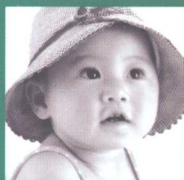




出生缺陷一级预防

简明读本

江帆 主编



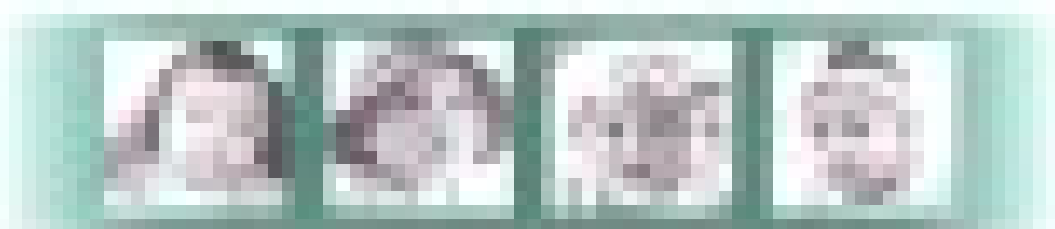
中国人口出版社



出生缺陷一级预防

简明读本

国家卫生健康委员会



国家卫生健康委员会
中国疾病预防控制中心



出生缺陷一级预防

简明读本

江帆 主编



中国人口出版社

图书在版编目(CIP)数据

出生缺陷一级预防简明读本/江帆主编. —北京:中国人口出版社,2009.4

ISBN 978 - 7 - 80202 - 967 - 5

I. 出… II. 江… III. 先天性畸形:新生儿疾病—预防(卫生) IV. R726.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 041477 号

出生缺陷一级预防简明读本

江帆 主编

出版发行	中国人口出版社
印 刷	北京普瑞德印刷厂
开 本	787 × 1092 1/16
印 张	5.75
字 数	124 千字
版 次	2009 年 4 月第 1 版
印 次	2009 年 4 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978 - 7 - 80202 - 967 - 5/R · 726
定 价	12.00 元

社 长	陶庆军
网 址	www.rkcbs.net
电子信箱	rkcbs@126.com
电 话	(010)83519390
传 真	(010)83519401
地 址	北京市宣武区广安门南街 80 号中加大厦
邮 编	100054

版权所有 侵权必究 质量问题 随时退换

编 委 会

主 编	江 帆			
副主编	张世琨	倪 斌	王若平	王 新
主 审	黄尚志			
审 稿	马 旭	张 霆	宋新明	符绍莲
编 委	殷照初	廖善祥	吴嵩龄	肖自安
	王 华	蔡建光	陈 勇	陶光实
	钟昌高	薛志刚	田爱军	周海燕
	邹永华	谭月球	许梅林	王巧梅
	王永发	张黎明	沈海屏	张明华
	李雪婷	张宜平	汪丽娟	

前 言

我国是世界上出生缺陷发生率较高的国家之一。根据国家人口发展战略研究报告,全国每年有20万~30万肉眼可见先天畸形儿出生,加上出生后数月和数年后才显现出来的缺陷,总数高达80万~120万,占每年出生人口总数的4%~6%,这就意味着我国每30秒就有一个缺陷儿出生,而且间隔时间在逐年缩短。出生缺陷直接影响着家庭的幸福和谐,影响着经济社会的可持续发展,影响中华民族的伟大复兴。

出生缺陷发生的原因十分复杂,有些还不为人类所认识,但主要原因包括遗传因素、环境因素或两者的共同作用。出生缺陷虽然后果严重,但只要采取积极的预防措施,其发生风险是可以大大减少的。按照世界卫生组织的规定,预防出生缺陷的措施分为三级:一级预防是指把工作做在怀孕之前,包括婚前医学检查、优生咨询指导、孕前优生健康检查等,以减少出生缺陷的发生;二级预防是指在怀孕后通过早发现、早诊断、早干预,减少出生缺陷的出生;三级预防是指对出生后缺陷儿早诊断、早治疗,促进残疾儿康复。其中,一级预防最为积极主动、有效、经济安全,正在成为多数国家预防出生缺陷的主要方法。

从1999年起,国家人口计生委就相继在部分地区开展了“出生缺陷干预工程”试点工作,为推动出生缺陷预防、提高出生人口素质进行了积极探索。在试点工作成功经验的基础上,2007年9月,国家人口计生委在四川省成都市召开了全国人口和计划生育系统出生缺陷一级预防工作会议,根据职能定位和网络优势,在人口计生系统全面启动了出生缺陷一级预防工作,明确提出一级预防工作任务是“宣传倡导、健康促进、优生咨询、高危人群指导、孕前实验室筛查和均衡营养”等六项措施,引导基层出生缺陷一级预防工作科学规范深入开展,把预防关口前移,切实减少出生缺陷的发生。2008年,国家人口计生委在8个出生缺陷高发省份组织开展了“孕前优生健康检查试点”工作,着重瞄准重大、高发、可防、负担重的疾病,对准备怀孕的夫妇进行7项优生相关体格检查和7项病毒检测,根据检

查结果向待孕夫妇提供咨询和健康促进服务，力争通过全人群的覆盖，让每一个家庭都得到优生优育的指导帮助，生育健康聪明的宝宝，为提高全民族人口素质继续积极探索。

为加强对基层计划生育技术服务人员的培训和指导，计划生育技术服务人员尽快掌握出生缺陷一级预防基本理论知识，提高出生缺陷预防工作水平和能力，遵照国家人口计生委江帆副主任的指示，根据基层同志需要，国家人口计生委科技司组织专家编写了这本《出生缺陷一级预防简明读本》。全书共分七章：第一章简要介绍了出生缺陷相关的基本概念以及出生缺陷的流行病学特征等；第二、三章介绍了出生缺陷发生的主要原因；第四、五章介绍了出生缺陷三级预防的策略，其中重点介绍了出生缺陷一级预防的主要工作内容以及遗传咨询的方法；第六章较详细地介绍了在我国发生率排在前列、危害较严重的10种出生缺陷的预防方法，对它们的一级预防方法进行了重点介绍；在最后一章中简要介绍了出生缺陷预防中较常用的实验技术。在编写过程中，力求突出科学性、实用性和可操作性。考虑到读者的基础知识和学习兴趣，本书对专业术语的表述，尽量采用通俗易懂的语言，深入浅出地进行描述。我们希望这本书能够成为广大基层计划生育技术服务人员的良师益友。

本书的编写得到了国内遗传与优生学界黄尚志、张霆等多位著名专家的真诚指导，得到了湖南省计划生育科研所各位领导的大力支持和帮助，在此一并表示衷心的感谢。由于编者水平所限，书中的不妥或错误之处在所难免，望读者不吝指正。另外，此书作为基层计划生育技术服务人员培训教材的适宜性也还需要在实践中得出答案。

预防出生缺陷，提高出生人口素质，任重道远，使命光荣，让我们共同努力。

编写组

2009年6月

目 录

第一章 出生缺陷概述	(1)
第一节 出生缺陷的含义	(1)
第二节 出生缺陷的病因	(1)
第三节 出生缺陷的分类	(3)
第四节 出生缺陷的流行病学	(3)
第五节 出生缺陷监测	(4)
第二章 环境因素与出生缺陷	(6)
第一节 环境致畸物和环境致畸因子	(6)
第二节 物理性致畸因子	(8)
第三节 化学性致畸因子	(8)
第四节 生物性致畸因子	(9)
第五节 致畸性药物	(11)
第六节 其他致畸因子	(13)
第三章 遗传因素与出生缺陷	(15)
第一节 遗传的细胞学基础	(15)
第二节 遗传的分子基础	(17)
第三节 染色体病	(19)
第四节 单基因病	(20)
第五节 多基因病	(23)
第六节 线粒体病	(24)
第四章 出生缺陷预防策略与措施	(25)
第一节 出生缺陷预防的基本概念	(25)
第二节 出生缺陷一级预防的主要内容	(26)
第三节 出生缺陷的综合预防	(30)



第五章 遗传咨询	(33)
第一节 遗传咨询的定义及对象和目的	(33)
第二节 遗传咨询的步骤	(34)
第三节 遗传咨询类别及对策	(35)
第四节 遗传咨询的注意事项	(36)
第五节 遗传登记与遗传随访	(36)
第六节 遗传病的家系分析	(37)
 第六章 几种常见出生缺陷的预防措施	(40)
第一节 先天性心脏病	(40)
第二节 多指（趾）与并指（趾）	(44)
第三节 腭裂或唇裂伴腭裂	(46)
第四节 神经管畸形	(49)
第五节 唐氏综合征	(53)
第六节 先天性甲状腺功能低下	(56)
第七节 α -地中海贫血	(58)
第八节 β -地中海贫血	(60)
第九节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症（G6PD 缺乏症）	(62)
第十节 苯丙酮尿症	(64)
 第七章 出生缺陷常用实验室技术	(66)
第一节 染色体分析技术	(66)
第二节 荧光原位杂交技术	(70)
第三节 PCR 及其衍生技术	(71)
第四节 DNA 测序	(75)
 附录 1 孕前健康检查表	(76)
附录 2 出生缺陷一级预防技术流程图	(81)
附录 3 孕前优生实验室检测流程图	(82)

第一章 出生缺陷概述

第一节 出生缺陷的含义

出生缺陷也称先天异常或先天缺陷，是指婴儿在出生前，在母亲的子宫内发生的发育异常，而非分娩损伤所致的个体形态、结构等方面的异常。全国出生缺陷监测办公室所登记的出生缺陷，目前仅限于截至分娩后 7 天肉眼可辨畸形或可觉察到的功能异常。通常意义上的出生缺陷，其定义广泛，疾病的种类繁多，包括先天性畸形、遗传代谢性缺陷、先天性残疾（盲、聋、哑）、免疫性疾病、智力低下等。有些出生缺陷比较严重，将导致终身残疾，有些出生缺陷则较轻微，对生长发育与身体健康影响不大。一部分出生缺陷当婴儿出生时即能肉眼识别，还有相当一部分出生缺陷只有通过遗传学特殊检查、病理解剖或外科手术等才能诊断出来。此外，有些出生缺陷要随着儿童生长发育才逐渐显露出来。

另有两个与出生缺陷密切关联，又容易混淆的概念即先天性疾病与遗传病。

先天性疾病指出生时即存在的解剖结构方面的异常或可觉察的功能异常，其中先天性畸形是出生缺陷的主要表现形式之一。

遗传病是指所有因遗传物质发生结构或功能的异常所致的疾病，导致出生时或出生后，机体形态、结构和功能异常。通常具有垂直传递（即世代之间遗传）和终生表现的特征。遗传病可以分为染色体病、单基因病、多基因病、线粒体病四大类，遗传病是引起出生缺陷的重要原因。尽管许多遗传病能在出生后查出，但先天性疾病不一定是遗传病。例如，某些孕期病毒感染引起的先天性心脏病、药物引起的畸胎等。

第二节 出生缺陷的病因

出生缺陷发生的原因十分复杂，个人层次的直接原因大致上可以分为遗传因素、环境因素以及遗传因素与环境因素交互作用三大类。西方学者 Wilson 在 20 世纪 80 年代提出的出生缺陷发生原因分类到目前还有较大的参考价值（见表 1-1）。

表 1-1 出生缺陷的原因

因 素		比例 (%)
遗传因素	基因异常所致遗传病	20
	染色体异常所致遗传病	3 ~ 5
	放射 (治疗及其他)	< 1
环境因素	感染	2 ~ 3
	母体代谢平衡失调	1 ~ 2
	药物及其他化学物质	2 ~ 3
各种因素的相互作用及不明原因		65 ~ 70

此外, 孕妇的营养是否平衡、合理, 孕妇能否获得必要的孕期保健服务以及能否在一个健康的生活环境中完成妊娠等, 一系列社会环境因素, 均对出生缺陷的发生产生重要影响。因此, 出生缺陷的发生除与遗传因素、有害环境因素直接相关外, 还与家庭和社区层次的间接原因相关。可以将出生缺陷的发生与多种原因、多种层次因素的关联总结如图 1-1 所示。

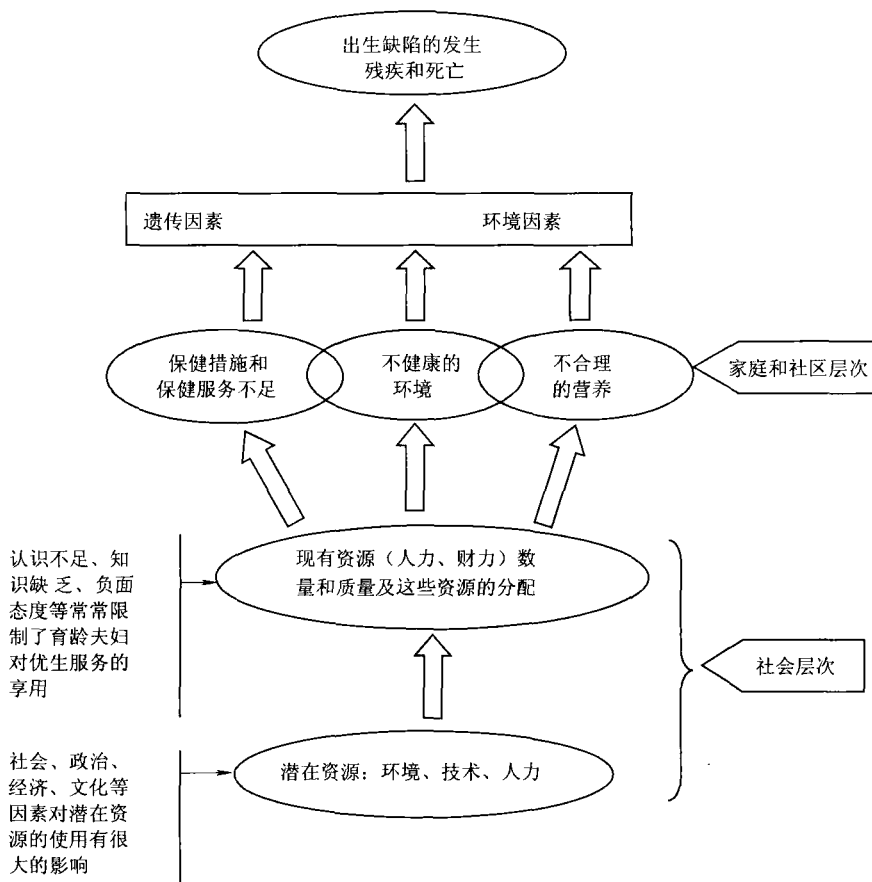


图 1-1 出生缺陷发生的原因

第三节 出生缺陷的分类

出生缺陷有多种分类方法，如可以按照出生缺陷的病因进行分类、按胚胎发生过程进行分类、按缺陷形成方式进行分类，以及按照临床表现与发生部位进行分类等，其中临床分类方法最为常用。

出生缺陷的病因学分类：按照出生缺陷发生的原因可以将出生缺陷按单基因病、多基因病、染色体病、线粒体病、风疹综合征等分类，但此种分类方法有其明显的局限性，因为除明确的单基因病（包括线粒体病）外，许多出生缺陷至今无法确定其发病原因，即使是单基因病，确定遗传方式容易，但确定具体的致病基因难。

根据出生缺陷的胚胎发生过程，出生缺陷可分为以下几种类型：整胚发育畸形（胚胎早期死亡）、胚胎局部发育畸形（如头面部发育不全）、器官畸形（如室间隔缺损）、发育过度性畸形（如多指、多趾畸形）、吸收不全性畸形（如蹼状趾）、重复畸形（如连体儿）等。

按缺陷的形成方式可以将出生缺陷分成以下四类：变形缺陷、裂解缺陷、发育不良缺陷以及畸形缺陷。

目前在出生缺陷监测中一般根据临床表现与发生部位进行出生缺陷分类，如无脑儿、唇腭裂、短肢畸形等，为了便于国际交流与统计分析，国际上又对各种出生缺陷进行了编码。

第四节 出生缺陷的流行病学

一、出生缺陷的发生率

1987年29个省市、自治区945所医院出生缺陷调查结果表明，全国住院围产儿出生缺陷的发生率为131/万，其中高发地区山西省达到了204/万，这些结果还仅仅是列为监测目标病的19种肉眼可分辨的明显出生缺陷，属狭义的出生缺陷；如将功能性的出生缺陷以及在出生后逐渐显露出来的缺陷累加计算，估计我国实际出生缺陷发生率在5%~6%，即全国每年要新增100万左右的出生缺陷儿，数量巨大，对家庭、社会以及经济发展的影响很大。出生缺陷的发生近年来有增加的趋势，如长沙地区2003年出生缺陷检出率为163.6/万，较2000年的131.9/万增加了0.3%，其原因不清，除考虑出生缺陷的监测水平提高外，环境变化的因素不能排除。因此，加大出生缺陷的预防力度势在必行。

根据1987年的出生缺陷监测资料显示，我国排在前10位出生缺陷的高发病种依次为无脑儿、脑积水、开放性脊柱裂、唇腭裂、脑脊膜膨出、腭裂、先天性心脏病、唐氏综合征、腹裂、脑膨出。在上述顺位中，位列第7的先天性心脏病在出生缺陷中的



严重性日益凸显出来，一是它的危害大、致残率高、诊疗费用昂贵，二是后来获得的数据表明，其实际发病率比 1987 年监测出的数据要高得多。中南大学湘雅二院总结了 1996 ~ 2001 年 8 919 例的围产儿出生缺陷监测结果，发现在单一性的出生缺陷中先天性心脏病排第一位。

二、出生缺陷发生的地理分布特征

出生缺陷的发生与地理环境存在明显的关联性。国家人口计生委出生缺陷预防工程首席科学家郑晓璜等人的研究结果显示，我国出生缺陷发生水平较高的地区基本分布在海拔 1 000 ~ 2 000 米的地区内，特别是在这个海拔高度并具有较大落差的地区，如黄土高原上的山西和陕西两省，以及山东省中部丘陵区、云贵高原的横断山区等。地中海贫血在意大利等地中海沿岸地区高发，我国南方的沿海地区亦多见，而在我国其他地区少见；神经管畸形在山西某些地区的发生率高达 20‰ 以上，而在湖南等中、南部省份发生率一般在 1‰ 左右，相差近 20 倍。

三、出生缺陷发生的性别差异

出生缺陷的总体发生率男、女大体相当，1987 年我国首次出生缺陷监测分布的结果为男性 13.1‰，女性 12.5‰，但在一些单一出生缺陷病种发生率上则呈现明显的男、女分布差异，国内外的研究结果均显示女性神经管畸形的发生率一般高于男性，而先天性心脏病、脑积水等则呈现男性高于女性的倾向。对于这些多基因或多因素引起的出生缺陷出现男、女性别发病率的差异的原因目前还不清楚。

此外，出生缺陷的发生与种族有关，如在欧洲人群中发病率高的囊性纤维变，在我国则罕见，这种差异的本质是遗传背景的不同。出生缺陷的发生在人口分布中还呈现城、乡差异，家庭经济、文化水准的差异，研究这些出生缺陷的流行病学特征，对于寻找出生缺陷发生的可能因素，针对性地制订有效的预防措施具有重要意义。

第五节 出生缺陷监测

一、出生缺陷监测的目的和意义

20 世纪 60 年代初期，欧洲、美国、澳大利亚等一些国家和地区相继报告了孕妇早期服用“反应停”作为镇静或止吐剂后，引起大量的肢体短缩（海豹畸形）为主要特征的多发性畸形儿出生。在当时，由于没有出生缺陷监测，也无现成的基线资料，各国之间缺乏通报的渠道，所以导致“反应停”致畸信息不能及时共享，使该药在德国、瑞典和英国市场已经禁止销售后，仍在一些国家的药品市场上继续流通使用。为了及

时发现致畸线索,避免上述类似悲剧的重演,1964年,许多国家开始开展出生缺陷监测工作,并于1974年成立了国际出生缺陷监测情报交换所。

我国实行出生缺陷监测始于1986年,至今已20多年。1986年10月~1987年9月由原华西医科大学牵头在全国29个省、自治区、直辖市945所医院对120多万例围产儿进行出生缺陷监测,基本摸清了我国出生缺陷的种类、顺位和分布。

卫生部于1996年将出生缺陷监测、孕产妇死亡监测和5岁以下儿童死亡监测工作合并管理,俗称“三网合一”,制订了中国妇幼卫生监测方案。我国开展出生缺陷动态监测的工作目标主要有以下四点:①获得准确、可靠并能反映全国发生出生缺陷资料;②观察出生缺陷发生率的动态变化情况,及时发现影响出生缺陷的可疑因素,为病因学研究提供线索;③为制订出生缺陷的预防措施以及评价其效果提供依据;④为政府部门提供妇幼卫生方面的决策依据。

二、出生缺陷监测方法

我国目前所实行的出生缺陷监测是以医院为基础的监测方法。在全国34个省、自治区、直辖市范围内,抽取336个县(区)和15个省会城市作为监测点,选择县级或县级以上医院、妇幼保健机构作为监测医院。

其主要监测内容有:①登记汇总医院内出生的妊娠满28周至出生后7天的围产儿有关资料;②主要出生缺陷发生的时间、地区和人群分布以及临床资料;③主要出生缺陷的可疑危险因素。监测所获取的主要工作指标是主要出生缺陷的发生率以及主要出生缺陷性别、母龄和城乡发生率等。

三、开展以人群为基础的出生缺陷监测的必要性

建立以医院为基础的出生缺陷动态监测体系,为了解我国出生人口素质状态,弄清我国不同地区主要出生缺陷及其发生的可疑高风险因素,从而为政府制订有效的出生缺陷预防措施做出了重要贡献。但这一监测方案中所选择的监测点均是条件较好的二级以上医院,被监测人群一般为经济条件相对较好的城乡人口,而不是以社区或行政区为单元的人口监测。如湖南省近几年的出生缺陷监测统计资料显示,在被监测的孕产妇中,来自农村的人口仅约1/3,因而利用现有的出生缺陷监测体系所获得的数据未能充分反映农村人口的出生缺陷发生情况,尤其不能反映那些经济与文化水平相对落后、处于底层的农村人口的出生缺陷发生情况。随着我国政府对人口与计划生育科技服务体系投入的加大,目前已初步形成以村、乡、县为基本框架的计划生育技术服务网络与人口信息追踪及采集系统,如果利用这一网络优势,并充分借鉴已有的出生缺陷监测方案中的成功经验,则完全有可能在我国探索出一种低成本、高效率的以人群为基础的新的出生缺陷监测方案,现正展开探索研究,这将对目前的出生缺陷监测体系起到补充与完善的作用。

第二章 环境因素与出生缺陷

第一节 环境致畸物和环境致畸因子

有些化合物可使胚胎或胎儿的生长发育过程受到干扰,影响其正常发育,使胎儿在出生时出现某种形态结构异常,这种作用称为致畸作用。凡在一定剂量下,能产生致畸作用的物质称为致畸物或致畸原。环境中可以引起致畸作用的因素称为环境致畸因子。

环境致畸因子主要有五类,即生物性致畸因子、物理性致畸因子、致畸性化学物质、致畸性药物和其他致畸因子。环境致畸因子可通过母体周围的外环境、母体的内环境和胚体周围的微环境影响胚胎和胎儿的发育。环境致畸因子能否导致出生缺陷的发生,取决于多种条件。这些条件体现了各种物质的生物学作用和人体的生物学特点。

一、环境物质的理化和生物学特性

化学物质进入母体,经过胎盘,侵犯胎儿引起不同类型的出生缺陷取决于化学物质本身的理化特性,如分子量大小、电荷、脂溶性、与蛋白结合力以及组织贮存等。分子量小、极性小、高脂溶性、电荷中性的化学物质易于通过胎盘。而放射线的生殖毒性作用与其组织穿透力有关。此外,不同的致畸因子由于其理化性质不同,对胚胎组织与器官的作用呈现一定的选择性,如放射线主要引起脑、眼畸形,反应停引起短肢畸形,性激素诱发生殖道畸形等。

二、胚胎发育阶段的敏感性

胚胎发育的各个阶段,对环境致畸物质的作用有不同的敏感期(见图2-1),即引起胎儿发生某种缺陷的胎龄范围。

妊娠3~8周(胚期),是胚胎发育的主要器官、系统基本形成期,对环境物质的作用最为敏感,最容易受致畸物质的作用而产生畸胎。因该时期器官细胞分裂繁殖旺盛,且在分化过程中,有害物质的作用阈值较低,对致畸物的敏感性高。

敏感期也可扩展为妊娠2~3(4)个月。1964年美国风疹大流行时的观察资料显示:妊娠第一个月感染风疹时的致畸率为93.3%,第二个月致畸率为95.2%,第三个月为78%,第四个月为51.1%;4个月后感感染的致畸率大大下降,为6.3%,表明胚胎

对风疹病毒的敏感期是妊娠的前4个月。

妊娠中期（胎儿期，第3（4）个月至分娩），各器官系统进入生长发育期，受到外因作用时，虽一般不形成大的畸形，但这个时期小脑、大脑皮质及泌尿生殖系统仍继续分化，因而这部分结构仍保持对致畸因子的敏感性，可以出现中枢神经组织损伤，发育障碍或各种功能障碍，如母亲接受链霉素可致胎儿听力障碍等。

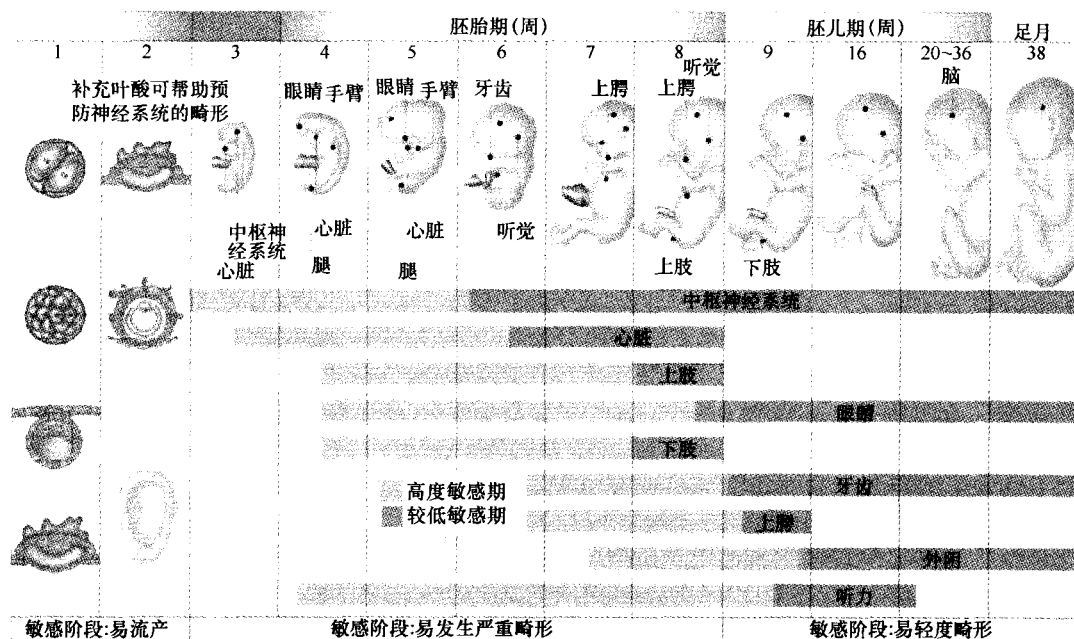


图 2-1 胚胎重要器官发生畸形的敏感时期

三、致畸物质强度或剂量

致畸物质在阈值量以下，无致畸作用。在同一发育阶段，随致畸物的量或强度增加，致畸率会升高或致畸范围增大，呈剂量—反应关系。还要注意某些致畸物质与其他物质的“协同作用”。

四、母体和胎儿的基因型

畸胎的产生与母体和胚胎的基因型有直接关系，表现为胚胎对致畸物的敏感性不同。这种差异本质上是基因型的差异。多数畸胎的形成可能是环境因素与遗传因素相互作用的结果，亦即外因通过内因起作用的结果。

五、母亲的生理和病理状态

母亲的年龄、健康状况、营养状况、内分泌状态、子宫内膜的状态等对胚胎和胎儿发育均有一定的影响。例如，高龄妊娠出生唐氏综合征小儿的频率增高；叶酸缺乏

与神经管畸形的发生有关等。

第二节 物理性致畸因子

目前已确认的对人类有致畸作用的物理因子有射线、电磁辐射、机械性压迫和损伤等；另外，高温、严寒、微波等对动物也有致畸作用，但对人类的致畸作用尚证据不足。

一、放射线

高能放射线。如 γ 射线、X 射线均可对胚胎发生致畸作用。孕妇接触放射线后，其子代发生染色体畸变的危险性增加。放射线可以引起胎儿发育畸形，在妊娠前 3 个月内危害最为严重。妊娠超过 15 周后，辐射产生的危害会逐渐减弱，但是大量的辐射也会导致胎儿患白血病、肿瘤等，还会给其生殖机能产生不利影响。

二、高热

孕妇在妊娠前 3 个月内如果经常较长时间浸泡在热水中洗澡，会影响胎儿的正常发育，有可能导致胎儿畸形、新生儿低体重或智能低下。

三、噪声

噪声不仅可以通过影响母体的激素水平等间接干扰胎儿发育，而且能直接作用于胎儿的听觉器官造成耳蜗及大脑发育受损。

四、超声波

目前在临床上使用超声波强度在 3 ~ 5 MHz，尚未见对胎儿有致畸作用。但这一因素对胎儿的影响尚有争议，因此，如无必要，应少做 B 超检查，特别是在妊娠的前 3 个月内应避免 B 超检查。

第三节 化学性致畸因子

一、致畸性化学物质

工业“三废”、农药、食品添加剂和防腐剂中，含有一些有致畸作用的化学物质。如某些多环芳香碳氢化合物、某些亚硝基化合物、某些烷基和苯类化合物、某些农药如敌枯双。有些化学物质对动物有明显的致畸作用，但对人类胚胎的致畸作用尚待进