

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240510.1608.004\(2024-05-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240510.1608.004(2024-05-11))

# 先天性心脏病的遗传学病因及产前诊断方法的研究进展\*

韩廷雪<sup>1,2</sup>, 黎冬梅<sup>1,2△</sup>

(1. 昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院医学遗传科/国家卫生健康委西部优生与出生缺陷防控重点实验室, 昆明 650100; 2. 昆明理工大学医学院, 昆明 650000)

**[摘要]** 先天性心脏病(CHD)是我国最常见的出生缺陷,目前CHD的发病原因尚不明确,其产前诊断方法多为单一超声诊断,临床价值有限。规范、系统的产前诊断方法对CHD防控具有重要意义,该文概述了CHD的病因,从影像学、细胞遗传学、血清学、分子生物学层面阐述了CHD的产前诊断方法,同时简要介绍了前沿检测技术及宫内治疗相关内容,探讨目前存在的问题,为临床胎儿的产前诊断提供参考。

**[关键词]** 胎儿;先天性心脏病;产前诊断;遗传学技术;综述

**[中图分类号]** R715.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3161-07

## Research progress on genetic etiology and prenatal diagnosis method of congenital heart disease\*

HAN Tingxue<sup>1,2</sup>, LI Dongmei<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Medical Genetics, Kunming University of Science and Technology Affiliated Hospital / The First People's Hospital of Yunnan Province / National Health Commission Key Laboratory of Healthy Birth and Birth Defect Prevention and Control in Western China, Kunming, Yunnan 650100, China; 2. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650000, China)

**[Abstract]** Congenital heart disease (CHD) is the most common birth defect in China. At present, the pathogenesis of CHD is still unclear, most of its prenatal diagnostic methods are single ultrasound diagnosis with limited clinical value. Standardized and systematic prenatal diagnostic methods are of great significance to the prevention and control of CHD. This paper outlines the etiology of CHD, elaborates the prenatal diagnostic methods of CHD from the aspects of imaging, cytogenetics, serology and molecular biology, at the same time briefly introduces the cutting-edge detection technologies and intrauterine treatment related contents and explores the current existing problems to provide reference for clinical prenatal diagnosis of fetus.

**[Key words]** fetus; congenital heart disease; prenatal diagnosis; genetic techniques; review

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是指胚胎发育时期心脏及大血管的形成障碍或发育异常而引起的结构异常。据《全国妇幼健康监测及年报通讯 2022》显示<sup>[1]</sup>,自 2010 年起,CHD 发生率在出生缺陷中一直位居首位,2020 年发生率高达 173.20/万,其中房间隔缺损/卵圆孔未闭、动脉导管未闭、室间隔缺损为前 3 位高发病种。CHD 的临床表型多样,包括间隔缺损(房间隔缺损、室间隔缺损、房室间隔缺损等)、梗阻性缺陷(肺动脉狭窄、主动脉狭窄、二叶式主动脉瓣、主动脉缩窄等)、复杂性心血管畸形(法洛四联症、大动脉转位、共干畸形、左心发育不良综合征等)等。在超声检查中发现,介于畸形和正常

间的软指标,如三尖瓣反流、静脉导管 a 波反向、颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)等,与 CHD 的发生具有密切联系<sup>[2]</sup>。CHD 确切的发病原因仍不清楚,染色体异常、基因变异、环境致畸物、母体暴露等都被认为是 CHD 的潜在病因<sup>[3]</sup>。目前 CHD 的产前诊断主要采用单一的超声检查,缺乏对 CHD 较为全面的遗传学病因诊断和心功能检测方法,因此创新性的产前诊断方法值得深入探讨。本文概述了 CHD 的病因,从影像学、细胞遗传学、血清学、分子生物学层面阐述了 CHD 的产前诊断方法,同时简单介绍了前沿检测技术及宫内治疗相关内容,讨论目前存在的问题,为 CHD 临床产前诊断提供参考。

\* 基金项目:云南省科技厅昆医联合专项(202001AY070001-122);昆明市科技局科技计划项目(2023-1-NS-026);2023 年度昆明理工大学医学院研究生科研创新基金项目(2023-4-24)。△ 通信作者, E-mail: dongm2007@sina.com。

## 1 CHD 的病因概述

CHD 多认为是环境因素和遗传因素共同作用所致,流行病学研究发现遗传因素是主要原因<sup>[4]</sup>。CHD 表型广泛,多合并心外畸形和遗传变异。

### 1.1 遗传因素

遗传因素在 CHD 的发生中起关键作用,主要包括非整倍体、拷贝数变异和单基因突变。最早发现非整倍体是 CHD 发病的重要原因<sup>[5]</sup>。据统计,在产前筛查过程中,约 20% 的 CHD 胎儿被发现存在非整倍体异常,其中最常见的是 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征及 Turner 综合征<sup>[6]</sup>。由于一条完整染色体的丢失或获得,导致大比例基因失调,从而对发育造成严重的多效性影响。非整倍体的 CHD 胎儿常常合并心外畸形,可能是原始心管外前体细胞的发育受到了染色体变异的影响,治疗预后明显较差。研究显示,约 50% 的 21-三体综合征合并有心脏畸形,以房室间隔缺损最为多见。CHD 全基因组关联性研究发现,位于 21 号染色体上的 DSCAM、COL6A1、COL6A2 和 DSCR1 基因与房室间隔缺损有关<sup>[7-8]</sup>,尤其是 DSCAM 基因编码的细胞黏附分子在心脏发育过程中表达,其中胶原蛋白 IV 在内皮细胞的基底膜和心内膜垫发育过程中表达<sup>[9]</sup>。但是目前大部分研究只是推测,相关机制并不十分明确。

随着遗传学技术的发展,由致病性拷贝数变异(copy number variation,CNV)导致的微缺失微重复综合征与 CHD 的相关性得到越来越多的证实<sup>[10]</sup>。CNV 主要是指长度>1 kb 的大片段基因组的缺失或重复所组成的结构变异。一般来讲,由于基因剂量效应,拷贝数缺失所产生的有害影响较拷贝数重复更严重,其致病性同时可能与缺失片段的位置和大小有关。在 CHD 胎儿中,致病性 CNVs 占到 10%~15%,常见的包括 DiGeorge 综合征(22q11.2 缺失)、Williams-Beuren 综合征(7q11.23 缺失)、Cri-du-Chat 综合征(5p15.2 缺失)、1p36 缺失综合征、1q21.1 缺失/重复综合征、8p23.1 缺失综合征等,其中与 CHD 关系最为密切的是 DiGeorge 综合征,活产儿发病率约为 1/4 000,主要表现为免疫缺陷、甲状腺功能低下和 CHD 的临床三联征<sup>[11]</sup>。特别是,有学者发现,在一些 DiGeorge 综合征的个体中,存在较小的嵌套式近端或远端缺失<sup>[12]</sup>,与片段大小比较,微缺失的部位更能影响其表型<sup>[13]</sup>。

单基因突变是 CHD 发生的另一重要分子机制,例如 JAG1 基因突变与 Alagille 综合征发生、PTPN11 基因突变与 Noonan 综合征发生、TBX5 突变与 Holt-Oram 综合征发生有关,心脏转录因子基因如 NKX2.5、MEF2、GATA、TBX、Hand 等发生突变将影响心脏发育<sup>[14]</sup>。CHD 的致病基因众多,存在相互影响和协同效应,可以在心脏发育的不同时期表达和

调节。研究发现,心肌细胞中肌节的形成和收缩与 GATA4、GATA6、NKX2-5 和 TBX5 等基因表达有关。KATHIRIYA 等<sup>[15]</sup>在小鼠身上观察到了 TBX5 和 MEF2C 基因极其敏感的遗传相互作用,可能参与室间隔的形成过程。在 Noonan 综合征中,PTPN11 基因错义突变约占 50%,并与肺动脉瓣狭窄有关。PTPN11 基因位于染色体 12q24.1 上,通过编码含 Src 同源 2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶参与多个信号通路来调节细胞迁移、增殖和分化,如 Ras 蛋白-丝裂原活化蛋白激酶信号通路(Ras-mitogen-activated protein kinase pathway,RAS-MAPK),其过度激活可以影响瓣膜形态的生长<sup>[16]</sup>,引起 Noonan 综合征的 RAF1 基因突变可以表现为严重且通常致命的肥厚型心肌病。CHD 常合并多系统异常,这可能与复杂的基因调控网络有关,如心脏转录因子 MEF2 家族不但可以参与调节心肌细胞的转录和心脏重塑,还参与精神疾病的发展<sup>[17]</sup>,如自闭症谱系障碍、癫痫、精神分裂症和阿尔茨海默病等。尽管 CHD 的遗传学研究已经取得了重大进展,但超过 50% 的遗传学基础仍未可知。一些无法解释的 CHD 可能是由尚未充分探索的非编码 DNA 突变、体细胞突变、非孟德尔遗传的多基因突变和基因-环境相互作用等原因引起的。

### 1.2 环境因素

流行病学研究表明环境因素在 CHD 中起着重要作用,在胚胎早期(受精后第 3~8 周)细胞增殖、分化活跃,易受到致畸因子的干扰而发生畸形。环境会通过触发剂量敏感基因突变而产生相应的表型效应,也可能通过关联某一分子途径而影响基因的表达。研究显示,这些因素主要包括:(1)孕妇自身疾病状况,包括 1 型和 2 型糖尿病、肥胖和高血压等<sup>[18]</sup>;(2)获得性因素,如接触致畸性药物、放射性物质、酒精、烟草、农药、叶酸拮抗剂等<sup>[19]</sup>。有证据表明,妊娠早期使用抗抑郁药[如五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors,SNRI)类]、抗惊厥药(如卡马西平)、非甾体类抗炎药(如阿司匹林)、降压药[如  $\beta$  受体阻滞剂( $\beta$ -receptor blocker, $\beta$ -B)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)类]、抗生素(如氟康唑)、促排卵药、口服激素等可能导致胎儿 CHD<sup>[20]</sup>。叶酸过低会影响叶酸代谢基因中的单核苷酸多态性而增加发生 CHD 的风险<sup>[21]</sup>。虽然环境风险早已被认识到,但环境因素扰乱心脏发育过程中的分子机制还未明确,这些因素对 CHD 是否有实质性的影响尚无定论。在产前诊断中,做好高危因素调查有助于帮助临床工作者评估 CHD 的发生风险。

### 1.3 孕早期感染

孕早期感染是不可忽视的重要因素,病原体可以通过胎盘或产道感染胎儿,引起早产、流产、先天性畸

形甚至死产等不良后果。导致 CHD 的病原体包括风疹病毒 (rubella virus, RV)、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)、弓形虫 (toxoplasmosis, TOX)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、柯萨奇病毒 (coxsackievirus, CV)、微小病毒 B19 和流感病毒等<sup>[22]</sup>, 其中 RV 致畸性最强, 但是母体病毒感染是否是 CHD 的独立危险因素仍存在争议。

## 2 产前诊断方法

### 2.1 影像学检查

#### 2.1.1 胎儿超声检查

产前胎儿超声检查能够早期识别和诊断 CHD, 具备操作简便、无创、重复性好等优点, 是 CHD 产前诊断中不可替代的首选影像学方法。胎儿心血管整体评分是目前较为系统地评估胎儿心功能的量化指标, 主要是根据胎儿水肿、脐动脉、脐静脉、静脉导管、心脏大小和心脏功能进行评分, 进而评估胎儿宫内状态, 预测胎儿结局<sup>[23]</sup>。心肌功能指数又称 Tei 指数, 是指心室等容舒张时间和心室等容收缩时间之和与射血时间的比值, 操作简单快捷, 多用于评估心脏整体功能<sup>[24]</sup>。斑点追踪成像技术是新兴的超声检查技术, 可以从多个角度分析整体和节段的心肌功能<sup>[25]</sup>。此外, 三维和四维超声在近年取得了重大进展, 包括矩阵探头及彩色多普勒后处理技术的进步, 超声图像显示越来越清晰。四维时间-空间关联成像技术, 可以在多平面和不同渲染模式下观察心脏整体的形态及功能<sup>[26]</sup>, 在数据中加入时间维度, 弥补了二维超声的不足, 该技术能够进行四维心脏重建, 为 CHD 筛查提供立体、直观且完整的信息。研究表明, 超声心动图联合彩色多普勒超声可以对胎儿心脏结构畸形、血流动力学进行监测和综合评估, 有效提升 CHD 的检出率<sup>[27]</sup>。一般来讲, 孕 20 周以后胎儿心脏已发育完善, 且羊水量充足, 孕 20~24 周是 CHD 检测的最佳时机<sup>[28]</sup>。对于年龄 $\geq 35$  岁、既往有不良妊娠结局或妊娠发现异常的高危女性, 建议在孕 18~22 周进行超声心动图筛查<sup>[29]</sup>。临床上, NT 筛查 (11~13 周) 时可以行胎儿心脏扫查初步判断。研究表明, 高危人群筛查的关口可以前移至妊娠早期, 心脏异常的检出率可达 50%, 但是妊娠早期检查不可取代中晚期检查, 存在漏诊或误诊的风险, 需要考虑其潜在风险<sup>[30]</sup>。此外, 心脏的连续性评估建议根据病变的性质、严重程度、心脏畸形的共存体征及预期进展来判断。当然, 超声检查也存在一定的局限性, 其总体准确性受限于操作员的专业知识、设备质量、胎儿位置、母亲身体质量指数等不可控变量。

#### 2.1.2 胎儿 MRI

除超声检查外, 胎儿 MRI 是近年新兴的产前诊断方法, 其诊断准确率可达 79%<sup>[31]</sup>, 具备视野广、分辨率高等优点, 且不受母体条件、羊水量等因素的影

响, 可以作为胎儿超声检查的重要补充。MRI 不但可以准确显示异常心脏形态, 还可以量化胎儿血流量、血氧饱和度和血细胞比容, 了解心脏的功能状态<sup>[32]</sup>。最近有学者将 MRI 用于评估 CHD 对胎儿大脑发育的影响<sup>[33]</sup>, 通过识别心外系统异常, 帮助临床决策。值得注意的是, MRI 检查的适宜孕周在 20 周以后, 随着孕周的增加, 胎儿结构显示越清晰, 是否可以在孕早期使用有待研究<sup>[34]</sup>。

### 2.2 胎儿心电图

胎儿心电图是用心电图机通过母体腹壁记录胎儿心电活动所产生的图形, 能准确检测心脏的节律和传导, 明确胎儿心律失常类型<sup>[35]</sup>。胎儿心脏传导系统在孕 12 周发育完善, 此后可以通过胎儿心电图协助诊断。

## 3 侵入性产前诊断

侵入性产前诊断主要通过穿刺取材来获取胎儿 DNA 标本, 如绒毛取样术 (孕 11~13<sup>+</sup>6 周)、羊膜腔穿刺术 (孕 16~24 周)、脐静脉穿刺术 (孕 23~28 周) 等。常规的检测技术包括染色体核型分析、基因组拷贝数变异检测 (copy number variation sequencing, CNV-seq) 及全外显子组测序技术 (whole exome sequencing, WES)、全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS)、生物致畸因子检测等。

### 3.1 细胞遗传学产前诊断技术

染色体核型分析是产前诊断中应用最广泛也是最成熟的技术, 对胎儿细胞进行培养, 取有丝分裂中期的细胞制片、显带, 最后通过核型分析来判断染色体异常。目前, 染色体核型分析仍然是诊断胎儿染色体疾病的金标准, 可以检出非整倍体、嵌合体及染色体结构异常 (包括染色体缺失、重复、易位、倒位等), 在诊断染色体平衡易位及倒位方面具有不可替代的优势。该技术虽然可以辨别 5~10 Mb 以上的染色体片段异常, 但是不能检出微小结构的变异和基因突变, 且培养周期长, 取材过程中容易受到污染而导致培养失败。

### 3.2 分子遗传学产前诊断技术

CNV-seq 是在高通量测序基础上发展的染色体 CNV 检测技术。与传统染色体核型分析技术比较, 具备操作简便、报告周期短、兼容性好等优点, 可作为细胞遗传学检测的产前诊断技术应用于临床<sup>[36]</sup>。染色体核型分析和 CNV-seq 相结合可有效提高染色体异常的检出率, 更精确地从染色体数目和微细结构层面明确胎儿 CHD 的遗传学病因<sup>[37]</sup>。对检出意义不明 CNVs 的胎儿, 可以追溯其父母的染色体 CNVs, 结合父母表型进行评估。由于开展 CNV-seq 的成本相对较高, 要求高通量二代测序平台, 且需要超级计算机及专业的生物信息技术人员, 目前还未广泛应用于临床, 尤其是基层医院相对匮乏。

WES 是指利用序列捕获技术或靶向技术对全基因组外显子区域 DNA 富集后再进行高通量测序的基因组分析方法,可以对基因组中 1% 的蛋白编码区进行靶向测序,是发现基因突变的有效方法<sup>[38]</sup>。对于染色体核型分析和 CNV-seq 未发现异常的 CHD 胎儿可以进行 WES 排查基因突变,但 WES 成本较高,且大概需要 3~8 周甚至更长的报告时间<sup>[39]</sup>。临床上,常常会保留胎儿单基因以便于后续检测,来争取更早的产前诊断时间。

WGS 是结合计算机科学和生物技术对生物体整个基因组序列进行测序,并分析其遗传信息的基因检测技术<sup>[40]</sup>,具有在单一测试平台中同时检测非整倍体、单核苷酸位点变异和插入缺失、CNV、三核苷酸重复扩展和线粒体基因组变异的潜力。一项关于 WGS 的前瞻性研究显示,同 WES 比较,WGS 可以检测更全的基因组变异类型,且不受技术偏差及检测盲区的影响<sup>[41]</sup>。虽然目前 WGS 的成本较高,但随着技术的不断进步,这种差异将逐渐缩小。因此 WGS 有可能成为胎儿结构异常的一种新的、有前景的产前诊断技术。另外,在临床实践中运用多基因风险评估,有助于对疾病风险作出判断。研究人员通过全基因组关联分析找到特定人群中可能导致心脏疾病风险的基因变异,能够进一步研究遗传变异和表型间的相关性<sup>[42]</sup>。长读长测序技术是遗传学领域的最新检测技术<sup>[43]</sup>,可以直接检测 DNA 上的表观遗传修饰,无须组装即可进行全转录测序。在诊断时间窗有限的情况下,能够大大提升基因检测的效率,但目前尚未广泛应用于产前诊断。

### 3.3 生物致畸因子的检测

生物致畸因子的检测主要是排查可能导致 CHD 的感染性因素,比如 RV、HSV、HCMV 等,临床判断存在宫内感染的风险后,可以通过抽取胎儿羊水或脐血进行 DNA 定量检测,来确定是否对胎儿产生影响,以便于临床治疗和处理。

### 3.4 产前心功能检测

目前国内暂无评价胎儿心功能的血清学指标。研究发现,肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)对心肌损伤检测的灵敏度和特异度极高,在 CHD 患者中,cTnT 的表达水平随心力衰竭的程度增加而增加,且在法洛三联症心脏病中表达水平增高更明显。有学者研究表明,脐血 cTnT 水平可以反映新生儿的心脏功能,但由于胎儿血样获取困难,因而在胎儿中的相关研究还少见报道。理论上推测胎儿脐血 cTnT 水平可以同新生儿及成人一样反映心肌受损程度<sup>[44]</sup>,其高分子量将排除从母体经胎盘传入这一因素的影响,有望成为评估胎儿心功能的一项指标。N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)在近年来受到关注,研究发现,NT-

proBNP 参与心脏重塑<sup>[45]</sup>,其母体水平与脐静脉水平间无相关性<sup>[46]</sup>,且稳定性较好。目前针对脐带血 NT-proBNP 预测胎儿心肌损伤的研究数量有限,其评估胎儿心功能的可行性有待进一步探讨。

## 4 遗传咨询

遗传咨询是指由咨询医师和咨询者针对某种遗传病的既往史、再发风险、诊断及防治等系列问题进行交谈讨论,使咨询者对该遗传病全面了解后选择最适当决策的过程。充分获取咨询者的产前病史、外部危险因素、家族史,对于 CHD 的风险评估至关重要。医师要根据医学信息建议患者本人及家属做有针对性的检查,强调检查的目的、局限性及其不确定性。在咨询过程中,要客观、详细地陈述各种方案的优缺点及可能的结果,并预测潜在的后果,告知其再发风险及规避方法<sup>[47]</sup>,同时,应尽可能避免导向性意见。(1)致病性遗传综合征,如 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、微缺失微重复综合征引起的 CHD,预后极差,再发风险高,需详细交代其严重性,由夫妻双方慎重选择;意义不明的 CNV 需扩大家系调查,重视实验室与咨询医师的交流沟通,准确传达临床意义;染色体平衡易位及倒位需告知夫妻双方潜在的生育风险及胚胎植入前遗传学诊断等解决方案,由夫妻双方知情选择;(2)致死致残率极高的 CHD,如单腔心、胸腔外心脏异位等,或合并多脏器畸形的,通常预后不良;(3)手术效果好但需要出生后干预的 CHD,例如完全性肺静脉异位引流、室间隔完整的完全性大动脉转位、中度主动脉缩窄,建议产科及小儿外科共同评估,并在具备新生儿及外科护理的三级机构分娩,最大限度改善出生结局;(4)无明显血液动力学改变或有自愈倾向的 CHD,如永存左上腔静脉、室间隔缺损、卵圆孔早闭等,在排除心外畸形及遗传学病因后定期随访即可<sup>[48]</sup>。

当然,CHD 的确切性质、潜在风险及预后的普遍不确定性,给咨询者的选择带来挑战,面对复杂的 CHD,需要专业的遗传咨询师及多学科团队对其充分把握。

## 5 CHD 的风险评估及宫内治疗

通过超声影像学、遗传学病因诊断及心脏生化指标检测等方法对胎儿 CHD 进行结构、染色体和功能的产前诊断,全面评估胎儿 CHD 的严重程度,提示不良妊娠结局可能性和出生后手术风险,有助于提供完整的临床遗传咨询。

胎儿心脏病预后分级及围生期风险评估专家组对胎儿心脏病作了预后分级<sup>[49]</sup>,I 级:未发现结构异常或先天性结构异常为正常变异;II 级:简单 CHD,出生后可自愈或者治疗成功率极高,生存质量、预期寿命等与正常人群无差异;III 级:复杂 CHD,出生后治疗成功率高,中远期预后好,生存质量、预期寿命等接

近于正常人群或与正常人群无明显差异;Ⅳ级:复杂 CHD,出生后治疗效果和远期预后可能较差,生存质量、预期寿命等与正常人群可能存在明显差异。CHD 预后分级将有助于对胎儿预后做出整体把握,帮助临床医生提出更加合理的建议。宫内治疗开拓了胎儿医学的新局面。胎儿心律失常通过药物干预能够得到有效改善,从而延长分娩孕周;主动脉瓣严重狭窄的胎儿可以行经皮胎儿球囊主动脉瓣成形术,确保左心结构进一步生长,从而实现产后双心室修复,在早期延缓病变进展。在安全的前提下,开展和应用宫内分子细胞治疗、基因编辑等技术,将治疗窗口提升到胎儿期,可有效改善胎儿预后<sup>[50]</sup>。目前适合宫内治疗的胎儿相对较少,手术难度系数大,还未广泛应用于临床。

超声检查仍是目前产前诊断胎儿 CHD 的首要方法,但遗传学因素不可忽视。尽管已经发现 CHD 相关的部分危险因素及遗传学病因,但是关于遗传学检测的适应证及结果的解读几乎无共识,大部分医疗机构的产前诊疗模式较为分散,且缺乏专业的遗传咨询人员,为出生缺陷防控带来了挑战。CHD 多学科一体化诊疗模式是以具备 CHD 诊疗能力的医疗机构为基础,整合不同层级医疗机构多学科协作团队<sup>[51]</sup>,对 CHD 进行孕前指导、产前筛查、诊断、遗传咨询和出生后干预的新型诊疗模式,目的是加强超声科、医学遗传科、妇产科、小儿外科的合作,全面评估胎儿的风险,给咨询者提供更合理的建议。

随着下一代测序技术的发展和基因图谱的完善,越来越多的致病变异被发现,探索基因型和表型间的关系很有必要,可促进 CHD 胎儿的产前诊断及病因学研究,从而使基因治疗修复心脏发育缺陷及研发新药成为可能。未来 CHD 的产前诊断将朝着更早发现、更加高效、更加精准的方向继续迈进。

## 参考文献

- [1] 全国妇幼卫生监测办公室. 全国妇幼健康监测及年报通讯[EB/OL]. (2021-06-15)[2024-03-17]. <https://www.mchscn.cn>.
- [2] 陈刚,邓婷. 超声软指标在孕 11~14 周胎儿心脏结构异常临床诊断意义[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(7):1668-1671.
- [3] BOYD R, MCMULLEN H, BEQAJ H, et al. Environmental exposures and congenital heart disease [J]. *Pediatrics*,2022,149(1):e2021052151.
- [4] WANG G, WANG B, YANG P. Epigenetics in congenital heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022,11(7):e025163.
- [5] NEES S N, CHUNG W K. Genetic basis of human congenital heart disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2020,12(9):a036749.
- [6] WANG H, LIN X, LYU G, et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2023,308(3):797-811.
- [7] PELLERI M C, GENNARI E, LOCATELLI C, et al. Genotype-phenotype correlation for congenital heart disease in Down syndrome through analysis of partial trisomy 21 cases [J]. *Genomics*,2017,109(5):391-400.
- [8] MOLLO N, SCOGNAMIGLIO R, CONTI A, et al. Genetics and molecular basis of congenital heart defects in down syndrome: role of extracellular matrix regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2918.
- [9] JALLERAT Q, FEINBERG A W. Extracellular matrix structure and composition in the early four-chambered embryonic heart [J]. *Cells*, 2020,9(2):285.
- [10] LI P, CHEN W, LI M, et al. Copy number variant analysis for syndromic congenital heart disease in the Chinese population [J]. *Hum Genomics*,2022,16(1):51.
- [11] SZCZAWIŃSKA-POPEŁONYK A, SCHWARZMANN E, CHMARA Z, et al. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comprehensive review of molecular genetics in the context of multidisciplinary clinical approach [J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(9):8317.
- [12] MCDONALD-MCGINN D M, SULLIVAN K E, MARINO B, et al. 22q11.2 deletion syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*,2015,1:15071.
- [13] GOLDMUNTZ E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*,2020,184(1):64-72.
- [14] MORTON S U, QUIAT D, SEIDMAN J G, et al. Genomic frontiers in congenital heart disease [J]. *Nat Rev Cardiol*,2022,19(1):26-42.
- [15] KATHIRIYA I S, RAO K S, IACONO G, et al. Modeling human TBX5 haploinsufficiency predicts regulatory networks for congenital heart disease [J]. *Dev Cell*, 2020,56(3):292-309.
- [16] LINGLART L, GELB B D. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*,2020,184(1):73-80.

- [17] LIU B, OU W C, FANG L, et al. Myocyte enhancer factor 2A plays a central role in the regulatory networks of cellular physiopathology [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(2):331-349.
- [18] WU L, LI N, LIU Y. Association between maternal factors and risk of congenital heart disease in offspring: a systematic review and meta-analysis [J]. *Matern Child Health J*, 2023, 27(1):29-48.
- [19] WANG T, LI Q, CHEN L, et al. Effect of maternal alcohol consumption during the pre-pregnancy/early-pregnancy period on congenital heart disease: a prospective cohort study in Central China [J]. *Prev Med*, 2022, 155:106963.
- [20] NIE X, LIU X, WANG C, et al. Assessment of evidence on reported non-genetic risk factors of congenital heart defects: the updated umbrella review [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):371.
- [21] CHEN H, ZHANG Y, WANG D, et al. Per-conception red blood cell folate and offspring congenital heart disease: nested case-control and mendelian randomization studies [J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(9):1212-1220.
- [22] WANG T, LI Q, CHEN L, et al. Maternal viral infection in early pregnancy and risk of congenital heart disease in offspring: a prospective cohort study in central China [J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14:71-82.
- [23] 翟晶, 尤淑艳, 王慧, 等. 胎儿心血管整体评分在高危产科母胎监测中的应用价值分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(9):1033-1036.
- [24] 杨粟芬, 王建春. 彩色多普勒超声立体血流成像结合心肌做功指数检测超体重孕妇胎儿心脏的临床价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2022, 32(7):1242-1246.
- [25] PEIXOTO A B, BRAVO-VALENZUELA N J, RO-CHA L A, et al. Spectral doppler, tissue doppler, and speckle-tracking echocardiography for the evaluation of fetal cardiac function: an update [J]. *Radiologia Brasileira*, 2021, 54(2):99-106.
- [26] NOGUÉ L, GÓMEZ O, IZQUIERDO N, et al. Feasibility of 4D-spatio temporal image correlation (STIC) in the comprehensive assessment of the fetal heart using Fetal HQ [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5):1414.
- [27] 刘吉庆, 苏静, 孟秋霞. 四维超声心动图联合二维彩超在胎儿先天性心脏畸形筛查中的应用 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(19):4574-4576.
- [28] 赵博文. 胎儿心脏超声检查规范化专家共识 [C]. 浙江省医学会超声医学分会. 2011 年浙江省超声医学学术年会论文汇编, 2011:7.
- [29] MOON-GRADY A J, DONOFRIO M T, GELEHRTER S, et al. Guidelines and recommendations for performance of the fetal echocardiogram: an update from the American society of echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36(7):679-723.
- [30] ELLIOTT C. Antenatal assessment of cardiac defects in the foetus [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18):1062-1063.
- [31] MARINI D, AMEROM J V, SAINI B S, et al. MR imaging of the fetal heart [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(4):1030-1044.
- [32] 董素贞. 胎儿 MRI 在先天性心脏病诊断中的应用 [J/CD]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2023, 15(1):13-17, 34.
- [33] DOVJAK G O, HAUSMANINGER G, ZALEWSKI T, et al. Brainstem and cerebellar volumes at magnetic resonance imaging are smaller in fetuses with congenital heart disease [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(2):282.
- [34] ESPINOZA J. Fetal MRI and prenatal diagnosis of congenital heart defects [J]. *Lancet*, 2019, 393(10181):1574-1576.
- [35] 魏欣, 余婷婷, 闻捷, 等. 胎儿快速性心律失常的心电图特点及临床分析 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2023, 37(2):116-121.
- [36] 刘洪倩, 刘俊涛, 邬玲仟. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(4):293-296.
- [37] HUANG J, DENG X, WANG Y, et al. Analysis of copy number variations by low-depth whole-genome sequencing in fetuses with congenital cardiovascular malformations [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2020, 160(11):643-649.
- [38] MONAGHAN K G, LEACH N T, PEKAREK D, et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2020, 22(4):675-680.
- [39] PETROVSKI S, AGGARWAL V, GIORDANO J L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2019, 393(10173):758-767.

- [40] 姚如恩,傅启华,郁婷婷. 全基因组测序技术在临床诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2023,44(17):2049-2052.
- [41] MATTICK J S,DINGER M,SCHONROCK N, et al. Whole genome sequencing provides better diagnostic yield and future value than whole exome sequencing the integration of genome sequencing with clinical records and data from the internet of things will transform health care[J]. Med J Aust, 2018,209(5):197-199.
- [42] LAHM H,JIA M,DREEN M, et al. Congenital heart disease risk loci identified by genome-wide association study in European patients [J]. J Clin Invest, 2021,131(2):e141837.
- [43] MILLER D E,SULOVARI A,WANG T, et al. Targeted long-read sequencing identifies missing disease-causing variation [J]. Am J Hum Genet, 2021,108(8):1436-1449.
- [44] NOMURA R. Fetal cardiac troponin T as a marker of poor prognosis in nonimmune hydrops fetalis[J]. Fetal Diagn Ther, 2009, 26(1): 57-60.
- [45] SUGIMOTO M, KUWATA S, KURISHIMA C, et al. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease[J]. World J Pediatr, 2015,11(4):309-315.
- [46] BAR-OZ B, LEV-SAGIE A, ARAD I, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns[J]. Clin Chem, 2005,51(5):926-927.
- [47] ISON H E, GRIFFIN E L, PARROTT A, et al. Genetic counseling for congenital heart disease-practice resource of the National Society of Genetic Counselors [J]. J Genet Couns, 2022,31(1):9-33.
- [48] “胎儿心脏病预后分级及围产期风险评估”专家组. 胎儿心脏病母胎医学多学科诊疗及精准一体化防治医疗模式和技术流程共识之一: 胎儿心脏病预后分级及围产期风险评估[J]. 中华围产医学杂志, 2022,25(5):321-325.
- [49] 张焯,何怡华. 胎儿心脏病预后分级及围产期风险评估共识解读[J]. 中国产前诊断杂志, 2022, 14(4):1-5.
- [50] MA K, HE Q, DOU Z, et al. Current treatment outcomes of congenital heart disease and future perspectives[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023,7(7):490-501.
- [51] QIU X, WENG Z, LIU M, et al. Prenatal diagnosis and pregnancy outcomes of 1 492 fetuses with congenital heart disease: role of multidisciplinary-joint consultation in prenatal diagnosis [J]. Sci Rep, 2020,10(1):7564.

(收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-07-10)

(编辑:管佩钰)

(上接第 3160 页)

- [38] SONG Q, PENG S, SUN Z, et al. Temozolomide drives ferroptosis via a DMT1-dependent pathway in glioblastoma cells[J]. Yonsei Med J, 2021,62(9):843-849.
- [39] LIU X, AI Y, XIAO M, et al. PM<sub>2.5</sub> juvenile exposure-induced spermatogenesis dysfunction by triggering testes ferroptosis and antioxidative vitamins intervention in adult male rats [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023,30(51): 111051-111061.
- [40] IMAI H, HAKKAKU N, IWAMOTO R, et al. Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice[J]. J Biol Chem, 2009,284(47):32522-32532.
- [41] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPx4[J]. Cell, 2014,156(1):317-331.
- [42] 安庆,惠坤,朱东宁. 下调 miRNA-217 对 UVB 诱导人皮肤成纤维细胞氧化损伤及 Sirt1/FOXO1 通路的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(11):1801-1806.
- [43] ICHIYAMA K, GONZALEZ-MARTIN A, KIM B S, et al. The microRNA-183-96-182 cluster promotes T helper 17 cell pathogenicity by negatively regulating transcription factor FOXO1 expression[J]. Immunity, 2016, 44(6): 1284-1298.
- [44] ZHOU L, SU X, LI B, et al. PM<sub>2.5</sub> exposure impairs sperm quality through testicular damage dependent on NALP3 inflammasome and miR-183/96/182 cluster targeting FOXO1 in mouse[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 169: 551-563.

(收稿日期:2023-12-04 修回日期:2024-07-11)

(编辑:张芄捷)