

# 胎儿先天性心脏病的产前诊断进展

倪晓田 段涛

(上海市第一妇婴保健院,上海 200040)

**【摘要】** 近年来随着超声学、分子生物学以及磁共振等技术的发展进步,产前诊断学飞速发展。医生对胎儿的认识理念也进一步发展,将“胎儿看做患者”的理念逐渐被越来越多的医生所接受。先天性心脏病是最常见的胎儿先天畸形之一,而先天性心脏病的诊断一直是产前诊断的重点和难点。近年来随着超声技术的进步,先天性心脏病的产前诊断率有了极大的提高,严重心脏畸形的产前诊断孕周大大提前,这对于产前咨询、优生引产及伦理都有极大的帮助。本文将对先天性心脏病的产前诊断技术及产前诊断时机做一综述。

**【关键词】** 超声;先天性心脏病/CHD;多普勒;分子生物学;产前诊断

## 1 CHD 流行病学

胎儿先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是先天性缺陷中发生率最高的疾病之一,据美国CDC1980~1995年间调查显示,在活产幼儿中的发生率约为0.7%~1%<sup>[1]</sup>,而在自然流产或死胎中的发生率更高<sup>[2,3]</sup>,因此CHD是产前诊断的重点和难点。近年随着产前诊断技术的发展,CHD的产前诊断率越来越高。来自捷克的一项全国性为期21年(1986~2006年)的调查<sup>[4]</sup>表明:在9475例要求进一步心脏评估的胎儿中,1604(16.9%)例患CHD,其中501(31.2%)例合并心脏外畸形。右心室双流出道和左心发育不全的诊断率最高,分别为77.3%和50.6%。相比1986~1999年阶段,2000~2006年阶段的CHD检出率显著提高。近年来左心发育不全的检出率已经达到95.8%,而大动脉转位的产前诊断率却只有25.6%。Mark K等<sup>[5]</sup>调查了CHD的产前诊断准确率,他们发现309例CHD患儿中获得产前诊断的只有98例(产前诊断率36%,有27例终止妊娠);其中185例接受调查的家庭中,尽管99%都有产前超声检查,却只有28%的病例得到产前诊断,肺静脉回流异常、大动脉转位、左室流出道受阻的产前诊断率最低,分别为0、19%和23%,内脏异位、单心室、左心发育不良综合征(HLHS)的产前诊断率最高,分别为82%、

64%和61%。由此可见,CHD的产前诊断仍然是产前诊断的重点与难点。

## 2 CHD 的诊断时机

最近研究表明CHD的早期诊断可以改善CHD的预后,因为大多数CHD在产前即表现出来,常需要围产医学、产科学、新生儿学和心脏学(包括心脏学家、手术者和麻醉师)专家团队共同合作,确保做到诊断准确,对CHD围产儿进行最佳治疗。产前诊断可以做到提早准备,从而为新生儿提供合适的护理和支持等级,确保新生儿是手术最佳适应证。另外,父母可以得到更好的疾病咨询及需要进行治疗。

过去,孕早期超声的价值局限于测量顶臀径(CRL)评估胎龄、检测胎儿生存能力、双胎的绒毛膜性<sup>[6]</sup>。但随着超声技术的进步,胚胎和胎儿的精细结构可以分辨清楚<sup>[7]</sup>。过去十年来,孕早期通过测量颈项透明层厚进行唐氏综合征筛查已经得到广泛开展<sup>[8]</sup>。早在2004年Timor-Tritsch等<sup>[9]</sup>就指出应该在孕11~14周开展胎儿畸形筛查。Abu-Rustum等<sup>[10]</sup>为了评估孕早期超声在筛查胎儿先天性心脏畸形的价值,回顾性研究了2002~2009年间在孕11~13<sup>+</sup>6周进行颈项透明层厚(NT)测量的同时进行心脏畸形筛查,研究结果发现在接受筛查的1370例胎儿中,发现先天性心脏畸形8例(0.6%),其中

6 例 NT 值超过 95% 正常范围, 6 例的心脏四腔平面发现异常。孕早期超声筛查胎儿 CHD 的检出率为 75%, 其余 2 例在孕中期常规超声筛查时发现。这一结果表明, 孕早期胎儿心脏畸形筛查非常重要。A. EBRASHY 等<sup>[11]</sup> 在孕 13~14 周进行了为期 6 年(2002~2007 年)的前瞻性研究, 评估孕早期超声在筛查胎儿畸形中的作用, 并且比较经腹超声(TAS)和经阴道超声(TVS)的优缺点。参加孕早期超声检查的孕妇共 2 876 人, 参加孕中期超声检查的共 2 834 人。结果表明 TVS 筛查颅骨、脊椎、胃、双肾、膀胱、四肢的效果优于 TAS, 孕妇体重指数对 TAS 和 TVS 都有影响。心脏和肾脏在此孕周显像较差, TAS 和 TVS 分别有 42% 和 27% 的病例分辨不清, 而到了中孕期只有 1.6% 和 0% 的病例分辨不清。共筛查出畸形 31 例, 其中孕早期筛查出 21 例, 有 14 例选择终止妊娠。孕中期筛查出 17 例畸形, 其中 10 例新发现畸形, 7 例在孕早期筛查中已经发现畸形。因此, 如果超声仪器和人员条件具备, 开展孕早期胎儿心脏畸形筛查非常重要。

### 3 CHD 的超声诊断

对可疑 CHD 进行评估的第一步就是进行胎儿超声心动图检查。美国超声协会推荐在孕 18~22 周时进行胎儿的超声心动图检查。最常见的超声检查指征包括: 有 CHD 家族史、孕妇有糖尿病、产科超声怀疑有 CHD、心律不齐、心外结构异常如先天性膈疝、系统性红斑狼疮、染色体异常、有致畸剂接触史如酒精。CHD 可以分为三大类: 左向右病变、梗阻性病变和发绀型病变。典型的产前诊断左向右分流病变的疾病是室间隔缺损(VSD), 这是一种最常见的先天性心脏缺陷, 标准的 2D 超声可以诊断大部分 VSD。因为胎儿右心室压与左心室压相等, 因此大的室缺应该表现出血流双向分流的超声表现。大的室间隔膜部缺损一般通过心脏旁路的方法进行手术闭合治疗, 而室间隔肌层缺损需要出生后由心脏介入科医生通过导管装置进行闭合。房间隔缺损(ASDs)在孕期诊断困难, 因为卵圆孔未闭(PFO)在胎儿期是正常现象, 这很难与真正的房间隔缺损相鉴别。同样, 动脉导管未闭(PDA)是胎儿

期正常结构, 只有到出生后持续存在才成为疾病。典型的心脏梗阻性疾病包括瓣膜性肺动脉狭窄和主动脉瓣狭窄。严重肺动脉狭窄的一个重要表现是动脉导管反流, 这可以减少肺动脉压, 左向右分流(正常是右向左分流)可以使左心室和主动脉血流供给肺血流。这是一种严重的肺动脉梗阻表现, 出生时应该给予前列腺素(PGE1)保持动脉导管开放, 从而保持肺血流的分流。瓣膜性肺动脉狭窄应该由心脏介入专家给予球囊扩张治疗。严重的主动脉狭窄表现为狭窄瓣膜、扩张或过度增大的左心室。这些瓣膜也可以在出生后进行球囊扩张。相反, 左心发育不全综合征表现为二尖瓣、主动脉瓣和左心室的发育不全。这类患者通过卵圆孔的血流由于二尖瓣的梗阻, 通常是从左到右流向的, 从而使右心室血流得以转移。确定卵圆孔处的梗阻程度非常重要, 因为卵圆孔的限制程度与疾病预后呈负相关。修复这些缺陷非常复杂, 通常需要在出生后几年进行几次手术完成。紫绀型 CHD 包括大动脉转位(TGA)、法洛四联症(TOF)。常规胎儿超声筛查时, 仅仅正常的四腔心平面不能排除这类畸形, 检查大动脉根部非常重要<sup>[12]</sup>。

### 4 3D/4D 超声在 CHD 诊断中的应用

近年来 3D/4D 超声开始应用于超声产前诊断, Yagel S 等<sup>[13]</sup> 研究了 3D/4D 超声在诊断 CHD 方面的作用。该研究发现, 13 101 例接受检查的病例中, 诊断 CHD 181 例, 其中, 3D/4D 超声独立增加了 12 例诊断, 这 12 例病例分别是: 右位主动脉弓分支异常 1 例、超声层析成像技术(UTI)诊断大动脉转位合并肺动脉闭锁 1 例、诊断主动脉弓部分中断 1 例、二维灰阶血流成像技术诊断右心室动脉瘤 1 例、多维平面重建技术(MRP)和二维灰阶血流成像技术诊断静脉导管发育不全 2 例、MRP 诊断完全性肺静脉异位连接 2 例、虚拟平面技术帮助诊断室间隔缺损(VSD) 4 例。仍有 12 例漏诊, 没有假阳性结果。这个研究表明 3D/4D 超声诊断 CHD 有一定帮助, 但也只增加 6% 的诊断率。Bennasar M 等<sup>[14]</sup> 利用 4D 超声成像技术(STIC)对 363 例可疑 CHD 胎儿进行产前诊断, 统计结果表明 STIC 的诊断准确

率、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为91.6%、94.9%、88.1%、89.7%和94.0%。3D/4D超声可以作为可疑CHD的诊断工具,对CHD可疑病例是有诊断价值的,但是没有必要将其作为常规CHD筛查工具。

## 5 多普勒超声对胎儿心脏功能的评估

常规产科超声筛查对于产前诊断胎儿先天性心脏疾病至关重要,而无论胎儿先天性心脏疾病是否存在,胎儿心脏功能衰竭(CHF)定义为组织灌注不足。除了胎儿先天性心脏疾病外,还有影响心脏血流动力学的其他心外畸形,如双胎输血综合征(TTTS)、膈疝和先天性囊状腺样畸形。另外,其他心脏外缺陷也可以导致心功能衰竭,如脐膨出、胎儿生长受限、积液、胎儿贫血等。心脏和周围血管的多普勒表现可以用来筛查各种原因造成的CHF。例如,二尖瓣和三尖瓣的流速应该是双相的,早期是被动填充峰值E,紧接着出现心房主动收缩产生的高流速A波。

单相填充模式是心室舒张期功能失调晚期的表现,尽管在胎心加速时也会出现这一模式。因此需要确定心率和心律是否正常。正常的胎心率在120~160 bpm之间。一过性心动过缓可以出现在孕中期和孕晚期的胎儿。而持续心动过缓特别是胎心率维持在110 bpm以下时,需要及时评估是否存在心脏传导阻滞。轻微的心动过速(>160 bpm)可以在胎动时出现,但持续性心动过速,特别是胎心率>220 bpm时,需要进一步排除胎儿窘迫或胎儿心衰。

彩色血流图谱是横断面筛查的重要辅助工具,可以反映血流在心脏四腔和大血管的走行。它可以用来排除所有的瓣膜反流。房室瓣的血流峰值是30~60 cm/s,在整个孕期都保持恒定。

动脉瓣处的血流峰值在孕12周时约为25 cm/s,到足月时增加到60~100 cm/s。超声束垂直于室间隔时可以检出明显的室间隔缺损<sup>[15]</sup>。

## 6 分子生物学在诊断CHD中的进展

遗传因素是CHD的重要致病因素之一。典型

的例子像21-三体或Turner综合征CHD的发生率是上升的。早期的流行病学研究<sup>[16]</sup>表明只有8%的CHD是由于染色体异常或单个基因缺陷所致,而大部分(90%)心脏畸形由多因素决定。过去十年间发现了一些引起CHD联合其他畸形的致病基因,近年来还发现一些引起单发CHD的致病基因<sup>[17-19]</sup>,但大部分CHD患儿包括联合其他畸形的CHD患者却没有明显的染色体畸形。自20世纪50年代晚期染色体核型分析技术出现以来,该技术已经成为多发畸形儿遗传学检查的经典方法<sup>[20]</sup>,但这一技术的缺点在于它最多可以分辨5~10Mb大小的缺陷。荧光原位杂交技术(FISH)对于发现小拷贝基因变化(如缺失或重复)和基因重组更加敏感,但对整个基因组进行检查不切实际。比较基因组杂交技术(CGH)是一种新发展的技术,可以用来识别整个基因组范围中染色体小拷贝数的变化<sup>[21-23]</sup>。Richards等<sup>[24]</sup>对20例CHD患者进行CGH和FISH染色体核型分析,发现5例存在染色体核型异常,而这些异常用常规染色体核型分析技术无法识别。

由此可见,伴随着产前诊断技术的进步,胎儿畸形的产前诊断准确率越来越高,诊断时间越来越早。我国的产前诊断技术面临着重大机遇与挑战,产前诊断学的发展除了产前诊断技术的发展外,还需要产前咨询的同步进步,需要围产学、产科学与新生儿学医生组成联合团队,共同促进胎儿医学向前发展。

## 参 考 文 献

- [1] U. S. Department of Health and Human Services. Trends in infant mortality attributable to birth defects - United States, 1980 to 1995[J]. MMWR, 1998, 47: 773-778.
- [2] Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study[J]. J Pediatr, 1989, 114: 79-86.
- [3] Hoffman JL. Congenital heart disease: incidence and inheritance[J]. Pediatr Clin North Am, 1990, 37: 25-43.
- [4] Marek J, Tomek V, Škovránek J, et al. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience[J]. Heart, 2011, 97(2): 124-130.
- [5] Friedberg MK, Silverman MH, Moon-Grady AJ, et al.

- Prenatal detection of congenital heart disease[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(1): 26-31.
- [6] Taipale P, Ämmälä M, Salonen R, et al. Learning curve in ultrasonography screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101: 273-276.
- [7] Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG. A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159: 676-681.
- [8] Braithwaite JM, Economides D. The measurement of nuchal translucency with transvaginal and transabdominal sonography - success rates, repeatability and levels of agreement[J]. *Br J Radiol*, 1995, 68: 720-723.
- [9] Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, et al. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191: 1247-1252.
- [10] Abu-Rustum RS, Daou L, Abu-Rustum SE. Role of ultrasonography in early gestation in the diagnosis of congenital heart defects[J]. *J Ultrasound Med*, 2010, 29(5): 817-821.
- [11] Ebrashy A, El kateb A, Momtaz M, et al. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(3): 292-296.
- [12] Gould SW, Figueroa TE, Robinson BW, et al. Recent Advances in the Prenatal Diagnosis and Subsequent Management of Congenital Anomalies[J]. *The Journal of Lancaster General Hospital*, 2011, 6(1): 5-9.
- [13] Yagel S, Cohen SM, Rosenak D, et al. Added value of three-/four-dimensional ultrasound in offline analysis and diagnosis of congenital heart disease[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(4): 432-437.
- [14] Bannasar M, Martínez JM, Gómez O, et al. Accuracy of four-dimensional spatiotemporal image correlation echocardiography in the prenatal diagnosis of congenital heart defects[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36(4): 458-464.
- [15] Huhta JC, Paul JJ. Doppler in fetal heart failure. *Clin Obstet Gynecol*, 2010, 53(4): 915-929.
- [16] Nora JJ. Causes of congenital heart diseases: old and new modes, mechanisms, and models[J]. *Am Heart J*, 1993, 125(5 Pt 1): 1409-1419.
- [17] Gelb BD. Genetic basis of congenital heart disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2004, 19(2): 110-115.
- [18] Goldmuntz E. The genetic contribution to congenital heart disease[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2004, 51(6): 1721-1737.
- [19] Ransom J, Srivastava D. The genetics of cardiac birth defects[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2007, 18(1): 132-139.
- [20] Trask BJ. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting[J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(10): 769-778.
- [21] Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors[J]. *Science*, 1992, 258(5083): 818-821.
- [22] Manoir SD, Speicher MR, Joos S, et al. Detection of complete and partial chromosome gains and losses by comparative genomic in situ hybridization[J]. *Hum Genet*, 1993, 90(6): 590-610.
- [23] Pollex RL, Hegele RA. Copy number variation in the human genome and its implications for cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(24): 3130-3138.
- [24] Richards AA, Santos LJ, Nichols HA, et al. Cryptic chromosomal abnormalities identified in children with congenital heart disease[J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(4): 358-363.

编辑:赵蕾

(收稿日期:2011-07-15)