

Alfred Abuhamad/Rabih Chaoui

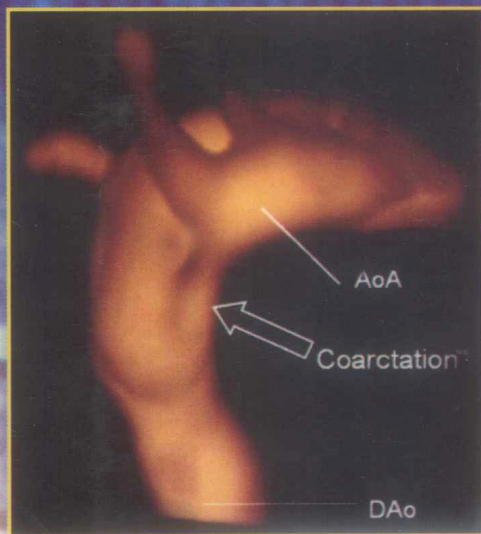
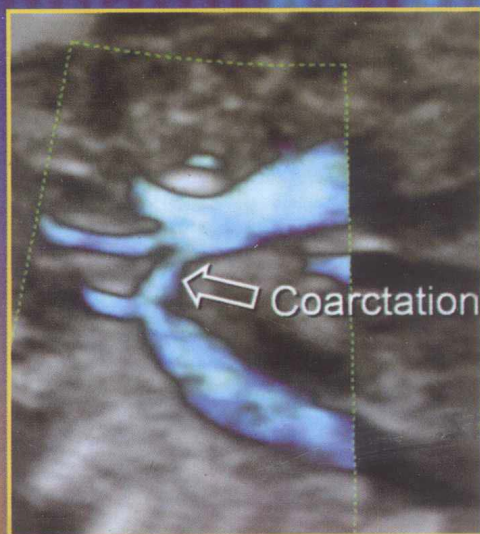
胎儿超声心动图 实用指南 正常和异常心脏

第 2 版

A Practical Guide to Fetal Echocardiography

Normal and Abnormal Hearts

Second Edition



[美] 阿尔弗莱德·阿布汗默德

[德] 拉宾·查欧里

李治安

编著

主译

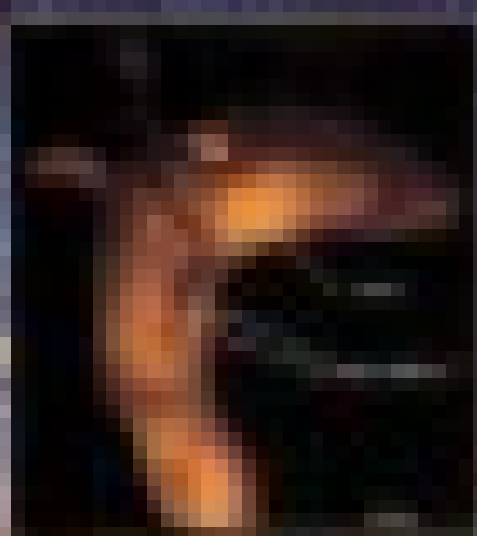


天津科技翻译出版公司

胎儿超声心动图 实用指南 正常和异常心脏

A Practical Guide to Fetal Echocardiography,
Normal and Abnormal Hearts

—



A Practical Guide to Fetal Echocardiography

Normal and Abnormal Hearts

(Second Edition)

胎儿超声心动图实用指南

正常和异常心脏

(第2版)

[美]阿尔弗莱德·阿布汗默德

编著

[德]拉宾·查欧里

李治安 主译



天津科技翻译出版公司

著作权合同登记号:图字:02-2011-127

图书在版编目(CIP)数据

胎儿超声心动图实用指南:正常和异常心脏/(美)阿布汗默德(Abuhamad, A.), (德)查欧里(Chaoui, R.)编著;李治安等译. —天津:天津科技翻译出版公司, 2011.11

书名原文:A Practical Guide to Fetal Echocardiography:Normal and Abnormal Hearts
ISBN 978-7-5433-2951-5

I. ①胎… II. ①阿… ②查… ③李… III. ①胎儿—超声心动图—指南
IV. ①R714.5-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第211006号

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins Inc.

All rights reserved. No reproduction, copy or transmission of this publication may be made without written permission.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA.

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

This book may not be sold outside the People's Republic of China.

中文简体字版权属天津科技翻译出版公司。

授权单位: Lippincott Williams & Wilkins Inc.

出版人: 刘庆

出版: 天津科技翻译出版公司

地址: 天津市南开区白堤路244号

邮政编码: 300192

电话: 022-87894896

传真: 022-87895650

网址: www.tsttpc.com

印刷: 天津泰宇印务有限公司

发行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16开本 24印张 230千字

2011年11月第1版 2011年11月第1次印刷

定价:98.00元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

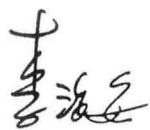
译者前言

胎儿超声心动图学是目前超声心动图学领域中极具潜力、具有重要临床价值、十分活跃的一个分支。胎儿心脏超声检查是目前其他任何影像学技术都难以替代的。这项技术的深入发展有利于我国优生优育政策的贯彻执行。通过产前胎儿心脏超声检查识别那些复杂、严重的致命性先天性心脏病,有利于及时干预及合理咨询,减少出生后对社会、家庭造成的不利影响。

国内胎儿超声心动图学领域经历了十几年的发展过程,在这一前沿领域活跃着一大批佼佼者,为我国胎儿超声心动图学的发展不懈努力,做出了杰出贡献。2007年4月在福州召开的“全国胎儿超声心动图基础与临床峰会”期间自发成立了“全国胎儿心脏超声检查协作组”。而后,其全体成员积极推进我国胎儿心脏超声检查规范化的工作,并结合我国国情,选择性汲取了目前多个国际性超声学会(协会)采用的指南精华,历时4年多,集思广益,反复讨论修改,于2011年10月正式推出我国“胎儿心脏超声检查规范化专家共识”,以飨同道。

目前国内已有少数有关胎儿超声心动图学的专著问世,但对于推动这项先进技术的广泛深入的开展是远远不够的。天津科技翻译出版公司的朋友们为推动我国这项技术的开展,独具慧眼,推荐我们组织翻译阿尔弗莱德·阿布汗默德(Alfred Abuhamad)和拉宾·查欧里(Rabin Chaoui)编著的 *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts* 一书。两位作者是国际公认的胎儿超声心动图学和产前诊断领域的专家,本书荟萃了这一领域最新和最全面的参考资料,涵盖内容广泛,条理清晰,图片精美珍贵。本书分为两部分,第一部分包括正常的胎儿心脏超声,从多种成像平面了解正常的解剖、先天性心脏病筛查和预防、心脏畸形遗传问题,以及彩色-脉冲多普勒、三维超声和妊娠早期超声扫描等在胎儿超声心动图中的应用。第二部分对胎儿心脏畸形进行了详细讨论,系统介绍了每种心脏畸形的定义、疾病谱与发病率,灰阶超声、彩色多普勒、三维超声和妊娠早期超声筛查在每种心脏异常诊断中的应用,鉴别诊断,以及预后与转归。本书不仅适用于临床超声医生,同时也是妇产科、小儿心内科和心外科医生的良师益友。对我们所有译者来说,翻译的过程也是很好的学习过程,开卷有益,受益匪浅。正如约翰·霍宾斯(John C. Hobbins)教授在序言中说的那样,“本书必将成为胎儿心脏检查的经典教材”。

最后,我对全体译者表示真心的致谢:你们辛苦了,谢谢你们!对天津科技翻译出版公司的朋友们为本书尽早面世所做的巨大努力表示诚挚的谢意!让我们大家在金秋之际共享收获的喜悦!



于2011年国庆节

序言

种种原因让我无法拒绝被邀为本书作序。只有当我接到本书的草样时,才意识到手握一本尚需几个月才能付梓的书稿真是莫大的奖赏。从前听人说看一本小说以至于“爱不释手”,我常常感叹这话是如此地被滥用。而今天,这本书占据了整个周末,因为我真的欲罢不能,难以掩卷。

为什么呢?因为本书不仅包括了业内人士需要知道的胎儿心脏的各种异常,最重要的是,它告诉读者如何调整现有的设备最大限度地获取信息,以过滤和筛选心脏异常,并准确查明问题所在。本书的每章就如何优化图像,以及如何有选择地使用 M 型超声、脉冲多普勒、彩色多普勒、3-D 技术(TUI、STIC、反转模式、增强彩色血流等)等检查手段提供了有益的提示,有助于解决许多诊断难题。同时,为了让读者掌握要领,每章末尾都有要点总结。

本书按照逻辑顺序进行编排,从介绍心脏缺陷流行病学的综合信息,以及如何如何进行筛查开始,之后,有两章“怎么做”和“查找什么”介绍心脏的四个腔及流出道,接着逐章介绍彩色多普勒、脉冲多普勒、三维超声等,以及早期妊娠胎儿超声心动图的使用(以满足其产前诊断的新趋势)。最后若干章节涵盖了几乎所有的胎儿心脏异常状况,包括心肌病和心律失常。

本书的作者来自于两个强大的团队:最知名的临床医生以及国际公认的胎儿超声心动图和产前诊断等领域的专家。查欧里博士在欧洲接受过培训,阿布汗默德博士成长在美国。多年来,查欧里博士在此领域所做出的杰出贡献一直给我留下深刻印象。我与阿布汗默德博士的接触始于他在耶鲁大学做研究员的第一天。第二天,部门中的每一个人都知道他将成为该领域最有前途的明星。成为胎儿超声心动图专家一般有两条途径:小儿心脏科或产前科学。有少数人例外,如贝纳塞拉夫(Benaceraff)和让蒂(Jeanty)出身于放射学科。那些经由第一途径成为胎儿超声心动图专家的人,从一开始就沉浸在心脏动力学的所有方面的培训中:每天实践着儿科医疗以及胎儿心脏异常的检测。而阿布汗默德和查欧里博士是通过第二条途径,他们没有通过正规的课程培训,而是自学成才,成为胎儿超声心动图专家。本书每个章节的内容已经充分证实了这一点。

在我看来,本书必将成为胎儿心脏检查的经典教材。事实上,我一个自己的书销量一般的作者,不愿意说“这可能是本时期有关超声波的最好的书籍之一”!

约翰·霍宾斯

前言

我们非常高兴地推出第2版《胎儿超声心动图实用指南:正常和异常心脏》。这是一部紧张的工作与紧密合作完美结合的作品,着眼于重要且迅速发展的胎儿心脏病学领域。当我们决定展开这个项目时,我们努力确保本书提供针对这个课题的最新和最全面的参考资料,务求做到简单易懂,同时配有最翔实的插图。为了与胎儿成像技术的发展保持一致,我们汇集了彩色多普勒和三维超声在胎儿超声心动图中应用的详尽信息,以及深入讨论了胎儿早孕期各种心脏图像。为了保持本书的系统性和条理性,我们选择了艰辛的独立完成本书的途径。

本书分为两部分:第一部分涵盖了正常的心脏,主要集中详细地从多种成像平面了解正常的解剖,先天性心脏病筛查和预防,心脏畸形遗传问题,以及彩色-脉冲多普勒、三维超声和妊娠早期超声扫描等在胎儿超声心动图中的应用;第二部分按统一的格式对胎儿心脏畸形进行了详细讨论,系统介绍每种心脏畸形的定义、疾病谱与发病率,灰阶超声、彩色多普勒、三维超声和妊娠早期超声筛查在每种心脏异常诊断中的应用、鉴别诊断,以及预后与转归。示意图和超声影像图用来演示心脏异常,同时本书大量地使用表格列示各种心脏畸形的共同点和不同点。

先天性心脏病是最常见的一种先天性畸形,对新生儿的发病率和死亡率有着显著影响。以往先天性心脏病的产前诊断一直不理想,在很大程度上是由于心脏解剖的复杂性和胎儿心脏超声检查固有的困难。我们觉得本书为从事产前诊断工作的人员提供了一个全面的参考。我们真诚地希望本书能提高先天性心脏病的检出率,进而改善我们的小患者的转归。

这本书得以付梓要感谢大家的支持。首先且最重要的是要感谢我们的家人和朋友,他们的无私使得我们可以长时间工作以完成任务;感谢帕特里夏·加斯特(Patricia Gast)女士的艺术才华在这本书里以准确且精湛的绘画体现;感谢埃琳娜·辛科弗斯卡亚(Elena Sinkovskaya)博士,小儿心脏科医师,协助为本书审查了部分章节,并且提供了宝贵的意见;感谢凯里·琼斯(Kerry Jones)女士的敬业精神和优秀的行政支持;感谢科妮莉亚·腾施泰特(Cornelia Tennstedt)博士在心脏病理方面精湛的专业知识并且慷慨地为本书提供了解剖图像;感谢凯斯文·赫宁(Kai-Sven Heling)博士,查欧里(Chaoui)博士的临床合作伙伴,在胎儿超声心动图领域方面的多年合作,以及 Lippincott Williams & Wilkins 的专业编辑队伍。最后,我们要感谢 Skype 互联网软件,帮助我们轻松实现了每周几次跨越两大洲的沟通。

我们还要特别感谢在超声诊断领域的两位巨人,约翰·霍宾斯(John C. Hobbins)博士和雷纳·博尔曼(Rainer Bollmann)博士,他们给了我们超声的根基,并提供了指导和方向。

我们真诚地希望这本书有助于读者在学术和临床上获得成功。

阿尔弗莱德·阿布汗默德
拉宾·查欧里

目 录

第 1 章	先天性心脏病:发病率、危险因素及预防	1
第 2 章	先天性心脏病的遗传因素	9
第 3 章	先天性心脏病的产前筛查	21
第 4 章	胎儿心脏的常用解剖标志	27
第 5 章	心腔	40
第 6 章	大血管	52
第 7 章	彩色多普勒胎儿超声心动图	65
第 8 章	脉冲多普勒超声心动图	76
第 9 章	三维胎儿超声心动图:基础及新技术应用	91
第 10 章	胎儿超声心动图在早孕期的应用	106
第 11 章	主动脉狭窄和左心发育不良综合征	115
第 12 章	主动脉缩窄和主动脉离断	132
第 13 章	肺动脉狭窄、肺动脉闭锁及动脉导管缩窄	146
第 14 章	Ebstein 畸形、三尖瓣发育异常、三尖瓣反流	160
第 15 章	房间隔缺损、室间隔缺损及房室间隔缺损	172
第 16 章	单心室房室连接、心室双入口和三尖瓣闭锁并室间隔缺损	192
第 17 章	法洛四联症、伴室间隔缺损的肺动脉闭锁及肺动脉瓣缺如综合征	203
第 18 章	大动脉共干	221
第 19 章	右室双出口	230
第 20 章	完全型和先天矫正型大动脉转位	237
第 21 章	右位主动脉弓、双主动脉弓、迷走右锁骨下动脉	251
第 22 章	胎儿内脏异位伴左房异构和右房异构、内脏反位	262
第 23 章	体静脉与肺静脉连接异常	275
第 24 章	胎儿心肌疾病和胎儿心脏肿瘤	289
第 25 章	胎儿心律失常	296

先天性心脏病的发病率

先天性心脏病 (Congenital heart disease, CHD) 是最常见的重症先天性畸形^[1]。半数的 CHD 是简单畸形, 容易通过外科矫正, 余下的一半在儿童期就死亡^[1]。而且, 在美国 CHD 是出生畸形中住院费用最高的^[2]。CHD 的发病率取决于调查人口的年龄及对 CHD 的定义。早产儿中以动脉导管未闭及室间隔缺损最为常见。大样本量的研究显示活产儿 CHD 的发病率为 8‰~9‰^[1]。在 CHD 的所有病例中, 46% 的患者于出生后一周被诊断, 88% 于出生后一年被诊断, 98% 于出生后四年被诊断^[1]。CHD 的发病率统计也受主动脉瓣二叶畸形的影响, 据估计活产儿主动脉瓣二叶畸形的发病率为 10‰~20‰^[3,4]。主动脉瓣二叶畸形能引起 CHD 患者较高的发病率及病死率^[3]。另外, 如果加上其他较轻的畸形, 如永存左上腔静脉 (占活产儿的 5‰~10‰) 及孤立性房间隔膨出瘤 (占活产儿的 5‰~10‰), 会使 CHD 的发病率增加至出生人口的 50‰^[5]。CHD 仍然是新生儿最常见的重症畸形; 对它的产前诊断能为孕妇提供更好的孕期咨询并能改善新生儿出生状况。表 1-1 列出了 CHD 具体类型的发病率^[6]。

先天性心脏病的危险因素

大多数患有 CHD 的胎儿并没有明确的危险因素^[7]。尽管如此, 对于有明确 CHD 危险因素的胎儿, 一直以来要求行胎儿超声心动图检查。CHD 的危险因素可归为两大类: 胎儿因素

表 1-1 先天性心脏病的类型及发病率

缺损	每 1000 例活产儿中的发病率
VSD	3.570
PDA	0.799
ASD	0.941
AVSD	0.348
PS	0.729
AS	0.401
CoA	0.409
TOF	0.421
D-TGA	0.315
HRH	0.222
三尖瓣闭锁	0.079
Ebstein 畸形	0.114
肺动脉闭锁	0.132
HLH	0.266
永存动脉干	0.107
DORV	0.157
SV	0.106
TAPVC	0.094

VSD: 室间隔缺损; PDA: 动脉导管未闭; ASD: 房间隔缺损; AVSD: 房室间隔缺损; PS: 肺动脉狭窄; AS: 主动脉狭窄; CoA: 主动脉缩窄; TOF: 法洛四联症; D-TGA: D 型大动脉转位; HRH: 右心发育不良; HLH: 左心发育不良; DORV: 右室双出口; SV: 单心室; TAPVC: 完全型肺静脉畸形引流。

(Modified from Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Circ Res* 2004; 94:1890-1900, with permission.)

和母体因素 (表 1-2)。CHD 与家族史或胎儿染色体异常的关系将在以下章节讨论。

胎儿危险因素

心外解剖畸形

胎儿心外畸形经常与 CHD 发生有关, 因此

表 1-2 先天性心脏病的危险因素

胎儿
染色体异常
心外解剖畸形
胎儿心律失常
常规超声怀疑心脏畸形
颈项透明层增厚
单绒毛膜的胎盘
母体
先天性心脏病的家族史
母体代谢异常(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
母体肥胖

常需行胎儿超声心动图检查。发生 CHD 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 CHD 的发生风险且经常伴随着染色体异常。胎儿体内非免疫性积液常与 CHD 的发生有关。有体内非免疫性积液的胎儿心脏解剖结构异常的发生率为 10%~20%^[8,9]。表 1-3 列出了胎儿心外畸形及与之相关的 CHD 发生率^[10-24]。

胎儿心律失常

胎儿心脏节律的紊乱可能与潜在的心脏结构异常有关。孤立性心脏期前收缩占胎儿心律失常的 90%^[25]。总的来说,大约 1%的胎儿心律失常与 CHD 有关^[8]。另一方面,完全性心脏阻滞与约 50%胎儿心脏结构异常有关,而随后的妊娠期母体可能存在 Sjögren 抗体^[26]。关于胎儿心律失常的诊断及治疗将在第 25 章详细讨论。

常规超声可疑心脏畸形

常规超声检查时可疑心脏畸形是 CHD 最严重的危险因素之一。其中 40%~50%的孕妇经证实存在 CHD^[8,9]。就这一点及大多数有 CHD 的初生儿并没有已知危险因素这一事实而言,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。常规超声对 CHD 的检

表 1-3 心外畸形及与之相关的先天性心脏病发生率

心外畸形	CHD (%)
非免疫性积液 ^[8,9]	10~20
单脐动脉 ^[10]	9.1
输尿管梗阻 ^[11]	2.1
双肾发育不全 ^[11]	42.8
单肾发育不全 ^[11]	16.9
马蹄形肾 ^[11]	38.8
肾脏发育不良 ^[11]	5.4
特发性脑积水 ^[12]	4.4
胼胝体发育不全 ^[13]	14.8
气管食管瘘 ^[14]	14.7
十二指肠闭锁 ^[15]	17.1
空肠/回肠闭锁 ^[16]	5.2
肛门闭锁 ^[17]	11.7
脐膨出 ^[18]	19.5
Cantrell 五联症 ^[19]	77.8
Bechwith-Wiedemann 综合征 ^[20]	92.3
膈疝 ^[21]	9.6
MecRel-Gruber 综合征 ^[22]	13.8
Dandy-Walker 综合征 ^[23]	4.3

(Modified from Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1121-1132, with permission.)

查价值将在第 3 章讨论。

胎儿颈项透明层增厚

早孕晚期或中孕初期行胎儿颈项透明层(Nuchal translucency, NT)厚度测量是目前对染色体异常胎儿风险评估的有效方法。有些研究认为 NT 厚度增加与遗传综合征及大多数胎儿畸形(包括心脏畸形)有关^[27,28]。心脏畸形的发生危险性随着 NT 厚度的增加而增加,但与 CHD 的具体类型没有特别关系^[29]。在染色体正常的胎儿如果 NT 厚度大于或等于 3.5mm,提示 CHD 的患病率为 23%,该比率高于有 CHD 家族史的妊娠^[29,30]。因此,如果 NT 大于或等于

3.5mm,则行胎儿超声心动图检查是必要的。NT大于或等于3.5mm能帮助早期诊断CHD的所有类型^[31]。表1-4列出了染色体正常的胎儿CHD的患病率及NT厚度的关系^[30]。

单绒毛膜胎盘

CHD的发病率在单绒毛膜胎盘胎儿中明显增加^[32,33]。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,CHD的危险性仍然有所增加^[32]。一项包含165对单绒毛膜双胞胎的研究表明其中至少一胎有结构性CHD的总危险性为9.1%^[32]。在单绒毛膜-双羊膜腔双胞胎中危险性为7%,而在单绒毛膜-单羊膜腔双胞胎中至少其中一胎的危险性为57.1%^[32]。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%^[32]。一项对830例单绒毛膜-双羊膜腔双胞胎进行的系统性回顾研究进一步证实,在排除了TTTS的病例后,发生CHD的危险性仍增加^[33]。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。

母体因素

母体代谢性疾病

母体代谢性疾病(主要指糖尿病)明显影响CHD的发病率。糖尿病孕妇的胎儿CHD的发

生率是正常孕妇胎儿的5倍^[34]。室间隔缺损和大动脉转位是糖尿病孕妇的胎儿最常见的先天畸形^[34]。早孕期胰岛素水平下降,糖化血红蛋白(HgA1c)水平升高亦与糖尿病孕妇胎儿先天畸形的危险性增加明显相关^[35,36]。尽管部分研究证实糖化血红蛋白水平增加达到某一水平胎儿发生心脏畸形的危险性增加^[35],但也有研究并没有发现糖化血红蛋白某一确定值能满意预测CHD的发生^[37]。因此糖化血红蛋白值高于正常值的孕妇均需行胎儿超声心动图检查^[37]。

另一种与CHD相关的代谢异常是苯丙酮尿症。苯丙酮尿症患者应该了解胎儿CHD与母体苯丙酮尿水平升高的关系^[38]。尤其是在成人苯丙酮尿症患者没有明显限制饮食时,胎儿器官形成时期母体苯丙酮尿水平如果超过15mg/dL,则其发生先天性心脏病的概率升高10~15倍^[39]。苯丙酮尿症患者胎儿的其他畸形包括小头畸形和生长障碍^[38]。当母体出现代谢障碍时,为了减少CHD的发生率,在器官形成之前或形成过程中及时咨询和严格控制代谢是必要的。

母体有致畸剂(与药物有关的先天性心脏病)

母体服用药物对胎儿心脏发生时期的影响已经得到广泛研究,已有多种药物被指出是心脏的致畸因素。有证据表明这些致畸因素对CHD总的影响较小^[40]。有文献认为母体应用锂、抗惊厥药、酒精、吲哚美辛、血管转换酶(Angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制剂和选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)可能会增加新生儿心血管异常的发生率(表1-5)。

早期研究锂治疗这一致畸因素对妊娠的影响时,发现其与胎儿Ebstein畸形的发生有明显相关性^[41]。但是,更多近期对照研究发现,锂这一致畸因素并不会增加CHD的危险性。4组病例对照研究对208例Ebstein畸形胎儿进行了分析,发现其与孕期母体摄入锂并没有明显相关性^[42-45]。系列研究发现锂对胎儿没有明显危险性^[46]。与先前的研究相比,这些研究提示锂

表1-4

染色体正常的胎儿先天性心脏病的患病率与颈项透明层厚度的关系

颈项透明层	CHD患病率 ^a
<2mm	1.9/1000 ^b
2.0~2.4mm	4.8/1000 ^b
2.5~3.4mm	6.0/1000 ^b
≥3.5mm	23/1000 ^b

^a 研究样本中的患病率为2.6/1000。
^b 每1000例妊娠。
 (From Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;19:1357-1361, with permission.)

表 1-5 与药物有关的先天性心脏病

药物	发生频率	常见心脏畸形
锂	少	Ebstein 畸形
乙内酰胺	中	混合畸形
三甲双酮	高	间隔缺损
丙戊酸	少	混合畸形
乙醇	高	间隔缺损
异维 A 酸	中	动脉圆锥畸形
吲哚美辛	中	动脉导管提前收缩
ACE 抑制剂(早孕期)	中	间隔缺损
ACE 抑制剂(中孕及晚孕期)	高	ACE 抑制剂胎儿病
SSRI(早孕期)	少	间隔缺损
SSRI(中孕及晚孕期)	中	PPHN

SSRI:选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂;PPHN:新生儿持续性肺动脉高压。

这一致畸因素的危险性较低,基于这一点,孕期进行锂治疗的危险/收益比应该重新进行评估。

抗惊厥药,典型的药物包括苯妥英钠和丙戊酸钠,是孕期最常用的治疗癫痫及镇痛的药物。当孕期应用苯妥英钠时,先天畸形的发生率为2.2%~26.1%^[47]。有研究显示苯妥英钠的致畸作用与因去除环氧化酶活力低产生的羊水内氧化代谢产物增加有关^[48]。胎儿乙内酰胺综合征[即不同程度的发育不良、远端指(趾)骨骨化及颅面骨异常]已有报道^[49]。CHD常与这些综合征有关^[50]。三甲双酮(一种抗癫痫药)主要用于治疗癫痫小发作,与先天畸形的高发生率有关。畸形包括颅面部畸形,发育异常,智力低下,肢体畸形,泌尿生殖系畸形^[51]。心脏畸形非常常见,受累胎儿中隔缺损的发生率约为20%^[51]。丙戊酸亦与先天畸形的发生有关,最严重的畸形为神经管畸形(1%~2%)^[52]。尽管有报道认为应用丙戊酸会使胎儿CHD的危险性增加^[53],但其机制并不明确^[52,54]。

目前发现胎儿酒精综合征(例如面部异常,生长障碍,智力低下,心脏畸形)在孕期大量饮酒的孕妇中容易发生^[55]。小鸡胚胎发育中乙醇对其心脏的致畸作用已经在人类相当的酒精

水平孕妇中得到证实^[56]。在胎儿酒精综合征患者中婴儿CHD的发生率为25%~30%,其中以室间隔缺损最为常见^[55,57]。

维生素A的衍生物异维A酸是用于治疗囊肿性痤疮的药物。自从问世后,有文献报道其有致畸作用。其发生畸形的典型特征包括中枢神经系统、颅面部、腮弓及心血管畸形^[58]。心脏畸形通常为圆锥肌起源异常^[59,60]。致畸作用的发生机制可能与前列腺素合成酶代谢过程中产生的自由基功能有关^[61]。

吲哚美辛为非类固醇类抗炎药物,用于治疗早产。在胎儿中,吲哚美辛可能会导致动脉导管的提前收缩(见第13章)。新生儿的几种并发症包括少尿症、小肠结肠坏死及颅内出血,说明孕32周后应限制应用吲哚美辛^[62]。吲哚美辛的心血管并发症包括动脉导管未闭的高发性,其需要外科结扎手术治疗^[62]。

ACE抑制剂是常用的治疗高血压的药物。若早孕期母体应用ACE抑制剂,则主要先天畸形的危险性明显增加,比其他抗高血压药物高2.7倍^[63]。其主要引起心血管系统(危险率为3.72)及中枢神经系统(危险率为4.39)畸形^[63]。其中,房间隔及室间隔缺损是最常见的心脏畸

形^[63]。妊娠中孕期和晚孕期应用 ACE 抑制剂可能会引起“ACE 抑制剂胎儿病”,包括羊水过少,宫内生长发育迟缓,头颅发育不良,肾衰,甚至死亡^[64]。

SSRI 是新型的抗抑郁症药物,因在孕期治疗抑郁及焦虑而广为接受^[65]。SSRI 具体药物包括西酞普兰(喜普妙),氟西汀(百忧解),帕罗西汀(帕若西汀)和舍曲林(左洛复)。早孕期应用 SSRI 类药物会增加先天性心脏病的危险性^[66-68]。帕罗西汀是 SSRI 类药物中致心脏畸形作用最大的,尤其会引起房间隔、室间隔缺损^[68]。包含 7 项研究的 Meta 分析显示早孕期应用帕罗西汀发生心脏畸形的总危险性为 74%^[69]。美国食品和药品管理局、加拿大卫生部及药物生产商于 2005 年对医疗专业人员发出警告:早孕期孕妇应用帕罗西汀对婴儿有潜在的危险性^[70]。但是,最近两个大样本对照实验并没有发现早孕期应用 SSRI 类药物会增加先天性心脏病或其他常见出生畸形的发生率^[71-72]。单个 SSRI 可能会导致某些具体畸形的发生,但应该认识到这些畸形的发生很少见,绝对危险性也很小^[71-72]。

妊娠 20 周后应用 SSRI 药物会增加新生儿持续性肺动脉高压(Persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN)的危险性^[73]。应用 SSRI 类药物会使每千例新生儿的 PPHN 发生例数增加至 6~12 例,是未应用此类药物孕妇的新生儿的 6 倍^[73]。发病机制可能为受累胎儿的肺内血清素累积^[74]。血清素有收缩血管的作用及促进肺动脉平滑肌细胞有丝分裂的作用,导致平滑肌细胞增殖,而尤其是 PPHN 发生的组织学变化特征^[75,76]。

进一步研究认为 SSRI 的应用应该个体化。医务人员及患者必须考虑 SSRI 治疗的收益及潜在危险,同时也要考虑 SSRI 治疗停止后再发抑郁症的危险性。

人工辅助生育技术

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^[77]。增加多胎及单胎新

生儿发病率^[78]。出生畸形发生的依据某种程度上尚不清楚。系统性回顾研究及大量流行病学资料发现人工辅助生育[体外受精(In vitro fertilization, IVF)和(或)精子卵浆内注射技术(Intracytoplasmic sperm injection, ICSI)]的胎儿出生畸形的发生率增加 30%~40%^[79]。另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 CHD 发生率是对照组的 4 倍,心脏畸形主要为房、室间隔缺损^[80]。ICSI 胎儿 CHD 的发生率亦为对照组的 4 倍。

母体肥胖

肥胖的发生率正在呈指数增长,其定义为体重指数(Body mass index, BMI)大于或等于 30kg/m²。神经管畸形与母体孕前肥胖有关^[82]。有研究认为与体重正常孕妇相比,肥胖的孕妇其胎儿发生先天性心脏病的危险性增加^[83,84]。这种危险性的增加相对较小:肥胖孕妇的危险性为 1.18 倍,而肥胖症(BMI>35 kg/m²)的孕妇则为 1.40 倍。在增加的危险性中以房、室间隔缺损为主^[84]。

先天性心脏病的预防

目前有证据表明补充叶酸能明显减少 CHD 的发生率^[85-88]。一项随机对照实验评价了每日摄入 0.8mg 叶酸的作用,结果显示其能使心脏畸形的发生危险性降低 50%^[85]。其他研究也表明孕妇在胎儿出生前服用叶酸能明显减少圆锥干畸形的发生^[86,87]。

叶酸减少心脏畸形发生的机制目前还不清楚。亚甲基四氢根还原酶活力可能与之有关^[89]。高半胱氨酸增加、亚甲基四氢根还原酶基因变化与 CHD 发生有关^[89-91]。在一项对照实验中,高半胱氨酸水平在 CHD 婴儿的母体中明显升高^[90]。目前资料表明叶酸在胎儿心脏胚胎发育中是一种活性物质,围妊娠期应用叶酸也能减少先天性心脏畸形的发生^[92]。

要点:先天性心脏病:发病率、危险因素及预防

- CHD 的发病率为 8%~9%。
- 如果加上轻微的心脏畸形,如主动脉瓣二叶畸形、房间隔膨出瘤和永存左上腔静脉,则 CHD 总的发病率约为 50%。
- 据报道在有非免疫性积液的胎儿中 CHD 的发生率为 10%~20%。
- 约 50%完全性心脏传导阻滞的胎儿会发生 CHD。
- 常规超声筛查怀疑 CHD 是 CHD 的最高危险因素(40%~50%)。
- 多数 CHD 的胎儿没有明确妊娠危险因素。
- 颈项透明层厚度大于或等于 3.5mm 时需要行胎儿超声心动图检查。
- 单绒毛膜双胎的胎儿发生 CHD 的危险性增加。
- 糖尿病孕妇的胎儿发生 CHD 的危险性增加 5 倍,主要畸形包括室间隔缺损和大

动脉转位。

- 若妊娠早期母体苯丙酮尿水平超过 15mg/dL,则发生 CHD 的危险性增加 10~15 倍。
- 锂对胎儿的危险性并没有先前报道的那么高。
- 妊娠早期应用抗惊厥药物对胎儿有明显的危险性。
- 在患胎儿酒精综合症的婴儿中 25%~30%有 CHD。
- 妊娠早期应用 ACE 抑制剂会增加 CHD 的危险性。妊娠中期及晚期应用 ACE 抑制剂会导致“ACE 抑制剂胎儿病”。
- 妊娠早期应用 SSRI 与 CHD 的增加有关。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。
- IVF 孕妇的胎儿 CHD 的发生率增加 4 倍。
- 肥胖孕妇发生 CHD 的危险性轻度增加。
- 产前补充叶酸能够减少 CHD 的发生率。

(谷孝艳 译)

参考文献

1. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978;42:641-647.
2. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, et al. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1096-1103.
3. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83:81-85.
4. Keith JD. Bicuspid aortic valve. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P, eds. *Heart disease in infancy and childhood*. New York: Macmillan, 1978;728-735.
5. Woodrow Benson D. The genetics of congenital heart disease: a point of revolution. *Cardiol Clin* 2002;20:385-394.
6. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Circ Res* 2004;94:1890-1900.
7. Allan LD. Echocardiographic detection of congenital heart disease in the fetus: present and future. *Br Heart J* 1995;74:103-106.
8. Friedman AH, Copel JA, Kleinman CS. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1993;17(2):76-88.
9. Crawford DC, Chita SK, Allan LD. Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:352-356.
10. Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G, et al. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:728-732.
11. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary system. *Clin Pediatr* 1976;15:1101.
12. Burton BK. Recurrence risks for congenital hydrocephalus. *Clin Genet* 1979;16:47.
13. Parrish ML, Roessmann U, Levinsohn MW. Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations. *Ann Neurol* 1979;6:349.
14. Greenwood RD, Rosenthal A. Cardiovascular malformations associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Pediatrics* 1976;57:87.
15. Fonkalsrud EW, DeLorimier AA, Hays DM. Congenital atresia and stenosis of the duodenum. A review com-

- piled from the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1969;43:79.
16. DeLorimier AA, Fonkalsrud EW, Hays DM. Congenital atresia and stenosis of the jejunum and ileum. *Surgery* 1969;65:819.
 17. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular malformations associated with imperforate anus. *J Pediatr* 1975;86:576.
 18. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular malformations associated with omphalocele. *J Pediatr* 1974;85:818.
 19. Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm pericardium and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics* 1972;50:778.
 20. Greenwood R, Sommer A, Rosenthal A, et al. Cardiovascular abnormalities in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Dis Child* 1977;131:293.
 21. Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiovascular abnormalities associated with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1976;57:92.
 22. Opitz JM, Howe JJ. The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). *Birth Defects* 1969;5(2):167.
 23. Sawaya R, McLaurin RL. Dandy-Walker syndrome: clinical analysis of 23 cases. *J Neurosurg* 1981;55:89.
 24. Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1121-1132.
 25. Creasy RK, Resnik R. *Maternal fetal medicine. Principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994;326.
 26. Crawford D, Chapman M, Allan LD. The assessment of persistent bradycardia in prenatal life. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:941-944.
 27. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.
 28. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45-67.
 29. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, et al. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:154-157.
 30. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;19:1357-1361.
 31. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):89-95.
 32. Manning N, Archer N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monozygotic twins. *Prenat Diagn* 2006;11:1062-1064.
 33. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, et al. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007;11:1491-1498.
 34. Rowland TW, Hubbell JP Jr, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1973;83:815-820.
 35. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-1334.
 36. Yinen K, Aula P, Stenman U, et al. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. *Br Med J* 1984;289:345-346.
 37. Shields LE, Gan EA, Murphy HF, et al. The prognostic value of hemoglobin A1c in predicting fetal heart disease in diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:954-957.
 38. Levy HL, Waisbren SE. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *N Engl J Med* 1983;309:1269.
 39. Lenke RL, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303:1202.
 40. Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Teratology* 1991;43:591-600.
 41. Schou M, Godfield MD, Weinstein MR, et al. Lithium and pregnancy. I: report from the Register of Lithium Babies. *BMJ* 1973;2:135-136.
 42. Kallen B. Comments on teratogen update: lithium. *Teratology* 1988;38:597.
 43. Edmonds LD, Oakley GP. Ebstein's anomaly and maternal lithium exposure during pregnancy. *Teratology* 1990;41:551-552.
 44. Zalstein E, Xoren G, Einarson T, et al. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990;65:817-818.
 45. Sipek A. Lithium and Ebstein's anomaly. *Cor Vasa* 1989;31:149-156.
 46. Jacobson SJ, Jones K, Johnson X, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-533.
 47. Hanson JW, Buehler BA. Fetal hydantoin syndrome: current status. *J Pediatr* 1982;101:816-818.
 48. Buehler BA, Delimont D, Van Waes M, et al. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1567-1572.
 49. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 1968;2:1296.
 50. Nora JJ, Nora AH. The environmental contribution to congenital heart diseases. In: Nora JJ, Takao A, eds. *Congenital heart disease: causes and processes*. Mount Kisco, NY: Futura, 1984;15-27.
 51. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1994;845.
 52. Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services. Valproate: a new cause of birth defects-report from Italy and follow-up from France. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1983;32:438-439.
 53. Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child* 1993;69(3 Spec No):288-291.
 54. Lindhout D, Meinardi H. Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet* 1984;2:396.
 55. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al. Pattern of malformation in offspring of alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1:7815.
 56. Bruyere HJ Jr, Kapil RP. Cardiogeratogenic dose of ethanol in the chick embryo results in egg white. *J Appl Toxicol* 1990;10(1):69-71.

57. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978;298:1063.
58. Lammer EJ, Chen DR, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-841.
59. Anonymous. Birth defects caused by isotretinoin-New Jersey. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37:171-172, 177.
60. Rosa FW. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1986;315:262.
61. Kubow S. Inhibition of isotretinoin teratogenicity by acetylsalicylic acid pretreatment in mice. *Teratology* 1992;45:55-63.
62. Norton ME, Merrill J, Cooper BAB, et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602.
63. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-2451.
64. Tabacova S, Little R, Tsong Y, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;8:633-646.
65. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353:1819-1834.
66. Cole JA, Ng EW, Wphross SA, et al. Paroxetine in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformations [Abstract]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:S6.
67. Kallen B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect [Letter]. *Reprod Toxicol* 2006;21:221-222.
68. SSRI antidepressant and birth defects. *Prescurie Int* 2006;15:222-223.
69. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;5:918-926.
70. U.S. Food and Drug Administration. *FDA public health advisory, paroxetine*. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>. 2007.
71. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;26:2675-2683.
72. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2684-2692.
73. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;6:579-587.
74. Suhara T, Sudo Y, Yoshida K, et al. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions. *Lancet* 1998;9099:332-335.
75. McMahon TJ, Hood JS, Nossaman BD, et al. Analysis of responses to serotonin in the pulmonary vascular bed of the cat. *J Appl Physiol* 1993;1:93-102.
76. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-1544.
77. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551-563.
78. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2004;328:261.
79. Hansen M, Bower C, Milne E, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod* 2005;20:328-338.
80. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;5:1391-1398.
81. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *Br Med J* 1997;315:1260-1266.
82. Kallen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1998;147:1103-1111.
83. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111:1152-1158.
84. Cedegren MI, Kallen AJ. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes Res* 2003;11:1065-1071.
85. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78:151-161.
86. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, et al. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995;59:536-545.
87. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, et al. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology* 1998;9:95-98.
88. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000;151:878-884.
89. Junker R, Kotthoff S, Vielhaber H, et al. Infant methylenetetrahydrofolate reductase 677TT genotype is a risk factor for congenital heart disease. *Cardiovasc Res* 2001;51:251-254.
90. Kapusta L, Haagman MLM, Steegers EAP, et al. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999;135:773-774.
91. Westrom KD, Johanning GL, Johnston KE, et al. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:806-817.
92. Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005;81(suppl):1213S-1217S.

第 2 章

先天性心脏病的遗传因素

概 述

胎儿心脏结构在孕期的最初几周经历非常复杂的变化,至整个胎龄的第八周胎儿心脏解剖结构已经完全发育完成^[1]。胎儿出现先天性心脏畸形主要是由胚胎发育过程中出现发育异常所导致。现今的理论证实基因因素(即遗传因素)对先天性心脏畸形的发生所起到的作用在既往的研究中存在明显低估的情况。最新的显微镜技术丰富了有关胎儿心脏早期发育的相关知识,并且对于我们了解先天性心脏畸形是怎样产生的有较大的帮助^[2]。人类心血管畸形遗传因素的相关研究一直保持着较快的发展速度,临床上各种形式的遗传学方面的实验使得心脏畸形在遗传学方面异常的检出得以实现^[3]。本章最后的在线资源会提供可下载的遗传学检验的相关表格。表 2-1 按时间顺序显示了胎儿心脏发展的里程碑,表 2-2 显示了与心脏发育特定阶段所对应的心脏畸形。

先天性心脏畸形与染色体数目异常

有关胎儿出生后的数据显示婴幼儿患有染色体异常的发病率为 5%~15%^[4-6]。一项基于整个人群的 2102 例活产婴儿的病例对照研究发现,存在明确的心血管畸形者染色体异常的比例占到 13%^[5]。在这项研究中,Down 综合征在心血管畸形婴幼儿中占到 10.4%,而其他三体异常的发病率均不足 1%^[5]。三项针对 127 万例新生儿关于先天性心脏畸形患病率的研究所得出的数据与上述研究中所得出的数据非常

表 2-1 心脏各结构发育对应孕期时间表

发育表现	孕期时间(自受精之日算起)
血管发生簇	3 周早期
原始心血管形成	3 周早期
心脏泵	3 周早期
原始心血管融合	3 周早期
心血管祥形成	3 周中期
心室内间隔形成	3 周中期/3 周晚期
原发隔形成	3 周末/4 周早期
心内膜垫形成	4 周末期
圆锥动脉干嵴	4 周末期/5 周早期
圆锥部室间隔	5 周早期/5 周中期
继发隔形成	5 周末期/6 周早期
心内膜垫的融合	6 周早期
膜部室间隔的闭合	7 周中期/7 周末期

(Adapted from O'Rahilly R, Müller F. *Human embryology and teratology*. New York: Wiley-Liss, 1992;107-117, with permission.)

近似^[6]。多项研究显示患有心脏畸形的胎儿存在染色体核型异常的发生率较高,为 30%~40%^[7-9]。患有先天性心脏畸形的胎儿其染色体异常的比例要远高于同期出生的胎儿,主要是因为非整倍体染色体数目异常的胎儿产前死亡率较高,21-三体综合征的发生率约为 30%,13-三体综合征约为 42%,18-三体综合征约为 68%,Turner 综合征约为 75%^[10]。出生后婴儿先天性心脏畸形同时存在染色体异常者不仅仅是其发病率远远低于胎儿期该类疾病发病率,而且染色体异常的种类分布也存在不对称性,新生儿先天性心脏畸形合并染色体异常多倾向于