

重大出生缺陷的精准预防:行在当下

边旭明^{1*} 蔡艾杞² 戚庆炜¹ 朱宝生^{2*}

(1. 中国医学科学院北京协和医院 妇产科产科中心,北京 100002;2. 云南省第一人民医院、昆明理工大学附属医院 医学遗传科、云南省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心,云南昆明 650032)

【中图分类号】 R714.55 【文献标识码】 A



边旭明,二级教授,博士生导师,中国医学科学院北京协和医院妇产科产科中心、国家卫健委全国产前诊断专家组成员,中华医学会围产医学分会副主任委员,中国医师协会围产医学分会副主任委员,《中华妇产科杂志》、《中国实用妇科与产科杂志》、《中华围产医学杂志》等杂志编委。

从事产科学和出生缺陷防治临床与教学 40 年,发表论文 200 多篇,主编《实用产前诊断学》,主译《胎儿遗传性疾病:诊断、预防、治疗》等专著,

主持编写《中华人民共和国卫生行业标准:胎儿染色体数目异常和开放性神经管缺陷的产前筛查与产前诊断技术标准》等重要技术标准、指南和专家共识。于 2005 年获中华医学科技奖二等奖,2011 年获北京市科学技术一等奖,被授予国务院政府特殊津贴专家等荣誉称号。

出生缺陷(birth defects)也称先天异常,是指出生前胚胎发育紊乱引起的异常(非分娩损伤所引起),出生时或出生后可见的先天畸形(congenital malformation)、功能障碍和代谢紊乱的总称,包括形态上的畸形(如脊柱裂)、细胞的异常(如先天性白血病)、染色体异常(如唐氏综合征)、酶和结构蛋白的异常(如苯丙酮尿症)及生理功能异常(如盲、聋、哑)等。出生缺陷病因众多,以遗传和环境因素为主,遗传因素如染色体畸变、染色体拷贝数异常、基因突变,环境因素包括生物、物理、化学、药物和营养因素等,在更多情况下出生缺陷是遗传与环境因素交互作用的结果。部分出生缺陷可以通过治疗干预缓解或改善疾病的不良后果,但重大出生缺陷目前还缺乏有效的治疗措施,包括致死性疾病和出生后难以通过治疗干预来改善患者生存的疾病。重大出

生缺陷是引起新生儿生长发育障碍、严重残疾甚至死亡的主要原因之一,给家庭和社会带来巨大的疾病负担。

1 国内外出生缺陷防控情况

根据《全球出生缺陷报告》,全球每年约有 790 万儿童出生时即患有某种严重的遗传性或非遗传性因素有关的出生缺陷,约占出生儿童总数 6%^[1]。每年 270 万新生儿死亡中由出生缺陷所致的死亡超过 10%,260 万死产中有 19.2 万属出生缺陷,每年的 5 岁以下儿童死亡中约有 48.4 万人由出生缺陷导致(先心病和代谢病所致的死亡未统计在内)^[2]。

我国是出生人口大国,每年活产婴儿数量在 1600 万~2000 万人,其中有出生缺陷的新生儿数量巨大;我国也是出生缺陷高发国家,出生缺陷发生率约为 5.6 %^[3],与世界中等发达国家的平均水平接近,每年新增出生缺陷患儿约 90 万例,其中出生时

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.02.001

通信作者:边旭明, E-mail: xmbian@vip.sohu.com;朱宝生, E-mail: bszhu@aliyun.com

临床明显可见的出生缺陷每年约有 25 万例^[3]。出生缺陷在全国婴儿死因构成比中的顺位由 2000 年的第 4 位上升至 2011 年的第 2 位,达到 19.1%。出生缺陷已经成为严重制约我国婴儿死亡率的进一步下降和人均期望寿命提高的重要公共卫生问题,影响我国人口素质和群体健康水平。防治重大出生缺陷,预防致死性出生缺陷,是满足人们追求美好健康生活的基本保障,是每一个家庭都需要的基本医疗服务。

2 出生缺陷防控新时代

出生缺陷防控包括风疹疫苗接种、增补叶酸或强化食品、计划生育、社区教育、人群筛查、遗传咨询和婚前产前诊断服务等内容^[4]。受益于现代医学快速发展,预防和减少重大出生缺陷发生和出生已成为可能,二代测序(next generation sequencing, NGS)^[5]、染色体微阵列芯片(chromosomal microarray analysis, CMA)、串联质谱、多组学分析、人工合成染色体等新技术、新方法层出不穷,已经可以对一部分重大出生缺陷进行精准筛查、精准诊断。

经过多年努力,出生缺陷防治工作取得明显成效,对干预措施敏感的致死和严重致残的出生缺陷发生率逐步下降。在认识到叶酸代谢不足对诱发胎儿神经管畸形的致病作用之后,通过孕前和孕早期补充叶酸的一级预防,再通过孕中期血清学产前筛查和胎儿超声检查的二级预防,活产婴儿中开放性神经管缺陷发生率已经下降到 1/万左右。20 世纪 80 年代末发现孕中期测定母血清甲胎蛋白、人绒毛膜促性腺激素等血清标记物浓度可以筛查胎儿罹患唐氏综合征的风险;90 年代发现孕 11~13 周时 B 超测量胎儿颈项半透明带厚度(nuchal translucency, NT)增厚与唐氏综合征等染色体病有关,之后发展了孕早期唐氏综合征产前筛查的一站式风险评估(one-stop clinical assessment of risk, OSCAR);近年来,随着母体外周血胎儿游离 DNA 无创产前筛查(non-invasive prenatal screening, NIPS)的快速普及,其筛查精准度已得到临床证实^[6],在孕 12~22 周几乎能够筛查出所有的胎儿染色体数目异常疾病,同时还能提示较大片段的染色

体微缺失微重复的风险^[7],再通过 CMA 和 NGS 对胎儿染色体拷贝数变异(copy number variations, CNVs)进行产前诊断,将染色体微缺失微重复综合征(microdeletion/microduplication syndromes, MDs)也逐渐纳入染色体病的防控范围,染色体病防控进入了新时代。此外,以地中海贫血为代表的单基因遗传病防控技术也得到完善,通过对婚前医学检查的新婚夫妇进行携带者筛查,或者对未接受过地中海贫血筛查的早孕期孕妇进行高通量测序的基因筛查,对高风险孕妇实施胎儿的产前基因诊断,可以最大限度地减少重型地中海贫血患儿的出生^[8]。

近年来,全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)的临床应用研究迅猛发展,对生育过复杂疾病、罕见病患儿的孕妇,在选择其他诊断方法无法获得明确诊断的产前病例中,可提供 WES 以尽可能确诊先证者疾病,评估产前诊断可能性,并提供针对性产前诊断,避免再次生育类似患儿。同时, WES 可以解决部分超声异常但核型正常胎儿的遗传诊断问题。WES 在临床产前诊断中具有巨大的潜力与广泛的前景。

3 精准的出生缺陷二级和三级预防

在进行产前保健阶段提供,主要通过产前筛查和产前诊断早期发现出生缺陷高风险者,并提供适宜的遗传咨询服务,以利于孕妇知情选择、实施后续干预措施。目前的二级预防措施主要是一套针对致死、致残、致愚性重大先天性疾病的产前筛查和产前诊断综合防控体系,包含了针对常见胎儿染色体非整倍体的母血清学筛查或无创 DNA 筛查,以核型分析和 CMA 为主流技术平台的标准产前遗传学诊断,以及超声和磁共振等影像学技术。完成对单基因病的产前诊断。利用影像学检查(超声和磁共振)对胎儿结构异常进行筛查,并进一步对这些病例进行产前遗传学诊断,目的是防止和减少上述重大出生缺陷胎儿出生,提高出生人口素质。而对于出生后能够早期诊断、治疗,并取得较好康复效果的出生缺陷,则可以采用三级预防措施,包括新生儿身体检查和遗传代谢病、听力障碍、先天性心脏病等新生

儿疾病筛查。一些常见单基因遗传病如苯丙酮尿症、葡萄糖-6磷酸脱氢酶缺乏、大多数种类的先天性心脏大血管畸形等出生缺陷,早期治疗可有效预防疾病对患儿智力的损害甚至挽救生命。手术是重要的治疗内容,60%以上的出生缺陷儿存在单器官、单系统或单肢先天性畸形,通过具有成本效益的手术可矫正很多出生缺陷并改善预后。如先天性心脏缺陷、唇腭裂、畸形足、先天性听力障碍、先天性白内障以及肺部、胃肠道和泌尿生殖系统异常等。对出生后发现的出生缺陷患儿同样也需要进行生理、心理、智力或感官缺陷的治疗。

4 小结与展望

出生缺陷严重影响人口素质的提升,影响我国综合国力和国际竞争力的提升,影响经济社会可持续发展和全面建设小康社会战略目标的实现。国家卫生健康委员会于2018年发布《全国出生缺陷综合防治方案》,要求进一步加强和完善出生缺陷综合防治体系建设,建立政府主导、部门协作、社会参与的出生缺陷防治工作机制,开展国家重大出生缺陷防控项目,建立出生缺陷监测中心,运用医疗领域内的新技术和新方法,加强产前筛查和产前诊断,提升出生缺陷防控机构的综合服务能力,健全出生缺陷综合防治服务网。在强有力的政府推动下快速提升出生缺陷防治水平,我国或将为全世界出生缺陷防控提供成功范例。

参考文献

- [1] 任爱国. 美国一基金会发布全球出生缺陷报告[J]. 中国生育健康杂志, 2006, 17(2):121-122.
- [2] Modell B, Berry RJ, Boyle CA, et al. Global regional and national causes of child mortality [J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1556-1557.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 《中国出生缺陷防治报告(2012)》[M]. 中华人民共和国卫生部妇幼与基层健康司, 2012, 北京.
- [4] Geary LM, Chen TY, Montgomery TP, et al. Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders: report of a WHO meeting, Cairo, Egypt, 6-8 December 1999[J]. Cheminform, 2014, 45(42): 5920-5922.
- [5] 陈子江, 颜军昊. 迎接新一代测序时代的到来[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016(1):13-15.
- [6] Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17):1589-1597.
- [7] Li R, Wan J, Zhang Y, et al. Detection of Fetal Copy Number Variations by Noninvasive Prenatal Testing for Common Aneuploidies[J]. Ultrasound ObstetGynecol, 2015, 47(1): 53-57.
- [8] He J, Song W, Yang J, et al. Next-generation sequencing improves thalassemia carrier screening among premarital adults in a high prevalence population: the Dai nationality, China[J]. Genet Med, 2017, 19(9):1022-1031.

(收稿日期:2019-05-20)

编辑:宋文颖