

# 出生缺陷的现状、干预措施及分析

黄欢 孙丽洲\*

(南京医科大学第一附属医院 产科,江苏 南京 210029)

【中图分类号】 R714.5 【文献标识码】 A



孙丽洲,医学博士,南京医科大学妇产科学教授、博士生导师,南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院 江苏省妇幼保健院)主任医师、产科主任。现担任国家卫生计生委产前诊断技术专家组成员、中国妇幼保健协会促进自然分娩专业专家委员会副主任委员、中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会委员、中国优生科学协会出生缺陷预防专业委员会常务委员、中华医学会产科学组委员、中华医学会妊娠高血压疾病学组委员、江苏省医学会围产学会主任委员等。

现为国家临床重点专科产科建设单位、江苏省“科教兴卫”妇产科重点学科带头人以及江苏省妇幼保健产前诊断重点学科带头人、江苏省“六大高峰”人才。并为国家自然科学基金评审专家、国家级规划教材编写专家、卫计委住院医师规范化培训专家、江苏省卫生高级专业技术资格评审专家。担任《南京医科大学学报》、《江苏医药》、《中华围产医学杂志》、《中华妇幼临床杂志》、《现代妇产科杂志》、《中国产前诊断杂志(电子版)》、《中华产科急救电子杂志》、《妇产与遗传杂志》等国内知名杂志的编委等。

曾获国家教育部及江苏省科技进步二、三等奖、江苏省卫生厅新技术新项目引进奖。获得的荣誉包括:全国“五一巾帼标兵”、全国最美妇幼天使、国家卫计委中央电视台寻找最美医生获“特别关注医生”称号及中国医学基金会杨崇瑞妇幼卫生奖励基金表彰等。

出生缺陷也称先天异常或先天缺陷,是指婴儿出生前,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。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,可以发生在消化道、心血管、神经系统、泌尿系统和肢体等各器官系统。现今,出生缺陷已经成为全球共同关注的重大卫生课题。在我国,出生缺陷不但是造成儿童残疾的重要原因,也日渐成为婴儿死亡的主要因素。出生缺陷儿中有些临床症状比较严重的,将导致死亡或终身残疾;有些较轻的,则对生长发育与身体健康影响不大<sup>[1]</sup>。一部分出生缺陷在出生时即能肉眼识别,还有相当一部分只有通过遗传学特殊检查、病例解剖和外科手术等才能诊断出来或随着儿童生长发育

才逐渐显露出来。先天性畸形是出生缺陷的主要表现形式之一,遗传病是引起出生缺陷的重要原因。目前,全球每年大约有790万出生缺陷婴儿出生,已经确定的出生缺陷种类有7000种以上,出生缺陷儿不仅给患儿带来巨大伤害,也给家庭造成沉重的精神压力和经济负担<sup>[2,3]</sup>。因此,了解出生缺陷的现状,采取有效的预防干预措施,降低出生缺陷的发生率,是提高全世界人口素质的有效方法。现就我国出生缺陷的现状、干预措施及分析做一述评。

## 1 中国出生缺陷概况、发病原因及分类

美国2006年全球出生缺陷报告指出,全球出生缺陷发生率为1.301%,按照累积数量,全球排在前4位的常见严重出生缺陷依次为先天性心脏病(先天性)(104万/年)、神经管缺陷(32.4万/年)、血红蛋白病(地中海贫血及镰状细胞贫血30.8万/年)、

唐氏综合征(21.7万/年),这4种出生缺陷占有出生缺陷的25%<sup>[4]</sup>。全球死于出生缺陷的5岁以下儿童每年大约为330万,每年大约有320万存活儿童有残疾<sup>[5-9]</sup>。我国是出生缺陷高发国家,对出生缺陷的监测起步较晚,最早是1985年北京医科大学成立了出生缺陷监测中心,在部分省市开展出生缺陷的监测。2012年,我国出生缺陷监测系统显示,出生缺陷的发生率仍高于全球水平,总发生率约为5.6%,每年大约出生90万例患儿,其中25万在出生前后临床即可诊断<sup>[4,10]</sup>。根据国务院新闻办举行的新闻发布会数据显示,从1996-2011年,我国围生期出生缺陷率持续升高,在经历16年持续升高之后,近几年终于出现了小幅下降。先天性心脏病、多指(趾)、唇裂、神经管缺陷、先天性脑积水等10类疾病是我国目前高发的出生缺陷,占有出生缺陷的65.9%。我国主要监测的23项出生缺陷在全国各地及城乡之间的发生率并不相同,而且不同的妊娠年龄段出生缺陷的发生率也存在较大差异,35岁以上人群中出生缺陷的发生率明显增高<sup>[11]</sup>。随着出生缺陷防治工作力度的进一步加强,严重致死及致残出生缺陷的发生率逐渐下降,但随着医疗机构诊断能力的增强,如超声、磁共振和胎儿心脏超声诊断水平的提高,先天性心脏病等部分内脏畸形的发生率呈上升趋势。另外,对于一些干预措施明确的出生缺陷,实现了早发现早治疗,如唐氏综合征、苯丙酮尿症以及听力缺陷等,但我国每年因神经管畸形造成的直接经济损失仍然超过2亿元,先天愚型的治疗费超过20亿元,先天性心脏病的治疗费高达120亿元。出生缺陷不仅是一个非常严重的国家公共卫生问题,更是一个严重影响着我国经济发展及人们正常生活的重要社会问题。国家卫生和计划生育委员会将“避孕节育优质服务工程、出生缺陷干预工程和生殖道感染干预工程”列为三大重点工程。由此可见,针对于出生缺陷问题探讨出积极有效的干预措施至关重要。

出生缺陷的发生原因主要有3个方面:遗传因素、环境因素、遗传因素与环境因素的相互作用及不明原因<sup>[12]</sup>。遗传因素又分为单基因病、染色体病、多基因病及线粒体病等,约占20%。先天性心脏病

是最常见的出生缺陷疾病,也是导致新生儿死亡的重要原因,先天性心脏病的发生与遗传因素密不可分。由环境因素所致的出生缺陷约占10%,环境致畸因子主要有5类,即致畸性化学物质、物理性致畸因子、生物性致畸因子、致畸性药物和其他致畸因子。致畸性化学物质包括工业“三废”(废水、废气及废渣)、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,如某些芳香类化合物、亚硝酸盐、烷基和苯类化合物、一氧化碳、铅、汞等;物理性致畸因子有放射线、高温、噪声及超声波等。孕妇TORCH(风疹病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒、弓形虫)感染及性病是引起胎儿畸形的常见生物性因素。还有一些其他致畸因子,如孕妇的营养是否平衡、合理;有无叶酸缺乏;吸烟、酗酒等也对出生缺陷的发生产生重要影响<sup>[13]</sup>。也有文献研究显示,出生缺陷与母亲的年龄、季节等因素有关系,母亲年龄在35岁以上的出生缺陷率更高。随着我国人口政策的调整,以及二胎政策的放开,孕产妇群体人口及特征正发生新的转变,高龄孕妇人数增加迅猛。随着母亲年龄的增高,唐氏综合征及其他染色体非整倍体的风险均逐渐增高,而父亲高龄会增加子代患某些常染色体显性遗传病的风险,例如软骨发育不全是首个被发现的与父亲高龄密切相关的常染色体显性遗传病,由*FGFR3*基因的点突变引起。类似于软骨发育不全,如致死性骨发育不全、Muenke综合征及Crouzon综合征等常染色体显性遗传病的发生也与父亲年龄密切相关。另外,大部分研究提示,父母年龄增高会增加子代患某些非孟德尔疾病的风险,如先天性心脏病、神经管畸形、腭裂及先天性髋关节脱位等;精神疾病,包括自闭症、精神分裂症、双相情感障碍等,也与父母年龄有一定的关联<sup>[14]</sup>。因此,为降低出生缺陷,应提倡男性在40岁前、女性在35岁前完成生育。对于已经达到高龄标准的准父母,推荐进行遗传咨询,以减少年龄对生育和妊娠结果的影响。总之,出生缺陷种类繁多,病因复杂且不十分明确,大大增加了出生缺陷干预的难度。

出生缺陷表现形态多种多样,发生过程错综复杂,进行科学规范分类很重要,出生缺陷分类方法也随科学技术及检测技术的进步而完善。出生缺陷

从临床症状和体征来分类,可分为4类:结构异常(如先天性心脏病、脑积水、唇腭裂及肢体发育异常等)、染色体病(21-三体综合征、13-三体综合征及18-三体综合征等)、基因病(杜氏肌营养不良、血友病及色盲等)及代谢异常(苯丙酮尿症及糖原累积症等)<sup>[15]</sup>。常见的结构异常缺陷包括神经系统畸形(如无脑畸形、脑膨出及脊柱裂等)、头部器官畸形(如先天性白内障、小眼畸形及小耳畸形等)、腹壁缺损及疝(如腹裂畸形、脐膨出及膀胱外翻等)、先天性心脏病(如房间隔缺损、室间隔缺损及动脉导管未闭等)、消化系统畸形(如唇裂、腭裂及食道闭锁等)、泌尿生殖系统畸形(如异位肾、肾缺如及尿道下裂等)、四肢畸形(如足变形、多指(趾)畸形及肢体短缺畸形等)。染色体病是导致新生儿出生缺陷最多的一类遗传病,分为染色体数目异常和结构异常两大类,染色体数目异常包括一倍体或三倍体等整倍体异常,结构异常包括染色体部分缺失(如5号染色体短臂缺失导致的猫叫综合征等)、易位、倒位、环形染色体(两端发生断裂,末端丢失、断端连接)等。基因病可分为单基因病及多基因病,单基因病是指受一对等位基因控制的遗传病,目前已知的单基因病有6500余种,可分为常染色体显性遗传病(短指症、家族性高脂蛋白血症及马方综合征等)、常染色体隐性遗传病(糖原贮积症、白化病、苯丙酮尿症、肝豆状核变性 & 半乳糖血症等)、性连锁显性遗传(抗维生素D佝偻病等)及性连锁隐性遗传(红绿色盲及血友病等)等。而多基因遗传病则由两对以上致病基因累积效应所致某些遗传性状异常的遗传病,是由多基因和环境因素相互作用所致,每个基因只有微效累加的作用,因此同样的病不同的人由于可能涉及的致病基因数目上的不同,其病情严重程度、复发风险均可有明显的不同,临床表现错综复杂,目前尚无产前筛查及诊断方法。常见的代谢病也分为糖代谢缺陷、氨基酸代谢缺陷、脂类代谢缺陷以及金属代谢病等。

## 2 中国出生缺陷的三级预防策略

根据国际上出生缺陷预防策略结合我国国情,出生缺陷采取三级预防措施:一级预防是孕前及孕早期(又称为围孕期)阶段,包括遗传咨询、婚前检

查、健康教育、选择最佳生育年龄、孕前保健、孕期合理营养、避免接触放射线和有毒有害物质、预防感染、谨慎用药及戒烟戒酒等,在一级阶段,要加大优生优育的宣传力度,坚持婚前检查与孕前保健;二级预防是通过孕期筛查和产前诊断识别胎儿的严重先天缺陷,避免致死、严重致残缺陷儿出生,主要是孕早、中期开展产前筛查,进一步对先天异常胎儿进行产前诊断,及早发现畸形儿并终止妊娠,终止妊娠时间尽量控制在孕28周前;三级预防是新生儿先天性疾病筛查及诊断,及时有效治疗,避免儿童残疾,包括新生儿疾病筛查及对畸形儿的治疗和康复,提高预后,减轻家庭和社会负担,提高患儿生活质量。出生缺陷三级预防是减少缺陷儿发生、出生和致残的有效措施,一方面出生缺陷的发生率影响着三级预防工作开展,另外一方面缺陷儿的发生、出生和致残情况又有效反映出生缺陷干预效果,针对性地提出相应的干预措施,从孕前阶段的综合干预,到孕期筛查和产前诊断,最后是新生儿出生后的早期筛查,可降低出生缺陷发生率。

2.1 妊娠前咨询和检查 2007年开始,国家卫生和计划生育委员会在全国范围内启动出生缺陷儿一级干预措施<sup>[16]</sup>,对育龄夫妻进行健康优生优育宣教、推广药物干预措施、免费提供婚前保健、做好优生优育的检测<sup>[17]</sup>。一级干预主要以孕前技术服务为主,其实施的过程中应根据服务对象的具体情况,进行区、镇、村三级分工,对已婚育龄夫妻开展健康教育,进行优生优育的宣传,做好婚前保健,并将宣传和服务进行有机结合。除广泛应用各类媒体的宣传功能外,还要充分发挥社区卫生服务中心的作用,通过社区医生和计生人员的健康教育指导和相关宣传材料,可使早孕人群在预防出生缺陷的知识、态度、行为方面有明显提高。卫生部门要和民政、计生、财政等部门积极协调,大力推进免费婚前医学检查工作,杜绝近亲结婚,对有家族遗传史、出生缺陷高危因素的结婚对象,提出医学指导意见,由医学专业技术人员有目的、有针对性地进行婚前与孕前的健康生育咨询和健康促进指导,使出生缺陷的预防措施和技术得到切实落实与认可。免费婚前体检和免费孕期B超等措施,不仅降低了生育夫妇

的经济负担,也有利于及早发现缺陷儿出生的相关因素和遗传病可能,并加以控制。

提倡健康文明生活方式,合理膳食,增加鱼、虾、肉、蛋、牛奶及豆类等优质蛋白食物的摄入,居住地远离污染源,避免孕期接触有害物质等<sup>[31]</sup>。孕前3个月,补充少量维生素,接种风疹疫苗。怀孕早期体内叶酸缺乏是新生儿神经管畸形发生的重要原因,2009年国家将免费增补叶酸预防神经管缺陷纳入妇幼重大公共卫生项目,针对不同地区、不同对象采用不同的叶酸增补方案,育龄妇女于孕前3个月至孕早期3个月内,每天补充0.4 mg的叶酸,可有效预防70%以上神经管缺陷的发生,提倡夫妻双方孕前同时增补叶酸,可减少胎儿唇裂、腭裂或唇腭裂,也可预防先天性心脏病,尤其是严重复杂先心病的发生。对育龄妇女开展孕前保健工作后,明显降低了育龄妇女在饮酒、吸烟、服用可疑致畸药物及接触放射线等方面的情况,进一步降低了出生缺陷发生率、新生儿窒息率、过期妊娠率、早产率,表明孕前保健工作的开展能明显改善不良妊娠结局,降低出生缺陷<sup>[30]</sup>。

加强孕前咨询,女性最佳生育年龄为25~29岁。20岁前生育,其流产、早产、难产及新生儿窒息、新生儿体质量过低等的发生率较高,超过30岁妊娠者,其罹患妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病等妊娠并发症比例上升。女性35岁后,卵巢内卵母细胞质量与数量逐渐下降,导致卵巢储备功能、对外源性促性腺激素的反应能力、胚胎着床率及妊娠率均降低,子宫内环境,包括子宫内膜容受性、子宫腔正常形态和适当子宫张力明显变差,生育力逐渐下降,女性生殖细胞发生突变的概率增加<sup>[12]</sup>。患有糖尿病、高血压、甲状腺功能亢进症、贫血等慢性病或任何疾病急性期的女性,最好在病情痊愈或获得较好控制后再计划妊娠,计划妊娠前须进行咨询,以了解病情,明确是否可以妊娠及如何安全度过妊娠期。另外,从计划妊娠开始至整个妊娠期,女性均应避免接触不良环境因素,如病毒感染、化学毒物、放射性物质或对胎儿有毒性的药物等。

加强孕前检查,孕期检查一般在孕前3~6个月,其中生殖系统要检查是否存在畸形及微生物感染;ABO及Rh血型检查可预测新生儿溶血症;染

色体检查可避免由于染色体病引起的反复性流产、不孕不育症及染色体异常胎儿的形成;TORCH检查能排除致畸微生物造成新生儿畸形的可能。男性还可进行精液检查,确保精子质量;而女性则要检查内分泌,避免一些妇科疾病影响胎儿健康。有流产、死胎、畸形儿等不良生育史者,更须进行妊娠前咨询及检查,以确定是否存在遗传病、染色体异常、内分泌疾病、感染等,并给予相应处理,避免再次发生不良妊娠结局<sup>[32]</sup>。

对育龄妇女进行一级干预,符合我国当下的形势需求,其简单易行、操作性较高、经济成本低、作用的范围较广,有利于不良妊娠结局的改善,有效预防出生缺陷的发生,全面提高我国出生人口的综合素质。

2.2 产前咨询、筛查和诊断 对于存在夫妇双方之一或亲属中罹患某种遗传病、曾生育低能儿或残疾儿、女方习惯性流产、结婚多年不孕、妊娠3个月内接触过可疑有害物质等情况者,在妊娠前咨询的基础上还须做进一步的产前咨询;针对普通孕妇,特别是具有各种高危因素的人群,评估本次妊娠发生出生缺陷的风险,对夫妇双方进行解释,根据不同适应证给予产前筛查和产前诊断,并解释检查结果及可能发生的妊娠结局。主要检测方法包括血清生化检测、无创产前诊断、介入性产前诊断和超声检查等。

2.2.1 血清学筛查 血清学筛查包括早期唐氏筛查及中期唐氏筛查,通过血清标志物的检测,针对21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征及神经管缺陷等遗传病进行筛查<sup>[21]</sup>。早期唐氏筛查适合孕周为孕11~13<sup>+</sup>6周,检测孕妇血清中妊娠相关蛋白A及 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG),结合血清中位数倍数值及孕妇的年龄、体重、孕周及胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)计算胎儿罹患非整倍体风险值,优点是因筛查时间较早,为孕妇的后续处理赢得了时间,缺点是存在一定的漏诊率和假阳性率。中期唐氏筛查适合孕周为15~20<sup>+</sup>6周<sup>[22]</sup>,检测孕妇血清甲胎蛋白(AFP)、 $\beta$ -HCG及游离雌三醇,结合孕妇的年龄、体重及孕周等计算胎儿罹患21-三体、18-三体及开放性神经管缺陷的风险值<sup>[23]</sup>,该项筛查的优点是经济方便,缺点是仍存在假阳性率和漏诊率。另外,早中期联合筛查可

更准确地评估胎儿的发病风险。

2.2.2 介入性产前诊断 预防出生缺陷,对相关疾病进行产前染色体及基因诊断,离不开介入性产前诊断。介入性产前诊断的对象包括羊水过多或过少、胎儿发育异常或存在可疑畸形、有遗传病家族史或曾生育严重出生缺陷儿、年龄超过35岁及存在高危疾病因素等妊娠女性。常用的方法包括羊膜腔穿刺羊水检查、绒毛采样活检、脐血取样和胎儿镜检查等。绒毛活检通常在妊娠9~12周进行,对绒毛膜绒毛进行活检;羊水穿刺一般在妊娠18~23周进行,从羊膜囊内穿刺抽取羊水;脐血取样一般在妊娠24~30周进行,抽取脐带血样本进行遗传学检测;胎儿镜检查借助内镜经母体腹部进入羊膜腔内直接观察胎儿,应用胎儿镜不但可进行胎儿形态学观察,而且可对特定部位进行活检,还可用于某些疾病的宫内手术治疗等。通过介入性穿刺,取得来源于胎儿或胎盘的组织或细胞,再通过分子生物学技术,可对相关疾病进行明确的产前诊断。介入性产前诊断的优点是可以全面客观地检测46条染色体数目及结构异常,可为分子生物学检测提供物质基础,缺点是存在低微的流产(羊水及绒毛穿刺流产率约0.1%左右,脐血穿刺约为1%)及感染等概率。

2.2.3 影像学筛查 影像学筛查包括产科超声筛查及胎儿磁共振(MRI),主要针对胎儿结构畸形进行筛查。超声检查能实时观察胎儿发育情况,既可以核实孕龄又能发现早期严重外观结构的异常,为临床干预提供参考,以便选择宫内治疗或终止妊娠,具有简单、安全、无痛的特点,该技术已成为首选的产前筛查方法。

孕早期超声检查(妊娠10~13周)主要是确定是否异位妊娠、评估孕周,并通过NT测量发现严重畸形,胎儿NT增厚除了可用于评估唐氏综合征的风险外,也可用于协助识别其他染色体异常、多种结构畸形(如先天性心脏病)和遗传病等。如胎儿NT $\geq 3$  mm,应建议孕妇行早孕期绒毛穿刺和胎儿染色体检查。据统计,在NT增厚胎儿中出现的胎儿畸形疾病有数余种,包括中枢神经系统、面部、颈部、心脏、肺部、腹壁、胃肠道、生殖泌尿、骨骼、神经肌肉畸形、胎儿贫血及代谢缺陷等<sup>[24]</sup>。孕中期(妊娠20

~26周)是进行胎儿畸形检查的最佳时机,需要对胎儿各脏器进行系统的检查<sup>[25]</sup>,如无脑儿、脑膨出、开放性脊柱裂、胸腹壁缺损、内脏外翻及单腔心等,能及时发现胎儿器官发育异常。在超声影像的检查中,出现胎儿侧脑室增宽、胎儿鼻骨的缺如或短小、脉络膜囊肿、胎儿肾盂增宽、单脐动脉、心室内强光点及肠回声增强等与染色体畸形相关的异常影像时,需要动态监测。必要时可行胎儿MRI检测,临床医生应联合孕妇唐氏筛查风险值以判断孕妇是否需要行介入性产前诊断。但临床医师需要注意的是,单一染色体异常的超声软标记并不能说明胎儿染色体核型异常(例如单纯心室内强回声光点、单独出现的肾盂轻度增宽等),而是应当加强临床医师对这些指标的解释能力,既避免因忽视而造成的漏诊,又要避免过度解读对孕妇和胎儿造成的伤害。对于怀疑胎儿心脏发育异常、高龄孕妇胎儿或高危胎儿均应行胎儿心超检查。晚孕期30~32周的筛查目的除了评估胎儿生长发育、胎盘、羊水、胎位等。对胎儿重要脏器进行形态学观察,以检出孕中期尚未出现或可能漏检的胎儿畸形是预防胎儿出生缺陷的第三道防线,除此之外,还应对在早孕、中孕超声检查中发现的可疑者进行复查,减少相应畸形的漏诊。

超声也有其技术局限性,微小结构畸形或器官功能障碍无法被超声显示,且超声图像易受孕妇腹壁脂肪及羊水量的影响,有时会成像模糊,给筛查或诊断造成一定困难。MRI作为一种无射线和无损伤的影像学方法,在胎儿畸形筛查中显示出独特的优势,可在孕20周后进行,其视野大,安全系数好,软组织对比分辨率高,不受母体情况和羊水量多少的影响,在诊断胎儿结构畸形尤其是中枢神经系统畸形中应用广泛。胎儿MRI与超声联合筛查,可扬长避短,提高畸形胎儿筛出率。

2.2.4 分子遗传学技术 分子遗传学检测技术包括高通量基因测序产前筛查与诊断(NIPT)、荧光原位杂交技术(FISH)、微阵列比较基因组杂交技术(array-CGH)及实时荧光定量PCR技术(Q-PCR)等。孕妇的外周血中长期稳定地存在着大量来自胎儿的游离DNA片段,大约孕7周后游离胎儿DNA以一定的比例稳定存在于孕妇外周血中,并且随着

孕周的增大比例缓慢上升。只抽取孕妇的外周血,提取其中的胎儿游离DNA,采用新一代高通量测序技术,结合生物信息分析来检测胎儿基因的技术,就是NIPT技术<sup>[26]</sup>。目前,胎儿游离DNA检测对21-三体综合征、18-三体综合征及13-三体综合征检出的敏感度已分别达到99.7%、99.7%和100.0%,特异性均达到99.0%以上<sup>[27-29]</sup>。NIPT适应人群为血清学筛查、影像学检查显示为常见染色体非整倍体临界风险(即 $1/1000 \leq$ 唐氏综合征风险值 $< 1/270$ ,  $1/1000 \leq$ 18-三体综合征风险值 $< 1/350$ )的孕妇;有介入性产前诊断禁忌证者(先兆流产、发热、有出血倾向及感染未愈等);就诊时,患者为孕20<sup>+</sup>周以上,错过血清学筛查最佳时间或错过常规产前诊断时机,但要求降低21-三体综合征、18-三体综合征及13-三体综合征风险的孕妇。由于NIPT技术仍存在较低的假阴性和假阳性的问题,目前该技术只能作为一种近似于诊断水平的产前筛查新技术。FISH的基本原理是将DNA(或RNA)探针用特殊的荧光标记,杂交到染色体上,再与荧光素分子偶联的单克隆抗体特异性结合来对DNA序列在染色体上的定性和定位进行分析,主要用于遗传病的基因定位,其优点是快速、灵敏、定位准确、探针可长期保存,但其操作复杂,过程烦琐,且探针价格昂贵。Array-CGH也是基于探针杂交的原理进行荧光标记的检测,通过生物信息学软件分析荧光信号的强弱,从而计算基因的拷贝数变化,不仅可以检测染色体非整倍体异常,还可检测基因组的微缺失和微重复。Q-PCR是传统的基因定量技术,根据荧光信号的收集,可准确得到基因拷贝数的变化,操作简单快速,结果可靠,缺点是无法检测染色体结构异常等。随着基因组测序技术、DNA芯片技术的进一步完善,基因病→基因组疾病→染色体病的诊断水平将进一步提高,出生缺陷发生率有望得到更好的控制。

### 2.3 新生儿筛查、诊断及治疗

新生儿出生缺陷是指出生时就存在的人类胚胎(胎儿)在结构和功能、代谢方面的异常。常见的出生缺陷有神经管畸形、唇腭裂、唐氏综合征等<sup>[30]</sup>,引起出生缺陷的原因众多,包括遗传因素、感染性疾病、理化因素、孕母年龄、父亲吸烟、出生体重、孕期感冒、孕期发热及孕期

接触有害物质等<sup>[31]</sup>。新生儿疾病筛查是通过实验室的检测方法,对每一例活产新生儿进行先天性代谢缺陷性疾病筛查,包括遗传代谢性疾病的筛查(足跟血检测)、听力筛查等<sup>[32]</sup>。全国已经普遍开展了先天性甲状腺功能减低症、苯丙酮尿症、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症及先天性肾上腺皮质增生症的筛查等。对已出生的缺陷儿进行积极有效针对性的治疗或转诊,以达到早期诊断、早期治疗的目的,避免新生儿重要脏器如脑、骨骼发生不可逆的损害而导致的小儿生长发育和智力发育的延迟,最大程度减少病患给婴儿带来的痛苦,以及给家庭和社会带来的负担。新生儿疾病筛查是出生缺陷的三级预防中关键的一环,是提高出生人口素质的有效措施之一。

新生儿出生缺陷日益成为影响人口素质的重要问题,中国每年因先天愚型的治疗费超过20亿元,虽然新生儿筛查率在全国范围内逐年升高,但还有很多不足之处,应给予相对应的措施,如下:加大对相关知识的普及力度,加强在岗医护人员的业务学习,进一步提高筛查率;加强对家属及产妇的相关知识的健康教育,与产妇或家属约好具体时间,嘱咐其务必来医院采血筛查;加强领导,完善新生儿疾病筛查技术规范;健全新生儿疾病筛查机制,巩固县、乡、村三级妇幼保健网络<sup>[33]</sup>。

### 3 出生缺陷干预存在的问题

预防出生缺陷的资源不足和服务能力缺乏在出生缺陷的三级预防中都存在:①在一级预防层面,计生服务人员缺少预防医学知识学习,在健康教育和健康促进服务中缺少科学指导,有些地方还停留在只有形式而没有实质性推进的状态;卫生部门的妇幼保健系统由于承担大量孕产妇和儿童医疗保健管理工作,人力资源严重缺乏,难以开展面广量大的一级预防,干预任务和目标往往难以完成;出生缺陷的预防依然以产前-围生期为主,忽略婚前预防,主要表现在因人们对婚姻保健的重要性认识不足,在新婚姻法将强制婚检改为自愿婚检后,婚检率大幅下降,使得通过婚检预防出生缺陷的预防屏障失去了作用;②在二级预防层面,许多基层医疗技术服务机

构缺乏资金和基本筛查设备,从事筛查的医务人员技术水平不高,缺乏高危人群的系统筛选与引导,产前诊断的能力和 zwar 不高,在现有出生缺陷预防教育中,缺少关于疾病筛查相关知识的宣传,缺乏科学引导高危人群尽早接受针对性疾病初筛的服务机制;③新生儿疾病筛查存在着宣传力度不够,医务人员对新生儿疾病筛查知识掌握不足,广大群众接受健康教育较少,对新生儿疾病筛查的益处和重要性认识不到位,参与的主动性和积极性不高,新生儿疾病筛查管理制度不完善,未能真正起到制约和监督作用等问题。在三级预防层面目前以临床生理治疗为主,忽略社会支持(如民政部门提供的社会支持)和心理支持,社区力量没有被充分利用,对出生缺陷个人及家庭的心理照料还很缺乏。

#### 4 结语

综上所述,出生缺陷已成为了重大公共卫生问题,防治出生缺陷是目前国家的一项重要卫生任务,需要采取综合措施,从各个环节入手,以预防为主,加强围孕期保健,改变不良生活行为方式及减少危险因素暴露,同时提高孕前及产前检查率、产前筛查率,提高医疗保健机构的产前筛查和产前诊断水平,加强优生优育健康教育,落实婚前及围产期保健,推行新生儿疾病筛查,可有效降低出生缺陷的发病率。我国现阶段出生缺陷主要采用出生缺陷监测、单因素干预、多因素干预和诊断学干预<sup>[34]</sup>,而未来的发展趋向于以人为本、社会化、国际化,以及建立出生缺陷预警系统,开展以“一级干预为基础,二级干预为重点,三级干预为补充”的“三级干预工程”建设<sup>[35]</sup>。调整部门分工,一级干预由计生、民政牵头,二、三级干预由卫生部门负责,建立多部门参与的三级干预服务体系<sup>[36]</sup>。

建议出生缺陷的预防措施<sup>[3,37-42]</sup>包括:①加强健康教育的宣传,迫切需要多渠道地进行群众性的优生优育知识宣传教育,利用电视、报刊、网络及微信等新媒体平台,帮助群众充分认识不良生活习惯、传染性疾病、环境污染与出生缺陷的内在联系,尤其加强对流动孕产妇系统管理。②做好婚前、孕前、孕期及产前咨询,严禁近亲结婚。在婚前检查中若发

现生殖道感染、传染病、严重遗传病、精神病等疾病,应及时对其进行干预治疗,改变不利于生殖健康的行为。对于有严重遗传病、精神病的对象,应劝告其暂缓婚期。③孕早期出现感冒发烧、用药及接触各种有毒有害物质,应引起人们的高度重视,特别是各种新型感冒药及抗生素类药物的应用;各种装修材料的使用,饲养宠物都可能对孕妇造成不良影响,导致缺陷儿的出生。随着人们生活水平的提高,电脑的使用越来越普及,孕妇应少接触或穿防护服,做好婚前、孕前预防,优化妊娠环境,改变父母的不良嗜好,在妊娠期避免接触农药、工业毒物、射线、宠物等致畸因素,增强体质,减少缺陷儿出生。④孕期要合理膳食,多吃些富含维生素的食物,孕前3个月和孕后3个月适当补充叶酸,对畸形的预防有一定的作用。⑤加强孕早期出生缺陷的筛查,增加产前检查的次数,尤其是做好产前诊断,加强超声医生的培训,提高产前诊断水平,及早发现缺陷儿,并根据实际情况适时给予妊娠终止。随着彩超的普及和诊疗技术的不断提高,尤其是宫内诊断水平的提高,使一些隐蔽的缺陷也能被发现,及早进行治疗性引产,降低围产儿死亡率。⑥随着二胎政策的放开,高龄产妇日益增多,高龄产妇的分娩风险较大,也是出生缺陷儿的高发人群,因此,应该重视高龄产妇的保健工作。

从政府层面上来看,出生缺陷的干预应加强全民健康教育和健康促进,提高对出生缺陷一级预防的认识水平;建立省级高层协调、多部门合作、稳步推进的长效运行机制;坚持群众参与,综合预防,突出重点干预领域;进一步完善出生缺陷监测系统;提高出生缺陷干预服务机构的技术水平;借鉴国际社会成熟的干预经验,提高科学管理水平。全民努力,降低出生缺陷,以进一步提高人口素质,促进社会和谐发展。

#### 参 考 文 献

- [1] Cara T, David J, Craig A, et al. Collection, use, and protection of population-based birth defects surveillance data in the United States [J]. Birth Defects Research, 2007, 79: 811-814.
- [2] 黄文华,许世敏,周伟,等. 浅谈出生缺陷的产前预防措施 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(6): 276-277.
- [3] 孙晓明,舒星宇,周建芳,等. 江苏人口出生缺陷现状及科学干预对策研究 [J]. 南京人口管理干部学院学报, 2010, 26

- (4):5-10.
- [4] 成胜利. 出生缺陷及常见出生缺陷早期诊断和干预[J/CD]. 发育医学电子杂志, 2015, 3(1): 1-7, 13.
- [5] Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 686: 349-364.
- [6] 中国出生缺陷防治报告(2012)[R]. 中华人民共和国卫生部, 2012, 9.
- [7] 冯文霄. 国内外出生缺陷的流行分布情况[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(10): 1586-1589.
- [8] 尚丽新. 出生缺陷研究现状[J]. 人民军医, 2012, 55(1): 74-76.
- [9] 祝轲, 任榕娜. 出生缺陷相关因素的研究进展及干预措施[J]. 医学综述, 2011, 17(1): 116-118.
- [10] 陈亮, 韦济鸿. 孕前保健对出生缺陷及其他不良妊娠结局的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2200-2202.
- [11] 韦艳丽. 出生缺陷监测现状及干预概况[J]. 蛇志, 2015, 27(2): 181-183.
- [12] 王心, 尚丽新. 出生缺陷的预防[J]. 人民军医, 2016, 59(1): 90-93.
- [13] 徐灵敏, 闰欢, 金红梅, 等. 近5年我国出生缺陷非遗传因素研究现状的Meta分析[J]. 中国医刊, 2015, 50(2): 53-57.
- [14] 李淑元, 徐晨明. 高龄生育子代出生缺陷的风险[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(8): 14-17.
- [15] 吴怡. 出生缺陷概况及产前筛查[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(1): 29-33, 52.
- [16] 李成福. 出生缺陷一级预防效果评价研究[J]. 人口与计划生育, 2014, 1: 26-27.
- [17] 刁文强, 幸惠云. 出生缺陷干预及规范化模式的研究[J]. 中国医学创新, 2015, 12(23): 67-69.
- [18] Jennifer J, Michael E, Robert E, et al. Hypospadias and maternal exposure to atrazine via drinking water in the national birth defects prevention study [J]. *Environmental Health*, 2016, 15: 76-84.
- [19] Margaret A, Russell S, Robert E, et al. The association between major birth defects and preterm birth[J]. *Matern Child Health J*, 2009, 13: 164-175.
- [20] Materna A, Wieckowskab B, Wisniewska K, et al. Maternal reproductive history and the risk of isolated congenital malformation[J]. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2010, 25: 135-143.
- [21] 刘焕玲, 朱姝, 胡云英, 等. 新生儿出生缺陷24120例监测数据评价孕中期血清学产前筛查质量[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5): 437-440.
- [22] 吴远桥, 蒋群芳, 金克勤. 孕中期产前新生儿出生缺陷筛查的效果评价[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 79-81.
- [23] Angela E, Sonja A, Angela S, et al. Clinical geneticists in birth defects surveillance and epidemiology research programs: past, present and future roles[J]. *Birth Defects Research (Part A)*, 2009, 85: 69-75.
- [24] 高侃, 曹少曼. 重视产前检查, 减少出生缺陷[J]. 中国医刊, 2013, 48(2): 19-22.
- [25] 高艳平. 胎儿出生缺陷的产前超声诊断分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(34): 163.
- [26] 王彦林, 程蔚蔚. 高通量二代测序在预防出生缺陷产前诊断中的作用[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(1): 1-5, 13.
- [27] Dan S, Wang W, Ren J, et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors[J]. *Prenat Diagn*. 2012, 32(13): 1225-1232.
- [28] Lo YM. Non-invasive prenatal diagnosis by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA[J]. *Open Biol*, 2012, 2(6): 120086.
- [29] Chiu RW, Lo YM. Clinical applications of maternal plasma fetal DNA analysis: translating the fruits of 15 years of research[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(1): 197-204.
- [30] 刘凤岐, 李晔, 于晓花, 等. 我国部分地区近年新生儿出生缺陷概况[J]. 中国地方病防治杂志, 2015, 30(6): 475-477.
- [31] 李新伟, 温雯静, 张群芝. 新生儿出生缺陷监测与遗传性疾病的筛查研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21): 3653-3657.
- [32] 翁秀玲. 新生儿疾病筛查的现状分析及干预措施研究[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2015, 55: 102.
- [33] 王书红. 新生儿疾病筛查现状分析及干预措施[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(6): 492.
- [34] 罗家有. 我国出生缺陷干预的现状与发展趋势[J]. 实用预防医学, 2005, 12(2): 458-460.
- [35] 陈沈苗, 王辉. 出生缺陷三级干预管理在减少缺陷儿中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30: 174-176.
- [36] 王红梅. 出生缺陷干预与计划生育协同运作实践的探讨[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(4): 663-664.
- [37] 刘世英. 出生缺陷监测结果分析与干预措施[J]. 妇幼保健, 2014, 8(14): 206.
- [38] 高明科. 出生缺陷三级干预工程的实践与成效[J]. 人口与计划生育, 2015, 2: 42.
- [39] 欧仁吉. 出生缺陷结果分析和干预措施[J]. 中国社区医师·医学专业, 2012, 32(14): 337-338.
- [40] 达娃群宗. 分析出生缺陷流行病学调查情况及干预对策[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(92): 155-157.
- [41] 张艳. 2010-2014年深圳市坪山新区围产儿出生缺陷监测分析及干预探讨[J]. 中国健康教育, 2016, 32(4): 367-368.
- [42] 冯云, 刘智昱, 王淑媛, 等. 围产儿出生缺陷分析及干预措施[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(24): 4746-4751.