

常见出生缺陷产前诊断的 行业规范与指南

主编 贺 林

常见出生缺陷产前诊断的

行业规范与指南

主 编 贺 林

副主编 邬玲仟 贺 光 马 端

编 委 (以姓氏拼音为序)

顾学范	韩连书	贺 光	贺 林	胡珺洁	黄尚志
金春莲	李 胜	李笑天	梁菲林	彭思远	刘 沁
马 端	梅利斌	钱琰琰	秦胜营	王慧君	魏 军
邬玲仟	席 惠	徐湘民	薛晋杰	严 恺	杨 琳
杨 元	张 进	张 学	张杨慧		

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

常见出生缺陷产前诊断的行业规范与指南/贺林主编.

—北京:人民卫生出版社,2013

ISBN 978-7-117-17755-9

I. ①常… II. ①贺… III. ①先天性畸形-新生儿疾病-妊娠诊断 IV. ①R726.2②R714.15

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 235499 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

常见出生缺陷产前诊断的行业规范与指南

主 编: 贺 林

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20

字 数: 487 千字

版 次: 2013 年 12 月第 1 版 2013 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17755-9/R·17756

定 价: 48.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



出生缺陷近万种,大多与遗传变异有关,有的常见,有的罕见。凡是遗传变异所致的出生缺陷,理论上都可以找到病因,但实际上绝大多数复杂性出生缺陷病因不明,病因清楚的多是单基因疾病。

遗憾的是,单基因疾病即使知道了遗传学病因,但能够得到有效治疗的屈指可数,因此危害甚大。在当前没有有效治疗方法时,对明确病因的单基因疾病开展产前诊断就显得尤为重要。

在西方发达国家,对出生缺陷产前诊断实行的是实验室认可制度。从技术层面上讲,可以检测所有已知基因。美国大约已开展近 2000 种单基因检测,欧洲也类似。而我国对产前诊断实行的是产品许可制,即只有所谓的三证(经营许可证、生产许可证和产品注册证)齐全基因检测试剂盒,才可以在医院使用。如此的规定,使得我国对出生缺陷的产前基因诊断数量只有区区数种,严重滞后于发达国家,甚至可以说是有天壤之别!

在这种情况下,中华医学会医学遗传分会一方面利用各种机会呼吁改革对出生缺陷检测的限制,另一方面成立了“出生缺陷产前诊断规范小组”,由当时的主任委员贺林院士任组长。该小组的任务是针对我国相对常见而且病因明确的单基因疾病,制定出产前诊断的技术规范,供有关管理部门及有产前诊断资质的医院参考。通过近 2 年的努力,40 种单基因疾病产前诊断技术规范终于完稿。该书的出版,不仅开创了国内产前诊断方面的先河,而且会为临床的产前基因检测工作提供范本。虽然此次收录的病种有限,但如果每 1~2 年再版一次,就会迅速拉近我们在产前诊断方面与西方国家的距离,真可谓善莫大焉!

当然,学会的工作无法代替卫生行政管理规定。我们殷切地希望,国家的卫生管理部门能够尽快调整对出生缺陷产前遗传检测的现行政策,让科学家们的努力尽早成为现实,让每年 2000 万左右的孕妇及其家庭免除后顾之忧,让我们的民族更加健康!

此事意义重大,是为序!

沈岩

中国科学院院士

中华医学会医学遗传学分会主任委员

2013 年 10 月

出生缺陷(birth defects)是指婴儿出生时就存在的各种身体结构、智力或代谢方面的异常,既可造成胎、婴儿死亡,又是造成存活儿长期残疾的重要原因,各个国家都极为重视。

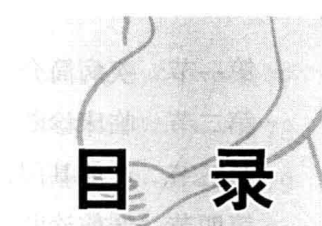
我国是出生缺陷高发国家之一,每年有出生缺陷的新生儿约占全世界的 20%。2012 年 9 月 12 日,原卫生部在京发布《中国出生缺陷防治报告(2012)》。报告中指出,我国是出生缺陷高发国家,出生缺陷发生率与世界中等收入国家的平均水平接近,约为 5.6%,每年新增出生缺陷人数约 90 万例,其中出生时临床明显可见的出生缺陷约有 25 万例。随着我国社会经济的快速发展和医疗服务水平的提高,婴儿死亡率和 5 岁以下儿童死亡率持续下降,危害儿童健康的传染性疾病逐步得到有效控制,出生缺陷问题开始凸显,逐渐成为影响儿童健康和出生人口素质的重大公共卫生问题。报告显示,出生缺陷不但是造成儿童残疾的重要原因,也日渐成为儿童死亡的主要原因,在全国婴儿死因中的构成比顺位由 2000 年的第 4 位上升至 2011 年的第 2 位,达到 19.1%。同时,出生缺陷还加重了因治疗、残疾或死亡导致的疾病负担,严重影响儿童的生命和生活质量,给家庭带来沉重的精神和经济负担,也是我国人口潜在寿命损失的重要原因。

随着分子生物学技术的迅猛发展和人类基因组计划的实施,人类遗传学的研究进入了黄金时期。除了常见出生缺陷的流行病学调查以外,人们已经能够在出生缺陷的预防和干预方面有所作为。近年来,国内外在出生缺陷的基因筛选和克隆、发病机制、植入前诊断、产前诊断、出生缺陷与环境危险因子之间的相互作用、出生缺陷人群干预等方面,取得了一些突破性进展。尤为重要的是,在过去的 20 多年,人们通过对人类单基因遗传性疾病的研究,成功发现了许多与人类出生缺陷疾病相关的基因,使得常见出生缺陷的产前诊断成为可能,并逐步走向成熟。

20 世纪 90 年代以来,欧、美等发达国家已经在医学遗传学会或临床遗传学会的指导和要求下建立了相关规范化的常见出生缺陷产前诊断实验室,而我国的基因病基因诊断工作虽然已开展近 20 年,但受医学教育体制的影响,从业人员缺乏必要的产前诊断训练,实验室的建设和管理至今缺乏统一的标准,常见出生缺陷产前诊断也缺乏标准化、规范化的行业指南。为全面加速我国出生缺陷产前诊断的发展,推动我国基因病诊断水平的提高,特制定我国出生缺陷产前诊断实验室技术规范体系和四十种常见出生缺陷的产前诊断体系。

贺 林

2013 年 10 月



目 录

术语与定义	1
-------	---

第一篇 常见出生缺陷产前诊断实验室技术规范体系

第一章 常见出生缺陷产前诊断实验室场所要求与设备条件	9
第一节 产前诊断实验室区域设置原则	9
第二节 产前诊断实验室准备区	9
第三节 产前诊断标本处理区	13
第四节 产前诊断实验室检测区	17
第五节 产前诊断实验室结果分析区	28
第六节 产前诊断实验室档案室	29
第七节 产前诊断实验室扩展性说明	31
第二章 产前诊断实验室人员要求	32
第一节 产前诊断实验室人员配备基本要求	32
第二节 产前诊断实验室从事基因诊断专业技术人员的具体要求	32
第三章 产前诊断实验室技术标准	34
第一节 产前诊断标本采集与处理	34
第二节 产前诊断核酸提取	35
第三节 产前诊断检测方法	35
第四节 产前诊断结果报告	40
第四章 产前诊断实验室管理要求	42

第二篇 常见出生缺陷的产前诊断规范

第一章 杜氏进行性肌营养不良产前诊断规范	49
----------------------	----

第一节 疾病简介	49
第二节 临床诊断	49
第三节 产前基因诊断的策略	50
第四节 产前诊断的技术方法	51
第五节 遗传咨询	52
第六节 质量控制	53
第二章 苯丙酮尿症产前诊断规范	55
第一节 疾病简介	55
第二节 临床诊断	55
第三节 产前基因诊断的策略	57
第四节 产前诊断的技术方法	57
第五节 遗传咨询	58
第六节 质量控制	58
第三章 先天性耳聋产前诊断规范	60
第一节 疾病简介	60
第二节 临床诊断	60
第三节 产前诊断策略和方法	63
第四节 遗传咨询	64
第五节 质量控制	64
附:耳毒性药物概论	66
第四章 Huntington 舞蹈症产前诊断规范	68
第一节 疾病简介	68
第二节 临床诊断	69
第三节 产前基因诊断的策略	69
第四节 产前诊断的技术方法	70
第五节 遗传咨询	72
第六节 基因诊断知情同意	73
第七节 质量控制	74
第五章 多发性神经纤维瘤 1 产前诊断规范	76
第一节 疾病简介	76



第二节 临床诊断	77
第三节 产前基因诊断的策略	78
第四节 产前诊断的技术方法	79
第五节 遗传咨询	80
第六节 质量控制	81
第六章 脊髓性肌萎缩产前诊断规范	83
第一节 疾病简介	83
第二节 临床诊断	83
第三节 产前基因诊断的策略	84
第四节 产前诊断的技术方法	84
第五节 遗传咨询	85
第六节 质量控制	86
第七章 常染色体显性小脑性共济失调产前诊断规范	87
第一节 疾病简介	87
第二节 临床诊断	89
第三节 产前基因诊断的策略	91
第四节 产前诊断的技术方法和质量控制	92
第五节 遗传咨询	94
第六节 质量控制	94
第八章 血友病 A 产前基因诊断规范	97
第一节 疾病简介	97
第二节 临床诊断	97
第三节 产前基因诊断的策略	98
第四节 产前诊断的技术方法	98
第五节 遗传咨询	101
第六节 质量控制	102
第九章 凝血因子 XI 缺乏症产前诊断规范	104
第一节 疾病简介	104
第二节 临床诊断	105
第三节 产前基因诊断的策略	105

第四节	产前诊断的技术方法	105
第五节	遗传咨询	106
第六节	质量控制	106
第十章	地中海贫血产前诊断规范	108
第一节	疾病简介	108
第二节	临床诊断	108
第三节	产前基因诊断的策略	111
第四节	产前诊断的技术方法	113
第五节	遗传咨询	113
第六节	质量控制	118
第十一章	结节性硬化症产前诊断规范	120
第一节	疾病简介	120
第二节	临床诊断	120
第三节	产前基因诊断的策略	121
第四节	产前诊断的技术方法	122
第五节	遗传咨询	122
第六节	质量控制	123
第十二章	眼皮肤白化病产前诊断规范	125
第一节	疾病简介	125
第二节	临床诊断	126
第三节	产前基因诊断的策略	127
第四节	产前诊断的技术方法	128
第五节	遗传咨询	128
第六节	质量控制	128
第十三章	常染色体显性多囊肾产前诊断规范	130
第一节	疾病简介	130
第二节	临床诊断	130
第三节	产前基因诊断的策略	131
第四节	产前诊断的技术方法	132
第五节	遗传咨询	132
第六节	质量控制	133

第十四章	糖原累积病 I 型产前诊断规范	135
第一节	疾病简介	135
第二节	临床诊断	135
第三节	产前基因诊断的策略	137
第四节	产前诊断的技术方法	138
第五节	遗传咨询	139
第六节	质量控制	139
第十五章	黏多糖贮积症 II 型产前诊断规范	141
第一节	疾病简介	141
第二节	临床诊断	141
第三节	产前基因诊断的策略	142
第四节	产前诊断的技术方法	143
第五节	遗传咨询	144
第六节	质量控制	144
第十六章	Williams 综合征产前诊断规范	146
第一节	疾病简介	146
第二节	临床诊断	146
第三节	产前基因诊断的策略	147
第四节	产前诊断的技术方法	147
第五节	遗传咨询	147
第六节	质量控制	147
第十七章	四氢生物蝶呤缺乏症产前诊断规范	150
第一节	疾病简介	150
第二节	临床诊断	150
第三节	产前基因诊断的策略	151
第四节	产前诊断的技术方法	152
第五节	遗传咨询	152
第六节	质量控制	153
第十八章	黑斑息肉病产前诊断规范	155
第一节	疾病简介	155

第二节	临床诊断	156
第三节	产前基因诊断的策略	157
第四节	产前诊断的技术方法	157
第五节	遗传咨询	158
第六节	质量控制	158
第十九章	先天性肾上腺皮质增生症产前诊断规范	160
第一节	疾病简介	160
第二节	临床诊断	160
第三节	产前基因诊断的策略	161
第四节	产前诊断的技术方法	162
第五节	遗传咨询	162
第六节	质量控制	163
第二十章	锁骨颅骨发育不全综合征产前诊断规范	165
第一节	疾病简介	165
第二节	临床诊断	166
第三节	产前基因诊断的策略	166
第四节	产前诊断的技术方法	167
第五节	遗传咨询	168
第六节	质量控制	168
第二十一章	先天性眼球震颤产前诊断规范	170
第一节	疾病简介	170
第二节	临床诊断	170
第三节	产前基因诊断的策略	172
第四节	产前诊断的技术方法	172
第五节	遗传咨询	174
第六节	质量控制	175
第二十二章	先天性眼外肌纤维化产前诊断规范	177
第一节	疾病简介	177
第二节	临床诊断	177
第三节	产前基因诊断的策略	179

第四节 产前诊断的技术方法	179
第五节 遗传咨询	180
第六节 质量控制	180
第二十三章 多发性家族性息肉病产前诊断规范	181
第一节 疾病简介	181
第二节 临床诊断	182
第三节 产前基因诊断的策略	183
第四节 产前诊断的技术方法	184
第五节 遗传咨询	185
第六节 质量控制	185
第二十四章 遗传性多发性外生型骨疣产前诊断规范	187
第一节 疾病简介	187
第二节 临床诊断	188
第三节 产前基因诊断的策略	188
第四节 产前诊断的技术方法	189
第五节 遗传咨询	190
第六节 质量控制	190
第二十五章 肝豆状核变性产前诊断规范	193
第一节 疾病简介	193
第二节 临床诊断	193
第三节 产前基因诊断的策略	194
第四节 产前诊断的技术方法	195
第五节 遗传咨询	196
第六节 质量控制	196
第二十六章 脆性 X 综合征产前诊断规范	198
第一节 疾病简介	198
第二节 临床诊断	198
第三节 产前基因诊断的策略	202
第四节 产前诊断的技术方法	203
第五节 遗传咨询	205

第六节 质量控制	206
第二十七章 先天性软骨发育不全产前诊断规范	209
第一节 疾病简介	209
第二节 临床诊断	210
第三节 产前基因诊断的策略	210
第四节 产前诊断的技术方法	211
第五节 遗传咨询	212
第六节 质量控制	212
第二十八章 家族性高胆固醇血症产前诊断规范	214
第一节 疾病简介	214
第二节 临床诊断	217
第三节 产前基因诊断的策略	219
第四节 产前诊断的技术方法	219
第五节 遗传咨询	222
第六节 质量控制	222
第二十九章 马方综合征产前诊断规范	226
第一节 疾病简介	226
第二节 临床诊断	226
第三节 产前基因诊断的策略	232
第四节 产前诊断的技术方法	233
第五节 遗传咨询	235
第六节 质量控制	236
第三十章 Kallmann 综合征产前诊断规范	238
第一节 疾病简介	238
第二节 临床诊断	238
第三节 产前基因诊断的策略	239
第四节 产前诊断的技术方法	240
第五节 遗传咨询	241
第六节 质量控制	241

第三十一章 大前庭水管综合征产前诊断规范	243
第一节 疾病简介	243
第二节 临床诊断	243
第三节 产前基因诊断的策略	244
第四节 产前诊断的技术方法	245
第五节 遗传咨询	245
第六节 质量控制	246
第三十二章 Noonan 综合征产前诊断规范	247
第一节 疾病简介	247
第二节 临床诊断	247
第三节 产前基因诊断的策略	248
第四节 产前诊断的技术方法	249
第五节 遗传咨询	250
第六节 质量控制	250
第三十三章 遗传性腓骨肌萎缩症产前诊断规范	253
第一节 疾病简介	253
第二节 临床诊断	254
第三节 产前基因诊断的策略	255
第四节 产前诊断的技术方法	256
第五节 遗传咨询	257
第六节 质量控制	258
第三十四章 Angelman 综合征产前诊断规范	262
第一节 疾病简介	262
第二节 临床诊断	262
第三节 产前基因诊断的策略	263
第四节 产前诊断的技术方法	263
第五节 遗传咨询	264
第六节 质量控制	265
第三十五章 Prader-Willi 综合征产前诊断规范	266
第一节 疾病简介	266

第二节 临床诊断	266
第三节 产前基因诊断的策略	267
第四节 产前诊断的技术方法	268
第五节 遗传咨询	268
第六节 质量控制	269
第三十六章 Rett 综合征产前诊断规范	272
第一节 疾病简介	272
第二节 临床诊断	272
第三节 产前基因诊断的策略	273
第四节 产前诊断的技术方法	273
第五节 遗传咨询	274
第六节 质量控制	274
第三十七章 Alport 综合征产前诊断规范	277
第一节 疾病简介	277
第二节 临床诊断	277
第三节 产前基因诊断的策略	279
第四节 产前诊断的技术方法	279
第五节 遗传咨询	280
第六节 质量控制	281
第三十八章 芬兰型先天性肾病综合征产前诊断规范	283
第一节 疾病简介	283
第二节 临床诊断	284
第三节 产前基因诊断的策略	285
第四节 产前诊断的技术方法	285
第五节 遗传咨询	286
第六节 质量控制	286
第三十九章 薄基底膜肾病产前诊断规范	288
第一节 疾病简介	288
第二节 临床诊断	288
第三节 产前基因诊断的策略	289

第四节	遗传咨询·····	290
第五节	质量控制·····	290
第四十章	Fabry 病产前诊断规范 ·····	293
第一节	疾病简介·····	293
第二节	临床诊断·····	293
第三节	产前基因诊断的策略·····	295
第四节	产前诊断的技术方法·····	295
第五节	遗传咨询·····	296
第六节	质量控制·····	296



术语与定义

1. 基因(gene) 遗传信息的基本单位。一般指位于染色体上编码一个特定功能产物(如蛋白质或 RNA 分子等)的一段核苷酸序列。

2. 等位基因(allele) 染色体上等位片段的不同结构形式。

3. 假基因(pseudogene) 不产生有功能产物的基因。

4. 外显子(exon) 真核基因中与成熟 mRNA、rRNA 或 tRNA 分子相对应的 DNA 序列,为编码序列。

5. 内含子(intron) 初级转录物中无编码意义而被切除的序列。在前体 RNA 中的内含子也常被称作“间插序列”。

6. 模板链(template strand) 又称“非编码链(non-coding strand)”、“负链(minus strand, negative strand)”、“反义链(antisense strand)”。在转录过程中,作为模板指导新 RNA 合成的双链 DNA 分子中的一条单链核苷酸链。RNA 链的碱基序列与模板链互补。

7. 编码链(coding strand) 又称“有义链(sense strand)”、“正链(plus strand, positive strand)”。与模板链互补的链,即基因中编码蛋白质的那条链。

8. 单基因病(monogenic disorder) 是指由于单个基因的突变而引起的遗传病。由于单基因病的发生多受一对等位基因的控制,位于核内染色体上的基因突变所导致的疾病遗传方式符合孟德尔定律,故单基因病又常称为孟德尔遗传病。

9. 多基因疾病(polygenic disorder) 是指受多个微效(或寡基因)基因调节,同时受多种环境因素影响的疾病,严格地说应称为多因子疾病(multifactorial disorders)或复杂性疾病(complex disease)。

10. 先证者(propositus, proband) 在家族中最先被识别具有某一特定性状或疾病的个体,在遗传咨询中,家族中投一个寻求服务的个体,可以是患者也可以是家属。

11. 携带者(carrier) 携带某一特定隐性基因的杂合子。

12. 嵌合体(mosaics) 一个由两种或多种具有不同核型的细胞系所组成的有机体,如果其不同核型的细胞系来源于一个合子者称嵌合体,不是来自同一个合子者成为镶嵌体。

13. 系谱(pedigree) 又称“家谱”。一个家系各世代成员数目、亲缘关系、特定基因和遗传标记在该家族内的传递、表达和分布的图解式记载。

14. 基因诊断(gene diagnosis) 检测致病基因或疾病相关基因的改变,或患者体内病