

胎儿心脏畸形与唐氏筛查风险值关系的探讨

邹晓磊¹ 张战红^{2*}

(1. 青岛大学医学院, 山东 青岛 266021; 2. 青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛 266034)

【摘要】 目的 探讨胎儿心脏畸形与唐氏筛查风险值之间的关系。方法 以本院2011年1月至2012年12月行产前超声诊断发现胎儿有心脏畸形的250例胎儿作为病例组,随机抽取同期250例无任何畸形的胎儿作为对照组,在本院遗传科产前筛查数据库分别查找出此500例胎儿的唐氏筛查21三体风险值,按风险值分组为高风险($\geq 1/270$)、中风险($< 1/270, \geq 1/1000$)和低风险($< 1/1000$)3组,分别比较不同组其唐氏风险分布不同的意义。结果 高风险的分布在正常胎儿组与合并其他系统畸形的CHD胎儿组之间($\chi^2 = 20.41, P < 0.0167$)、单纯CHD胎儿组与合并其他系统畸形的CHD胎儿组之间($\chi^2 = 15.34, P < 0.0167$)分布不同是有意义的,在合并其他系统畸形的CHD胎儿组比例高;中风险在正常胎儿组与合并其他系统畸形的CHD胎儿组之间($\chi^2 = 6.76, P < 0.0167$)的分布不同是有意义的,在后者中比例高。结论 ①合并多系统畸形的胎儿唐氏筛查高风险比率高;②唐氏高风险胎儿在排除染色体异常后仍需实施超声系统筛查以排除胎儿先天性发育异常;③单纯性先天性心脏病唐氏高风险率与正常胎儿无差异,提示可能与唐氏高风险无关。

【关键词】 胎儿心脏畸形;唐氏筛查;高风险

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To explore the relationship between fetal Congenital Heart Disease and the value-at-risk of Down syndrome screening. **Method** Select 250 fetus with Congenital Heart Disease at random as case group, which diagnosed by prenatal ultrasound screening during January 2011 - December 2012 in our hospital, and 250 normal fetus during the same time as control group. Find out the value-at-risk of each fetus' in the prenatal screening database of Pediatric Genetics of our hospital. Three groups are divided according to the value-at-risk of Down syndrome screening: high risk group ($\geq 1/270$), medium risk group ($< 1/270, \geq 1/1000$), low risk group ($< 1/1000$). Compare the different distribution of the value-at-risk in three groups. **Results** The different distribution of the high value-at-risk between normal fetus and CHD with multiple system malformation fetus ($\chi^2 = 20.41, P < 0.0167$), Congenital Heart Disease fetus and CHD with multiple system malformation fetus ($\chi^2 = 15.34, P < 0.0167$) are significant. The proportion of CHD with multiple system malformation fetus' high value-at-risk are higher. The different distribution of the medium value-at-risk between normal fetus and CHD with multiple system malformation fetus ($\chi^2 = 6.76, P < 0.0167$) are significant. The proportion of CHD with multiple system malformation fetus' high value-at-risk are higher. **Conclusions** ①Fetus with multiple system malformation have high ratio of high value-at-risk of Down syndrome screening. ②Fetus with high value-at-risk of Down syndrome screening should take a systematic ultrasound screening to exclude the congenital dysplasia after exclusion of chromosomal abnormalities. ③The rate of high value-at-risk of Down syndrome screening are similar between normal fetus and Congenital Heart Disease fetus, so there might be no relationship between Congenital Heart Disease and high value-at-risk of Down syndrome screening.

* 通讯作者:张战红, E-mail: zzh_7571@sina.com

【Key words】 congenital heart disease; Down syndrome screening; high risk

先天性心脏病(congenital heart disease,CHD)是新生儿出生缺陷中最常见的疾病之一,是引起围产儿死亡的主要原因。CHD 是指胎儿心脏或大血管存在单发或多发类型的结构、功能或位置异常现象的一大类疾病^[1]。先天性心脏病与染色体异常之间存在密切关联^[2],产前筛查中的唐氏筛查又是判断染色体异常可能性的最好的手段。通过对正常胎儿与心脏畸形胎儿之间,以及不同类型心脏畸形胎儿之间唐氏筛查风险值分布不同进行统计分析,比较其分布不同的意义,以期在临床工作中对胎儿先天性心脏病的早期发现提供有价值的相关性指标。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2012 年 12 月本院产前诊断中心唐氏筛查检查的高风险率为 5.1%;最终确诊的染色体异常数占高风险数的比例为 0.9%;产前诊断超声筛查的畸形胎儿确诊率为 95%以上。随机选取本院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月间行产前胎儿超声心动图检查诊断为胎儿心脏畸形的 250 例孕妇作为病例组,随机抽取同期 250 例胎儿无任何畸形的孕妇作为对照组,2 组孕妇的年龄为 25~33 岁、孕周为 24~26 周、无妊娠并发症。

1.2 资料来源 所有样本资料均来源于本院行产前超声诊断的病例,其唐氏筛查风险值来源于本院遗传科产前筛查数据库。

1.3 数据整理 将资料整理分为正常胎儿组、单纯 CHD 胎儿组、合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组 3 组,找出相应的唐氏风险值,唐氏筛查分为高、中、低 3 类,分别统计出每一组相应的高、中、低风险人数。

1.4 研究方法 以正常胎儿组为对照组,先天性心脏畸形胎儿组、合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组为病例组,比较高风险及中风险在各组分布不同的意义。

1.5 统计方法 所有数据输入 SPSS16.0 进行处

理,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义,两两比较采用 Bonferroni 法分析, $P < 0.0167$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 本组资料中 500 例胎儿的孕妇唐氏筛查调查统计结果,详见表 1。

表 1 不同类型胎儿的唐氏筛查风险人数分布(例)

分组类型	高风险 ($\geq 1/270$)	中风险 ($< 1/270$, $\geq 1/1000$)	低风险 ($< 1/1000$)	合计
正常胎儿组	11	24	215	250
单纯 CHD 胎儿组	9	28	147	184
合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组	14	14	38	66
合计	34	66	400	500

2.2 胎儿先天性心脏畸形分类 中孕期胎儿超声心动图检查是公认的产前了解胎儿心脏结构的最佳方法^[3],本文所取资料均为超声心动图检查为心脏结构或血管异常,具体分类如下。

2.2.1 单纯心血管间交通及心房水平分流 本组中主要为室间隔缺损 34 例、房间隔缺损 22 例。室间隔缺损在所有分类中占比例最大,为 18.5%,有研究显示在先天性心脏病中,室间隔缺损占首位^[4],本组资料与文献相符。房间隔缺损在孕期诊断困难,大多数房间隔缺损可在 1 岁之内自然闭合,故对 < 5 mm 的房间隔缺损大多可随访观察,本组中选取的房间隔缺损均 ≥ 5 mm。

2.2.2 心脏瓣膜畸形 本组资料中的样本主要是三尖瓣的大量反流及主、肺动脉狭窄。三尖瓣大量反流 12 例,肺动脉瓣狭窄 5 例,三尖瓣大量反流合并肺动脉狭窄 3 例,主动脉瓣狭窄 2 例。

2.2.3 心脏血管畸形 本组资料中右室双出口 13 例,右位主动脉弓 10 例,冠状静脉窦扩张 9 例,主动脉弓离断各 9 例,室间隔缺损合并主动脉弓离断 7 例,永存左位上腔静脉 2 例。

2.2.4 复合畸形 本组资料中法洛四联症 10 例,心内膜垫缺损为 9 例,右室双出口合并肺动脉狭窄

或合并二尖瓣闭锁 6 例,右室双出口合并完全性心内膜垫缺损 6 例,左/右心发育不良 4 例,单心室合并永存动脉干 3 例,单心室+完全性心内膜垫缺损 3 例,大动脉转位 2 例,室间隔缺损+完全型大动脉转位 2 例,单心室 2 例。

2.2.5 其他 本组资料中大量心包积液 6 例,心律失常 3 例。胎儿心律失常定义为任何与宫缩无关的不规律的胎儿心率,或者正常范围之外的心率,其诊断主要通过胎心听诊、胎心监测和胎儿超声心动图检查,其分类可分为胎儿心动过速、胎儿心动过缓及不规则胎儿心律^[5]。胎儿心律失常伴随心脏结构畸形的发生率为 0.3%^[6]。本组中 1 例为持续心动过缓,其余 2 例为房性早搏。

2.2.6 合并其他多系统畸形的 CHD 胎儿组 在此组 66 例病例中,合并心外畸形中以合并神经系统畸形最常见,占 42.42%,其中单独合并神经系统畸形 18 例,同时并发其他系统畸形 10 例。神经系统畸形主要包括侧脑室扩张,小脑延髓池增宽,小脑下蚓部缺失,脉络丛囊肿及脊膜膨出。合并其他系统畸形的按比例顺序依次为消化系统,骨骼系统(四肢短小/长骨偏短多见),泌尿系统,颜面部唇和(或)腭裂。

2.3 预后随访

2.3.1 本组 250 例先天性心脏畸形胎儿出生后随访 与孕期 B 超检查对比诊断有差别的有 3 例,均为主动脉弓离断,生后 B 超检查为主动脉弓狭窄。正常组 250 例胎儿生后仅有 1 例发现有室间隔缺损病例。

2.3.2 单纯心血管间交通及心房水平分流 室间隔缺损 12 例孕后期超声检查已正常,5 例出生后行手术治疗,2 例家属选择引产,余 15 例生后复查仍存在缺损,无明显症状,继续随访。房间隔缺损有 5 例于孕后期超声复查已正常,余 17 例生后复查仍存在缺损,无明显症状,继续随访。

2.3.3 心脏瓣膜畸形 大多数出生后查体正常,有 5 例家属选择引产,分别为 2 例三尖瓣大量反流,3 例合并肺动脉狭窄,还有 1 例肺动脉狭窄出生后手术治疗。

2.3.4 心脏血管畸形 选择引产的有 26 例,为右室双出口 13 例、主动脉弓离断 6 例、室缺合并主动脉弓离断 7 例;生后查体正常的有 24 例,为右位主动脉弓 10 例、冠状静脉窦扩张 9 例、主动脉弓离断 3 例、永存左上腔 2 例。

2.3.5 复合畸形 大多数均选择引产,只有 2 例法洛四联症于生后 6 个月左右手术治疗。

2.3.6 其他 除 2 例房性早搏胎儿孕后期超声复查恢复正常,余家属均选择引产。

2.3.7 合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组 大多数均选择引产,有 2 例室间隔缺损合并侧脑室轻度扩张孕后期超声检查已正常;3 例室间隔缺损合并侧脑室轻度扩张、2 例合并肾脏集合系统扩张生后仍存在,但新生儿查体正常。

2.4 唐氏筛查风险值与胎儿心脏畸形不同类型之间关系的分析

2.4.1 比较唐氏高风险在正常胎儿及不同类型心脏畸形胎儿中分布差异的意义 A 组:正常胎儿组;B 组:单纯 CHD 胎儿组;C 组:合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组。见表 2。

表 2 不同类型胎儿心脏畸形唐氏高风险分布的比较(例)

分组类型	高风险 ($\geq 1/270$)	中+低风险 ($< 1/270$)	合计	高风险 所占比例
A 组	11	239	250	4.4%
B 组	9	175	184	4.8%
C 组	14	52	66	21.2%
合计	34	466	500	

A 组与 B 组的高风险率与普通人群筛查的高风险率 5.1% 接近,而 C 组的高风险率明显高于普通人群。采用 SPSS16.0 系统进行 χ^2 检验比较, $\chi^2 = 24.85, \nu = 2, P < 0.05$, 有统计学意义,进一步采用 Bonferroni 法进行两两组间比较,检验水准为 0.0167,最终 χ^2 数据证明只有 A 组与 C 组 ($\chi^2 = 20.41$), B 组与 C 组 ($\chi^2 = 15.34$) 之间的比较是有意义的, $P < 0.0167$ 。说明了合并多系统畸形的先天性心脏病胎儿唐氏高风险发生率要高,而单纯心脏畸形的胎儿高风险率与正常胎儿组无明显差别,可能与染色体异常关系不大,对于唐氏高风险的胎儿在排除染色体异常后仍需超声系统筛查来排除胎儿

结构发育异常。

其中,在 A、B、C3 组中有 34 例属于高风险,经羊水穿刺确诊为染色体异常的胎儿有 3 例,均为“47,XN,+21”核型,即 21 三体综合征,异常比例占高风险数的 8.8%,远高于普通人群的 0.9%,其余 31 例胎儿染色体结果为正常。此 3 例 21 三体胎儿分别为完全型心内膜垫缺损 1 例、单心室合并小脑下蚓部缺失 1 例、室间隔缺损合并脉络丛囊肿、侧脑室中度扩张及羊水过多 1 例。其余 31 例染色体正常的胎儿中有 18 例引产,多为合并心外系统畸形的先天性心脏病胎儿;13 例出生后随访查体正常,分别为正常胎儿组 11 例及室间隔缺损 1 例,室间隔缺损伴肺动脉瓣狭窄 1 例。

2.4.2 比较唐氏中风险在正常胎儿及不同类型心脏畸形胎儿中分布差异的意义 A 组:正常胎儿组; B 组:单纯 CHD 胎儿组; C 组:合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组。见表 3。

表 3 不同类型胎儿心脏畸形唐氏中风险分布的比较(例)

分组类型	中风险($<1/270$, $\geq 1/1000$)	高风险($\geq 1/270$)+ 低风险($<1/1000$)	合计	中风险 所占比例
A 组	24	226	250	9.6%
B 组	28	156	184	15.2%
C 组	14	52	66	21.2%
合计	66	434	500	

采用 χ^2 检验比较, $\chi^2=7.2, \nu=2, P<0.05$, 差异有统计学意义,进一步采用 Bonferroni 法进行两两组间比较,检验水准为 0.0167,只有 A 组与 C 组两组之间的中风险分布是不同的, $\chi^2=6.76, P<0.0167$,其余两两组之间的比较均无统计学意义。

3 讨 论

本研究显示,在高风险一组的比较中,合并其他系统畸形的 CHD 胎儿一组的高风险率要高于正常胎儿组和单纯 CHD 胎儿组,因此必须注重高风险孕妇其胎儿发生多系统畸形的可能性;而正常胎儿组与单纯 CHD 胎儿组之间高风险的分布是无差异的。中风险一组的比较中只得出合并其他系统畸形的 CHD 胎儿组的高风险率要高于正常胎儿组,可考虑为中风险的胎儿发生多系统畸形的几率有所

增高。

染色体异常、单基因遗传病及多基因遗传病均有可能导致先天性心脏病的发生^[7],也有报道表明,22q11 微缺失与先天性心脏病相关^[8]。实验和临床资料显示,15%的 CHD 与单基因致病有关,85%仍由多基因所致病,但易感基因尚未确定,多基因遗传病引起的 CHD 多数为单纯的心血管畸形而不伴有其他畸形^[9,10]。本组资料中先天性心脏畸形胎儿组与正常胎儿组之间高风险的分布无差别,且与普通人群的唐氏筛查高风险率接近,可能是由于其与多基因遗传相关密切。

郭宁等^[11]的研究表明了 11 个因素与 CHD 的发生有统计学意义,分别是胎儿心外畸形、心律失常、胎儿早期 NT 值高或颈部淋巴水囊瘤、染色体异常、单脐动脉、孕早期病毒感染、不良妊娠史、高龄、孕早期致畸物接触史、母亲结缔组织病或糖尿病、CHD 家族史。有研究曾报道双亲高龄分别是子代发生先心病的独立危险因素,尤其与子代发生房、室间隔缺损相关^[12]。近年来环境污染的加重,也使得孕妇暴露于不良环境因素的几率增加,父母在孕前,或者母亲在孕早期接触放射性物质、油漆、涂料、染料、有机溶剂等都会增加后代先天性心脏病的发病危险^[13],故环境因素在先天性心脏畸形胎儿组与正常胎儿组之间高风险的分布无差别上也可能存在影响。

对于复杂型先天性心脏病或先天性心脏病合并其他心外畸形的胎儿应进行核型分析,避免染色体异常综合征患儿的出生。阎萍等^[14]对产前超声心动图筛查出的胎儿先天性心脏病进行染色体分析,79 例先天性心脏病胎儿中 38 例行染色体检查,17 例为染色体异常,21 三体有 3 例。张璟^[2]的研究中,391 例先心病患儿染色体异常的有 185 例,其中 157 例为唐氏综合征,说明了唐氏综合征与先心病之间存在密切的相互联系,染色体核型异常易合并先心病;某些先心病患儿的染色体核型异常发生率明显升高。由此可看出先天性心脏病的胎儿,尤其是唐氏高风险者,应该排除染色体畸形。且国内也有文章表明合并心脏外畸形与不合并心脏外畸形者

的染色体异常比例差异是有意义的,合并心脏外畸形高^[15],本文34例高风险孕妇经羊水穿刺确诊为21-三体综合征的有3例,比例占高风险人数的8.8%,且其中2例为合并心外系统畸形的胎儿。而且从唐氏筛查的角度也证明了胎儿合并心外系统畸形一组中的唐氏筛查高风险比例要高。所以,不管从高风险的角度分析还是直接从染色体的角度分析,都说明了胎儿心脏畸形的潜在染色体异常可能性比较高,尤其是合并多系统畸形的胎儿。

4 临床意义

唐氏筛查高风险、高龄、孕期超声检查胎儿发育异常的孕妇均应该接受胎儿染色体检查,避免染色体疾病患儿出生^[16]。胎儿心脏畸形是围产儿死亡的重要原因之一,总体预后相对较差,唐氏筛查高风险的胎儿患先天性心脏病合并多系统畸形发生率比例高。在临床咨询中,高风险为产前诊断指征之一,对于染色体正常或者拒绝行产前诊断的孕妇,应更加注重其后期超声的系统筛查,排查胎儿先天性结构畸形,及早诊断,及早咨询,为胎儿出生后的进一步治疗、随访做准备,并且可以提供早期精确影像学及临床信息,为之后的复查提供依据,便于观察其进展情况。产前诊断的羊水穿刺及脐血穿刺均存在手术风险,在临床咨询中,唐氏筛查中风险的孕妇不作为产前诊断的指征之一,本组资料的比较中也只是证明中风险的一组多系统畸形发生率高,而其在临床中的指导意义还需进一步大样本研究。

参 考 文 献

- [1] 朱军. 出生缺陷及其监测[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2002,18(9):513.
- [2] 张璟,黄国英,倪祖德,等. 4046例染色体检查结果与先天性心脏病关系的回顾性分析[J]. 中国循证儿科杂志,2009(02):53-59.

- [3] 李胜利. 胎儿先天性心脏病的筛查和诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(12):920-922.
- [4] 王敏红,尹巧绵,孙丽艳. 超声筛查胎儿及新生儿先天性心脏病的随访结果[J]. 中国临床医生,2011,39(10):762-764.
- [5] 李宏英,于艳阳,刘晶. 胎儿心律失常的原因及对胎儿预后的影响[J]. 中国伤残医学,2006,14(6):18-20.
- [6] Copel JA, Liang RI, Demasio K, et al. The clinical significance of the irregular fetal heart rhythm[J]. Am J Obstet Gyn, 2000, 182 : 813-819.
- [7] 刘凯波. 先天性心脏病病因研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,14(9):7-8.
- [8] Mom ma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome[J]. Am J Cardiol,2010, 105:1617—1624.
- [9] Nemer M. Genetic insights into normal and abnormal heart development[J]. Cardiovasc Pathol,2008,17(1): 48-54.
- [10] Ransom J, Srivastava D. The genetics of cardiac birth defect [J]. Semin Cell Dev Biol,2007,18(1): 132-139.
- [11] 郭宁,王玲,黄猛,等. 超声心动图诊断胎儿先天性心脏病的应用价值[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(5):551-554.
- [12] Cedergren MI, Selbing AI, Kallen BA. Risk factors for cardiovascular malformation—a study based on prospectively collected data[J]. Stand J Work Environ Health,2002, 28: 12-17.
- [13] Kuehl KS, Loffredo CA. Population-based study of 1-transposition of the great arteries: possible associations with environmental factors [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003,67(3):162-167.
- [14] 阎萍,张晓航,姚宏,等. 胎儿先天性心脏病与染色体异常的临床分析[J]. 第三军医大学学报,2012,(2):42-44.
- [15] 吕巍,王树玉. 先天性心脏病胎儿的染色体检测分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2012(9):54-55,77.
- [16] 席娜,汪雪雁,冷媚,等. 三种产前诊断指征下胎儿染色体核型分析[J]. 四川医学,2011,09:58-60.

编辑:郭丽丽

(收稿日期:2013-11-31)