

胎儿期合并室间隔缺损的复杂性先天性心脏病 分类分布初探*

郭楠¹ 陈娇¹ 朱琦¹

[摘要] **目的:**通过对胎儿时期发现合并室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)的复杂性先天性心脏病的病例资料进行分析,探讨不同类型心血管结构异常与室间隔缺损发生的可能关系,为进一步进行先天性心脏病遗传学机制研究提供资料。**方法:**回顾性分析 926 例产前超声发现合并 VSD 的复杂性先天性心脏病患胎超声资料;追踪其产后结局(产后超声复查或尸检结果),以其追踪结果作为分析资料;对纳入病例进行分类、频数统计及讨论。**结果:**在纳入研究的 926 例病例中,合并大血管及动脉圆锥异常的为最多(721);除 VSD 外,合并两种及以上的结构异常的病例有 384 例;在不同结构异常类型出现的频数中,大血管及动脉圆锥异常和大范围间隔组织缺损共同出现的频次最高(205)。**结论:**在纳入研究的病例中,常出现几种结构异常共同出现的趋势;VSD 与大血管及圆锥异常共同出现的频率最高,与心脏位置异常及静脉系统异常同时出现的频率较低。

[关键词] 室间隔缺损;复杂性先天性心脏病;胎儿;遗传

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.01.021

[中图分类号] R541.1 **[文献标志码]** A

Initial investigation of distribution of different types of fetal complex congenital heart disease with ventricular septal defect

GUO Nan CHEN Jiao ZHU Qi

(Department of Ultrasound, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: ZHU Qi, E-mail: zhuqidq101@163.com

Abstract Objective: To investigate the possible relationship of different types of cardiac anomaly to occurrence of ventricular septal defect (VSD) through analysis on data of cases of complex congenital heart disease diagnosed during fetal period. **Method:** In retrospective analysis, 926 ultrasonographic data of cases, who were diagnosed of complex congenital heart disease with VSD, were detected by ante partum fetal echocardiography, and tracked post partum results (post partum ultrasonic re-inspection or autopsy results). **Result:** In such 926 cases under investigation, cases of anomalies of arteries and conus arteriosus account were the most (721); 384 cases

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(No:2007CB511900)

¹ 四川大学华西第二医院超声科(成都,610041)

通信作者:朱琦, E-mail: zhuqidq101@163.com

- [3] 蔡招华,刘亚黎.川崎病患者易早发动脉粥样硬化[J].实用儿科临床杂志,2011,26(9):709-712.
- [4] 周玉娟,刘福林,张永健.胰岛素样生长因子-1对血管平滑肌细胞的作用机制[J].临床荟萃,2006,21(7):525-526.
- [5] FREEMAN A F, SHULMAN S T. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines[J]. Am Fam Physician,2006,74:1141-1148.
- [6] PARK Y W, HAN J W, HONG Y M, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea[J]. Pediatr Int,2010,53:36-40.
- [7] YASHIRO M, UCHARA R, OKI I, et al. Yearly changes in gamma globulin treatment for Kawasaki disease patients[J]. Nippon Shonika Gakkai Zasshi, 2004,108:1461-1462.
- [8] SATOU G M, GIAMELLI J, GEWITZ M H. Kawasaki disease: diagnosis, management, and long-term implications[J]. Cardiol Rev, 2007, 15: 163-169.
- [9] FUKAZAWA R, I KEGAM E, WATANABE M, et al. Coronary artery aneurysms induced by Kawasaki disease in children show features typical senescence[J]. Circ J, 2007,71:709-715.
- [10] 郭军,李自成.IGF-1预处理对骨髓间充质干细胞心肌再生及抗炎效果的影响[J].临床心血管病杂志, 2011,27(12):1326-1329.
- [11] IEMURA M, ISHII M, SUGIMURA T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function[J]. Heart,2000,83:307-311.
- [12] 秦玉明,周爱卿,贾晓明,沈捷.川崎病患儿血清胰岛素样生长因子1动态变化的研究[J].中华儿科杂志, 2000,38(5):317-318.

(收稿日期:2012-12-17)

cover were more than one anomaly group other than VSD. In the match of occurrence frequencies of different anomaly groups, there was the highest frequency (205) for the match of anomalies of arteries and conus arteriosus and extensive septum defect. **Conclusion:** There is highest frequency for concurrence of matches of VSD and anomalies of arteries and conus arteriosus, while there is low frequency for match of VSD and anomaly of cardiac situs and that of intravenous system anomaly.

Key words ventricular septal defect; complex congenital heart disease; fetus; heredity

先天性心脏病在我国新生儿出生缺陷中一直位于前5位,且呈逐年上升的趋势。虽然近年先天性心脏病的诊断及治疗水平有了较大提高,但其仍给患者及家庭带来巨大的痛苦和负担,其中,复杂性先天性心脏病因治疗难度大,预后相对较差,给社会及家庭造成重大的经济及精神负担。因此,对先天性心脏病遗传学病因研究仍是具有重要意义的话题。目前已有流行病学研究提示,不同心脏结构缺陷的发生有一定关系,但其特定关系尚停留在感性认识的水平。研究表明,室间隔缺损(VSD)在新生儿群体检出的先天性心脏病中约占30%~60%,其发生率在早产儿、死产或流产的病例中更高^[1]。在实际工作中发现,很多VSD均合并其他的心脏结构异常,本文以胎儿时期为研究起点,讨论各种心脏结构异常发生的分布情况,探讨不同种类结构异常发生的可能联系,为进一步进行先天性心脏病相关遗传学病因分析,提供更完善的资料。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2002-01—2012-01于我院进行胎儿超声心动图检查的病例资料,将其中产前检查发现存在VSD的复杂先天性心脏病病例(除了VSD外尚合并其他心内结构异常)纳入研究,追踪其产后超声复查资料或尸检结果,并以之为最后诊断纳入分析,共926例。孕妇年龄16~46岁,平均(27.54±5.46)岁,孕周21~38周,平均(26.00±3.53)周。

1.2 仪器和方法

采用GE Vivid 7、acuson sequoia512、philips IE33彩色超声诊断仪,探头频率3~5 MHz,按照胎儿系统检查顺序和心脏检查顺序进行检查。首先进行产科常规检查,确定胎儿体位、胎儿心脏于胸腔的位置及与内脏的关系,判定心尖指向。对4腔心切面、5腔心切面、左室流出道、右室流出道、3血管切面、主动脉弓等常规平面进行显示,测量各房室的大小,描述发现的室间隔缺损的位置、大小,采用彩色多普勒技术对心内不同水平的分流方向和流速进行测量和描述。

资料筛选:在我院超声图文系统中分别以合并VSD的复杂先天性心脏病病名作为诊断搜索关键词,对照其产后复查资料及住院引产资料,对纳入研究病例进行诊断录入。

参考先天性心脏病胚胎学分类研究^[1],结合产前超声检查对复杂性先天性心脏病的诊断特点制定结构

异常类别限定。对纳入病例进行分类、频数统计及讨论:A;其他或大范围间隔组织缺失,包括单心室、单心房、大房间隔缺损、房室间隔缺损等;B:心脏位置异常,包括右旋心,右位心等(排除合并胸腔及腹腔占位性病导致位置移动的情况)等;C:大血管及动脉圆锥异常,包括心室双出口,大血管转位,永存动脉干,法洛氏四联症,主动脉弓缩窄或离断,主-肺动脉间隔缺损等;D:瓣膜系统异常,包括二/三尖瓣狭窄或闭锁,伴或不伴左/右心室发育不良,主/肺动脉瓣狭窄或闭锁等;E:静脉系统异常,包括完全性肺静脉异位引流,冠状静脉窦扩张-残存左上腔静脉等。对复杂VSD组内各种结构异常的出现频数进行统计和讨论。

2 结果

对纳入的926例研究对象合并的结构异常进行A~E组分类,其分布情况见表1。根据表中的*t*值,按检验效能 $\alpha=0.05$,各组孕妇年龄的 $P>0.05$,差异无统计学意义。由于纳入研究的多个病例均为合并2种及以上的结构异常,因此下文讨论的是在相应结构异常种类出现的频数,而非病例数,其具体分布见图1。

表1 患儿结构异常及孕妇年龄
Table 1 Children with abnormal structure and maternal age

类别	例	孕妇平均年龄/岁	<i>t</i>
A	103	28.29	1.394
AB	9	27.25	-0.155
ABC	43	25.8	-1.765
ABCD	14	24	-1.515
ABD	7	25	-2.326
ABE	4	24.5	-1.114
AC	89	26.93	-1.028
ACD	57	26.15	-1.922
ACE	2	30	0.637
AD	3	31.5	1.256
AE	2	22.5	1.305
B	9	30.5	1.626
BC	17	30.25	2.046
BCD	10	27.4	0.081
BCDE	2	35	1.932
BD	2	30	0.621
C	365	28.02	1.680
CD	107	27.31	-0.436
CE	15	24.14	-2.412
D	51	27.31	-0.301
DE	1	29	0.110
E	14	29.43	1.295

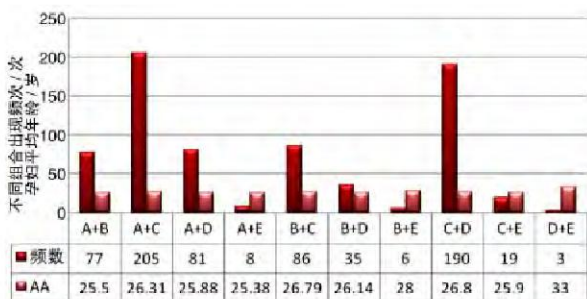
纳入研究对象出现几项结构异常同时出现的趋势。将除 VSD 外尚合并 2 种及以上结构异常的病例(命名为多异常组,共 384 例)进行整理,对多异常组中不同异常出现组合频次及对应孕妇平均年龄进行统计,其分布见图 2。



AA: 平均年龄。

图 1 926 例复杂 VSD 患儿合并各种结构异常种类频数及孕妇年龄分布图

Figure 1 Children with abnormal structure and maternal age



AA: 平均年龄。

图 2 384 例多异常组病例不同结构异常的出现组合频次及孕妇年龄分布

Figure 2 Children with abnormal structure and maternal age

3 讨论

VSD 是指室间隔发育不全导致左右心室之间出现异常通道,是最常见的先天性心脏病,常合并其他心脏结构异常。由于严重心脏结构异常会导致严重血流动力学改变,因此患有复杂先天性心脏病的患儿存活率低。然而,由于胎儿时期心血管系统血流动力学的特殊性,复杂性结构异常所引起的血流动力学改变往往不足以引起胎儿的死亡。因此,理论上讲,胎儿群体与出生后人群的先天性心脏病疾病谱存在区别。研究发现,先天性心脏病的疾病谱会因研究时间段和研究人群的设置不同而

发生较大差别^[2-4]。

本研究对 926 例合并 VSD 复杂先天性心脏病患儿诊断进行分析,从表 1 可以看出 926 例复杂 VSD 患儿结构异常病例数及孕妇平均年龄分布,对每组孕妇平均年龄进行 *t* 检验,差异无统计学意义,因此 VSD 合并不同的结构异常与孕妇年龄无显著相关性;从病例结构异常的类别数来看,VSD 合并 1 种结构异常的病例数为 542 例(58.53%),合并两种结构异常的病例数为 245 例(26.46%),合并 3 种结构异常的病例数为 123 例(13.28%),合并 4 种结构异常的病例数为 16 例(1.73%)。Houyel 等^[5]在对法国儿童进行基于人群的先天性心脏病流行病学研究的心脏病重新分类并评分的研究中发现,在 1 492 例 VSD 先天性心脏病病例中,有 155 例为合并其他结构异常的复杂性 VAD 病例,其中,合并 1 种结构异常的有 135 例(87.10%),合并两种结构异常的有 19 例(12.26%),合并 3 种结构异常的有 1 例(0.65%)。由于在分类标准及研究群体上的差异,本研究与该研究结论存在差异,但随着合并异常种类增多的病例数减少明显的趋势是一致的。

从结构异常出现的频次来看,VSD 合并大血管及动脉圆锥异常的频次最高(721 频次),其次是大范围间隔组织缺损(333 频次),而合并静脉系统异常的频次较低(40 频次)。Tennstedt 等^[6]对 129 例因存在严重先天性心脏病合并/不合并心外畸形而进行尸检的胎儿进行分析,对心脏结构异常分为 13 类,对 2 种以上心脏异常的胎儿归为最严重的一类,结果:VAD 36 例(28%),其中有 20 例合并其他心血管结构异常;房室间隔缺损 21 例(16%),其中有 17 例合并其他心血管结构异常;左心发育不良 21 例(16%),右室双出口 15 例(12%),主动脉缩窄 7 例(6%),大血管转位 5 例(4%),主动脉瓣狭窄 5 例(4%),法洛氏四联症 4 例(3%),永存动脉干 4 例(3%),肺动脉瓣狭窄或闭锁 4 例(3%),三尖瓣闭锁 4 例(3%),单心室 2 例(1.5%),房间隔缺损 1 例(0.5%)。虽然该研究未对合并结构异常情况进行分类讨论,但由于复杂性先心病的解剖特点,在大血管与心室连接异常的病例中,大多数必然有 VAD 的存在。因此,以上研究结论中,合并大血管及动脉圆锥异常的例数为右室双出口、法洛氏四联症及永存动脉干之和约为 18%(某些大血管转位病例可以不合并 VSD),与 VSD 合并出现较高的同样是大血管及动脉圆锥异常以及大范围间隔组织缺损,与本研究一致。

在不同类型结构异常组合发生的频数图(图 2)中,发现异常组同时发生的频数有较大差异,其中,大血管及动脉圆锥异常和大范围间隔缺失同时出现的频数最高,其次是大血管及动脉圆锥异常和瓣

膜异常同时出现的频数。这一结果提示了不同类型的结构异常的发生可能存在潜在基因相关性。这一假设需要进一步的分子生物学实验的研究予以证实。这对于发现先天性心脏病相关基因和心脏发育相关生物以及这两者的关联是很有意义的。由于产前胎儿心脏疾病诊断存在局限性,该类研究尚需大样本量的研究反复验证,但以胎儿时期为起点的该类研究扩大了对先天性心脏病流行病学研究的范围,这为进一步结合相关细胞和分子生物水平的遗传学分析和基因检测补充了更完善的资料,从而逐渐增加人们对先天性心脏病分子遗传机制的认识。

目前对先天性心脏病遗传学研究的主要思路,是通过常见的染色体综合征进行遗传缺陷的染色体定位,再通过基因扩增等技术进行可能的基因定位。在染色体水平,研究表明由于染色体畸变所致的先天性心脏病约占 5%^[7],各种常见的综合征包括 21-三体综合征(Down 氏综合征)、18-三体综合征、13-三体综合征、5P-综合征(猫叫综合征)都往往合并先天性心脏病,而且最常见的结构异常类型均是 VSD;先天性心脏病相关基因的突变往往会引起多种心脏异常的出现,反之,同一种心脏结构异常也可能是多种先天性心脏病相关基因共同作用的结果,因此,这给先天性心脏病遗传研究带来了极大的难度^[8-9]。但是即便存在这种交错影响,某些致病基因的定位与其导致的最主要的结构异常是相对应的^[10-11]。近年来,多数研究通过对常见结构异常合并遗传相关综合征的出现进行染色体定位并进行了转录位点的初步定位,而对特定结构异常进行较准确的基因定位研究较少并且进展缓慢。在 VAD 基因定位方面的研究成为各种结构异常基因定位中较为有突破者。Wang 等^[12]、Qiao 等^[13]对 VAD 病例进行 TBX1 及 TBX20 功能性研究,这两者的转录在心脏发育中呈剂量依赖性调节作用,而一系列启动子的突变会显著改变以上转录因子的转录活性和表达水平,从而导致 VSD 的发生。

流行病学研究提示,不同先天性心脏畸形之间有特定关系,但其特定关系尚停留在感性认识的水平。目前流行病学多针对出生后人群,对心脏发育过程中出现的结构异常分布分析存在偏倚。本研究拟通过对胎儿复杂先天性心脏病的超声心动图资料进行分析,探讨各种不同类型的结构异常与 VAD 发生的可能关系,为进一步先天性心脏病遗传学病因研究提供资料。

参考文献

- [1] 吕小东,刘迎龙. 先天性心脏病的胚胎学分类研究进展[J]. 中华胸心血管外科杂志,2005,21(1):54-55.
- [2] DOLK H, LOANE M, GARNE E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005[J]. *Circulation*,2011,123:841-849.
- [3] HOFFMAN J I, KAPLAN S. The incidence of congenital heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*,2002,39:1890-1900.
- [4] VAN DER LINDE D, KONINGS E E, SLAGER M A, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,58:2241-2247.
- [5] HOUYEL L, KHOSHNOOD B, ANDERSON R H, et al. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2011,10:64-66.
- [6] TENNSTEDT C, CHAOUI R, KÖRNER H, et al. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study [J]. *Heart*,1999,82:34-39.
- [7] 殷胜利,张希,孙培吾,等. 先天性心脏病的染色体研究[J]. 中华实验外科杂志,2001,18(10):520-521.
- [8] RICHARDS A A, GARG V. Genetics of congenital heart disease[J]. *Curr Cardiol Rev*,2010,6:91-97.
- [9] 王琦光,朱鲜阳. 先天性心脏病遗传学研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(1),57-60.
- [10] 周学亮,刘季春. Notch 信号通路与心脏发育、先天性心脏病及心肌再生[J]. 临床心血管病杂志,2012,28(12):887-889.
- [11] 周素贞,曹青,洪葵. 先天性心脏病发育遗传学的研究进展[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(10):723-725.
- [12] WANG H, CHEN D, MA L, et al. Genetic analysis of the TBX1 gene promoter in ventricular septal defects[J]. *Mol Cell Biochem*,2012,370:53-58.
- [13] QIAO Y, WANYAN H, XING Q, et al. Genetic analysis of the TBX20 gene promoter region in patients with ventricular septal defects[J]. *Gene*,2012,500:28-31.

(收稿日期:2013-07-28)