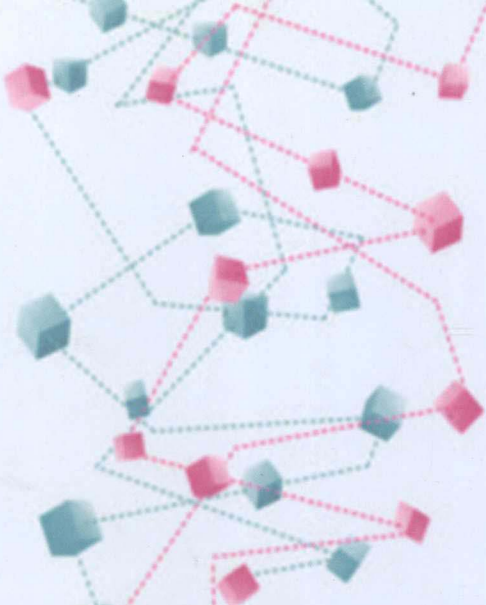




SHIYONG YICHUANBING ZHENDUAN
JI CHANQIAN ZHENDUAN JISHU

实用遗传病诊断及 产前诊断技术

主编 闫有圣 郑雷



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

实用遗传病诊断及产前诊断技术

主编 闫有圣 郑雷

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

实用遗传病诊断及产前诊断技术 / 闫有圣, 郑雷主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2014.7

ISBN 978-7-5023-9236-9

I. ①实… II. ①闫… ②郑… III. ①遗传病—诊断 ②遗传病—妊娠诊断 IV. ①R596.04②R714.15

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第161159号

实用遗传病诊断及产前诊断技术

策划编辑: 薛士滨 责任编辑: 杜新杰 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 www.stdp.com.cn
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 天津午阳印刷有限公司
版 次 2014年7月第1版 2014年7月第1次印刷
开 本 787×1092 1/16
字 数 635千
印 张 26.75
书 号 ISBN 978-7-5023-9236-9
定 价 78.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

《实用遗传病诊断及产前诊断技术》编委会

主 编

闫有圣 郑 雷

副主编

郝胜菊 栾 桦 张庆华 代维斯 宋筱玉

编委（按姓氏笔画排）

代维斯 甘肃省妇幼保健院

闫有圣 甘肃省妇幼保健院

宋筱玉 甘肃省妇幼保健院

张庆华 甘肃省妇幼保健院

郑 雷 甘肃省妇幼保健院

郝胜菊 甘肃省妇幼保健院

栾 桦 甘肃省妇幼保健院

前 言

自古以来，人类一直在探索自身的奥秘，人的生、老、病、死，以及意识和行为等都是人们希望明白的奥秘。20 世纪 50 年代以来，分子生物学及其技术的飞速发展，特别是随着人类基因组研究计划的顺利实施和完成以及后基因组计划的开始，展示人类生命活动的智力、行为、身体素质等现象都能从遗传与基因这个层面上找到答案，人类自身的奥秘不断被揭示出来，人们对优生的认识达到空前的高度，从而也引起了更多的人对遗传和优生的关注和兴趣。

我国是一个人口大国，也是出生缺陷的高发国家。据我国资料统计，全国出生缺陷总的发生率为 13.07%。每年有 20 万~30 万肉眼可见的先天性畸形儿出生，加上出生数月后显现出来的畸形，每年出生的先天性残疾儿童高达 80 万~120 万人，占每年出生人口总数的 4%~6%，即每 30 秒钟就有一个缺陷儿出生。世界卫生组织（WHO）有关出生缺陷的报告指出：每年都有 790 万人以上的儿童，即世界出生总数的 6%，由于基因或环境原因患有严重的先天性疾病。它们可能危及生命，导致长期残疾，对个人、家庭、卫生保健系统和社会造成严重影响，是全球公共卫生面临的一个重大挑战。

随着人们对遗传与优生的日益关注，产前诊断也日益受到人们的重视。关于产前诊断，从它的产生来说，是一个古老的问题，可是从诊断技术发展来看，却又是新鲜的课题。产前诊断的历史可追溯到人类古代哲学家希波克拉底，他就胎儿性别预测发表过意见；1350 年，Bero 曾用两种麦子加孕妇尿预测胎儿性别；1877 年 Prowchownick 首先对羊水的来源和成分进行研究；1882 年 Schatz 提出羊膜穿刺；1919 年 Henkel 对 1 例羊水过多的病例进行了羊膜腔穿刺；1966 年 Steele 培养羊水细胞成功，并检出先天愚型。近几年由于科学技术不断发展，细胞遗传学、分子生物学、生化免疫遗传学、基因诊断技术等临床上广泛应用，产前诊断这一古老问题，有了新的突破。

本书内容着重理论与临床实践相结合，跟进理论技术发展，力求实用，能满足临床医疗、预防以及实验室技术人员科研的需要，具有较高的实用价值。但由于作者的水平有限，错误和不足之处在所难免，望广大同行及读者批评指正。

目 录

第一章 胚胎发育与出生缺陷	1
第一节 胚胎发育	1
第二节 我国出生缺陷疾病现状	3
第三节 出生缺陷及其病因	4
第四节 出生缺陷的发生机理	10
第五节 常见出生缺陷的诊断与描述要点	11
第六节 出生缺陷监测的目的、用途与意义	13
第七节 出生缺陷的预防	14
第二章 遗传学基础	19
第一节 遗传基本定律	19
第二节 细胞学基础	21
第三节 分子学基础	31
第四节 各种遗传病的遗传特点和再发风险推算	44
第三章 细胞遗传学检查	53
第一节 细胞培养技术	53
第二节 染色体显带技术	61
第三节 高分辨染色体技术	68
第四节 脆性 X 染色体检测技术	72
第五节 姊妹染色单体互换技术	76
第六节 迟复制 X 染色体及 R 带双染色技术	78
第七节 荧光原位杂交 (FISH) 技术	79
第八节 产前诊断的新技术	86
第四章 分子遗传学技术	93
第一节 核酸提取技术	93
第二节 PCR 及相关技术	98
第三节 定时荧光定量 PCR 技术	112
第四节 基因芯片技术	119
第五章 单基因遗传病	128
第一节 常染色体显性遗传病	128
第二节 常染色体隐性遗传病	142
第三节 X 连锁隐性遗传病	158
第四节 X 连锁显性遗传病	165
第五节 Y 连锁遗传病	170
第六章 多基因遗传病	171

第七章 染色体病	184
第一节 21-三体综合征	184
第二节 特纳综合征	186
第三节 克氏综合征	188
第四节 脆性 X 综合征	189
第五节 13-三体综合征	191
第六节 18-三体综合征	192
第七节 猫叫综合征	193
第八节 XYY 综合征	194
第九节 XXX 综合征	196
第十节 真两性畸形	197
第十一节 临近基因综合征	198
第八章 线粒体遗传病	207
第一节 线粒体中遗传控制的能量传递过程	207
第二节 人类线粒体性疾病	208
第三节 Leber 遗传性视神经病	209
第四节 肌阵挛性癫痫伴蓬毛样红纤维病	210
第五节 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征	210
第六节 线粒体基因病再发风险率	210
第九章 产前筛查技术	212
第十章 产前诊断技术	220
第一节 产前诊断概述	220
第二节 羊膜腔穿刺技术	222
第三节 绒毛活检术	223
第四节 经腹脐静脉穿刺术	224
第五节 胎儿镜检查	226
第六节 胚胎植入前遗传学诊断	227
第七节 经宫颈脱落滋养层细胞诊断	228
第八节 外周血胎儿细胞及胎儿 DNA 诊断	229
第九节 产前 X 线诊断	235
第十一章 胎儿超声诊断学	236
第一节 胎儿神经系统畸形	238
第二节 胎儿胸腔畸形	242
第三节 胎儿泌尿生殖系统畸形	244
第四节 胎儿消化系统畸形	247
第五节 胎儿肌肉骨骼系统及肢体畸形	251
第六节 胎儿前腹壁畸形	254
第七节 胎儿颜面部畸形	256
第八节 胎儿先天性心脏病	260

第九节 肿 瘤·····	266
第十节 胎儿水肿综合征·····	269
第十一节 单脐动脉·····	270
第十二节 双胎妊娠·····	270
第十三节 胎儿染色体异常的超声表现·····	271
第十二章 产前监测·····	273
第一节 胎儿肺成熟度的测定和诱导·····	273
第二节 胎儿宫内安全的评估·····	275
第十三章 感染性疾病的产前实验诊断·····	285
第一节 TORCH 感染免疫检测·····	285
第二节 TORCH 感染的诊断及治疗原则·····	298
第三节 性传播疾病·····	300
第四节 病毒性肝炎·····	320
第十四章 遗传咨询·····	338
第一节 遗传咨询概述·····	338
第二节 遗传咨询的内容·····	339
第三节 遗传咨询的程序·····	340
第四节 近亲结婚咨询·····	342
第五节 婚前咨询及婚前医学检查·····	344
第十五章 相关疾病基因检测·····	348
第一节 脆性 X 综合征基因检测·····	348
第二节 假肥大性肌营养不良症的基因诊断与产前基因诊断·····	352
第三节 耳聋产前诊断基因检测·····	357
第十六章 亲子鉴定·····	362
第一节 概 述·····	362
第二节 基因产物水平的遗传标记·····	364
第三节 DNA 水平的遗传标记·····	366
第四节 亲子鉴定结果的评估·····	373
第十七章 遗传与产前诊断伦理问题·····	377
第一节 医学遗传和遗传咨询中伦理问题的国际准则·····	377
第二节 遗传咨询产前诊断的伦理规范·····	387
附录 人类遗传与优生的相关法律、法规及管理办法·····	389
一、中华人民共和国母婴保健法·····	389
第一章 总 则·····	389
第二章 婚前保健·····	389
第三章 孕产期保健·····	390
第四章 技术鉴定·····	391
第五章 行政管理·····	391
第六章 法律责任·····	392

第七章 附 则	392
二、中华人民共和国母婴保健法实施办法	393
第一章 总 则	393
第二章 婚前保健	393
第三章 孕产期保健	394
第四章 婴儿保健	395
第五章 技术鉴定	396
第六章 监督管理	396
第七章 罚 则	397
第八章 附 则	397
三、中华人民共和国婚姻法（新）	398
第一章 总 则	398
第二章 结 婚	398
第三章 家庭关系	399
第四章 离 婚	400
第五章 救助措施与法律责任	401
第六章 附 则	402
四、产前诊断技术管理办法	402
第一章 总 则	402
第二章 管理与审批	403
第三章 实 施	404
第四章 处 罚	405
第五章 附 则	406
五、人类辅助生殖技术管理办法	406
第一章 总 则	406
第二章 审 批	406
第三章 实 施	407
第四章 处 罚	408
第五章 附 则	408
参考文献	410

第一章 胚胎发育与出生缺陷

第一节 胚胎发育

人体胚胎在母体子宫内孕育的时间大约为 10 个月，即 40 周（280 天），如从受精算起就是 38 周 266 天。受精后第 1 周～第 8 周为胚期，是人胚的早期发育阶段，此期内从受精到胚体外形和各器官系统的发育已具雏形。第 9 周～第 38 周为胎儿期，各器官系统已发育成形，生理功能建立。另还将第 28 周胎儿至生后 7 天的新生儿阶段，称为围生期。在对出生缺陷诊断中，发现一些遗传和非遗传疾病患儿，在出生前即发生了出生缺陷，即胎儿出生时就存在整个身体和一部分的外形、内脏的解剖结构畸形和发育异常。而出生缺陷的病因分析，据 Wilson 提出的资料表明：遗传因素（包括染色体异常和基因异常）所引起的出生缺陷占 25%，由物理学因素、生物学因素、母体代谢失调、药物和化学物质等环境因素引起的出生缺陷占 10%，遗传因素与环境因素相互作用和原因不明的出生缺陷占 65%。如果受孕后的胚胎在发育的不同阶段，受到遗传、环境以及遗传与环境有害因素相互作用的影响，胚胎发育易发生畸形，出生的胎儿易发生先天性畸形。尤其第 3 周～第 8 周胚胎的发育对环境、药物、病毒等有害因素十分敏感，因此称为致畸敏感期。

人胚胎的发育需经过胚期、细胞和组织分化前期、胚胎体形建立及基本器官形成期和胎儿期的不同阶段。受精后的前 8 周，是胚期发育的关键阶段。此期易受各种不良因素及多种致畸原的侵袭，影响胎儿器官的正常分化，导致各种异常或畸形发生。

第 1 周发育，从精卵结合成受精卵到胚泡形成，约 5 天时透明带脱落、消失，胚泡贴附于子宫内膜表面，于第 1 周末胚泡开始植入。

第 2 周发育，内胚层和外胚层形成，在第 2 周末细胞滋养层增生，滋养层陷窝成为绒毛间隙。受精后 2 周内，药物对胚胎的影响是“全”或“无”。“全”表示为胚胎早期死亡导致流产，“无”则为胚胎继续发育，不出现异常，所以对妊娠 2 周内服过药物，根据药物的性质可建议是否继续妊娠，第 1、2 周内一般对致畸因子不敏感。

第 3 周发育，经过细胞与组织分化前期，主要变化是胚盘由二胚层变为三胚层，即在内外胚层之间又出现一层中胚层。约在 16 天时形成脊索，约 18 天形成神经板。绒毛进一步发育，约 20 天时形成一个动脉、毛细血管、静脉的血管网。

第 4 周～8 周，胚体形成与胚层分化，是人胚发育最重要时期，主要的外表和内部结构都在此时开始发育。第 4 周形成体节，发育的主要变化是：胚由扁盘变圆柱形，神经管封闭，鳃弓、肢芽、感官出现，胚体头部颜面形成，内脏各器官原基出现，心脏开始跳动，以后器官迅速分化，4 周末胚长 5mm。第 5 周典型的胚胎体形成。第 6 周头相对比躯干大得多，在心凸上更加弯曲，躯干部变直，此周中期只在腰、骶区还能见到体节。第 7 周面和颈形成，鳃弓消失，颈窦消失。第 8 周时具有胎儿形状，初具人的样子，

四肢出现，大多数器官的原基已出现，性腺分化，但外生殖器尚未分化，人胚长约 30mm，重量为 2.0~2.7g。在 3~8 周，人胚各器官对致畸因子敏感，各种致畸因子可作用于器官的神经、眼、心、耳、腭、牙、臂、腿等。

人胚早期 1~8 周外形特征与长度见表 1-1。

表 1-1 人胚早期 1~8 周外形特征与长度

胚龄（周）	外形特征	长度（mm）
1	受精、卵裂、胚泡形成、开始植入	
2	两胚层胚盘、植入完成、绒毛膜形成	0.1~0.4（胚盘长）
3	三胚层胚盘、神经板、神经褶出现、体节出现	0.5~1.5（坐高）
4	胚体渐形成，神经管形成，眼、耳、鼻原基出现，脐带与胎盘出现	1.5~5.0
5	胚体屈向腹侧，肢芽出现，手板明显	4~8
6	肢芽分两节、足板明显，视网膜出现色素，耳廓原基初出现	7~12
7	手、足板相继出现，指、趾雏形，颜面形成、眼睑突出	10~21
8	手、足已明显，指、趾出现分节，眼睑开放，肛膜破裂，外阴可见，性别不分，脐疝明显	19~35

受精 8 周到 38 周，各器官组织生长并逐步分化，此期称为胎儿期或叫胎期。

第 9 周~第 12 周，第 9 周开始胎儿头部几乎占据胎儿全长的一半，下肢很短，而大腿更小。10 周时，四肢开始活动，胎儿对刺激已有反应。12 周末上肢已达胎儿最后的相对长度，能分辨出男女性别，外生殖器与肛门已分开。子宫已出盆腔，可在耻骨联合上缘以上摸及宫底。超声波可检测出胎儿心率为妊娠中最快的阶段，可高达 170~180 次/分；也可测出胎动。

第 13 周~第 16 周，此期生长迅速，坐高约 12cm，立高约 15.7cm，胎重约 105g，皮肤很薄，肌肉发育，有胎动，可用听筒诊察到。大脑半球将大脑遮盖，出现分叶界线。四叠体出现，小脑稍明显，脾内造血活跃，心肌比较密集。肾达到典型的形状及最终高度。输卵管、子宫、阴道形成。中肾退化，颅骨形状已定，关节腔出现。垂体已有一定的构造。硬腭和软腭正在分化中。腭扁桃体内淋巴细胞聚集，咽扁桃体开始发育。肾上腺开始有功能。吞咽反射显著。唾液腺开始分泌淀粉酶，胃腺分泌蛋白酶，大网膜与其系膜融合。十二指肠和升、降结肠系膜消失，固定于体壁。胎便开始存积。鼻窦在发育中，气管腺开始出现，肺内出现弹性纤维。

第 17 周~第 20 周，坐高约 16cm，立高约 23.9cm，胎重 310g~450g。胎动更明显，可听见胎心音。

头和体部有毛发，胎儿有吞咽动作，开始分泌皮脂，汗腺已开始出现。脊髓内开始有髓鞘形成。肠淋巴小结出现。头、颈部、躯干、胸、腹相对发育，心、肺、肝、胃等内脏的位置下移。腹腔及骨盆区扩大，以容纳这些下降的内脏，胰岛细胞分泌胰岛素，有棕色脂肪形成，主要在锁骨下和颈部血管周围。

第 21 周~第 24 周，坐高约 21cm，立高约 29.6cm，胎重该期末达 640~820g，眉毛及睫毛生长，皮下无脂肪，皮肤红而皱。大脑皮质有典型的分层。玻璃体动脉闭锁。鼻泪管开通。恒牙原基开始出现。

肺已相当发达。此时产出能呼吸，能扭动，并能活数小时。

第 25 周~第 28 周，坐高约 24.2cm，立高约 35.5cm，胎重 1 080~1 300g，眼睑张

开,胎体开始有少量脂肪。外耳道开通,视网膜分化完成。大脑出现裂和回,此期神经系统已相当发达,重要中枢如呼吸、吞咽、体温调节等已发育完备,如此时出生能存活,但死亡率很高。脾具有典型结构。女胎子宫腺出现,男胎腹膜鞘状突进入阴囊,睾丸达腹股沟管。食管腺出现,身体中白色脂肪量增高到 3.5%。

第 29 周~第 32 周,坐高约 27.7cm,立高约 40.9cm,胎重 1670~2100g。皮肤粉红色,皱纹开始变平滑,皮下脂肪更多,白脂肪量为 7%~8%,胎毛开始退化。皮肤已角化。瞳孔膜消失。睾丸降入阴囊。

第 3 周~第 36 周,坐高约 31.3cm,立高约 45.8cm,胎重 2400~2900g。皮下脂肪积聚,皮肤的红色渐变淡,指(趾)甲超过指(趾)尖。

第 37 周~第 38 周,坐高约 35cm,立高约 50cm,胎重 3300~3500g。胎体丰满,四肢变圆,头发长 2~3cm,除肩胛区外胎毛全部退化。大脑内髓鞘开始形成,膜鞘状突开始闭锁。

(栾 桦)

第二节 我国出生缺陷疾病现状

据《2008 年世界卫生组织统计》,世界有大约 260000 名新生儿死于先天性异常,这一数字大约占有新生儿死亡的 7%,其分布从东南亚区域的 5%至欧洲区域的 25%不等,中国约为 8%或更多。这些比例很可能是低估的,因为它们源于尸检研究的数据,因此对先天性疾病,如先天性心脏缺陷导致的死亡可能会有一些分类不当。5 岁以下死亡率相对较低的国家需要更加重视控制先天性疾病,在这些地方,所有儿童死亡中的 10%或更高预计是由先天性异常造成的。先天性异常也是胎儿死亡的主要原因,在中国先天性异常导致越来越多的新生儿死亡。先天性异常殃及所有国家,是全球公共卫生面临的一个重大挑战。世界卫生组织一份多国参与的研究报告指出:发展中国家严重遗传病和出生缺陷到 5 岁时的累积发生率为 7.86%,但出生时仅能发现其中的 2.76%。

我国是一个人口大国,也是出生缺陷高发国家。根据 1986 年 10 月至 1987 年 9 月底,945 所医院连续监测 1243284 名围生儿资料统计,全国出生缺陷的总发生率为 13.07% (最高省份高达 20.4‰),其中男性为 13.1‰,女性为 12.5‰。其缺陷发生的顺序为:无脑畸形、脑积水、开放性脊柱裂、脑脊膜膨出、腭裂、先天性心脏病、唐氏综合征、腹裂、脐膨出、肺部发育不良。在围生儿死亡中,畸形占第一位,北京地区 2001 年监测为 0.984%,但认为此监测对象偏重于城市地区,上述监测结果数据尚未能反映我国出生缺陷发生的真实水平。1987 年全国残疾人抽样调查资料表明,当时残疾人占全国人口总数的 4.87%。而 2009 年 5 月 28 日公布:于 2006 年 4 月 1 日至 5 月 31 日,第二次普查全国各类残疾儿童总数近 8296 万人,占全国总人口的 6.34%,比上一次残疾人普查增加了 1.47%。其中,0 岁~14 岁的残疾儿童为 387 万人,占 4.66%;6~14 岁的残疾儿童为 246 万人,占 2.96%。相应比例视力残疾儿童为 79.07%,听力残疾儿童为 85.05%,言语残疾儿童为 76.92%,肢体残疾儿童为 80.36%,智力低下儿童为 64.86%,精神残疾儿童为 69.42%,多重残疾儿童为 40.99%。60 岁以上的老年残疾人增加了 2365

万人，占新增残疾人口数量的 75.5%。随着寿命和人口伤残期延长，残疾的发生风险也在逐步增加。据有关研究和专家推算，我国每年有 20 万~30 万肉眼可见的先天性畸形患儿出生，其中 13 万~15 万由遗传因素所引起，加上出生后经过一个时期才显现出来的缺陷，占每年出生人口总数的 4%~6%。其中约有 2 万例先天性心脏病、10 万例神经管缺陷、5 万例唇腭裂及 3 万例唐氏综合征。也就是说，每 30 秒就有一名缺陷儿出生。据有关资料显示，1996 年到 2010 年，我国新生儿出生缺陷发生率增幅达 70.9%，每一万名新生儿中就有 149.9 人患有先天性缺陷。

神经管缺陷是指包括胎儿脊柱裂和无脑畸形在内的严重缺陷，也是我国最常见的出生缺陷。神经管是神经系统发育的原始基础，当受精卵形成时，发育的受精卵牢固地埋入母体子宫内膜中吸收营养，逐渐形成外胚层、中胚层和内胚层。妇女怀孕第 8 周时，由于 3 个胚层的演变建立起胚胎的外形，使神经板的边缘部分变高成为神经褶，中间凹下形成神经沟。经过近 9 个月的发育，最终成为具有 1000 亿个神经细胞的大脑，较细的尾部形成脊髓。中国人口和计划生育委员会在 2007 年颁发的关于开展出生缺陷一级预防工作的指导意见中指出：我国出生缺陷高发疾病前 5 位是先天性心脏病、多指（趾）、唇腭裂、神经管缺陷和脑积水，不同地区顺位可不同。分析我国出生缺陷监测结果所显示的数据，并不能完全反映我国出生缺陷的真实发生水平。鉴于我国出生缺陷监测对象偏重于城市地区、诊断水平还不高等原因，我国每年实际发生的出生缺陷有 80 万例~100 万例，并且具有北方高于南方、农村高于城市、夏季高于冬春季三大特点。要准确判断我国的出生缺陷发生率，还需要各部门共同长期协作，探索监测、诊断、统计的准确性。

（ 栾 桦）

第三节 出生缺陷及其病因

出生缺陷（Birth defect）又称发育缺陷（Developmental defect），也称先天性异常（Congenital abnormal），是指胚胎发育紊乱而引起的结构、功能、代谢、精神、行为、遗传等方面的异常。

先天畸形与出生缺陷这两个概念不能视为等同，先天畸形是以结构异常为主要特征的出生缺陷，是先天性疾病中的一种。有些先天畸形伴有遗传构成的异常改变，但并非所有畸形都有遗传物质的改变。有些先天畸形还伴有生殖细胞的遗传物质改变，因而可以遗传给后代。分子病和代谢病则是以某种重要分子的异常改变和某一代谢过程的异常为主要特征的先天性疾病，有些也会伴有先天畸形，但并非必然。所以，先天畸形与先天性疾病、遗传病、分子病、代谢病等概念既有内在联系，又有重大区别。明确这些概念之间的差别，划分它们之间的界限，对这些疾病的防治、研究、咨询和医学统计等都是必要的。

一、出生缺陷的分类

1. 结构异常性缺陷 是由于胚胎发育异常而引起的以形态结构异常为主要特征的先天缺陷。如脏器畸形、肢体畸形、无脑畸形、脊柱裂等。

2.功能异常性缺陷 如过敏性皮炎、支气管哮喘、枯草热、家族性高胆固醇血症、糖尿病、毛细血管扩张性运动失调、甲状腺功能亢进、家族性肾上腺皮质功能减退症等。

3.代谢性缺陷 如白化病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、半乳糖血症、苯丙酮尿症等。

4.行为性缺陷 如精神分裂症、躁狂症、抑郁症等。

5.遗传物质异常性缺陷 遗传物质的改变而引起的缺陷。如染色体结构、数目异常或基因缺失或突变等引起的异常。

这些出生缺陷既可独立存在,相互之间又可有直接或间接的联系。如许多遗传物质异常性缺陷都伴有结构异常性缺陷、代谢异常性缺陷或功能异常性缺陷。

二、出生缺陷发生的时期

发育中的胚胎受到致畸因子的作用后,是否发生畸形和发生什么样的畸形,不仅决定于致畸因子的性质和胚胎的遗传构成,而且决定于胚胎受到致畸因子作用时所处的发育阶段。

胚胎发育是一个连续的过程,但也有一定的阶段性。一般来说,胚胎发育的各个阶段均有可能发生畸形,但易发程度不同。最易发生畸形的胚胎发育阶段称为畸形易发期(Susceptible period)。

配子形成和受精虽不属于胚胎发育过程,但与胚胎发育有着极其密切的关系,是胚胎发育的前提和前奏,其主要细胞学过程是减数分裂和精卵结合;其主要生物学意义是遗传物质的重新组合。因此,在此阶段最常发生的异常是染色体缺陷。有人报道,在所有孕体(孕卵)中,近半数有染色体异常。这些带有严重染色体缺陷的胚胎多在早期自然流产,这是人类自然优生的一个重要方面。有人曾对 1498 例 12 周以前的流产胚胎进行细胞遗传学分析,发现有 60%以上属于染色体异常,有越来越多的证据说明,环境因素可以作用于配子而引起畸形。Barden 首先提出这个问题,他发现受精之前的配子受到射线作用后,可发生多种形式的先天畸形。Uchida 及其同事跟踪观察了孕前腹部受到射线照射的 972 个孕妇的子女,发现其染色体三体型的发生率明显升高。若干报道提出,很多环境因素也可能会通过生殖细胞而引起胎儿畸形。

胚前期是指受精后两周内的一段时间,此时孕体所发生的主要变化是卵裂、胚泡形成、植入和内外胚层的形成。此期容易受到环境致畸因子的作用并引起孕体的损伤,但极少发生畸形,故此期不属畸形易发期。这是因为此期的胚体细胞尚未分化,每一个细胞都有分化为胚胎各类细胞的潜力。如果致畸因子作用强、损伤大,孕体会完全死亡而自然流产;如果致畸因子作用弱,只有少数细胞受损死亡,其他活着的胚体细胞会给予代偿,发育仍然正常。

也有极少数发生畸形,那是因为某些致畸因子引起了胚体细胞的遗传改变或母体内环境的改变。

胚期是指受精后 15~56 天的一段时间。此期细胞行为活跃,细胞分化明显,形态发生复杂多样,器官原基出现并分化为各种器官,胚体成形。这些发育环节都容易受到致畸因子的干扰,特别是器官原基的出现和分化最容易受到干扰而发生器官水平的畸形。所以,胚期是整个胚胎发育过程中畸形发生率最高的畸形易发期。

胎儿期是胚胎发育的最后阶段,也是最长的一个发育阶段,一般起自受精后的第 9

周初，直到分娩前。此期的主要变化是：已经分化出的各个器官进行组织分化和功能分化，各器官体积迅速增大，多数器官功能成熟。此期尽管不是畸形的易发期，但此期发生的畸形也比较多见，因为组织分化和机能分化过程也容易受到干扰而发生异常，尽管这类畸形不是在器官水平上，而是在组织水平上发生的，一般不出现肉眼可见的畸形，只是显微镜下的畸形和机能的缺陷。另外，有少数器官分化较晚，如外生殖器官，直到此期才完成其器官分化，因而在此期受到致畸因子的干扰，仍会出现器官水平上的畸形。

由上述可见，处于器官分化和形态发生中的器官最容易受到致畸因子的干扰而出现畸形。由于各器官的器官分化和形态发生迟早不一，因而每个器官都有着自己的畸形易发期。

人类器官发生的临界期和最终期按月经计算存在明显的个体差异。大多数器官的发生期在受精后 3~12 周末，其相当于不同畸形发生的临界期。各种器官发生的时间（受精后的时间）如下：

前神经孔的闭合	17~40 日
眼泡形成	17~37 日
口唇形成	29~58 日
腭的闭合	40~10 日
心内膜垫愈合	25~52 日
大动脉与肺动脉干分离	21~54 日
心室中隔完成	29~54 日
十二指肠内脏再通	21~60 日
后神经孔闭合	21~43 日
肛门膜破裂	37~58 日
上肢芽上肢体出现	20~43 日
手的指纹线出现	26~56 日
下肢芽下肢体出现	21~50 日
足的趾纹线出现	29~54 日

另外，实验研究发现，某种致畸因子，特别是致畸性化学药物和化学物质，只选择性地作用于胚胎发育的某一阶段，并选择性地作用于某些器官，从而引起一定类型的畸形。例如妊娠第 1 个月感染风疹病毒，胎儿的畸形发生率为 50%，第 2 个月为 2%，第 3~5 个月为 6%~8%，主要作用于视器和心脏，最常见的是引起先天性白内障和心脏畸形。反应停的致畸时间为受精后 21~40 天，主要作用于肢芽，引起残肢畸形。男性激素的致畸时间为受精后 90 天前，主要作用于外生殖器原基，引起女胎阴蒂肥大，阴唇闭合。放射性碘的致畸时间为受精后 65~70 天之后，主要作用于甲状腺，引起胎儿甲状腺自截。碘化物的致畸时间为受精后 180 天之后，主要作用于甲状腺，引起甲状腺肿。四环素的致畸时间是受精 120 天之后，引起乳齿釉质着色，或者 250 天之后，引起恒齿釉质着色。

三、出生缺陷发生的原因

出生缺陷是胚胎发育紊乱的结果。胚胎发育主要决定于胚体的遗传构成及其程序性表达。胚胎的遗传构成有着很大稳定性，也有着一定的可变性。遗传的表达有着固定的

程序性，同时也受着胚体内多种因素的调节。

出生缺陷的发生原因不外遗传因素、环境因素和两者的相互作用。Wilson 综合了五次国际出生缺陷讨论会的资料，于 1972 年对人类出生缺陷进行了综合病因分析。分析认为：

遗传因素，包括血缘遗传、染色体畸变和基因突变所引起的出生缺陷占 25%；环境因素，包括物理因素、生物因素、母体代谢失调、药物及化学物质等所引起的出生缺陷占 10%；遗传因素和环境因素相互作用和原因不明的出生缺陷占 65%。可见，大多数出生缺陷是遗传因素和环境因素相互作用的结果。

（一）遗传因素与出生缺陷

引起出生缺陷的遗传因素有两种类型，一是染色体的结构和数目异常，即染色体畸变；二是基因异常，即基因突变。如果这些遗传改变累及了生殖细胞，由此引起的畸形就会遗传给后代。可见，遗传因素引起的畸形有的可以遗传，有的并不遗传。

1. 染色体畸变 染色体的数目及染色体上基因间的一定排列顺序和空间关系的完整性，对人体正常发育是不可缺少的。由于某种内因或外因引起染色体数目或结构上发生了变化，这种变化称为染色体畸变。

2. 染色体数目异常 染色体数目的畸变主要是由于生殖细胞成熟过程中染色体的不分离或个别染色体的不分离，结果产生多倍体或非整倍体（异倍体）。如第 21 对染色体在减数分裂过程中不分离可导致 21-三体综合征即先天愚型的发生。如性染色体 XX 不分离，可导致 46, XXY 先天性睾丸发育不全（Klinefelter 综合征），46, XXX 超雌综合征，45, XO 先天性卵巢发育不全综合征（Turner 综合征）。

3. 染色体结构畸变 染色体发生断裂是造成染色体结构畸变的根本原因。按断裂后再结合的重组情况，可形成缺失、重复、易位及等臂等畸变。现已发现人类染色体有近 70 种畸变，其中大多数为结构畸变，几乎涉及每条染色体的长臂和短臂，甚至每一区带。其表型的共同特点是患者都有不同程度的智力和发育障碍。如：猫叫综合征（5p-综合征），13/21 易位型先天愚型。

4. 基因突变 指 DNA 分子碱基组成或排列顺序发生变化，以致于影响细胞的结构蛋白或酶的结构与功能。基因突变引起的遗传性疾病一般都有家族性。

致病基因位于常染色体上，遗传与性别无关；位于性染色体上则与性别有关；位于常染色体上的致病基因是显性基因，当其在杂合子状态时就能表现出相应性状；如果是隐性基因，当其在杂合子状态时不能表现出相应的性状，而是只有在隐性纯合子时才能显示相应性状。

（二）环境因素与出生缺陷

环境因素的致畸作用早在 20 世纪 40 年代就已确认。尽管胚胎在整个分化和发育过程中都受着绒毛膜囊和胎盘屏障的保护，环境中的某些因子仍会直接或间接地干扰胚胎的正常发育，引起胚胎的死亡、发育迟缓或先天畸形。这些环境因子统称为致畸因子。影响胚胎发育的环境有三个层次：①母体周围的环境，这是距离胚胎最远，也是最复杂的外环境；②母体自身的内环境，包括母体的营养、代谢、疾病等；③胚胎所处的环境，包括胎膜、胎盘、羊水等，这是直接作用于胚胎的微环境。外环境中的致畸因子，有的可穿过内环境和微环境而直接作用于胚胎，有的则通过影响和改变内环境和微环境而间

接影响胚胎。母体内环境的异常改变也是如此直接或间接地作用于胚胎。

1.生物性致畸因子 有些微生物可穿过胎盘屏障直接作用于胚胎。有些微生物并非直接作用于胚胎,而是作用于母体和胎盘,引起母体发热、缺氧、脱水、酸中毒、休克等或引起胎盘转运功能的改变、胎盘屏障的破坏等,从而间接地影响胚胎发育。

风疹病毒是最早(1941年)被发现的一种生物致畸因子。如果在妊娠的前2个月内感染了风疹病毒,有15%~20%的胎儿出现白内障和心脏畸形,还可出现小头、小眼、先天性耳聋等畸形。妊娠中期和晚期感染风疹病毒,虽然致畸危险性大大减小,但仍有可能引起中枢神经系统和耳的功能障碍。

巨细胞病毒的严重致畸作用也已确认。这种病毒是通过胎盘屏障直接作用于胚胎,感染的时间越早,危险性越大。最常出现的畸形是小头、小眼、脑积水、先天性耳聋、智力低下等,这种病毒在人群中的感染率最高。据国外报道,有60%的育龄妇女感染过巨细胞病毒,1%~3%的孕妇有原发感染。1981年中国医学科学院病毒研究所等单位在北京地区调查发现:30岁以下妊娠26周左右的孕妇血清巨细胞病毒抗体阳性率高达72.6%;妊娠38周者阳性率为76.8%;30岁以上的未孕妇女,阳性率高达96.5%。

单纯疱疹病毒也有致畸作用,最常出现的畸形是小头、小眼、短指(趾)、心脏畸形、眼晶状体混浊、脑积水、脑发育不全等。此病毒在人群中的感染率颇高。当其感染孕妇后,可通过胎盘进入胚胎。

弓形体是一种寄生性原虫,人畜共患。可通过食用未熟的肉、接触感染动物等多种途径受到感染。孕妇感染后,弓形体可通过胎盘感染胚胎,引起胎儿发育障碍。常出现的畸形有小头、小眼、脑积水等。

梅毒螺旋体可破坏胎盘屏障,直接感染胚胎,干扰胎儿发育,引起脑积水、牙齿畸形、先天性耳聋、脑膜炎、智力低下等畸形。

另外,还有一些病毒,如流行性腮腺炎病毒、流感病毒,在动物实验中显示有致畸作用,并可引起流产。有人提出,这些病毒对人类也有致畸作用,但证据尚嫌不足。

2.化学性致畸因子 许多环境污染和药物有致畸作用。比较肯定的环境污染物有:农药(如杀虫剂、杀菌剂及除草剂等)、工业化学物质(如汞、铅、砷、锂、镉等)、溶剂(如苯、二甲苯等)及其他如食品添加剂、胎盘蓝等。比较肯定有致畸作用的药物有:反应停、激素类、水杨酸类、抗惊厥药及抗癌药等。

3.物理性致畸因子 X射线和放射性同位素的 α 、 β 和 γ 射线有致畸作用。如妊娠早期大剂量照射可导致流产、死胎或胎儿畸形。广岛及长崎原子弹爆炸后,存活孕妇约28%流产;出生的婴儿中约25%在一年内死亡,另25%存在畸形,主要为中枢神经系统(CNS)畸形,如小头、小眼、智力低下等。射线致畸无明显阈值,多次低剂量也能致畸。孕猴早期每天给0.7rad的X射线,新生猴的卵巢可出现萎缩,9%的生殖细胞死亡。若射线引起生殖细胞基因突变,则可能于数代后表现出畸形。

妊娠早期高温亦可致中枢神经系统畸形,如无脑儿、脊柱裂等,并能影响神经元的迁移。

Smith等指出妊娠4~6周时发过高烧的母亲,婴儿的表现特征为:中、重度智力障碍,癫痫发作,小眼畸形,出生后生长缺陷及中面发育不全等。

在大鼠致畸实验中,发现微波辐射对大鼠胚胎有致死性。可能对人类胎儿有致畸作