成骨发育不全的产前诊疗进展

宫晓丽 魏瑗 赵扬玉*
(北京大学第三医院,北京 100191)

【摘要】 成骨发育不全是一种罕见的先天性结缔组织病,遗传方式为常染色体隐性遗传和常染色体显性遗传,现已发现 15 种致病基因,最常见为 *COL1A1* 和 *COL1A2*,各基因型对应的临床表型不完全相同,致病机制复杂。临床上主要通过产前超声检查发现可能与成骨发育不全有关的骨骼异常,使用"连续顺序追踪超声法"可提高产前胎儿肢体畸形检出率,EMQN 推荐的 OI 分子遗传学诊断流程可帮助明确产前诊断思路,无创产前诊断技术在产前诊断单基因病上初见成效,有望将来在临床推广。利用间充质干细胞宫内治疗成骨发育不全在动物模型和人体上取得了一定的效果,宫内基因治疗尚处于初始研究阶段,两者对成骨发育不全的宫内治疗有着重大的意义,需要深入研究以解决实践过程中遇到的问题。

【关键词】 成骨发育不全;产前诊断
【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 A

成骨发育不全(osteogenesis imperfecta,OI)又称脆骨病(brittle bone disease),是一种罕见的先天性结缔组织病,具有家族性和遗传性,也有少数为基因突变产生的散发病例,主要表现为骨脆性增加、骨密度降低,部分患者也会伴有其他器官的异常,如蓝巩膜、耳聋、关节松弛、牙质发育不全及肌肉力量薄弱等,病情的严重程度从轻微几乎无症状到导致围产儿死亡,其发病率为 1/10000~1/20000[1]。2018 年 5 月我国《第一批罕见病目录》将其收录其中。

1 成骨发育不全的分型与遗传

OI 分型最为经典的方式是 Sillence 等[2]在 1979 年根据患者的临床表现和影像学特征将 OI 分为Ⅰ~Ⅳ型,这 4 种类型最主要的形成原因是编码Ⅰ型胶原蛋白的基因 *COL1A1* 或 *COL1A2* 发生突变;随后 Glorieux 等[3-5]又依据Ⅳ型特殊的临床表现,将其扩展为Ⅴ~Ⅷ型。随着分子遗传学技术的进步,越来越多的与 OI 相关的基因被发现,OI 的分型也根据新基因发现的先后顺序依次列出,但此种分型方式也引起了广泛的争议[6],2015 年发布的遗传性骨骼疾病的疾病学和分类(The Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders)中依旧采用了依据临床表型(而非分子类型)分类的办法将 OI 分为Ⅰ~Ⅴ型[7,8](表 1)。

本病的遗传方式以常染色体显性遗传为主,致病基因有 50%的几率遗传给下一代,但在同一家系内,其临床表型也不全然相同。张浩等[9]对中国 123 个 OI 家系进行分析,发现有 17.1%的家系存在表型不一的现象,且先证者的表型均较其他家庭成员严重,其中有 2 例先证者的甲基化程度高于他们的母亲,1 例先证者的父亲存在体细胞基因镶嵌(未检测生殖细胞),父亲表型只有蓝巩膜,身高矮,并无骨折,这与 Pyott 等[10]的发现相同,有基因镶嵌的父亲或母亲其表型较轻甚至正常,但此类夫妻若生育的第一胎为致死型 OI,生育第二胎时,复发率达 27%,这可能与生殖细胞镶嵌突变有关。同时也有研究[11]支持这种个体表型的差异可能是由 DNA 甲基化导致。这就提示我们对于父母 OI 表型轻微或正常的家系,也应警惕胎儿严重 OI 的发生,需要进行产前诊断。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.01.010
* 通信作者:赵扬玉,E-mail:zhaoyangyu@163.com
基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002900)

表1 OI分型及临床表现一览表

分型	相关基因	遗传方式	临床表现
Ⅰ	*COL1A1* *COL1A2*	AD	身高正常或近乎正常、听力下降、蓝巩膜;极少数患者牙本质发育不全、轻度骨质疏松、骨折次数少、轻微或无骨畸形;多有家族史
Ⅱ	*COL1A1* *COL1A2* *CRTAP* *LEPRE1* *PPIB*	AD AR	短肢、出生时体重低、蓝巩膜、串珠状肋骨、出生时或宫内骨折、颅骨发育迟缓、青蛙腿、扁平髋臼及髂骨翼;早产,一般围产期死亡
Ⅲ	*COL1A1* *COL1A2* *CRTAP* *LEPRE1* *PPIB* *SERPINH1* *BMP1* *FKBP10* *PLOD2* *SERPINF1* *SP7* *WNT1* *TMEM38B* *CREB3L1* *SEC24D*	AD、AR	身材矮小、三角脸、前额突出、小颌畸形、听力下降;出生时多蓝巩膜,随着年龄增大而变正常,牙本质发育不全,严重的周身性骨质疏松、有爆米花样骨骺板、颅底塌陷;出生时存在多次骨折致四肢、脊柱畸形
Ⅳ	*COL1A1* *COL1A2* *CRTAP* *PPIB* *FKBP10* *SERPINF1* *SP7* *WNT1*	AD、AR	矮小、听力下降、巩膜正常、牙本质发育不全、脊柱侧弯或后凸、双凹扁平椎体;由于多次骨折使四肢弯曲,首次骨折可以发生在宫内、分娩期以及新生儿期,常在新生儿期被发现
Ⅴ	*IFITM5*	AD	身高正常或矮小、骨脆性中-重度、前臂旋内旋外功能受限、增生性骨痂、骨间膜钙化导致桡骨二次脱位、长骨体附近有放射状带

注:AD表示常染色体显性遗传;AR表示常染色体隐性遗传

2 成骨发育不全的产前诊断

严重的OI导致不良的围产结局,给家庭和社会造成沉重的负担,给患者带来极大的心理压力。一项针对OI患者监护人的研究表明[12],当患者病情严重,身体功能下降时,监护人的压力更大,生活质量评分(quality oflife,QOL)更低。近年来,影像学和分子遗传学新技术的发展,在一定程度上减少了此类患儿的出生。

临床上主要通过产前超声检查发现可能与OI有关的骨骼异常,OI的分型在一定程度上影响到超声检查的结果,严重的Ⅱ型在妊娠14～16周就会出现骨骼的异常改变,典型的超声表现为四肢短小且长骨短粗、弯曲、多处骨折并骨折后成角;胸廓变形;颅骨柔软变薄[13]。其他类型的OI超声表现出现较晚且不典型,有些仅表现为股骨较相同孕龄胎儿正常预测值短,部分轻型的超声结果可为正常。对怀疑有胎儿骨骼发育异常的应定期复查,避免漏诊。2003年李胜利等[14]首次提出了“连续顺序追踪超声法”,该法的产前胎儿肢体畸形检出率高达87.6%。同时还应注意与软骨发育不全的鉴别。

2010年欧洲分子遗传实验质控网(European Molecular Genetics Quality Network,EMQN)。针对OI制定了分子遗传学诊断实践指南[15],建议首先对最常见的*COL1A1*、*COL1A2*致病基因进行检测,当这两项基因未发现异常时,再检测其他基因,具体流程见图1。

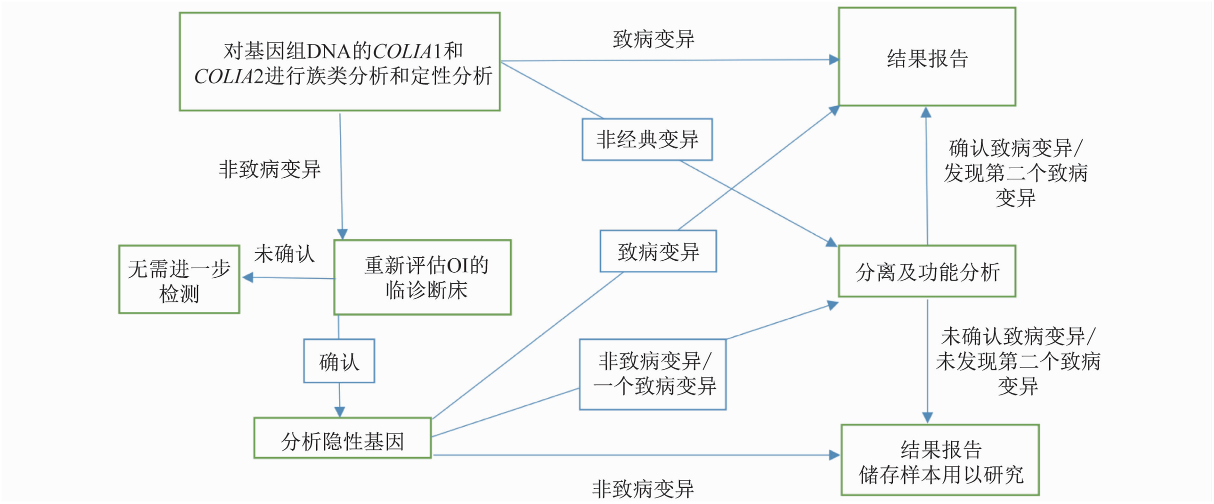

图 1 EMQN 推荐的 OI 分子遗传学诊断流程

此流程同样适用于产前诊断，避免了患病胎儿的出生，应用于胚胎植入前基因诊断(preimplantation genetic diagnosis，PGD)，可从根本上杜绝患病胎儿的形成。Anick De Vos 等[16]报道了两对夫妻中的一方分别为 OI Ⅰ型和 OI Ⅳ型患者，经 PGD 均顺利妊娠并分娩健康的双胞胎；2018 年陈大蔚等[17]报道了国内首例 *COL1A2* 基因突变 PGD，患者孕期行脐血穿刺显示为正常胎儿，孕 37 周分娩一健康女婴，随访至 1 岁各项指标无异常。对于检测发现的非经典基因变异，尚不能确定其与 OI 表型的关系，需做好遗传咨询。

自 1997 年卢煜明等[18]发现母体外周血中存在胎儿游离 DNA(cell-free fetal DNA，cffDNA)后，随着下一代测序技术(next-generation sequencing technology，NGS)的诞生，基于 NGS 的无创产前检测技术(non-invasive prenatal testing，NIPT)被应用于临床并快速发展，相比于有创的产前诊断，NIPT 具有无创、低风险、可早期获得结果等优点。现主要用于筛查 21-三体、18-三体和 13-三体，部分实验室也用来筛查性染色体异常，一项 Meta 分析显示 NIPT 对筛查 21-三体的敏感度和特异度分别为 99.3% 和 99.9%[19]。随着研究的深入，利用 ccfDNA 对单基因病进行无创产前诊断(non-invasive prenatal diagnosis，NIPD)也初见成效，如软骨发育不全(achondroplasia，ACH)和致死性骨发育不全(thanatophoric dysplasia，TD)[20]，先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia，CAH)[21]、囊性纤维化(cysticfibrosis，CF)[22]、血友病等[23]。Yin 等[24]首次报道利用 NIPD 对 OI 的 *COL1A1* 新发突变进行诊断，1 例妊娠 26 周的女性行超声检查考虑胎儿可能患有 OI，在妊娠 30 周时行脐血穿刺并留取母体外周血 5ml，经 Sanger 测序验证，患儿的 *COL1A1* 突变不来自父母，为新发突变，结果与研究者利用假四倍体基因型(pseudo tetraploid genotyping，PTG)算法进行无创产前检测的结果一致。这项研究表明 PTG 算法可帮助 NIPD 技术诊断新发突变，而不需要通过父母验证。在此基础上随着技术的发展，将会有更多的单基因病可在产前被诊断出来。

3 成骨发育不全产前治疗

目前对于 OI 的治疗主要是出生后通过药物提高骨密度、降低骨吸收、减少骨折来改善症状，同时辅以手术矫正畸形，可在一定程度上改善患者的生活质量，最常用的药物为二磷酸盐，静脉使用二磷酸盐可诱导 OI 患儿椎体压缩性骨折后重建，但对预防脊柱侧凸并没有明显的效果，有报道显示首次注射二磷酸盐可能会出现流感样综合征，其特征为发烧、肌肉疼痛和呕吐[25]，另外，口服二磷酸盐的作用尚不明确[26,27]。其他的药物包括狄诺塞麦、合成代谢制剂等[6]，其有效性和安全性需要更多的临床数据支持。

OI的最佳治疗窗口是在宫内，近几年对OI的宫内治疗取得了一定的效果。间充质干细胞[21](mesenchymal stem Cells，MSCs)，是仅次于造血干细胞(hematopoietic stem cells，HSC)、临床研究最为广泛的一种多能干细胞，来源于成人骨髓、脂肪，或胎盘、脐血及孕早期胎儿的外周血、肝脏等，具有分化为骨、软骨、肌肉和脂肪等其他相关组织的能力[29]。组织受到损害后，释放出基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1，SDF-1)等趋化因子，SDF-1的主要受体为*CXCR*4，*CXCR*4广泛表达在与血管和器官生成有关的细胞(如干细胞)和组织，趋化因子在损伤周围形成化学梯度使干细胞定向归巢并分化成相应的细胞进行修复[30]。相对出生后使用干细胞治疗，在宫内时胎儿免疫系统对MSCs无排斥反应，且产生免疫耐受，也无需清除骨髓细胞[32-34]。已有较多动物试验证实了MSCs对OI的宫内治疗取得了较为理想的效果[35-38]，在此基础上，有研究者将其应用于人体[39,40]。

2005年，1例26岁的瑞典女性在妊娠15周时做超声检查发现胎儿的股骨长低于5th，羊水穿刺结果显示染色体核型正常；妊娠24～27周的超声检查发现胎儿发生了股骨成角骨折，考虑诊断为OI；妊娠30周时医生建议尝试MSCs的宫内治疗，在充分了解试验风险后，夫妇选择使用MSCs治疗。Le等将来源于妊娠早期人工流产的男性胎儿肝脏的MSCs(志愿者捐献)进行分离培养，在妊娠32周的时候将总量6.5×10^6、存活率90%的MSCs经脐静脉穿刺注射到胎儿体内。妊娠35周时发生胎膜早破，后经剖宫产分娩一女婴，出生体重1669g，身长位于-3SD，头围位于-2.5SD，有着典型的OI外观(前额突出、颅骨软、胸廓不对称等)，X线显示骨质减少，多处陈旧性骨折及股骨新发骨折，经治疗后3周出院；4个月的时候因脊柱压缩性骨折开始使用二磷酸盐治疗；随后的2年内只发生过2次可疑骨折，1次因跌落导致的骨折，患儿的身高和体重沿-5SD生长曲线生长；但是到6～8岁时身高生长速度减慢，骨折次数也增多，因此在8岁2个月的时候患儿接受了第二次MSCs注射(2.8×10^6个/kg，MSCs来自于同一产前捐献的胎儿肝脏)，随后的2年该患儿没有发生过骨折，生长曲线从-6.5 SD升至-6 SD，骨质也在增加；在10、12、13岁的时候又分别接受了支持剂量的MSCs注射(均来自与产前相同的捐献肝脏)，未再发生骨折，生长情况也在持续改善。在整个治疗过程中均没有发生免疫反应，这可能跟在宫内就建立了免疫耐受有关。该患儿经基因检测被诊断为OI Ⅲ型患者。

另一名OI Ⅳ型患儿来自新加坡，他接受了与上述患儿类似的治疗过程，在产前31周时注射总量为40×10^6的MSCs，出生后1个月因骨质减少开始使用二磷酸盐治疗，直至1岁无新发骨折，并沿生长曲线生长(第3百分位数)，后因生长出现平台期，在1岁7个月的时候补充注射MSCs(10×10^6个/kg)，之后继续生长并开始走路。

就目前的研究成果来看，产前产后联合使用MSCs治疗非致死型OI是安全且有一定效果的，除前述2个病例外，仍有尚未报道的治疗病例[28]，其确切的治疗效果及远期并发症还需要更多的临床研究进行探索。

宫内干细胞治疗虽取得进步，并不能针对病因彻底治愈OI，最根本的办法是基因治疗。基因治疗是通过分子生物学技术将正常基因或有治疗作用的基因整合到人体相应靶细胞，用以纠正因基因突变等造成的基因缺陷，最终达到治疗疾病的目的。基因治疗分为两种：生殖细胞基因治疗和体细胞基因治疗。就目前的法律只允许对人体进行体细胞基因治疗[41]。对胎儿进行宫内基因治疗(in utero gene therapy，IUGT)的方式有两种，一种为将携带正常基因的载体输入到胎儿的脐血，羊膜腔或脏器内，常用的载体有病毒和非病毒载体；另一种为在体外将载体转导至胎儿有缺陷的细胞后，回输至体内，根据不同的疾病选择不同的靶细胞，最常用的为造血干细胞，用于治疗血液系统疾病等[42,43]。

对于最常见OI类型的基因治疗方案为使突变的*COL*1*A*1和*COL*1*A*2等位基因沉默表达，以纠正患者细胞内突变的等位基因，随后将细胞回输给患者。目前主要进行的是体外试验，尚未见宫内治疗相关试验的报道。David等将MSCs从OI患者的细胞中分离出来，并通过腺相关病毒(adeno-

associated virus,AAV)介导的基因打靶技术使突变的胶原基因失活,得到诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSC),并扩增分化成间充质干细胞,此类细胞在小鼠体内可产生正常的胶原蛋白并形成骨[44]。另外一项研究利用慢病毒载体介导的shRNA使突变的*COL1A1*等位基因特异性沉默,在Brtl+/-小鼠的纤维母细胞中减少了40%的突变胶原蛋白表达[45]。类似的研究结果表明基因沉默对减少OI的主要突变基因在mRNA水平的表达有一定的作用[46-48],对治疗OI有着巨大的潜力,但随之而来的问题和挑战也越来越多,具体表型如何;若应用于宫内治疗,是否会对胎儿器官发育,生殖细胞产生影响[49];另外由于导致OI的基因突变类型较多,日后会有更多新的基因被发现,也需要制定个性化的治疗方案。在解决了诸多有关安全性、有效性和伦理问题后,IUGT治疗OI才能被应用于临床。

综上所述,OI的致病基因多样,表型也不尽相同,通过超声影像学和分子生物学技术可为OI患儿父母提供更好的遗传咨询,MSCs对OI的产前治疗虽然取得了一定的效果,仍需要大量的临床数据支持,而IUGT治疗OI尚处于初始研究阶段,仍有很多问题亟需解决。随着科学的进步,相信会有更多更成熟的治疗方案应用于产前治疗。

参 考 文 献

[1] Lim J, Grafe I, Alexander S, et al. Genetic causes and mechanisms of osteogenesis imperfecta[J]. Bone, 2017, 102: 40-49.

[2] Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity.[J]. Birth Defects Orig Artic Ser, 1979, 15(5B):113-129.

[3] Glorieux F. Type Ⅴ osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(9): 1650-1658.

[4] Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis Imperfecta Type VI: A Form of Brittle Bone Disease with a Mineralization Defect[J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(1): 30-38.

[5] Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type Ⅶ: an autosomal recessive form of brittle bone disease[J]. Bone, 2002, 31(1):12-18.

[6] Palomo T, Vilaça T, Lazaretticastro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24(6):381.

[7] Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167(12):2869-2892.

[8] 鲁艳芹,任秀智,王延宙,等. 成骨不全及其分子机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(6):515-518.

[9] 张浩,汪纯,岳华,等. 国人COL1A1和COL1A2突变致成骨不全家系内表型不一[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018,11(6):532-539.

[10] Pyott SM, Pepin MG, Schwarze U, et al. Recurrence of perinatal lethal osteogenesis imperfecta in sibships: Parsing the risk between parental mosaicism for dominant mutations and autosomal recessive inheritance[J]. GenetMed, 2011, 13(2):125-130.

[11] Ehrlich M, Lacey M. DNA methylation and differentiation: silencing, upregulation and modulation of gene expression [J]. Epigenomics, 2013, 5(5):553-568.

[12] Lazow MA, Jaser SS, Cobry EC, et al. Stress, Depression, and Quality of Life Among Caregivers of Children With Osteogenesis Imperfecta[J]. J Pediatr Health Care, 2019, 33(4):437-445.

[13] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京:人民军医出版社, 2004.

[14] 李胜利,欧阳淑媛,陈琮瑛,等. 连续顺序追踪超声法检测胎儿肢体畸形[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(5):267-269.

[15] Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(1):11-19.

[16] De Vos A, Sermon K, Van de Velde H, et al. Two pregnancies after preimplantation genetic diagnosis for osteogenesis imperfecta type Ⅰ and type Ⅳ[J]. Hum Genet, 2000, 106(6):605-613.

[17] 陈大蔚,章志国,郝燕,等. 成骨发育不全家系遗传学分析及植入前遗传学诊断研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(04):85-90.

[18] Lo Y, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum[J]. 1997, 350(9076): 485-487.

[19] Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, et al. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21, 18 and 13 in a general pregnant population and in a high

risk population-a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(1):7-18.

[20] Ren Y, Zhao J, Li R, et al. Noninvasive prenatal test for FGFR3-related skeletal dysplasia based on next-generation sequencing and plasma cell-free DNA: Test performance analysis and feasibility exploration[J]. Prenat Diagn, 2018, 38(11):821-828.

[21] Khattab A, Yuen T, Sun L, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of vongenitaladrenal hyperplasia[J]. Endocr Dev, 2016,30:37-41.

[22] Bustamante-Aragones A, Gallego-Merlo J, Trujillo-Tiebas MJ, et al. New strategy for the prenatal detection/exclusion of paternal cystic fibrosis mutations in maternal plasma[J]. J Cyst Fibros, 2008, 7(6):505-510.

[23] Hudecova I, Jiang P, Davies J, et al. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers[J]. Blood, 2017,130(3):340-347.

[24] Yin X, Du Y, Zhang H, et al. Identification of a de novo fetal variant in osteogenesis imperfecta by targeted sequencing-based noninvasive prenatal testing[J]. J Hum Genet, 2018,63(11):1129-1137.

[25] Frank R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta[J]. Lancet, 2004, 363(9418):1377-1385.

[26] Palomo T, Fassier F, Ouellet J, et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(12):2150-2157.

[27] Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment[J]. OsteoporosInt, 2016, 27(12):3427-3437.

[28] Sagar R, Walther-Jallow L, David AL, et al. Fetal mesenchymal stromal cells: an opportunity for prenatal cellular therapy[J]. CurrStem Cell Rep, 2018, 4(1):61-68.

[29] Campagnoli, C. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow[J]. Blood, 2001, 98(8):2396-2402.

[30] Karp JM, LengTeo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(3):206-216.

[31] Siwan P, Hwanseok J, Soo KB, et al. Directional migration of mesenchymal stem cells under an SDF-1α gradient on a microfluidic device[J]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184595.

[32] Mahesh C, Jerry C, Fisk NM. Fetal therapy: 2020 and beyond[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(7):699-701.

[33] Pearson EG, Flake AW. Stem cell and genetic therapies for the fetus[J]. Semin Pediatr Surg, 2010, 15(1):46-51.

[34] Mattar CN, Biswas A, Choolani M, et al. The case for intrauterine stem cell transplantation[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(5):683-695.

[35] Jones GN, Moschidou D, Lay K, et al. Upregulating CXCR4 in human fetal mesenchymal stem cells enhances engraftment and bone mechanics in a mouse model of osteogenesis imperfecta[J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(1):70-78.

[36] Li F, Wang X, Niyibizi C. Distribution of single-cell expanded marrow derived progenitors in a developing mouse model of osteogenesis imperfecta following systemic transplantation[J]. Stem Cells, 2007, 25(12):3183-3193.

[37] Vanleene M,Saldanha Z, Cloyd KL, et al. Transplantation of human fetal blood stem cells in the osteogenesis imperfecta mouse leads to improvement in multiscale tissue properties[J]. Blood, 2011, 117(3):1053-1060.

[38] Enderli TA, Burtch SR, Templet JN, et al. Animal models of osteogenesis imperfecta: applications in clinical research[J]. Orthop Res Rev, 2016,8:41-55.

[39] Le Blanc K, Gtherstrm C, Ringdn O, et al. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta[J]. Transplantation, 2005, 79(11):1607.

[40] Götherström C, Westgren M, Shaw SW, et al. Pre- and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem Cells in osteogenesis imperfecta: atwo-center experience[J]. Stem Cells Transl Med, 2014, 3(2):255-264.

[41] Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy[J]. Gene, 2013, 525(2):162-169.

[42] Morgan RA, Gray D, Lomova A, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy:progress and lessons learned[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(5):574-590.

[43] 罗艳敏，方群. 宫内移植造血干细胞治疗[J]. 实用妇产科杂志，2009, 25(12):708-710.

[44] Deyle DR, Khan IF, Ren G, et al. Normal collagen and bone production by gene-targeted human osteogenesis imperfecta iPSCs[J]. Mol Ther, 2012, 20(1):204-213.

[45] Rousseau J,Gioia R, Layrolle P, et al. Allele-specific Col1a1 silencing reduces mutant collagen in fibroblasts from Brtl mouse, a model for classical osteogenesis imperfecta[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(5):667-674.

[46] Wang Q, Marini J C. Antisense oligodeoxynucleotides selectively suppress expression of the mutant alpha 2(I)

collagen allele in type IV osteogenesis imperfecta fibroblasts. A molecular approach to therapeutics of dominant negative disorders[J]. J ClinInvest，1996，97(2):448-454.
[47] Dawson PA，Marini JC. Hammerhead ribozymes selectively suppress mutant type I collagen mRNA in osteogenesis imperfecta fibroblasts[J]. Nucleic Acids Res，2000，28(20)：4013-4020.
[48] Katarina L，Andreas K，Navya L，et al. Allele dependent silencing of collagen type Ⅰ using small interfering RNAs targeting 3' UTR indels-a novel therapeutic approach in osteogenesis imperfecta[J]. Int J Med Sci，2013，10(10)：1333-1343.
[49] McClain LE，Flake AW. In utero stem cell transplantation and gene therapy：Recent progress and the potential for clinical application[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol，2016，31:88-98.

(收稿日期:2019-04-09)
编辑:宋文颖

·视频导读·

胎儿心脏异常过度诊断的现状与思考

李胜利
(南方医科大学附属深圳妇幼保健院，广东 深圳 518028)

针对于“过度医疗”这个话题，在2019年第九届“中国胎儿医学大会”上，南方医科大学的李胜利教授认为在产前超声诊断中，几乎在各个系统的疾病诊断中均存在过度诊断和过度解读的现象？李教授从卵圆孔和动脉导管两方面，妙语连珠地讲述了胎儿心血管系统疾病中存在的过度诊断现象，认为不应当用卵圆孔的间距大于8mm作为胎儿房间隔缺损的诊断标准，对于超声房间隔膨出瘤也不应作为胎儿超声心动图的一个产前超声诊断疾病，对于产科也不应该作为一个引产的疾病；对于胎儿卵圆孔早闭诊断需谨慎。在动脉导管方面认为，动脉导管瘤或动脉导管增宽预后都很好，不建议产前诊断；动脉导管早闭的早期诊断并适时终止妊娠，对患儿非常重要；而孤立的胎儿动脉导管缺如罕见，多伴有严重的先天性心脏病。

DOI：10.13470/j.cnki.cjpd.2020.01.016