

围产期医学基础讲座资料汇编

4-54
17

中华医学会上海分会

前 言

围产期医学是近几年来发展起来的一门新兴专门学科。本会根据广大医务人员的要求，曾举办了围产期医学基础讲座，现将讲座内容重新经加工整理成此汇编。

汇编在编辑过程中得到了上海第二医学院附属新华医院、上海市儿科研究所、第二军医大学及附属第一医院、上海第一医学院及所属中山医院和儿科医院、中国福利会国际妇幼保健院等单位大力协助，并承蒙田雪萍、周郅隆医师审校，在此谨表谢意。

由于我们的水平有限，在编辑工作中肯定存在许多不足之处，希望读者批评指正。

中华医学会上海分会

1981 年 1 月

目 录

1. 围产医学概论.....	周邳隆(1)
2. 围产期医学的几个遗传问题.....	黄荣魁(3)
3. 遗传性疾病的产前诊断.....	王世雄(11)
4. 生殖免疫学及围产期免疫学.....	叶天星(16)
5. 围产期呼吸生理.....	李华德(23)
6. 新生儿代谢.....	樊绍曾(27)
7. 围产期的循环生理.....	杨思源(31)
8. 围产期医学中内分泌及生化测定的临床应用.....	张振钧(35)
9. 子宫内膜与着床.....	杨秉炎(42)
10. 胎盘形态学的概况.....	罗玉英(46)
11. 围产期尸解病理.....	王仁绪(53)

R714-54
7717
C15

围产医学概论

上海第二医学院附属新华医院妇产科 周邛隆

围产医学是近 10 余年来发展起来的一门新兴的专门学科,它的建立对降低围产期母儿的死亡率和障碍儿的发生率,保证母儿的健康,有着非常重要的意义。

一、围产医学的特点

围产医学与临床产科学是不相同的,临床产科的范围较为狭窄,而围产医学除了包括临床产科学的内容以外,它还强调了下列各点:

1. 孕产妇和胎婴儿是一个整体,他们通过胎盘绒毛和血液循环,相互影响,而且有些物质还能通过胎盘,对母儿产生一定的作用。

2. 妊娠过程是一个综合性的生理变化过程,它既包括基础医学理论,又有临床医学实践。近代医学更加强调了基础医学理论的重要性。例如免疫学、遗传学、羊水生理学等,对临床医学均有重要的实践指导作用。

3. 孕妇和胎婴儿的医疗保健工作,不仅包括整个妊娠和分娩期,还应提早到包括怀孕以前的时期。因为在未孕时的健康状态对孕产妇和胎婴儿的健康有很大的关系。例如,患肾脏疾病的妇女,如果在肾脏疾病未治愈或未稳定时期怀孕,由于肾脏和子宫胎盘的血流灌注量是相互关联的,因而子宫胎盘呈灌注不足状态,导致胎婴儿发育迟缓、畸形或死亡。

二、围产期的时间范围

一般,目前对计算围产期的时间范围有

下列三种计算方法:

1. 围产 I —— 孕妇期满 28 周(或相当于胎婴儿出生体重 1000 克以上)至分娩后 7 天。

2. 围产 II —— 孕期满 20 周(或相当于胎婴儿出生体重 500 克以上)至分娩后 28 天。

3. 围产 III —— 孕期满 28 周(或相当于胎婴儿出生体重 1000 克以上)至分娩后 28 天。

我国和世界各国大多采用围产 I 的计算方法。虽然围产期保健应提前至孕前期。但由于大多数与产科有关的并发症,都发生在第 28 孕周以后。因此,从医学统计学的观点来看,世界各国都统一采用围产 I 的计算方法。

三、围产医学的质量

围产医学的质量是衡量一个国家、一个地区或一个医疗单位的医学科学水平。其质量主要从下列三方面来估价:

1. 孕产妇死亡率:我国的孕产妇死亡率,自从解放以来,已有显著下降。1959 年是我国历史上最好的水平。北京市的 1959 年孕产妇死亡率为 11.27/10 万。最近 10 多年来,由于围产保健网被破坏。孕产妇死亡率又有上升。上海市 1974~1978 年为 24.77/10 万;北京市 1979 年为 47.3/10 万,与我国历史上最好水平相比有很大差距。

2. 围产儿死亡率:在围产 I 期间的死胎、死产和一周内新生儿死亡的总数为围产

儿死亡数。上海市 1974~1978 年围产儿死亡率为 13.1%。近 5 年来, 全国 19 个省市部分医院 451,707 分娩中围产儿死亡率为 20.49%, 居世界中等水平(见表)。

附表 世界各国历年来围产儿死亡率

年 份	1960 (‰)	1973 (‰)	1975 (‰)	1976 (‰)	1979 (‰)
日 本	40	18~20		14.8	
美 国	30	25		17.2	
法 国	33	20	19.3		
加 拿 大	30	18			
瑞 典	28	15	11.1		
中国19省市					20.49

3. 新生儿后遗症发生率: 通过新生儿重点监护中心的建立, 新生儿后遗症的发生率也在逐年降低。

四、围产保健制度

为了提高围产医学的质量, 必须建立一些必要的制度。下列是我国在围产期保健工作中建立的制度:

1. 地区性围产保健网和三级医疗机构: 我国和世界各国都建立了地区性的围产保健网, 在地区的中心地点建立了中心机构, 配有各种先进仪器设备和有经验的医护人员, 成立了新生儿重点监护中心(NICU)。地区全部的保健产科机构, 按其人员设备和技术力量分为三级, 每级都有各自的工作范围和职责分工, 并有密切的上下级联系和转诊制度。

2. 孕产妇管理法和围产保健卡: 上海市目前推行的孕产妇管理法是贯彻围产医学最关键性的措施, 孕产妇管理法是从早孕开始直到分娩后 42 天产褥期结束为止, 较围产 I 期的时间范围更广泛。通过围产保健卡、妇产科、儿科和保健人员共同协作负责, 将围产保健工作做好。

五、高危妊娠的识别

在贯彻围产期保健工作中, 必须对高危妊娠进行重点监护。所谓高危妊娠是指在妊娠期和分娩期内, 母儿已有明显的不利因素存在, 或预测到有潜在的危及母儿健康的因素将要发生。这类孕妇称为高危孕妇, 必须及早的进行诊断和治疗。引起高危妊娠的因素很多, 可归纳为下述 4 项:

1. 人口统计学和社会因素方面。例如未婚先孕、高年初产、经济条件较差、文化程度较低等。

2. 过去不良妊娠史和分娩史。

3. 本次妊娠期内有产科的异常情况并发者。

4. 内、外、妇各科并发症。

根据上述的各项高危因素, 制定识别高危妊娠的评分法, 较常用的有 Effer、Hobel 和 Aubry-Nesbitt 等方法, 评分时间分产前、产时或/和新生儿各期, 评分项目根据各系统疾病和病史进行 5 分制或百分制评分。上海市第一妇婴保健院、中国福利会国际妇幼保健院和新华医院等三个单位自行设计了适合我国妇女的评分卡。通过 3,730 例的临床实践, 证明能早期诊断高危妊娠, 进行重点监护来纠正这些异常的并发症, 并可依此来预测将来分娩时的情况, 达到了预防、治疗和监护随访的作用。

六、高危妊娠的重点监护

对高危妊娠的重点监护, 在临床实践应用时, 可分下列各期进行, 每期有它的重点监护内容:

1. 早期妊娠: 自早孕至 15 孕周, 通过产前咨询门诊和遗传咨询门诊, 确定本次妊娠的高危程度, 从而决定妊娠是否可继续。

2. 中期妊娠: 自 16 孕周至 27 孕周末, 主要是监护胎儿的生长发育。具体检查方法有: 闭经日期推算妊娠法, 宫底高度推

算法, 超声胎头双顶径、胎体、胸围和腹围测量法等。

3. 晚期妊娠: 自 28 孕周围产期开始至分娩前为止。继续观察胎儿的成熟度, 可应用羊膜穿刺和羊水分析方法。另外, 尚需监护胎儿胎盘功能和胎儿宫内情况, 常用的方法有尿雌三醇、血 HPL、血耐热碱性磷酸酶测定、胎动计数、胎心率监护、催产素应激试验等。大多数与产科有关的并发症都是发生在这一阶段中。因此, 晚期妊娠是围产期的重点监护阶段。

4. 分娩期: 主要是监护分娩能否顺利进行。具体内容均包括在“产程图”内。产程图的内容包括同步观察宫缩、宫口开张、先露下降、胎心率、羊水、母体血压、各种用

药效果, 包括常用的催产素作用。有条件的可进行胎儿头皮血 pH 和气体分析等情况。可根据产程图不同图型, 早期识别难产的可能发生, 从而及时地采取相应的措施。产程图的警戒线和处理线在督促积极处理产程方面起一定的作用。

5. 新生儿期: 通过对高危胎婴儿进行重点监护, 能提高围产儿存活率, 降低障碍儿发生率。

当前, 在大力提倡计划生育的情况下, 每个家庭只生一个孩子, 我们围产医学工作者必须熟悉和掌握有关学科的基础理论知识, 正确应用来指导临床实践, 并进行机制的探索研究, 从而不断提高围产医学的工作质量。

围产期医学的几个遗传问题

上海第二医学院附属新华医院 黄荣魁

遗传实验技术的发展及概况

遗传性疾病是围产期新生儿死亡的重要因素, 也是引起流产、畸胎、先天异常的主要原因。以下就围产期医学中几个遗传问题作一概述。

一、遗传性疾病的发病率

遗传性疾病的发病率有逐年增多的趋势。1956 年国外报道, 在人群中先天缺陷者占 4%, 1968~1969 年世界卫生组织报告为 6%, 1977 年联合国资料为 10.8%, 即人群中约 10% 的人患有与遗传因素有关的疾病。到 1979 年底止, 被发现的遗传性疾病已达 3,000 多种, 而且每年新增加的遗传性疾病综合征约在 100 种以上。1978 年 Sutherland

从晚期自发性流产、治疗性流产、死产和新生儿死亡的病例中, 进行了尸体解剖和染色体检查。在爱丁堡 1,193 例的染色体检查中, 细胞培养成功者 780 例, 其中染色体异常者 51 例, 占 6.5%。在阿得雷德 331 例的染色体检查中, 培养细胞成功者 295 例, 其中染色体异常者 16 例, 占 5.4%。作者同时比较了伦敦和莫斯科的尸检资料中染色体异常, 分别为 5.6% 和 6.9%。在早期妊娠的自然流产中, 染色体异常高达 50%, 其中大部分在卵子受精后或者着床不久即死亡, 随之而排出。

在新生儿死亡病例中, 约 1/3 是由于遗传性疾病或与遗传因素有关的原因而致死的。据上海第一医学院儿科医院统计, 1963

年住院儿童中,遗传病为 5.17%,1978 年上升到 9.99%;先天畸形也是从 1963 年的 3.15%上升到 1978 年的 4.81%。另外,在北京、上海等地的 8 个单位的 1,199 例儿童尸体解剖中,发现先天异常 179 例,占 14.9%。

在先天畸形中,以中枢神经系统的无脑儿、脑积水、小头、脑脊膜膨出、脊柱裂等为多见。其次是先天性心脏病和消化系统及泌尿生殖系统的异常。

二、优生学

随着人类的文明和科学技术的进步,不仅使健康的人能够生存和繁殖后代,而且还可以使本来不能存活的个体生存下来和繁殖后代,这样,就导致了不良遗传结构在人群中的增加。但是也有人认为人类可以利用其技术和进步,将有效而成功地改进其遗传素质。英国著名的生物学家 Galton(1883 年)是第一个认识到这种可能性的人,并创造了“优生学”这个名词。

1960 年美国的 Stern 又将优生学分为:预防优生学(主要是研究降低产生不利基因频率的措施)和演进优生学(主要是研究和维持产生有利基因频率的措施)。这两种优生学在目的上是一致的,都是为消除不利因素增加有利因素。目前,许多国家都以法律的形式规定推行优生学,明确制定了某些遗传性疾病者结婚和生育的方法。

三、出生缺陷

这是当前某些国家医学科学中比较活跃的学科之一。所谓“出生缺陷”(或称先天异常),它涉及到人体细胞学、生化遗传学、围产医学、产前诊断学、发育遗传学、畸胎学和环境卫生学。

1971 年美国报导患唐氏综合征的人数为 25 万人,先天性智力低下者约为 170 万人,

其它不同程度的先天缺陷(如聋哑、肌营养不良、先天性心脏病、重症糖尿病及两性畸形等)约为 100 余万人。我国患有各种先天缺陷(包括遗传病)疾病的人数,虽无精确的统计数字,但从国内零星的资料报导,患者数还是不少的。

我国从现在开始至本世纪末,进入婚姻生育期的夫妇约为二亿四千万对,以每对夫妇只生一胎计算,则在 21 年内,将有二亿四千万个新生儿出生。因此,如何保证这些即将出生的新生儿的质量问题,不仅任务艰巨,而且意义重大。

四、细胞培养技术的发展

由于细胞培养技术的发展和进步,直到 1956 年,才否定了 30 年来关于人类染色体数目的错误结论,不是 48 条,而是 46 条。

1960 年在美国丹佛召开了第一次人类染色体会议,发表了“人类染色体标准命名系统”的文件。1963 年在英国伦敦召开了第二次名为“正常人类染色体核型”会议,对若干问题也作了补充说明。1966 年在芝加哥召开了第三次国际会议,对染色体的分带技术、命名和鉴定等一系列问题都作了明确的规定。

目前常用的染色体分带技术有 Q 带、G 带、R 带、C 带等。各种不同的分带技术,都有其各自的用途和特点。几种分带技术的联合应用,可以比较全面地反映染色体各个节段的结构和畸变,取长补短,查明染色体变化的全貌。1976 年 Yunis 用氨甲喋呤使细胞同步化,而得到大量前期细胞。用这种高分辨的方法处理后,可使染色体显带更加精密,使分带数目达到 3,000~10,000 条,为临床上某些疾病的诊断和病因学研究提供了相当有效的手段。近几年来,又采用了“姊妹染色体单体交换技术”(简称 SCE),即在细胞培

培养基中加入 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BUDR),经特殊方法处理后,可使两条染色单体分别染成深浅不同的颜色,以此作为检测化学诱变剂、环境诱变剂和细胞遗传学效应的一种敏感而重要的方法。

五、遗传工程的展望

70 年代出现的遗传工程(或称基因工程),是在体外或试管内,通过酶的反应,把异源的 DNA 引进,使其重组而形成杂种的 DNA,然后再过渡到受体中进行增殖和表达。遗传工程的重要意义在于:(1)打破了物种与物种之间的界限,也就是说本来不同的物种在生殖上是隔离的,不能交配的,可是基因工程在理论上可以把任何不同种类生物的遗传物质组合到一起;(2)可以根据人们的意愿、目的,定向地改造生物的遗传特性,直到创造新的生物类型;(3)由于直接操纵这些遗传物质,所以改变生物遗传性的速度可以大大加快。

基因工程将来可能用来同人类遗传性疾病作斗争,施行“基因治疗”,用基因工程的技术,把致病基因“切割”下来“镶补”上健康的基因,从而使遗传病得到根治。这些尝试已经有了初步成果。例如半乳糖血症的患者,系由于体内不能产生磷酸半乳糖转移酶所致。1971 年美国的里斯曼用带有大肠杆菌半乳糖转移酶基因的噬菌体,去感染患者离体培养的成纤维细胞,结果使这种细胞从不能利用半乳糖转变为能利用半乳糖能力。1978 年美国的里格斯等运用遗传工程的方法从 7.5 升的大肠杆菌培养液中,收获到 5 毫克的生长激素抑制因子,这个量相当于 50 万头羊脑中提取的数量,对治疗肢端肥大症、胰腺炎和糖尿病有了潜在可能性。1957 年英国的伊萨等,在白细胞中发现了有抗各种病毒作用的干扰素,对癌症的治疗可能有一定

的积极作用。但干扰素的生产必须用大量血浆,100 毫克的干扰素,需用 3,000 万毫升的血浆。最近瑞士苏黎世大学分子生物学教授韦斯曼,通过大肠杆菌已经成功的产生了干扰素。另外,美国哈佛大学以吉尔伯特为首的研究组,应用重组 DNA 技术已成功的使大肠杆菌产生胰岛素。但是,由于对人的基因组成、基因位置及基因表达的控制机理还远没有搞清楚,所以希望要在不久就实现基因治疗尚有很大的困难。

遗传的物质基础和

遗传病的特点

一、基因概念

基因是遗传学中一个最基本的术语,它不是单纯由理论推测中得来的一种抽象概念。通过细胞遗传学的研究,证实基因存在于染色体上,各个基因在染色体上各有其特定的位置(称为位点)。染色体是基因的载体。基因的化学成份是脱氧核糖核酸(DNA)。

人类基因估计有 6 万个。目前已经明确在常染色体上定位的基因有 120 个,X 染色体上有 98 个,Y 染色体上只有 2 个。

二、遗传与变异

长期以来,人们似乎有一种错觉,认为遗传病总是世代相传的,父母有病传给子代,一代一代地往下传。如有人患了父母所没有的病,或父母正常子女有病,就认为不是遗传性疾病。事实证明,这种看法是片面的、不正确的。遗传与变异只是相对而言,在一定条件下可以互相转化。遗传性的改变,就表现为变异。变异性的稳定就成为遗传性。遗传性系指亲代和子代之间的特征有相似之处。例如,亲代和子代之间在面型、身体,

甚至音调、笑容、发型都可以有相似之处，这就是遗传性。但是尽管亲代和子代之间有许多相似的地方，然而也有许多差异，这就是变异性。

三、先天异常

先天异常系指人体在出生前疾病已存在，一般在出生时或出生后不久即发现的机能或形态的异常。如先天性代谢性疾病，就是机能异常的表现。这些异常多数不是在出生时就发现。相反，形态异常则多数在出生后即能见到。这也称先天畸形。1971年 Warkang 认为先天畸形，不仅限于生下时可见到的外表畸形，还应包括内脏和组织异常。所以，今后对畸形的诊断，应深入到组织、细胞和分子的水平来认识。

在先天异常的病因中，主要由遗传因素引起的占 10~20%，由环境因素引起的在 10% 以下，而由遗传因素和环境因素相互作用引起的为 70~80%。

四、遗传病的特点

1. 有明显的家属史：遗传病一般有明显的家属史，并在家族的世代中按一定的规律传递和发病。少数也有无家族史者，这种散发性病例是遗传物质突变的结果。家系调查是了解家族史的重要手段。

2. 上下代之间垂直传递：遗传病的传递，呈垂直的上下代之间的传递，不涉及与该家族无血缘关系的个体。

3. 发病的年龄有早有迟：并非所有的遗传病都是一生下来或在婴儿期就发病。例如遗传性舞蹈病要到 30~40 岁发病，痛风要到 30~50 岁才发病，或出现临床症状。

染色体异常

遗传的物质是通过生殖细胞核内的染色体进行的。染色体的数目在人类生殖细胞受

精前的单倍体是 23 条，受精后则为双倍体 46 条，23 对。在 23 对染色体中有一对是决定人的性别。称性染色体，男性为 XY，女性为 XX。另外 22 对是常染色体，根据其大小、形态、着丝点位置和有随体等特征分为 7 组，以 A~G 表示之。

一、染色体畸变

1. 染色体数目异常：如果发现染色体数目整倍的增加，将形成三倍体、四倍体或多倍体。三倍体常常由双受精所形成，在人的自然流产中，有一部分就是三倍体的核型。四倍体在人的体细胞体外培养中常可见到，这是由于有丝分裂失常所致。染色体的数目少于 46 个者，称亚二倍体；多于 46 个者，称超二倍体。这些都是非整倍体。在超二倍体细胞中，如果一对同源染色体增加一个或几个染色体，称多体性。在亚二倍体细胞中，如果一对同源染色体失去其中的一个，则形成单体性。染色体不分离是造成非整倍体最常见的原因。

2. 染色体结构异常：最基本的变化是染色体的断裂，在断裂的基础上可以形成缺失、环形染色体、等臂染色体、倒位、易位等染色体结构异常。在染色体结构异常中，缺失和环形染色体的异常在流产的胎儿中都是很少见的。

二、染色体异常疾病的特征

1. 智力不足和生长发育迟缓，并且往往具有先天性多发性畸形和皮纹异常。这些情况的产生是由于染色体异常涉及很多基因突变之故。

2. 多来源于亲代生殖细胞形成过程中的异常，因而父母的染色体检查往往是正常的。

3. 患儿可以从母亲的怀孕早期羊水细胞培养核型分析中明确诊断。这样可以及早

采取措施终止妊娠,防止畸形儿的出生。

遗传性疾病的遗传形式

一、孟德尔遗传试验和遗传规律

孟德尔(Gregor Johann Mendel 1822~1884)是奥国生物学家,他从长期从事的遗传实验中得出两条遗传定律。称为孟德尔遗传第一定律和遗传第二定律。

孟德尔遗传第一定律(又称分离律),系指杂合体形成配子时,每对基因互相分开,两种配子数目相同,即一对基因在杂合状态中保持相对的独立性,而在配子形成时又按原样分离到不同配子中去。

孟德尔第二定律(或称自由组合律),系指不同对基因在形成配子时自由组合。也就是说分离的成熟细胞,是完全独立的,可以自由组合。

孟德尔遗传第一定律和第二定律是细胞遗传学的基本规律。

二、单基因遗传

单基因遗传又称孟德尔遗传,主要是由于染色体上某一基因发生突变,引起了某些性状的改变,导致遗传性疾病。迄今为止,还不能直接用仪器来检查染色体的基因。这些病人的染色体核型均正常。但是可以通过生化测定检出某些物质的缺陷,找出致病的原因,为遗传性疾病的诊断提供一定的依据。

基因突变可以发生在常染色体上,也可以发生在X染色体上,发病与性别密切相关。人类Y染色体上发现的基因很少,所以Y连锁遗传即全男性遗传十分罕见。致病基因可以是显性,也可以是隐性。因此,根据基因作用形式,单基因遗传可分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X-连锁显性遗传、X-连锁隐性遗传四种遗传形式。

1. 常染色体显性遗传:常染色体显性

遗传病常见有马奋氏综合征、家族性多囊肾、多指(趾)畸形、遗传性舞蹈病、软骨发育不全、成骨不全、先天性肌强直、遗传性球形红细胞增多症等1,460种。常染色体显性遗传的传递方式见图1。

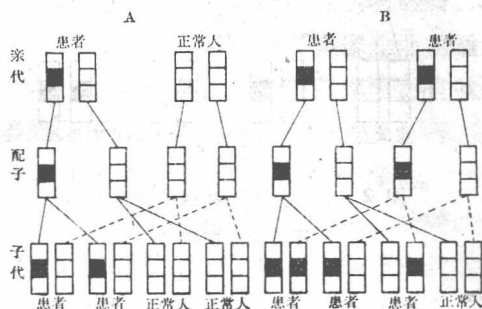


图1 常染色体显性遗传传递方式

A.仅一亲代带有病理基因;

B.双亲皆带有病理基因。

常染色体显性遗传病时遗传特征是:

(1)致病显性基因在常染色体上,遗传与性别无关。

(2)患儿的双亲中往往有一个是病人。

(3)子代中有50%的机会得病。

2. 常染色体隐性遗传:常染色体隐性遗传,常见的有白化病、苯丙酮尿症、半乳糖血症、婴儿黑蒙性白痴、肝豆状核变性、糖原累积病、粘多糖增多症I型等先天性代谢异常疾病共1,070多种。常染色体隐性遗传的传递方式见图2。

常染色体隐性遗传的遗传特征是:

(1)致病基因在常染色体上,遗传与性别无关。

(2)患儿双亲是表型正常的致病基因携带者。

(3)子代中有25%机会得病,50%为表现型正常的致病基因携带者,25%完全正常。

(4)近亲婚配,子女得病的机会明显增

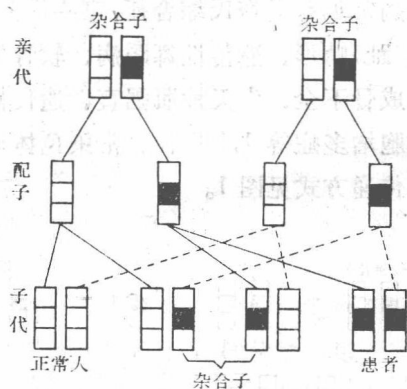


图 2 常染色体隐性遗传传递方式
双亲皆为携带者

加。

3. X-连锁显性遗传：这种遗传形式的疾病比较少见。临床上常见的有遗传性肾炎、抗维生素D佝偻病等10多种疾病。X-连锁显性遗传的传递方式见图3。

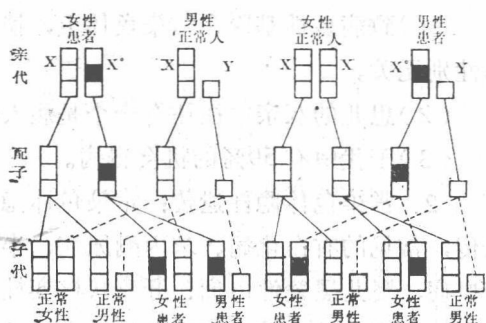


图 3 X-连锁显性遗传传递方式

X-连锁显性遗传病的遗传特征是：

- (1) 患儿双亲中往往有一个是病人。
- (2) 子代得病的机会为50%，决无父子相传。
- (3) 女婴发病多于男婴，但症状较男婴轻。

4. X-连锁隐性遗传：X-连锁隐性遗传常见有血友病A、血友病B、6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6PD)缺乏症、红绿色盲、假性肥大型肌营养不良、先天性丙种球蛋白缺

乏症等180多种疾病。X-连锁隐性遗传的传递方式见图4。

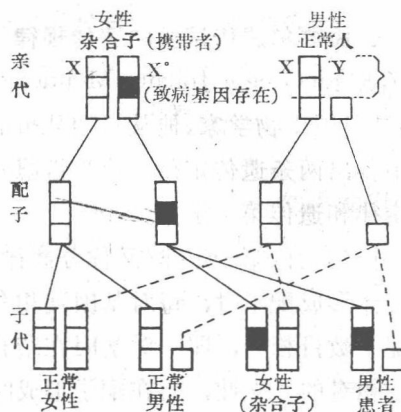


图 4 X-连锁隐性遗传传递方式

X-连锁隐性遗传病的遗传特征是：

- (1) 男性患儿的母亲必为隐性基因携带者。
- (2) 遗传通常由母系而来，不可能有从男到男的传递。

(3) 男婴中一半正常，一半为病人；而女婴中一半正常，一半为携带者。

三、多基因遗传

多基因遗传病有一定的遗传基础，且往往有家族性倾向。但是他们的遗传方式不是取决于一对基因，而是几对基因或环境因素共同作用的结果。在这些遗传特征中往往出现累积作用，同一家族中与一般的群体相比有较高的再发率。

多基因遗传受环境因素的影响较大，用遗传度表示遗传因素和环境因素的相互作用，以“%”表示之。如果遗传度小，则表示遗传作用少，而主要是环境因素在起作用。当遗传度是0时，则遗传因素不起作用。反之，如果遗传度大，则表示主要是遗传因素在起作用。当遗传度大于60%时，则一般认为该病的遗传作用大，否则认为小。围产期

中常见的多基因遗传病的遗传度如下：兔唇裂腭 76%，先天性幽门狭窄 75%，脊柱裂和无脑儿 60%，先天性心脏病 35%，哮喘 80%，早期糖尿病 75%（晚期 35%），胃溃疡 37%。

多基因遗传病有下列特征：

（1）先天畸形为多基因遗传。在新生儿中发病率约为 1/1,000，其再发率较低，多在 10% 以下，常为 5% 或更少。但其受累同胞的再发率约为人群发病率的平方根，如人群的发病率为 1/1,000（先天畸形足，兔唇，裂腭），则其同胞再发的危险性为 $\sqrt{1/1,000}$ ，即 3% 左右。

（2）一个家庭中如果已有二个小孩受累，则以后再发生畸形的危险性可明显增加到 12~15%。而且畸形越严重，则其再发的危险性越大。

（3）先天性畸形，往往多见于一个性别，如 70% 的无脑儿见于女婴，80% 以上的幽门狭窄见于男婴。

遗传性疾病的预防

遗传性疾病是由于遗传的物质异常而引起的。因此，在现阶段对遗传性疾病的预防和治疗还存在许多困难。要根治遗传性疾病确实不是轻而易举的。目前，对遗传性疾病的防治原则应该是预防为主，早期诊断，妥善处理。

一、预防畸胎形成

胚胎发育最重要的时期，可能是受精后的头 8 周。各种内外复杂因素，直接或间接影响着胚胎的正常发育和器官形成，而导致畸胎的形成。畸胎形成往往与环境因素有很大的关系。

1. 病毒感染：目前认为，影响胎儿正常发育的病毒主要有风疹、巨细胞病毒、流

感、水痘、柯萨奇 B 病毒。

风疹病毒引起胎儿的畸形，有先天性白内障、先天性心脏病、听力障碍和智力迟缓等。巨细胞病毒可引起小头畸形、脉络膜视网膜炎、智力迟缓、脑积水、色盲、肝脾肿大、耳聋等异常。流感病毒可引起唇裂、神经系统异常等。水痘病毒可损害胎儿的运动神经，或引起小眼、先天性白内障、皮肤肌肉萎缩、下肢发育不全、气管食管瘘等。肝炎病毒则认为与 21-三体综合征有关。

2. 放射线：从对日本广岛、长崎，曾接触过原子弹放射的孕妇所生的下一代的随访和观察中，充分证明放射线对人类是一种致畸原，可引起小头畸形和智力迟缓。

人类胚胎对放射线最敏感的时期是受精后的 8 天之内，一般认为妊娠头三个月之内照射 X 线有一定的危险性。

3. 药物和化学物质：妊娠时，由于治疗、检查、预防等原因使孕妇接触某些药物，可能会对胎儿产生影响。如抗菌素、磺胺药、激素及其拮抗药、抗惊厥药、抗代谢药和免疫抑制剂等均可能对胎儿产生影响。

4. 母体情况：糖尿病孕妇及甲状腺功能低下的孕妇均可使胎儿发生异常。

近年来，对妊娠妇女在孕期的营养问题引起了注意。有人认为，孕期营养不足的问题，主要在于维生素不足，而不是能量问题。此外，特殊的食物，饮水的质量，某些职业，烟酒嗜好等因素都可能与胎儿畸形的发生有一定的关系。目前，随着工农业生产的发展，环境污染，铅、苯、汞等重金属中毒，有机磷农药、一氧化碳中毒等引起胎儿畸形的发生越来越引起人们的注意和重视。

二、避免近亲结婚

根据遗传病的发病原理，在一个有遗传病个体的家族内，随着家族内个体数的一代

比一代的增加,致病基因有扩散的趋势。近亲婚配使得患病个体数增加。所以,尽量避免近亲结婚是预防遗传病的重要措施。根据上海市遗传学会近亲婚配调查协作组资料,1979年对3,127对婚姻数的调查,近亲结婚有24对,占0.77%,均为表兄弟姐妹或堂兄弟姐妹结婚。在近亲结婚组所生的子女中,20岁前死亡者占13.9%,而对照组则为1.7%,患遗传病者在近亲结婚组为9.9%,而对照组仅0.88%。

近亲结婚具有下列特点:

1. 表兄妹结婚,有 $\frac{1}{8}$ 共同基因来自同一祖辈,且他们共同缺陷的基因不止一个,故可能患有不同的遗传病。

2. 近亲结婚所生子女如为常染色体隐性遗传缺陷者,说明其双亲都是致病基因携带者,则再次妊娠产生相同缺陷子代的机率为25%。

3. 在多基因遗传病中,近亲结婚子代受累的几率也较非近亲结婚为多见。例如半乳糖血症,在一般人群中约有 $1/150$ 为此致病基因携带者。在随机婚配的情况下,两人同为隐性基因携带者的机会为 $1/150 \times 1/150 = 1/22,500$ 。他们所生子女得病的机率为 $1/22,500 \times 1/4 = 1/90,000$ 。若为表兄妹结婚,则两人均为携带者的机会为 $1/150 \times 1/8 = 1/1,200$ 。其所生子女得病的机率为 $1/1,200 \times 1/4 = 1/4,800$,较一般人群大19倍。又如苯丙酮尿症,人群中有这种基因的携带率为 $1/50$,其发病率应为 $1/150 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10,000$ 。若携带者与一人群婚配,其所生子女的发病率为 $1/50 \times 1/4 = 1/200$ 。若是携带者表亲结婚,则其子女的发病率为

$$1/8 \times 1/4 = 1/32。$$

三、检出携带者

生化遗传学的发展为检出某些遗传病携带者提供了可靠的方法。例如 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏病,家族内的个体可以采用从抑制胰蛋白酶的分解活力,间接测定此酶的数值,检出携带者。正常人的胰蛋白酶可被血清所抑制,患者则往往缺乏或明显低下,而携带者则处于两者之间。对G-6PD缺乏症家族内的个体,可以进行高铁血红蛋白还原试验和红细胞血红蛋白洗脱检查来检出携带者。对某些遗传病,如果能在结婚前就检出携带者,即可预测婚后生育子女患病可能性的大小,并采取相应的措施。

四、预防患病个体的出生

除预防形成畸胎的各种因素外,还应该明确某些遗传病的具体遗传形式及其子代患病的可能性有多大。例如,血友病A和遗传性肌营养不良,它们都是X-连锁隐性遗传病。母亲为致病基因的携带者,其所生男孩,有一半发病可能,一半正常。当产前诊断预测胎儿为男胎时,可建议流产。

五、预防症状的发生

这是在患病的个体出生之后,为预防某些临床症状的发生和加重所采用的方法。例如,对已经确诊的半乳糖血症的患儿,在出生后应避免以乳类食品喂养。这样可以控制症状的发生和加重,使患儿能更好的生长发育。对葡萄糖6-磷酸脱氢酶(G-6PD)缺乏患儿禁食蚕豆及蚕豆制品,禁用伯氨喹啉,匹拉米酮,非那西丁等药物可以预防溶血症的发生。

遗传性疾病的产前诊断

上海市儿科研究所遗传实验室 王世雄

产前诊断是预防遗传性疾病传代的积极措施。某些遗传性疾病如果在宫内就能作出正确诊断,并予以妥善处理,这对提高新生儿成活率、保障儿童健康成长、促进计划生育都具有十分重要的现实意义。

国外产前诊断在60年代末才开始应用于临床,至1978年为止,产前诊断的遗传病已超过80种。随着基础科学的发展,能诊断的病种将会越来越多。国内于70年代末,在北京、上海、南京、湖南等地已开展了羊水细胞和绒毛膜细胞染色体分析,决定胎儿性别和染色体有无异常。近年来,这方面工作已成为“围产期医学”的重要组成部分。

羊水与胎儿有密切的关系,它能很好地反映胎儿的生理和病理状态。应用羊膜穿刺,对妊娠16~20周的孕妇抽取羊水,进行染色体核型和生化分析,作出产前诊断。在此基础上可采取终止妊娠或其他治疗措施。

一、产前诊断的主要适应症

1. 40岁以上高龄孕妇:约50%的孕妇产前诊断的对象属此类,因为高龄孕妇发生染色体不分离的机会增高。根据欧洲6,121例产前诊断资料分析,高龄孕妇染色体畸变率达4.6%。

2. 有生产染色体异常婴儿史的孕妇:这类孕妇再次生产染色体异常婴儿的机会为1/60,比正常孕妇大10倍。以这种情况来作产前诊断的,占总数的第二位。

3. 夫妇有染色体平衡易位者:这类夫妇的子代发生染色体畸变的机会很大。如母

亲为14与21~三体的罗伯逊(Rober Sonian)易位,则子代21~三体的发生率可达15%。如双亲为21/21易位,虽为表现型正常,而子代21~三体的发生率仍为100%。

4. 已生过一个无脑儿等神经管缺陷的孕妇:这类孕妇再次生产这种小儿的可能性为5~10%。

5. 双亲有先天性代谢病或已生过一个病孩者:这种人再次生产此种婴儿的机率为1/4。

6. 母为性连锁疾病的携带者:她们所怀的男胎中可能有一半发病,有一半正常。

7. 此次妊娠羊水增加过快,疑有胎儿异常者。

二、染色体异常疾病的产前诊断

羊水内胎儿的脱落细胞来源于胎儿皮肤、胃肠道、泌尿道。因此,对疑有染色体异常胎儿的孕妇作羊膜穿刺,并按常规方法进行羊水细胞培养检查。从染色体畸变的观察中,作出出生前诊断,从而提示是否应该终止妊娠。

常见的染色体数目异常包括21-三体、18-三体、13-三体和性染色体额外增加和缺失。如xxy(先天性睾丸发育不全综合征)、xo(先天性卵巢发育不全综合征)。染色体结构重排包括缺失、环状染色体、倒位、易位等。在所有染色体异常引起的疾病中,21-三体综合征是儿童智力低下最常见的一种疾病。它主要起因于母体生殖细胞减数分裂时染色体的不分离。高龄妇女容易发生染色体

不分离, 所以 21-三体综合征出生频率和产妇年龄有关(见表 1), 其他疾病也有相似趋势。

表 1 21-三体综合征出生率
和产妇年龄的关系

产 妇 年 龄 (岁)	出生频率(每千个活婴中)
20~24	1.0
25~29	1.1
30~34	2.0
35~39	5.0
40~44	15.0
45岁以上	30.0

先天性染色体异常可能在出生前作出诊断的疾病及其代表核型(见表 2)。

表 2 可能在出生前作出诊断的染色体异常疾病及其代表核型

	疾 病	代 表 核 型
常染色体异常	21-三体综合征	47, xx(xy) + 21
	18-三体综合征	47, xx(xy) + 18
	13-三体综合征	47, xx(xy) + 13
	猫叫综合征	46, xx(xy), 5P ⁻
	4P-综合征	46, xx(xy), 4P ⁻
	18q-综合征	46, xx(xy), 18q ⁻
性染色体异常	先天性睾丸发育不全综合征	47, xxy
	先天性卵巢发育不全综合征	45, x
	超雌综合征	47, xxx

三、性连锁遗传病的产前诊断

当致病基因位于 x 染色体上时, 在男性由于只有一条 x 染色体, 与此相对应的 y 染色体上基因极少, 此时即使致病基因为隐性也会发病。而在女性中, 因有两条 x 染色体, 一条 x 染色体上的正常显性基因, 可以掩盖另一条 x 染色体上的隐性致病基因, 故可不发病。性连锁遗传病与性别有关, 所以在预防这类疾病时需预测胎儿的性别。近几十年

来, 科学工作者对人胎儿性别的产前诊断方面已做了大量工作, 我国已有不少关于这方面工作的报道。检查的材料有羊水细胞和胎盘绒毛膜细胞。最近采用孕妇的血和尿检查, 操作简便, 安全可靠。检查的方法有 x 性染色质、鼓槌、性染色体、y 荧光小体和微量免疫扩散法等。

1. 羊水:

(1) 绍氏 (Shorr) 染色法计数嗜靛细胞百分率: 羊水离心沉淀, 经固定后将悬液滴于载玻片上, 用绍氏染色法染色, 计算嗜靛细胞百分率。妊娠 30 周后女胎的羊水嗜靛细胞计数均高于 45%, 诊断准确率高达 97%, 但 20 孕周以下仅为 33%。男胎计数一般都低于 45%。

(2) 性染色质检查: 用硫堇 (Thionin) 方法染色, 羊水细胞中性染色质的出现率在 10% 以上者为女胎, 5% 以下者为男胎。

(3) 性染色体分析: 由于羊水细胞大部分来自胎儿, 所以检查羊水脱屑细胞的性染色体, 就可预测胎儿性别。羊水细胞培养后, 按常规制备染色体, 当观察性染色体为 xx 时, 即可诊断为女胎, 如为 xy 时, 即为男胎。

(4) y 荧光小体: 将羊水细胞的染色体标本或分裂间期的羊水细胞用二盐酸阿的平作荧光染色后, 分别观察 y 染色体的特殊荧光或 y 荧光小体, 当发现有 y 染色体的特殊荧光或 y 荧光小体时, 即可诊断为男胎。

2. 胎盘绒毛膜上皮细胞:

(1) 性染色质检查: 取妊娠 55~65 天孕妇的绒毛合体细胞作涂片, 观察 x 性染色质, 女胎出现率介于 6~25% 之间, 男胎则小于 1%。

(2) 性染色体分析: 经活检采取绒毛, 将绒毛膜细胞培养 2~3 周后进行常规性染

色体分析决定胎儿性别。

3. 孕妇血细胞:

(1) 嗜中性分叶核粒细胞标准鼓槌体检查: 采取妊娠 40 天起的孕妇周围血, 作薄血膜涂片, 经瑞氏染色, 计数每 1000 个细胞中标准鼓槌体的出现率, 12 个以上鼓槌体者即可诊断为男胎, 0~10 个就为女胎。

(2) 性染色体分析: 用母血培养细胞进行染色体分析, 当发现 y 染色体时即可诊断为男胎, 确诊率为 85.3%。

(3) y 荧光小体: 妊娠 4~10 月的孕妇作血涂片, 经甲醇固定后, 用 0.05% 阿的平荧光染色, 当观察发现有 4% 以上白细胞有 y 荧光小体时, 即可诊断为男胎, 小于 4%, 诊断为女胎。此法诊断女胎较不可靠, 男胎确诊率为 97%, 女胎仅为 71.6%。

4. 孕妇子宫颈粘液: 对妊娠各期的孕妇用棉拭取子宫颈中部粘液作涂片, 用盐酸阿的平作荧光染色, 如出现 y 荧光小体可诊断为男胎。

5. 孕妇尿液: 取妊娠 3 个月以上的孕妇尿液, 用微量免疫扩散法进行胎儿性别的鉴定, 准确率达到 90.3%。

预测胎儿性别最理想的要求, 应为取材容易, 操作安全, 方法简便, 早期诊断, 确诊率高。现有检查方法都各有一定优缺点。如羊水和绒毛膜细胞对母体和胎儿虽有一定副作用, 但诊断准确率高。孕妇血细胞检查安全方便, 但因混有母体细胞不易掌握。性染色体分析和 y 荧光小体虽需培养条件和荧光显微镜, 但鉴别较易, 确诊率较高。孕妇尿的微量免疫扩散法带来了新的研究途径。1979 年我们曾对 120 例不同妊娠月份的妇女, 以鼓槌体预测胎儿性别, 其准确率达 98.33%, 值得进一步研究和推广。目前一般认为, 两种以上检查方法同时并用, 可进一

步提高预测胎儿性别的准确率。

对那些严重的性连锁遗传病, 如血友病 A、先天性肌营养不良等疾病, 产前诊断所采取相应措施的原则是: 由于携带致病基因(杂合体)女性所生的男孩, 可能一半发病, 一半正常。因此, 为预防患儿的出生, 产前诊断后最好保留女胎, 而将男胎流产。

四、先天性代谢病的产前诊断

先天性代谢病通常指由于先天性酶缺陷所引起的代谢紊乱。随着生化遗传学的发展, 很多先天性代谢病的发病机理已被探明。其中不少疾病起因于基因的突变, 导致某种酶或结构蛋白的缺陷, 引起代谢抑制或代谢中间产物的累积, 从而出现临床症状。除少数性连锁代谢异常疾病外, 绝大部分代谢疾病都是常染色体隐性遗传病。新生儿先天性代谢疾病的发生率为 0.8%, 涉及各种糖类、脂类和氨基酸等代谢异常。

已生过一个先天性代谢病婴儿的母亲, 当再次妊娠时应作羊水的生物物质和酶的检查。未培养的羊水细胞, 由于数量少, 而且活细胞和死细胞混杂, 影响测定效果。因此用培养的羊水细胞来进行产前诊断可靠性较高。培养 4 周左右的羊水细胞一般可获得蛋白量约 0.5~1 毫克的细胞供分析用。羊水细胞酶活性的测定, 能提示胎儿有否先天性代谢缺陷的情况, 从而作出是否需要终止妊娠的决定。但是, 在先天性代谢异常疾病中, 可以进行产前诊断的, 只限于在正常胎儿的胎儿期存在活性的那种酶。象苯丙酮尿症所缺失的苯丙氨酸羟化酶和糖元累积病 I 型所缺失的葡萄糖-6-磷酸酶, 在胎儿期基本上没有活性, 出生以后活性才增高。这种情况是难以进行产前诊断的。目前认为, 可进行产前诊断的遗传性代谢异常症见表 3。

五、先天畸形的产前诊断

表 3 可进行产前诊断的遗传性代谢异常症

	缺 失 的 酶	病 名
氨基酸代谢异常	精氨酸琥珀酸酶 胱硫醚合成酶 胱硫醚合成酶 组氨酸酶 支链酮酸脱羧酶 缬氨酸转氨酶 鸟氨酸转氨甲酰酶 鸟氨酸转氨酶 丙酮COA化羧酶 甲基丙二酸单酰COA异构酶	精氨酸琥珀酸尿症* 同型胱氨酸尿症* 胱硫醚尿症* 组氨酸血症 枫糖尿症* 高缬氨酸血症 高血氨症Ⅱ型 高鸟氨酸血症 酮性高甘氨酸血症(丙酸血症)* 甲基丙二酸血症*
糖类代谢异常	α -1.4-葡萄糖苷酶(溶酶体) 淀粉-1.6-葡萄糖苷酶 淀粉(1.4—1.6)转葡萄糖苷酶 半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶 α -岩藻糖苷酶 丙酮酸脱氢酶	Pompe氏病(糖元病Ⅱ型) Forbes氏病(糖元病Ⅲ型)* Andersen氏病(糖元病Ⅳ型) 半乳糖血症* 岩藻糖苷过多症 丙酮酸脱氢酶缺乏症
脂类代谢异常	β -半乳糖苷酶 氨基己糖酶A 氨基己糖酶A和B 葡萄糖脑苷脂酶 芳基硫酸酯酶A 半乳糖脑苷脂 β -半乳糖苷酶 α -半乳糖苷酶 (神经)鞘磷脂酶 植烷酸 α -羟化酶 乳糖基神经酰胺酶	全身性(泛发性)神经节苷酯沉积病* Tay-Sachs病* Sandhoff氏病* Gaucher氏病* 异染性脑白质营养不良症 Krabbe氏病* Fabry氏病* Niemann-Pick氏病* Refsum氏综合征 乳糖基神经酰胺沉积病
粘多糖代谢异常	α -1-艾杜糖醛酸酶 Hunter矫正因子 硫酸肝磷脂硫酸酯酶 N-Ac-B-D-氨基葡萄糖酶 Maroteaux Lamy矫正因子 不明 α -1-艾杜糖醛酸酶	粘多糖病Ⅰ型* 粘多糖病Ⅱ型* Sanfilippo病A Sanfilippo病B Maroteaux Lamy综合征 Morquio综合征 Scheic综合征
其它	次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT) 溶酶体酸性磷酸酶 肾上腺性腺综合征 “核酸内切酶”	Lesch-Nyhan综合征* LAP缺乏症* 21-羟化酶, 11-羟化酶* 着色性干皮病

* 示已有产前诊断的病例报告。

新生儿中约有1~2%有各种先天畸形,严重的如脊椎裂、无脑儿、小头畸形、唇腭裂、马蹄内翻足等。其中脊椎裂、无脑儿较为常见,在新生儿中约占0.5~1%。多数先天畸形有遗传倾向。已生过一个畸形儿的妇

女下次再生同样畸形的频率较前一胎高。大部分先天畸形没有染色体和生化异常。现已确证,测定羊水甲胎蛋白(简称AFP)含量,是诊断神经管缺陷的有效方法。中期妊娠时其准确率为90%(24周前测定甲胎蛋白比较