

IVF合并DOCK基因变异，羊水过少，胎儿生长受限的重症监护一例报告

邓馨仪，罗惠娟*，莫天瑶，刘金香

暨南大学附属第一医院产科，广东 广州

收稿日期：2025年6月17日；录用日期：2025年7月9日；发布日期：2025年7月17日

摘 要

体外受精技术成熟，全球广泛应用，但多胎妊娠、卵巢过度刺激等风险仍存在，DOCK基因的研究处于早期阶段，病例数据较少。本文报导并讨论一例IVF合并DOCK基因变异、羊水过少、胎儿生长受限的孕妇的妊娠监督及其终止妊娠时机，方法的选择。一名停经30 + 5周孕妇，因下腹部发紧13小时余入院，试管婴儿妊娠状态合并胎儿生长发育迟缓、羊水过少、完全性前置胎盘、胎盘血窦、胎盘植入不伴出血？羊水穿刺医学外显子检测(父母子)发现：DOCK基因变异，经保胎治疗至36 + 1周，介入下行子宫下段剖宫产术，产后大出血，予输血止血治疗，胎儿送至新生儿科治疗，术后恢复可，出院，本例复合多种病症，复杂且严重，其妊娠监督注意事项，终止妊娠方式和时机的选择为复杂高危妊娠的治疗提供了新证据。

关键词

DOCK6基因，IVF，病例报告

A Case Report to IVF with DOCK Gene Mutations, Oligohydramnios, and Fetal Growth Restriction in Intensive Care

Xinyi Deng, Huijuan Luo*, Tianyao Mo, Jinxiang Liu

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

*通讯作者。

文章引用：邓馨仪，罗惠娟，莫天瑶，刘金香. IVF 合并 DOCK 基因变异，羊水过少，胎儿生长受限的重症监护一例报告[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1048-1052. DOI: 10.12677/acm.2025.1572090

Abstract

It is mature for the *in vitro* fertilization technology, which is widely used worldwide. However, there is a risk in the existence of multiple pregnancy and ovarian hyperstimulation. The research on the DOCK gene is in the early stage, and there are few case data. Report and discussion have been carried out in this study, which is to attain a selection of the pregnancy supervision of a pregnant woman with IVF combined with DOCK gene variants, oligohydramnios, and fetal growth restriction, likewise the timing and pregnancy termination. A pregnant woman who had stopped menstruation for 30 plus 5 weeks was hospitalized due to tightness in the lower abdomen for more than 13 hours, and the IVF pregnancy status was combined with fetal growth retardation, oligohydramnios, complete placenta previa, placental blood sinus, and placenta implantation without bleeding? It was found that the pregnant woman can be discharged after fetal protection treatment to 36 plus 1 weeks, by the interventional lower uterine cesarean section, postpartum hemorrhage, blood transfusion to stop bleeding, fetus sent to neonatology for treatment, and reaching postoperative recovery through amniocentesis medical exome detection (parent-child). New evidence has been provided for the treatment of complex high-risk pregnancies with the precautions for pregnancy supervision, and the selection of pregnancy termination mode and timing, in this complex and severe combination of multiple diseases case.

Keywords

DOCK6 Gene, IVF, Case Report

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例报告

患者，女，32岁，孕30+5周，因“下腹部发紧13小时余”于2024年6月8日就诊于广州市华侨医院。患者于2023年9月12日，行双侧输卵管结扎手术，丈夫因2019年行“精索高位结扎手术”后性功能障碍，故本次妊娠为试管婴儿状态。2023年11月25日于揭阳艾维医院移植冷冻周期5天囊胚，移植前口服芬吗通，环孢素，黄体酮等药物持续至孕10周。孕6周时自觉阴道少量流血症状，超声提示宫腔少量积血，予低分子肝素至孕12周时因阴道流血量增多停用。孕12+3周行NT筛查，测值为1.1mm，考虑宫腔少量积血；孕早期筛查提示地中海贫血基因携带者，自孕13周起口服红源达纠正贫血治疗，2024年6月5日复查血红蛋白(HGB): 106 g/L，提示轻度贫血。孕16周后超声提示：胎盘前置状态，胎盘血窦，绒毛膜下血肿。孕20周自感胎动。孕22+2周超声提示：完全性前置胎盘。2024年5月8日行口服75 g葡萄糖耐量试验(OGTT): 空腹4.9 mmol/L，1小时10.74 mmol/L，2小时9.2 mmol/L，诊断为妊娠期糖尿病，予饮食、运动控制后血糖可，2024年6月4日，外院复查糖化血红蛋白: 数值为5.7 mmol/L。2024年6月3日，外院超声提示：宫内单活胎，约孕26+5周大小，头位(EFW 982 g)，胎儿体重小于3th%，考虑胎儿生长受限(FGR)，完全性前置胎盘，胎盘内血池，局部胎盘与前壁肌层分界欠清，未排除胎盘植入可能，建议磁共振检查，羊水过少(羊水指数: 40 mm，羊水最深区: 17 mm)，孕30+1周时因胎儿偏小1+月，前往汕头大学医学第一附属医院就诊，入院后完善相关检查，免疫组化相关结果未见明显异常，予补液，肝素改善微循环，监测胎心等处理，复查超声后告知病情及风险出院。孕

期无阴道流液，无头痛，眼花，视物模糊，心悸，胸闷等不适。现孕 30 + 5 周，自诉当日凌晨 1 点起偶感下腹部发紧发硬，一次约 5 min，间隔 1 h，持续 2 h，胎动如常，无下腹部明显疼痛，无阴道流血流液等不适。体温 36.8℃，脉搏 116 次/分，呼吸 20 次/分，血压 123/81 mmHg。腹部见腹腔镜术后疤痕，其余无特殊异常。宫高 26 cm 腹围 90 cm，胎心监护显示反应型 NST，胎先露为头位，未扪及规律宫缩。未行阴道检查。

入院检查：① 影像资料：孕 30 + 5 周本院 B 超示：FGR、中央性前置胎盘、羊水指数 57 mm，最大深径 25 mm，宫颈内口血窦、胎盘植入评分 6 分。孕 31 + 1 周羊水穿刺外显子检测(父母子)结果提示：DOCK6 基因变异。孕 31 + 5 周 B 超示：双顶径 71.3 mm、枕额径 97.6 mm、头围 265.3 mm、腹围、246.9 mm、股骨 50.5 mm，预测胎儿体重：1205 g。中央性前置胎盘，胎盘成熟的 I 级。羊水最大径线：45 mm，羊水指数 113 mm。孕 32 + 1 周 B 超示：中央性前置胎盘，羊水最大径线 35 mm，羊水指数 108 mm，胎儿大小与孕周基本相符。孕 30 + 5 周 MRI (见图 1)提示：胎儿脑结构及径线未见明显异常。完全性前置胎盘；子宫双侧侧壁胎盘附着处局部肌层低信号模糊带、中断，胎盘信号不均匀，右侧侧壁局部胎盘向外凸，似突破浆膜层，周围见较多粗大血管；胎盘完全覆盖宫颈口。扫及母体右肾下极见一肿块影，T2W1 呈低信号，大小约 4.2 cm × 5.0 cm。② 检验资料：孕 30 + 5 周入院抽血平均红细胞体积(MCV)：66.40 ↓ fL，平均红细胞血红蛋白量(MCH)：21.80 ↓ pg，葡萄糖(GLU)：8.13 ↑ mmol/L，凝血功能、肝肾功能等其余抽血检验结果未见明显异常。

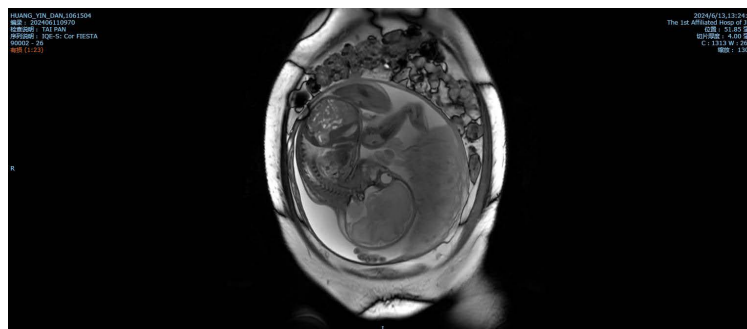


Figure 1. Abdominal MRI images

图 1. 腹部 MRI 图

入院诊断：1) 先兆早产；2) 胎儿生长发育迟缓；3) 羊水过少；4) 完全性前置胎盘；5) 胎盘血窦；6) 胎盘植入不伴出血？7) 妊娠合并地中海贫血；8) 妊娠期轻度贫血；9) 妊娠期糖尿病(WhiteA1)；10) 试管婴儿妊娠状态；11) 孕 1 产 0，宫内孕 30 + 5 周，宫内单活胎。

治疗经过：患者合并完全性前置胎盘、胎儿生长发育迟缓、胎盘血窦、羊水过少、试管婴儿，与患者及其家属沟通后，患者坚持继续妊娠，要求保胎治疗。2024 年 6 月 11 日送胎儿医学科行羊膜腔内灌注及染色体基因检测，予以地塞米松促胎肺成熟，硫酸镁胎儿脑保护，黄体酮胶囊降低子宫敏感度，盐酸利托君、阿托西班抑制宫缩，检测胎心胎动、胎儿血流，监测血糖并控制，2024 年 6 月 28 日羊水穿刺医学外显子检测(父母子)结果提示：DOCK6 基因变异，告知相关风险后，患者及家属表示要求保留胎儿，遂继续保胎至 36 + 1 周，于 2025 年 7 月 15 日介入下行子宫下段剖宫产术，术中娩出一早产单活胎，术后予输血、放置宫腔水囊止血、抗感染、促进子宫收缩、子宫复旧、腹部伤口护理、促排气等对症治疗，产后 24 小时出血：1315 mL，恢复可出院。

回访：9 个月后电话回访患者，患者诉患儿儿童保健检查结果无明显异常，育儿过程中患者及其他家属未发现患儿身体，行为，心理特殊异常。

2. 讨论

2.1. DOCK6 基因变异原理及临床表现

DOCK 家族分为 11 类,与多种免疫缺陷疾病的致病机制有关,其变异可导致感染易感性增加、自身免疫异常及肿瘤倾向等表现[1]。DOCK6 基因位于 19 号染色体 19p13.2,由 48 个外显子组成。DOCK6 基因突变常常导致 Adams-Oliver 综合征 2 型(AOS2),有神经发育异常,血管发育异常以及癌症风险,有部分研究称 DOCK6 基因突变通过抑制 CDC42 和 Rac1 蛋白的活性,干扰肢芽外胚层的血管生成与发育。这种功能异常会导致四肢末端及颅顶区域血管系统受损,进而引发皮肤组织发育障碍和远端肢体结构缺陷,最终表现为 Adams-Oliver 综合征(AOS)的典型临床表型[2] [3]。AOS2 有的临床表现只表现为较轻的智力发育缓慢,而有的呈现多系统的异常,如皮肤、癫痫、心血管、眼部等[4]。AOS 发病率为 0.44/100,000,而 DOCK6 基因引起的 AOS 属于常染色体隐性形式[5],目前针对 DOCK6 变异尚无特异性治疗,主要针对并发症进行管理。如:手术矫正心血管异常,外科修复皮肤肢体结构缺陷,针对癫痫发作的抗癫痫治疗,以及针对智力、运动障碍的康复训练[6]。

2.2. 复杂重症的妊娠监督注意事项

完全性前置胎盘合并胎盘植入风险是妊娠期严重并发症[7],需通过高频次超声及 MRI 动态评估胎盘位置、植入深度及周围血管分布[8]。本病例中,孕 16 周即发现胎盘前置状态,孕 22+2 周确诊完全性前置胎盘,结合胎盘血窦及分界不清表现,高度警惕胎盘植入风险。需密切监测阴道出血量及子宫张力,避免剧烈活动或腹部受压,必要时提前备血。同时警惕前置胎盘导致的隐性失血[9]。本例孕 6 周、12 周阴道流血反复发作,低分子肝素的使用需权衡抗凝需求与出血风险。患者 OGTT 异常,糖化血红蛋白 5.7%,提示需控制血糖。通过饮食、运动干预及血糖监测,必要时使用胰岛素控制血糖,避免高血糖加重胎儿生长受限(FGR) [10]及羊水过少风险[11]。试管婴儿妊娠患者多经历长期生育焦虑[12],合并多并发症时需加强心理疏导。本病例中与患者关于 DOCK 基因变异及终止妊娠开展了多轮沟通,突显了知情决策在高危妊娠管理中的价值。

DOCK 基因变异还可能与多个系统发育异常相关[4],需查询文献联合遗传学专家解读变异致病性,告知家属远期预后。同时地塞米松(促胎肺成熟)与硫酸镁(脑保护)的应用为早产儿存活提供了关键支持。本例胎儿体重小于 3th%,羊水指数 40 mm,提示胎盘功能不足。需通过超声多普勒(脐动脉血流 S/D 值、大脑中动脉血流)及胎心监护(NST/BPP)评估胎儿宫内安危。羊膜腔内灌注虽暂时改善羊水量,但需警惕感染风险[13]。完全性前置胎盘及母体出血风险可能引发胎儿窘迫[14],同时 DOCK 基因变异可引发胎儿多系统的异常[4],需提前与新生儿科协作,制定窒息复苏、低体重儿监护及基因异常随访计划。

终止妊娠时机的决策需平衡母胎风险,尽管孕 30+5 周已出现先兆早产,但通过宫缩抑制剂(利托君、阿托西班)联合治疗可促胎肺成熟治疗,延长孕周至 36+1 周,使胎儿体重及器官发育接近足月水平,降低新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)风险[15]。完全性前置胎盘合并可疑胎盘植入的出血风险随孕周增加而升高,且此类孕妇的产时、产后出血不可控且无法预知。本例孕 36 周时胎盘植入风险明确,且胎儿已具备较好存活率,故选择择期终止[16] [17]。FGR 合并羊水过少提示胎盘功能进行性衰退,继续妊娠可能导致胎死宫内。动态监测胎儿血流(如脐动脉舒张末期血流缺失)是终止妊娠的重要指征。

本例手术方式选择介入下子宫下段剖宫产术,完全性前置胎盘合并胎盘血窦及植入风险,传统剖宫产术中出血风险极高。介入放射科预置腹主动脉或髂内动脉球囊,术中临时阻断血流,显著减少出血量[17]。子宫下段剖宫产需结合胎盘位置选择切口,避免切开胎盘组织。术中采用高位切口避开胎盘,减少胎儿娩出过程中的出血。产后需立即放置宫腔水囊压迫止血,联合缩宫素、卡贝缩宫素等多途径促进子

宫收缩,必要时行子宫动脉栓塞,避免子宫切除。本例术后恢复良好,印证了多模式止血策略的有效性。

3. 总结与启示

本病例展示了 IVF 妊娠合并 DOCK6 基因变异及多种并发症的管理策略和干预经验。高危妊娠管理需“双轨并行”,母亲侧重出血、代谢及心理管理,胎儿侧重生长、遗传及宫内环境监测。终止妊娠时机需动态评估,36 周是衡量胎儿成熟度与母体风险的合理节点,但需个体化调整(如严重 FGR 需提前至 34 周)。介入手术革新高危分娩,多学科协作下介入技术的应用显著改善母婴结局。本案例提示,IVF 妊娠的复杂性要求临床医生具备整合产科、遗传学及影像学的能力,并为患者提供精准化、人性化的全程管理。

同意书

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 高鹏越, 陈秋悦, 龚权, 等. DOCK 家族蛋白基因变异与免疫缺陷病[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(12): 1139-1143.
- [2] Tan, W., Palmby, T.R., Gavard, J., Amornphimoltham, P., Zheng, Y. and Gui, J.S. (2008) An Essential Role for Rac1 in Endothelial Cell Function and Vascular Development. *The FASEB Journal*, **22**, 1829-1838. <https://doi.org/10.1096/fj.07-096438>
- [3] Shaheen, R., Faqih, E., Sunker, A., Morsy, H., Al-Sheddi, T., Shamseldin, H.E., *et al.* (2011) Recessive Mutations in DOCK6, Encoding the Guanidine Nucleotide Exchange Factor DOCK6, Lead to Abnormal Actin Cytoskeleton Organization and Adams-Oliver Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, **89**, 328-333. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.07.009>
- [4] Sukalo, M., Tilsen, F., Kayserili, H., Müller, D., Tüysüz, B., Ruddy, D.M., *et al.* (2015) DOCK6 mutations Are Responsible for a Distinct Autosomal-Recessive Variant of Adams-Oliver Syndrome Associated with Brain and Eye Anomalies. *Human Mutation*, **36**, 1112. <https://doi.org/10.1002/humu.22830>
- [5] Lehman, A., Stittrich, A., Glusman, G., Zong, Z., Li, H., Eydoux, P., *et al.* (2014) Diffuse Angiopathy in Adams-Oliver Syndrome Associated with Truncating DOCK6 Mutations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **164**, 2656-2662. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36685>
- [6] 徐敏, 何燕, 郭虎. 以神经系统受累为主的 Adams-Oliver 综合征 2 型临床和基因分析[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(3): 227-230.
- [7] 倪燕, 周钦海, 蒋秀红, 等. 急性等容血液稀释在完全性前置胎盘合并胎盘植入剖宫产手术中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(6): 571-573.
- [8] 李艳芳, 赵耘, 刘浩, 等. 172 例前置胎盘的妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(10): 1332-1333.
- [9] 盛超, 王志坚. 胎盘植入性疾病的早期识别及规范诊治[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(21): 2965-2970.
- [10] 徐静, 王玲玲, 毛爱女. 义乌市胎儿生长受限现状及影响因素研究[J]. 中国卫生统计, 2024, 41(3): 459-461.
- [11] 康莲香, 王佩, 周利利, 等. 早发型羊水过少发病危险因素及母儿围生结局的分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(3): 277-278.
- [12] 赖立里. 生殖焦虑与实践理性: 试管婴儿技术的人类学观察[J]. 西南民族大学学报(人文社科版), 2017, 38(9): 21-28.
- [13] 陈娇, 丁新, 杨怡珂, 等. 经腹羊膜腔灌注用于妊娠晚期羊水过少的临床效果[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 75-76.
- [14] 敬竹筠. 前置胎盘 145 例临床分析[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(4): 755-756.
- [15] Lyra, P.P.R., Diniz, E.M.A., Abe-Sandes, K., Angelo, A.L.D., Machado, T.M.B. and Cardeal, M. (2011) Surfactant Protein B Gene Polymorphism in Preterm Babies with Respiratory Distress Syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **44**, 66-72. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500147>
- [16] 胡蓉, 李笑天. 前置胎盘终止妊娠的时机探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(11): 805-806.
- [17] 邓友明, 张娟, 张维峰, 等. 凶险性前置胎盘围手术期的处理[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(7): 701-702.