

产前诊断学

朱俊真 张 宁 彭彦辉 主编

 中国科学技术出版社

产前诊断学

朱俊真 张 宁 彭彦辉 主编

中国科学技术出版社

·北 京·

图书在版编目 (CIP) 数据

产前诊断学/朱俊真等主编. —北京: 中国科学技术出版社, 2005. 1
ISBN 7-5046-3692-4

I. 产… II. 朱… III. 妊娠诊断 IV. R714.15

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 101309 号

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码: 100081

电话: 62179148 62173865

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

中科印刷有限公司印刷

*

开本: 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张: 36.5 插页: 1 字数: 850 千字

2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷

印数: 1-3000 册 定价: 98.00 元

(凡购买本社的图书, 如有缺页、倒页、
脱页者, 本社发行部负责调换)

本书编著人员

顾问	王 斌 (卫生部基层卫生与妇幼保健处)					
主 编	朱俊真	张 宁	彭彦辉			
副 主 编	余小平	郭文潮	赵新春	高 健	郝玉宾	
	张德峰	赵登顺	刘众毅	李 俊	王国华	
	王秀丽	霍密英				
编 委	方福德	王治国	王方娜	王国华	王晨霞	
	王树新	王振雷	王秀丽	尹新莉	付 松	
	刘众毅	刘翠敏	刘明瑜	朱俊真	朱文爽	
	孙丽华	孙 静	石俊兰	李洪云	李素晓	
	李亚丽	李清芳	李立新	李 俊	吕佩源	
	谷晓晨	张 宁	张金梅	张德峰	闫 萍	
	张淑艳	张 新	吴朝梅	余小平	陈伟华	
	陈妍华	苏崇彩	苏 丽	帖彦清	周利霞	
	林芝彩	赵登顺	赵新春	赵学武	郑玉芬	
	武林兰	郭文潮	郝玉宾	郝艳芬	高继书	
	高 健	顾国琴	徐金秀	商 微	谢卫红	
	崔秋英	梅 冰	彭彦辉	楚 伟	雍兰娜	
	霍 琰	董 娟	薛红元	黄宁玲	曾 瑄	
	霍密英	贾 敏	杨力春			

责任编辑	彤 卉
责任印制	李春利

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对一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,细胞遗传学染色体显带技术、微量酶、分子生物学、生化免疫遗传学技术等临床的广泛应用,产前诊断这一古老问题,有了新的突破。

我从事产前诊断20多年,经过研究——应用——发展的工作实践,我认识并深深体会到,产前诊断学科涉及领域广,有其自身的独特性、学科的独立性和时代性,它不附属于哪一个学科,但又与医学遗传学、临床医学和基础医学各学科紧密相连,密切结合,并且发展成为一门新兴的科学——产前诊断学。

我早在1979年就在我院建立遗传室、开设遗传咨询门诊,在当时的条件下首先建立了外周血染色体G带及高分辨染色体分析技术,解决了染色体病的诊断问题,并在大量的染色体检测中发现世界首报染色体异常核型16种。20世纪80年代初研究建立羊膜腔穿刺、羊水细胞培养和孕早期绒毛细胞培养染色体技术,1988年根据临床产前诊断的需要,研究胎儿脐血的采样,曾采用游离脐带穿刺,但因为脐带在羊水中飘浮不定,难度可想而知,后又采用脐带根部穿刺,但由于脐带的圆滑所以很不容易进针。之后我们建立的“冲击式”穿刺方法获得成功,攻克了胎儿脐血穿刺的难关,论文在1993年发表。我们曾承担过卫生部“七五”、“八五”攻关课题等,研究成果获省部级科技进步二等奖两项、三等奖9项,省厅级一等奖13项。1989年开展基因诊断,最初做DMD、SRY、血友病等,后又拓宽遗传病诊断的病种20多种、感染性疾病及耐药基因检测,这些技术应用于临床后大大提高了相关学科的诊断水平。我在1992年创建了“河北省优生优育优教技术中心”,在各级领导支持下,靠技术人员自筹资金盖起了中心独立楼房,配备有专家、临床医生和技术人员,并购置配套检测设备,引进B型超声仪器等。中心以医院为依托,集临床医疗、科研、预防、教学为一体,形成产前诊断学科特色,使产前诊断技术配套规范、自成体系。

我们建立了脆性X染色体双诱导双定位方法,不仅表达频率高达30%~50%,而且脆性X染色体G、R带纹清晰、漂亮,用这一方法很快发现一大家系,并对其临床表现和体征有了新的发现。患者临床表现典型,头部、耳朵、生殖器、脆X染色体G、R带照片、家系图等一系列资料照片,已被高士濂主编《人类生殖调节图谱》、李璞主编《医学遗传学》、刘权章主编《临床遗传学彩色图谱》和《遗传咨询》、柳家英主编《医学遗传学》等多部著作引用。

为了提高出生人口素质,我国颁布了《中华人民共和国母婴保健法》、《中华人民共和国母婴保健法实施办法》,最近又颁布了《产前诊断技术管理办法》,这充分体现了党和政府对母婴保健及优生工作的高度重视。怎样才能贯彻落实,要通过医务工作者和广大科技人员

的共同努力。我从事这项工作多年,结合自己的经验,并参考了国内外大量文献,编写了《产前诊断学》一书。其目的是想通过对产前诊断技术较全面、系统的介绍,使读者不仅了解有关产前诊断常规技术及有关理论知识,同时了解有关产前诊断最新科学进展。

本书内容着重理论与临床实践相结合,尤其产前诊断检测方法系统化、规范化,形式新颖,力求实用,能满足临床医疗、预防、实验室技术人员、科研的需要。本书还就重要领域的最新研究成果做了专题论述,遗传咨询结合临床实例,医学影像学(超声波扫描术、胎儿镜、羊水造影术、胎儿X线照相术等)、产前筛查(21-三体综合征和神经管缺陷产前筛查等)、产前诊断(绒毛组织采取,羊膜腔穿刺,胎儿脐血抽取及培养技术),实验室技术包括细胞遗传学、分子遗传学、生化免疫、感染性疾病诊治(包括感冒、柯萨奇病毒、乙肝、性传播疾病等)、母婴血型不合产前诊治、产前诊断新技术、产前筛查诊断质控,妊娠并发症的早期诊断及处理、产前诊断伦理学,试管婴儿及植入前的遗传学诊断,新生儿疾病筛查诊治、亲子鉴定等技术做了介绍。更重要的是还在附录中登载了国家政府关于提高出生人口素质的相关法律法规文件。

本书不仅是对妇产科医生、儿科以及相关学科医师、实验室技术人员、妇幼保健以及计划生育的专业人员等有较高实用价值的参考书,同时对卫生行政和计划生育部门的管理干部以及医学院校师生,也是一本有用的参考书。不过,《产前诊断学》的编写在国内终究是首次尝试,限于作者的科学水平,错误和不足之处在所难免,衷心希望同行及读者批评指正。

朱俊真

2004年8月16日

第一章 产前诊断学	(1)
第一节 产前诊断的意义	(1)
第二节 产前诊断的发展与现状	(2)
第三节 产前诊断的相关法律法规	(3)
第四节 产前诊断方法	(3)
第二章 人胚胎发生、发育和出生缺陷	(5)
第一节 生殖细胞的发生、发育与成熟	(5)
第二节 受精、卵裂及三胚层形成	(6)
第三节 胎儿发育及胎龄的推算	(9)
第四节 出生缺陷及其病因	(15)
第五节 出生缺陷的发生机理	(20)
第六节 常见的出生缺陷及其预防	(21)
第三章 遗传性疾病	(23)
第一节 遗传性疾病的概述	(23)
第二节 染色体病	(24)
第三节 单基因病	(38)
第四节 多基因遗传	(45)
第五节 体细胞遗传病	(45)
第四章 性分化异常的遗传学基础	(46)
第一节 医学遗传学基础	(46)
第二节 性腺的分化	(48)
第三节 生殖器官的分化	(49)
第四节 睾丸决定因子及 SRY 基因	(50)
第五节 性分化异常综合征	(52)
第五章 遗传咨询	(56)
第一节 遗传咨询	(56)
第二节 遗传咨询的内容	(57)
第三节 遗传咨询的程序	(58)
第四节 近亲结婚咨询	(60)
第五节 婚前咨询及婚前医学检查	(61)
第六节 染色体病的遗传咨询	(64)
第七节 常染色体显性遗传病咨询	(66)
第八节 常染色体隐性遗传病咨询	(67)
第九节 性连锁显性遗传病咨询	(68)
第十节 X 连锁隐性遗传病咨询	(69)
第十一节 多基因遗传病的遗传咨询	(69)

第十二节 遗传性心血管疾病的咨询	(71)
第六章 产前诊断中的伦理学问题	(79)
第一节 医学遗传和遗传咨询中伦理问题的国际准则	(79)
第二节 遗传咨询产前诊断的伦理规范	(90)
第七章 产前影像学诊断	(92)
第一节 超 声	(92)
第二节 产前超声应用及诊断要点	(123)
第三节 胎儿镜	(129)
第四节 产前 X 线诊断	(130)
第八章 细胞遗传学检查	(132)
第一节 羊水细胞遗传学检查	(132)
第二节 绒毛组织染色体检查	(141)
第三节 胎儿脐血染色体检查	(148)
第四节 染色体显带技术	(151)
第五节 高分辨染色体技术	(158)
第六节 脆性 X 染色体检测技术	(161)
第七节 姊妹染色单体互换技术	(165)
第八节 迟复制 X 染色体及 R 带双染色技术	(167)
第九节 相关染色体制备技术	(168)
第十节 荧光原位杂交 (FISH) 技术	(170)
第十一节 产前诊断的新技术	(177)
第九章 人类细胞遗传学国际命名体制染色体的命名	(184)
第一节 人类非显带染色体识别	(184)
第二节 人类染色体命名和识别	(185)
第三节 显带染色体的命名	(188)
第四节 人类高分辨染色体命名	(195)
第五节 原位杂交	(197)
第十章 分子生物学检查	(206)
第一节 聚合酶链式反应技术	(206)
第二节 核酸分子杂交技术	(217)
第三节 DNA 序列测定	(220)
第四节 分子生物技术在产前诊断中的应用	(223)
第十一章 亲子鉴定	(248)
第一节 概 述	(248)
第二节 基因产物水平的遗传标记	(250)
第三节 DNA 水平的遗传标记	(252)
第四节 亲子鉴定结果的评估	(258)
第十二章 羊水生化免疫学诊断	(263)
第一节 羊水的生理与病理	(263)
第二节 羊膜腔穿刺	(267)
第三节 羊水的生物化学检查	(269)
第四节 激素检查	(301)

第五节	羊水免疫学检查	(310)
第六节	微量元素及其他无机离子测定在产前诊断中的应用	(317)
第十三章	感染性疾病的产前实验诊断	(320)
第一节	TORCH 感染免疫检测	(320)
第二节	TORCH 感染的诊断及治疗原则	(333)
第三节	性传播疾病	(334)
第四节	病毒性肝炎	(355)
第十四章	母婴血型不合诊治技术	(373)
第一节	常见的血型系统	(373)
第二节	血型的遗传基础	(374)
第三节	血型不合发病率	(375)
第四节	血型不合发病原因	(375)
第五节	血型的分析	(375)
第六节	临床应用举例	(384)
第十五章	妊娠合并症	(385)
第一节	妊娠合并心血管疾病	(385)
第二节	妊娠合并消化系统疾病	(394)
第三节	妊娠期合并内分泌系统疾病	(401)
第四节	呼吸系统疾病	(412)
第五节	妊娠合并血液系统疾病	(416)
第六节	妊娠合并泌尿系统疾病	(425)
第七节	妊娠合并风湿性疾病	(427)
第八节	妊娠期神经系统疾病	(430)
第九节	妊娠合并外科疾病	(432)
第十节	妊娠期用药	(437)
第十一节	妊娠与毒品	(440)
第十六章	21 三体综合征和神经管缺陷产前筛查	(443)
第一节	唐氏综合征(21 三体综合征)	(443)
第二节	神经管缺陷	(445)
第三节	产前筛查试验的基本含义	(447)
第四节	产前筛查唐氏综合征及其他先天畸形	(447)
第五节	产前筛查技术方法	(450)
第六节	筛查时间及标本的采集保存	(455)
第十七章	新生儿疾病筛查	(457)
第一节	概 述	(457)
第二节	先天性甲状腺功能减低症	(459)
第三节	苯丙酮尿症	(461)
第四节	新生儿疾病筛查的采血方法	(462)
第五节	新生儿疾病筛查常用技术和方法	(464)
第六节	新生儿筛查实验室质量控制	(467)
第十八章	产前诊断技术新进展	(473)
第一节	从基因组到疾病	(473)

第二节	基因芯片技术	(489)
第三节	植入前遗传学诊断	(492)
第四节	叶酸测定及临床应用	(496)
第十九章	辅助生殖技术与优生	(503)
第一节	卵泡发育、成熟及控制超排卵	(503)
第二节	人工授精	(506)
第三节	体外受精和胚胎移植	(521)
第二十章	实验室标准化与质量管理	(531)
第一节	分析前的质量保证	(531)
第二节	分析阶段的质量保证	(535)
第三节	分析后的质量保证	(543)
第四节	与质量控制有关的基本术语	(544)
附录		(549)
附录 1	中华人民共和国母婴保健法	(549)
附录 2	中华人民共和国母婴保健法实施办法	(551)
附录 3	关于做好提高出生人口素质工作的意见	(556)
附录 4	产前诊断技术管理办法	(558)
附录 5	河北省新生儿疾病筛查血样采集常规	(561)
附录 5-1	先天性甲状腺功能减低筛查常规	(563)
附录 5-2	苯丙酮尿症(PKU)筛查常规	(564)
附录 5-3	先天性甲状腺功能减低症(CH)诊疗常规	(566)
附录 5-4	苯丙酮尿症(PKU)诊疗常规	(567)
附录 5-5	新生儿疾病筛查诊治中心技术人员、房屋和装备基本标准	(568)
附录 6	人类遗传资源管理暂行办法	(570)
附录 7	河北省新生儿疾病筛查诊治管理办法	(572)

第一章

产前诊断学

产前诊断学是近代由临床医学与医学造影学、人类细胞遗传学、分子遗传学、生化免疫学、医学影像学密切结合,形成的一门新兴、独立的学科。

产前诊断(prenatal diagnosis)又称宫内诊断(intrauterine diagnosis),或出生前诊断(antenatal diagnosis),是预测胎儿出生前是否患有某些遗传性疾病或先天畸形的技术方法。

第一节 产前诊断的意义

产前诊断是在遗传咨询的基础上,应用现代生物学、生物化学、免疫遗传学、细胞遗传学、分子遗传学技术,对胚胎和胎儿的直接检测或通过母体的检查,预测胎儿在子宫内生长发育状况,诊断胎儿是否有遗传缺陷及先天畸形,以便早期发现,这是预防患儿出生的有效手段。我国每年大约100万新生儿患有出生缺陷,占新生儿的5%。其中第一位是先天性心脏病,每年约22万例;第二位是神经管畸形,每年约10万例;第三位是唇腭裂,每年约5万例;排在第四位的是21-三体综合征(Down综合征或先天愚型),每年约3万例。目前一般将出生缺陷的发生原因分成两大类:一类是与遗传有关的,一类是与遗传无关的。与遗传有关系的有单基因病、染色体异常和多基因遗传病。单基因病包括有苯丙酮尿症(PKU)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症、地中海贫血、先天性甲状腺功能低下等,总患病率约为3.6‰,占有缺陷的7.2%。染色体异常的总患病率为1.8‰,占有缺陷的3.6%。多基因病患病率约为32.0‰,占有缺陷的64.0%。与遗传无关的出生缺陷与环境有关,致畸因素包括营养、疾病、感染、药物和接触有害物质等,致畸因素所致缺陷的患病率约为12.6‰,占有缺陷的25.2%。单纯遗传因素造成的缺陷(单基因病和染色体异常)在总出生缺陷中约占11%,单纯环境因素造成的缺陷在总出生缺陷中约占25%,而出生缺陷中有64%是由环境因素与遗传因素共同作用的结果。

出生缺陷严重危害人民的身体健康和生命,由于它的种类多、发病率高、给社会带来的负担大,已成为医学上的难题之一。而且多数遗传病目前尚缺乏有效的治疗方法,即使能通过治疗来控制症状,但致病基因仍会继续遗传下去,造成后代发病。因此需要采取积极的预防措施,把遗传病和先天畸形的检测提早到胎儿出生以前。

目前,可以进行产前诊断的遗传病包括以下几类:

- (1)染色体病;
- (2)特定酶缺陷所致的遗传性代谢病;
- (3)可进行DNA检测的遗传病;
- (4)多基因遗传的神经管缺陷;

- (5)有明显形态改变的先天畸形;
- (6)母-胎血型不合;
- (7)感染性疾病等。

早期检查和诊断,若发现胎儿为遗传病或畸形儿,则中止妊娠,进行人工流产,以防患儿的出生,有利于提高出生人口素质。

第二节 产前诊断的发展与现状

随着医学生物学和医学遗传学的发展,特别是科学技术的发展,产前诊断进展迅速。早在1877年,Prowchownick对羊水的来源和成分进行了研究。1882年,Schatz为了处理羊水过多症状,首先提出进行羊膜腔穿刺。1930年,Menees从腹部进行穿刺,取羊水检查。1955年,Serr首次用羊水细胞检查染色质成功,Fuchs和Rus对X伴性遗传病进行了产前诊断。1956年,J. H. Tjio和Lamerton观察到人胚肺组织培养细胞,首先正确地鉴定人体细胞的染色体数目为46,修正了人染色体 $2n$ 为48这一历史性的错误结论。同年,Ford和Hamerton观察到人的精细胞有丝分裂中期的染色体,从而又证实了上述结果。1952年,T. C. Hsu发现,分裂细胞经低渗处理,可以使细胞膨胀、破裂,染色体分散充分便于观察分析,这一发现是人类细胞遗传学得以发展的关键。1959年法国的Lejeune记述了Down综合征染色体核型为21-三体,临床遗传学建立并提出染色体病的概念。随后,英国的Ford揭示了Turner综合征染色体为45,X。爱丁堡的Jacobs和Strong揭示Klinefelter综合征为47,XXY。随后又迅速地发现了其他常染色体三体如13三体、18三体和性染色体数目异常。1960年Ford等提出人类染色体命名Denver体制建立。1961年首先尝试了用宫内诊断这种办法诊断母亲和胎儿Rh血型不合症。1961年,Lyon提出Lyon假说。1966年,Steele和Breg报道了羊水胎儿细胞培养成功。1968年,Valenti和Nadler报道了第一例先天愚型和先天代谢缺陷半乳糖血症的产前诊断。随后,1975年,Yunis应用细胞培养同步法,建立染色体高分辨技术。1977年,Sanger建立DNA测序方法。1978年人类细胞遗传学命名法的国际体制(ISCN)颁布。20世纪70年代,Brock首先测定羊水中甲胎蛋白(AFP)的值,对宫内胎儿进行判断,并发现在妊娠无脑儿的羊水中出现AFP高值,继而又发现在妊娠无脑儿时,母亲血清中的AFP水平也明显增高。在此期间,英国等地已把测定孕妇血清AFP作为筛查神经管缺损(NTDs)的指标。经过不断研究,1979年,Smith报道了测定羊水中胆碱脂酶活性,不仅可以早期预防胎儿神经管缺损,而且同时可以弥补AFP测定之不足,使产前诊断神经管缺损的方法更严密、可靠、简便。

特别是20世纪70年代以来,随着羊水细胞培养成功,为产前诊断开辟了一条新途径。使多种染色体病胎儿和某些生化代谢病胎儿,都能在妊娠中期做出明确诊断。20世纪80年代以来,随着染色体高分辨技术的应用,使分带技术进入了亚带水平。脆性X染色体研究的深入,临床上能够进行产前诊断的病种也越来越多。尤其是绒毛取材技术的应用,不但使产前诊断时间大大提前,而且使产前诊断方法也变得简单。目前人们可以在孕早期吸取少量绒毛诊断染色体病,通过绒毛某些生化指标测定,可以诊断代谢病,另外还可以从绒毛中提取DNA或RNA,进行基因诊断。近年来,由于分子生物学的进展迅速,特别是PCR技术的出现,为遗传性疾病的产前诊断开辟了广阔的前景,我们深信随着这一技术的发展,产

前诊断的疾病会越来越多,方法越来越简化。1985年,Mullis进行DNA体外扩增,建立PCR法。1986年,Berg提出人类基因计划,人类基因制图。1988年,NIH和DOE人类基因计划正式实施。1994年人类基因制图中国人类基因计划启动。通过美、英、日、法、德、中国科学家的共同努力,研究形势发生了飞跃发展,国际人类基因组测序联合体2001年发表了根据人类基因组94%序列草图做出的初步分析。人类基因组只有3万~4万个编码蛋白质的基因,仅占人类基因组全序列的1.1%~1.4%,发现人类基因组有着142万单核苷酸多态性。在人类基因组测序过程中随着多态性序列标志发现的越来越多,寻找疾病基因的进度日益加快。临床检测出现了基因芯片,使诊断进入高科技、高效的分子诊断水平。

近30年来在我国政府重视下,随着科学技术的迅速发展,在预防严重遗传病和先天畸形患儿出生工作中,取得很大成就。20世纪70年代后期一些省、市的医院已开展染色体分析,神经管缺陷的产前诊断等技术。20世纪80年代已将羊水细胞染色体、高分辨染色体以及绒毛染色体分析成功地应用于临床,并在全中国范围内推广,使我国产前诊断技术出现了新的局面。特别是基因诊断和荧光原位杂交技术的建立和应用,标志着我国产前诊断发展到了更高的阶段。

目前,我国湖南、河北、北京、上海、广州、哈尔滨等地已相继建立了基因诊断研究室,开展分子生物学检查,已有数十种遗传病通过基因分析,进行了基因诊断。目前利用AFP结合hCG及uE3对先天愚型和神经管缺陷进行产前筛查,而后有需要地进行产前诊断。

第三节 产前诊断的相关法律法规

为了提高出生人口素质,国家在1994年颁布了《中华人民共和国母婴保健法》,1995年6月1日实施。1999年2月3日卫生部发布了《关于做好提高出生人口素质工作的意见》,2001年6月20日颁布了《中华人民共和国母婴保健法实施办法》,最近又公布了《产前诊断技术管理办法》等一系列文件,充分体现了党和政府对母婴保健工作高度重视和关怀。这些法律、法规的出台,标志我国母婴保健工作从此走上法制管理的轨道。到目前为止,出生缺陷的预防工作取得了一定的成绩,但是,贯彻落实、实施法律法规,还需要广大医务工作者的共同努力,大力开展对产前诊断包括产前筛查研究,对提高中华民族的出生人口素质,促进《母婴保健法》、《实施办法》、《产前诊断技术管理办法》的贯彻落实,对家庭、对社会都有重大的深远意义。

第四节 产前诊断方法

一、产前诊断技术的分类

产前诊断方法可分为三类、五个水平。

第一类 是采用特殊仪器检查胎儿体表是否有畸形,如用X线照片或体表造影、B型超声扫描间接观察或胎儿镜下直接观察。此类检查属形态学水平。

第二类 是采用母体血、尿等特殊检查,间接诊断胎儿先天性疾病。孕期少量胎儿血细胞、可扩散的代谢产物及蛋白质、酶,可通过胎盘进入母血循环,这是母血、尿可做某些疾病产前诊断的基础。如测定母血甲胎蛋白(AFP)诊断胎儿神经管畸形(NTDs),测定孕妇尿甲

基丙二酸诊断胎儿甲基丙二酸尿症等。

第三类 是直接获取胎血、羊水或胎儿组织来诊断胎儿疾病。

产前诊断的五种水平:可以从形态学、染色体、酶学、代谢产物和基因五个水平进行产前诊断。

二、常见先天性疾病的产前诊断

先天性疾病中,较常见的有染色体病、神经管缺陷和代谢性遗传病等。临床上表现为发育畸形、胚胎或胎儿宫内死亡,导致流产、早产、死胎、死产或新生儿死亡。幸存者可表现不同的畸形、功能障碍、智力发育不全。如能对先天性疾病进行产前诊断,可防止患儿出生,对家庭及社会有极大的好处。

(一) 21-三体综合征和神经管缺陷的产前诊断

神经管缺陷(NTDs)是指胎儿期神经管闭合障碍或闭合后因其他原因再度穿孔所致的一组中枢神经系统畸形,我国每年新出生婴儿中就有 10 万例为神经管缺陷儿(包括无脑畸形、开放脊柱裂及脑膨出等)、有 3 万例为 21-三体综合征(即先天愚型),发病率之高引起政府和人民的重视,因此,在最近公布的《产前诊断技术管理办法》中明确规定了对这种疾病要做产前筛查。

1. 筛查方法 生化免疫指标目前多采取二联 AFP + hCG 或三联 AFP + hCG + uE₃。

2. B 超检查 孕早期通过观察胎儿颈部皮肤增厚,可以筛查 21-三体综合征。孕中期进行神经管缺陷筛查,脊柱裂常伴羊水过多。

3. 胎儿镜 可以直接观察胎儿的体表、毛发,取标本等。

4. X 线腹部平片、羊膜腔碘油造影等检查亦可应用。但现较少采用。

(二) 染色体病的产前诊断

早期绒毛直接制片、羊水细胞培养、孕妇血及胎儿脐血细胞等进行染色体核型分析、FISH、基因分析等新技术即可明确诊断。

(三) 代谢性遗传疾病的产前诊断

由孕妇的血或尿查特异性代谢产物,如尿中测定甲基丙二酸;羊水分析,测定羊水中胎儿释放的异常代谢产物,如肾上腺性生殖器综合征可查 17 酮类固醇含量;B 超指引下或胎儿镜下取胎儿血、绒毛细胞、羊水细胞培养等,测定酶或其他生化成分进行诊断。同样可采用 DNA 重组、PCR 等新技术。

第二章

人胚胎发生、发育和出生缺陷

人体发育是从精卵结合的受精卵开始到个体死亡的连续不断的过程。这是一个由单细胞受精卵演变成一个多细胞人体的生长和分化的过程,机体发育中的绝大多数变化发生在胚胎及胎儿期。

人类正常发育过程包括配子发生、发育、成熟、受精以及胚胎、胎儿形成,其中胚胎早期发育是较重要的时期,虽然只有两个月左右的时间,但人体各个器官系统基本上是在这个时期形成,人体的大多数出生缺陷,无论是遗传因素或是环境因素造成,也都是在这个阶段发生的,因此,国内外学者非常重视这个时期的研究。

第一节 生殖细胞的发生、发育与成熟

男女性生殖细胞的发生都遵循共同规律,即经过增殖、生长和成熟分裂三个主要时期。

一、卵子的发生、发育与成熟

女性生殖细胞在胎儿期即开始发育。从胚胎的第6周至第3个月,卵巢中的原始生殖细胞——卵原细胞(oogonium或ovogonium)进行分裂增殖,卵巢中含有60万个卵原细胞。胎儿的第3个月至第7个月时,一部分卵原细胞继续进行有丝分裂,增加新的卵原细胞,另一部分卵原细胞停止细胞分裂,胞质生长增大成为卵母细胞(oocyte)进而变成初级卵母细胞(primary oocyte)。胎儿发育到5个月时,卵巢中约有200万个卵原细胞和500万个初级卵母细胞,此时是卵细胞最多的时期,六七个月时数目急剧减少,到胎儿出生时,卵巢内含有70万至200万个初级卵母细胞,其中绝大多数均已进入减数分裂的双线期,并且以后一直停滞在此阶段,要到青春期后才有变化。青春期时卵母细胞继续进行特殊形式的细胞分裂,产生次级卵母细胞(secondary oocyte),再经过一次分裂,产生卵子。这两次细胞分裂是卵子的成熟过程,所以叫成熟分裂。

成熟分裂是卵子发生过程中特有的细胞分裂形式,又叫减数分裂。卵母细胞的成熟分裂包括两次分裂。第一次开始的很早在胎儿2个月时即有发生,经过长期的停顿,直到青春期时在排卵前36~48小时才完成,生成一个次级卵母细胞和第一极体,染色体数目减半,之后次级卵母细胞随即进入第二次成熟分裂,停止于分裂中期,在排卵之后受精时才完成第二次成熟分裂。

二、精子的发生、发育与成熟

睾丸是产生精子及分泌男性激素的器官,生殖管道及附睾主要有促进精子成熟、贮存、营养和运输精子等作用。

睾丸的实质性结构是曲细精管和曲细精管之间的上皮样细胞,称为睾丸间质细胞。曲

细精管是一种特殊的复层上皮管道,这种上皮被称为生精上皮。上皮细胞可分为两种,一种是形成精子的生精细胞,另一种是起支持营养及有分泌等功能的支持细胞。生殖细胞包括精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。其中最幼稚的细胞为精原细胞,它分为 A、B 两型,A 型精原细胞是生精细胞中的干细胞,经不断分裂增殖,一部分 A 型精原细胞继续作为干细胞,另一部分分化为 B 型精原细胞,B 型精原细胞经数次分裂后,分化为初级精母细胞;初级精母细胞经过一次 DNA 复制,二次成熟分裂,经历短暂的次级精母细胞阶段,变为精子细胞,在这一过程中,染色体数目减半,最后精子细胞由圆形经复杂的形态变化后发育为蝌蚪状的精子。从精原细胞发育为精子,在人类约需 64 ± 4.5 天。

各级生精细胞均镶嵌于支持细胞间。精原细胞位于基膜上,其后各阶段的细胞均依次沿着支持细胞的侧面往上迁移到支持细胞的表面。所以嵌附在支持细胞表面的大多数细胞是精子细胞和精子。

大多数无脊椎动物和非哺乳动物精子离开睾丸后即具有受精能力,而哺乳动物精子离开生精小管时,活动能力很弱或不能活动,精子在附睾内停留 8~17 天,并经历一系列成熟变化,获得运动能力,达到功能上的成熟,这不仅依赖于雄激素的存在,而且与附睾上皮细胞分泌的肉毒碱、甘油磷酸胆碱和唾液酸等密切相关。

第二节 受精、卵裂及三胚层形成

一、受精

受精是精子穿入卵子形成受精卵的过程。受精一般发生在输卵管壶腹部,排卵后的 12 小时内,受精过程是包括一系列形态、生理、生化的复杂变化过程,它需经历卵子的运行、精子的运行、精子获能、顶体反应、精卵结合等过程才能完成。

在排卵时处于第二次成熟分裂中期的次级卵母细胞连同周围的透明带和放射冠,由于输卵管上皮细胞纤毛的摆动和肌层的收缩,迅速通过腹腔进入输卵管壶腹部。精子进入女性阴道后,凭借其尾部运动及子宫肌层的收缩作用上行到达输卵管。与此同时,精子需获能,因为射出的精子虽有运动能力,却无穿过卵子放射冠和透明带的能力,这是由于精子头的外表有一层能阻止顶体酶释放的糖蛋白。精子在子宫和输卵管内运行过程中,该糖蛋白被女性生殖管道分泌物中的酶降解,从而获得受精能力,此现象称为获能。目前研究揭示,精子获能也可在体外人工培养液中完成。

精子获能后,还要通过最后的活化过程,才真正具有受精能力。这是指精子获能之后,在穿透放射冠和透明带期间,顶体所发生的一系列变化,称为顶体反应。形态上可见精子顶体前膜与精子的质膜融合,继而破裂形成许多小孔,顶体内含的酶释放出来,如透明质酸酶使精子穿过放射冠,顶体素使精子穿过透明带,从而为精子进入卵细胞内打开一个通道。

受精开始时,精子头侧面赤道部的胞膜与卵细胞膜接触,随即精子的细胞核和细胞质进入卵内。随即发生皮质反应和透明带反应,制止精子再次穿越。精子入卵后,卵子迅速完成第二次成熟分裂,此时的精子和卵的细胞核分别称为雄原核和雌原核。两个原核逐渐靠拢,核膜消失,染色体融合,形成二倍体的受精卵。

二、卵裂及胚胎形成

受精使卵子代谢旺盛,从而启动受精卵细胞不断分裂,即发动卵裂。

受精卵的分裂基本上是一种典型的有丝分裂,其染色体的形态与结构和体细胞相似。然而卵裂期的细胞分裂与以后发育阶段的细胞分裂,有一个非常重要的区别,那就是在卵裂期之后发育阶段的细胞分裂以及成体的细胞分裂,每次分裂后总是伴随着细胞生长,当达到双倍大小时,它们接着分裂,因此每一个类型的组织中细胞总是维持着一个平均大小。而在卵裂期就不是如此。卵裂球的连续分裂并不间隔,没有生长期,因此每次分裂后的卵裂球仅有原来大小的一半。卵裂的发生意义有3个方面:第一,卵裂球在卵裂的过程中,核质比例和卵质理化性质发生改变。在卵裂早期核浆比例很低,在卵裂末期比率增大,已和一般体细胞中的核浆比例相同;第二,卵裂可使体积大于成体细胞数十倍的受精卵最后达到重建本物种成体细胞大小的恒定体积的水平;第三,卵裂结果形成大量的小细胞,便于以后进行组织分化,器官发生,塑造成多层次结构的复杂有机体。

表 2-1 各卵裂时期发生时间表

卵裂时期	各卵裂时期出现时间(平均数)
II 卵裂球	33.2 ± 1.3 小时
IV 卵裂球	49.0 ± 1.3 小时
VIII 卵裂球	64.8 ± 18 小时
16-卵裂球	80.7 ± 2.4 小时
桑椹胚	96.8 ± 1.9 小时
早期胚泡	112.7 ± 2.9 小时

早期卵裂球具有全能发育的潜能。当卵裂球增至 100 个细胞左右时,细胞间出现一些小的腔隙,随之融合为一个大腔。腔内充满液体,呈囊泡状,称胚泡。空腔的周围为一层扁平细胞称滋养层,中心的腔称胚泡腔,腔内一侧有一群细胞,称内细胞群。内细胞群所靠近的滋养层叫极端滋养层。

胚泡逐渐埋入子宫内膜的过程称为植入又称着床。植入约于受精后第 5~6 天开始,第 11~12 天完成。胚泡产生的层粘连蛋白和子宫内膜上的受体蛋白促使胚泡粘附在子宫内膜,胚泡与子宫内膜随即形成微绒毛交错现象,滋养层细胞和内膜上皮细胞间形成桥粒等专门固有结构。植入时,内细胞群侧的滋养层先与子宫内膜接触,并分泌蛋白酶,消化与其接触的宫内膜组织,胚泡则沿着被消化组织的缺口逐渐埋入内膜功能层。至此,原来漂浮、游离的胚泡紧密附着于子宫壁,进而埋入子宫壁中,取得母体营养和保护,建立起母子间结构上的联系。

胚泡植入的必要条件有三:其一,胚胎必须发育至胚泡期,透明带脱落;其二,子宫内膜进入分泌期,发生蜕膜反应,能容许胚泡着床;其三,雌激素与孕激素分泌达到一定水平。

胚胎发育(embryonic development)主要由三个错综复杂、密不可分的过程组成,即细胞增殖、细胞分化和形态发生。形态发生(morphogenesis)是指由一个受精卵到一个成熟胎儿所发生的一系列有秩序的形态变化。细胞分化是指细胞在结构和功能上的多样化过程,而细胞增殖则是指细胞数目的增多。这三个过程贯穿于整个胚胎发育之中,但在三胚层的发生和分化阶段表现得最明显、最复杂。