

脊髓肌肉萎缩症分子诊断与携带者筛查研究进展

曲晓星¹ 孙路明¹ 陶炯^{2*}

(1. 同济大学附属第一妇婴保健院 上海市产前诊断中心, 上海 200040;

2. 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 产前诊断中心, 上海 200030)

【摘要】 脊髓肌肉萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一种由于脊髓前角运动神经元退化引起的神经肌肉性疾病,是仅次于囊性纤维化的儿童致死性疾病,目前还没有有效的治疗方法。SMA疾病的发病率为1/6000~1/10 000,携带者频率在不同的人群中为1/35~1/168,95%的SMA患者为致病基因SMN1纯合缺失所致,另外5%是由于SMN1点突变导致。由于SMA的遗传复杂性和高携带率,精准的SMA遗传咨询和风险评估显得尤为重要。全面的SMA遗传检测,加上合适的遗传咨询和风险评估,能够给SMA患儿和家庭提供完整的评估。本文主要总结脊髓肌肉萎缩症的分子诊断技术及携带者筛查的研究进展。

【关键词】 脊髓肌肉萎缩症;分子诊断;携带者;筛查

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

1 脊髓肌肉萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)临床特征

SMA是常见的儿童致死性神经系统疾病,发病率为1/6000~1/10 000。该病以脊髓前角运动神经元退化为病理特征,临床主要表现为进行性、对称性近端肌无力和肌萎缩。根据发病年龄和疾病进展,常将SMA分为3种亚型^[1],其中I型(又称韦尼-霍夫曼病, Werdnig-Hoffmann disease, MIM 253300)最为严重,于出生后6个月内发病,患儿全身严重肌无力及肌张力减退,无法坐立,呼吸及吞咽功能降低,常在2岁前死于呼吸肌麻痹;II型SMA(MIM 253550)起病稍晚,在出生后6~18个月内发病,患儿能坐但无法站立和行走,存活期限视呼吸肌受累的程度而定,一般都超过2岁;III型(又称库格尔贝格-韦兰德病, Kugelberg-Welander disease, MIM 253400),于出生18个月后发病,患儿能独立行走,病情进展缓慢,可存活至成年,但通常需要借助轮椅生活。

SMA是常染色体隐性遗传性疾病,多数患儿父母双方都为无症状的SMA携带者,每次生育时都有25%的风险概率生育SMA患儿。

2 SMA分子机理

3种亚型的SMA都与5号染色体长臂5q11.2-13.3的SMN基因相关。SMN基因有2个反向重复拷贝,端粒侧的称为SMN1,着丝粒侧的称为SMN2,二者高度同源,基因组序列只有5个碱基位点的差异,其中2个位于7号和8号外显子上,3个分别位于第6、7号内含子内。

目前已公认,SMN1基因是SMA主要的致病基因。虽然SMN2序列上与之高度相似,但是位于7号外显子上关键的C→T碱基差异(c.840C>T),造成SMN2基因转录后的剪切改变,致使SMN2表达的蛋白缺少由第7号外显子编码的核心功能区域。完整的SMN1蛋白包含294个氨基酸,分子量为38-KDa,在富含尿嘧啶的小核核糖核蛋白(SnRNP)的形成过程中起着重要作用。

SMN1两个等位基因同时突变是造成I、II、III型SMA的主要原因,95%的患者为SMN1纯合缺

* 通讯作者:陶炯, E-mail: taojiong@hotmail.com

失所致,基因的缺失与同源序列造成的基因组重排相关^[2],其余5%是杂合缺失^[3],即一个等位基因缺失,另一个发生了突变。越来越多的研究表明,SMN1突变类型与疾病的临床分型没有内在联系,而患者体内残留的SMN2拷贝数与疾病的严重程度成负相关,可能与SMN2部分代偿SMN1的正常功能有关。

3 SMA分子诊断方法

3.1 PCR-RFLP(PCR-Fragment Length Polymerase PCR-限制性片段长度多态性分析) PCR-RFLP是目前最常用的临床SMA诊断的方法,可以确认由SMN1的7号外显子纯合缺失导致的SMA患儿。利用SMN1和SMN2 7号外显子和8号外显子上的碱基差异,设计特异性引物在此处,可以特异性扩增SMN1或SMN2,并引入相应的酶切位点DraI^[4]或HinfI^[5],前者7号外显子下游引物设计在SMN1和SMN2的特异性差异碱基处,设计在7号外显子上,可以特异性地将患儿仅存的SMN2 7号外显子切开为2条带,而没有总长188 bp的SMN1全长,而正常人不仅有188 bp的SMN1全长,PAGE电泳后还可见有164 bp的切开的SMN2全长。用HinfI酶切时,上游引物设计在SMN1和SMN2的特异性差异碱基处,引物主要位于7号外显子前端的内含子保守区。正常人的SMN1会被切开为75 bp和26 bp的2条带,还有一条无法切开的101 bp的SMN两条带,而患儿只有101 bp的SMN两条带。在中国人群的临床检测中,宋昉等^[4]对338例临床疑似SMA患儿进行PCR-RFLP分析发现有267例为纯合缺失,而另外还有88例中有17例符合SMA国际诊断标准,另外71例后期评估发现非SMA疾病,17例经MLPA验证为杂合缺失;季星等^[7]对85例临床疑似SMA患儿进行PCR-RFLP分析发现有57例纯合缺失,另外19例阴性患儿在后期随访后发现15例不符合SMA的诊断。由此可见,SMA的临床表征比较复杂,易于和其他神经肌肉和遗传代谢病混淆,而且SMA的诊断如果单一依靠PCR-RFLP容易造成漏诊误诊,而且如果单一地将PCR-RFLP应用于产前诊断,由于无法判断

母源污染情况而存在一定的假阴性率。

3.2 STR连锁分析 STR连锁分析是一种间接的诊断SMA的方法,只能针对有先证者的家系进行分析。目前,国内已有多项采用STR连锁分析配合PCR-RFLP进行SMA产前诊断的报道,但大多数实验室都是直接选用国外文献中的STR位点,并未根据汉族人群的特点和STR多态性信息的差异在汉族人群中重新进行选择,而且大多采用传统的聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)进行分析。孙维等^[5]在30名正常汉族人群中对常用的STR位点重新进行了多态性分析,选出了适合中国人群的STR位点。

此外,由于SMA遗传的复杂性,正常人群中会有部分“2+0”型携带者,为了区分“2+0”型和“1+1”型,也可以选用和SMN1、SMN2紧密连锁的STR位点,在有2个以上后代的家系中进行连锁分析,确认SMN1基因型状况。这里常用的位点为多拷贝STS位点C212和C272,尽管这2个位点的结果判定比较复杂^[8]。

3.3 SMN1点突变分析 因为SMA疾病发病复杂,点突变比例相对较小,检测费时费力,所以SMN1的点突变分析目前还没有进入到SMA患儿的常规临床检测中。目前点突变检测的常用方法有:①以基因组DNA为模板,跨SMN1 7~8个外显子设计特异性引物,进行长程PCR,可长达13 kb,然后进行亚克隆或者巢氏PCR,扩增SMN1各个外显子进行测序以发现点突变^[9,10];②如果可以得到患者的新鲜外周血,或者已经对患者进行了淋巴细胞建株,可以提取患者RNA,反转录成cDNA后,特异性扩增SMN1各个外显子进行测序^[11],但该方法只能发现外显子区的点突变,对于外显子和内含子连接区的剪切位点突变就需要借助其他方法;③如果以上2种情况都不通,那么只能直接以患者的基因组DNA为模板,扩增SMN1各个外显子,此法无法区分所扩片段是否是SMN1片段,所以即使发现了点突变,也需要后期的进一步印证^[12]。

3.4 SMN1拷贝数分析 由于PCR-RFLP对点突变SMA患者无法检出且操作较复杂,故可以首先进行SMN1拷贝数分析,对SMN1拷贝数为0的判

定为患者,为单拷贝的再进行点突变分析。这样不仅可以检出 SMA 患者,而且也可以区分正常人和 SMA 携带者^[13]。在产前诊断中,结合 SMN1 拷贝数分析技术和 STR 连锁分析技术,还可以检出‘2+0’型携带者。因此,SMN1 拷贝数分析是现有 SMA 基因诊断和产前诊断技术的有益补充,在 SMA 诊断中可以进一步诊断 5% 的非 SMN1 纯合缺失导致的 SMA 患者;在产前诊断中,不仅可以应用在有先证者家系的快速产前诊断中,而且对无先证者家系的产前诊断可以提供一条途径。

4 SMA 携带者筛查

4.1 SMA 携带者筛查方法 1997 年,McAndrew 等首先利用基因组内 CFTR 基因 4 号外显子作为内对照,对 SMN1 和 SMN2 拷贝数进行了定量分析,区分了 SMA 携带者和正常人。近几年发展的 SMN1 拷贝数分析方法很多,包括多重连接依赖的探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA),变性高效液相色谱法(denaturing high-performance liquid chromatography,DHPLC)和基于 TaqMan 荧光探针^[14]和 SYBR 荧光染料^[15]检测的实时荧光定量 PCR 技术。几种方法各有利弊,目前也都有应用在各国人群众的大规模筛查中。

4.1.1 多重连接依赖的探针扩增技术 MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)

MLPA 于 2002 年由 Schouten 等首先报道,是近几年发展起来的一种针对待检 DNA 序列进行定性和半定量分析的新技术。该技术高效、特异,在一次反应中可以检测多达 50 个不同位点的核苷酸序列拷贝数改变。它的左右探针包括一段特异性的引物和一段通用引物,在一次反应中探针首先和靶序列 DNA 进行杂交,然后 2 个探针用连接酶连接。连接反应高度特异,只有当探针与靶序列完全互补,连接酶才能将 2 段探针连接成一条完整的核酸单链。连接反应完成后,用一对通用引物扩增连接好的探针子进行 PCR 扩增,产物通过毛细管电泳分离,然后用分析软件对收集的数据进行分析最后得出结论。MLPA 方法目前已经应用于多种疾病的缺失或扩增检测,如染色体三体征、乳腺癌、结肠癌和杜氏肌

营养不良^[16-18]等。

MLPA 用于 SMA 携带者的筛查相对来讲是一个比较成熟的方法,已经有成熟的商用试剂盒(SALSA MLPA KIT P021)供应^[19]。该试剂盒的检测探针左右连接位点设计在 SMN1/SMN2 第 7 和第 8 号外显子差异碱基处,同时还在其他染色体上设计有多处内参探针。通过比较待检样本与对照样本间待检位点与内参位点探针扩增的效率比值(relative peak area,RPA),即可对 SMN1 和 SMN2 基因组拷贝数进行半定量分析。Ben-Shachar 等^[19]的研究显示,采用 MLPA 进行 SMA 携带者筛查,人群中 SMN1 的 RPA 值呈连续分布,虽然 RPA 值在 0.5、1.0 和 1.5(对应于 SMN1 基因为 1 个、2 个和 3 个拷贝)处各有一个人群分布高峰,但 3 个峰值间没有明显分隔。如果将区分 SMN1 拷贝数为 1 的 SMA 携带者阈值从 0.7 调到 0.75,就会使 12 人被重新划为携带者。因此研究者建议,将这种方法用于人群携带者研究,阈值的确立需慎重考虑。

4.1.2 变性高效液相色谱法 DHPLC 变性高效液相色谱(DHPLC)是一项在单链构象多态性(SSCP)和变性梯度凝胶电泳(DGGE)基础上发展起来的新的杂合双链突变检测技术,可自动检测单碱基替代及小片段核苷酸的插入或缺失。利用 DHPLC 进行 SMA 携带者筛查时,目的基因 SMN1、SMN2 和内参基因经扩增、变性、复性处理后同时上 DHPLC 色谱柱,然后以不同浓度的乙腈梯度洗脱分离,紫外分光光度计检测各扩增产物浓度,经特定软件分析目的基因和内参基因产物浓度比值后即得目的基因拷贝数的相对比值。为保证不同基因产物浓度的可比性,扩增模板量需保持一致,基因扩增采用多重 PCR 的方法。然而在多重 PCR 时,不同引物间配比浓度的微小差异都会影响靶基因的扩增效率,从而造成不同批次分析结果的差异^[20,21]。Lee 等^[20]就曾报道,采用 DHPLC 筛查 SMA 携带者,部分样本的结果不能区分是 SMN1:SMN2=2:3 的正常型还是 SMN1:SMN2=1:2 的携带者型;亦或是 SMN1:SMN2=2:2 的正常型还是 SMN1:SMN2=1:1 的携带者。所以研究者建议用 DHPLC 的方法进行初筛,然后用其他方法进行验证^[20,22]。

4.1.3 实时荧光定量 PCR 技术 TaqMan 荧光探针:基于特异性的 TaqMan 荧光探针技术,在 PCR 扩增时在加入一对引物的同时加入一个特异性的荧光探针——一种寡核苷酸探针,两端分别标记一个荧光报告基团和一个淬灭基团。探针完整时,报告基团发射的荧光信号被淬灭基团吸收;PCR 扩增时,探针被 Taq 酶的 5'-3'外切酶活性降解,使荧光报告基团和淬灭基团分离,从而可以通过实时监测整个 PCR 进程荧光信号的积累,与标准曲线对比进行定量分析。

SYBR 荧光染料:在 PCR 反应体系中,加入过量 SYBR 荧光染料,其能特异性地掺入 DNA 双链的小沟,发射荧光信号。而不掺入链中的 SYBR 染料分子不会发射荧光信号,这就保证了荧光信号的增加与 PCR 产物的增加完全同步。当 PCR 循环复制时 DNA 双链也成倍增长,同样 SYBR 染料的荧光信号也随之增倍。通过实时监测整个 PCR 进程中荧光信号的积累,与标准曲线对比进行定量分析。

4.2 SMA 携带者频率 在欧洲,脊髓肌肉萎缩症是继囊性纤维症之后的第二大常染色体隐性遗传病,它也是使婴儿致死的主要遗传性原因之一。携带者频率在不同的人群中为 1/35~1/168^[12,14,19,23]。在欧美国家基于大规模人群研究的携带者筛查已经开展了许多。数据比较大的有如最近以色列的一篇报道^[19],在 6394 名无家族史的正常人群中,筛查出了 159 名携带者,比例为 1/40;将美国的各个亚族统计在一起的话,则携带者比例为 1/59(87/5104)^[14];韩国在 326 名正常人中筛选出了 7 名携带者,携带者比例为 1/47^[15];其他还有葡萄牙 1/52^[24],澳大利亚 1/49^[25],德国 1/50~1/60^[26]和伊朗 1/20^[27]。在中国,共有 4 篇报道^[11,12,23,28],分别是香港地区基于 569 人的研究,得出了 1/63 的携带率;以广东地区居民为主的研究得出的携带率为 1/42(41/1712),以上海地区居民为主的研究得出的携带率为 1/39(45/1741)^[12];而最近规模最大的研究要数中国台湾地区为时 4 年的基于 107 611 位育龄产妇的研究,共检出单拷贝 SMN1 育龄女性 2262 人,携带率为 1/48;之后对检出的携带者配偶进行 SMN1 拷贝数分析,检出 47 对夫妇属于高风险家系,对其中的

43 个家庭进行产前诊断,检出了 12 名 SMA 患儿。

4.3 SMA 携带者筛查后的遗传咨询风险评估 自从 SMA 疾病的致病基因定位以来,SMA 遗传咨询取得了很大的进步。SMA 疾病的全面检测,包括 PCR-RFLP、SMN1 拷贝数分析和连锁分析,以及合适的遗传风险评估和遗传咨询,对 SMA 病人和家庭提供了全面的评估。SMA 的风险评估和遗传咨询是 SMA 遗传检测中的一个不可或缺的组成部分。由于人群中‘2+0’型携带者的存在,SMN 拷贝数分析不能检测出所有携带者,在临床检测中对于大于 2 拷贝 SMN1 的个体进行适当的风险评估就显得尤为重要。有研究表明,人群中还可能存在‘3+0’型携带者^[12,29],因此对拷贝数大于 2 的多拷贝数有必要进一步区分,以获得 2-拷贝和 3-拷贝等位基因的准确频率,因为两者的携带者风险有很大的差异。然而,我们知道遗传风险评估也只是一个预估,这些数据的得出是基于在特定人群中有限的病例中得到的数据。因此,对于进行遗传咨询的家系,额外的家庭成员的信息,尤其是有关 SMA 疾病相关方面的信息,对得到精确的遗传风险评估非常重要。

5 总结

综上所述,SMA 的分子基础明确,有完善和系统的检测手段,因此可以对有遗传史的家系进行产前诊断以规避再发风险,降低社会负担。由于 SMA 的携带率高达 1/35~1/168,到目前为止还没有行之有效的治疗方法。目前在以色列、中国台湾、美国等国家及地区 SMA 携带者筛查已经进入临床常规筛查,而且这些筛查结果提示不同的人群,不同的种族 SMA 携带者频率存在一定的差异,因此,在我国开展人群 SMA 携带者筛查有着迫切的需求。首先,我国人口基数大,携带者数量巨大,他们具有潜在的传递致病基因和生育 SMA 患儿的危险;其次 SMA 疾病本身临床症状比较严重,病死率高,社会和家庭负担沉重;三是携带者筛查是降低 SMA 发病率的惟一有效途径。此外,在我国人群中常规开展 SMA 携带者筛查项目意义重大,一方面,可以建立中国人群的 SMA 携带者频率数据和各基因型频

率数据及 SMA 人群干预的卫生经济学数据;另一方面,更重要的是早期发现隐性基因携带者,为遗传咨询和产前诊断提供依据,进行有效的产前诊断和干预,完善疾病的预防体系,从而最终降低中国人群 SMA 的发病率。

参 考 文 献

- [1] Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany) [J]. *Neuromuscul Disord*, 1992, 2(5-6): 423-428.
- [2] McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, et al. Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analysis of SMNT and SMNC gene copy number[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(6): 1411-1422.
- [3] Hahnen E, Forkert R, Marke C, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the SMN gene in unaffected individuals[J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(10): 1927-1933.
- [4] 宋昉, 瞿宇晋, 邹丽萍, 等. 疑似脊髓性肌萎缩症患儿 338 例的运动神经元存活基因分析[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(12): 919-923.
- [5] 孙维, 沈嘉玮, 龙飞, 等. 优选短串联重复序列应用于脊髓肌萎缩症产前诊断的连锁分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2010, 30(6): 707-712.
- [6] 金煜炜, 瞿宇晋, 王红, 等. PCR-RFLP 法在脊髓性肌萎缩症基因检测中的局限性[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(1): 34-37.
- [7] 季星, 刘晓青, 沈嘉玮, 等. 85 例肌肌萎缩症疑诊患儿的基因诊断和临床再评估[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(6): 425-430.
- [8] Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2004, 4(1): 15-29.
- [9] Kang SH, Cho SI, Chae JH, et al. False homozygous deletions of SMN1 exon 7 using Dra I PCR-RFLP caused by a novel mutation in spinal muscular atrophy[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2009, 13(4): 511-513.
- [10] Alias L, Bernal S, Fuentes-Prior P, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(1): 29-39.
- [11] Zhu S, Xiong F, Chen YJ, et al. Molecular characterization of SMN copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population[J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(9): 978-984.
- [12] 曲晓星, 肖冰, 季星, 等. 应用荧光定量 PCR 开展上海地区脊髓肌萎缩症携带者的人群筛查[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(1): 1-4.
- [13] Jiang W, Ji X, Xu Y, et al. Molecular Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophies Using Quantification PCR[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013.
- [14] Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(9): 641-644.
- [15] Lee TM, Kim SW, Lee KS, et al. Quantitative analysis of SMN1 gene and estimation of SMN1 deletion carrier frequency in Korean population based on real-time PCR[J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19(6): 870-873.
- [16] Gerdes TKM, Lind AM, Laesen GV, et al. Computer-assisted prenatal aneuploidy screening for chromosome 13, 18, 21, X and Y based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13: 171-175.
- [17] Montagna MP, Menin C, Agata S, et al. Genomic rearrangements account for more than one-third of the BRCA1 mutations in northern Italian breast/ovarian cancer families[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12: 1055-1061.
- [18] Taylor CFCR, Burn J, Sheridan E, et al. Genomic deletions in MSH2 or MLH1 are a frequent cause of hereditary non-polyposis colorectal cancer: identification of novel and recurrent deletions by MLPA. [J]. *Hum Mutat*, 2003, 22: 428-433.
- [19] Ben-Shachar S, Orr-Urtreger A, Bardugo E, et al. Large-scale population screening for spinal muscular atrophy: clinical implications[J]. *Genet Med*, 2011, 13(2): 110-114.
- [20] Lee CH, Lu SC, Wang MC, et al. Copy Number Analysis of Survival Motor Neuron Genes SMN1 and SMN2 in Spinal Muscular Atrophy: Comparison between Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) and Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) [J]. *J Biomed Lab Sci*, 2009, 21(4): 119-126.

- [21] Elnifro EM, Ashshi AM, Cooper RJ, et al. Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(4): 559-570.
- [22] Huang CH, Chang YY, Chen CH, et al. Copy number analysis of survival motor neuron genes by multiplex ligation-dependent probe amplification[J]. Genet Med, 2007, 9(4): 241-248.
- [23] Su YN, Hung CC, Lin SY, et al. Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA) in 107, 611 Pregnant Women during the Period 2005-2009: A Prospective Population-Based Cohort Study[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17067.
- [24] Goncalves-Rocha M, Oliveira J, Rodrigues L, et al. New Approaches in the Molecular Diagnosis and Population Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15(5): 1-8.
- [25] Smith M, Calabro V, Chong B, et al. Population screening and cascade testing for carriers of SMA[J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(7): 759-766.
- [26] Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy[J]. Am J Hum Genet, 2002, 70(2): 358-368.
- [27] Hasanzad M, Azad M, Kahrizi K, et al. Carrier frequency of SMA by quantitative analysis of the SMN1 deletion in the Iranian population[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(1): 160-162.
- [28] Chan V, Yip B, Yam I, et al. Carrier incidence for spinal muscular atrophy in southern Chinese[J]. J Neurol, 2004, 251(9): 1089-1093.
- [29] Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations[J]. Eur J Hum Genet, 2004, 12(12): 1015-1023.

编辑:刘邓浩

(收稿日期:2012-03-02)

视频导读

心超由谁来做? ——一个多学科合作的模式

吴琳

(复旦大学附属儿科医院 心血管中心)



据报道,先天性心脏病占我国出生婴儿的8%~12%,意味着我国每年有12万~20万的先天性心脏病患儿出生,其中复杂的、目前治疗手段尚不能达到良好治疗效果的或易出生后早期死亡的先心病约占20%,是新生儿及儿童期的主要死亡原因之一。

来自复旦大学附属儿科医院吴琳教授认为,对胎儿进行先天性心脏病的产前诊断可显著降低活产婴儿严重先心病发病率(不包括房缺和室缺)。吴琳教授列举了加拿大BC地区的一些数据,从这些数据可以看出,由儿内科医生和超声医生共同进行超声检查对先心病的检出率要高于仅仅由超声医生做的检查。吴琳教授推荐了

一个多学科合作的模式,即绝大多数的胎儿心超应该结合产科的筛查,在产科已经高度怀疑为先心病的胎儿,则建议产科、儿科和超声科医生共同合作来给出更明确的诊断。