

胎儿缺陷的早期诊断

Early Diagnosis of Fetal Defects

D. J. H. Brock 著

张中敏 梅俊武 译

张 斌 丁 涛

张中敏 校

南京市医学研究所

一九八五年三月

前 言

《胎儿缺陷的早期诊断》是《妇产科学现代评论》丛书的第一分册。这套丛书主要是为培训妇产科专业人员和希望跟上时代的妇产科医师编写的，但也期望对其他方面的广大读者能有所助益。丛书各分册的内容是按照所研究的不同主题安排的。这本分册的主要章节对医院的临床医师和一般从事妇幼保健的基层医生都有重大价值。临床医师通常有责任决定哪种诊断最合适，并能在妊娠的最适宜阶段予以使用。而一般基层医生则时常要回答过去分娩过畸形或有缺陷孩子，目前又打算再生一胎的孕妇所提出的问题，并给予适当的劝告和提供指导性建议。

在目前情况下，那些担任孕妇保健工作的医务人员也不得不考虑各种测定胎儿缺陷的检验技术的价值。是否所有产前门诊都要为每个孕妇作一次血浆甲胎蛋白(α FP)的测定？在妊娠哪个阶段作最合适？在测定血浆或羊水中甲胎蛋白浓度时，“不正常”值是如何决定的？有多少正常胎儿被误测为“不正常”，有多少缺陷胎儿被漏测？其它检查技术可靠程度如何？若能有效使用，则某些畸变，如Down氏综合征能否予以根除？一般基层医生要处理早期出现的问题，因为他们经常会碰到分娩过畸形胎儿的孕妇提出：再生一个孩子，发生畸形的机会有多大？

胎儿缺陷的早期诊断，回答孕妇与家属所咨询的问题，是一项复杂的工作，这需要从医师、遗传学家和实验室技师学习各种科学技术知识。对于希望把这个主题写得有趣和易于被人接受来说，甚至需要更高的写作技巧。David Brock曾写过一本清晰、简明、信息丰富、有益于护理这方面患者的著作。现代实验室方法的描述是与各项新兴的边缘技术，如DNA图示，联系在一起的。书中还讨论了有关提高当前诊断准确性标准的问题，赞成的意见与反对的意见，都有许多参考资料的支持。不是所有章节对每个读者都可以即刻产生兴趣的；确实，准备入学或晋升考试的人将会发现涉及孟德尔遗传病及其复杂实验方法的某些章节有几分吓人，但是，这些章节的优点是会被人逐渐认识到的。

遗传咨询需要大量的信息，但是很少有人能够记住所有必要的数字。许多孕妇焦虑地在寻求今后生育能够获得可靠的保证，这本书的最大优点：是在这些经常遇到的令人同情的场合下，能够为她们提出必要的、简易而有效的建议。作者始终注意保证这本书的内容记叙公允、推理正确和尽可能跟上现代技术的发展；关于各种检查方法，赞成或不赞成的论据都加以介绍，这样的作法对医院临床医师和一般基层医务人员都是珍贵而有教益的。

丛书编辑 Tom Lind

英格兰 纽加塞尔，1982

序 言

本书是关于妊娠中期胎儿缺陷实验室诊断的科学与技术。鉴于“产前诊断 (Ante-natal diagnosis)”是指出生前任何时候的诊断,它包括了对胎儿成熟度、生长滞迟和Rh同种免疫的估计,因此本书题目应用了“早期诊断”这一名词。书中的许多内容是关于染色体和孟德尔氏疾病方面的,它们的遗传机制是已知并明显的。不过,未知原因的先天缺陷现在也可以在妊娠早期得到诊断,基于这个理由,遂用“胎儿缺陷”这个词来代替常用的“遗传性疾病”。

产前诊断的完整范围应该包括除实验室之外的方法。超声波探测、胎儿心电图检查和胎儿镜的发展是引人注目的,在这套丛书的其他分册中,可证明作为单独论述是恰当的。在本书中,物理学方法仅在获得有关羊水和胎儿组织标本来作细胞遗传学和生化研究时加以讨论。

本书主要对象是基层医生。有些内容可以直接为他们的病人提出产前诊断,但希望他们对镜检及常用实验室分析方法的局限性,要有更好的了解。有的人有将病人交给专家的习惯,但是,他必须要知道哪个孕妇是合适的对象和包括了那些产前诊断。许多有关的信息是分散在专门杂志中或收集在冗长的手册内,不是繁忙的基层医生所能够立即理解的。我们的意图是尝试集中于中等度的卷册中,其中许多是妇产科医生需要知道的。不过有些父母也希望与医生讨论他们的顾虑,也会发现这本书对他们很有帮助。

必然地,将会有处理上的不当和明显失误的地方。我特别意识到孟德尔氏疾病处理上的问题。尽管这不是产前诊断的重要方面,它们包括了广泛范围的独立性疾病,如果详加讨论将会干扰写作规划。我试图将可能诊断的疾病,按其特性集中并列表,以尽量避免这一问题。对酶,我则采用习惯的名称,因为标准的名称仅仅在学习杂志的通讯文章中应用。

我感激所有在这一专题中指导我的同事们,特别是那些在六十年代后期即已开始的那一部分产前诊断项目。不可能在这里列出所有的给我提供帮助的人,但必须提出对此一文献有贡献的Aubrey Milunsky的遗传性疾病与胎儿 (Genetic disorders and the fetus Plenum Press 1979)和Hans Gajaard的遗传性代谢性疾病 (Genetic metabolic disease Elsevier/North-Holland 1980)。它们是关于产前诊断的标准手册。如果本书中有什么错误的话,你将可以在那些给人深刻印象的卷册中得到正确答案。

著者 D.J.H. Brock
Edinburgh 1982

目 录

前 言	
序 言	
1. 引 言	(1)
产前诊断的范围	(1)
咨询指导的重要性	(3)
2. 羊膜穿刺术、羊水和羊膜细胞培养	(5)
羊膜穿刺术	(5)
超声波的预先使用	(5)
羊膜穿刺技术	(6)
羊膜穿刺术的危险	(7)
结论	(11)
羊水	(12)
羊水的来源	(12)
羊水的容量	(12)
化学组成	(13)
羊水细胞培养	(15)
细胞类型	(15)
细胞生活	(16)
细胞培养技术	(18)
培养失败	(18)
3. 染色体病	(19)
引 言	(19)
染色体命名法	(19)
染色体畸变类型	(20)
常染色体三体	(22)
性染色体数目的异常	(22)
染色体重排	(23)
嵌合体和异源嵌合体	(25)
染色体疾病的频率	(26)
染色体疾病的风险	(27)

母亲年龄.....	(27)
父亲年龄.....	(29)
以前生产过21三体患儿.....	(30)
易位携带者.....	(31)
倒位.....	(31)
X染色体脆性位点.....	(32)
染色体畸变的其它指征.....	(32)
细胞遗传学研究和其它羊水检查.....	(32)
产前细胞遗传学分析技术.....	(33)
嵌合体.....	(34)
母体的细胞污染.....	(34)
多倍体.....	(35)
细胞遗传学检验中的差错.....	(35)
胎儿性别测定.....	(35)
4. 神经管缺陷.....	(37)
引 言.....	(37)
神经管缺陷.....	(37)
类 别.....	(37)
原 因.....	(37)
发 生.....	(38)
复发风险.....	(39)
预 后.....	(39)
甲胎蛋白.....	(39)
羊水甲胎蛋白(AFP)和产前诊断.....	(41)
英国协作研究.....	(42)
其它的研究.....	(43)
其它伴有羊水AFP升高的情况.....	(43)
羊水AFP检测中的问题.....	(44)
羊水AFP的预测能力.....	(46)
诊断神经管缺陷的其它方法.....	(47)
羊水细胞的形态学检查.....	(47)
胎儿甲胎蛋白的异质性.....	(48)
乙酰胆碱酯酶.....	(48)
各有特色的生化方法.....	(49)
先天性缺陷的鉴别诊断.....	(50)
结 论.....	(51)

5. 孟德尔氏疾病	(52)
引言.....	(52)
分子概念.....	(54)
频率与风险.....	(55)
杂合子试验.....	(56)
标准方法.....	(58)
重新组合 DNA 的方法学.....	(60)
CDNA在产前诊断中的应用.....	(60)
限制性核酸内切酶和产前诊断.....	(61)
诊断孟德尔氏疾病的其它方法.....	(63)
羊水上清液.....	(63)
未经培养的羊水细胞.....	(64)
遗传连锁.....	(64)
胚胎组织标本.....	(64)
羊膜穿刺后可能诊断的疾病.....	(67)
6. 产前检诊	(69)
检诊的目的.....	(69)
产前检诊的效果.....	(70)
Down 氏综合症的检查.....	(71)
神经管缺陷.....	(73)
检诊方法.....	(73)
AFP检诊的有效性.....	(77)
AFP检诊的问题.....	(77)
孟德尔氏疾病的检诊.....	(78)
检诊方法.....	(78)
检诊的有效性.....	(78)
产前检诊的其它方法.....	(78)
产前检诊的选择.....	(79)
7. 未来发展	(80)
物理方法.....	(80)
染色体病.....	(81)
孟德尔氏疾病.....	(82)
神经管缺陷.....	(83)
结 论.....	(84)

引 言

胎儿缺陷在子宫内是可以被诊断的,早期诊断可以安全地终止妊娠——这是一个相当早的概念。而已经实现了这种可能性的一些技术则是最近出现的。在妊娠7—9月和妊娠4—6月进行羊膜穿刺的方法是在五十年代早期发展起来的,用以解决Rh同种免疫的难题(Bevis 1950、1952)。在五十年代中期通过对未经培养的羊水细胞的性染色体的分析,达到了对胎儿的性别鉴定(Fuchs和Riis 1965, Shettes 1956)并用于诊断具有血友病和肌营养不良危险的男性胎儿(Riis和Fuchs 1960)。到1936年,一些培养羊水细胞的技术可概括到一点就是能够分析胎儿的核型了(Steele和Breg 1966, Thiede等于1966年)。这样就可能诊断染色体疾病(Jacobson和Barter 1967),随后又可以诊断先天性代谢异常(Nadler于1968年)。再一个较重要的进展就是对离心过的羊水采用了甲胎蛋白(AFP)的测定以对开放性神经管疾病的胎儿进行产前诊断(Brock和Sutcliffe 1972年)。

一些物理诊断方法已经与生物化学和细胞学技术的进展相平行而发展着。放射造影术,羊水胎儿造影术以及胎儿X线造影术其价值已经很有限,但是超声波造影术(Donald 1969)和胎儿心电图描记法(Larks和Dasgupta 1958年)却具有相当大的通用价值,将来也很有潜力。胎儿镜检(Fetoscopy)最初用于显现胎儿表面(Scrimgeaur 1973年),现在已发现它的主要用途是配合进行精确的活组织检查(Mahoney和Hobbins 1979)。

产前检诊的观点是一种较新的进展。最初的形式是测定母体血清的AFP,以检测神经管缺陷(Brock等1973年)。另一个模式涉及孟德尔氏遗传疾病(诸如家族性黑蒙性白痴)携带者的父母的检诊,同时对处于风险中的夫妇进行产前诊断(Kaback等1974)。在测试设备和声波扫描译介方面的迅速发展表明这种方法可能不久就要应用到对较大和较小的结构异常进行大规模的产前检诊(Campbell 1979)。

产前诊断的范围

需要进行产前诊断的主要妊娠类型是:那些有胎儿染色体疾病和神经管缺陷,以及孟德尔氏遗传疾病风险的孕妇。在大多数诊断实践的观察中,染色体疾病这一组在数量上是最重要的,其中又以35岁以上年龄的母亲占多数。在英国,神经管缺陷的危险是第二个重要的类型,虽然在其它国家其发病率较低,且母体血清AFP的检诊项目也很少,但这并不是一个重要的指征。孟德尔氏遗传疾病比较少见,这意味着处于妊娠风险的这一组决不会强烈地表现出来。

表1.1是英国到1976年止所进行的产前诊断经历的一个总结。有相当大的一组为*

它指征”，其中约一半是起源于母亲的忧虑。在某种程度上这也反映了那些接触过药物，化学试剂和射线的母亲所生婴儿其染色体疾病的不确定性。接触了这些物质，很少被认为增加风险到证明做羊膜穿刺术是合理的地步。但是在认识不全和面对一个决意的病人的情况下，大多数产科医生都同意进行产前诊断的要求。

自1976年以来，数量上已增加的一类具有风险的病人，即母体血清AFP提高的妇女。所有妊娠妇女中有2%可以属于这一类。假如这个数据再加上七十年代末期35岁以上的生育母亲有6%的这个数据的话，那么它就提示最少要有8%的孕妇需要进行产前诊断。其它风险率的统计(表1.2)可能要将此数据上升到10%。临床遗传学会专题调查委员会的报告，发现1976年在英国只有1.1%的孕妇做产前诊断。这反映了孕妇和产科医生对风险的漠视，同时也反映了利用产前诊断设施受到一定的限制。对于风险的认识看来要比诊断设施的有效性增长得要快。在某些产前诊断中心，对35岁至38岁的孕妇进行羊膜穿刺术正受到一些限制。这种不幸的状况只能通过实验设备的迅速发展才能得到改善。

表1—1

产前诊断的适应症*

适应症	病例数(%)
1. 染色体疾病的	
40岁以上	2926(20.2)
35岁至39岁	2858(19.7)
前次21—三体型	1202(8.3)
父母染色体易位	135(0.9)
有Down氏综合征家族史	557(3.8)
染色体异常的其它危险	220(1.5)
2. 神经管缺陷	病例数(%)
前次神经管缺陷	4460(30.7)
有神经管缺陷的其它家族史	458(3.2)
母体血清AFP上升	364(2.5)
小计	5282(36.4)
3. 孟德尔氏遗传性疾病	
待诊断的孟德尔氏遗传性疾病	183(1.3)
X—性连锁隐性	140(0.9)
小计	323(2.2)
4. 其它适应症	1018(7.0)
总数	14521(100.0)

* 这是英国至1976年止的产前诊断总结，摘自临床遗传学会专题调查委员会的报告(1978年)

表 1—2

可能需要做产前诊断的所有妊娠的比率估计

适应症	比率估计(%)
母亲年龄在40岁以上	~1.0
母亲年龄在35岁至39岁	~5.0
其它染色体适应症	<0.5
前次神经管缺陷	<1.0
母体血清AFP上升	~2.0
有代谢紊乱的风险	<0.03
总 计	8—10

~表示大约数值

咨询指导的重要性

在产前诊断技术受到鼓励以前,咨询指导的重要性不能过分强调,咨询指导涉及把一种特异病症的含意和妊娠中所考虑到出现的该种病症的风险,以及供她利用的选择措施传达给一个病人。在子宫内诊断遗传和类遗传疾病的技术发展以前,可利用的选择措施还很少,而且没有什么希望。对于一个严重病症,夫妻双方可以放弃再生育,采取人工受精的方法,或收养子女,或甘冒经常发生的很大风险而继续进行妊娠。

产前诊断的出现,在某种程度上改变了这种遗传咨询指导的局面。现在有可能在大量病症中向一对焦急的夫妻提供一个检查妊娠的选择措施,这时产前诊断的科学性能够允许排除或确定畸形的可能性。因此就不足为奇,大量的夫妇已热心地接受了这个可能性。

在有关产前诊断实践的统计资料中(表1—1)所出现的“母亲的忧虑”或“其它适应症”的频率表明在采取任何措施以前仔细的咨询指导的重要性。在进行一项产前诊断以前,病人与咨询指导者之间所应当讨论的最低限度的资料列举在表1—3。鉴于大多数遗传病症和先天性畸形比较少见,所以很少有夫妇对一个病症的严重性和长期给这个有关的家庭所带来的负担有着详尽的认识。除某些更为普通的孟德尔氏遗传性疾病之外,很少的家庭会对这种危险的发生或复发有着任何明确的概念。假如羊膜穿刺术有可能成为产前诊断的开端的话,那么妊娠流产的机会作为一种结果,就应当构成这个资料箱的一部分。由于胎儿镜检(fetos-copy)增加了危险性,所以假如它将用来获得胎儿组织或血液标本的话,这一点就更加重要了。虽然大多数染色体异常的诊断本来就是可靠的,但与开放性神经管缺陷有关的一些病症则带有一定的误诊机会。在所有情况中总存在着诊断失败的可能性。即使在一切都进行得很顺利的时候,也必须让病人知道产前诊断只能排除一些较重要类型的严重病症,绝不能保证一个正常的婴儿。将这种知识进行有效的,容易感知的传达,这并不是一件容易的过程。担负遗传咨询指导的产科医生自己必须确信他们充分掌握了所有与该诊断有关的可利用的事实。如果有什么疑惑,理想地讲

病人应当参考一个有经验的遗传咨询指导者的意见。

表 1—3 在开始进行产前诊断前与咨询夫妇讨论的事实和选择措施

胎儿病症——病症的严重程度(平均的和最大的)。

假如一个受影响的婴儿幸存下来的话，那么对儿童、家庭以及社会所带来的长期负担。

治疗的可能性和它们的有效性。

危险因素——该病症发生或复发的风险。

进行羊膜穿刺术或胎儿镜检对母亲和胎儿的危险。

误诊的可能性。

诊断失败的可能性。

步骤——羊膜穿刺术或胎儿镜检包括一些什么步骤

在能做出一个诊断前的时间间距。

妊娠 4—6 月间终止妊娠包含些什么步骤。

选择措施——1.畸形的可能性较低,对此可以不理睬。

2. 继续进行产前诊断。

3. 寻找其它的选择措施,

人工受精

收养子女

避免再次生育

(上接第18页)

落。将细胞冷冻干燥，在显微镜下把细胞集落团切分出来，用少量做荧光检测试验。就一定的溶酶体酶系来说，1—2周时间足以积累一系列含有100—300个细胞的集落。因为在切分期间要检查细胞，因此就有可能选择那些显示非常旺盛的生长状况的细胞集落，也可能计数单独的集落以使它们含有相同的细胞数。在这个细胞生长的早期阶段，大多数集落主要含有E和AF细胞，而不含有在后期培养时占优势的F细胞。因此对照物必须在以类似的方法培养的正常细胞中选择。值得推荐的是应当与在相同制剂中所测定的参考酶相对照来表示酶活性。微量检测技术已主要被用于溶酶体贮存异常方面（诸如粘多糖代谢障碍和神经鞘脂代谢障碍），因为在这里可利用商品化了的荧光基质，但从理论上讲这个方法能够更加广泛地得到运用。

2. 羊膜腔穿刺术、 羊水和羊膜细胞培养

羊膜穿刺术

胎儿缺陷的早期诊断的大多数形式都是从羊膜穿刺术着手的,但也有许多例外,如:超声波凭借其功能而用作一种诊断方法或者是当胎儿镜检(fetoscopy)用来获得胎儿血液或组织标本供专家进行生物化学分析时。还有少数例外是由于予先要在羊水中使用水溶性对照物(羊水造形术)或脂溶性对照物(胎儿X造影术)从而用于放射造影术的分析。另外还存在某些可能性,即:与母体循环隔离的胎儿细胞有可能证明适合于做创是性微小的诊断。当前,产科医生在病人需要做产前诊断时,羊膜穿刺的理论和技巧还是必须掌握的。

超声波的预先使用

存在着这样一种普遍看法——虽然尚未得到足够数据支持,即:羊膜穿刺术对母亲和胎儿都变得更加安全了。一个重要原因就是现在几乎万用的超声波或者是在羊膜穿刺术前使用,或者是当穿刺针正插入的时候使用。超声波的这样使用有四个较重要的效用:(1)胎盘定位(2)多胎妊娠的鉴别(3)对总胎龄的精确估价(4)对一些较重要的结构性缺陷的诊断。对病人进行仔细超声检查可能确实要禁忌应用羊膜穿刺术,特别是假如她被发现怀有双胞胎或假如她的妊娠期并不象已预料的那样进展的话。即使当断定一切情况都很满意的时候,羊膜穿刺也应当在扫描后立即进行,或者是羊膜穿刺与超声波引导同时进行。Campbell(1979年)已指出:一个易接近的羊水池在30分钟的短暂时间内可能会移动,他还提出同时进行的超声检查对于在羊膜穿刺术的前后立即鉴别出胎儿的移动和心脏活动能力有着重要的作用。

在许多病人中,胎盘是位于子宫前壁或子宫基底部。于是没有超声波的定位,胎盘就可能被羊膜穿刺针穿过,结果就使得羊水受血液严重污染的数字增加,同时也可能增加了流产,胎母间血液互渗以及胎儿或母亲受创伤的危险。在大多数病例中,当胎盘在前面时,就有可能侧向胎盘边缘插针,于是就避免了穿透胎盘。当发现胎盘覆盖了整个可接近子宫部分时,就推迟一到两个星期再进行羊膜穿刺术,将如有可能,就时常暴露一个“窗口”,通过它可以进行安全的羊水吸引术(Compbel1977)

有几份研究报告已证明在进行羊膜穿刺术以前,运用超声波有效地减少了羊水严重血液污染的频率(Harrison等1975年,Kcrenyi和Walker1977年)。某些证据表明血液的大量存在对羊水细胞培养的成功率有不利的影响,从而也影响了对染色体异常和代谢紊乱的诊断(Milunsky和Atkins1974年)。尽管母体血对基于AFP来诊断开放性神经管缺

陷很少有影响,但胎儿血在某一点上能够干扰估价值,使得诊断困难或不可能(第四章)。可以设想对胎盘定位的认识将使得羊膜穿刺术更安全,——尽管这样设想似乎是合理的,但到目前为止对这一高的大多数研究已得出了矛盾的结论(NICHD1976,医学研究理事会1978)。

多胎妊娠从妊娠期约6月起就能够被超声波识别出来,当一个母体妊娠了双胞胎时,许多产科医生都不愿实行羊膜穿刺术,从以下现象中就可以得出保留的意见,即:大多数双胞胎其主要的结构性异常分娩都是不一致的,而双卵双胎其染色体异常也总是不一致的,代谢紊乱一般也是不一致的(Milunsky于1979年)。所以病人和医生就可能发现自己必须针对以下选择得出结论。即:是终止一个妊娠并且失去双胎中那个未受影响内胎儿,还是尽管确切知道要生出一个受影响的婴儿,但还是要将该妊娠继续到分娩期。然而,在超声波引导下从分隔囊中吸引羊水的技术现在已非常先进了。适当的染料可能被用来标记最初穿刺的囊泡,并保证插入的第二针穿刺到不同的囊泡内。虽然在罕见的单羊膜单绒毛膜双胎病例中,产前诊断将不允许用这种方法来进行,就还不存在什么技术上的理由能证明为什么羊穿膜术在多数双胎妊娠中不能成功地进行。现在还有这样一些例子:双胎中有缺陷的胎儿因心脏穿刺(Abery等,1978)或驱血法(Kerenyi和Chitkarax1987),而在子宫内致命;假定子宫内双胎的相互位置还没有改变的话,通过声波扫描可能识别出有缺陷的胎儿。

对于准备经受羊膜穿刺术的病人,精确地估价妊娠期总是很重要的。超过预计的日期,能导致羊水池要比预料的要少,并造成不必要的失败。最近出现的实际上是针对整个羊水的AFP测量法就需要精确地确定妊娠日期,因为正常的羊水AFP值在妊娠中三月的最初几周下降得很快。理想地说,超声波确定日期应尽早地进行。妊娠期在5到14周的应提倡顶臀长度(Crown—rump)测量法,对于推断 ± 5 天的胎龄它有9%的可信限(Campbell 1979)。从14周起对胎儿的纵向测量就愈来愈不精确了,因为脊柱的弯曲使得整个顶臀长度的显现就困难了。然而,胎头和身体的断面图则能对胎儿二顶骨的直径、头围周和腹围周进行测量。二顶骨直径的测量是一种非常普遍地用于估价妊娠4—6月的胎龄的方法,如此推断的90%可信限大约为 ± 9 天、Campbell1979)。

超声波以其独特功能来直接诊断胎儿结构性畸形,这在目前已成为一门学科,并且愈来愈多地应用于预知有高度危险的病人。羊膜穿刺前的超声波的常规使用,有时可能显示出某些更为严重的分娩缺陷。检诊母体血清AFP以作为羊膜穿刺术的一种指征——随着它的出现,大多数无脑畸形的病例,在准备做病情检查时都应当检测AFP。在超声波扫描和没有采用羊膜穿刺术的基础上,它正在成为实行终止这种妊娠的标准。鉴于在脊椎裂和脐突出的病例中,母体血清AFP可能增高,所以这些畸形,理论上来说也能够不采取羊膜穿刺术就能够得到诊断。然而,这就需要超声波操作者具有经验和把握(Campbell 1979, Hobbins等1980)。

羊膜穿刺技术

鉴于已证明经阴道途径穿刺与造成较高的失败以及并发症比率相关,故实际上现在所有的羊膜穿刺术都是通过腹部进行(Scrimgeour1973)。羊膜穿刺术通常是作为一种门

诊病人的手术，在无菌条件下用选择性局麻来进行的。病人在排空膀胱后，一根具有适当针芯的20或21号腰椎穿刺针，在一个预先或同时进行的超声波扫描选择过的位置插进腹壁。在穿刺针进入子宫后把针芯从该针移去从而吸取10至20毫升的羊水。在该过程进行前或进行后，应当确定胎儿心跳的存在。由于偶尔会穿透母亲的膀胱而不是羊水囊，所以在羊膜穿刺针还没有拿去以前，所吸取的羊水应当在快速测试带上测试蛋白的存在和中性的PH(Milunsky, 1979)。在注射器内最初出现的羊水偶尔会受到严重的血染，在这种情况下，应将其放在用于较重要标本的分隔容器中；当然，两种容器都必须无菌的。标本不能延误，不作如何处理立即送交诊断实验室。

羊膜穿刺术时间的选择，在某种程度上受该诊断法适应症的支配。理想地讲，它应当在妊娠期为16周时进行，这时羊水容量大约为500毫升。然而代谢紊乱的诊断可能要占去6周，而做染色体研究的平均报告时间大约要2周。这样就给早期羊膜穿刺术造成了某些压力，但该方法在14周或更早些时就更困难，更危险。鉴于母体血清AFP检诊在16到18周的妊娠期时有着最理想的检测效能，因此由于这些情况而进行的羊膜穿刺术时间上很可能还要推迟些。

在羊膜穿刺中抽不到羊水并不是少见的。在医学研究委员会论文(1978年)中16%的病人需要重复插针，在初次羊膜穿刺期间总失败率有7% (表2·1)。各个临床医生的操作之间存在着很大的差异，但是在已做过10多例羊膜穿刺术的临床医生中，抽取羊水时很少失败。预先应用超声波对于获得羊水的能力的影响并不显著，虽然个别手术人员在羊膜穿刺期间同时运用超声波检诊取得了极好的效果。在美国(NICHDI 1978)和加拿大(Simpson等1976)在类似同一时期所进行的研究中，第一次羊膜穿刺的失败率分别为5.9%和10.6%。然而在第二次穿刺后，大约98%的病人能抽得羊水。

表2·1 第一次羊膜穿刺时的插针次数和抽取羊水的失败数

胎盘定位技术	病人例数	两次以上的插针数	(%)	最终失败数	(%)
不用超声波	588	110	(18.7)	51	(8.7)
预先用超声波	1090	179	(16.4)	76	(7.0)
超声波引导	161	9	(5.6)	2	(1.2)
总计	1839	298	(16.2)	129	(7.0)

除了羊膜穿刺的失败以外，还因为细胞培养的问题和因为羊水血液污染严重而不能精确地测量AFP，使得产前诊断也不能成功。在美国、加拿大和英国的研究报告中，细胞培养的失败分别占病例的5.6%、9.8%和4.0%，在英国的研究报告中，0.7%的羊水含有大量胎儿血，以至需要重复进行羊膜穿刺以测定AFP的浓度。

羊膜穿刺术的危险

在早期妊娠中，用大号针穿刺羊膜囊，似乎不可避免地会导致某些并发症发生。要确

定这些并发症的性质和发生率已证明是很困难的。假如在羊膜穿刺不久后一个妊娠就流产了,就促使人们断定该胎儿的丧失乃是穿刺术的直接后果。但事实上并不一定。已知有3%的妊娠者并没有进行羊膜穿刺术,但在16周妊娠期后将自然流产(Simpson等1976 NICHDI973),这种情况使得获取因羊膜穿刺引起胎儿丧失的实际数据的企图复杂化了,唯一能把任何实际影响都能考虑进去的报告,是把进行羊膜穿刺术的对象与没有进行该手术的对照者相比较,从而受试组中的额外胎儿丧失就可估计出来。但是,虽然产前诊断已越来越普遍,但寻找适合的对照者(尤其是在大龄母亲中)就越来越困难,这个难题已经使得大多数对这一课题的研究复杂起来。

最近已公布了三个国家对羊膜穿刺风险的较重要的协作性研究。第一个研究(Simpson等1978年)就是在加拿大13个实验中心检查了1020例做过妊娠4—6月羊膜穿刺的妊娠者,其中有10例流产(在羊膜穿刺后与妊娠19周之间),23例死产(死产的定义为2周与分娩之间的胎儿死亡),综合以上数据占总检查数的3.2%。另10个婴儿(1%)在出生后1周死亡。在上述因年令超过35岁而进行的羊膜穿刺的孕妇中(443位受试者),有21位(4.7%)流产和死产。虽然不可能获得羊膜穿刺的病入的特定对照者,但胎儿丧失的比率与地方或医院的35岁以上孕妇对照者中所发现的比率并不是显著地不同。加拿大的研究注意到一种倾向,即:在单独的羊膜穿刺过程中,当插针多于两次时则胎儿的丧失率就更大一些。

美国所做的一项研究(NICHDI976)包括1040位病人,这些病人都是在妊娠4—6月进行羊膜穿刺术的,有992位对照者。在所有病例中受试者与对照者的具体对照是不可能进行的,283个受试者没有对照。两组群体的分析,在种族、妊娠情况和家庭收入方面,在以往妊娠中胎儿的丧失情况以及在调查前孕妇所处不良的医疗条件方面,都显示出适当的一致性。然而,受试者中超过半数年令都在35岁以上,而对照者中只有大约1/3的人属两个年令范围。

自然流产、子宫内胎儿死亡和死产都可归属于胎儿丧失这个术语之类。在接受羊膜穿刺术的受试者中,有36例胎儿丧失(3.5%)、在对照者中则有32例(3.2%),其差异在统计学上并不显著。因考虑到在受试者与对照者之间存在着母亲年令的差异,故经校正过的胎儿丧失率分别为3.3%和3.4%。该研究也进行了穿刺情况的检查,发现两组病人在诸如毒血症、阴道出血,胎盘剥离或感染的妊娠并发症的的发病率方面,或者是在分娩并发症的发病率方面都没有差异。两组在先天性畸形方面有着相似的发病率,对胎儿不存在因羊膜穿刺而造成的身体损伤的迹象。对一岁婴儿的检查表明两组间在身体、神经病学或生长状态方面都不存在差异。概括说来,这项研究未能发现能够直接归因于羊膜穿刺的任何重要的危害。

英国的一项研究(医学研究委员会,1978年)是致今所报导的该种研究中最大的,也是最具有综合性意义的。该研究包括2428例接受羊膜穿刺的受试者,这些受试者有可比较的对照者,另外503例为不可比较受试者。不幸的是,在该研究中作为对照者和受试者的比较标准发生变化,所以不得不分两个部分来报告,即一个主要部分(有1402例可比较受试者)和一个补充部分(有1026例可比较受试者)。在主要部分研究的结果,

在补充研究中被证实了可看作是有效的。

就流产(在英国的研究中被定义为妊娠在27周或以前的胎儿死亡)、死产和新生儿死亡而论。在接受羊膜穿刺的受试者中间,与对照组相比较主要部分的研究和补充研究都显示很大的超量。在受试者中有87例流产和死产(3.6%),在对照组中有47例(1.9%)。新生儿死亡为27例(1.1%),而对照组为7例(0.5%)。然而,当这些数据(表2—2)与加拿大和美国的研究所发现的数据(表2—3)相比较时,就看出英国所做研究的主要特征就是在对照者中有一个胎儿丧失的差额,而不是在受试者中有一个超额 这就必然要对所用对照者的适宜性提出疑问。英国所进行的研究的作者尽力指出在接受羊膜穿刺的受试者中所观察到的过量的胎儿丧失,完全在研究的补充部分得到证实,这里供做比较的对照者标准已经修改和精简过。该研究结果受到如下发现的支持,即:在补充研究的羊膜穿刺受试者中间,胎膜过早破裂和先兆流产存在一个显著的超额。于是就得到这样的结论:羊膜穿刺术直接造成胎儿的丧失率约为1.5%,虽然在加拿大和美国的数据没有得到证实,该结论也不能被轻率地地不予考虑。

表2.2 医学研究理事会(1978年)对在羊膜穿刺后胎儿和新生儿的丧失的研究

受 试 者	可 比	对 照 者
总 妊 娠 数	2428	2428
流产(小于27周)	59(2.4%)	28(1.2%)
死产(大于27周)	28(1.2%)	19(0.8%)
新生儿死亡	27(1.1%)	11(0.5%)

表2.3 在三个研究中羊膜穿刺后胎儿和新生儿损耗的对照

	加 拿 大	美 国	英 国
研究总数	1020	1040	2428
流产和死产	33(3.2%)	36(3.5%)	87(3.6%)
新生儿死亡	10(1.0%)	8(0.8%)	27(1.1%)

除了胎儿丧失以外,英国的研究还用文件证明某些类型严重婴儿疾病的危险性在增高。在1.3%的受试者中和0.4%的对照者中发现了出生时的无法解释的呼吸困难。诸如严重的足内翻和先天性髋关节脱位、半脱位这样的矫形学上的体位性畸形,在受试者中发现了1.0%,在对照组中只发现了0.2%,这就提示体位缺陷可能是由于在羊膜穿刺后伴随着长期的羊水渗漏而减少了羊水容量使得胎儿在其中受到压迫所引起的。也存在着这样的可能性,即在胎儿生长中的关键阶段抽出羊水干扰了肺分泌物的平衡,造成较小的或中等程度的肺发育不全。虽然这样的作用机制似乎也可能,但它们并不能推倒

这样的论证,即:在经羊膜穿刺的受试者中并发症的比率要比对照组的并发症比率更加接近于一般群体,此外,体位性畸形乃是该研究主要部分的一个特征(这里在受试者与对照者之间的比较标准并不是很严格的),并没有在该研究的补充部分得到证实。在英国的研究中有一个有趣的发现,即:据报导在没有做过和做过羊膜穿刺术的母亲的婴儿中,羊膜穿刺针所造成损伤几乎是一样的。

自以上例举的三个研究完成以来,AFP检诊的出现使得羊膜穿刺术已采用了一种新的重要指征,即母体AFP上升的指征。在英国的研究中只有3.6%的受试者属于这一类,而在加拿大和美国的研究中还没有受试者归于这一类。然而,由于AFP检诊已普遍起来,因母体AFP上升而进行羊膜穿刺术很可能做为产前诊断的一个重要因素,其估价范围为所有妊娠的0.7%(Ferguson-Smith等1978)到2.1%(Brook等1978)之间。同时它也造成了估价羊膜穿刺术内在危险的一个新的和困难的方面。

因为母体AFP上升除了表示高度的神经管缺陷的危险外,还表示它与其它类型有害的妊娠后果有联系,而这种有害的妊娠后果总是不能在进行羊膜穿刺术时被识别出来,于是就出现了难题。据报导产儿体重轻、早产和产前死亡的发生率在增加。Bennett和他的同事们(1978年)已经注意到由于实施母体AFP检诊方案在羊膜穿刺后自发性流产的机会较高,并已提出其比率可能高达8%。

在区别出原因和结果间的关系方面还存在着困难。在唯一的一个该种研究中,Wald等(1977年)证明在一组没有做过羊膜穿刺术的妇女中,病人在妊娠4—6月血清AFP的上升约是正常妇女AFP的6倍时,她很可能就要流产。该研究是通过因其它原因采集到并冷冻贮存了几年的血清标本来进行的。Ferguson—Smith等(1979)用一种不同的探讨方法已经使羊膜穿刺术后胎儿的丧失与通过AFP测量法检诊的妊娠总数发生了联系。他们的数据(表2.4)表明在四个观察中心胎儿丧失相反地与羊膜穿刺术比率有关,但对于检诊的所有妊娠则是相当恒定的。鉴于羊膜穿刺比率随着较高的血清AFP临

表2—1 在血清AFP检诊方案中羊膜穿刺后的胎儿丧失*

观察中心	检诊的妊娠数	羊膜穿刺数	数量	经羊膜穿刺术后在没有终止的妊娠中胎儿丧失	
				每 100 个羊膜穿刺者的比率	每 100 个妊娠者中的比率
	9253	200(2.1%)	5	2.9	0.052
	2534	45(1.8%)	3	8.3	0.118
	6000	80(1.3%)	5	7.8	0.083
	17707	101(0.6%)	8	16.0	0.045

*摘自Ferguson-Smith等(1979年)

界值而较低,这就提示(但还没有得到证明)在AFP升高的数量与随后的自然流产之间

存在着直接联系。于是临床医生就面临着一种困境：假如他选择一个高的血清AFP水平作为临界值，以便减少羊膜穿刺术的数量，这样他就把一组具有高度自然流产危险的妇女排除在外。假如他选择一个较低的血清AFP水平作为临界值，他就要增加羊膜穿刺术的总数，但却减少了导致自然流产的比率。然而应当记住在所有测试组中胎儿丧失的绝对数是很小的（见表2—4和2—5）。

表2—5 在Edinburgh血清AFP筛检方案中羊膜穿刺后的胎儿和新生儿的损失*

	数 量	羊膜穿刺术%	妊娠的%
检 诊 的 妊 娠	15481		
实行羊膜穿刺术	302		1.95
终 止 妊 娠	44	14.6	0.28
自然流产（≤27周）	10	3.3	0.03
死 产	2	0.7	0.01
新生儿死亡	2	0.7	0.01

*摘自Brock和Gosden（1979年）

围绕着这个问题，由Wald等所做的研究（1977年）提出了一种可能的方法。他们观察到，当流产或者流产的征兆导致高水平的血清AFP值时，临床症状一般都是在AFP测试的几天内明显起来的。在这些病例中，有可能或者是避免进行羊膜穿刺，或者就是延迟时间到血清AFP水平回复到正常值时再做羊膜穿刺术，这样一种方针不可避免地会导致检测胎儿神经管缺陷的偶然失败。但对具有先兆流产的临床症状者，不要施行羊膜穿刺术，就有可能在一个广泛的母体血清AFP检诊计划中（Brock和Gosden 1979年）维持胎儿或新生儿的丧失率在一个可接受的水平（表2.5）。

结论：

上述讨论说明，尽管做了大量的研究工作，但羊膜穿刺术的危险性仍然不好明确表示。北美的两个研究未能揭示出由于羊膜穿刺术所致的胎儿死亡率或发病率；这样一个数据不能相信也不应受到广泛信赖。另一方面，英国的研究则得出了悲观的结论，这个结论几乎是肯定夸大了真实情况。这三个研究中没有一个是能尽力去解决由于母体血清AFP高值而造成的不断增加的羊膜穿刺术问题。

因为羊膜穿刺术对于产前诊断是必须的，所以这就成为一种令人非常不满意的情况。从事产科的医生有可能会明智地引用胎儿丧失的危险率在4%左右，但也可向他的病人强调，即使他没有实行羊膜穿刺术流产的危险也大约在3%左右。血清AFP量已上升的母亲实际上存在着更大自然流产的危险（表2.4）。有资料根据的预计表明羊膜穿刺术，特别是随着同时进行的超声波检诊的广泛采用，将几乎肯定变得更安全——这是一个