

胎儿期先心病特点与超声筛查及诊断技术的临床评价

陈欣林* 黄慧

(湖北省妇幼保健院 超声诊断科,湖北 武汉 430070)

【摘要】 胎儿先天性心脏病(congenital heart disease, CHD,简称先心病)在出生婴儿中的平均发生率为 8%左右,世界范围内的主要先天性异常约三分之一。来自中国妇幼健康监测中心(<http://www.mchscn.cn/>)的数据显示,每年出生数 1600 万,新增先心病先心病超过 13 万例,每新发 1 例先天性心脏病生命周期产生的疾病经济负担约为 10 万元人民币,将造成社会经济损失约 130 个亿。提高胎儿先心病诊断率是我们面临的挑战。胎儿期的先心病不等于出生后的先心病,从病因学、病种分布、发生率、胎儿期表现、胎儿先心病的筛查与检查技术等都有着胎儿期特点。我们需要熟悉上述各项特点,才有可能提高胎儿先心病的诊断率,为胎儿先心病产前产后一体化管理提供重要的基础信息。

【关键词】 心脏;胎儿期特点;高危因素;二维超声;多普勒;3D/4D;心脏功能

【中图分类号】 R715; R445.4 **【文献标识码】** A

先心病患病率在世界范围内不同地区和随着时间的推移存在差异, van der Linde 等^[1]对 114 篇先心病发生率的文章进行系统性分析显示,全球活产儿先心病的发生率逐年上升,从 1930 年至 1934 年间的 0.6‰(95% CI: 0.4‰~0.8‰),到 1995 年后的 9.1‰(95% CI: 9.0‰~9.2‰)。来自中国妇幼健康监测中心的数据(<http://www.mchscn.cn/>)显示,中国先心病的发病率也有类似的变化,从 1996 年的 6.5/万,到 2005 年的 23.96/万(已排在我国主要出生缺陷顺位第一位),再到 2017 年的 71.53/万。到目前为止全球多数文献报道活产儿先心病发病率为 8‰~9‰^[1,2]。世界范围内先心病发病率和多种因素相关。中国先心病发病率上升原因,可能与产前诊断先心病综合水平的提高,特别是产前超声筛查普及与诊断水平提高关系密切。我们将对与胎儿先心病相关的特征和各项因素简述如下。

一、胎儿先心病特征

1. 病种分布 病种的分布取决于调查人口的年龄及对先心病的定义。早产儿中以动脉导管未闭及室间隔缺损最为常见。胎儿期卵圆孔和动脉导管为生存的循环通道,因此通常不诊断继发孔房缺和动脉导管未闭。活产儿先心病类型及发病率根据报道^[3],前 10 位依次为:室间隔缺损 3.57‰、肺动脉狭窄 0.729‰、法洛氏三联症 0.421‰、主动脉闭锁 0.401‰、主动脉缩窄 0.409‰、房室间隔缺损 0.348‰、大动脉转位 0.315‰、左心发育不良综合征 0.266‰、右心发育不良综合征 0.222‰、右室双出口 0.157‰等,以严重与致死性心脏畸形多见。由此可见,先心病仍是新生儿最常见的重症畸形。

2. 胎儿先心病的危险因素可归为两大类:母体与胎儿因素。

2.1 母体因素主要为代谢异常(如糖尿病,苯丙酮尿症)、母体致畸因素(与药物有关)、人工辅助受孕或母亲肥胖^[4]。糖尿病孕妇的胎儿发生先心病的危险性增加 5 倍。患胎儿酒精综合征的婴儿中 25%~30%有先心病。妊娠早期应用 ACE 抑制剂

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.01.001

* 通信作者:陈欣林,Email: 928339431@qq.com

基金项目:湖北省卫健委重点基金项目(WJ2017Z019);湖北省卫健委创新团队项目(WJ2018H0132);湖北省科技厅援疆援藏重点专项(2018AKB1496);湖北省科技厅重点研发计划项目(2020BCB002);湖北省科技厅—中央引导地方科技发展专项项目(2022BGE239)

治疗高血压会增加胎儿先心病的危险性。SSRI 是新型的抗抑郁药物,妊娠 20 周后应用 SSRI 的新生儿发生持续性肺动脉高压的危险性会增加 6 倍。妊娠早期应用抗惊厥药物(三甲双酮)受累胎儿中隔缺损的发生率约为 20%。约 50% 完全性心脏传导阻滞的胎儿会发生先心病。对于母体相关高危因素,产前需给予足够的关注,注意胎儿心脏的问题。

2.2 胎儿因素:多数患有先心病的胎儿并没有明确的危险因素^[5]。

(1)常规胎儿超声检查时发现可疑心脏畸形是先心病最重要的高危因素之一。其中 40%~50% 的证实胎儿存在先心病^[6,7],因此胎儿心脏的系统性超声检查不能只局限于有已知危险因素的孕妇。

(2)胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)是早孕期重要的检查项目^[8,9]。心脏畸形的发生危险性随着 NT 厚度的增加而增加,但与先心病的具体类型没有特别关系。染色体正常的胎儿如果 NT 厚度大于或等于 3.5mm,提示先心病的患病率为 23%,该比率高有先心病家族史的妊娠^[10]。因此,如果 NT 大于或等于 3.5mm 行胎儿超声心动图检查是必要的。非免疫性胎儿水肿心脏解剖结构异常的发生率为 10%~20%^[6,7]。黄慧等^[11]报道 53 例早孕期胎儿水肿,合并心脏异常 24 例,达 45.3%。

(3)胎儿心外解剖畸形经常与先心病发生有关,常需行胎儿超声心动图检查。发生先心病的危险性依赖于胎儿的具体畸形。超过一个器官的畸形会增加先心病的发生风险且经常伴随着染色体异常,伴有染色体异常的心脏畸形绝大部分合并有心外畸形,约为 50%~70%^[12-14]。来自笔者统计 92 家医院的先心病数据,18171 例先心病胎儿中合并心外畸形者 5961 例(32.8%),排在前 20 位病种依次为单脐动脉、唇腭裂、颈部淋巴瘤/胎儿水肿、胸/腹腔积液、Dandy-Walker 综合征、脉络丛囊肿、小脑延髓池增宽、马蹄足内翻/摇椅足、侧脑室增宽、脐膨出等。

(4)胎儿先心病与某些遗传因素有相关性,包括染色体数目异常、染色体缺失综合征及单基因病变^[4]:婴儿先心病存在染色体异常的发病率为 5%~15%,胎儿先心病存在染色体异常的发病率为 30%~40%^[15-17];存在明确的心血管畸形者,染色体

异常的比例占到 13%^[16];心外畸形并非为一种畸形,常常为染色体异常综合征一种临床表型特征。与染色体异常最相关的特定心脏畸形主要包括房室间隔缺损、房间隔缺损、室间隔缺损以及法洛三联症。与染色体异常相关性最小的特定心脏畸形主要包括大动脉转位及内脏异位综合征。染色体数目异常如 21 三体综合征先心病的发病率为 40%~50%;Turner 综合征为 25%~35%;13 三体及 18 三体综合征中高达 80%。染色体缺失综合征最常见的 22q11 微缺失综合征(DiGeorge 综合征),胎儿心血管畸形的发病率高达 85%。最常合并的心脏畸形包括法洛三联症、共同动脉干及主动脉弓发育异常(主动脉弓离断)。单基因病变,如 Noonan 综合征胎儿累及心脏发育的比率为 80%~90%,所合并心脏畸形绝大多数为肺动脉瓣狭窄及肥厚型心肌病^[18]。对于所有的先天性心脏畸形,有 70% 是孤立性心脏畸形,即非遗传综合征性先天性心脏畸形,另外有 30% 的心脏畸形合并有基因异常。

(5)先心病的发病率在单绒毛膜胎盘胎儿中明显增加^[19,20]。即使在排除有双胎输血综合征(twin twin transfusion syndrome, TTTS)的心脏畸形的胎儿后,先心病的危险性仍然有所增加^[19]。一项包含 165 对单绒毛膜双胎的研究表明:其中一胎有结构性先心病的总危险性为 9.1%,在单绒双羊双胎中危险性为 7%,而在单绒单羊双胎中至少其中一胎的危险性为 57.1%。如果一个胎儿有病变,那么双胎的另一个发生病变的危险性为 26.7%。在非 TTTS 胎儿中室间隔缺损最常见,而在 TTTS 胎儿中肺动脉狭窄及房间隔缺损的患病率更高。

(6)人工辅助生育的胎儿容易发生早产,低体重儿,发育小于其孕周,并且同样会增加多胎及单胎新生儿先心病发病率^[21]。一项对体外受精胎儿和对照组胎儿出生后先天畸形进行的研究显示,IVF 新生儿先心病发生率是对照组的 4 倍,心脏畸形主要为房、室间隔缺损^[22]。

二、超声筛查及诊断技术临床评价

超声用于胎儿心脏筛查与诊断是目前其他任何影像学技术都难以替代的,它包括二维、多普勒、三

维/四维、心脏功能成像等检查技术。虽然检查方法繁多,但临床应用最多的方法还是传统的二维与彩色多普勒。

1. 中孕期胎儿心脏检查,20~24周为最重要时间。

国际与中国相继发布了多个指南^[23-26],如国际妇产科超声协会(International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG)(2006 & 2013)、美国超声心动图协会(American Society of Echocardiography, ASE)(2004)、全国胎儿心脏协作组(2011)。指南与共识对中孕期胎儿心脏检查有明确的标准和要求。胎儿心脏四腔心切面为筛查先心病最常用也是最重要的切面。标准为胎位正常,心胸比例正常,双房大小基本相等,卵圆瓣位于左房;双室大小基本相等,右心室心尖部见调节束回声;房室间隔正常,房室瓣正常、三尖瓣位置较二尖瓣靠近心尖。每一个要求点都是我们做胎儿心脏的超声医生必须熟练掌握的。四腔心切面异常我们可以诊断的心脏畸形有二尖瓣/主动脉瓣闭锁、三尖瓣/肺动脉瓣闭锁、Ebstein 畸形/三尖瓣发育异常、房室间隔缺损、单心室(双入口)、严重主动脉/肺动脉狭窄、严重主动脉弓缩窄、完全性肺静脉连接异常、心肌病/心脏肿瘤。四腔心切面可以诊断多数心脏结构异常,但有些心脏畸形四腔心切面表现是正常的,如法洛氏四联症、大动脉转位、右室双出口、共同动脉干、主动脉弓异常等。因此在2013年ISUOG胎儿心脏指南做了重要的修订^[27],增加的左室流出道、右室流出道及三血管气管切面,有助于发现上述提到的四腔心切面不能发现的心脏畸形,避免漏诊与流出道异常相关的心脏畸形。尽管胎儿超声心动图的准确性很高,但是孕中期先心病检出率仍不高,一项非选择性人群调查研究表明,大部分先心病的检出率为57%,孤立性心脏异常的检出率是44%^[28]。超声医生依据指南要求接受培训和完成胎儿超声心动图检查,保证检查规范、标准与质量的控制,对提高人群中胎儿先心病检出率,避免漏诊率起到了重要的作用^[29,30]。

2. 早孕期心脏筛查

2013年早孕期指南仅观察心脏的活动和四腔

心是否对称^[31]。经过10年,2023年对早孕期指南做了更新^[32],在2013年基础上增加了心脏与内脏位置、心轴、彩色多普勒勾画的四腔图与三血管气管,观察静脉导管前向性血流,三尖瓣是否有反流等指标。早孕期四腔心与三血管切面能检出的畸形主要为单心室、左心发育不良、单一的大动脉、二尖瓣或三尖瓣闭锁、大的房室间隔缺损、心室不对称、右位心、心脏传导阻滞和严重的三尖瓣关闭不全。开展早孕期心脏筛查,使严重致死性心脏畸形诊断的关口明显前移,但早期超声筛查还不能取代孕中期的超声检查。

3. 多普勒超声

超声多普勒是胎儿超声心动图的重要组成部分^[34,35]。多普勒超声心动图通过评估血流运动特点来反映胎儿心血管系统功能,可帮助理解胎儿血流动力学生理和认识正常及疾病状态下胎儿的整体状态。它用于评估心脏房室瓣、腔静脉与肺静脉、主动脉与肺动脉、主动脉弓和导管弓,及明确瓣膜或血管的血流方向、闭锁或关闭不全、狭窄、反流和流速;早孕期DV-PI(pulsatility index, PI)增高,或A波反向是心功能不全的重要提示,提高了早孕期心脏畸形诊断的准确率。心脏功能与心外循环关系密切,最常应用的参数有子宫动脉(uterine artery, UtA)、脐动脉(umbilical artery, UA)、大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)和静脉导管(ductus venosus, DV)。这些参数和胎儿生长指标参数一样建立了不同孕周的正常值并用于临床监测高危妊娠^[36-41]。我们应用脑/胎盘比值(cerebroplacental ratio, CPR),即MCA-PI/UA-PI来反映心输出量向脑循环的再分配状况,较低CPR反映心输出量向脑循环的再分配状况良好,并已被证明在预测不良预后方面比单独的大脑中动脉或脐动脉多普勒具有更高的准确性。妊娠晚期CPR是死产和围产儿死亡率的独立预测因子。这些传统的多普勒血流参数指标成为产科临床应用最多,评价宫内妊娠安危的重要参数。

4. 胎儿心功能监测:心血管整体评分

综合评价胎儿心脏我们需关注心脏功能成像^[42],已有成熟的综合心血管整体评分表将许多参

数结合在一起评估胎儿心血管状况。评分的五要素为①是否存在水肿;②脐静脉和静脉导管的静脉多普勒评估;③心脏大小;④心室轴缩短率(收缩功能)或单峰还是双峰流入血流(舒张功能);⑤脐动脉多普勒血流模式。如果以上每项都是正常的则获得10分,出现异常会相应扣除分数。综合心血管整体评分评估了胎儿心血管健康的整体情况,该评分与心肌功能指数异常具有相关性,是复杂先天性心脏病和胎儿生长发育受限等的预后指标。

5. 心肌功能指数(modified myocardial performance index, MPI)与超声斑点追踪技术

分析心动周期中多普勒频谱时间间隔可以帮助了解心脏功能,左心室和右心室的心肌功能指数(MPI)正常值已有报道。胎儿的MPI在整个妊娠期基本保持不变,随孕周增加可能会有轻微增长。在孕20周到40周之间的125个正常胎儿中,左心室MPI为 0.36 ± 0.06 ,右心室MPI为 0.35 ± 0.05 。孙丽娟等2021年报道了来自中国8个省份9个医疗中心的胎儿左心室Mod-MPI的正常参考值^[43-45]。超声斑点追踪和心肌形变分析应用速度向量成像软件(西门子公司)可以进行心肌应变分析,将心内膜进行描记。通过该技术可以生成左心室和右心室纵向心肌应变以及应变率参数。心肌形变分析目前仍停留在研究阶段,尚未常规应用于临床实践^[43]。

6. 时空图像相关的超声成像技术

三维超声近年发展迅速^[46,47],具有时空图像相关的三维和四维(3D/4D)超声成像(4D-STIC)可以在多平面和渲染模式下获得胎儿心脏容积及其静态和实时分析^[47]。它有多种采集与显示模式,对理解正常及异常心脏解剖结构无疑大有帮助。三维超声已可以实现远程应用。对心脏取样容积数据分析与后处理等技术,还不能实现像二维与彩色多普勒一样,对心脏实时直观快速诊断作用。目前它作为二维超声心动图有价值的补充,尚无法普及。

三、结论

鉴于多数患有先天性心脏病的胎儿并没有明确的高危因素,所有胎儿均应该接受常规胎儿心脏超声筛查。

二维超声与彩色多普勒为最常选用的检查方法。关注先心病母体与胎儿的高危因素,认识胎儿期先心病特点,合理选择影像学技术方法,对胎儿期先心病进行早期筛查与早期诊断,开展临床多学科综合防控,将为有效降低严重先心病发生率及先心病出生后综合救治率,提供重要的基础信息。

参考文献

- [1] VAN DER LINDE D, KONINGS EE, SLAGER MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(21): 2241-2247.
- [2] HOFFMAN JI, CHRISTIANSON R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up [J]. Am J Cardiol, 1978, 42(4): 641-647.
- [3] HOFFMAN JI, KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(12): 1890-1900.
- [4] 李治安 主译. 胎儿超声心动图实用指南正常和异常心脏[M]. 第2版. 天津:天津科技翻译出版公司, 2011:1-5.
- [5] ALLAN LD. Echocardiographic detection of congenital heart disease in the fetus: present and future [J]. Br Heart J, 1995, 74(2):103-106.
- [6] FRIEDMAN AH, COPEL JA, KLEINMAN CS. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management [J]. Semin Perinatal, 1993, 17(2):76-88.
- [7] CRAWFORD DC, CHITA SK, ALLAN LD. Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival [J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 159(2): 352-356.
- [8] SOUKA AP, KRAMPI E, BAKALIS S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001, 18(1): 9-17.
- [9] NICOLAIDES KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(1):45-67.
- [10] ATZEI A, GAJEWSKA K, HUGGON ÍC, et al. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 26(2): 154-157.
- [11] 黄慧, 王卫云, 冯倩, 等. 53例早孕期胎儿水肿超声特点及妊娠结局分析[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2022, 14(1): 26-30.

- [12] COPEL JA, CULLEN M, GREEN JJ, et al. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158(2): 409-413.
- [13] SCHWANITZ G, ZERRES K, GEMBRUCH U, et al. Prenatal detection of heart defects as an indication for chromosome analysis [J]. *Ann Genet*, 1990, 33(2): 78-83.
- [14] EYDOUX P, CHOISSET A, LE PORRIER N, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment [J]. *Prenat Diagn*, 1989, 9(4): 255-268.
- [15] HOOK EB. Contribution of chromosome abnormalities to human morbidity and mortality [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1982, 33(1-2): 101-106.
- [16] FERENCZ C, NEILL CA, BOUGHMAN JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study [J]. *Pediatr*, 1989, 114(1): 79-86.
- [17] HARRIS JA, FRANCCANNET C, PRADAT P. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations [J]. *Pediatr Cardiol*, 2003, 24(3): 222-235.
- [18] CHEN X, JIANG Y, CHEN R, et al. Clinical efficiency of simultaneous CNV-seq and whole-exome sequencing for testing fetal structural anomalies [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):10.
- [19] MANNING N, ARCHER N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monozygotic twins [J]. *Prenat Diagn*, 2006, 26(11):1062-1064.
- [20] BAHTIYAR MO, DULAY AT, WEEKS BP, et al. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review [J]. *J Ultrasound Med*, 2007, 26(11):1491-1498.
- [21] HELMERHORST FM, PERQUIN DA, DONKER D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies [J]. *BMJ*, 2004, 328(7434): 261.
- [22] KOIVUROVA S, HARTIKAINEN AL, GISSLER M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(5): 1391-1398.
- [23] YAGEL S, ARBEL R, ANTEBY EY, et al. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 20(4): 340-345.
- [24] RYCHIK J, AYRES N, CUNEO B, et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17(7): 803-810.
- [25] LEE W, ALLAN L, CARVALHO JS, et al. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram [J]? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(2): 239-242.
- [26] 全国胎儿心脏超声检查协作组. 胎儿心脏超声检查规范化专家共识 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2011, 20(10): 904-909.
- [27] CARVALHO JS, ALLAN LD, CHAOUI R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(3):348-359.
- [28] TEGNANDER E, WILLIAMS W, JOHANSEN OJ, et al. Prenatal detection of heart defect in a non-selected population of 30,149 fetuses-detection rates and outcome [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27(3): 252-265.
- [29] TEGNANDER E, EIK-NES SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 28(1):8-14.
- [30] HUNTER S, HEADS A, WYLLIE J, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training program for obstetric ultrasonographers [J]. *Heart*, 2000, 84(3): 294-298.
- [31] SALOMON LJ, ALFIREVIC Z, BILARDO CM, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(1):102-113.
- [32] Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(1):127-143.
- [33] 陈欣林. 超声筛查在出生缺陷防控中的作用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(9): 800-803.
- [34] HORNBERGER LK, SANDERS SP, REIN AJ, et al. Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester fetus. A longitudinal study [J]. *Circulation*, 1995, 92(6):1531-1538.
- [35] PALADINI D, RUSSO MG, VASSALLO M, et al. Ultrasound evaluation of aortic valve anatomy in the fetus [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 20(1):30-34.
- [36] BHIDE A, ACHARYA G, BILARDO CM, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(2): 233-239.

(下转 12 页)

