

主编
丁
辉

CHUSHENG

QUEXIAN ZHENZHI

出生缺陷诊治

理论与 实践

LILUN YU SHIJIAN

中国协和医科大学出版社

CHUSHENG

QUEXIAN ZHUNZHI

出生缺陷防治

理论与实践

LILUN YU SHIJIAN

出生缺陷诊治理论与实践

主 编：丁 辉 黄尚志

副主编：王 嵬 吴青青 韩历丽

编者名单 (按姓氏笔划排序)

丁 辉	王 嵬	王大勇	王大鹏	王秋菊
王建东	王琳琳	孔元原	刘敬忠	朱 军
刘凯波	李 龙	李 蔓	吴青青	肖 珣
杨兴华	张玉敏	孟 岩	贾兴元	袁 雪
黄尚志	梁梅英	谢华伟	韩东一	韩历丽

专家委员会

黄尚志	黄醒华	刘敬忠	张伶俐	宋 莉
吕 璠	韩东一	王秋菊	李 龙	丁 辉
王 嵬	朱 军			

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

出生缺陷诊治理论与实践/丁辉主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2011. 1

ISBN 978-7-81136-462-0

I. 出… II. ①丁… III. ①先天性畸形-新生儿疾病-诊疗 IV. R726.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 238894 号

出生缺陷诊治理论与实践

主 编: 丁 辉

责任编辑: 于 曦 陈永生

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开

印 张: 11.5

字 数: 280 千字

版 次: 2011 年 12 月第一版 2011 年 12 月第一次印刷

印 数: 1—3000

定 价: 25.00 元

ISBN 978-7-81136-462-0/R·462

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

随着全球疾病谱和死因谱的变化,出生缺陷正在成为婴儿死亡的主要原因及目前国际社会关注的重大公共卫生问题。我国目前总出生缺陷患病率为127.8/万,即每年在出生时可发现(20~30)万肉眼可见的先天畸形儿,再加上出生后数月或数年才显现出来的缺陷,每年出生的先天缺陷儿达(80~120)万人,约占每年出生人口总数的4%~6%。北京市近三年监测数据显示,围产期出生缺陷总发生率呈上升趋势。北京市现有残疾人约40万,占北京市总人口的4%,其中出生缺陷所致的占10%以上。出生缺陷已成为导致婴儿死亡的第一位原因,占婴儿死因的60%以上。出生缺陷不仅给家庭带来沉重的心理和经济负担,也给社会带来巨大的负担。出生缺陷已成为影响首都人口素质、人民生活质量的重要问题。目前我们的技术水平尚不能完全做到对遗传病与出生缺陷的早期发现、早期治疗,并控制相关危险因素,与国际水平仍有较大差距。为此,北京市科委组织成立重大出生缺陷诊治项目组,通过招标与组织相结合的方式,通过多部门、多学科的联合攻关开展研究,努力完善出生缺陷监测体系,建立、优化出生缺陷筛查、诊断技术和治疗方法,以企对缺陷儿做到早发现、早干预、早治疗,使出生缺陷发生率得到有效控制,提高我国人口素质。

经过四年的联合攻关,在技术研发、组织管理、成果推广转化等方面均取得了一定的成绩,显著提高了我市出生缺陷的规范化诊断与治疗水平,增强了我市出生缺陷综合研究实力,受到北京市科学技术委员会及许多专家的充分肯定与好评。本书在编写过程中得到北京市科学技术委员会、北京市卫生局以及众多专家的支持与帮助,在此表示感谢!由于时间仓促,编写内容难免存在问题,望广大同仁,不吝赐教!

编 者

2011年7月

目 录

第一部分 出生缺陷相关理论	(1)
一、出生缺陷的概念	(1)
二、出生缺陷的发生	(1)
三、先天畸形的分类	(5)
四、出生缺陷的预防	(9)
第二部分 出生缺陷相关实践	(13)
一、北京市出生缺陷监测状况	(13)
二、重大出生缺陷诊断及治疗研究	(16)
三、出生缺陷检测与干预规范研究	(19)
四、遗传病实验诊断技术的综合研究	(24)
五、胎儿先天性心脏畸形产前筛查与研究	(44)
六、小儿腹腔镜手术诊治消化道泌尿道畸形的研究	(46)
七、运用基因工程乳酸菌治疗苯丙酮尿症患儿的新方法研究	(48)
八、听力筛查及诊断研究	(55)
第三部分 出生缺陷相关技术规范	(61)
一、胎儿畸形超声筛查、诊断技术规范	(61)
二、胎儿先天性心脏畸形产前筛查、诊断指南	(75)
三、染色体数目异常基因检测实验室工作规范	(83)
四、北京市儿童听力筛查诊断操作规范	(92)
五、小儿消化泌尿道畸形腹腔镜治疗规范	(115)
第四部分 国内外出生缺陷干预模式与策略	(127)
一、胎儿先天性心脏畸形产前筛查与研究	(127)
二、腹腔镜手术诊治小儿消化与泌尿道畸形研究	(131)
三、苯丙酮尿症治疗的研究现状	(140)

四、国内外新生儿听力筛查文献分析	(143)
五、染色体基因检测研究	(144)
六、北京市遗传病与出生缺陷服务系统需求评估	(146)
七、新生儿疾病筛查概况与进展	(154)
第五部分 发表相关论文	(159)
附录：项目专家简介	(175)

第一部分 出生缺陷相关理论

一、出生缺陷的概念

出生缺陷 (birth defects), 又称先天异常 (congenital anomalies), 是指胚胎或胎儿在发育过程中所发生的结构或功能异常。其定义涉及广泛, 疾病种类繁多, 包括先天畸形、先天性代谢病、染色体异常、先天性宫内感染所致的异常以及先天发育残疾如盲、聋、智力障碍等。近年来美国将孤独症也纳入到先天发育残疾的研究之中。出生缺陷可于出生时表现, 也可在生后一段时间才显示出来, 如智力障碍。有些出生缺陷如某些先天性代谢病, 常需特殊技术方能诊断。

先天畸形 (congenital malformation) 是专指以形态结构异常为主要特征的出生缺陷, 占出生缺陷的 60%~70%, 是最为重要的一类出生缺陷。先天畸形可伴有遗传物质的异常, 涉及生殖细胞遗传物质的改变, 可传给后代, 但并不是所有的先天畸形都是由于遗传物质的改变所致, 故先天畸形和遗传病概念既有内在联系, 又有区别。在实践中, 有必要明确这些概念的差别, 划清其间的界限, 以利疾病的咨询、诊断防治及研究。

出生缺陷具有复杂性, 主要体现在病种、病因和诊断的复杂性。

二、出生缺陷的发生

人体胚胎自受精卵开始至足月胎儿要经过一系列连续而复杂的演变过程, 其间有细胞生长增殖、细胞分化、胚胎诱导、形态发生及细胞迁移、黏着、类聚、相互识别和细胞凋亡等过程, 涉及诸多复杂的形态和生化机制。在不同的发育阶段, 细胞、组织、器官及整体胚胎的形成, 均遵循严格的发育规律, 表现出精确的时间顺序和空间关系, 从而形成特定的形态结构和生理功能。这一系列表达主要受到遗传信息的调控, 而环境因素, 包括母体的内外环境、胚胎的微环境也有重要的作用。遗传的表达有固定的程序性, 同时也受胚胎内外多种因素的调节。出生缺陷是胚胎发育过程发生紊乱的结果。

(一) 发生机制

1. 迁移异常 器官形成过程有细胞迁移和器官定位的变化, 以上过程受阻就会形成畸形。如睾丸不下降至阴囊就形成隐睾。

2. 形成过程受阻 器官形成中有很多形态变化过程, 若其中某一步骤受阻则可造成畸形, 如前、后神经孔未闭合会造成神经管缺陷; 原始心管分隔异常可导致某种先天性心脏病等。

3. 诱导作用异常 胚胎发生过程存在诱导与被诱导的关系。如脊索诱导神经管的发生, 当同时出现两个脊索时可诱导出两个神经管, 形成双头畸形。

4. 吸收不全 在胚胎发育中, 有一些结构形成后要经历一个再吸收的过程, 即细胞凋

亡使不该存在的结构消亡。并指（趾）、肛门闭锁、食管闭锁等都是由再吸收不全引起的畸形。

5. 发育滞留 由于组织分化紊乱引起的一类畸形，发生时间较晚。如结肠发育期间，如果肌间神经节细胞未及时分化出来，结肠不蠕动，致使结肠极度膨大，形成巨结肠。

（二）发生原因

出生缺陷的病因繁多且复杂，通常认为出生缺陷可由遗传因素、环境因素或两者的相互作用而导致。20 世纪 70 年代美国的 Wilson 曾对人类出生缺陷病因进行综合分析，认为遗传因素占出生缺陷病因的 25%，环境因素占 10%，遗传和环境因素相互作用及原因不明的占 65%。2006 年美国发布的《全球出生缺陷报告》提出了新的出生缺陷病因比例：遗传因素约占 40%，环境因素约占 5%~10%，原因不明或两者相互作用的占 50%。总之，多数出生缺陷仍然是遗传和环境因素相互作用的结果，或至今原因未明。按病因的分类只是相对的，遗传因素起决定作用时，也常是因环境因素诱发了基因突变或染色体畸变；反之，当环境因素起决定作用时，缺陷的发生也常与母体和胎儿的遗传背景有关，故出生缺陷是由遗传与环境两种因素结合，相互影响产生的结果。

1. 遗传因素 遗传因素也常常被理解为受孕前即发生的原因，主要是指遗传物质的异常，即染色体和基因，其中也包括部分遗传来源的异常，如基因在特定的环境因素作用下引起异常。遗传性异常可以遗传，也可以发生在散发病例中。种类包括染色体异常、单基因遗传和多基因遗传（表 1-1）。

染色体异常包括染色体结构或数目发生异常，称染色体畸变。一对同源染色体缺失其中一条称单体型。性染色体单体型胚胎几乎不能存活，仅有 3% 存活，且有畸形，如缺一条 X 染色体（45，X）引起的 Turner 综合征。

一对同源染色体增多一条成为 3 条，称三体型。常发生于 21 号染色体，称 21-三体综合征，即 Down 综合征；其次是 18 号染色体的三体型，13 号染色体三体型相对罕见。性染色体三体型也比较多见，如 47，XXY（Klinefelter 综合征）或 47，XXX。性染色体还可增多至 4 或 5 条，成为四体型或五体型，如 48，XXXY，49，XXXXY 等。

胚体含有两个或更多的染色体组型细胞系称为嵌合体，可以是常染色体嵌合体或性染色体嵌合体，导致的畸形常表现较轻，如 45，X/46，XX 嵌合体的患儿异常体征比 45，X 单体型的轻。

多倍体是指染色体数目成倍增加，如三倍体、四倍体等。这类畸形儿多在宫内夭折，是自然流产的主要原因之一。能存活至足月出生者最多见于三倍体，其染色体数为 $23 \times 3 = 69$ 条。

染色体结构异常是染色体的某一片段缺失、重复、倒位或易位，可引起多种畸形。两个非同源染色体间的某片段交换称为相互易位，一般不引起畸形。若 21 号染色体与 14 号染色体间片段相互易位，胚胎可正常发育，但易引发 21 号染色体三体型，而发生 21-三体综合征。5 号染色体的短臂末端常断裂缺失，引起猫叫综合征。此外，同源罗氏易位及同源等臂易位携带者，不能产生正常配子，不可能孕育正常胎儿。

基因突变是指受一对同源染色体致病基因影响而发生的疾病，可按孟德尔遗传定律遗传

后代。分为：①常染色体显性遗传；②常染色体隐性遗传；③X 连锁显性遗传；④X 连锁隐性遗传；⑤Y 连锁遗传；⑥线粒体遗传。

多基因遗传病，不是由一对基因决定，而是由多个微效基因共同产生累加效应，且受环境因素影响的一种遗传病，其遗传方式并不符合孟德尔遗传规律。这类疾病主要包括大多数的先天畸形，如无脑畸形、脊柱裂、唇裂、腭裂、马蹄内翻足、先天性心脏病等和一些常见病如冠心病、原发性高血压、胃溃疡等。再发风险一般根据经验危险率推算。此外，遗传基础（遗传率）作用较大、家庭中患病人数较多或病情较严重者，再发风险均可增高。常用遗传度衡量遗传因素在某种畸形发生中作用的大小。遗传度越高的则遗传因素在该畸形的发生中作用越大。遗传度 80% 表示遗传因素在该畸形发生中占主导；遗传度为 20% 则遗传因素的作用小，而环境因素是主要的。

2. 环境因素 虽然胚胎或胎儿在发育过程中有羊膜、绒毛膜和胎盘屏障的保护，但仍会直接或间接受环境中的某些因子干扰，导致发育迟缓，先天畸形或胚胎死亡。影响胚胎发育的环境有三个：①母体周围的外环境；②母体自身的内环境，包括营养、代谢、疾病等；③胚胎所处的微环境，包括胎膜、胎盘、羊水等。致畸因子可直接或间接影响这些环境而作用于胚胎。环境因素引起的出生缺陷占 5%~10%，通常不具有遗传性。

表 1-1 各种遗传因素所导致的出生缺陷

遗传因素	结 构	病 种	占总出生缺陷的比例（%）
基因数量效应	染色体分布不均	非整倍体 21-三体、18-三体、13-三体、45, X, 47, XXX, 47, XXY, 47, XYY	6
	染色体重排	易位, 脆性, 重复, 缺失, 亚微缺失, 倒位	
主要突变基因	常染色体显性、常染色体隐性、X 连锁、线粒体	超过 7000 多种罕见的疾病	7.5
多基因遗传	主基因, 微效基因与环境因素相互作用决定个体的易感性	常见的先天畸形如神经管缺陷及一些常见病: 精神分裂症、冠心病、高血压、糖尿病等	20~30

(1) 生物性致畸因素：妊娠早期孕妇感染某些病原微生物时胎儿致畸率较高。感染风疹病毒可使胎儿发生白内障、心脏畸形、小头、小眼、先天性耳聋等。巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、弓形虫以及梅毒螺旋体等也都有一定致畸作用。其他如流行性腮腺炎病毒、流感病毒等的致畸性有待证实。

(2) 物理性致畸因素：X 线、放射性核素、高温等是比较明确的致畸因子。其他如低温、微波等致畸作用尚有待证实。

(3) 化学性致畸因素：目前确认的有一些多环芳香碳氢化合物、亚硝基化合物、烷基和苯类化合物、敌枯双、龙葵碱及铅、砷、汞重金属等。

(4) 致畸药物：一些对母体有治疗作用的药物，如多数抗癌、抗惊厥药物，包括、甲氨蝶呤、白消安、6-巯基嘌呤、环磷酰胺、苯妥英钠、丙戊酸、三甲双酮等，可对胎儿产生致畸作用。抗生素中如四环素、链霉素、庆大霉素等都有一定致畸作用，应慎用。孕妇早期较长时间应用性激素，可致胎儿生殖系统畸形，如黄体酮可致女胎男性化。异维 A 酸为明确的致畸药物，被美国 FDA 列为 X 类，孕期应绝对禁用。此外，维生素 A 衍生物类药物也应慎用。

(5) 其他致畸因素：目前已经公认孕妇叶酸缺乏可能导致胎儿神经管缺陷的发生，酒精的致畸性已得到明确。此外，有报道孕期缺氧、营养素缺乏如碘缺乏、维生素缺乏或过量、吸烟等也可能导致胎儿畸形。

(6) 宫腔内机械性压迫及损伤：双角子宫、子宫肌瘤、羊水过少、羊膜带等能造成先天发育异常，如畸形足，斜颈，指（趾）或上下肢缺如，面、胸、腹壁裂等。因受压变形的部位生后亦有逐渐自然恢复可能；受严重损伤者终身致残或死亡。

3. 原因不明或环境和遗传因素两者作用 这类原因约占 50%，可能是新的常染色体显性突变、染色体微缺失等原因。未来随着出生缺陷的原因不断被发现或确认，这类出生缺陷原因的比例将可能逐渐减少。

(三) 致畸敏感期 畸形的产生不仅决定于胚胎的遗传构成和致畸因子的性质，亦决定于胚胎受致畸因子作用时所处的发育时期，即胚胎在不同发育时期对致畸因子的敏感性不同（图 1-1）。一般来说，胚胎在整个发育时期均可能发生畸形，但易感程度不同，了解畸形发生的敏感期，才能对畸形作出正确诊断、处理和预防。

卵受精后第 1~2 周，是细胞分裂增殖时期，受致畸因子作用后出现两种状况，一是仅

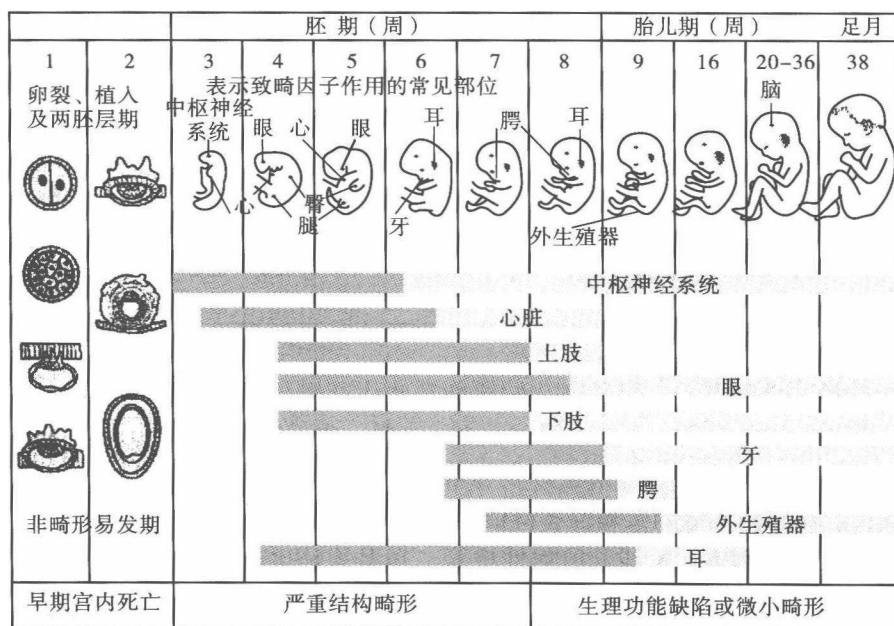


图 1-1 胚胎发育时期与畸形发生的关系示意图

少量细胞被致畸因素影响，其他细胞正常分裂增生，代偿力强，胚卵正常发育，不发生畸形，此期属非致畸敏感期，另外一种情况是致畸因子作用强，胚卵受损死亡而自然流产，据统计约50%的胚卵在这个时期死亡，故又称最大毒性期。这就是通常所说的“全”或“无”的现象。

卵受精后第3~8周是胚胎发育的关键时期，此期胚胎细胞分裂繁殖旺盛，分化明显，形态复杂多样，器官多数原基分化出现，胚体形成。器官原基的出现和分化时对致畸因子最敏感，最易受到干扰而发生器官形态的异常，故此时期为致畸敏感期。不过，不同器官的分化和形态的发生时间不同，因而各有自己的畸形敏感期。另外同一种致畸因子作用在不同时期可产生不同器官的畸形；不同的致畸因子对不同的器官也有不同的致畸敏感期。由于各器官系统的敏感期有交叉，故可出现多种畸形并存的情况。

从受精第9周开始直至胎儿出生，初步形成的各器官进行组织和功能的分化，体积迅速增大，功能逐步完善，此期易有器官的功能障碍，出现组织和功能水平的异常，虽不是致畸的敏感期，仍能引起少数器官发生畸形，如外生殖器官和神经系统的异常。

三、先天畸形的分类

先天畸形是以形态结构异常为主要特征的出生缺陷，表现形态多种多样，发生过程错综复杂。因此，必须对其进行科学分类，然而在理论研究和在临床实践中至今尚无理想的分类方法。现有的分类方法都是从某一特定角度出发，有一定的局限性。

根据临床诊治、科学研究、公共卫生预防等不同的目的，先天畸形可有多种分类方法。

(一) 单发畸形和多发畸形 单发畸形主要影响身体的单一器官或单一组织，约占主要畸形的60%，可用与结构名称或该结构通用标准同义名称连用，来表示某种畸形，如小下颌畸形。

多发畸形通常是指同一个个体发生两种或两种以上不同形态的缺陷。有的多发畸形随机出现在一个个体上，没有特定规律或形式；有的多发畸形发生在个体上可以进一步诊断为综合征、序列征和联合征等。

综合征：指有一个明确诊断的一系列出生缺陷，其疾病发展史和再发风险已明确。使用“综合征”这个词意味着这些缺陷有一个共同的特异病因。染色体综合征如21-三体综合征，单基因遗传病综合征如Treacher Collin综合征，环境因素导致的综合征如胎儿酒精综合征、先天性风疹综合征等。

序列征：由某个主要缺陷或机械力量引发的一系列出生缺陷。最先发生的原发缺陷导致1个或更多的二级异常，或者进一步导致三级异常。例如，Robin序列征（小颌、后位舌头、软腭裂）是原发缺陷小下颌所引发后续的系列异常；Potter序列征（肺发育不全、扁平脸、四肢位置异常等）是羊水过少导致的系列压迫症状。

联合征：非随机联合发生的多个出生缺陷出现在一个个体上，其发生率比预计发生频率高，但尚未有明确的原因。常以其多个畸形的英文名第一个字母组成病名，如VACTERL联合征（脊柱异常，肛门畸形，气管食管瘘，肾和四肢的缺陷）和CHARGE联合征（眼组织残缺，心脏缺陷，后鼻孔闭锁，生长发育迟缓和/或中枢神经系统缺陷，生殖器官缺陷和/或

性腺功能减退,耳部缺陷和/或耳聋)。使用“联合”这个词并不意味着已经做出了明确的诊断。

区分单发和多发畸形对于研究畸形的发生机制、探索病因、实施干预措施具有重要的意义。例如,单发的唇裂畸形可能在发生上趋向于同质,而与多发畸形中的唇裂发生机制有所不同,后者可能是异质性的,不同的个体病因不同,可以是13-三体综合征的一个表现,也可以是外胚层发育不良-缺指(趾)-唇腭裂综合征的一个表现。不断提高对多发畸形特别是综合征的诊断能力,可以为病因学研究和临床干预提供进一步可靠的科学依据。

各类畸形的预后、处理以及再发风险各有不同。因此对患儿应尽可能进行全面检查,查明异常的类型、临床特征、病因及再发风险,为其父母提供科学的咨询。对多发畸形诊断和分析时,下面是应掌握的原则和信息:

1. 个体缺陷的非特异性 一种畸形可出现在多种综合征中,因此临床诊断往往不能基于单一的缺陷来确定,故应全面查找所有异常。一般需要对多种异常特征进行综合判断后,才能获得特异性的诊断。特别应注意对微小畸形的检查,微小畸形越多,合并内脏或严重畸形的机会越大,这有助于对主要缺陷的检测和诊断。

2. 个体差异表达 在不同个体中,即使是患同一病因的综合征,也可有不同表型或严重程度不同的病变。例如,Down综合征所有病人中,只有智力障碍是共同的特征,张力减退也是一个常见的特征,但此外的大多数临床特征只存在于不到80%的该综合征患者中。

3. 不同病因可引致类似的表型,即异质性 只有对表型及病因学的模式进行准确的鉴别,才能把这些相似的疾病真正区分开来。如马方综合征与高胱氨酸尿症均有指、趾细长及晶体脱位,但前者为常染色体显性遗传,后者为常染色体隐性遗传,需全面细查后才能正确诊断。

4. 对于一些多发畸形的统计计算,应遵循一定的统计标准 国际出生缺陷监测信息交换所对部分多发畸形的统计进行了规定。例如,无脑畸形合并脊柱裂,只作为无脑畸形进行统计,而不再计入脊柱裂的发生率。脊柱裂合并脑积水,只作为脊柱裂统计,也不再计入脑积水的发生率。

(二) 体表畸形和内脏畸形 发生在婴儿体表的畸形,通常临床观察即可诊断,如脊柱裂、唇裂等;可以是单发,也可以是多发,这部分畸形是目前我国出生缺陷监测的主要种类。

发生在内脏某个器官或组织的畸形称内脏畸形,如先天性心脏病、食管闭锁等,但一些内脏缺陷出生时不容易被诊断,其诊断往往需要借助一定的检查手段才能发现,因而容易被忽视,特别是在一些儿科技术水平及产前诊断水平不高或尸解率不高的地区,内脏畸形常常被误诊或漏诊,从而影响内脏畸形的真正发生率的统计,发生率可能会由于诊断年龄的不同而发生变化。例如,某医院一名出生后5小时经抢救死亡的新生儿,最初的死因被诊断为出生窒息,但随后进行的尸解检查却证实死因为先天性膈疝。近些年来,我国医疗技术水平迅速发展,不断得到提高,一些常见的内脏畸形,越来越被更早期地诊断出来。以先天性心脏病为例,诊断时间越来越提前,甚至有许多的先天性心脏病能在产前被诊断。

(三) 严重畸形和微小畸形 严重畸形又称主要畸形、大畸形,是指威胁生命,严重影

响患者的生存, 导致寿命损失的畸形; 或是一些需要较复杂的内科、外科及矫形科处理或康复, 否则将危及生命的畸形。微小畸形又称为小畸形, 通常不影响患者生存, 也不导致寿命损失; 通常不需要进行内科、外科或矫形科处理的、不引起明显残疾的异常, 即使需要手术干预, 其畸形程度也不危及生命。微小畸形比严重畸形更常见, 主要发生在面部、手和足, 据估计, 14%~40% 的活产儿患有微小畸形。

识别微小畸形的价值在于可以为诊断特定或严重畸形提供有价值的线索。研究资料显示, 有 3 个或以上微小畸形的患儿, 伴有严重畸形的可能性为 20%~90%。此外, 确认微小畸形可以有助于筛选致畸因子, 以宫内暴露抗癫痫药卡马西平为例, 可以导致 11% 的婴儿有头颅和指甲发育不全等小畸形, 而仅有 1% 的婴儿可能发生神经管缺陷。

微小畸形种类繁多, 但至今没有一个公认的、统一的微小畸形的范畴, 各专家或各监测系统常有各自的定义范畴。以下是美国出生缺陷监测系统所纳入的微小畸形, 以供参考(表 1-2)。

(四) 发生频率分类 发生频率可采用发生率来反映, 通常以 1/万表示, 个别采用‰表示。根据发生率大小, 通常可以将先天畸形分为 4 类:

常见畸形: 发生率为 $>10/万$;

较常见畸形: 发生率为 $1万 \sim <10/万$;

罕见畸形: 发生率为 $0.1万 \sim <1/万$;

极罕见畸形: 发生率为 $<0.1/万$ 。

一般来说, 不同目的、不同期限和不同方法的监测项目所获得的先天畸形发生率不具有可比性。例如, 计算先天畸形发生率时, 有些采用活产数作为分母, 而有些则采用的是出生数, 后者包括活产数和死胎数, 这样所计算得到的发生率不宜比较。又如, 两地区的先天性心脏病发生率由于监测期限不同所获得的发生率通常也是不能进行比较的。

(五) 国际疾病分类 “国际疾病分类”(International Classification of Disease, ICD) 是世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 发展的, 能更好地对疾病诊断信息进行存贮、完善和分析而完成的疾病分类编码系统。正如 WHO 调查后发现没有一种更好的分类编码体系能代替目前的 ICD。因此, 无论是出生缺陷基础研究、临床诊疗, 还是出生缺陷监测, 都建议采用国际通用且广泛认可的 ICD 分类编码。

采用同一个标准的分类来进行出生缺陷的分类和编码, 可以对不同医疗工作者收集的出生缺陷资料进行比较, 分组和制成统计表格。1993 年出版的第 10 版 ICD, 是目前最新的版本。

表 1-2 微小畸形的部分种类

器官	中文名称	英文名称
眼	内眦赘皮	Epicanthal folds
	Brushfield 斑	Iris freckles, Brushfield spots
	裂睑上斜或下斜	Upward or downward palpebral slant
	达尔文结节 (耳郭结节)	Darwinian point or tubercle
耳	耳轮增厚或过多皱褶	Thickened or excessively folded helix
	耳轮皱褶缺乏	Lack of helical folding
	耳垂褶, 切迹或分裂	Creased, notched, or bifid ear lobe
	低位、杯状或后倾耳	Low, cup-shaped, or retroverted ear
	耳前瘻管, 囊, 窝或皮肤附属物	Preauricular sinus, cyst, pit, or skin tag
	枕骨扁平	Flat occiput
	额部隆起	Frontal bossing
	扁平额	Flat brow
	扁平鼻或隆突鼻背	Flat or prominent bridge of nose
	前倾鼻孔	Anteverted nostrils
头、面和颈	长的鼻膈	Long nasal septum
	颈蹼或多余皮肤	Webbed or redundant neck skin
	通贯掌纹	Single or horizontal palmar crease
	手指弯曲	Clinodactyly
手和足	变细手指	Tapered fingers
	重叠指	Overlapping digits
	第 2 和第 3 足趾间距增宽或有蹼	Webbed or widely spaced 2 nd and 3 rd toes
	跟骨凸出	Prominent heel
	骶骨小凹	Sacral dimple
	痣	Nevi
	牛奶咖啡斑	Café-au-lait spots
	蒙古样斑	Mongolian spot
其他	副乳	Accessory nipples
	脐疝	Umbilical hernia
	阴道附属物	Vaginal tag
	单脐动脉	Single umbilical artery

在 ICD-10 中, 先天畸形被列为第十七章——先天性畸形、变形和染色体异常, 编码为 Q00 ~ Q99。按照不同系统, 对先天畸形进行了分类和编码, 共有 11 大类 (表 1-3)。但这部分主要包括的是先天畸形, 而一些先天性代谢性疾病、先天性肿瘤、宫内感染等的分类和编码被列在其他章节的分类编码中, 如先天性代谢性疾病分类编码为 E70 ~ E90。

ICD 分类在出生缺陷监测中对出生缺陷病例诊断、信息采集和质量控制等具有重要的作用。

表 1-3 国际疾病分类 (ICD - 10) ——先天性畸形、变形和染色体异常

分 类	编 码
神经系统先天性畸形	Q00 ~ Q07
眼、耳、面和颈部先天性畸形	Q10 ~ Q18
循环系统先天性畸形	Q20 ~ Q28
呼吸系统先天性畸形	Q30 ~ Q34
唇裂和腭裂	Q35 ~ Q37
消化系统的其他先天性畸形	Q38 ~ Q45
生殖器官先天性畸形	Q50 ~ Q56
泌尿系统先天性畸形	Q60 ~ Q64
肌肉骨骼系统先天性畸形和变形	Q65 ~ Q79
其他先天性畸形	Q80 ~ Q89
染色体异常, 不可归类在他处者	Q90 ~ Q99

四、出生缺陷的预防

现代科学技术的发展, 为研究出生缺陷的原因和机制以及出生缺陷的预防提供了理论依据。WHO 针对出生缺陷预防和控制提出了三级干预的概念, 防止出生缺陷的发生和严重缺陷的出生, 对出生后的缺陷及时治疗和康复, 提高患儿的生存质量。

就目前的医学技术发展水平, 出生缺陷三级预防措施主要包括: 以出生缺陷病因学预防为目标的一级措施, 如法律法规和政策、健康教育与健康促进、遗传咨询、叶酸增补、碘补充、接种风疹疫苗等; 以宫内早诊断以减少严重出生缺陷儿出生或进行宫内治疗为目标的二级预防措施, 如产前筛查、产前诊断和宫内治疗等; 以出生后早诊断和早治疗以提高患儿生存质量, 减少致残率为目标的三级预防措施, 如新生儿筛查、听力筛查、内外科康复治疗等。这是一个系统而全面的出生缺陷预防和控制体系。

(一) 一级预防——防止出生缺陷发生

1. 针对公众、医务人员、决策制定者、媒体和其他相关人员开展出生缺陷防治的健康教育和健康促进 将出生缺陷防治的健康教育和健康促进纳入到公共卫生策略中, 开展基于不同目标人群、不同病种的出生缺陷干预健康教育和健康促进, 建立不同地区的健康教育干

预模式。提高出生缺陷干预措施的知晓率，树立正确的行为和理念。

2. 推广孕前保健，提高孕前保健覆盖率 许多出生缺陷一级干预措施可以整合到孕前保健中。提供基本保健服务，将计划生育纳入到孕前保健中，减少高龄妇女（年龄大于35岁以上的妇女）妊娠的比例和无计划妊娠比例，从而达到降低高龄孕妇所引起的出生缺陷问题。孕期特别是孕早期的保健对预防出生缺陷的发生至关重要，保健内容主要包括：

（1）合理营养：应保证妊娠期间充足的蛋白质、维生素等的供应。注意膳食平衡、不偏食，避免吃发芽的土豆等变质食物，适当补充多种维生素、矿物质等。

（2）避免感染：应预防对胎儿危害严重的病原微生物，如风疹病毒、巨细胞病毒、弓形虫、单纯疱疹病毒、梅毒螺旋体等感染。疑有感染时应做血清学检查。阳性者应进一步进行羊水检查，证实有宫内感染者应及时给予临床治疗和护理。

（3）谨慎用药：特别在孕早期，不可滥用药物，即使是中药也应慎用。必须进行药物治疗时，应在医生指导下选用最安全、最有效的药物；使用有致畸作用或对胚胎有毒性作用的药时，须权衡利弊；非用不可时，应加强胎儿监测。

（4）戒烟戒酒：孕期饮酒，可导致死胎、流产和“胎儿酒精综合征”等系列病理改变。孕期禁酒可以完全预防酒精所导致的各种缺陷。孕妇主动或被动大量吸烟，导致胎儿死亡、流产、婴儿猝死的风险增加。

（5）避免放射线照射及接触放射性核素：若在孕早期不知已妊娠而接受了X线检查，应进行产前咨询，决定是否继续妊娠。

（6）减少环境污染：随着现代工业的发展，日趋严重的环境污染，成为世界性问题，对胎儿有害的污染物质包括：有机汞、铅、砷、镉等重金属，多环芳香烃、亚硝基、烷基、苯类和酚等化合物，黄曲霉素、放射性粉尘、一氧化碳、高浓度二氧化碳等气体及有机磷、DDT、敌枯双等农药。应大力宣传并指导妇女在计划妊娠和孕早期脱离有害的职业性接触，减少食品污染及防止食物变质。

（7）其他：避免接触高温环境，如工业高温环境、电热毯、桑拿浴等。单纯高热时尽量用物理方法降温。准备做父亲的也应避免高龄生育，并在受精前3个月避免与环境致畸因素接触。

3. 推广增补小剂量叶酸预防神经管缺陷的措施，同时继续纠正碘缺乏和铁缺乏 推广增补小剂量叶酸预防神经管缺陷是有效的一级干预措施，提高育龄妇女的叶酸知晓率和服用率，提高叶酸增补的覆盖率是实施这一措施的关键。孕前3个月至妊娠后的头3个月每天增补0.4mg的叶酸可以有效地降低50%~70%的神经管缺陷，这一措施已在许多国家作为公共卫生措施得到全面推广。部分国家还开展了叶酸强化谷类产品如面粉的干预措施，从而使更多育龄妇女的叶酸水平得以提高。我国已在中西部6省启动了政府向贫困育龄妇女免费提供叶酸的干预措施，并取得了较好的干预效果。未来一段时间内我国政府还将进一步加大这一措施实施的干预力度。

4. 控制妇女感染和慢性疾病 早筛查，早发现，早治疗妇女的感染和慢性疾病。先天性梅毒是导致新生儿死亡的重要因素，这在发展中国家尤其突出。如果母亲不用青霉素治疗，可能有40%的婴儿在出生前后死亡，存活儿童常有脑损害、失明、听力障碍、心脏病