

1
R714.53
FLJ

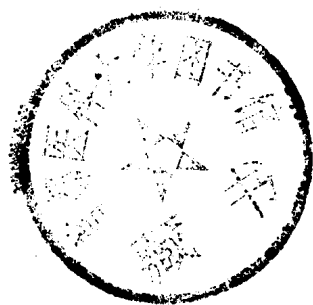
YX106/09

TERATOLOGY

畸胎学

付立杰 阎云 张红恩◎编著

上海科技教育出版社



A0282779

畸胎学

付立杰 阎云 张红恩 编著

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路293号 邮政编码200233)

各地新华书店经销 上海市印刷十二厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 20.25 字数 250,000

1996年2月第1版 1996年2月第1次印刷

印数 1—3,000

ISBN 7-5428-1064-2/R·54

定价: 38.00元

谨以此书

献给哺育我们成长的祖国和人民

献给为我们中华民族健康繁衍辛勤耕耘的同仁志士。

前 言

人口问题是当今世界面临的重大问题之一。我国以计划生育为基本国策，在控制人口数量方面取得了举世瞩目的成就。人口问题的另一方面——提高人口素质，已日益引起政府和社会各方面的关注。

预防各种先天畸形(出生缺陷)的发生，是提高人口素质的一个重要方面。据报道，我国目前共有各种先天畸形者约3 000万人，每年出生的畸形儿童在38万以上。大量畸形儿童的存在，不仅造成了家庭与社会的沉重负担，而且严重影响中华民族的健康繁衍，对我国社会发展的牵涉作用、对国力下降的吞噬作用已开始显露。事实上，预防先天畸形、提高人口素质比控制人口数量难度要大得多，更需要全人类长期艰苦的努力，尤其是积极发展有关方面的科学与技术。

作为预防先天畸形的现代科学——畸胎学，在发达国家中成为一门独立的综合性学科，已有30余年的历史。当今畸胎学的研究已远远超出了遗传学，更超越了优生遗传学的范畴，而形成了包括分子生物学、发育生物学、遗传学、组织胚胎学、药理学、病理学、毒理学、临床医学各科、环境科学、流行病学以及社会学和管理科学等在内的综合性边缘学科。但是，有关畸胎学的理论与技术，在我国至今仍然是分散在遗传学、组胚学、妇产科及小儿科的教科书和参考书中加以介绍，尚未见一本系统介绍畸胎学理论与技术的教科书或专著。由于各学科知识结构的边缘和职责衔接上的疏漏，因而很难满足专业人员学习研究的需要，也无疑是我国在畸胎学的理论与技术的研究方面远远落后于其他发达国家的原因之一。

作为国内第一本《畸胎学》的编著者，我们深感才疏学浅、力难从心。但想到历史赋与我们这一代的责任，故且斗胆为之，以为哺育我们的祖国和人民尽拳拳孝忠之心。好在虽然从学科观点看，国内的畸胎学尚未形成专门学科，但多年来在畸胎学的相关领域里，尤其在优生学的旗帜下，集结了诸多前辈、师长和同仁，编写此书，以求指教。

本书从体例的设置到章节的安排、到各章节的主要内容与观点，都参考了许多国外经典专著和国内外的最新资料，并听取了国际著名畸胎学专家和国内有关方面专家的意见。考虑到畸胎学的学科综合性和边缘性，并照顾到各方面的需要，本书尽量兼顾到教科书的系统性和理论性，工具书的实用性，以适应众多学科专业人员的不同要求。书中第1章和第2章带有总论性质，分别综合介绍了畸胎学的基本概念和研究现状，从发育生物学的角度阐述了人类胚胎的正常发育及其影响因素。第3章至第8章为各论，分别介绍各种遗传因素、环境因素以及其他因素引起的人类先天畸形。最后两章主要介绍畸胎学的研究方法，包括实验研究方法和人群研究方法。本书撰写分工：第1、4、6、7、9章由付立杰博士执笔；第3、5、10章由张红恩博士执笔；第2、8章由阎云执笔。全书由付立杰设计框架、编写提纲、审定稿件。

在全书编写过程中，上海科技教育出版社的领导给予了热情的关怀和支持；特邀编辑濮紫兰女士等作了大量工作，特别是此书编写时我们3名编者分别在两国三地，更使他们付

出了许多额外的劳动和心血。如果没有他们的重视和支持的话,此书恐怕难于问世。我们愿借此机会一并向他们致以真挚的谢忱和由衷的敬意!

值此书出版之际,我们不禁有一种既欣喜而又不安的难以尽言的复杂情思。本书尽管内容尚嫌粗糙,但毕竟是国内首部畸胎学方面的专著,它将抛砖引玉,促进我国畸胎学的研究与发展,这也许是差堪告慰、自感欣喜的一点吧!然而,编写《畸胎学》是一项十分艰巨的任务,尽管我们3人分别从事遗传学、畸胎学基础研究和临床医学研究多年,但囿于自身的水平和客观条件的局限,所论未必正确,更难免挂一漏万。书稿虽克竣事,却颇有惴惴不安之感。常言有云:集思广益,集腋成裘。但愿有关专家、学者以及广大读者不吝赐教,以期尔后进一步修订,俾其日臻完善。

付立杰

于美国跨世纪国际公司

1995年10月

目 录

第1章 概论	1
第1节 畸胎学发展历史	1
一、古代人类对先天畸形的了解和认识	1
二、遗传学和优生学的兴起及其对畸胎学的影响	2
三、实验畸胎学的兴起和现代畸胎学的学科形成	3
四、当前畸胎学研究趋势与今后展望	5
第2节 畸胎学的基本概念和一般原理	6
一、畸胎学的基本概念	6
二、畸胎学的一般原理	7
第3节 出生缺陷的病因、发生率及分类	18
一、出生缺陷的发生原因	18
二、出生缺陷的发生率与流行病学	22
三、出生缺陷的分类	25
第4节 出生缺陷的发生机制	29
一、细胞的直接毒性作用	30
二、基因突变与染色体异常	32
三、致畸原干扰正常胚胎分化过程	35
四、母体和胎盘自稳功能紊乱	36
五、非特异性的胚胎和发育毒性	37
六、其他机制	37
第5节 出生缺陷的产前诊断	38
一、产前胚胎或胎儿检查技术	39
二、出生缺陷的产前诊断方法	42
三、产前诊断对象和方法的选择	52
四、产前诊断的新技术及发展趋势	56
第6节 出生缺陷的治疗和预防	58
一、出生缺陷的治疗	58
二、出生缺陷的预防和控制	63
第2章 人类胚胎的正常发生	72
第1节 胚胎发生的分子与遗传生物学	72
一、受精卵	72
二、胚胎发育与细胞生物学	72
第2节 器官形成期	77
一、发育的控制	77

2 目 录

二、胚胎发育的第4至8周	78
第3节 胎儿发育期	82
一、胎儿第9周至出生	82
二、影响胎儿生长的因素	83
第4节 胎盘与胚胎	83
一、胎盘的形 成	83
二、胎盘的血液循环	85
三、胎盘的作用	85
四、胎盘与药物输送	86
五、药物与胚胎	86
第3章 遗传因素与出生缺陷	88
第1节 出生缺陷的遗传学基础	88
一、遗传的分子基础	88
二、遗传的细胞学基础	99
三、遗传的基本规律	110
四、遗传病的类型和遗传方式	114
第2节 遗传因素引起的出生缺陷	118
一、单基因遗传的出生缺陷	118
二、多基因遗传的出生缺陷	128
三、染色体病	132
四、先天性代谢缺陷	135
第4章 药物引起的出生缺陷	141
第1节 安定、镇静与抗惊厥类药物	142
一、反应停	142
二、苯妥英类抗惊厥药	146
三、三甲双酮	148
四、碳酸锂	151
五、二丙基醋酸盐	152
第2节 激素、性激素与避孕药	154
一、己烯雌酚	155
二、避孕药	159
第3节 抗生素、维生素及其同系物	162
一、链霉素与抗结核药物	162
二、四环素族	164
三、维生素A及其同系物	165
四、叶酸缺乏	171
第4节 抗凝药与麻醉剂	171
一、新双香豆素及同系类似物	171
二、麻醉剂	173
第5节 抗肿瘤药物、抗甲状腺药物和化学解毒药	175
一、抗肿瘤药物——氨基嘌呤和氨甲嘌呤	175
二、抗(拟)甲状腺药物	177
三、化学解毒药——青霉胺	178

第5章 工业和环境化学物与出生缺陷	184
第1节 金属和非金属毒物与出生缺陷	185
一、铅	185
二、汞	186
三、镉	187
四、砷	188
第2节 有机溶剂与出生缺陷	189
一、苯、甲苯和二甲苯	189
二、二硫化碳	190
三、麻醉性气体	192
第3节 农药与出生缺陷	193
一、四氯二苯二噁英(TCDD)	193
二、敌枯双	194
三、有机汞农药	195
四、杀鼠灵	195
第4节 其他工业化学物与出生缺陷	196
一、多氯联苯	196
二、三硝基甲苯	197
三、对人类可能有致畸作用的其他工业化学物	197
第6章 物理因素的致畸危害	200
第1节 电离辐射引起的出生缺陷	200
一、动物实验研究	200
二、人类致畸作用	201
第2节 高温的致畸危害	205
一、动物实验研究	205
二、人类致畸作用	205
第3节 超生波的生殖与发育危害	206
一、实验研究	207
二、临床观察和流行病学研究	207
三、超声波对胚胎生物学效应的假说	208
四、医用超声诊断致畸危害的安全评价	209
第4节 视屏显示终端对妊娠结局的影响	210
一、病例报道	210
二、流行病学研究	210
三、VDT操作的潜在致畸危害因素	211
第7章 微生物感染引起的出生缺陷	215
第1节 先天性风疹综合征	215
一、致畸机制	216
二、病理	218
三、临床表现	219
四、诊断	221
五、治疗与处理	222
六、预防	223

4 目 录

第2节 先天性巨细胞病毒感染	223
一、致畸机制	224
二、病理	225
三、临床表现	226
四、诊断	229
五、鉴别诊断	230
六、治疗和预防	231
第3节 先天性单纯疱疹病毒感染	231
一、致畸机制	231
二、临床表现	232
三、诊断与鉴别	233
四、治疗和预防	234
第4节 先天性弓形体病	234
一、临床表现	235
二、诊断与鉴别	236
三、治疗	237
四、预防	237
第5节 先天性梅毒	238
一、临床表现	238
二、诊断与鉴别	239
三、治疗	241
四、预防	241
第6节 人类免疫缺陷病毒(艾滋病毒)感染	242
一、传播与传播途径	242
二、临床表现	242
三、实验室检查	245
四、病理	246
五、先天性感染的发生机制	247
六、诊断	249
七、治疗与预防	252
第8章 母体营养、疾病和社会因素与出生缺陷	258
第1节 饮酒与胎儿酒精综合征	258
一、酒精的致畸作用	258
二、酒精致畸的机理	259
三、胎儿酒精综合征的临床特征	259
四、流行病学研究	259
第2节 吸烟	260
一、尼古丁致畸的机理	260
二、胚胎异常的临床特征	260
三、流行病学研究	261
第3节 糖尿病与胎儿发育	261
一、糖尿病与怀孕	261
二、糖尿病与分娩	262

三、糖尿病与出生缺陷	263
第 4 节 先天性甲状腺功能低下症	264
一、病因和病理	264
二、胎儿异常的临床特征	265
第 5 节 先天性代谢异常	266
一、苯丙酮尿症	266
二、半乳糖血症	266
三、高胱氨酸尿症	267
四、槭糖尿病	267
第 6 节 微量元素缺乏	267
一、锰	267
二、锌	267
三、铜	268
第 9 章 畸胎学实验研究方法	270
第 1 节 致畸危害的短期初筛系统	270
一、水螅人工胚胎方法	271
二、爪蛙胚胎致畸实验	272
三、果蝇发育毒性实验	273
第 2 节 哺乳动物整体致畸实验	275
一、整体动物致畸实验的基本方法	275
二、致畸实验规范的国际化趋势与进展	277
三、动物实验资料的应用——人类危险度评价	278
第 3 节 致畸机制的实验研究方法	280
一、细胞培养方法	281
二、器官组织培养	281
三、哺乳动物胚胎培养	281
四、转基因鼠及其在畸胎学研究中的应用	282
第 10 章 出生缺陷监测和人群流行病学调查	286
第 1 节 出生缺陷监测	286
一、出生缺陷监测的方法	286
二、出生缺陷监测资料的分析和使用	287
三、出生缺陷监测资料的统计学分析	290
第 2 节 出生缺陷的流行病学调查	292
一、出生缺陷流行病学研究中常用的流行病学指标	292
二、前瞻性研究	294
三、病例对照研究	296
四、横断面研究	298
索引	301

第1章 概 论

第1节 畸胎学发展历史

一、古代人类对先天畸形的了解和认识

自远古以来,人们就一直为人类和动物中出现的各种先天畸形所困惑。远古时期,原始人视健康胎儿的分娩为日常生活的一部分,并不注意人类和动物胚胎的正常发育过程。但是,当有胚胎发育障碍,有畸形胎儿或胎仔出生时,则会引起人们极大的关注,以赞赏、恐怖、敬畏的情绪,视其为灾祸和不幸。这种情绪经常导致采取极端措施——灭绝或崇拜种属中出现的这类畸形(怪物),有时两者兼有。在杀死畸胎后,仿制成与之形象相似的图象和模型悬挂,并当成崇拜偶像——神或者半神半人(神和人所造的后代)。早在文字艺术出现之前,人们就开始用石雕、木雕、洞雕方法来描绘各种先天畸形。目前发现的这类雕刻中,最早的有土耳其南部的 Catatal Hüyük,追溯到新石器时代的两头双胞胎神的石雕,在澳大利亚悉尼发掘出的公元前 6500 年时的两头联体胎石雕,在墨西哥和中美洲发现的公元前 500 年至公元 800 年间的畸形(怪胎)雕刻,以及在埃及出土的文物中发现的反映人类面部畸形、骨骼发育不全等各种雕刻等^[1,2]。这些都反映了从石器时代始,人类对畸形的观察和描述,为远古时期人们对先天畸形的认识提供了证据。

古代有关先天畸形的文字记载,最早可见于占星术的发源地——巴比伦王国(Babylonia)的居民记录。19 世纪时,在底格里斯河附近发掘的公元前 7 世纪的陶器碎片上,用亚述语(Assyria)记录着当时居民中的各种先天畸形^[3]。在当时占星术极为发达的巴比伦王国,先天畸形儿的出生也与其他自然现象(如水土、气候、星座等)一样,被作为可以占卜命运和预卜未来的现象和因素,因而对许多人类和动物的先天畸形都有很详尽的描述^[3]。这些描述也同占星术一起,广泛地流传到许多国家,并且在希腊、罗马、中国、叙利亚等国家产生了广泛的影响。英文先天畸形的构词成分就是源自于希腊文的“怪胎”。但总的来说,这些远古时期以占星术(占卜)为目的的对各种先天畸形的描述,都未能对其发生原因作出任何说明和解释^[4]。

中国古代中医著作中对先天畸形不仅有较为详尽的记载,而且提出了中国医学对先天畸形形成原因的理论。例如,宋朝陈自明著《妇人良方大全》认为,“阴阳平均,气质气备”是保证胎儿正常发育的重要条件,如母体气血失调,出现“血荣气卫,消息盈亏”的变化,或“有衍有耗,刚柔异用,或强或羸”的差异,则可致胎儿禀赋异常,而出现“附赘重疣,骈拇枝指,侏儒跛蹙,……疮疡痈肿,聋盲喑哑,瘦脊痠痹”等先天“气形之病”。宋朝《小儿卫生总微论方》立胎中病论:“多是未生之前,在母胎妊之时,失于固养,气形勿充,疾疴因之。”并列举梗舌、垂痈、重腭、双瞽、六指、缺唇等先天性胎病等 39 种。《幼科发挥·胎疾》中也指出:“胎弱者,禀受于气之不足也。子于父母,一体而分……子之羸弱,皆父母精血之弱也。”

古代对先天畸形的其他解释,还有母体印记理论、杂种理论、恶魔和巫术解释以及伴随而来的杀害婴孩^[5]。其中“母体印记”理论认为受孕时父母的精神或者母体妊娠期间的精神影响,例如惊恐、忧虑、震惊或者压抑等都可导致胎儿先天畸形的发生。这种理论在欧洲、南美、中东一些国家及印度、日本及我国广泛流行,但最初并非用来解释先天畸形的起因,而大多是用来强制性改变和改善人(或动物)品质达到优生的目的。

二、遗传学和优生学的兴起及其对畸胎学的影响

从16世纪开始,现代胚胎学的形成和发展为先天畸形研究提供了新的研究手段和方法,就先天畸形的形成机制提出了一些新的见解^[6]。其中某些观点(如胚胎发育阻止)至今仍被视为畸胎学的基本原理之一。但是,直到18世纪末之前,这些发现和见解还是局限于先天畸形的形成机制,未有系统的病因学方面的探讨,一些重要的见解在当时也并没有被广泛地接受和应用。

19世纪到20世纪初是畸胎学研究的高峰时期。除了胚胎学理论之外,比较解剖学和病理学为先天畸形的研究开辟了新的途径,对人类和实验动物先天畸形的解剖结构进行了广泛而深入的研究,出版了大量专门论述先天畸形的畸胎学专著,其中最著名的有Ballantyne撰写的经典畸胎学著作《产前病理与卫生手册》丛书等^[7]。与此同时,19世纪整个生物医学的发展对畸胎学产生了十分重要的影响,尤其是一些非畸胎学领域的专家和学者以及他们的理论,也对畸胎学产生了深刻的影响,其中最重要的有孟德尔及其遗传学定律,达尔文及其进化论,高尔顿及其优生学理论等。

当各国的畸胎学家们都致力于改善胚胎发育环境的研究时,孟德尔(1822~1884)用极严谨的科学方法进行了大量的豌豆杂交实验。从精密可靠的实验结果中发现了控制机体性状发育的遗传因子,总结出遗传因子在亲子世代中传递的规律,奠定了遗传学的理论基础。但是孟德尔的论文于1866年发表^[8]后几乎没有引起人们的注意,直到40年之后,人们发现人类和动物界的许多先天畸形也与豌豆传递的规律一致,孟德尔的遗传定律可以被用来解释人类先天性畸形时,才引起人们的广泛关注。按照孟德尔提出的遗传学定律,许多先天畸形发生的真正原因是源自于畸形儿受孕之前的亲代的传递,即遗传,为遗传性先天畸形的发生提出了科学的解释,为现代畸胎学的发展作出了历史性的突出贡献。

优生学是在进化论的影响下,由达尔文的表弟高尔顿(Francis Galton, 1822~1911)创立的。1859年,英国生物学家达尔文(1809~1882)发表了著名的论文《物种起源》,用自然选择、适者生存、生存竞争、优胜劣败来解释生物界发展规律,提出了以“自然选择”为基础的生物进化论。高尔顿则把达尔文的进化论直接应用于人类社会,将人类学、生理学、遗传学、统计学等方面的研究结合在一起,对人类智能和遗传的关系进行了许多研究工作,发表了一系列论述优生思想和优生学的论文和专著,积极地传播和推动“在社会控制下,从体力或智力方面改善或者损害后代的种族素质的研究,“即改良种族的科学”。其后,优生学很快在各国传播并且盛行一时,创办了优生学杂志,召开学术会议,建立研究机构,成立学术团体。在有些国家和地区甚至颁布了优生法。本世纪20年代前后,优生学也传入了中国^[7]。

优生学从一开始就带有明显的种族主义色彩,过分地强调智能和遗传,声称只有“高贵”的家族才能遗传下聪明智慧、身体健康、仪容美丽、道德高尚的后代,而“卑贱”的家族只能遗传下愚昧、疾病、犯罪和低能等。这些伪科学成分为种族主义所利用,产生了极为严重的后果,并且在纳粹时期的德国达到登峰造极的地步。这些极端种族主义和法西斯主义者,打着

“优生”、“除劣保优”的旗号，屠杀了成千上万的无辜人民，优生学从此进入了低潮，学术刊物、学术团体、学术机构相继易名或解散，全球性的优生运动日趋没落，“优生学”一词也几乎从书刊报纸上销声匿迹。此后虽有少数遗传学家和优生学者数度试图为优生学正名，零星撰写了一些著作和论文，并且提出了“新优生学”等，但总的来看，收效甚微，优生学至少不是一个活跃和发展的学科。除了我国之外，当今世界上其他国家几乎没有“优生学”或者说以“优生学”命名的学术团体、研究机构、出版刊物，也找不到一本近年出版的优生学专著^[8]。

19世纪和本世纪前半叶，遗传学和优生学对畸胎学产生重要影响的消极一面是在这段时期内，遗传与变异成为解释一切先天畸形（除了机械损伤以外）的理论，甚至把“先天”与“遗传”视为同义的专业术语，过分地强调了遗传因素和智能研究^[9]，并且试图通过改善人类的遗传素质以及优生学和优生运动，“使较好的种族和血统得到优越的机会，以便迅速地胜过那些不那么好的种族和血统”（高尔顿语，见《对人类才能及其发展的调查研究》1883年），以解决人类社会的先天畸形和人口素质问题。

三、实验畸胎学的兴起和现代畸胎学的学科形成

本世纪30年代之前，畸胎学家们就已开始用低等动物（如鸟类和两栖类）进行实验研究，并且有很成功的例子。但是，人们普遍怀疑这些用低等动物卵实验研究获得的结果，能否用以解释哺乳动物和人的先天畸形。按照当时的流行观点，哺乳动物的母体可以很好地保护它们的胚胎或胎仔，而不像低等动物那样容易受到致畸影响。虽然当时已有些研究表明，环境因素（如大剂量X线照射）可引起畸形，但被看成是个别或例外情况，而普遍认为环境因素或者引起胚胎死亡，或者不会损害胚胎，除了明显的机械损伤之外，发生先天畸形的原因都是由于亲代遗传所致。

1932年，Hale首次用哺乳动物进行了一系列母体营养缺乏与仔代先天畸形之间关系的实验研究。这些实验结果表明，妊娠早期母猪饲以不含维生素A的饲料，可以引起仔代的无眼畸形、面裂、多耳、肾脏错位以及后腿畸形等，并且用对照研究证明这些畸形并不是由于遗传引起^[10,11]。随后 Warkany 和 Nelson 又给甲状腺肿大的雌性大鼠分别饲以不含维生素的饲料，诱发了仔鼠的先天畸形，而在饲料中加以碘盐后，则可预防母鼠和仔鼠的甲状腺肿大^[12]，进一步证明了母体妊娠前和妊娠期间营养缺乏可能引起子代先天畸形。并且发现在大鼠妊娠的特定时期内（妊娠第13~14天）给予上述致畸因素，则可能在母鼠无任何异常的情况下诱发仔鼠的先天畸形，即后来研究证明的畸胎学的基本原理之一——哺乳动物都有致畸敏感期。这些实验结果的重要意义，不仅在于明确了母体营养缺乏是引起子代先天畸形的原因之一，同时也证明在人工模拟的实验条件下，可以诱发或重复哺乳动物的先天畸形。

1948年，畸胎学家们对氮芥和锥蓝进行了致畸研究，证明它们均可引起哺乳动物的先天畸形^[13,14]，把实验畸胎学扩展到药物和化学染料的致畸研究。随后的许多实验研究，又先后发现了几种抗肿瘤药物（瘤可宁、瘤宁等）、抗代谢药物（6-巯基嘌呤，重氮丝氨酸和6-氨基烟酰胺等）以及低血糖磺胺和高血糖素等，都可以引起鸡胚和大鼠的先天畸形，并且发现在给予抗代谢药物之前或者给药后立即给予代谢物，可以保护胎仔免受致畸作用的影响。值得一提的是，在对放射菌素D的研究中，Tuchmann-Duplessis等用近似人的治疗剂量诱发了实验动物的各种畸形^[15]，成为应用人的实际接触剂量来研究药物致畸作用的第一个实例；Nelson等用大鼠对体内叶酸缺乏的致畸效应进行的详尽研究，证明了子代先天畸形的

发生类型和发生频率,随接触时间、接触剂量或强度有很大的不同^[18]。

实验畸胎学的兴起及其一系列实验研究结果,为现代畸胎学的形成作出了十分重要的贡献,使人们认识到除了遗传因素之外,环境因素也是造成先天畸形的重要病因;识别发现了一些人类环境致畸原或致畸因素;对致畸机制的探讨,奠定了现代畸胎学的理论基础,提出了至今仍被公认的畸胎学的基本原理;对实验方法的研究探索,为目前的致畸实验规范提供了雏形。但是,从另一方面看,在此之前的研究,仍主要限于少数专家和学术机构,基本上是对营养缺乏和化学药物的实验研究,并且几乎都是以远远超过实际治疗剂量(人类接触剂量)来诱发实验动物的畸形,因而对整个医学和大众社会产生的影响仍然有限。

在实验畸胎学蓬勃发展的同时,临床畸胎学也取得了重大进展,1941年,澳大利亚眼科医生 Gregg 等发现,妊娠早期感染过风疹的孕妇所生婴儿中,先天性心脏病、先天性白内障和先天性耳聋的发生率升高,并经其后的一系列研究确定,将上述畸形综合征命名为风疹综合征(详见第7章第1节)。在此前后,又发生了两次重大的意外事件,首先是二次世界大战结束前,美国在日本广岛、长崎上空投下两枚原子弹之后,受害地区儿童的先天畸形,尤其是唐氏综合征的发生率明显升高^[17,18],继之是由于日本水俣湾一家氮肥公司排放含甲基汞的工业废水,污染水体和鱼贝,从而引起了当地儿童的先天性水俣病^[19]。至此,人们开始全面认识到,除了遗传因素和机械损伤之外,环境中的物理、化学、生物因素都可能引起人类的先天畸形。环境因素引起先天畸形的问题开始引起整个社会的关注。

1959~1961年间,西欧诸国家,特别是联邦德国与英国,新生儿的短肢畸形的发生率骤然增加。这些畸形儿童主要表现为四肢长骨多处缺损,包括四肢缩短或者完全缺少,故称为海豹肢畸形。经临床、流行病学与动物实验等病因研究证明,这些儿童的先天畸形是由于母亲在妊娠期间服用药物反应停而引起的。这一由于服用该药所致高达万例的新生儿海豹肢畸形,并遗留数万残疾儿童的灾难性事件,即震惊世界的“反应停事件”。

反应停(thalidamide)是一种人工合成的药物,1956年开始由德国 Chemie Grunethal 公司生产,以商品名 Grippex 作为镇静药物上市销售。由于它有较好的催眠和镇静作用,对流行性感胃有一定疗效,并且几乎没有任何毒副作用,因而相继在许多国家和地区(包括我国台湾)以不同的商品名(Contergan, Distaval, Kevadon 等)畅销,并且广泛地用来治疗妊娠呕吐。1959年12月,联邦德国儿科医生 Weidenbach 在一次儿科学术会议上首先报道了这种罕见的短肢畸形,但没有引起人们注意。1961年,联邦德国的 Lenz 和澳大利亚的 Mc Bride 分别发表文章,提出孕妇服用反应停是引起新生儿短(缺)肢畸形的病因^[20,21]。同年底各国市场停止销售反应停,短肢畸形的流行也随之消退(详见第4章第1节)。这一灾难性事件在各国引起了极大的震动,畸胎学的研究也由此而进入了一个新的阶段。

反应停事件的启示在于,传统的仅用急性毒性和一般毒性为指标的药物毒性与安全评价方法不能保证药物的安全,对母亲安全的药物亦可能对胚胎造成选择性损害;不同种属对致畸原的敏感性有明显的种属差异,需要有灵敏可靠的检测方法检测致畸原;识别和控制致畸危害是整个人类社会面临的重大问题,需要多学科的合作,以及国际间的合作交流。美国之所以能避免肢缺畸形的灾难,是由于具有严格的药物评价管理制度(反应停从未被批准在美国上市销售),从而使人们认识到加强对药物的筛选、生产与使用的管理和监督的重要性。

反应停事件后,畸胎学的发展出现了一个新的飞跃,北美畸胎学会、欧洲畸胎学会、澳大利亚畸胎学会和日本畸胎学会,以及国际畸胎协会(联盟)等国际性学会相继成立,并开始

出版畸胎学的专业刊物,许多致畸研究的论文也见诸于其他学术刊物和大众媒介,一些专门从事畸胎学研究的学术机构纷纷建立。在研究内容方面,由以往的药物致畸实验,发展成为对所有人类接触或使用的化学、物理、生物因素。致畸研究的重点明显地由倚重于遗传因素转移到外源性环境致畸源,先后建立了先天畸形的国家和国际监测系统。研究的范围也由单纯的先天性结构畸形扩大到所有的人类结构和功能缺陷,即精神和行为缺陷,以及由于先天原因造成的出生数年之后乃至青春期的缺陷影响(如己烯雌酚,见第4章第2节)。在各国政府加强了对药物管理监督的同时,把监督和管理范围扩大至其他的环境化学物如各种日用化学物、食品添加剂、杀虫剂和除草剂的潜在致畸危害,并相继制订了一些标准的致畸试验规范、程序以及管理法规等等。至此,在向其他多种学科积极渗透的同时,畸胎学吸引了解剖学、组织胚胎学、遗传学、病理学、药理学、毒理学、生物学和发育生物学、生物化学、儿科学、妇产科学、生物统计学、流行病学、环境科学、社会学和管理学等数十个学科的科学家的,形成了一个多学科的综合边缘科学——现代畸胎学,并成为生命科学研究中一个非常活跃、发展迅速的学科。

四、当前畸胎学研究趋势与今后展望

目前各国的畸胎学家们已基本达成共识,畸胎学研究的最终目标是预防人类的各种先天畸形,包括所有身体、功能和行为的出生缺陷,改善人类素质。为了达到这一目标,从事于不同分支和领域的畸胎学家们的共同任务,就是在预防和控制现有致畸危害的基础上,去识别未知的致畸原或未明的致畸因素(尤其是环境致畸原),探讨这些致畸因子或因素与胚胎发育之间的反应,即致畸作用机制的研究。

预防和控制人类致畸危害的重要环节,是在各种环境致畸危害进入人类社会之前,用动物实验来预测它们对人类的潜在致畸危害,或者用实验畸胎学方法来对那些已初步识别的致畸原进行更深入的研究,探讨致畸作用机理。实验畸胎学研究大体可分为两方面,其一是实验方法和技术的研究,在完善和规范现有实验方法的基础上,将实验方法进一步标准化和国际化,不断探索新的实验方法、实验模型和技术,建立更灵敏可靠的检测方法,识别和检出对胚胎或后代各种影响包括行为和功能的损害。例如行为畸胎学和神经毒理学方法的研究,转基因动物在畸胎学研究中的应用,以及应用各种分子生物学方法和技术来探讨致畸作用机理等,都取得了重要进展。第二个方面是如何应用实验研究资料来评价对人类的致畸危害,即致畸危险度评定的研究,这方面的研究集中在如何从体外(离体)推至体内(整体)、如何从动物外推到人等。不同实验动物和人之间的比较动力学、比较代谢和致畸机理的探讨,将使人们明了各种差异的来源和程度,最终提高实验动物资料的价值和外推能力,从而更加合理而准确地应用这些资料来识别致畸原,预防和控制人类社会的致畸危害。

畸胎流行病学作为研究人群中出生缺陷或健康状态的分布及其决定因素的科学,在人类识别、评价和控制致畸危害方面正在发挥着重要的作用,成为畸胎学的一个重要分支。由于各种实验方法都存在着从动物到人或者从体外到体内的外推问题,故任何实验结果的可靠程度,最终取决于其是否与对人的危害一致。

除了相继识别或者证实了一些致畸原之外,许多致畸因素如母体妊娠年龄、母体疾病、胎次、妊娠季节、妊娠间期(妊娠之间间隔的时间)、父母的社会经济状况等对出生缺陷形成的作用和影响,正在或计划进行一些流行病学研究。如何利用生命统计资料和计划生育资料进行畸胎学的流行病学研究仍是人们十分感兴趣的课题。出生缺陷监测系统正在各国不断推广,国际出生缺陷监测网成员已从18个增加到26个,监测方法正在进一步完善,其中

的一些技术性问题将得以解决,国际间的交流与合作将使各国受益。许多国家范围和国际范围的畸胎流行病学调查正在进行。在方法学方面,除了横断面调查、病例对照等常规方法以外,前瞻性研究和干预性流行病学调查正在被用来作为评价先天畸形预防措施效果,如最近进行的母体妊娠前后补充维生素的预防效果评价等^[22]。

对临床上偶发的特异性先天畸形的观察和追踪,至今仍是识别和确定致畸原或致畸因素的最有效的手段和直接的途径。近年来生物医学飞速发展,为先天畸形的产前诊断和临床治疗提供了许多新技术、新方法。DNA 探针、PCR、免疫荧光电泳等分子生物学技术和方法的应用,使各种出生缺陷产前诊断的范围不断扩大,灵敏度和可靠性达到空前未有的程度,这是当前产前诊断研究的趋势和方向。如植入前的遗传学分析,从母体循环中分离测定胎儿细胞等等,都是当前产前诊断研究的热点和前沿。在临床治疗方面,唇、腭裂,鼻孔闭锁(无鼻孔),气管、食管、小肠和肛门闭锁,心脏畸形,泌尿道和性器官发育异常等先天畸形,现都可以手术修复,并完全或者基本上完全恢复畸形器官(部位)的功能。复合畸形或者有脑损害的畸形儿将得以存活,但临床治疗仍然只能部分地修复和恢复,因而这类出生缺陷的临床治疗研究正在成为关注的重点。人类基因组计划的实施对临床畸胎学的研究和预防提供了空前的机遇,许多遗传性出生缺陷致病基因(如囊性纤维瘤、儿童多动症)的识别,不仅初步阐明了这些出生缺陷的发病机制,也为进一步的基因治疗提供了可靠的新途径和方法^[23,24]。

北美畸胎学会的2000年规划中明确指出,畸胎学今后面临的主要挑战为两个方面:(1)预防一切可以预防的出生缺陷;(2)努力去识别发现仍然未明的引起人类出生缺陷的病因^[25],并且把强化专业人员训练教育,加强基础和临床科学研究,以及向政府和公众进行普及宣传,作为实现上述目标的主要措施。

第2节 畸胎学的基本概念和一般原理

一、畸胎学的基本概念

畸胎学(teratology):是一门研究人类发育异常、预防各种人类出生缺陷的综合性边缘学科。主要研究各种发育异常的成因、临床表现和形成机理。有实验畸胎学、临床畸胎学、畸胎流行病学、发育药理学与发育毒理学、遗传与细胞遗传学,以及行为畸胎学等主要分支。

先天畸形(congenital malformation):人类出生时就存在着的各种发育异常,又称为出生缺陷。较早的概念仅指狭义的解剖结构畸形,而目前广义的先天畸形概念则包括了人类出生时的各种解剖结构畸形、功能缺陷、代谢、遗传以及行为发育的异常。

致畸原(teratogen):父母双方妊娠前或母亲妊娠期间接触,或者发育个体的直接接触后,能引起胚胎和发育个体的结构或功能畸形的物质,或者可使各种出生缺陷发生率明显增加的物质。有时泛指能引起各种胚胎发育异常的物质,故又称为发育毒物。致畸原可能是各种环境因素,如药物、某些病毒以及放射线等;突变的基因、畸变的染色体也是致畸原。致畸原本身所具有的引起胚胎发育畸形的性质称为致畸性,胚胎发育中各种畸形形成的过程和方式称为畸形发生。

胚胎毒性(embryotoxicity):指外源性环境因素(物理、化学、生物等)对胚胎的选择性毒性作用,可表现为胚胎死亡、胚胎生长迟缓、畸形以及功能不全。引起胚胎这些毒性表现

的物质即胚胎毒物。许多物质具有胚胎毒性但并不一定产生畸形,因此并非所有的胚胎毒物都是致畸原。

母体毒性(maternal toxicity): 外源性环境物质对妊娠母体的毒性作用。例如动物实验中怀孕动物的体重减轻或者死亡,某些药物对妊娠妇女的各种毒副作用等。如果在相同剂量下对母体和胚胎都产生毒性效应,则称为一般毒性。

生长与生长迟缓(growth retardation/growth delay): 生长是指发育过程中胚胎器官、组织或个体在大小和体积方面的成长变化,常用来衡量发育中的器官或者个体的成熟程度。发育中的器官或个体的生长低于正常生长速度就称为生长迟缓。

发育与发育迟缓(developmental retardation/delay): 发育一般指器官分化和功能的形成,包括精神、智力、情绪以及其他对外界环境(包括社会环境)适应能力的发育。发育期内上述诸方面的功能或者能力低于同龄正常儿童时就称为发育迟缓,有时也称为智力低下。畸胎学和发育毒理学上一般把从受精始到大约12岁这一时期称为发育期。

发育毒性(developmental toxicity): 外源性环境物质(包括物理、化学和生物因素)对发育个体尤其是胚胎的各种有害影响都可称为发育毒性。发育毒性可分为可逆性损害和不可逆性损害。不可逆损害又包括胚胎的致死性损害(胚胎吸收、流产和死产)和非致死性损害(结构和功能缺陷)。而发育个体的生长发育迟缓,或者某器官组织的生长缓慢等持久性损害则一般称为胚胎毒性。

发育毒物(developmental toxicant): 可对胚胎或发育个体造成有害影响的各种环境因素,如某些药物、放射线等。发育毒物一般是指相同接触剂量可对胚胎产生毒性,而对母体无明显损害的物质。但有时某些物质对胚胎的损害可能继发于对母体的影响或者损害。

接触与宫内接触(exposure in utero): 接触指人体及其他生物暴露于某些环境因素,这些环境因素可经各种接触途径(如呼吸、摄入、皮肤吸收等)进入人体或者作用于人体。在畸胎学和发育毒理学研究中,最多见的接触途径和方式为宫内接触,即胚胎或胎儿在母体子宫内接触某些环境因素。如孕妇服用药物或者某些微生物感染时,胚胎或者胎儿由于宫内接触而可能受到影响或感染。

危险度(risk)与危险因素(risk factor): 危险度是一个统计学概念,指特定条件下某一因素对人群产生有害影响(如发生某种先天畸形)的概率(发生率)。危险度高表示产生该种畸形的概率大。危险因素则指可能与某种有害效应如与某种出生缺陷的发生有关的影响因素。通常这类相关的危险因素不止一个,而是多种影响因素共同作用于某种有害效应。

二、畸胎学的一般原理

1959年,美国畸胎学家Wilson第一次尝试性地归纳了畸胎学的一般原理^[26],近年来又在其基础上进行了重要的修改和补充^[27~31]。这些原理是根据现代胚胎学、遗传学、药理学、毒理学、流行病学等许多基础学科的原理和临床医学观察,从大量的畸胎学研究资料,特别是实验研究资料归纳总结而来,是畸胎学基本理论的重要组成部分。

1. 胚胎及发育个体对致畸作用的易感性取决于胚胎和发育个体的遗传基因型。出生缺陷的表现类型和发生频率,受母体、胚胎或发育个体遗传基因的调控,并且与遗传基因和环境致畸原之间的相互反应方式有关。

大量实验研究和临床观察证明,不同种属动物对某些致畸原的反应有很大差异。这种差异表现为同一剂量致畸原在实验动物与人类之间,不同实验动物种属、种系之间,同种(系)动物的不同胎(窝)次之间,甚至同胎(窝)次的个体之间,其致畸作用强弱不同。这可以