78)
腹腔镜卵巢楔形切除术与肥胖、血脂、胰岛素水平	冯亚铃 邹 伟	陈亚琼(79)
兔抗人 DOC-2 抗血清的制备	刘淑娟 辛晓燕 张新海等	(79)

论著部分摘要

孕妇外周血 sIL-2R 水平与绒毛 CMV 感染的相关性	陈素华 闻良珍 凌霞珍	(80)
鉴定孕妇外周血中的单个有核红细胞及游离 DNA 的来源	陈汉平 原本旭 王陶然等	(80)
正常产妇与妊娠征瘦素水平的观察	肖 瑾 石 馨 陈雪红	(80)
重度妊高征并发溶血、肝酶升高、血小板减少综合征 13 例临床分析	何造雄 刘睦宇 刘富荣	(80)
早孕期植入性胎盘 1 例	钟嘉莉	(81)
双胎妊娠合并贫血对妊娠结局的影响	姚丽艳	(81)
产妇侧卧位纠正持续性枕横、枕后位的临床观察	潘 晖 程友敏 张 雁	(81)
新式剖宫产 300 例临床分析	张志英 王 平	(82)
钳夹致双角子宫损伤 1 例报告	周文英 白 云	(82)
无痛人流流产 1 000 例临床观察	温 雯 吴 梅	(82)
力蒙欣用于无痛人流流产 390 例临床分析	周文英 袁广兰 单菲	(83)
米非司酮配伍甲氨蝶呤治疗异位妊娠 58 例临床分析	温 菁	(83)
米非司酮配伍经阴道联合用药终止 10~15 周妊娠临床研究	孙雪梅 张英姿	(83)
米非司酮配伍米索前列醇终止 6~16 周妊娠 252 例疗效分析	郝友瑛 郭雪梅 刘江艳等	(84)
45 例心电图异常者的药物流产效果观察	祁玉兰	(84)
米非司酮用于稽留流产 60 例临床疗效观察	刘思纯 倪 黎 许爱玲	(84)
米索促宫颈成熟加气囊助产 375 例观察分析	苟凯红 杨静智	(85)
米索前列醇预防产后出血的临床观察	熊金玲 温亚丽 左慧萍	(85)
分娩期孕妇 TORCH 感染的血清学检测及临床分析	李昭荣 李 牧 刘海莉等	(85)
赛诺金治疗妊娠并尖锐湿疣 1 例	肖根秀	(85)
妊娠期梅毒诊治的探讨	陈 健	(86)
胎膜早破与沙眼衣原体感染相关性及其临床治疗	马凤珍 王 美 李跃珍等	(86)
脐带绕颈产前诊断的临床观察体会	刘安兰	(86)
脐带附着异常的 10 例临床分析	贺先香 刘丽英 范 虹	(86)
产褥感染 34 例病因分析	王 弘	(87)

胎儿心电图在产前诊断中的作用	田先芝 周世媛 牛成玲等(87)
2 390 例外周血染色体核型分析	刘 珍 梁品容(87)
两种 PCR 方法对单细胞进行 SRY 基因诊断的对比研究	翁兰英 曹华斌(87)
人血丙种球蛋白在优生中的作用	孟蔚春(88)
提高人口素质,从优化受精卵开始——科学育儿三部曲应用方法报道	陈亚芬(88)
论围产监护技术与胎教优生方法的可持续运用	陈亚芬(88)
生殖免疫检测在不孕不育中的临床应用	龚世珣 纪树芳 王 辉等(89)
卵巢过度刺激综合征 24 例临床分析	郭晓玲 谢庆煌 童国庆等(89)
卵泡期经阴道小卵泡抽吸治疗 PCOS 排卵障碍	朱文杰 李雪梅 陈秀敏等(89)
隐性高泌乳素血症所致不孕症的诊断与治疗	胡祥秀 张令浩 周凌仁等(90)
激素替代治疗卵巢早衰临床分析	杨钟莉(90)
微量雌激素替代治疗卵巢早衰临床观察	李月英(90)
细胞色素芳香化酶 P-450 在正常和内异症子宫内膜的表达及其意义	王化丽 于 静 王莲芬等(91)
口服倍美力行 HRT 的依从性	蒋春萍 梁小莉(91)
中国成都市中老年妇女对绝经的认知和接受性	黄 薇 吴艳乔 张 迅等(91)
出血性输卵管炎 8 例临床分析	胡南英(91)
女性下生殖道常见感染的诊治与进展	宋学红(92)
艾滋病与艾滋病的防治	马艳华(92)
沙眼衣原体感染、解脲支原体感染与输卵管不孕的关系	薛金云 曾乐容(93)
小群体中常见阴道炎及慢性宫颈炎的发病倾向	梁 秀(93)
子宫颈感染与习惯性流产的相关性研究	张振荣(93)
103 例生殖道感染妇女的检测结果分析	蒋丽芳 胡晶莹 张建国等(93)
替硝唑与甲硝哒唑治疗细菌性阴道病的疗效分析	官正权(94)
妇女生殖器疱疹——附 73 例分析	张亚平 杨 燕 张培莲(94)
32 例生殖器结核患者 T—淋巴细胞亚群及可溶性白细胞介素 2 受体的 临床研究分析	文惠芳 周红梅(94)
女性生殖道尖锐湿疣中西医结合治疗临床研究	吴育宁 金 延 华 苓等(95)
围绝经期妇女感染性传播性疾病的临床诊断与治疗	袁志红 苏 锐 张 健等(95)
特殊人群生殖道感染的调查分析	黄永红(95)
GyneFix 固定式宫内 IUD 230 例的临床观察	王素平 马君建 张 洁(95)
150 例 IUD 下移者在 B 超监测下行复位术后临床效果观察	祁玉兰 李 珊(96)
双异丙酚用于绝经前后妇女取 IUD 的临床观察	马 林(96)
腹式小切口女性结扎手术 3 935 例体会	李汉金(96)
微波治疗外阴炎、外阴搔痒 100 例疗效观察	古兰丹·阿不力孜(97)
宫颈 CIN I、II 级的微波治疗	林 茜(97)
皮下埋植剂按原方向更换术	祁玉兰(97)
波姆光治疗皮下埋植术引起左臂静脉炎 1 例	祁玉兰(98)
6 例皮埋妊娠药物流产临床分析	祁玉兰(98)
取出皮埋剂时尺神经损伤 1 例	祁玉兰(98)

二氧化碳激光治疗宫颈糜烂 337 例分析	付 越 陈 新(99)
CO ₂ 激光配合中西药物治疗外阴营养不良临床分析	杨招爱(99)
冷冻治疗宫颈肥大 86 例	陈伟民 李璇练(99)
冷冻治疗妇产科尖锐湿疣 18 例	陈伟民 李璇练(99)
宫颈环形电切对宫颈病变诊断与治疗价值的探讨	江梅珍 宋绿茵 车坤兰等(100)
射频自凝刀在宫颈疾病中的应用	丁晓萍 郑 玲(100)
宫腔镜检查 418 例临床分析	赵 霞 王英红 王 冲(100)
宫腔镜检查对异常子宫出血病因的诊断	车坤兰 宋绿茵 江梅珍等(100)
宫腔镜检查对子宫出血诊断价值	左彩荣 木尼热·热夏提(101)
宫腔镜检查在异常子宫出血诊断中的临床应用	木尼热·热夏提 左彩荣 王玉萍(101)
宫腔镜行宫颈电切治疗宫颈糜烂临床观察	木尼热·热夏提 左彩荣 阿提开姆(101)
电视腹腔镜治疗输卵管妊娠 110 例分析	牛亚莉 吴凤英(102)
腹腔镜下卵巢囊肿摘除术 20 例分析	蒲建新 梁新芳 张永红(102)
腹腔镜纠正误诊卵巢肿瘤 2 例	赵 珍 吴凤英(102)
宫腔镜电切术治疗宫颈疾患的临床研究	张丽丽 张春惠 赵 徽(102)
电视腹腔镜诊治不孕症 130 例分析	牛亚莉 蒋为清(103)
电视宫腔镜与 B 超联合在宫内异物诊治中的临床应用	张春惠 张丽丽 周 谦等(103)
宫腔镜诊治输卵管性不孕的临床应用	陈云萍(103)
X 光监护下宫腔镜输卵管插管造影和疏通术	李素春 吴少芸 林婵珠等(104)
镜改良鞘膜内子宫切除术(附 300 例报告)	杨 进 何援利 潘石蕾等(104)
膀胱腹膜间宫颈肌瘤 2 例	王德新 胡小英(104)
利维爱替代治疗对绝经后子宫肌瘤的影响	蒋洲梅 洪淡华(104)
65 例不典型腺上皮细胞(AGC)的组织病理学分析与临床管理	王秋曦 宋学红 刘 军(105)
50 例 ASCUS 患者临床病理分析	古扎丽努尔·阿不力孜 李庭芳 地力努尔·土尔孙(105)
宫颈上皮内瘤样病变临床分析	古扎丽努尔·阿不力孜 夏米西努尔·阿不力米提 李庭芳等(105)
早期宫颈癌术后复发因素的探讨	夏米西努尔 古力娜 古丽沙热等(106)
III 期宫颈癌治疗中应用放疗增敏剂 AK-2123 的临床观察	黄长江 吴 琼 鲍云华(106)
93 例子宫内膜癌的临床分析报告	贺国丽 王 雪 杨舒盈(106)
p73、Ki-67 和 PTEN 在子宫内膜样腺癌组织中的表达及意义	邓 杰 刘铭球 朱润庆等(106)
全反式维甲酸与顺铂联合在体外对卵巢癌 3AO 细胞株增殖、 分化的影响	李 丽 李庭芳 张月明等(107)
全反式维甲酸与顺铂联合在体外对卵巢癌 3AO 细胞株凋亡及 p53、bcl-2 基因表达的影响	李 丽 李庭芳 张月明等(107)
复发性上皮性卵巢癌的综合治疗	纪新强(107)
复发与难治性卵巢上皮癌二线化疗的临床观察	孙秀华 王志美 王瑞斐(108)
5 例卵巢外腹膜乳头状癌与卵巢癌临床差异比较	张庆明(108)

专题讲座

人类基因组计划与现代医学发展

国家计生委科学技术研究所分子生物研究室(100081) 董兆文

人类基因组计划

1953年沃森和克里克建立的DNA结构的双螺旋模型,被誉为现代遗传学发展史上的第三大里程碑。这一模型不仅解决了半个世纪以来有关遗传物质的争论,也奠定了现代基因研究的分子生物学基础。由此,从遗传密码的破译到基因工程的建立,使人们对生命本质的认识发生了革命性的变化。这些发展中的一个重大事件就是1990年10月由美国科学家提出的人类基因组计划(human genome project, HGP),这一计划一提出就立刻引起了全世界科学界的关注和重视,人们都清楚地看到人类基因组研究在现代医学和生物工程研究方面有着巨大的前景和潜在的商业价值。所以,HGP的研究已成为了各国政府发展科技的优先考虑项目。

一、人基因组计划的主要研究内容

HGP的最终目的是确定人类基因组所携带的全部遗传信息,它主要包括四个方面的研究内容。

1. 遗传图 人类基因组的遗传图是指基因或DNA标志在染色体上的相对位置与遗传距离,又称为连锁图。遗传图上的遗传距离通常以基因或DNA片段在染色体交换过程中分离的频率厘摩(cM)来表示,1 cM相当于1 000 kb DNA大小,估计人类基因组全长约3 300 cM。目前,遗传图的研究技术主要有DNA的限制性内切酶片段长度多态(RFLP)和寡核苷酸短串联重复(STR)技术。为了制作更加精细的人类基因组遗传图,寻找新的遗传标记一直是遗传学家关切的问题。单核苷酸多态性(SNP)标记的发现和立即成为人类基因组研究的关注焦点,SNP位点极其丰富,存在于整个基因组,平均每1 000个碱基(bp)就会出现一个SNP,整个人类基因组的SNP可达到300万个。

2. 物理图 人类基因组的物理图是指一个基因在DNA序列上的实际距离,通常由克隆的DNA片段有序排列而成,物理距离以DNA片段的核苷酸数目的多少表示。目前常用的制作人类基因组的物理图的DNA标志有两种;专一的序列标签位点(STS)和表达序列标签(EST)。STS是人类基因组中已知的单拷贝DNA序列,片段长度一般在200~500 bp,多用作染色体DNA的界标,界定基因或DNA片段。EST是来自cDNA文库的表达序列,长度通常为150~400 bp,可作为遗传标志和检测基因组中的编码序列。近年来,在人类基因组研究中克隆基因的载体有很大发展,出现了可以克隆数千kb DNA片段的酵母人工染色体(YAC)、细菌人工染色体(BAC)和哺乳动物人工染色体(MAC),已成为克隆基因的有力武器。

3. DNA碱基序列图 目前,人类基因组的30亿个bp的DNA序列测定工作已经完成。用于DNA序列测定的主要有两种技术;Sanger提出的酶法和Maxam建立的化学降解法,两种方法都可以进行自动化分析。大规模的DNA序列测定需要依赖计算机对原始数据进行分类、整理和排列DNA序列,为此全世界建立了几个基因DNA序列数据库,其中最为著名的是美国国家生物技术信息中心建立的基因库(GeneBank),该库已收集了1 892 000条基因序列记录,已成为一个大型的综合性核酸序列数据库。

4. 转录图 人类大约有5~10万个基因,但这么多基因中,只有1%~5%的基因是指导蛋白质编码的。因为各种生命现象都是通过蛋白质来表现和实现自己的功能的。因此,抓住了这些能编码蛋白质的DNA,就大致抓住了人类的基因,这就是转录图所要做的事情。人的每个细胞里所有的DNA决定将近10万个基因,那么在每一种组织的细胞中,只有10%的DNA能表达。由于转录图中的这些基因是有表达功能的基因。再者,转录本身是有组织与时间特异性的,它来源于已知的某一生育阶段的某一组织,因此可以绘制出在正常条件下基因表达的数目、种类及结构、功能的信息。将来还可以了解不同组织在不同水平、不同表达、不同时间内的表达,这样有了正常和异常的转录图,就可以在此基础上构建基因表达谱了。

二、一个基因的确定和分析

确定一个基因需要从以下几个方面考虑。

1. 通过DNA序列分析确定基因 当知道基因组的DNA序列后,就可根据这些DNA碱基排列的计算机

分析,找到 DNA 两条互补链上所有可能的可阅读框架(ORF)。从理论上讲,只有完成全部人类基因组的全部 DNA 序列测定,才能确定基因组每一个基因。

2. 功能克隆 基因的功能克隆包括以下几方面的内容:根据已知的生化缺陷或特征确定与该功能有关的蛋白质,根据遗传密码分析其可能的 mRNA 碱基序列,以此设计相应的核苷酸探针,用探针从基因组的 DNA 文库或 cDNA 文库中筛选基因,这是克隆基因的一种策略。

3. 定位克隆 对许多单基因遗传病来说,我们并不知道其生化功能,但这些单基因遗传病的基因位点已精确地在染色体上定位,或者有相应的 DNA 连锁标记,可以采用定位克隆的策略分离这些基因。

人类基因组计划研究进展

一、后基因组研究

HGP 从 1990 年正式启动以来,经过全球科学界的努力已提前完成了分辨率为 0.7cM 的基因组遗传图和分辨率为 100kb 的物理图,进入了大规模测序的阶段。随着 HGP 研究的深入发展,人类基因组研究进入了后基因组时代(post-genome era)的新阶段。后基因组时代的研究将主要从结构基因组学过渡到功能基因组学的研究,其特点将是充分利用结构基因组学提供的信息来研究基因的功能。

二、功能基因组学

功能基因组学主要关注从基因序列来决定蛋白结构和功能,一种检测基因序列与其相关的功能和结构的研究方法是检测细胞内 RNA 含量。Stanford 的研究人员已经开发出 DNA 微点阵技术,此项技术采用高通点样技术将 cDNA 探针定位于一块载片的已知位置,将不同细胞系中分离的 mRNA 逆转录为 cDNA,再标记上不同的荧光素,这些被标记的 cDNA 片段可与芯片上的 cDNA 进行杂交,这样不同细胞间 mRNA 的表达差异就可以检测出来,从而研究一个基因的功能。

三、疾病基因组学

目前,有 8 000 多种单基因遗传病和多种危害人群健康的多基因疾病的致病基因和疾病相关基因。因此,疾病基因的定位、克隆和鉴定是 HGP 的核心部分。随着人类基因组图的日臻完善,一旦某个疾病位点被定位,即可从局部的基因图中遴选出结构、功能相关的基因进行分析,从而大大提高疾病基因检出的效率。

四、基因芯片技术

面对人类基因组研究的庞大任务,人们一直在考虑如何提高分析效率和进行技术革新,基因芯片技术的出现为解决这一问题显示了广阔的应用前景。基因芯片将基因荧光标记杂交检测、共焦显微镜的激光扫描和荧光图像的计算机处理技术结合在一起,极大提高了基因分析效率。Affymetrix 公司推出可合成和阅读 4 000 000 个寡核苷酸探针的基因芯片,使对患者的全部基因组的变化进行整体的、快速的诊断工作将成为常规内分析工作。遗传学家预言随着基因芯片的日益发展,一个快速、准确、低耗的人类基因组研究新时代即将到来。

五、生物信息学

随着人类基因组计划的快速推进,每天都有成千上万的序列需要得到证实,新的基因和新的遗传多态不断被发现,大量和大规模的基因序列数据库的建立,都要依靠生物信息学来完成。随着人类基因计划的开展,生物信息学研究不断发展。生物信息学综合运用计算机科学、应用数学的技术和手段,探索各种计算、数学、统计方法在生物问题上的应用,已广泛用于基因序列数据的获取、处理和分析,为促进人类基因组计划研究发挥了巨大作用。信息技术与分子生物学相互交叉、应运而生的生物信息学将是一门生气勃勃的崭新的新兴学科,也将必然拓展生命科学新的研究领域和加速其研究进程。

人类基因组多样性研究

一、人类基因组多样性计划

HGP 启动以来已取得了令人鼓舞的发展,然而我们又面临新的挑战。人类是一个具有多态性的群体,要真正了解全人群的基因组,就需研究和比较不同人种、民族、人群的基因组,由此“人类基因组多样性计划”(human genome diversity project, HGDP)就应运而生,并成为 HGP 的一个新的增长点和重要组成部分。

目前,世界各国的 HGP 研究都把 HGDP 列为一项重要内容,1991 年正式成立了国际 HGDP 执行委员会。1997 年,在美国国家研究委员会中专门成立了人类基因组多样性问题委员会,明确了研究人类基因组多样性的目的与意义,呼吁在全球范围内加强人类基因组多样性的研究工作。从以上发展不难看出, HGDP 研

究是继 HGP 之后又一个世界科学界所关注的热点。

从人类基因组多样性的观点分析,每个人的基因组都不一样,每一个人群、民族、人种的基因组也都有其特点。目前,世界上 HGP 所研究的材料主要是白种人的基因组,要真正了解全人类的基因组,还需研究与比较不同人种、民族、人群的基因组,了解他们的特点。其中,中国丰富人口资源在人类基因组多样性研究中的特殊地位是任何国家都无法取代的。我国是世界上的人口大国,也是世界上民族资源最丰富的国家。这一特点使中国成为进行 HGDP 研究的最为理想的国家,充分利用我国丰富的少数民族基因资源,发展中国人类基因组多样性研究是我国进行 HGP 研究的战略思考。

二、HGDP 的研究意义

HGDP 的目的是研究不同人群和个体在疾病的易感性和抵抗性方面的遗传学差异,从而找出与疾病易感性有关的基因变异性和基因多态性,这些基因的多态性又为疾病的诊断和治疗提供了新的线索和手段。人类基因组多样性也在一定程度上决定了不同人群和个体对药物的不同反应,通过对影响药物代谢通路有关基因的研究,可能揭示不同人群和个体对药物反应差异的遗传学基础。因此, HGDP 不仅是疾病基因组学的主要内容,也是药学基因组学和环境基因组计划的研究热点。

药物基因组学

药物遗传学的发展已经有数十年的历史,人类基因组计划的提出使得人们清楚地看到人类基因组研究在现代医药和生物工程方面所具有的巨大前景和潜在的商业价值。人类基因组研究不仅促进了药物遗传学的深入发展,也产生了以基因组序列和基因表达分析为基础的药物基因组学。

一、药物遗传学

药物遗传学的研究主要集中在对药物代谢的遗传变异和编码药物代谢酶基因的多态性分析,从而决定药物的合理选择和使用剂量,以期得到最佳的治疗效果和避免可能的毒性反应。目前,细胞色素 P450 酶(CYP450)是药物遗传学研究得最广泛、最深入的一类药物代谢酶。CYP450 基因多态性影响着许多常用药物在体内的氧化代谢,并依此将药物代谢分为不同的类型。CYP450 酶系参与了许多内源性物质如类固醇、胆酸、脂肪酸、儿茶酚胺等和许多进入体内的外源性物质如药物、杀虫剂、毒物、致癌物等的代谢,对维持体内环境的平衡及正常功能起着重要作用。

CYP450 基因多态性的研究发现解释了在使用标准药物剂量时,为什么有人达不到预期的治疗效果,而有人却表现出药物毒性反应。CYP450 基因多态性将人群分为两种表型:正常代谢型(EM)和慢代谢型(PM),其中 PM 的发生率在不同人群、种族中又各不相同,近而应用于指导用药。

二、从药物遗传学到药物基因组学

随着人类基因组计划研究进展,全面深入地了解个体和群体间基因组的变异和多态性已成为可能,这对于药物遗传学等研究领域的深入发展具有十分重要的意义。药物基因组学作为一门新兴学科,与药物遗传学在研究内容上有许多相似之处,但在研究范畴和侧重面上又有很大不同。药物基因组学以人类基因组学为基础,在基因水平研究个体遗传差异对药物不同反应和药效的差异,不仅为药物在医药化学和基因组学领域中的深入研究开辟了新的视野和角度,同时也使基因组学研究充满了新的商机和应用前景。与主要以生化技术为手段进行研究的药物遗传学相比,药物基因组学的研究则充分利用了日益完善的基因分析方法,如 DNA 测序、基因定位和基因的生物信息学等技术。药物基因组学和药物遗传学在许多研究领域上又存在着相互作用和关联,例如在药物代谢过程中,药物可诱导一些细胞色素 P450 酶基因的表达水平发生变异,药物基因组学就可能从基因和转录水平上研究这些诱导反应的发生机理。

三、药物基因组学对现代药学的影响

合理用药的核心是根据个体基因变异与药效差异设计临床个体化用药方案,以充分发挥药物对机体的作用。今后,当药品推向市场时若能同时配上一个鉴定基因的试剂盒,患者用药前就可以先进行基因变异分析,从而依据自身情况有效安全地选用品。这样,不仅可增加药物的有效性,还可减少了患者就诊次数和避免毒副反应。

美国乔治敦大学医疗中心通过用一块特殊的基因芯片对患者的 DNA 进行检查,可以对一种处于不规则移动状态的酶系统 CYP450 进行检测,来发现和解决一些疑难病症患者的病因。由于 CYP450 检测取得了如

此巨大的成功,一些企业已经准备开始提供直接针对消费者的药物基因组检测服务,这种基于基因突变的诊断治疗将显著提高临床治疗的准确性和有效性。

四、药物基因组学在新药研制和开发中的应用

药物基因组学概念一经提出,就引起许多大的制药公司的极大兴趣,纷纷在此方向投资进行研究与开发。随着对人群遗传变异认识的逐步系统深入,研究方法和技术手段的全面发展,药物基因组学已经日趋成为临床医药工作者和药物生产厂家所共同关注的热点问题。

药物基因组学在新药临床试验中的应用也引人注目,经过药物效应基因变异受试者的筛选,可以增强临床试验的统计学意义,从而节约药物临床试验的时间和费用。运用药物基因组学的原理和研究方法,将使得新药研制的成本降低,这样不仅可以更直接地在所选人群中验证药物的有效性和安全性,还能减少大规模临床试验的需求。可见,药物基因组学在新药研制开发中的应用必将给整个制药业的发展带来新的机遇和挑战。

HGP 对现代医学发展的影响

HGP 展示了生命科学研究的广阔前景,使我们可能利用这一巨大无比的生物资源来揭示人类本身的生命奥秘。HGP 也大大改变了现代医学的概念,使现代医学研究进入一个新的发展阶段,HGP 对现代医学发展的影响已在各个领域内显示出巨大的推动力。

一、HGP 和预防医学

目前,估计总数约十万的人类基因中已有近五千多个基因被用于医学遗传学的检测,每天都有关于人类疾病的基因及疾病危险因素有关的基因多态性和一些影响健康的基因变异体被发现。这些人类基因组多样性的研究结果逐步用于疾病的预防工作,形成了分子流行病学的新概念。分子流行病学研究是以人群为基础的基因研究,把 HGP 发现的基因和基因多态性不断转化为现代预防医学和保健医学的新内容和新思路。

二、HGP 与基因治疗

遗传病已成为当前危害人类健康的重要原因之一,而遗传病的最大问题是尚没有有效的治疗方法,由 HGP 的研究发展而来的基因治疗已在逐步改变着这一状况。基因多态性和基因的差异都可能作为候选基因来设计新的药物,直接影响功能的基因多态性也可以用来追踪病因和发展新的检验技术,疾病与疾病易感基因的发现为药物的设计提供新的线索。基因治疗已经为现代医学的治疗学开辟出一个新的途径,HGP 最终将不断为人类疾病的诊断和治疗提供新技术和新产品。

三、HGP 与基因诊断

HGP 的发展使疾病的诊断进入了分子诊断水平,它不仅扩大了疾病的诊断范围,也大大提高了疾病诊断的精确性。基因诊断技术也改变了传统医学的诊断模式,提出了基因产前诊断和配子基因诊断等一系列新概念。目前,基因诊断技术和产品已逐步进入医学诊断试剂市场,在这些研究基础上,分子病理学的出现将是必然的趋势。在疾病发生机制的研究中多种分子生物学手段将被采用,这些方法或技术的发展将在疾病的诊断中应用,如 PCR、分子杂交、DNA 芯片等技术已经进入了临床病理诊断实验室,分子病理学必将促进医学诊断学的新发展。

四、HGP 与医药工业

目前,在世界范围内的人类基因资源的激烈竞争的重要原因就是 HGP 为医药工业发展展现了辉煌前景。国际上关于基因专利争论的背景就是争夺与人类基因组有关的医药产品的优先权和专利权。中国作为医药工业大国要密切关注这一事态发展,保护我国基因资源,为我国本世纪医药工业发展抢占一席之地。

环境基因组计划

美国国立环境卫生科学研究所基因组计划研究着重于环境与人类疾病的关系,人类健康状况是受多种因素影响的,如遗传易感性、环境的暴露等因素。快速发展的分子遗传学使人们认识到对环境暴露的易感性存在不同个体遗传背景的差异,环境基因组计划(environmental genome project,EGP)是专门研究与环境相关疾病的遗传易感性,通过研究影响个体对环境成分反应和基因多态性的关系,就能准确地预测出影响人类健康的危险度和制定出环境保护措施。

一、环境基因组计划的研究内容

一些基因已经被证明在环境暴露的易感性中起重要的作用,但这些基因多态性还未被系统地分析和鉴

定。EGP 的基本工作就是鉴定这些改变对特定暴露敏感性和抵抗性的基因多态性,如异源生物体代谢和解毒基因;激素代谢基因;受体基因;DNA 修复基因;细胞周期相关基因;参与氧化过程的基因以及与信号传导有关的基因等,建立基因多态性的中心数据库,以对疾病危险度进行群体研究。除上述基因多态性研究外,EGP 还对发现新的易感性基因感兴趣。

二、环境基因组计划与重大传染病的防治

传染病是目前全球人类死亡的主要原因之一,其发生和临床结局,不仅受病原体的毒力和环境因素的控制,而且受到机体遗传基因及其多态性的影响,这已经成为 EGP 研究的一个重要内容。从 3 个方面考虑。

1. 病原体 and 遗传基因的对应关系 近来发现不同的 HLA-DR 多态性与慢性乙型肝炎携带状态有关,也与机体内病毒的清除率有关。研究发现 HIV 的辅助受体 CCR5 基因的突变,使 HIV-1 株不能感染人体,因而产生显著的保护性作用,还发现 CCR5 等 5 种等位基因突变可影响艾滋病的发病进程。

2. 确定候选易感基因 通过比较健康人、高危人群以及特定病人家系中基因标记的共性和差别,可以发现感染性疾病的表型与基因标记的关联,如果在患病人群中这种基因标记频率高,就可能成为一个易感基因的候选者。再根据传染病的易感基因的多态性,科学地确定研究人群中健康人群、发病人群、高危人群、家系人群的不同预防策略和措施。

3. 分子流行病学 分子流行病学是在人群现场流行病学研究中应用分子生物学理论与技术,研究和应用各种分子生物学标志物,从基因水平研究病因、流行因素及防治措施。当前分子流行病学标志物可反映出外来因素和遗传因素方面的不同,特别是在核酸和蛋白质的分子改变。分子生物学标志物与传统的生物检测指标相比,将更特异、更敏感、更精确、更精密,可以识别成千上万个 DNA 碱基中一个碱基的改变,也可以将微量的核酸扩增数万倍,以便用来分析病因、正确评估各种因素对人类健康的危险度和评价预防措施。

中国人类基因组计划研究成果

我国人类基因组计划研究主要着重于疾病相关基因的结构和功能研究,近年来的主要进展有:①遗传性疾病致病基因的研究取得突破性进展,首次发现神经性耳聋的致病基因 GJB3,并克隆到定位于 11 号染色体的多发性外生性骨疣的致病基因。②发现了肝癌相关基因的 cDNA 和确定了 17p 上肝癌相关缺失的区域的范围。③定位了鼻咽癌在染色体上的杂合丢失区域。④克隆到了若干白血病致病基因。⑤对原发性高血压、精神病等多基因病患者及其家系进行全基因组扫描,发现了一些与其发病相关的位点和原发性高血压相关的新基因。⑥克隆了数百条来自造血、内分泌、神经、心血管、生殖系统与发育、分化以及信号传导有关的新基因的全长 cDNA。⑦建立了我国不同少数民族及南、北方两个汉族人群永生细胞株库,开展了我国多民族基因组多样性的比较研究。

1999 年 9 月,我国获准参加了国际人类基因组计划,成为继美、英、日、德法之后第 6 个国际 HGP 参与国。在科技部和中科院的资助下,我国将完成这一计划中 1% 的测序任务,即 3 号染色体上 3 000 万个碱基的测序任务,它表明中国科学家在国际人类基因组计划研究中占有一席之地。

面对即将到来的“后基因时代”,中国科学家已开展多学科、多层次的研究。上海肿瘤研究所的癌基因与相关基因国家重点实验室,在涉及肿瘤生长因子、受体、信号转录、细胞凋亡等基因的相互关系方面取得一批重要成果。上海市第六人民医院内分泌科发现一些基因的多态性位点与糖尿病的发生有一定关联。中国预防医学科学院、劳动卫生与职业病研究所通过对钢厂冶炼工、电焊工长期跟踪发现,携带一种名为 CYP2DL 基因者易发生锰中毒。这些研究清楚地表明中国的 HGP 研究已经进入了一个全面发展的新阶段。

分析 1994~1999 年间《SCI》共收录有关基因的论文 91 296 篇,其中美国 42 331 篇,约占总数的 46.4%,其次是日本,为 11 824 篇,约占总数的 13%,美国、日本、英国、德国和法国 5 个发达国家的基因论文数占近 84%。我国在此期间被收录的论文数为 830 篇,占总数的 0.9%。分析表明我国的基因研究论文数约占世界的近 1%,超过同属第三世界的印度和巴西,在国际基因组研究方面我国已占有一席之地。

辅助生育技术近年在国内的发展

中山大学第一附属医院生殖中心(510080) 庄广伦

1978年世界首例试管婴儿 Louis Brown 诞生的消息传来,人们聚集无比兴奋心情与追逐先进欲望,中国也要成功试管婴儿。可是当时环境非常艰难,经济力不足,设备落后,信息不灵,对发展试管婴儿认识意见不统一,整整10年过去了,终于在1988年中国首例试管婴儿在北医三院张丽珠教授的带领下获得成功。

开放改革推动经济发展,也为生殖医学发展萌发带来生机,人们对试管婴儿的观念不断在变化,生殖医学国际接轨意识逐渐迫切。90年代末,生殖中心不是冷冷清清孤几家,而是上百家蓬勃发展。中国人有志气、聪明能干,1996年10月中国首例单精子卵胞浆内注射(ICSI)婴儿在中山医大成功诞生,距1992年比利时世界首例ICSI婴儿相距4年,技术的差距大大缩短。ICSI技术是男性不育治疗的里程碑。

1998年中山医大进行人类胚胎植入前遗传学诊断(PGD)临床研究并获得国内首例成功妊娠。PGD使试管婴儿技术从以辅助生育为中心逐渐发展到以优生为目标。国内目前可用PGD诊断的疾病有X-性连锁疾病、单基因疾病以及染色体数目与结构异常等。在世界范围内已有18个国家、五十多个PGD中心,相应国内有广州中山医大、湘雅、北大三医院、浙江大学妇产医院、山东计生所、重庆生殖与遗传研究所、沈阳妇幼保健院、以及香港特区香港大学等建立PGD中心,并开始初步工作。到目前为止,国内已进行超过二百多个PGD周期,获得23例妊娠,并分娩20例健康婴儿(其中绝大部分为染色体疾病的诊断)。

从1998年始,国内新建的生殖中心数目每年成倍递增。从2001年起国内每年所进行的试管婴儿周期超过1万。目前,每年进行试管婴儿周期超过1000个的中心有2家,超过600个周期的中心有4家,300~600有9家,其余为300周期以内。辅助生育技术应用正在走向国际接轨,目前我国试管婴儿妊娠率为36.23%,已开展冷冻胚胎、囊胚培养、辅助孵出等实验室技术,部分中心可行附睾、睾丸取精进行ICSI。

跨学科组合的生殖医学使研究不断推向学科前沿,其中主要围绕如何提高试管婴儿临床妊娠率为目的,如对于反复体外受精失败、高龄妇女的妊娠问题采用PGD手段或用核、浆置换研究等。

发展中的生殖医学在我国面临的问题是引导与管理。生殖医学所涉及敏感的伦理、道德、法律概念,仍需加强。尽管我国生殖医学有了很好的发展势头,但实际上任重而道远。

出生缺陷的控制与遗传病的预防

国家计生委科学技术研究所遗传优生研究中心(100081) 马旭

现代医学及生物技术的发展大大促进了我们对出生缺陷和遗传性疾病的认识,同时也迅速提高了预防和治疗出生缺陷和遗传性疾病的可能性。这些进展不仅对人类健康产生了深远的影响,而且对社会、伦理和法律等一系列问题也产生了深刻的影响。

出生缺陷和遗传性疾病的流行病学

在不同地区,对出生缺陷和遗传性疾病的重视程度取决于当地发病率的高低,给人口和医疗卫生造成负担的轻重程度,预防和治疗的可能性,现有财政能力和医疗基础设施等情况,在一生的各个阶段都可能发生。而在出生时就可发现的疾病更为严重,因其可导致早期死亡或终生残疾。

一、流行病学分析

先天畸形是指那些不管在出生时是否被发现,但已存在结构性、功能性或生物化学性等方面的异常,因此先天畸形中包含了遗传性疾病和出生缺陷。在我国,由于各地区情况不同以及婴儿在尚未经专家诊断明确之前就已夭折等原因,很难获得精确的流行病学资料。此外,许多疾病并非在出生时就能得到诊断,有些疾病是随着年龄的增长而发生的。

国外大量的研究资料表明,先天性疾病和遗传性疾病是新生儿和儿童死亡的第二位原因(见表1),与此

同时,这些疾病也是儿童慢性致残的主要因素(见表2)。此外,30岁以前不同种类的遗传病和先天性疾病的发病情况也不容忽视(见表3),如果把后期发作的多基因疾病,例如糖尿病、精神病、高血压、心肌梗死、溃疡病和一些家族性癌症等加在一起,大约有60%~65%人口所患疾病是由于遗传决定的;若除去环境致死因素(如感染、事故、饥饿和战争),人们的死亡往往是由于遗传因素决定的,因此这方面的研究和临床实践已引起国际医学界极大的重视。

表1 婴幼儿遗传性疾病和先天性疾病的死亡率

1岁以下儿童主要死因 (9.6‰)	百分率(%)	1~4岁儿童主要死因(0.9‰)	百分率(%)
围产期因素	38	意外事故	31
先天性和遗传性疾病	25	先天性遗传性疾病	23
婴儿猝死综合征	22	肿瘤	16
感染	9	感染	11
其他	6	其他	9

表2 儿童慢性致残性和先天性疾病的发生率

疾病类型	千分率(‰)	遗传性疾病的可能性
智力障碍	严重型	3.5 很大
	中/轻型	25.0 30%
脑性瘫痪	2.5	很少
失明	0.6	50%
耳聋(严重)	1.0	> 50%
先天畸形	> 50	50%

表3 30岁以前遗传性疾病和先天性异常的发病率

类 别	千分率(‰)	最常见疾病
单基因疾病 (9.99‰)	显性患者	7.0 家族性高胆固醇血症、成人多囊肾病、亨廷顿病、神经纤维病、软骨发育不全
	X连锁	1.33 肌营养不良、血友病、色盲、X连锁智力低下
	隐性患者	1.66 囊性纤维化、PKU、氨基酸代谢病、脊肌萎缩症、地中海贫血
染色体病 (3.49‰)	常染色体病	1.69 70%是Down综合征
	性染色体病	1.8 大多数为Klinefelter和Turner综合征
先天异常 (52.80‰)	遗传性	26.60 先天性心脏病、畸形足、先天性髋关节脱位、幽门狭窄、腭/唇裂
	非遗传性	26.20

二、影响遗传性疾病发生的因素

1. 人口政策 人口统计表明,染色体疾病的发生率受母亲生育年龄的影响,尤其是唐氏综合征的发生率。在育龄期妇女生育不受控制的地区,儿童染色体病的发生率可达6‰,唐氏综合征可达3‰,当夫妇进行计划生育时,由于大龄双亲的比例明显下降,仅此一个因素的变化就可明显减少唐氏综合征的发生率,如在欧洲国家可减少30%~60%。
2. 地域差异 血红蛋白病和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症是人类最常见的单基因病,在全球人口中血红蛋白病超过4%,G-6-PD缺乏症基因携带者超过7%。这两种遗传性疾病在热带和亚热带很流行,如我国的华南和西南省份,由于发病率高、治疗负担重,因此,进行血红蛋白病和G-6-PD缺乏症的人群筛查已成为地方公共卫生问题的首要任务,但国家目前尚未制定广泛的调控规划和提供组织指导。
3. 近亲结婚 世界人口中至少有20%甚至更多的人是近亲结婚。据估计世界范围内至少有8.4%的儿童有亲缘关系。几年来这种习俗在我国部分地区(包括少数民族地区)人口中一直存在,而这种婚配方式增加了儿童隐性遗传病的发生率。
4. 易感人群 在我国,由于生活方式逐渐接近发达国家,冠心病、高血压和糖尿病的发生率也在增加。在一定程度上,多基因疾病的发生率可以反映出不同的遗传易感基因在人群中的分布规律,因此,环境因素加上遗传因素是这些常见疾病发生率的决定因素。

出生缺陷预防措施

为了预防出生缺陷和遗传性疾病,其关键是能否鉴别出本身将发生遗传性疾病的风险和/或能把这种疾病传给子女的人,在这里遗传风险的检测将涉及遗传家族鉴定和遗传学人群筛查两类技术手段,以及基本的出生缺陷干预制度和国家规划。

一、遗传风险的检测

确定风险的主要措施是:疾病是遗传性的还是散发性的。

1. 散发性疾病—人群筛查 大多数先天畸形和染色体病属于散发性,患这种疾病儿童的父母一般没有明显的风险因素,再发风险也比较低。有患病亲属的人,其风险一般仅略有增加,因此,既然每个人都有患散发性疾病的风险,那么采用简单而可靠的群体技术进行人群筛查是最有效的措施。

2. 遗传性疾病—家族性筛查 针对遗传性疾病较为有效的措施是家族性筛查,把高风险的个人或夫妇鉴别出来,进而在未生出第一代受孕子女之前进行遗传咨询和产前诊断,在这里涉及的关键技术是携带者检出技术,只要能精确地鉴定出携带者,就有可能在技术上进行前瞻性遗传咨询。

目前,家族性筛查仅仅是针对生殖风险的。近年来,针对个人风险的筛查也已引起医学遗传学家、公共卫生学家和政府部门的重视,这类技术实质是一种症状前检测技术,其目的是防止遗传性疾病的发生和发展,若这种技术是简便易行的,都可归类于人群筛查技术。有关内容将在以后章节中讨论。

3. 家族性筛查与人群筛查之比较 人群筛查(方法得当,进展顺利时)取得的成效远远高于家族性筛查(表 4),尤其是这种技术服务花费不多,而成效显著时更能说明人群筛查的重要性。但必须强调的是,这两种筛查技术(或策略)之间是相互补充而不是相互排斥的,如当发现了一个适于群体筛查的新方法时,往往先把这种方法在有遗传家族史的家族中使用,根据所取得的结果,再决定是否把筛查扩展到整个人群中去。

表 4 家族性筛查和人群筛查检出受累妊娠的比例

疾 病 类 型	筛 查 方 法	估计检出百分比	
		家族性筛查	人群筛查
主要先天性畸形	超声扫描	≈ 0	>70
Down 综合征	母体血浆因子检测	——	≈ 60
显性遗传病	家族资料和携带者	30~60	比家族性筛查稍高
X 连锁遗传病	——	——	——
隐性遗传病	携带者检测	<10	高达 100

二、遗传学家族性筛查

遗传学家族性筛查主要包括两方面内容:①从家族史分析中尽可能把有风险的亲属鉴别出来,他们中间的携带者比例较高,因此应向其提供遗传咨询服务。②尽可能采用遗传学检验方法,以指导高风险个体采取合适的预防措施,如改变生活方式,对易感癌症者进行定期检查,对有生殖遗传风险者进行产前诊断,从而减少疾病发生的风险。

三、遗传学人群筛查

遗传学人群筛查项目是一项尽最大努力为有遗传风险的人进行技术鉴别和咨询服务的系统性工作,这种筛查试验常常是对全体人群进行筛查,把一部分有风险的人鉴别出来,然后做进一步的检验,或提供确切的遗传咨询服务,以预防疾病的发生。因此,发现生殖遗传风险、或对新生儿可以预防(或治疗)的出生缺陷和遗传性疾病的早期筛查和诊断,是母婴保健工作的重要组成部分。

1. 遗传学人群筛查的目标 各种遗传学人群筛查方案主要是达到以下几个目标(见表 5)

表 5 各种遗传学人群筛查方案的目标

方 案 类 型	初 级 目 标	次 级 目 标
孕前筛查	降低影响胎儿的风险	为生殖选择提供信息
产前筛查	鉴别出有风险的夫妇和受累胎儿以便及时流产	受累胎儿的诊断及产前产后治疗
新生儿筛查	病例检测以便早期治疗	发病率资料
常见病人群筛查	鉴别高危因素	常见病的预防、早诊断、早治疗

2. 基本要求 ①是一种常见的和有潜在危险的疾病。②对每一个病例应有明确诊断的指征。③对疾病自然病程应全面了解,以便能准确地预见干预或不进行干预的结局。④治疗或预防措施应具备安全性、有效性和可接受性。⑤预防方法在经济上是可以承受的。

3. 遗传学筛查的分类

第一类:孕前筛查和咨询。在妊娠之前,妇女需要了解以下问题:家族史中有关新生儿死亡、残疾或常见病早期发作情况。随孕妇年龄增加,流产及胎儿染色体异常风险增加,需了解产前诊断的可行性。为了孩子目前和长远的健康,母亲均衡营养十分重要。为减少产生胎儿神经管畸形和其他先天异常的可能性,在妊娠前和妊娠期应补充叶酸和多种维生素的作用。对风疹免疫重要性的认识。适于检查某些特殊遗传病的项目,如Rh血型、血红蛋白病、G-6-PD缺乏。吸烟、饮酒、药物对增加流产、死胎死产、先天畸形和胎儿发育迟缓风险的影响。避免某些影响胎儿发育的母体方面的感染,如弓形体病。

第二类:常规产前筛查项目。B超检测胎儿生命力、数量、孕龄等。血液化验,包括:血红蛋白、ABO和Rh血型、风疹抗体、乙肝病毒、人类免疫缺陷病毒。携带者筛查:血红蛋白病、家族性黑朦性痴呆、假肥大性进行性肌营养不良。母体血清甲胎蛋白(AFP)或三维扫描发现神经管畸形。母体孕早期PAPP-A或孕中期AFP/hCG/uE₃筛查唐氏综合征。常规胎儿异常的扫描检查。进行产前遗传学筛查最多的是因为胎儿有染色体疾病(尤其是唐氏综合征)。

最初,羊膜穿刺术仅用于高龄孕妇进行胎儿核型分析,但在我国(由于计划生育政策)和西方发达国家,高龄孕妇已经下降,现在用这种传统方法很少能查出唐氏综合征,因此,人们极力去寻找能适合所有年龄组的筛查方法。

第三类见表6。

表6 第三类:新生儿生物化学筛查试验

病种	新生儿筛查试验	干预措施
苯丙酮尿症	苯丙氨酸测定(GUTHRIE 试验)	限制苯丙氨酸的饮食疗法
先天性甲状腺功能低下	甲状腺刺激素测定(放免法)	甲状腺素替代疗法
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	G-6-PD 测定(荧光斑点法)	饮食和药物指导
先天性肾上腺皮质增生	17-羟孕酮测定(放免法)	地塞米松治疗
先天性髋关节脱位	ORTOLANI 和 BARLOW 手法检查	矫形治疗

四、基本公共卫生制度

通过向公众和卫生工作者提供上述遗传风险和人群筛查技术、信息以及基本诊断措施,可以使许多先天性和遗传性疾病得到预防。以下介绍若干个西方国家已经成功的、并已形成基本公共卫生制度的案例。

1. Rh 新生儿溶血症的预防 常规筛查妇女 Rh 血型,可以使有妊娠风险的孕妇得到妥善管理;在分娩、流产或其他终止妊娠措施之后,可以给予 Rh 阴性妇女抗 D 抗体预防母体对 D 抗原的免疫。由于处理恰当,在大多数发达国家围产儿死亡率和新生儿 Rh 溶血性疾病已下降了 95%。

2. 神经管畸形的预防 在受孕前后对母亲补充叶酸能减少发生神经管畸形的风险。在神经管畸形低发区,建议有阳性家族史的妇女在饮食中补充维生素,而在高发区,建议对所有育龄妇女都补充维生素。为保证预防的有效性,应在妊娠期通过测量母体血清 AFP 和三维扫描以筛出的未被预防的神经管畸形儿。

3. 唐氏综合征的预防 通过测量母体血液中某些因子的水平即能有效地筛查出唐氏综合征,包括以下两种方案。方案一:通过测量母体血清甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(uE₃)和绒毛膜促性腺激素(hCG)的所谓“三联筛查”试验,可发现唐氏综合征高危妊娠,但这一试验的缺点是只能在妊娠 16 周才能进行,一旦结果阳性,产前诊断时间晚,流产也太晚。方案二:当前的发展趋势是通过测量母体血清 PAPP-A 等“单项筛查”试验,在妊娠 13 周之前筛查出唐氏综合征患儿。

4. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的预防 在葡萄糖-6-磷酸酶缺乏症的高发人群中,通过简单的技术措施,如新生儿筛查试验(G-6-PD 活性荧光斑点试验),让婴儿多接触阳光,提供系统的遗传咨询服务,由此可以明显减少核黄疸、新生儿溶血的发生以及换血疗法的应用。

5. 先天性风疹综合征 通过对儿童和非妊娠妇女进行主动免疫,对妊娠妇女常规进行抗体测定,可以预

防先天性风疹。如在早妊娠期被感染,则建议其流产,通过这些措施,1980~1985年间,西欧先天性风疹的发病率从3.5/10万下降到0.14/10万。

6. 先天性弓形体病的预防 一方面通过劝导孕妇吃熟透的肉和避免接触猫、狗等宠物,可以预防先天性弓形体病;另一方面通过抗体筛查发现易感妇女,然后对其进行随诊,对确诊有感染的妊娠妇女和新生儿用抗生素治疗,以预防原发或复发感染对眼睛和大脑的损害。

7. 苯丙酮尿症的预防 用生物化学方法筛查新生儿苯丙酮尿症,尽早开始给予低苯丙氨酸饮食,可以防止大部分由此引起的重症智力低下。

8. 先天性甲状腺机能低下症的预防 新生儿甲状腺机能低下是胚胎期甲低的延续,常是发展成克汀病的一个重要原因,在碘缺乏流行区新生儿中较多见。在我国贵州省重病区,补碘前新生儿甲低占受检儿的69.2%,补碘2年后降至20%,3年后未检出甲低,如早期用甲状腺素作替代治疗,可减轻脑发育落后的程度。近年来我国一些省市采用纸片法监测新生儿甲低。

为预防以上常见的出生缺陷和遗传性疾病,应该加强初级计划生育和母婴保健技术力量,以便为人群提供科学系统的筛查技术和优先遗传咨询服务。

胎儿宫内治疗

上海第二医科大学附属仁济医院(200001) 林其德

随着医学迅猛发展,特别是生物物理、生物化学和分子生物学在医学领域的广泛应用,我们对胎儿宫内的生理学以及相关的病理学有了深入了解,为开展胎儿宫内诊断和治疗奠定了基础。目前胎儿宫内治疗主要有3种方法,现在简单介绍如下。

药物治疗 (药物治疗)

包括经孕妇给药而间接到达胎儿体内方法,经腹膜腔给药,或直接治疗胎儿3种方法。

一、通过母体给药治疗胎儿疾病

(一)宫内感染性疾病

1. 先天性梅毒的预防和治疗 通常用普鲁卡因青霉素,在妊娠头3月和末3月每月治疗15d,80万IU im qd,总量达1200万IU。

2. 风疹综合征 在感染妊娠女妇中有15%~50%胎儿出生畸形,表现为先天性心脏病而确诊,合并听力障碍、肝脾肿大及神经系统炎症疾病。早孕特异风疹病毒IgM抗体阳性的妊娠妇女,应建议人流终止妊娠;如不同意人流,应肌注丙种球蛋白。

3. 先天弓形体病 弓形体可经血、胎盘感染胎儿,导致先天性弓形体病。出生后以眼和脑损伤为主要表现。治疗给予口服螺旋霉素4~5g/d,分4次口服,10~14d为1疗程,间隔1~2周可再重复1疗程。治疗时间在妊娠12~26周及26~40周。

4. 人类细小病毒B19宫内感染 采用免疫球蛋白治疗。

(二)胎儿内分泌疾病

1. 先天性肾上腺皮质增生 当孕妇体内缺乏21羟化酶时,大量分泌肾上腺源性男性激素,可导致女婴生殖器官男性化畸形。1980年确诊问题才得以解决。目前诊断方法包括:①羊膜腔穿刺测定17羟孕酮。②绒毛活检。③特殊探针。治疗方法如下:地塞米松1.5mg/d,分2次口服,从妊娠7周至分娩或确定胎儿无分化异常。

2. 神经管缺陷 由于孕期某种维生素或矿物质缺乏而造成。1980年Smithells提出孕期补充0.36mg叶酸可使孕妇(以往有1次或1次以上不良妊娠史)的发病率下降。1998年美国FDA提出在面包和谷物中添加叶酸,可使发病率下降30%~50%。目前临床中一般建议孕前物1个月即开始口服叶酸0.4mg/d,直至妊娠头三月。

3. 甲状腺功能亢进 孕妇口服抗甲状腺素丙基硫氧嘧啶(PTU)150~300μg/d,每隔1~2周调节药物用

量,保持孕妇心率在 110 次/min 以下。

4. 甲状腺功能减退 妊娠 29 周起,口服或羊膜腔给药左旋甲状腺素 250~500 μ g/d,每 7~10ds 1 次。

5. 胎儿心率异常 ①异位早搏:无器质性心脏病,不需治疗。②室上性心动过速:有 5%~10%合并先天性心脏病。可给予地高辛,首次剂量为 1~1.5mg,维持 0.25mg/d。

6. 母儿血型不合 包括 ABO 血型不合与 Rh 血型不合,一旦母体血清中抗体效价上升,可导致胎儿或新生儿溶血病。治疗包括:①茵陈蒿汤。②20%Glucose 40ml 加 VitC100mg 静注。③鲁米那 10mg tid 口服。④母血浆置换。⑤胎儿宫内输血:针对溶血性黄疸胎儿。

二、羊膜腔给药

1. 促胎肺成熟:地塞米松 10mg,治疗胎儿肺不张。

2. 胎儿窘迫:碳酸氢钠 40~100mmol/L。

3. 甲状腺功能减退:左旋甲状腺素 250~500 μ g,7~10d 1 次,维持胎儿心率在 120~160 次/min。

4. IUGR(FGR):羊水灌注治疗。

5. 羊膜腔灌注:生理盐水灌注 入羊膜腔用于治疗:①胎心监护呈复发性可变减速型。②羊水过少。③胎膜早破。④过期妊娠。

三、宫内脐静脉给药、输血和输入造血干细胞等。

基因治疗

基因治疗是利用分子生物学技术将外源性正常基因直接或间接转入患者特定靶细胞,并适度表达,以取代、修复错误的基因,恢复其正常功能。是一种预防或改变特殊疾病状态的治疗方法。

目前研究表明人类基因异常导致的疾病有四千种以上。随着基因诊断的技术的进步,为宫内基因治疗提供了可能性。又由于胎儿生理的特点,包括其体内的干细胞有多向分化潜能,胎儿体积小,免疫系统尚不健全等,为基因治疗提供了独特的条件。目前基因治疗大多处于实验性阶段,可分为 2 种。一种是 EX VIVO,即将经体外修饰的含有治疗基因细胞注入体内。另一种是通过载体携带目的基因的药物进入体内进行治疗。目前面临的问题是如何找到一种对母儿均无毒的高效的载体,如何选择转基因的特定时间及部位,还有存在的伦理问题,因此目前大多数停留在动物实验阶段。当前有可能运用于临床的是造血干细胞的移植。

目前基因治疗的对象,严重危害生命的疾病,缺陷的基因容易被克隆,临床可以观察到病情变化,没有其替代的疗法,没有其他产前可以诊断,转染技术比较简单,转染基因过度对人类也没有坏处,目的基因易达到靶器官。

造血干细胞 (整合、增殖好,但长期存活) 腺病毒

当前造血干细胞临床和实验室研究所选择的病中有:血红蛋白病、免疫缺陷疾病、代谢病。

一、血红蛋白病

镰状细胞性贫血:其病理主要是血黏度升高及血液流变学变化,它与 HbS 在 RBC 中浓度有关。进行造血干细胞治疗,可致病情改变。

地中海贫血:临床症状主要与贫血相关。

二、免疫缺陷疾病

严重联合免疫缺陷疾病:严重联合免疫缺陷疾病约 2/3 是 X 连锁隐性疾病,胸腺 T 细胞未发育,T 细胞反应低下,B 细胞由于缺乏 T 辅助细胞而功能受损,成熟受障。

1992 年 Flake 等成功地对 X 连锁 SCID 家系一男性受孕婴儿进行治疗,抽取父系骨髓,去除 T 细胞,富集干细胞,于妊娠 16 周经腹注入胎儿,继而于妊娠 17 周和 18 周,婴儿 T 细胞是父系,B 细胞是自身的。后来有些报告未获成功。

第一例成功

三、代谢病

也考虑通过造血干细胞来改善一些代谢病的结局。

手术治疗 (外科手术)

胎儿手术治疗随着手术器械的改良,目前可分为短路治疗和切开子宫手术(或称开放手术),除少数已用于临床,大部分处于动物实验性阶段。

一、短路手术(shunt operation)

1. 下泌尿道阻塞(lower urinary tract obstruction) 病因:常见后尿道瓣、尿道闭锁及其他畸形。其病理为膀胱膨胀,内压增高→输尿管尿液流出受阻→输尿管膀胱角度变形→返流性肾盂积水。尿道排出障碍→羊水过少或无羊水→胎儿宫内受挤压→胎儿生长发育障碍→胸腔受压,肺扩张受限→胎儿死亡。手术方法:膀胱—羊膜腔短路术。

2. 胸腔畸形 ①巨大囊性先天性腺瘤样畸形,可导致纵隔移位→血液动力学变化→肺受压和发育不全。②胸腔积液:病因包括心脏畸形、非倍数染色体畸形、贫血、感染等。胸腔积液可导致进行性水肿(单侧或双侧胸腔积液,皮肤和头皮水肿,腹水)。手术方法:胸腔—羊膜腔短路手术,贫血可进行宫内输血。

3. 脑积水 1970~1980年曾施行短路手术,后因效果不佳而放弃。

4. 手术要解决的问题 ①诊断。②导管改良:单向、定位、不易移位。③导管置入法:内腔镜。④预后估计。

二、开放手术 (剖开胎膜,接近手术部位,羊水漏出量少(羊水灌注))

1. 先天性横膈疝 ①1996年首例横膈疝修补术。②气管关闭术(目前采用的方法):可致肺分泌物在气管内增加→肺扩张,肺发育→胸腔疝内容物回纳→促进胎肺发育。手术方法:①气管塞子或气管外夹子。②关键:气管能否完全暂时阻断(处于动物实验性阶段)。

2. 先天性囊性腺瘤样畸形 肺巨大囊性腺瘤、胎儿水肿、纵隔移位,静脉回流至心脏受阻,死亡率100%。方法:肺叶切除,存活率增加。

3. 骶尾部畸胎瘤 畸胎瘤自骶前空隙长出,肿瘤血管发生盗血。手术:切除肿瘤(处于动物实验性阶段)。

4. 脑脊膜膨出 由于脑脊膜膨出导致髓神经长期浸注在羊水中,导致脊柱神经受损→运动功能及肠道和膀胱功能受损、丧失。方法:过去(1970~1980年)采用剖宫产,目前采用宫内修补术。

5. 开放手术面临的问题:①切开子宫部位:下段/避开胎盘/接近手术部位。②尽量减少胎体暴露部位。③尽量减少羊水溢出。④预防出血(子宫)。⑤关闭子宫切口,补充羊水。⑥预防早产。⑦手术过程保持子宫—胎盘血液灌流正常。⑧备好新生儿复苏抢救措施,包括体外膜氧装置。

ECNO

妊娠期特发性血小板减少性疾病

天津市中心妇产科医院(300052) 姚天一

正常妊娠妇女血小板为 $(150\sim400)\times10^9/L$,目前公认为非妊娠妇女的血小板低于 $100\times10^9/L$ 为血小板减少,高于 $400\times10^9/L$ 为血小板过多。1990年Burrow和Kelton报道了有0.9%妊娠妇女血小板 $<100\times10^9/L$,1995年Sullivan报道妊娠晚期约有5.1%~8%妊娠妇女血小板少于 $150\times10^9/L$ 。血小板是由骨髓巨核细胞浆裂解出来的无核细胞。正常人骨髓巨核细胞数量为每千克体重约有 6×10^6 个,而每个巨核细胞约可裂解出数千个血小板。血小板的生理周期为8~12天(放射性核素标记法)。每天约有10%的血小板在血液中凋亡。血小板在止血、凝血中起着重要作用。妊娠期当血小板质和量发生异常引起血小板减少时,可导致出血性疾病,对围生期造成不良影响,严重者可危及母儿生命。

造成血小板减少的疾病很多,只与妊娠有关的为妊娠期特发性血小板减少,其他与妊娠相关的疾病导致血小板减少者如妊高征,妊娠并发DIC、HELLP综合征、妊娠期急性脂肪肝、产后溶血性尿毒症等,以及妊娠合并内科疾病如妊娠合并特发性血小板减少性紫癜、妊娠合并血栓性血小板减少性紫癜、妊娠合并抗磷脂综合征等。其中妊娠特发性血小板减少与妊娠合并特(原)发性血小板减少性紫癜在临床较多见且易混淆,但这两种疾病对围生期影响不同,临床医师应予鉴别。

妊娠期特发性血小板减少

一、病因与发病机制

妊娠期特发性血小板减少(incidental thrombocytopenia of pregnancy)是妊娠期特发性疾病之一。其病因目前还不清楚,主要与妊娠有关,考虑雌激素参与妊娠期特发性血小板减少的发病,有学者认为雌激素有增加脾脏对血小板的吞噬和破坏作用。

二、诊断