

现代产科疾病诊疗 思维与实践

XIANDAI CHANKE JIBING ZHENLIAO
SIWEI YU SHIJIAN

王慧玲 编著



吉林出版集团
吉林科学技术出版社

现代产科疾病诊疗思维与实践

王慧玲 编著



吉林出版集团



吉林科学技术出版社

图书在版编目（CIP）数据

现代产科疾病诊疗思维与实践 / 王慧玲编著. — 长春：吉林科学技术出版社，2014. 5
ISBN 978-7-5384-7695-8

I. ①现… II. ①王… III. ①产科病—诊疗 IV. ①R714

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第089628号

现代产科疾病诊疗思维与实践

编 著 王慧玲
出 版 人 李 梁
责任编辑 许晶刚 丁 雷
装帧设计  东壁图书
制 版 天津市浩达图文设计制作中心
开 本 787mm×1092mm 1/16
字 数 275千字
印 张 11.5
印 数 1-1000册
版 次 2014 年 5 月第 1 版
印 次 2014 年 5 月第 1 次印刷

出 版 吉林出版集团
吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85677817 85635177 85651759
85600611 85670016
储运部电话 0431-84612872
编辑部电话 0431-85630195
印 刷 天津午阳印刷有限公司

书 号 ISBN 978-7-5384-7695-8
定 价 48.00元

如有印装质量问题可寄出版社调换

版权所有 翻印必究

目 录

科学的进步为医学科学的发展开辟了广阔的领域，妇产科治疗学的新知识、新技术大量涌现，治疗措施和设备不断更新。为与时俱进，适应广大读者知识更新的需要，帮助在临床第一线工作的妇产科医师提高医疗水平。鉴于近年来单独论述产科治疗学包括手术学的书籍不多，因此，作者撰写了本书。

本书是供具有一定临床工作经验的医师使用的参考书，故采用新的编排体系，以便临床产科工作者查阅。在产科临床工作中，常会遇到妊娠期间合并妇科、内科、外科、性病的各种有关问题，尽管可邀请各有关专科医师会诊共同商议处理，但产科医师也应掌握有关疾病的处理原则。例如早期妊娠合并某种疾病是否应终止妊娠，晚期妊娠合并某种疾病于分娩时应注意哪些问题等。因此，本书对合并内、外各科疾病的基础知识和处理原则进行了较详细的阐述。本书亦介绍了一些新的应用技术，如遗传疾病的产前诊断技术、腹腔镜在妊娠合并疾病中的应用等方面的内容，以使产科医师能更好地用来保障母婴健康，提高出生人口素质。

考虑到本书是现代妇产科临床应用性参考书，从目前国情及中青年医师的实际出发，作者在广泛收集国内外文献资料的基础上，参照近年来各省、市级医院妇产科的有关工作经验编成本书。在撰写过程中力求内容具体实用，突出可操作性，而有关基础理论和发病机制、诊断检查等叙述尽量简洁明了，密切联系临床实际，重点是治疗措施和方法，以便于读者的理解与应用。由于编者水平有限，书中错误或不当之处在所难免，恳请读者批评指正。

王慧玲

目 录

第一章 遗传咨询、产前筛查与产前诊断.....	1
第一节 遗传咨询.....	1
第二节 产前筛查.....	3
第三节 产前诊断.....	5
第二章 妊娠期疾病.....	11
第一节 早期妊娠出血.....	11
第二节 晚期妊娠出血.....	15
第三节 妊娠剧吐.....	18
第四节 早产.....	21
第五节 过期妊娠.....	23
第六节 胎儿异常.....	24
第七节 胎膜早破.....	29
第八节 胎儿附属物异常.....	30
第九节 母儿血型不合.....	33
第三章 异常分娩.....	38
第一节 产力异常.....	38
第二节 产道异常.....	43
第三节 胎儿异常.....	45
第四节 催产与引产.....	50
第四章 分娩期并发症.....	54
第一节 子宫破裂.....	54
第二节 羊水栓塞.....	56
第三节 产后出血.....	58
第四节 弥散性血管内凝血 (DIC)	60
第五节 胎盘滞留、残留及粘连.....	63
第六节 植入性胎盘.....	64
第七节 分娩创伤.....	64
第八节 产科休克.....	66
第五章 产褥期异常.....	83
第一节 产后尿潴留.....	83
第二节 产褥感染.....	83
第三节 产褥期出血.....	85
第四节 产褥中暑.....	86
第五节 产褥期精神障碍.....	87

第六节	产后乳汁分泌异常	90
第六章	妊娠合并症	95
第一节	妊娠合并高血压病	95
第二节	妊娠合并病毒性肝炎	103
第三节	妊娠期糖尿病	106
第四节	妊娠合并甲状腺疾病	108
第五节	妊娠合并肺结核	112
第六节	妊娠合并血液系统疾病	113
第七节	妊娠合并泌尿系统疾病	117
第八节	妊娠合并系统性红斑狼疮	128
第九节	妊娠合并垂体前叶微腺瘤	136
第十节	妊娠合并外科疾病	137
第十二节	妊娠合并性传播疾病	144
第七章	产科技术操作和手术	154
第一节	绒毛取材术	154
第二节	羊膜腔穿刺术	156
第三节	胎头吸引术	158
第四节	产钳术	160
第五节	剖宫产术	162
第六节	倒转术	169
第七节	臀位助产术、臀位牵引术	171
第八节	人工剥离胎盘术	172
第九节	毁胎术	173
第十节	会阴切开缝合术	174
第十一节	宫腔填塞术	175
第十二节	会阴裂伤修补术	176
第十三节	腹腔镜手术在妊娠合并疾病中的应用	177
参考文献		180

第一章 遗传咨询、产前筛查与产前诊断

第一节 遗传咨询

广义的受孕前咨询包括婚前咨询和婚后孕前咨询。咨询内容不但包括遗传咨询,即由医学遗传学专业人员或咨询医师就咨询者家庭中遗传性疾病的发病原因、遗传方式、诊断、预后、发病风险率、防治等问题予以解答,并对其婚育问题提出建议与指导,而且还包括遗传病以外的健康咨询,即对计划妊娠的夫妇提出健康促进的生活方式,对患某些疾病的夫妇评估该疾病对婚育的可能影响,提出处理意见等。其目的是通过受孕前咨询,实现一级干预来预防出生缺陷儿的发生。理论上说,一级干预是最好的预防出生缺陷方式,但由于目前能准确知道出生缺陷病因的很少,故能通过一级干预预防的出生缺陷还很有限。

(一) 婚前咨询

通过询问病史、详细体格检查、必要时进行家系调查和家谱分析,提出对结婚、生育的具体指导意见。

这是防止出生缺陷发生的第一站。发现影响婚育的先天性畸形、遗传性疾病或感染性疾病时,按暂缓结婚、可以结婚但禁止生育、限制生育和不能结婚的4种情况处理。

1.暂缓结婚性传播性疾病需等治愈后再结婚;急性传染病控制之前暂缓结婚;影响结婚的生殖道畸形在矫正之前,暂缓结婚。

2.可以结婚,但禁止生育①男女一方患严重常染色体显性遗传病,如强直性肌营养不良等,目前尚无有效治疗方法,子女发病几率高,而且产前正确诊断困难;②男女双方均患相同的严重常染色体隐性遗传病,如男女均患白化病,若致病基因相同,其子女发病概率几乎是100%③男女一方患严重的多基因遗传病,如精神分裂症、躁狂抑郁型精神病、原发性癫痫等,又属于该病的高发家系,后代再现风险率高。

3.限制生育对产前能作出准确诊断或植入前诊断的遗传病,可在确诊后,选择健康胎儿继续妊娠,否则终止妊娠。对产前不能作出诊断的X连锁隐性遗传病,可进行性别诊断,选择性生育。

4.不能结婚①直系血亲和三代以内旁系血亲;②男女双方均患有相同的遗传病,或男女双方家系中患相同的遗传病;③严重智力低下,生活不能自理,男女双方均患病无法承担家庭义务及养育子女,其子女智力低下概率也大,故不能结婚。

(二) 婚后孕前咨询

目的是指导计划怀孕的夫妇在双方身心健康、家庭及工作环境良好的状况下妊娠,以减少出生缺陷的发生。

在详细询问病史及体格检查后,对夫妇双方健康状况进行评估,对患者提出治疗建议,对未发现明显疾病者指导落实健康促进措施。

1.本人或家族中有不良孕产史，如畸胎史、死胎死产史、习惯性流产或早产史等，应尽可能查明原因。例如，一对夫妇曾经怀孕过严重水肿的胎儿，又出生在。地中海贫血高发区，在下次妊娠前，应当检测夫妇双方是否为。地中海贫血疾病基因携带者。明确诊断后，在下次妊娠时可以进行着床前产前诊断避免再次出现严重患儿。

2.患心脏病、高血压病、慢性肾炎、糖尿病、甲亢、自身免疫性疾病的计划妊娠妇女，应确定疾病类型、疾病的控制情况、评价目前器官功能状况、能否胜任妊娠，以及所用药物对未来妊娠的影响等。例如，计划妊娠妇女是一位糖尿病患者，应当先评估糖尿病的病程与分期、重要器官受累情况、能否胜任妊娠及不良妊娠结局风险的大小。若可以妊娠，嘱患者在血糖控制良好的状态下尝试妊娠。再如系统性红斑狼疮患者经治疗后已达静止状态，仍需小剂量环磷酰胺维持，患者决定尝试妊娠前，应当改成糖皮质激素维持，以减少药物对妊娠的不良影响，也便于妊娠期维持用药。

3.患结核、梅毒、急性病毒性肝炎等传染病的计划妊娠妇女，应先积极进行相应治疗，最好在疾病治愈后再妊娠。弓形虫、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒等原发感染时应及时治疗，获得保护性抗体后再妊娠。对免疫接种可以获得终身免疫的风疹病毒来说，提倡女性婚前即接种疫苗。乙型肝炎病毒负载量很重时，最好先抗病毒治疗，再考虑妊娠。

4.患生殖器官肿瘤，如卵巢肿瘤应先手术明确肿瘤性质，如为良性则剥除肿瘤后再妊娠，以减少妊娠期的并发症。宫颈上皮内瘤变者应根据其程度作相应处理后再妊娠。

5.改变不良的生活方式，如戒烟、控制饮酒。众多研究表明妊娠期吸烟与出生缺陷、低体重儿有关，胎儿及新生儿酒精综合征对其将来的神经系统发育和精神行为有不良影响。

6.避免有害有毒物质接触，如从事某种长期接触铅、镉、汞等有毒重金属元素职业者应注意体内有无蓄积，需待这些物质排泄至正常水平后再考虑妊娠。

7.补充叶酸或含有叶酸的多种维生素。循证医学的证据表明，妊娠前以及妊娠早期补充叶酸或含叶酸的多种维生素可明显降低神经管畸形的风险，也可减少脐膨出、先天性心脏病等发病风险。目前我国已在妊娠早期免费推广补充每片 0.4mg 的低剂量叶酸。

孕前咨询除详细询问病史、体格检查外，可考虑进行必要的实验室检查，如血常规、尿常规、ABO 及 Rh 血型、肝功能、乙肝病毒标志物、梅毒血清学检测、艾滋病抗体检测、胸片等以帮助进行健康状况的评估。

（三）咨询注意事项

1.对咨询者应做到“亲切、畅言、守密”，医务人员要有责任心、同情心，要热情，取得咨询者及其家属的信任与合作，使其能主动详尽地提供病史及相关资料。

2.谈话时语言应避免刺激性，避免损伤咨询者的自尊心。应实事求是地解答问题。

3.对遗传性疾病估算再发风险，只能表示下一代发病几率，对于下一个孩子是否发病，咨询医师不能作出明确答复，要依靠产前诊断。

4.应建立个案记录，以便查找，有利于再次咨询时参考。

第二节 产前筛查

产前筛查是通过血清学、影像学等无创方法对普通妊娠妇女进行筛查,从中挑选出可能怀有异常胎儿的高危孕妇进行产前诊断,以期提高产前诊断的阳性率,减少不必要的有创产前诊断,从而减少因此造成的妊娠丢失以及降低经济成本,故产前筛查是出生缺陷二级干预的重要内容。

为了使产前筛查达到良好的成本/效益比,产前筛查指标及方案选择经过了长期大量的研究和循证探索。评估筛查试验优劣的主要指标有:敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值。其中,敏感性和特异性是反映检测方法有效性的指标,敏感性为患者检测结果阳性的概率,特异性为非患者检测结果阴性的概率;阳性预测值和阴性预测值则是评价检测指标实用性的指标,前者为检测结果阳性者中患病的概率,后者为检测结果阴性者中非患病的概率。筛查的阳性预测值、阴性预测值除与筛查方案有关外,还与发病率有关。筛查的综合评价指标是阳性似然比,即患病人群试验呈阳性的概率与非患病人群呈阳性概率的比;阳性试验优势比即已知筛查阳性,根据阳性预测值计算的患病概率与不患病率的比例。人们追求的理想产前筛查指标或方案是对目标疾病的高检出率、低误诊漏诊率。这就要求在产前筛查时,所选方案具有高敏感性及特异性、低假阳性及假阴性率。因为目标疾病的检出率和假阳性率均与切割值的选取密切相关,比如中孕期母血清 AFP, HCG, uE3 三个指标联合产前筛查胎儿 21-三体综合征,以 1:270 为高风险与低风险的切割值,胎儿 21-三体综合征的检出率在 60%左右,假阳性率 5%左右,若将切割值调整到 1:300,则检出率将可能提高到 65%左右,而假阳性率也将提高到 8%~10%。所以,在评价某种筛查方的检出率时,要固定假阳性率(通常将假阳性率固定在 50%)反之,评价假阳性率高低时,要固定检出率。

直至目前,很少有单一指标产前筛查能达到目标疾病的高检出率和低假阳性率。但在良好质量控制的前提下,多个指标联合筛查胎儿非整倍体畸形可以达到或超过 90%的检出率,而假阳性率不超过 5%。

产前筛查必须满足以下条件:①为疾病而筛查,禁止为选择胎儿性别进行性别筛查;②该疾病在筛查人群中具有较高的发病率且危害严重;③能为筛查阳性者提供进一步的产前诊断及有效干预措施;④筛查方法无创、简单价廉,易于为被筛查者接受。目前在临床成熟应用的筛查方法有胎儿非整倍体的早、中孕期孕妇血清学筛查及胎儿结构畸形的超声影像学筛查。

一、胎儿非整倍体产前筛查

1. 孕妇血清学筛查最常用方法 通过对妊娠早、中期母血清中某些生化指标水平的检测,筛选出胎儿非整倍体如 21-三体的高风险孕妇。如果中孕期筛查,还可筛查出胎儿开放性神经管缺陷的高风险孕妇。早孕期常用生化指标为游离绒毛膜促性腺激素 a 亚单位、妊娠相关血浆蛋白-A (PAPP-A; 中孕期为甲胎蛋白 (AFP), hCG、游离雌三醇 (uE3)、抑制素 A (inhibin A) 等,根据孕妇血清中这些标志物的升高或降低,再结合孕妇年龄、孕周、体重等综合计算出胎儿发病风险。

为便于不同实验室检测数据相互比较,通常将某个孕妇实际检测值与正常孕妇同一孕周检测值的平均数(MOM)比对,得出实际检测值相当于MOM值的倍数,计算各指标的发病似然比,最后综合得出生育某种非整倍体胎儿,如21-三体儿的风险。由于上述标志物在血液中的含量随孕龄而改变,故产前筛查计算风险值一定要参照准确的孕龄,目前推荐用妊娠早期超声测量的胎儿头臀长(CRL)计算孕周作为最准确的孕龄。

2.胎儿颈项后透明层厚度(NT) 测量早孕期染色体非整倍体胎儿颈部常有液体积聚,利用B型超声观察胎儿颈后的皮下积水,即NT,是早孕期筛查胎儿非整倍体畸形的重要指标。NT测量常在妊娠(1-13周胎儿CRL为45~84mm)时进行,必须利用高分辨率的超声仪器,在胎儿自然姿势时取其正中矢切面(测量图像只包括胎儿头部和上胸部)放大,正确放置测量键。测量时应能清楚分辨胎儿的皮肤和羊膜,取皮肤到颈椎软组织之间的皮下透明层最宽值。非整倍体患儿LVT明显增宽,常处于相同孕周胎儿的第95百分位数以上。通过严格质控的早孕期NT筛查,21-三体胎儿的检出率可超过80%,其他染色体异常检出率超过70%。如果结合母血清PAPPA, f-a HCG检测,可进一步提高检出率、降低假阳性率。

目前全球胎儿非整倍体产前筛查有几种方案,大致包括:①妊娠11~13周的早孕期筛查(NT, PAPPA, f-a hCG);②妊娠15~20周中孕期筛查(AFP, f-hCG/hCG, uE3或再加上inhibin-A)③早、中孕期联合筛查。应根据本地地区的发病率、可用的卫生资源、经济条件等综合考虑,选取成本/效益分析最合理且本地区可行的筛查方案。

二、胎儿结构畸形筛查

胎儿结构畸形可涉及全身几乎所有系统器官,占出生缺陷的60%~70%,又分为严重致死或致残的结构畸形如开放性神经管缺陷、轻微结构畸形如单纯唇裂。根据2001年至2006年卫生部以医院为基础的出生缺陷监测结果,我国每年有80万至120万出生缺陷儿出生,其中包括约22万例先天性心脏病,10万例神经管畸形,5万例唇腭裂等。B型超声筛查是最常用的方法,B型超声下多数胎儿畸形表现为:①正常解剖结构消失;②梗阻后导致的扩张;③结构缺陷形成的病;④正常结构的位置或轮廓异常;⑤生物测量学异常;⑥胎动消失或异常。

1.妊娠早期超声影像学筛查 除11~13周胎儿NT筛查外,部分无脑儿、全前脑、脊柱裂等畸形可能在早中期妊娠时被发现。除少数研究工作外,临床上目前不提倡在妊娠早期进行胎儿结构筛查。

2.妊娠中期超声影像学筛查最佳检测孕周为18~24周此时胎动活跃,羊水相对多,胎儿骨骼尚未骨化、脊椎骨质的超声影像对检查结果影响小,便于从各个角度观察胎儿结构。胎儿结构筛查包括胎儿各系统,如颅骨、大脑、小脑、脑室、脊髓等中枢神经系统、心脏、肺脏、胸壁、胸腔、颜面、腹壁、腹腔器官、肾、四肢、手足等,还包括胎盘、脐带的检查,每例检查需要较长的时间,由经过培训合格的超声人员或产科医师进行。发达国家对胎儿进行常规产前超声筛查已获得实际成效,欧洲12个国家共709030例妊娠的EUROCAT研究报告指出,如果妊娠期有一次产前胎儿结构筛查,胎儿畸形的检出率平均可达44.3%。国际妇产科超声协会也已发表了胎儿心脏超声指南(2006年)和中枢神经系统超声指南(2007年),标志着胎儿超声产前检查已从简单器官走向复杂器官,产前超声诊断能力有了大幅度、迅速的提高。

第三节 产前诊断

一、概述

（一）定义

产前诊断又称宫内诊断或出生前诊断是 70 年代后期发展起来的一门边缘学科——产前诊断学。它将妇产科学、遗传学、生物化学及免疫学等学科紧密联系起来,使许多染色体病、遗传性代谢病、先天畸形、X 连锁遗传病等胎儿在产前得到确诊,施行选择性人工流产、引产或宫内防治,防止先天缺陷儿的出生。

产前诊断的对象:①35 岁的高龄孕妇因卵细胞减数分裂时染色体不分离机会增加,胎儿染色体畸变率增高。过去推荐这类孕妇常规介入性产前诊断(绒毛穿刺、羊水穿刺)。随着产前筛查检出率的大幅度提高,一些国家近年的产前诊断指南中已,不再建议 35 岁的高龄孕妇直接进行介入性产前诊断,而推荐产前筛查,只对筛查的高风险人群介入性产前诊断,这样可减少因介入性产前诊断造成的妊娠丢失。②夫妇一方为染色体平衡易位者,其子代发生染色体畸变风险高。③生育过染色体异常胎儿的孕妇是高风险人群,因为其再生染色体异常儿(如 21, 18, 13 三体综合征)的风险比正常孕妇高 10 倍。④产前筛查确定的高风险人群。⑤生育过无脑儿、脑积水、脊柱裂、唇裂、腭裂、先天性心脏病患儿者,其子代再发生几率增高。⑥性连锁隐性遗传病基因携带者,其男胎有 1/2 发病,女胎有 1/2 携带者,在无法作疾病基因检测的前提下,可通过胎儿性别检查预测患者。⑦夫妇一方有先天性代谢疾病,或已生育过病儿的孕妇。⑧在妊娠早期接受较大剂量化学毒剂、辐射或严重病毒感染的孕妇。⑨有遗传病家族史的孕妇。⑩有反复原因不明的流产、死产、畸胎和有新生儿死亡史的孕妇。

（二）产前诊断常用方法

可根据医疗条件选择性应用以下方法。

1. 胎儿结构检查超声影像是最常用的检查方法,包括 B 超二维成像、三维成像、实时三维成像、彩色血流多普勒、脉冲多普勒等,对筛查怀疑的胎儿结构异常进一步检查。也可采用磁共振协助诊断。胎儿体表畸形可用胎儿镜观察。X 线检查因射线对胎儿的影响已很少应用。

2. 染色体核型分析利用羊水、绒毛或胎儿血细胞培养,检测染色体核型。

3. 基因检测利用 DNA 分子杂交、限制性内切酶、聚合酶链反应(PCR)技术等检测 DNA。

4. 基因产物检测利用羊水细胞、绒毛或胎儿血液进行蛋白质、酶和代谢产物检测,检测胎儿神经管缺陷、先天性代谢疾病等。

(1) 染色体病:包括染色体数目异常和结构异常引起的疾病。染色体数目异常有多倍体,如三倍体(69, XXX、四倍体(92, XXXX);较多见的是非整倍体包括:某对染色体多一条额外的染色体,又称三体,以 21-三体综合征、18-三体综合征和 13-三体综合征、X 染色体三体综合征(47, XXY)多见;或某对染色体少一条,又称单体(monosomy,最常见的是 X 染色体缺一条,又称 Turner 综合征(45, XO)。染色体结

构异常以缺失、重复、倒位、易位较常见。患染色体病的胎儿可死于宫内、多次反复流产或体格、智力发育异常的出生缺陷儿，早期自然流产中染色体异常约占一半。

染色体病的产前诊断主要依靠细胞遗传学方法，即细胞培养、中期染色体显带、核型分析。近年，分子细胞遗传学、分子遗传学检测技术的进步及检测试剂的商品化，对常见的染色体数目异常如 21, 13, 18, X, Y 可用荧光原位杂交、荧光定量 PCR 等技术进行快速产前诊断。常用的检测样本及合适采样时间如下。

1) 羊水细胞制备染色体：羊水穿刺最佳采样时间为妊娠 17~21 周。此时羊水量相对多，抽出 20~30ml 的羊水不会对胎儿的发育产生不良影响，而且此时羊水中活细胞多（可占 30%），培养容易成功。羊水培养时间较长，需 7~14 日。为了减少患者的焦虑，有的单位同时采用间期细胞直接荧光原位杂交，48~72 小时可获得上述常见染色体数目是否异常的结果。

2) 绒毛细胞制备染色体：绒毛采样最佳时间为妊娠 9~12 周，培养时间相对短，6~8 天。极少数绒毛细胞培养为染色体嵌合体，而胎儿核型正常即所谓“自救”，此类患者最好在妊娠中期再行羊水培养，确定是否为真性异常。因绒毛采样时容易混入母体蜕膜细胞，故要特别注意避免母体细胞污染。

3) 胎儿血细胞培养制备染色体：妊娠晚期常用的检测样本，除用于染色体病诊断外，主要用于胎儿血红蛋白病的诊断。超声引导下穿刺胎儿脐带取血，用作核型分析时，培养 48 小时后可制片。此法能校正羊水细胞、绒毛细胞培养出现的假嵌合体，结果准确可靠。

2. 性连锁遗传病 该病以 X 连锁隐性遗传病居多，如红绿色盲、血友病等。致病基因在 X 染色体上，携带致病基因的男性发病。携带致病基因女性生育的男孩的患病几率为 50%，生育的女孩外表型虽均正常，但可能有一半为携带者。因此，若判断为男胎，在无法诊断疾病基因时，可考虑人工流产终止妊娠。患者性连锁隐性遗传病的男性与正常女性婚配，生育的男孩不会患病，生育的女孩均为携带者。

如不能对性连锁遗传病本身进行诊断，应确定胎儿性别，以便决定取舍。利用羊水细胞鉴定胎儿性别的正确率尚不能达到 100%。常用方法有染色体分析、Y 染色体特异性探针进行原位杂交，或 Y 染色体特异性 DNA 序列的 PCR 扩增。

3. 先天性代谢缺陷病 多为常染色体隐性遗传病，因基因突变导致某种酶失，引起代谢抑制、代谢中间产物累积而出现临床表现。除极少数疾病在出生早期能通过饮食控制法（如苯丙酮尿症）或药物治疗（如先天性甲状腺功能减退）使其不发病外，多数疾病至今尚无有效治疗方法。故开展先天性代谢缺陷病的产前诊断极为重要，但也十分困难。

测定培养的羊水细胞或绒毛细胞特异酶活性是先天性代谢缺陷病产前诊断的经典方法。但有些先天性代谢缺陷病的酶缺陷并不在羊水细胞和绒毛细胞中表达，不能用此技术行产前诊断。可利用分子生物学技术在 DNA 分子水平上对待测的基因进行分析，对有关的先天性代谢缺陷病做出诊断。

常用的产前基因诊断技术有：快速 DNA 斑点杂交法、限制性内切酶酶谱分析、寡核苷酸探针杂交法、DNA 限制性片段长度多态性分析、PCR 等。

4. 非染色体病性先天畸形 包括全身各器官系统的结构异常，如唇腭裂、神经管缺

陷、脑积水、先天性心脏病等。

采用医学影像学作为主要产前诊断手段,包括:B型超声波、多普勒超声波、三维超声波图像、磁共振等。这些产前诊断方法具有分辨率高、诊断方便、无创等优点,可对体表、消化道、泌尿生殖系统、骨骼系统、神经系统、呼吸系统、心脏、主动脉等畸形、胎盘功能、脐血管状态,胎儿大小、胎儿重量、胎儿水肿、胎儿体重等进行诊断或判断。胎儿镜虽然是有创性产前诊断手段,但它能直接观察胎儿体表的畸形,还能采集胎儿的皮肤、肌肉或血液标本作生化、病理或分子遗传学检查,以及胎儿宫内治疗等,故也为临床采用。另外,母血中和羊水中的生化检测也是一个常用的产前诊断方法,如羊水中乙酰胆碱酯酶异常升高有助于开放性神经管缺陷的诊断等。

5.从母血中分离胎儿细胞 DNA 进行产前诊断 母血中除有胎儿细胞外,还有一些游离的胎儿细胞 DNA,经母血富集游离的胎儿细胞 DNA,可用于胎儿 Rh 血型 D 抗原的检测,也可用于检测胎儿从父本获得的血红蛋白病基因。目前该项目技术还处于临床前研究阶段。

(三) 几种主要的产前诊断技术。

1.羊水细胞培养检查染色体 羊膜腔穿刺:经腹部作羊膜腔穿刺抽取羊水的成功,极大推动了产前诊断的工作。羊膜腔穿刺的最佳时间为妊娠 16~20 周。此时羊水量最多,不易伤及胎儿、羊水内活细胞比例最高,培养成活率高。此时的羊水细胞类型,有上皮样细胞又有成纤维细胞,易于生长及作各项分析。一般抽取 15~20ml 羊水,只占羊水总量 1/20~1/12,对胎儿和孕妇均无害。采取羊水前先行腹部及 B 超定位,确定进针位置,尽量避开胎儿及胎盘。若能在 B 超指导下进行穿刺则更好。最初抽取的 1~2ml 羊水应弃去,以减少穿刺针头通过母体组织而导致母体细胞污染的可能。

2.羊水细胞培养:目的是获得更多的胎儿细胞进行有效的产前诊断。培养基可用 Ham F₁₀, Ham F₁₂ 及 McCoy5A 等。一般采用 Ham F₁₀ 培养液。抽取的羊水应为清亮淡黄色,如呈粉红色表示已被母血或胎血污染,血细胞可影响羊水细胞的生成。先将抽取的羊水离心沉淀,将沉淀搅匀接种于培养瓶内。在 37℃ ±0.5℃ 恒温箱中静置培养 5~7 天。换液前先在显微镜下观察,如细胞增殖已贴壁,每 2~3 天换 1 次培养液。若细胞生长旺盛,有丝分裂细胞增多,可见到许多圆形透亮的小圆细胞时,即可收获与制片。一般培养 12~14 天左右可收获。收获前 4 小时加入秋水仙素(终浓度为 0.255g/ml 培养液),使细胞停止在有丝分裂中期。然后用胰蛋白酶处理使贴壁细胞消化脱落,再低渗处理、固定、吹片。染色方法与一般染色体标本同。对有特殊要求的病例可作高分辨分带法或脆性染色体培养法。

二、孕早期利用绒毛组织进行产前诊断

(一) 概述

由于绒毛组织位于胚囊外,具有和胚胎同样的遗传特性,故早孕期绒毛活检被认为是产前诊断的新突破,能使遗传病的产前诊断提前到孕 3 个月内,本世纪 60 年代有人开始利用绒毛进行产前诊断,由于技术操作复杂及术后发生流产、感染率较高而未能被临床所接受。1975 年鞍钢医院妇产科首先报道经宫颈管吸法绒毛活检成功地进行胎儿性别预测。1982 年 Kazy 应用超声引导经宫颈绒毛活检来进行连锁遗传病和代谢性疾病的产前诊断。1983 年 Simoni 应用绒毛组织成功地进行胎儿核型分析后,这一系列技术便

开始广泛应用于遗传性疾病的产前诊断。

（二）绒毛活检的适应证

绒毛活检进行产前诊断的适应证：①高龄孕妇，35岁及35岁以上的孕妇。②曾生育过染色体异常的患儿。③夫妇中有一方是染色体平衡易位的携带者。④夫妇中有一方有性连锁遗传病的家族史。⑤夫妇中有一方是某一基因病的患者或双方都是某一基因病的携带者，并且此种基因病能通过绒毛检出。⑥曾生育过某一基因病的患儿的孕妇，而此种基因病又能通过绒毛检出。

（三）绒毛活检术

绒毛活检（CVS）的时间因诊断的目的不同而异。如做染色体检查，则以孕6~8周最合适。如作酶学或基因诊断，取材时间可延长至6~12周。绒毛活检的途径主要有经阴道、宫颈直入宫腔或经腹壁、宫壁直达胎盘。近年来许多产科医师都倾向于经腹途径，因其能减少宫内感染率，容易掌握，特别是对子宫底部附着的胎盘很容易获取绒毛。绒毛活检的方法大致有吸、钳、切、钩及刷5种，以抽吸法最为普遍。无论何种方法，如能在B超引导下进行，则能提高取材的成功率和减少流产的发生。

绒毛活检的副作用主要是流产。文献报道妊娠8~10周发生的自然流产率为1.4%~2.7%。有经验的医师进行绒毛活检，其发生流产的危险性最多只有1%。其副作用还有感染引起的绒毛膜羊膜炎及母体的免疫反应等。

必须注意，在利用绒毛组织进行产前诊断时，偶可发生胎盘特异性嵌合体，其发生率为1%~3%，此时需要进一步行羊水穿刺或取胎血样来明确诊断。

（四）孕早期绒毛直接制备染色体的方法

①将经D-Hunk溶液漂洗后的绒毛，放入每毫升含有1.55g秋水仙素的1%柠檬酸钠溶液（37℃）中处理35分钟。所取绒毛支以分芽多，末端粗钝，呈仙人掌状或鹿角状的绒毛较佳。②加入甲醇冰醋酸（3:1）2ml固定液后立即吸去并更换新固定液，固定15~30分钟。③吸去固定液，沿管壁缓慢加入60%醋酸1ml处理2分钟后，加入甲醇2ml。④离心后，用甲醇冰醋酸液至少固定1小时。⑤离心、去掉上层清液，常规滴片。⑥显带前，将玻片标本先置于2XSSC溶液（37℃）中预处理5~10分钟，然后再放入0.005%胰酶-SSC溶液处理6~8分钟。⑦蒸馏水冲洗，吉姆萨染液染色10分钟。⑧镜下分析15~50个核型。

三、产前超声检查

超声是对大多数胎儿畸形做出产前诊断的关键手段。作为一种安全的产前检查的手段，大多建议孕妇在孕11~14周和20~24周时进行检查。通过超声检查可以检测胎儿的外表和内在解剖结构。不仅能检出胎儿的主要畸形，而且还能检出胎儿染色体异常和遗传综合征的微小的标记。随着超声技术的改进，以及对孕妇进行超声检查的扩展，使得对胎儿的异常，尤其是染色体病的产前诊断的挑战转移到早孕期。

早孕期的超声指标是唯一的对胎儿非整倍体筛查检出率达到50%以上的指标。早孕期的超声指标包括胎儿颈部透明层（NTL）、鼻骨（NS）、静脉导管的血流、三尖瓣反流。根据胎儿医学基金会的报道、这些指标对胎儿非整倍体的DR可以达到67%~72%。尽管这些超声指标是目前最好的筛查指标，但是需要注意的是，这一DR的数字来自于在这一领域中的有丰富经验的研究小组，这已经代表了这些指标所能达到的TIR的极限。

另外, 这些指标在临床应用当中也存在很多缺陷和陷阱, 这主要来自于二方面的原因: 超声医生无法或很难对这些指标进行测量, 超声医生对超声指标不正确的测量, 以及临床医生对这些超声指标不正确的解释。

(一) 无法或很难对早孕期超声指标进行测,

这主要是由于孕妇和胎儿两方面的原因。孕妇方面的原因包括孕妇体位的习惯、既往腹部手术史、腹壁太厚。随着从孕妇腹壁到子宫后壁距离的增加, 经腹超声检查对 NT 图像质量的满意度也随之明显下降。胎儿因素包括: 无法获得满意的胎儿切面, 对一些解剖学指标, 如测量 NT7 时需要获得胎儿的正矢状面切面; 一些多普勒指标, 而且, 多普勒指标的测最对于胎儿的运动也有严格的要求、因为即使是非常微小的胎动也会导致无法对多普勒指标进行精确的测量。

(二) 超声指标测

不正确有时候超声医生采用不正确的技术对早孕期超声指标进行测量, 如在测量时候没有按照 FMF 的指南操作, 在进行胎儿头臀长测量的时候没有放在标准切面, 这使得头臀长的测量不准确。并且直接导致对孕妇孕周的核对有误, 并导致在进行中孕期母血清学筛查的时候孕周计算有误,

导致假阳性率和假阴性率都偏高。有时超声医生没有在合适的孕周进行早孕期超声指标测量, 同样会导致这些指标的假阳性率偏高。另外, 对多普勒指标进行测食的时候容易受到周围血管血流的干扰, 因此在测量时也应严格按照 FMF 的指南进行。

(三) 不能正确的解释超声指标

即使超声医生正确地测量并获得了早孕期超声指标, 但是临床医生对这些指标的不正确解释也会造成产前诊断工作的缺陷。临床医生不需要会进行超声测量的操作。但是应该能够正确解读超声报告。正确的解读是对临床工作的重要参考, 不正确的解读则会对临床工作造成误导, 并进而造成临床工作的陷阱。

四、其他产前诊断方法

1. 直接抽取胎儿血 在 B 超指导下, 或在胎儿镜下直接抽取胎儿血。B 超下穿刺脐带抽取胎儿血, 一般在妊娠 18 周后进行, 最佳采血时间为妊娠 20~24 周, 此时脐带较粗, 穿刺易成功。抽取的胎儿血, 可进行各种疾病的产前诊断。

2. 母血中胎儿细胞富集及纯化 妊娠期, 母循环中存在少量的胎儿细胞, 用特殊的方法进行培养, 使胎儿细胞增殖, 以后进行纯化, 作产前诊断。近年来, 利用 DNA 扩增技术, 可用母血直接检测胎儿性别及检测父系的遗传病。

3. 种植前诊断 由于试管婴儿技术的发展, 产前诊断的时间已可提前到胚胎种植前的阶段。这一技术的应用, 可使母亲免受终止妊娠的生理及心理上的创伤, 为产前诊断提供了新的前景。当受精卵发育至 4~8 个细胞阶段时, 通过显微操作技术, 取出 1~2 个胚胎细胞, 作染色体核型分析, 或采用 DNA 扩增技术, 对性别或一些遗传性疾病作出诊断。然后, 将经诊断正常的胚胎植入宫腔, 继续生长, 而患病的胚胎则弃之。有用宫腔灌洗技术, 将子宫内发育至胚胎阶段的胚胎取出。此时的胚胎已发育到约 200 个细胞, 分化出细胞团、壁滋养层及囊胚腔, 此时做胚胎活检, 取材时可避免将发育成胎儿的细胞取出。亦有用未受孕卵子的一极体做活检。

4. 遗传性代谢病的产前诊断 可用绒毛细胞及羊水进行分析, 羊水和羊水细胞中的

氨基酸、酶、糖类和代谢产物可反映胎儿情况。

(1) 羊水上清液检测：①用妊娠 14~18 周羊水测定某种氨基酸的含量。②羊水内中间代谢产物的测定。③羊水中酶活性的测定。利用这些方法，可对有关遗传性代谢病作出宫内诊断。

(2) 羊水细胞检测：可用未经培养的羊水细胞测定酶活性，判断胎儿有无该种酶的异常。但由于羊水细胞含量很少，死、活细胞混杂，一般方法测定酶活性不稳定，现多用经 4~6 周培养的细胞进行检测。由于分子生物学新技术应用越普遍，更多的遗传性代谢病可得到产前诊断。

第二章 妊娠期疾病

第一节 早期妊娠出血

一、流产

妊娠不足 28 周，胎儿体重不足 1000g 而终止者称为流产。发生在妊娠 12 周以前称为早期流产，在 12 周至不足 28 周终止者称为晚期流产。

【病因】

常见的原因有遗传基因缺陷、母体因素、免疫功能异常及环境因素等。

【临床表现】

主要症状为停经后出现阴道流血和腹痛。常有以下几种临床类型：

1. 先兆流产：少量阴道流血，暗红色或血性白带，阵发性下腹痛或腰背痛及下坠感。妇科检查宫颈口未开，胎膜未破，子宫大小与停经周数相符。

2. 难免流产：阴道流血增多，腹痛加重，或出现阴道流液（胎膜破裂）。妇科检查宫颈口已扩张，有时可见胚胎组织或胎囊堵塞于宫颈内口，子宫大小与停经周数相符或略小。

3. 不全流产：阴道大量出血，甚至发生失血性休克。妇科检查宫颈口已扩张，宫颈口有妊娠物堵塞及持续性血液流出，子宫小于停经周数。

4. 完全流产：阴道流血逐渐停止或极少量，腹痛逐渐消失。妇科检查宫颈口已关闭，子宫接近正常大小。

5. 稽留流产：曾有先兆流产的症状，子宫不再增大反而缩小，早孕反应消失。如已至妊娠中期，孕妇腹部不见增大，无胎动，妇科检查宫颈口未开，子宫较停经周数小，质地不软。无胎心。

6. 习惯性流产：连续自然流产 3 次或以上者。其临床经过与一般流产相同。患者多无自觉症状。

7. 流产感染：流产过程中，若阴道流血时间长，有组织残留于宫腔内等，可能引起宫腔感染。

【诊断】

结合临床表现及辅助检查

1. 妊娠试验：测定尿或血 HCG，如明显低于正常水平，或在孕早期 HCG 升高后下降，提示可能流产。动态随访可判断胚胎、胎儿预后。

2. B 型超声检查：观察有无胚囊及形态，有无胎心反射及胎动，确定胚胎或胎儿是否存活，鉴别流产类型及某些流产原因。

3. 激素测定：测定血孕酮水平，可协助预测先兆流产预后。