论著

文章编号:1000-5404(2012)02-0126-03

胎儿先天性心脏病与染色体异常的临床分析

阎 萍[1],张晓航[2],姚 宏[1],梁志清[1],常 青[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:妇产科,产前诊断中心[1],超声科[2])

[摘要] **目的** 通过分析产前超声心动图筛查出的胎儿先天性心脏病其染色体异常情况,提高胎儿先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)的产前诊断率。**方法** 2006年1月至2010年12月在本院产科门诊行超声心动图检查(孕11~14周和孕22~26周)的孕妇28 056例[年龄19~43(27.48±4.35)岁,孕(28.65±5.12)周],发现心脏结构异常的胎儿再行染色体检查后终止妊娠,结合胎儿大体解剖、染色体异常情况进行综合分析。**结果** 近5年本院胎儿超声心动图检查提示CHD 592例,引产后尸解证实的胎儿先天性心脏病79例,其中38例行染色体检查,发现染色体异常17例,其中21-三体3例,18-三体7例,克氏综合征1例,三倍体1例,46,XX性反转1例,45,X/46,46,X,r(X)1例,小Y 5例。**结论** 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。

[关键词] 产前诊断;胎儿;先天性心脏病;染色体异常

[中图法分类号] R540.45;R541.1;R714.55 [文献标志码] A

Clinical analysis of fetal congenital heart disease and chromosome abnormalities

Yan Ping[1], Zhang Xiaohang[2], Yao Hong[1], Liang Zhiqing[1], Chang Qing[1] ([1]Center of Prenatal Diagnosis, Department of Gynecology and Obstetrics, [2]Department of Ultrasonography, Southwest Hospital, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the relationship between fetal congenital heart disease (CHD) and chromosome abnormalities in order to elevate the prenatal diagnosis accuracy for CHD. **Methods** Clinical data of 28 056 pregnant women with a mean age of 27.48±4.35 and a mean pregnancy period of 28.65±5.12 weeks in our out-patient department during Jan 2006 to Dec 2010 were enrolled in this study. Those fetus with CHD by ultrasonic cardiography further underwent chromosome examination. Gross anatomy was performed on the aborted fetuses, and the results were analyzes with those of ultrasonogram and chromosome karyotypes. **Results** Ultrasonic cardiography indicated that there were 592 fetuses with CHD in this group of pregnant women. In our valid follow-up, there were 79 aborted fetuses with identified CHD by gross anatomy. Among the 38 cases receiving chromosome examination, 17 cases were with chromosome abnormality. Trisomy 21 was found in 3 cases, trisomy 18 in 7 cases, Klinefelter syndrome in 1 case, triploid in 1 case, sex reversal in 1 case, 45, X/46, 46, X, r(X) in 1 case, and little Y in 5 cases. **Conclusion** Prenatal chromosome examination should be carried out in the fetus with ultrasonography-diagnosed complex CHD or CHD combined with other organ abnormalities in order to elevate prenatal detection and avoid the birth of fetus with chromosome abnormalities.

[**Key words**] prenatal diagnosis;fetus;congenital heart disease;chromosome abnormality

Corresponding author: Chang Qing, Tel:86-23-68765399, E-mail: cqli99@yahoo.com.cn

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是新生儿最常见的致死性畸形,发病率为5‰~12‰[1-2]。我国每年有(12~15)×10^4 CHD患儿出生,其中复杂型先天性心脏病病情复杂,治疗难度大,给家庭和社会带来了极大的负担。目前,孕中期彩色超声心动图是产前筛查胎儿先天性心脏病的一种准确、可行的方法。CHD是一种多基因遗传病,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,影响心脏发育导致CHD的发生[3-4]。因此,从遗传学和临床学角度对CHD进一步研究和总结,必将提高对该病的认识、诊断和治疗水平。

[通信作者] 常 青,电话:(023)68765399, E-mail:cqli99@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 临床资料

2006 年 1 月至 2010 年 12 月本院产科门诊收治 28 056 例孕妇,年龄 19 ~ 43(27.48 ± 4.35)岁,孕(28.65 ± 5.12)周,行胎儿超声心动图检查胎儿 CHD 伴或不伴心外畸形情况。遵循胎儿伦理学原则[5],在充分告知病情的基础上,根据胎儿父母的意愿,选择是否终止妊娠及/或行胎儿染色体核型分析、尸体解剖。继续妊娠的胎儿每 2 ~ 4 周复查超声心动图直至分娩,产后行超声心动图复查。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图检查常用切面及检查顺序 使用 ATL 5000 及 GE 730 型超声诊断仪,参照"胎儿心脏筛查指南"[6],首先确定心脏位置,在胎儿腹部横切面,根据胃、腹主动脉、下腔静脉等结构判断心脏的位置是否正常,确定心脏方位。本院超声心动图常用胎儿四腔心切面、胎儿左右室流出道切面、胎儿主动脉弓及动脉导管弓切面和胎儿上下腔静脉长轴切面 4 个切面筛查胎儿 CHD[7]。

1.2.2 染色体核型分析 患者知情并签署知情同意书后,根据孕周的不同,在超声引导下采集羊水或脐带血标本,进行胎儿染色体核型分析。本研究重点分析尸解证实 CHD 并行核型分析的病例。

2 结果

本组产前超声心动图检查提示 592 例 CHD 胎儿,其中 79 例因胎儿染色体异常或复杂型 CHD 或合并其他脏器畸形,在充分告知胎儿父母后,根据父母的意愿,终止妊娠后行尸体解剖,尸检证实 CHD,其中有 38 例行胎儿染色体检查,发现染色体异常 17 例(表 1)。另有 9 例胎儿产前超声心动图提示卵圆孔大于 8 mm,心脏包块 3 例,室间隔缺损(<5 mm)9 例,三尖瓣反流 4 例,心包积液 3 例,永存左上腔静脉 1 例,染色体检查均未见异常,在充分告知胎儿父母的基础上,选择继续妊娠,产后新生儿复查超声心动图 20 例正常,9 例为 CHD。

如表 1 所示,确诊的 17 例染色体异常伴 CHD 病例中,三体征 10 例,占 58.82%,其中 21-三体 3 例,18-三体 7 例;三倍体 1 例,占 5.88%。证实为 CHD 合并心外畸形的胎儿中有 13 例染色体检查发现异常,占染色体检查的 34.21%(13/38),而仅有 CHD 的胎儿核型分析发现 4 例染色体异常,占所有异常的 10.53%(4/38)。

本组中 21-三体以室间隔缺损为主(2 例),且 100% 同时存在心外畸形;18-三体以心内膜垫缺损、室间隔缺损、房间隔缺损、永存动脉干为主,且 85.71% 同时存在心外畸形;三倍体以心内膜垫缺损为主,同时伴有心外畸形;性染色体异常以室间隔缺损、房间隔缺损、瓣膜病变、单心室、永存动脉干等为主,且 62.5% 同时伴有心外畸形。

表 1 胎儿先天性心脏病与染色体异常的关系

病例	超声心动图结果	是否伴发心外畸形	染色体异常	随访结果
1	室间隔缺损	是	47,XX +21	尸解证实
2	室间隔缺损	是	47,XY +18	尸解证实
3	室间隔缺损	是	47,XY +18	尸解证实
4	室间隔缺损	是	47,XY,小 Y +18	尸解证实
5	室间隔缺损	是	46,XY/47,XXY	尸解证实
6	室间隔缺损	是	47,XX +18	尸解证实
7	室间隔缺损	是	47,XX +18	尸解证实
8	未见明显异常	是	47,XX +21	尸解证实 VSD
9	室间隔缺损,右心增大	是	47,XX +21	尸解证实
10	肺动脉狭窄,先天性发育不全右室壁增厚	否	46,XY,小 Y	尸解证实
11	双心房扩大,心脏旋位	是	46,XY,小 Y	尸解证实
12	心内膜垫缺损	是	69,XXX	尸解证实
13	永存动脉干,心内膜垫缺损	否	47,XX +18	尸解证实
14	单心室,永存动脉干,卵圆孔间距 0.9 cm	否	45,X/46,46,X,r(X)	尸解证实
15	右心体积增大,右心室壁增厚	是	46,XX 性反转	尸解证实
16	室间隔缺损,卵圆孔间距 1.29 cm	是	47,XY,小 Y +18	尸解证实
17	未见明显异常	是	46,XY,小 Y	尸解示左心腔狭小

3 讨论

CHD 是目前最常见的先天性畸形,占婴幼儿死亡原因的首位。CHD 是一种多基因遗传病,主要由于胚胎期遗传因素和环境因素共同作用,导致心血管异常发育,遗传度为 55% ~ 65%[3,8]。目前 CHD 的病因可分为:①染色体畸变,包括染色体数量缺陷(非整倍体)和结构异常(染色体重排)。②单基因病,可分为 2 类:非综合征性单基因病(仅表现为心脏畸形,而不伴明显的综合征表现)[9]和综合征单基因病(除心脏畸形外,还有心外器官的受累)。③多基因病,与单基因病相似,多基因病也可分为非综合征性和综合征性多基因病。由于基因和染色体的关系错综复杂,上述任何一类病因都不可避免的和其他类型产生一定的交叉[10]。

染色体畸变是导致 CHD 的主要原因之一。不仅染色体数目和结果的异常可以导致 CHD,而且即使是染色体极轻度的畸变也可导致其相邻基因的异常,从而影响心脏和心外器官的发育,最终导致 CHD 和心外器官的畸形[11]。本组确诊的 CHD 合并染色体异常的 17 例病例中,核型分析发现 21-三体 3 例,18-三体 7 例,克氏综合征 1 例,三倍体 1 例,46,XX 性反转 1 例,45,X/46,46,X,r(X)1 例,小 Y 5 例。由于不同染色体承载的基因不同,合并的心脏畸形及心外畸形的概

率也不同。本组21-三体以室间隔缺损为主,18-三体以心内膜垫缺损、室间隔缺损、房间隔缺损、永存动脉干为主,三倍体以心内膜垫缺损为主,性染色体异常以室间隔缺损、房间隔缺损、瓣膜病变、单心室、永存动脉干等为主,均不同程度的伴有心外器官的畸形。虽然本研究中染色体异常的例数不多,但CHD与染色体异常的关系与文献报道大致相似[12-13]。因此产前超声心动图筛查出复杂型CHD或CHD合并其他心外畸形的胎儿,应重视染色体检查的重要性。无条件进行染色体检查的医院,可转诊至上级医院,从而避免染色体异常综合征患儿的出生。

因为CHD为多基因疾病,相同的染色体异常可表现为不同的心脏及心外畸形,并且不同染色体异常发生心脏和心外畸形概率也各不相同。因此,我们认为,在日后的产前诊断工作中,对超声产前筛查出复杂型CHD或CHD合并其他心外畸形的胎儿,应进一步行产前细胞遗传学诊断以排除染色体异常,避免染色体异常综合征患儿的出生。

参考文献:

[1] 张玉顺, 尹传贵, 朱鲜阳, 等. 结构性心脏病的介入治疗新进展[M]. 西安: 世界图书出版社西安公司, 2008: 1-6.

[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, 4(2): 128-134.

[3] 宫立国, 邱广蓉, 姜辉, 等. 单纯性先天性心脏病易感区域12q13内HOXC簇基因单核苷酸多态单倍型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(5): 497-501.

[4] Shaikh T H, O'Connor R J, Pierpont M E, *et al*. Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: sequence analysis predicts breakpoint mechanisms [J]. Genome Res, 2007, 17(4): 482-491.

[5] 周启昌, 王小艳. 胎儿畸形产前诊断与干预的伦理学研究[J]. 中国医学伦理学, 2004, 17(4): 55-57.

[6] International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006, 27(1): 107-113.

[7] 张晓航, 李锐, 郭燕丽, 等. 应用超声心动图筛查胎儿先心病的临床研究[J]. 临床超声医学杂志, 2006, 8(2): 72-75.

[8] Hoffman J I, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(12): 1890-1900.

[9] Garg V, Kathiriya I S, Barnes R, *et al*. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5 [J]. Nature, 2003, 424(6947): 443-447.

[10] 张路, 胡盛寿, 张浩. 先天性心脏病遗传学研究现状及挑战[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 11(3): 176-179.

[11] Nisli K, Oner N, Candan S, *et al*. Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years[J]. Acta Cardiol, 2008, 63(5): 585-589.

[12] 张璘, 张晓红, 任梅宏, 等. 胎儿染色体异常与不同先天性心脏病的关系研究[J]. 四川大学学报:医学版, 2010, 41(2): 312-315, 323.

[13] 张璘, 任梅宏, 宋桂宁, 等. 胎儿先天性心脏病与染色体异常的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(10): 45-46, 77.

(收稿:2011-08-15;修回:2011-11-20)

(编辑 栾 嘉)

(上接125页)

狭窄的右肺动脉瓣,并剪除左右肺动脉之间的隔膜,扩大右肺动脉开口直径达1.5 cm;剪出肥厚的隔束,疏通右室流出道,予涤纶补片修补室间隔。予自体心包加宽右室流出道至右肺动脉起始处,缝闭卵圆孔。术毕安返监护室,术后病情稳定,12 d后拆线出院。术后诊断为:先天性心脏病,法洛四联征,右肺动脉起源于右室,左肺动脉无瓣综合征,卵圆孔未闭。

2 讨论

法洛四联征中右肺动脉起源异常较左肺动脉起源异常居多,大部分肺动脉易位起源于主动脉,一侧肺动脉起源于右室流出道是一种极为罕见的先天性心脏病。此外,单纯肺动脉缺如常存在有肺动脉瘤样扩大,对位异常的室间隔缺损,肺动脉瓣缺如和肺动脉瓣环狭窄等基础畸形。法洛四联征伴有完全肺动脉瓣缺如在法洛四联征发病率中约占3%。重症患者未经治疗约有50%死于1岁以内,死亡原因是瘤样扩大的左右肺动脉压迫气管支气管至呼吸衰竭[1]。因此,法洛四联征伴有右肺动脉起源于右室流出道同时合并有左肺动脉瓣缺如,且存活时间长的病例实属罕见。本病可引起严重气道受压从而危及生命,尽早手术根治解除气道受压呼吸困难症状是唯一的治疗方法。但手术病死率高于单纯法洛四联征,尤其是伴一侧肺动脉不连接或发育不良的患者[2]。本例患者肺动脉发育可并且无动脉瘤样扩张及压迫出现,未出现严重发绀及呼吸困难;手术剪除左右肺动脉之间的隔膜、疏通右室流出道及心包加宽能有效增加右室流出道内径,解除右室流出道梗阻及恢复肺动脉有效供血从而提高术后存活率。

参考文献:

[1] 汪曾炜, 刘维勇, 张宝仁. 法洛四联症伴肺动脉瓣缺如[M]//汪曾炜, 刘维勇, 张宝仁. 心脏外科学. 北京: 人民军医出版社, 2003: 928-933.

[2] 刘芳, 吴琳, 齐春华, 等. 法洛四联症伴肺动脉瓣缺如3例报道并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(6): 534-538.

(收稿:2011-09-18;修回:2011-11-29)

(编辑 栾 嘉)