

52 例先天性心脏病胎儿产前诊断及临床分析

易凤梅* 冯宗辉 湛燕 李敏 黄乙亿 张弦

(怀化市妇幼保健院 产前诊断中心,湖南 怀化 418000)

【摘要】 目的 通过心脏畸形胎儿产前诊断及临床预后评分评估为先天性心脏病胎儿遗传咨询及临床分析提供更多依据。**方法** 收集 2018 年 4 月至 2019 年 10 月因胎儿心脏畸形来怀化市妇幼保健院产前诊断中心就诊的 52 例孕妇临床资料。通过产前诊断获得标本并行染色体核型及 CMA 检测。**结果** 52 例心脏畸形胎儿中染色体核型异常为 13.46%(7/52),核型正常的胎儿中有 5 例检出拷贝数变异(copy number variation,CNV),检出率为 9.6%(5/52)。40 例染色体核型及微阵列分析均正常的胎儿中,按出生缺陷临床预后评分体系评分。其中 0 分 I 级正常变异 9 例,均继续妊娠;1~3 分 II 级者共 17 例,继续妊娠 16 例;4~6 分 III 级者共 11 例,继续妊娠 3 例;7~9 分 IV 级者 3 例,均引产。40 例中继续妊娠 28 例。**结论** 胎儿先天性心脏病与遗传因素相关,需行产前诊断,排除遗传因素后行临床预后评分评估,对临床分析及围产期管理,改善胎儿预后,提高我国出生人口质量起到重要的作用。

【关键词】 胎儿心脏畸形; 产前诊断; 临床预后分析

【中图分类号】 R715 **【文献标识码】** A

Prenatal diagnosis and clinical analysis of 52 cases of congenital heart disease

Yi Fengmei*, Feng Zonghui, Chen Yan, Li Min, Huang Yiyi, Zhang Xian
Huaihua Maternal and Child Health Hospital, Huaihua 418000, China

Corresponding author: Yi Fengmei, E-mail: 1483523746@qq.com

【Abstract】 Objective Prenatal diagnosis of fetuses with congenital heart disease and clinical prognosis score evaluation of birth defects provide more basis for genetic counseling and clinical analysis. **Methods** The clinical data of 52 pregnant women with fetal congenital heart disease who came to the prenatal diagnosis center of our hospital from April 2018 to October 2019 were collected. Fetal specimens were obtained by means of interventional prenatal diagnosis and chromosome karyotype analysis and microarray analysis were performed on all fetuses. **Results** Chromosome karyotype abnormality in 52 fetuses with heart malformation was 13.46%(7/52), and copy number variation (CNV) was detected in 5 fetuses with normal karyotype, with a detection rate of 9.6%(5/52). Among the 40 fetuses with normal karyotype and microarray analysis, the score was based on the clinical prognosis score system for birth defects. Among them, 9 cases with 0 grade I normal mutation continued to be pregnant. There were 17 cases of grade II patients with 1~3 points and 16 cases of continued pregnancy. Grade III patients of grade 4~6 were 11 in total, with 3 cases of continued pregnancy. Grade IV patients were classified as 7~9, all of which induced labor. Pregnancy continued in 28 of the 40 cases. **Conclusion** Fetal congenital heart disease is closely related to chromosomal diseases, which plays an important role in prenatal diagnosis of fetal congenital heart disease and positive clinical prognostic score evaluation for those who continue to be pregnant, which plays an important role in clinical analysis, perinatal management, improvement of fetal prognosis and improvement of the quality of Chinese birth population.

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.01.008

* 通信作者:易凤梅,E-mail:1483523749@qq.com

【Key words】 Fetal heart malformation; Prenatal diagnosis; Clinical prognostic analysis

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是由于胚胎期遗传和环境因素导致某些基因在不同时间和(或)不同空间的先后表达和相互作用出现异常而影响胎儿心血管的正常发育,导致心脏或大血管大体的结构异常的一组出生缺陷^[1],为出生缺陷之首,在新生儿主要出生缺陷中占近1/3。随着超声诊断技术的发展,胎儿先天性心脏病的产前检出率及诊断率逐年增高,本研究通过回顾性分析52例先天性心脏病胎儿的产前诊断,并通过临床预后评分系统进行产前及出生后的预后咨询。对先天性心脏病胎儿围产期进行一体化管理,改善胎儿预后,为提高我国出生人口质量起到重要的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2018年4月至2019年10月期间因胎儿先天性心脏病来怀化市妇幼保健院产前诊断中心就诊的52例病例。孕妇年龄17~44(28.8±3.4)岁,就诊孕周16~33(21.6±4.8)周,52例胎儿均行染色体微阵列分析技术(chromosomal microarray analysis, CMA)检测及核型分析,对结果正常者进行胎儿心脏出生缺陷临床预后评分评估。

1.2 研究方法

1.2.1 产前超声心动图检查 采用GE Voluson E8彩色多普勒超声诊断仪,参考李胜利主编的《胎儿畸形产前超声诊断学》第2版^[2]。根据超声诊断

标准,诊断为先天性心脏病的胎儿进行介入性产前诊断,并按胎儿心脏出生缺陷临床预后评分体系进行评估,按预后好坏评分0~9分,并分成4级^[3]。0分I级者无需干预;1~3分II级者手术效果好,再手术率和死亡率均低;4~6分III级其术后严重并发症少见,亦建议保留;而7~9分IV级者为复杂心脏畸形,手术效果一般,死亡率较高。产前诊断结果正常拟继续妊娠II级以上先天性心脏病胎儿均给予儿童心脏外科专家多学科会诊。

1.2.2 产前诊断 本研究均通过羊膜腔穿刺获取标本。①进行细胞培养、制片及染色体核型分析;②采用CMA检查胎儿基因组中有临床意义的拷贝数变异(copy number variation, CNV)。

2 结果

2.1 产前诊断结果 染色体核型异常7例,异常率为13.46%(7/52)。分别为21-三体3例,18-三体2例,13-三体2例。其中36例心脏单发畸形核型异常2例(5.55%),心脏复合畸形7例,核型异常2例(28.6%),合并心外畸形9例,核型异常3例(33.3%)。45例核型正常者中有5例检出异常CNV,检出率为9.6%(5/52)(表1),有3例为22号染色体q11.21区带存在2.88~3.18Mb不等片段微缺失,1例为11号染色体q24.3q25区带存在约7.07Mb片段微缺失,1例为染色体不平衡易位部分三体综合征。

表1 13例超声先天性心脏病胎儿行产前诊断异常列表

先天性心脏病胎儿超声表型	核型或CMA异常	相关综合征	妊娠结局
室间隔缺损	47, XN, +21	21-三体综合征	引产
完全性房室间隔缺损	47, XN, +21	21-三体综合征	引产
室间隔缺损+颈项透明层增厚	47, XN, +21	21-三体综合征	引产
法洛四联症+左侧唇腭裂	47, XN, +13	13-三体综合征	引产
法洛四联症+鼻骨缺失	47, XN, +18	18-三体综合征	引产
室缺+主动脉狭窄	47, XN, +18	18-三体综合征	引产
室缺+双主动脉弓	47, XN, +13	13-三体综合征	引产
肺动脉狭窄, 动脉导管缺如	22 q11.21 存在 2.88 Mb 微缺失, 含 45 个 OMIM 基因, 明确致病	22q11.2 缺失综合征	引产
法洛四联症	22 q11.21 存在 3.17 Mb 微缺失, 含 TBX1 等 47 个 OMIM 基因, 明确致病	22q11.2 缺失综合征	引产
法洛四联症+肺动脉重度狭窄	22 q11.21 存在 3.1Mb 微缺失, 含 TBX1 等 43 个 OMIM 基因, 明确致病	22q11.2 缺失综合征	引产
单心房、单心室, 胎儿左侧胸腔积液, 胎儿颈背部皮肤增厚	2 q37.2q37.3 存在约 7.0 Mb 微缺失, 4 q28.3q35.2 存在约 55.5 Mb 微重复, 均明确致病	2q37.3 缺失综合征 4q 部分三体综合征	引产
单心室, 主动脉严重狭窄或闭锁, 不排除完全性肺静脉异位引流	11 q24.3q25 存在 7.07 Mb 微缺失, 含 25 个 OMIM 基因, 可能致病	11q 部分缺失综合征	引产

2.2 胎儿心脏出生缺陷临床预后评分及妊娠结局: 40 例染色体核型及 CNV 均正常的胎儿中继续妊娠 28 例, 其中 0 分 I 级正常变异 9 例, 均继续妊娠;

1~3 分 II 级者共 17 例, 继续妊娠 16 例; 4~6 分 III 级者共 11 例, 继续妊娠 3 例; 7~9 分为 IV 级 3 例, 均引产(表 2)。

表 2 胎儿心脏缺陷分级评分及妊娠结局

心脏缺陷	等级	评分	例数(例)	妊娠结局
右位主动脉弓	I	0	4	4 例继续妊娠
左上腔回流到右心房	I	0	5	5 例继续妊娠
双主动脉弓	II	2	2	2 例继续妊娠
房间隔缺损	II	1	1	1 例继续妊娠
室间隔缺损	II	1	7	7 例继续妊娠
房室间隔缺损(部分型)	II	2	2	2 例继续妊娠
肺动脉瓣狭窄(轻-中)	II	1	2	2 例继续妊娠
法洛四联症(单纯型)	II	3	3	2 例继续妊娠
房室间隔缺损(完全型)	III	4	2	1 例继续妊娠
肺动脉瓣狭窄(重)	III	4	1	1 例引产
法洛四联症(合并完全性房室间隔缺损)	III	5	1	1 例引产
法洛四联症(合并肺动脉瓣缺如)	III	5	1	1 例引产
肺动脉闭锁/室间隔缺损	III	5	1	1 例引产
完全性大动脉转位(无肺动脉狭窄)	III	4	2	1 例继续妊娠
右室双出口(VSD 位于肺动脉下)	III	4	1	1 例引产
完全型肺静脉异位引流(心下型)	III	5	1	1 例引产
肺动脉吊带	III	6	1	1 例继续妊娠
完全性大动脉转位(有肺动脉狭窄)	IV	5	1	1 例引产
左心发育不良综合征	IV	8	2	2 例引产

3 讨论

3.1 国内文献报道, CHD 染色体核型异常检出率为 10.6%~18%^[4,5], 国外文献报道为 15%~25%^[6,7], 在本研究中染色体核型异常检出率为 13.46% (7/52), 与国内报道相似, 且心脏复合结构畸形和心脏畸形合并心外畸形染色体异常概率更高, 分别为 28.6% 和 33.3%。与国内文献报道亦相符^[8], 在 CMA 检测中共 5 例检出异常 CNV, 将染色体异常检出率提高了 9.6%, 1 例为 11 号染色体 q24.3q25 区带存在约 7.07 Mb 微缺失, 1 例为染色体不平衡易位导致的部分三体。有 3 例为 22 号染色体 q11.21 区带存在 2.88~3.17Mb 不等片段微缺失, 该微缺失与 22 q11 缺失综合征相关。临床表现为腭裂、先天性心脏病、免疫缺陷和低钙血症等, 致病区域为 22 q11.2, 致病基因为 *TBX1*^[9]。此变异大部分为新生突变, 约占 93%, 仅 7% 由父母遗传所致, 本研究 3 例 22q11.2 缺失综合征中有 1 例孕妇本人先天性心脏病, 行 CMA 对照, 检出与胎儿同片段缺

失, 胎儿该片段缺失遗传自其母亲。故胎儿心脏畸形建议产前诊断。

3.2 对于先天性心脏病胎儿是否继续妊娠, 经染色体排查后的 40 例病例中均对心脏结构畸形进行风险评估, 每一例病例均在充分咨询知情同意下选择。II~IV 级评分 4 分以上者均在小儿心外科专家多学科会诊咨询。本研究中根据胎儿心脏出生缺陷临床预后评分体系^[3]评分, 在 I 级 0 分的共 9 例, 均继续妊娠, II 级 1~3 分的 17 例, 继续妊娠 16 例, 其中包括 3 例单纯型法洛四联症。III 级 4~6 分 11 例中有 3 例病例选择继续妊娠, 1 例为完全性大动脉转位(无肺动脉狭窄)此结构畸形为新生儿期最常见手术, 预后良好, 可达到正常小孩生活质量, 1 例为肺动脉吊带, 此结构畸形为左肺动脉起源于右肺动脉, 如宫内即导致先天性气管狭窄, 手术难度大, 但如果无严重气管狭窄, 手术仅需将异位肺动脉切断、复位、吻合, 手术难度降低。1 例为完全型房室间隔缺损珍贵儿选择继续妊娠, 出生后再次超声评估为部分型房室间隔缺损, 评分风险降低至 II 级 2 分, 出生

后3月行手术治疗,效果好,现随访生长发育可。Ⅳ级7~9分者3例,因担心手术效果及风险或经济原因均选择引产。对于Ⅱ级及Ⅱ级以上先天性心脏病,以往大部分都盲目选择了终止妊娠。近年来,随着小儿外科的发展迅猛,国内比较好的心脏中心,手术总体死亡率已降低至1%以下,先天性心脏病手术无论数量还是质量均达到前所未有的水平^[10]。本研究接受咨询的40例先天性心脏病胎儿中终止妊娠12例(30%),继续妊娠28例(70%),胎儿宫内死亡0例。Ⅰ、Ⅱ级0~3分先天性心脏病26例,引产1例,保留率96.1%(25/26),Ⅲ~Ⅳ级4~9分12例病例中引产11例,保留率21.43%。本研究中对于孕期的管理及预后的咨询为重点,也包括了孕妇的分娩方案,简单低风险心脏畸形胎儿可在普通医院正常分娩,中等风险心脏畸形胎儿选择在有新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)的中心分娩,鼓励足月妊娠,避免早产增加的心脏手术风险。对于动脉导管依赖性心脏畸形以及需要新生儿期尽早干预的心脏畸形胎儿,产前与产科、新生儿科、小儿心外科等多学科专家会诊,安排在邻近儿童心脏内外科的中心分娩。做好先天性心脏病胎儿的围生期一体化管理,将先天性心脏病胎儿由出生后的被动转运提前到宫内转运。本中心地处偏远山区,病例多为市县级转诊,大部分地方医院对胎儿期、新生儿至婴幼儿期先天性心脏病的诊疗尚处于一个较低的水平。所以临床预后评估及围产期管理至关重要。对改变先天性心脏病胎儿的妊娠结局选择,并为改善先天性心脏病患儿的预后及生存质量起到重要的作用。

综上所述,对于先天性心脏病胎儿需行产前诊断,积极临床预后评分评估,对临床分析、围产期管理、改善胎儿预后、提高我国出生人口质量起到重要

的作用。

参 考 文 献

- [1] 郭辉,林琳华,任景慧,等. 产前超声诊断胎儿先天性心脏病中染色体核型异常的分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(7):38-39.
- [2] 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 2版. 北京:科学出版社, 2017:317-470.
- [3] 中华医学会胸心血管外科学分会,中华医学会小儿外科学分会心胸外科学组,国家心血管病中心先天性心脏病专业委员会,等. 中国心脏出生缺陷围产期诊断和临床评估处置专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(3):163-170, 195.
- [4] 刘洋,谢建生,耿茜,等. G显带和多重连接依赖探针扩增联合分析心脏发育畸形胎儿的染色体异常[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(1):1-5.
- [5] Lv W, Wang S. Detection of chromosomal abnormalities and the 22q11 microdeletion in fetuses with congenital heart defects[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5):2465-2470.
- [6] Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis [J]. Ultrasound ObstetGynecol, 2013, 41(4):375-382.
- [7] Connor JA, Hinton RB, Miller EM, et al. Genetic testing practices in infants with congenital heart disease[J]. Congenit Heart Dis, 2014, 9(2):158-167.
- [8] 黄杏玲,邓新娥,王远流,等. 探讨胎儿心脏畸形类型与染色体异常的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(09):98-99, 59.
- [9] 梁德生,邬玲仟. 基因组拷贝数变异与基因组病[M]. 西安:西安交通大学出版社, 2016:217-219.
- [10] 刘迎龙,苏俊武. 建国70年来我国先天性心脏病诊治回顾与进展[J]. 中国医药, 2019, 14(9):1281-1284.

(收稿日期:2019-12-22)

编辑:宋文颖