孕前遗传学评估的注意事项

SOGC

1 简介

本文作为孕前遗传学风险评估的一部分,为医疗服务人员提供产前遗传情况的概览^[1]。为准备怀孕的夫妇提供可以考虑采用的风险防范策略。

本文主要讨论以下两大领域的孕前保健:①遗传风险和风险筛查(家族史、儿童期肿瘤病史、复发性流产史、原发性闭经史、父母高龄、卵巢早衰);②预防致畸物(如医疗条件及药物、肥胖、多种维生素和叶酸的补充、药物、化学物质、感染和免疫状态)。

2 孕前咨询保健模式的证据支持

很多医疗及政府机构已经针对孕前保健提出了总结和陈述^[2-10],需要指出的是,本文仅就孕前保健的遗传学展开讨论,非旨在讨论减少影响健康的其他重要风险因素。

加拿大卫生署强调,孕前父母的健康状态对婴儿的健康至关重要^[3]。但是,因为大多数育龄女性不能确定她们何时(或是否)会怀孕,因此,对孕前期这个概念尚没有一致的定义。

表1摘自《以家庭为中心的孕产妇及新生儿护理的国家指南》^[3],对临床医师进行孕前健康评估可能会提供有用的指导,全面的孕前病史检查能够识别遗传风险高的夫妻双方。当女性和其伴侣了解其有孕前的遗传问题或婴儿出生缺陷的风险时,他们可以做出决定(包括避孕、人工授精、领养、侵入性产前检查及成功妊娠概率)。

加拿大关于孕产妇和儿童健康方面的其他报

该意见由遗传委员会拟定、医学咨询委员会和医学法律委员会审核,并由加拿大妇产科协会执行委员会批准。于2011年1月颁布,第253号指南。

遗传委员会主要成员: R. Douglas Wilson (Chair), François Audibert, Jo-Ann Brock, Lola Cartier, Valerie A. Désilets, Alain Gagnon, Jo-Ann Johnson, Sylvie Langlois, Lynn Murphy-Kaulbeck, Nanette Okun, Melanie Pastuck。

本指南的中文摘译获得 SOGC 认可,在此表示衷心的感谢!

道^[8]强调了10项有效的干预措施,以改善孕产妇、婴儿和儿童健康。其中的3项孕前和产前干预措施如下:①对孕期吸烟的孕妇提供筛查和咨询;②对孕期饮酒的孕妇提供筛查和咨询;③孕前和孕早期使用含有叶酸的维生素制剂以预防出生缺陷(表2)。

2008年加拿大围产期健康报告^[11]显示,在过去的15年中,加拿大的胎儿和婴儿死亡率稳步下降,以出生队列为基础,婴儿死亡率为5%,体重大于1000g的活产婴儿死亡率约为3%。先天性畸形引起的婴儿死亡率下降了43%,从1985~1988年的2.31%降至1996~1999年的1.32%。先天性畸形的产前诊断和其后的选择性终止妊娠是晚孕期胎儿和婴儿死亡率下降的主要因素。孕产妇死亡率从1979~1981年的6.1/100 000下降到1997~1999年的2.5/100 000。

美国妇产科学院(ACOG)^[7]强调孕前保健的重要性,为临床医师提供资源,并建议每个有生殖能力的女性制定自己的生殖健康计划。孕前保健的核心内容包括未确诊的、未治疗的或控制不良的病情;免疫史;孕早期药物和辐射暴露、营养问题;家族史和遗传风险;吸烟以及药物滥用和其他高风险行为;职业和环境暴露、社会问题;孕产妇的心理健康问题。ACOG强调提出“您是否考虑怀孕或您是否会怀孕?”这个问题的重要性,由此可以开始进行以下的孕前保健干预措施:①与病人对话确定其准备怀孕;②评估病人的整体健康状况和改善健康的机会;③健康教育,告知病人社会、环境、职业、行为、遗传因素在妊娠中的显著作用;④识别可能产生不良妊娠结局的高风险的病人。

孕前和孕期保健是全面医疗保健计划的组成部分,其目标是每一个女性健康的最优化。大多数女性拥有近40年的生育能力,优化女性健康包括孕前和孕期的持续性过程,需要卫生保健系统各个层面的充分参与。

表1 采集孕前病史用于评估和咨询

采集项目	具体内容
家族史	构建三代家系。 包括评估遗传性疾病、肌肉萎缩症、血友病、囊性纤维化、脆性 X 综合征、先天性心脏病、苯丙酮尿症、侏儒症、镰状细胞贫血和 Tay-Sachs 病。 包括评估多因素的先天性畸形,如脊柱裂、无脑儿、腭裂、唇裂、尿道下裂和先天性心脏疾病。 包括评估有主要遗传因素的家族性疾病,如发育障碍、早产儿、动脉粥样硬化、糖尿病、精神病、癫痫、高血压、类风湿关节炎、神经性耳聋、严重的屈光性眼病。
种族史	建立种族相关的特殊疾病风险,如镰状细胞性贫血、Tay-Sachs 病、神经管缺陷、 β -地中海贫血、 α -地中海贫血。
年龄	建立年龄增长相关风险(如,15岁以下或35岁以上的女性生物学风险增加)。
健康情况	慢性病 <ul style="list-style-type: none"> · 评估存在的可影响女性受孕能力的慢性疾病,以及使用药物治疗慢性疾病对妊娠的潜在影响。 · 以下疾病应予以考虑:糖尿病、贫血、甲状腺疾病、妇科疾病、高苯丙氨酸血症、哮喘、性传播疾病、心脏病、高血压、下肢深静脉血栓形成、肾病、系统性红斑狼疮、癫痫、血红蛋白病、癌症、痉挛性疾病、结核病、类风湿关节炎和精神性疾病。 感染性疾病 <ul style="list-style-type: none"> · 确认麻疹或水痘易感的女性。如果她们没有积极备孕,提供疫苗接种。 · 确认乙型肝炎易感者。并不建议孕前检测所有易感者乙型肝炎病毒作为常规。 · 建议女性避免接触猫粪,不食用生的和未煮熟的肉类。并不建议孕前常规行弓形虫的血清学检测。 · 评估女性及其伴侣传播疾病(如衣原体、艾滋病、淋病、梅毒)。 生育史 <ul style="list-style-type: none"> · 采集月经史、避孕史、性生活史、不孕不育、异常子宫颈刮片以及宫内接触已烯雌酚史。 · 讨论之前的产科病史,包括早期流产、妊娠次数、分娩方式、产程和产科并发症(如早产、妊娠糖尿病、妊娠期高血压、产后抑郁症)。 · 讨论月经问题,特别是周期性过多出血、闭经、月经稀发。 · 讨论妇科疾病,如子宫内膜异位症、盆腔炎。 生活方式评估 <ul style="list-style-type: none"> · 评估生活方式,包括营养、身体活动、处方药和非处方药的使用、其他药物的使用、目前和过去的环境暴露风险。

表2 改善孕产妇、婴儿和儿童健康的3项有效的孕前干预措施

孕前和产前保健
① 怀孕期间吸烟和儿童暴露于烟草环境下是已知的健康风险。孕期戒烟能够有效地提高戒烟率,降低胎儿宫内生长受限和早产的发生率。
② 已经证明,筛查和咨询孕期饮酒的女性可以减少酒精摄入,减少对儿童的不良影响。
③ 孕前和孕早期使用含有叶酸的维生素制剂可预防高达70%的神经管缺陷,如脊柱裂和无脑儿。

美国健康与人类疾病预防控制中心提出了最新的改善孕前健康和健康保健的建议,孕前保健的定义如下:孕前保健是一系列干预措施,其目标是通过预防和管理,识别、改变影响女性健康或妊娠结局的生物学、行为学和社会风险。改善孕前健康和妊娠结局不仅需要有效的临床干预,还需要改变男女双方的生殖健康知识、态度和行为。尽管有些健康推广活动旨在减少吸烟、滥用酒精、亲密伴侣间的暴力行为、肥胖、人类免疫缺陷病毒(HIV)/获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、减少使用疫苗可预防的疾病和接触职业危害因素,但大多数的美国人不知道这些和其他的生活方式如何影响生殖健康和孕育下一代。

3 遗传风险及风险筛查

美国儿科学会和美国妇产科学院^[9]将孕前保健的主要干预因素归纳为体格评估、风险筛查、疫苗接种和咨询服务。以下是进行风险筛查的8个方面:①生殖意识;②环境毒素和致畸物;③营养和叶酸;④遗传学;⑤包括烟草和酒精在内的药物滥用;⑥医疗条件和药物;⑦感染和疫苗接种;⑧身心方面(抑郁症或暴力)。

三代的家族谱系可明确遗传风险,可以通过患者预约前或等待咨询时填写遗传筛查问卷而获得相关资料。当发现明显的反复出现的家族史或可能的遗传病诊断时,应给予患者医学遗传咨询。常见的

家族性遗传病或风险增加的遗传病包括:X-连锁疾病,只影响遗传缺陷X基因的男性;常染色体隐性遗传病,有基因缺陷的男性和女性; α 和 β 地中海贫血;其他的在特定的种族、德国犹太人和有血亲关系的人群中高发血红蛋白病、囊性纤维化、神经性耳聋、Tay-Sachs病、脊髓性肌萎缩之类的疾病^[12-14]。

4 有癌症治疗史的女性

Edgar和Wallace^[15]综述了童年时期患过癌症的女性的妊娠结局。大多数癌症幸存者有正常的生育能力,可以成功妊娠。但儿童期癌症女性幸存者的早产和低出生体重儿风险则更高。这和胎儿生长限制和胎儿在子宫内不能发育到足月及放射治疗引起的子宫损伤有关。化疗与不良妊娠结局似乎无关,然而,需要前瞻性队列研究随访现代治疗和经常使用的高强度化疗者的结局,以确定风险^[15]。

癌症幸存者后代的遗传异常风险与正常人后代是相同的,因此癌症的治疗并不会对子代遗传性疾病造成更大的风险。Edgar和Wallace发现,除了已知的癌症易感综合征,有癌症病史极少或不增加子代患癌症的风险。这表明“在可能对性腺造成伤害的化疗和放疗后,如果存活的卵母细胞库能够使女性受孕,那么似乎治疗不会明显增加卵母细胞突变的风险”^[15]。儿童期癌症幸存者过早绝经的危险可能显著增加。“大多数儿童期癌症女性幸存者有规律的月经周期。然而,对于少数人来说,卵巢功能丧失可能会出现过早绝经和不孕”^[15]。癌症幸存者比正常人发生非手术性绝经高13倍,年龄在40岁时累计发病率为8%。提供孕前保健的医生应确保女性癌症幸存者意识到这些问题。

5 不孕和闭经

原发性闭经4个最常见的原因依次为性腺发育不良(48.5%)、先天性无子宫和阴道(16.2%)、促性腺激素释放激素缺乏(8.3%)和青春期延迟(6.0%)。需要考虑的遗传诊断是特纳综合征(45,X或变异)、先天性肾上腺皮质增生症(常染色体隐性遗传)、先天性无子宫和阴道(大多数情况下是46,XX,正常女性发育,苗勒管缺陷)、完全性雄激素不

敏感综合征(X-连锁的雄激素突变,46,XY女性表型)、性腺发育不良/发育不全(女性或46,XY女性,80%的病因不明,15%~20%SRY染色体突变或缺失)、性腺功能低下症、卡尔曼综合征(遗传方式不确定,X-连锁性显性或隐性遗传)。

6 夫妻高龄

胎儿非整倍体发生的风险与孕妇的年龄成正相关。2009年SOGC指南上综述了合理的产前筛查^[16]主要建议如下:①加拿大所有孕妇,无论年龄大小,都应通过书面知情同意,进行临床上常见的胎儿非整倍体产前筛查,并于孕中期行超声检查胎儿生长与畸形情况;②孕妇年龄是产前非整倍体筛查的最低标准,并应废除其作为侵入性诊断测试的指征。除了40岁以上女性,没有多个标记物筛查结果阳性,羊膜腔穿刺和绒毛取样应禁忌。应告知女性胎儿非整倍体的风险随着年龄增加而增加,各年龄段唐氏综合征(21三体)患儿的发生率是20岁1:1450,30岁1:950,40岁1:85。

夫妻高龄与新发主要变异相关^[17]。目前对于高龄还没一个明确定义,常用的标准是男性超过40岁。一些研究表明遗传缺陷,特别是新发单基因突变,在45岁以上男性子代发生率是20或25岁对照组的4到5倍(软骨发育不全的出生患病率约1/27000)。子代新发常染色体显性遗传风险的增加与父亲高龄相关,家族史对这种情况没有提示意义,因为这些变异是家族中新发的。与父亲高龄相关的常染色体显性遗传病包括软骨发育不全、多发性神经纤维瘤、马方综合征、特柯二氏综合征(Treacher Collins syndrome)、瓦尔登布综合征(Waardenburg syndrome)、致死性发育不良、成骨不全症与亚伯特综合征(Apert syndrome)。

与产妇祖父年龄成正相关的X连锁疾病,包括血友病(凝血因子VⅢ缺乏)、B型血友病(Ⅸ因子缺乏)、杜氏肌营养不良综合征、亨特综合征、X-连锁无丙种球蛋白血症、视网膜色素变性。当没有明确的家族史时,这些疾病并没有特异性的筛查方法,且发生风险很低。然而,当男性年龄过高时,患者应了解这些与年龄有关的疾病。

西方人群的平均绝经年龄是 51 岁,约有 5% 的女性在 40~45 岁之间绝经。普通人群卵巢早衰(POF)发生率为 1%,其定义为 40 岁之前由于高促性腺激素血症而引起的月经停止^[18]。遗传或自身免疫为病因的概率取决于诊断时病人的年龄,至少 25%~33% 的病例呈特发性。特发的 POF,约 2% 携带一个脆性 X 综合征的前基因突变。其中家族性卵巢早衰,14% 的患者携带脆性 X 综合征的前基因突变。2007 年的一篇文章^[19] 还发现了一个卵母细胞特异同源序列,可能作为非综合征性卵巢衰竭的候选基因。其他与卵巢早衰相关的基因(FSH 受体、POF1B、FOXL2、BMP15) 在此文中有所综述^[18,19],与 POF 相关的其他遗传性疾病为染色体疾病,如特纳综合征(45,X)、嵌合特纳综合征、涉及正常卵巢功能 Xq26.2-q28 染色体区域的染色体重排、半乳糖血症和 2 个罕见的遗传性综合征(睑裂狭小-上睑下垂-内眦赘皮倒向综合征^[18] 和自身免疫性多系统内分泌失调-念珠菌感染-外胚层营养不良^[18]。)

7 复发性流产

复发性流产的病人也应该考虑潜在的遗传异常^[20]。复发性流产定义为 2~3 次或更多的连续的自然流产,发生率为 1%。在有 3 次或以上流产史的夫妇中,由一人携带平衡易位重排(对等或罗伯逊易位)的约占 5.5%,是一般人群的 10 倍。除了父母的染色体核型分析,还应检查女性抗磷脂抗体、狼疮抗凝剂、系统性红斑狼疮、蛋白 C 缺乏症和凝血因子 V 的 Leiden 突变。

流产胚胎的染色体核型分析(第 3 次流产必须进行检测,如果为第 2 次流产,则根据病人年龄尽可能进行该检测)对辅助预测成功妊娠的结局很重要。这项检查有时被遗忘或排除,但是这对于疾病合理的解释及诊治非常重要。

复发性流产中受影响的男胎可以发生在一些罕见的 X-连锁显性疾病,如色素失调症、Goltz 综合征、oral-facial-digital(口-面-指)综合征,但很罕见且只占复发性流产的一小部分。咨询时,当其他因素如暴露于毒素或药物、盆腔感染、内分泌或代谢功能

紊乱、免疫功能紊乱和子宫畸形已排除,应考虑医学遗传学的问题。

8 预防致畸物

有相当一部分育龄妇女长期暴露于各种环境和物质下,可以产生不利妊娠结局的影响,结果导致流产、婴儿死亡、出生缺陷或母婴的其他并发症。在 2002 年,约 6% 的 18~44 岁的成年女性患有哮喘、50% 的人超重或肥胖、9% 患有糖尿病、3% 有心脏病、3% 为高血压和 1% 的甲状腺疾病。20~39 岁的女性中超过 80% 有龋齿或其他口腔疾病,这些与母婴妊娠并发症相关。高风险行为包括孕期吸烟、饮酒(分别占 11% 和 10%),其中 55% 的孕龄妇女饮酒。

有证据表明,孕前保健对减少由异维甲酸、酒精滥用、抗癫痫药、糖尿病(受孕前)、叶酸缺乏、乙型肝炎、HIV/AIDS、甲状腺功能减退、母亲苯丙酮尿症、风疹抗体阴性、肥胖、口服抗凝剂、性传播疾病(如衣原体和淋病)、吸烟等所致的不良妊娠结局是有效的。近期有文章综述了孕前保健评估这些危险因素及证据^[5-10],这些关于治疗、药物和病毒感染的总结都强调致畸物可能对胚胎和胎儿的不良后果。

Waller 等^[21] 强调孕前肥胖(BMI>30 kg/m²) 是胎儿结构性缺陷的一个危险因素。肥胖女性的分娩有以下结构性缺陷之一的婴儿的风险是非肥胖女性的 2 倍。这 7 种缺陷分别为:脊柱裂、心脏畸形、肛门直肠闭锁、尿道下裂、肢体缺失(手指、脚趾及肢体缺失)、膈疝和脐膨出(表 3)。

表 3 7 种与母亲肥胖正相关的出生缺陷(排除患妊娠期糖尿病的病例对照组患者)调整后的比值比

出生缺陷	调整后 OR
脊柱裂	2.10
心脏畸形	1.40
肛门直肠闭锁	1.46
尿道下裂	1.33
肢体缺失	1.36
膈疝	1.42
脐膨出	1.63

动物和人类研究提供的证据表明,孕前患有糖尿病的孕妇,血糖控制对广泛的结构性出生缺陷有

益。此项研究发现的结果可能是类似的机制^[21],确诊为妊娠期糖尿病者被排除,但未被确诊的糖尿病患者可能包括在内。肥胖导致死胎风险增加(OR 2.07, 95%CI 1.59~2.74),虽然机制尚不清楚^[22],但孕期体重管理是必要的^[23]。

2007年加拿大妇产科协会出版的临床实践指南总结了致畸作用与孕前糖尿病^[24]、妊娠期糖尿病、药物、化学和孕期感染^[25]有关。前瞻性和回顾性队列研究已经证明孕前和妊娠期糖尿病(包括可能未确认的2型糖尿病)子代发生先天性畸形的风险增加(4%~10%)。患有糖尿病的妇女应给予孕前的咨询,理想的情况是一个多学科的团队,能够优化健康状况和血糖控制、统计先天性畸形的风险。对于孕前患有1型或2型糖尿病,或在妊娠期患2型糖尿病风险的孕妇,良好的血糖控制可以减少先天畸形的发生。最常见的畸形涉及心血管系统、中枢神经系统以及脸和四肢^[24]。

当暴露于药物、化学物和感染时,先天性畸形的风险取决于暴露物的特异性和剂量、孕龄和遗传易感性^[25-28]。

孕前保健咨询应包括补充多种维生素和叶酸预防出生缺陷。2007年的SOGC《母亲风险指南》^[29]推荐至少孕前2~3个月开始补充叶酸和多种维生素,并持续整个孕早期。最佳剂量可以根据其治疗和家族史确定出生缺陷发生的风险来制定。此营养规划可以减少先天性畸形的发生和复发,包括神经管缺陷(如无脑儿、脊髓脊膜膨出、脊膜膨出)、口腔面部裂、先天性心脏疾病、泌尿系统异常和肢体缺失。

对于妊娠期某些已知病毒的致畸风险,在孕前咨询时应了解女性免疫状态。旅游时的暴露现在比较常见,这增加了免疫评估的重要性。2003年ACOG委员会意见和2009年SOGC的临床实践中综述了妊娠免疫接种相关问题^[31]。SOGC指南提出以下建议:①应评估所有育龄女性免疫接种前妊娠的可能性;②孕前或产前保健时,卫生服务人员应收集所有女性的免疫接种史;③一般情况下,接种存

活和(或)减毒活疫苗在妊娠期间为禁忌,因为理论上对胎儿有很大风险;④不经意在妊娠期间接种存活和(或)减毒活疫苗时,不应该因为致畸风险劝告其终止妊娠;⑤非妊娠女性接种存活和(或)减毒活疫苗,应劝告至少4周后准备妊娠;⑥灭活的病毒疫苗、细菌疫苗和类毒素在怀孕期应用是安全的。指南^[30]还总结了妊娠期可用的疫苗及使用指征。

9 总 结

孕前规划十分重要,但不一定能做到,因为一些妊娠是无法预料的。在接触患者时,必须考虑患者的生育风险,因为个人情况在改变,新的变化能影响家族史。遗传和先天性畸形一级预防的目标是减少围产期发病率和死亡率,改善家庭健康。卫生服务者应经常询问生育年龄患者“您是否考虑怀孕或您是否会怀孕?”

参 考 文 献

- [1] Silversides A. The wide gap between genetic research and clinical needs[J]. CMAJ, 2007, 176:315-316.
- [2] Menon S, Burgis J, Bacon J. The college-aged examination: a comprehensive approach to preventive medicine[J]. The Female Patient, 2007, 32(70):32-36.
- [3] Public Health Agency of Canada. Family-centered maternity and newborn care: national guidelines[R].
- [4] Public Health Agency of Canada. The sensible guide to a healthy pregnancy.
- [5] Kay Johnson, Samuel F Posner, Janis Biermann, et al. Recommendations to improve preconception health and health care—United States[J]. MMWR, 2006, 55:1-22.
- [6] Schuurmans N, Senikas V, Lalonde A. Healthy beginnings [M]. 3rd ed. Ottawa: The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2005. 1-21.
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists Preconception Care Work Group. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. ACOG Committee Opinion, No. 313; 2005.
- [8] Lerberghe WV, Manuel A, Matthews Z, et al. Make every mother and child count[R]. World Health Report, 2005.
- [9] American Academy of Pediatrics; American College of

- Obstetricians and Gynecologists. Antepartum care. In: ACOG guidelines for perinatal care. 5th ed. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002;73-124.
- [10] ACOG guidelines for women's health care. 2nd ed. Part 3, Patient care. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.
- [11] Public Health Agency of Canada, Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition. Ottawa: PHAC, 2008.
- [12] Langlois S, Wilson RD. SOGC Clinical Practice Guideline No. 177[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2006;324-332.
- [13] Chitayat D, Wyatt PR. SOGC Clinical Practice Guideline No. 216[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2008,30;837-841.
- [14] Langlois S, Ford JC, Chitayat D. SOGC Clinical Practice Guideline No. 218[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2008,30;950-959.
- [15] Edgar AB, Wallace HB. Pregnancy in women who had cancer in childhood[J]. Eur J Cancer, 2007,32;1890-1894.
- [16] Summers AM, Langlois S, Wyatt P, et al. SOGC Clinical Practice Guideline No. 187[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2007, 29;146-161.
- [17] HV Toriello, JM Meck. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age[J]. Genet Med, 2008,10 (6);457-460.
- [18] Firth HV, Hurst JA, Hall JG. Premature ovarian failure. Oxford Desk Reference—Clinical Genetics. Oxford: Oxford University Press, 2005;620-621.
- [19] Qin Y, Choi Y, Simpson JL, et al. NOBOX Homeobox mutation causes premature ovarian failure[J]. Am J Hum Genet, 2007,81;576-581.
- [20] Firth HV, Hurst JA, Hall JG. Miscarriage and recurrent miscarriage. Oxford Desk Reference—Clinical Genetics. Oxford Medical Press, 2005,616-617.
- [21] Waller DK, Rasmussen SA, Correa A. Pre-pregnancy obesity a risk for structural birth defects[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007,161;745-750.
- [22] Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth; a metaanalysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197; 223-228.
- [23] ACOG Committee on Adolescent Health Care. Weight management: a guideline to caring for adolescent patients [M]. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007.
- [24] Allen CM, Armson BA. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2007,29;927-934.
- [25] Wilson RD. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2007,29: 911-917.
- [26] Schwarz B, Postlethwaite DA, Armstrong MA, et al. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women[J]. Ann Intern Med, 2007,147: 370-376.
- [27] Chudley AE, Conry J, Cook JL, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis [J]. CMAJ, 2005, 172;S1-S21.
- [28] McLeod L, Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy[J]. Community Genet, 2002,5;33-39.
- [29] Wilson RD. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2007,29;1003-1013.
- [30] Gruslin G, Steben M, Halperin S, et al. SOGC Clinical Practice Guideline No. 236. J Obstet Gynaecol Can, 2009, 31;1085-1092.
- [31] Roger FG. Immunization during pregnancy [J]. J Obstet Gynecol, 2002,45(1);42-58.

李焱焱 摘译
邹刚 校