

产前遗传咨询的思路和临床应用

赵馨 赵丽 杨岚 肖建平*

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院 产前诊断中心,江苏 无锡 214002)

【摘要】 产前遗传咨询是咨询医师与育龄夫妇沟通交流,帮助其决策,从而控制出生缺陷的重要方式。咨询医师需掌握多学科知识技能,才能胜任生育咨询需求。对因各种高风险因素而接受遗传咨询的对象,需利用有限胎儿标本,合理运用细胞、分子遗传学技术帮助明确诊断,为遗传咨询提供可靠信息,制定个性化产前诊断策略。对需终止妊娠或罕见遗传病的产前遗传咨询,应由专家会诊共同完成,减少咨询师个体的单相意见。综合评估后给予合理建议,才能减少非医学需要的终止妊娠,同时降低严重缺陷儿不当出生。

【关键词】 产前遗传咨询,出生缺陷,妊娠夫妇

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

我国是出生缺陷高发国家,随着遗传病诊断技术的进步和人类对遗传性疾病认识的不断深入,遗传咨询(genetic counseling)在出生缺陷干预中的作用越来越重要,使得遗传咨询成为当前所有有生育要求群体的共同需求。产前遗传咨询是出生缺陷干预的重要手段,不仅可以阻断严重缺陷儿活产分娩,还可以预防再次妊娠缺陷胚胎及胎儿的形成。

1 产前遗传咨询的特征

产前遗传咨询是一个帮助妊娠夫妇理解和适应遗传因素对优生优育的作用及其对医学、心理和家庭影响的沟通过程,必须遵循自愿、平等、保护隐私、教育咨询等伦理道德原则,还必须关注咨询者的心理、社会及情感因素对妊娠去留选择的影响^[1]。

对于遗传咨询非指导性的原则,以控制出生缺陷为目的产前遗传咨询与针对儿童遗传病、肿瘤等情形的咨询有不同之处。母婴保健相关法规都明确规定,经产前诊断确诊为严重致死、致畸及致患者,医师均应提出终止妊娠意见,并签署知情同意书。由此可见,咨询人员必须认真领会相关法规内涵,既防止非医学需要性别选择终止妊娠,又避免严重缺陷儿不当出生。

2 产前遗传咨询的指征

理想情况下,优生遗传咨询最好在孕前进行,这样才能为妊娠做最好的准备。遗憾的是,临床更多有咨询需求人群均在确诊妊娠后才就诊咨询。因此,通常需要接受过遗传学训练的专家参与采集孕妇病史、风险评估,并提供咨询意见。

整理产前服务中需接受遗传咨询的对象^[2],包括:夫妇双方或家系成员中患有某些遗传病或先天畸形者;曾生育过遗传病患儿的夫妇;不明原因智力低下或先天畸形儿的父母;不明原因的反复流产或有死胎死产等情况的夫妇;婚后多年不育的夫妇;35岁以上的高龄孕妇;长期接触不良环境因素的育龄青年男女;孕期接触不良环境因素以及患有某些慢性病的孕妇;常规检查或常见遗传病筛查发现异常者;其他需要咨询的情况,如近亲婚配、意外事件心理需求等。

3 产前遗传咨询的思路形成

胎儿医学列入产科亚专科已成共识,“胎儿也是患者(fetus is a patient)”理念的形成促进临床医学诊疗思维逐步向胎儿医学专科渗透^[3]。然而,胎儿医学的诊疗过程必须有多个学科合作才能完成,其

中产科医师负责采集病史、侵入性操作取样及终止妊娠、超声检查获取胎儿体征、遗传实验室提供细胞、分子及生化遗传等检测结果,新生儿科收治活产分娩缺陷儿,合并结构异常者还需小儿外科手术纠正。即便如此,产科医生不识别遗传综合征、超声医生不关注遗传理论、遗传实验室不接触病人、新生儿科医生不参与孕期评估、缺陷胎儿出生后儿外科再干预时机不当等多处“短板”仍然存在^[4,5],诸多现状使得能够贯穿胎儿疾病筛查和诊断过程始终的临床遗传咨询需求越来越迫切^[6]。因此,对于承担产前遗传咨询的临床医师,不仅要掌握妇产科和遗传学基本理论,还要掌握产前超声诊断相关知识,更要接受遗传病的临床和实验室诊断、治疗和咨询训练,同时具有诊治遗传病和出生缺陷的知识经验,在此基础上,才能胜任生育咨询需求,形成出生缺陷产前遗传咨询的思路。

首先,综合分析夫妻双方病史及家族史信息,建立和证实诊断,对备孕夫妇提供妊娠指导及妊娠后是否需接受产前诊断的建议;第二步,对已孕妇女,结合胎儿超声表现进行鉴别诊断、风险评估,制定并实施产前诊断策略;第三步,对产前诊断结果已明确者,对疾病进行一般描述,告知发病率、产前自然史、产前干预措施;最后,对选择中止妊娠者,告知遗传及再发风险,指导再孕前保健和管理;对继续妊娠者,告知孕期管理、新生儿处理、治疗措施及远期预后评价,并提供心理咨询^[7]。对于超出咨询师沟通能力范围的心理反应过度患者,尽早将患者转诊到专业遗传病和心理疾病治疗机构。

4 产前遗传咨询的临床应用

4.1 针对常规检查或遗传病筛查发现异常的咨询包括高龄妊娠、筛查高风险、超声检查胎儿异常及基于种族的携带者筛查等情形。这类病例是产前诊断的主要对象,也是产前遗传咨询中最常见的情况。

高龄与生育有明显相关性^[8],因此,高龄妊娠被列为产前诊断指征之一。尽管血清学筛查是否适用此类孕妇一直存在争议,血清学筛查的生化指标对于临床预测妊娠结局有一定指导意义^[9],但在孕妇选择血清学筛查前必须明确告知血清学筛查的指征、局限

性,产前诊断的必要性,并在夫妇双方书面签署拒绝侵入性产前诊断后才可实施血清学筛查。

对于血清学筛查高风险者,由于筛查局限性,咨询时应明了影响血清学筛查结果的各种因素,尤其是孕周的重要性,在建议选择羊水穿刺前,应核实孕周,必要时需重新计算风险值^[10]。值得关注的是,对于月经规则、停经日期确切但早孕期超声提示胚胎及胎儿发育延迟者,应综合分析计算筛查风险,否则可能增加筛查假阴性,错过侵入性产前诊断时机,甚至导致缺陷儿不当出生。

对于超声检查结构异常时,胎儿遗传综合征或染色体病风险增加^[11,12]。咨询者应掌握胎儿生长发育规律,了解特定阶段胎儿生理性结构异常的意义,收集家族史信息,结合血清学筛查以及其他信息,评估胎儿风险。对咨询后接受侵入性产前诊断者制定有效的产前诊断策略,并对各项检查报告及时咨询提供处理意见供患方选择;对诊断畸形后选择要求放弃胎儿者建议引产,同时行遗传学检测及引产儿尸体解剖^[13]。

已知不同种族人群对一些特殊隐性等位基因具有较高的携带者频率,因此,建议特定种族个体接受携带者筛查,如囊性纤维化、范可尼贫血等。一旦夫妇一方被确定为携带者,应建议另一方接受筛查,并对其携带者与患者疾病特点分析,了解夫妇双方对生育携带及患病子代风险的接受能力,指导孕前辅助生育技术咨询及妊娠后产前诊断。

近年来,高通量基因测序技术在临床应用为孕妇提供了更多选择^[14-16],也对产前遗传咨询提出了更高要求。咨询者必须正确认识该技术在产前筛查与产前诊断中的定位,尊重患者的知情权和选择权,客观介绍其优缺点和局限性,严格掌握适用范围,并提供检测后临床咨询及高风险孕妇的后续^[17,18]。要加强质控,特别关注产前筛查各生化指标单项值、B超等有无异常,是否非单胎妊娠;孕妇近期是否接受过异体输血、移植手术、细胞治疗、免疫治疗等;是否有该技术检测的禁忌证等^[19,20]。对于有产前诊断指征,但拒绝接受侵入性操作风险而选择高通量测序检测者,必须充分知情告知且履行拒绝产前诊断签字手续后再接受检测,同时不遗漏此类孕妇神

经管缺陷筛查。

4.2 针对夫妇异常生育史的咨询 包括不明原因的反复流产或有死胎死产及婚后多年不孕、不育等情形。妊娠是非常复杂而且变化极为协调的生理过程,影响妊娠成功的因素很多,但夫妇双方发育正常并生成正常配子能被列为妊娠的必要条件,否则将出现生育异常。

自然状况下,大约有15%的妊娠在孕早期以自发流产而告终,出现两次及两次以上的自发性流产时应引起关注。自发性流产原因众多^[21],但妊娠不同时期的流产病因不同。有报道显示,流产发生越早,其胚胎染色体异常的发生率越高,大约5%的复发性流产夫妇中至少一方携带一种染色体结构异常,如染色体易位、嵌合体、缺失或倒位等。因此,对于此类患者应详细询问双方既往史、家族史,并依照时间顺序描述既往妊娠流产情况:是否有胚胎停育、自然流产、死胎、畸胎引产病史,流产绒毛、胚胎或引产胎儿是否经过病理、遗传检查,并建议按复发性流产诊治步骤,首先进行夫妇双方染色体核型分析,对确有染色体结构异常者,应根据异常类型推测流产风险,或转诊至辅助生殖科咨询,无论何种方式受孕成功均应接受孕期遗传咨询。

婚后多年不孕不育病因复杂,通常需由妇产科、男性科、内分泌科、遗传学及其他专科医生共同评估^[22,23],但无论是否存在其他专科异常,只要夫妇任何一方存在造成生育障碍的染色体数目异常或结构异常,都有可能成为受孕困难人群。因此,对于不孕症夫妇咨询时,除详细询问夫妇双方家族史、既往史外,重视患者月经史、性生活史等病史,对夫妇双方进行全面体检外,在接受辅助生育技术干预前,首先排除染色体数目及易位、倒位、缺失等异常,对于确有遗传因素导致不孕者,妊娠成功后应接受优生遗传咨询,必要时产前诊断。

4.3 针对围孕期不良环境因素暴露的咨询 包括长期接触不良环境因素的育龄青年、孕期接触不良环境因素以及患有某些慢性病的孕妇。众所周知,出生缺陷是子宫内就发生的发育错误,尽管它们均是由调节发育的基因引起,但胚胎形成及胎儿发育过程中不良环境与遗传的相互影响错综复杂,导致

了各种各样出生缺陷的发生。

虽然受精卵形成标志新生命诞生,但卵子和精子发育成熟早在受精前即开始。精子的发生成熟约需3个月左右,卵细胞成熟则更长。卵泡的发育始于始基卵泡,从始基卵泡到窦前卵泡再发育为成熟卵泡需时近12个月,卵泡生长的最后阶段为月经周期的卵泡期,约需15日左右,因此不良因素长期暴露时,应考虑不良因素对配子形成过程的影响^[24]。某些情况下,致畸剂就是母亲所患的疾病或控制疾病的药物,如甲状腺功能障碍、癫痫以及红斑狼疮等母体疾病,应建议孕前专科评估风险后再备孕。

对于妊娠后咨询者,尽管致畸形敏感期不良因素暴露后致畸风险最高,但是畸形学原理认为,除与胎龄有关外,不良因素作用到胎儿出现畸形以及畸形严重程度与暴露时期、暴露强度与致畸剂剂量和某一致畸剂的致畸阈剂量等多因素有关,还与母体的疾病状态有关。因此,在确认胎龄的前提下,详细询问病史至关重要,包括孕前3~6个月内是否充足准备、既往慢性疾病史、药物控制情况,有无接触化学物质、农药、放射性物质、药物生物因素(如病毒)等不良因子,接触时间、有无中毒史、原发疾病有无其他伴发症状如发热、皮疹等,是否有孕早期保胎史等^[25]。咨询后应充分告知“两禁止”相关规定及存活子代近远期可能功能影响供夫妇双方综合考虑,对选择继续妊娠者加强孕期宣教及产检,告知产前诊断的局限性。

4.4 针对夫妇及/或家族中遗传病或可疑遗传因素致病病史的咨询 包括夫妇双方或家系成员患有某些遗传病或先天畸形者、曾生育过遗传病患儿的夫妇、不明原因智力低下或先天畸形儿的父母等情形。遗传病的确定方法以家系调查和系谱分析为主,并结合临床特征,再借助于基因诊断、染色体、性染色体分析和生化分析等检查结果,共同做出正确诊断^[1]。因此,只有充分了解相关病史,才能启动产前咨询程序。

对于可疑遗传病或曾生育过遗传病患儿的夫妇咨询,首先要理清患者夫妇及其父系、母系中是否生育过可疑染色体病和/或基因组病患者、发病情况、主要症状、生存期,已故者死因,存活成员的疾病状态,借助遗传学检测手段,明确先证者诊断,与更新

的国际诊断标准是否符合。如确诊为遗传病,还须进一步分析致病基因是新突变产生还是由双亲遗传而来,如与遗传相关,必须分析该遗传病的遗传特征,结合人类遗传病风险程度进一步推算疾病复发风险率,并向患者或家属提出对策和建议,如停止生育、终止妊娠或进行产前诊断后再决定终止妊娠。

对分娩过先天性畸形儿的夫妇,无论畸形严重程度,都要询问家族中的其他人员是否出现过类似畸形,尤其是一些容易被忽视的微小缺陷,同时要评估缺陷儿是否存在发育落后、学习困难(特殊学校就读、中小学辍学)、性发育异常(原发闭经、尿道下裂、第二性征)等状况。由于大多数畸形均为多因子遗传疾病,发病机制不清楚,因此咨询时应根据文献提供经验风险,结合畸形严重程度、性别影响、亲缘关系的密切程度评估再发风险。

对于分娩不明原因智力低下儿,原因复杂^[26],除关注家族史及可能存在的微小缺陷外,更要详细追问患儿母亲妊娠期是否有相关不良因素暴露情况(孕期发热、皮疹等)、分娩过程、干预措施,是否窒息抢救,同时评估出生后智力、运动、语言、视听等多系统功能发育情况。在明确以上信息,并排除围孕期感染、急慢性缺氧、产伤窒息及颅脑结构发育异常等因素后,对倾向于遗传因素者应制定完善的遗传学检查策略,尽可能明确与遗传相关病因,如染色体病、脆X综合征等。

近年来,多项分子检测被推荐用于临床不明原因发育迟缓、智力低下、多种体征畸形以及自闭症患者的病因查找^[27-31]。对经过以上分析仍不能明确患儿病因的父母再生育时,应加强围孕期管理及咨询,适时产前诊断,避免不良环境因素与遗传因素共同作用影响胎儿生长发育,减少分娩并发症,出生后加强随访。

4.5 其他需要咨询的情况 如近亲婚配、父母亲紧张、社会心理需求相关咨询等。由于遗传性疾病的特殊性,许多有危害或者致死性的疾病均为常染色体隐性遗传,有血缘关系个体可能携带较高比例的同一种罕见遗传病基因同时遗传给子代,增加子代患病风险。因此,应避免家族三代内的近亲婚配。由于

某些遗传病病史具有隐蔽性,对有家族中近亲婚配史夫妇咨询时,询问病史时要注意家族中非婚生子的疾病状态、与其他伴侣的生育史(流产、引产等)等涉及患者隐私的病史,评估家族史、种族、近亲系数及疾病的发病率,建议接受可疑遗传病的筛查检测。

“印记学说”研究认为,妊娠期的任何不良刺激或不良因素暴露均可能与胎儿出生后或成年后的许多疾病有联系。因此,对于父母亲过度紧张或围孕期有特殊心理需求者的咨询,咨询者有责任向其说明不良情绪和不适心理需求对妊娠过程及存活子代远期的潜在影响,同时帮助他们解决不良情绪及心理负担,建立对正常妊娠的信心,并确保给予最符合其利益的支持,最终将病人的精力引导到解决问题上来。

5 总结

产前遗传咨询的目的是通过与已孕夫妇不断沟通交流,帮助夫妇决策,避免严重缺陷儿不当出生,因此应执行咨询规范,并注意以下事项。

5.1 产前诊断为遗传咨询提供依据,因此不仅要掌握产前诊断指征、借助合适技术获取胎儿标本,更重要的是针对每个个案制定经济、合适、便捷的产前诊断策略,利用有限胎儿标本明确诊断,为遗传咨询提供可靠信息。

5.2 各项遗传学检测技术及侵入性操作前均需签署知情同意书,应充分告知各项技术的适应症、意义、优点、局限性、风险等,确保夫妇充分理解后知情选择或拒绝所提供的检查。医师只提供指导性建议,而非决定。

5.3 各类新技术尤其是芯片及测序技术在产前诊断的应用越来越多,产前诊断报告咨询已不再局限于染色体病及致死性胎儿畸形,更多胎儿基因组病或基因病在宫内被检测出来,根据检测结果选择终止妊娠前,应慎重核实实验结果,咨询者与实验诊断者间应有密切的联系并进行娩出后的诊断核实。在终止妊娠前后应对胎儿的父母给予足够的心理帮助及支持^[32,33]。

5.4 在咨询过程中尽可能提供客观、依据充分的信息,对于法律未明文规定需终止妊娠或少见遗传病的产前遗传咨询,尽可能避免咨询师本人的导向性

意见,应组织相关的专家会诊共同完成。

参 考 文 献

- [1] 陆国辉,徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007.
- [2] Evans MI. 产前诊断[M]. 段涛译. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [3] 段涛. 中国胎儿医学的现状与未来发展方向[J]. 中华围产医学杂志,2011,14(11):641-643.
- [4] 张虎,朱金玲,张玉萍,等. 我国遗传咨询的现状和问题[J]. 中国优生和遗传杂志,2012,20(2):136.
- [5] 周祎,王子莲. 中国胎儿医学现状与地域发展差异[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(12):1102-1106.
- [6] Davis AS, Chock VY, Hintz SR. Fetal centers and the role of the neonatologist in complex fetal care[J]. Am J Perinatol,2014,31(7):549-456.
- [7] Bianchi DW. 胎儿学诊断与治疗[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2012.
- [8] Kimberly L, Case A, Cheung AP, Sierra S, et al. Advanced reproductive age and fertility: no. 269, November 2011[J]. Int J Gynaecol Obstet,2012,117(1):95-102.
- [9] 杨岚,赵丽,江静颖,等. 孕中期血清未小宝宝筛查在产前诊断及妊娠结局预测中的应用[J]. 南方医科大学学报,2015,7:135-138.
- [10] 周建军,胡娅莉. 唐氏综合征的中孕期筛查[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,24(2):90-93.
- [11] Shipp TD, Benacerraf BR. The significance of prenatally identified isolated clubfoot: is amniocentesis indicated? [J]. Am J Obstet Gynecol,1998,178:600-602.
- [12] Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: text and atlas[M]. Chicago(IL): Year Book Medical,1990:676-724.
- [13] Scheimberg I. The genetic autopsy[J]. Curr Opin Pediatr,2013,25(6):659-665.
- [14] 陈子江,颜军昊. 迎接新一代测序时代的到来[J]. 中国实用妇产和杂志,2016;32(1):13-15.
- [15] 方玉莹,吕时铭. 无创性产前基因检测的临床应用[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(1):74-76.
- [16] Tobias ES, McElreavey K. Next generation sequencing for disorders of sex development[J]. Endocr Dev,2014,27:53-62.
- [17] 郑博仁. 无创产前检测与染色体核型结果的不一致[J/CD]. 妇产与遗传(电子版),2014,1:16-19.
- [18] Pan M, Li FT, Li Y, et al. Discordant results between fetal karyotypin gandnon-invasive prenatal testing by maternal plasma sequencing in a case of uniparental disomy 21 due to trisomicrescue[J]. Prenat Diagn,2013,33(6):598-601.
- [19] Allyse M, Minear MA, Berson E, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges[J]. Int J Womens Health,2015,7:113-126.
- [20] Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, et al. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice[J]. Z Geburtshilfe Neonatol,2014,218(6):242-243.
- [21] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2016;51(1):3-9.
- [22] ASRM. Diagnosis evaluation of the infertile female: a committee opinion[J]. Fertil Steril,2015,103(6):e44-50.
- [23] Krausz C, Chianese C. Genetic testing and counselling for male infertility [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2014,21(3):244-250.
- [24] 徐智策. 胎儿发育生理学[M]. 北京:高等教育出版社,2008.
- [25] Aucourt J, Budzik JF, Manouvrier-Hanu S, et al. Congenital malformations of the hand and forearm in children; what radiologists should know[J]. Semin Musculoskelet Radiol,2012,16(2):146-158.
- [26] Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach[J]. Can J Neurol Sci,2013,40(1):10-16.
- [27] Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Congenital brain abnormalities: an update on malformations of cortical development and infratentorialmalformations [J]. Semin Neurol,2014,34(3):239-248.
- [28] Murphy SM, Laurá M, Reilly MM. DNA testing in hereditary neuropathies[J]. Handb Clin Neurol,2013,115:213-232.
- [29] Southard AE, Edelmann LJ, Gelb BD. Role of copy number variants in structural birth defects[J]. Pediatrics,2012,129(4):755-763.
- [30] Wapner RJ, Levy B. The impact of new genomic technologies in reproductive medicine[J]. Discov Med,2014,17(96):313-318.
- [31] Ingles J, Zodgekar PR, Yeates L, et al. Cardiac Genetic Diseases Council Writing Group. Guidelines for genetic testing of inherited cardiac disorders[J]. Heart Lung Circ,2011,20(11):681-687.
- [32] 潘小英,曾晓华,唐斌. 单基因病的遗传咨询[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2015,7(4):5-8.
- [33] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组. 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(8):570-572.