

文章编号:1673-5501(2008)03-0213-10

先天性心脏病病因及流行病学研究进展

高燕 综述 黄国英 审校

先天性心脏病(简称先心病)是指出生时即存在的心脏、血管结构和功能上的异常。是由于各种原因引起的正常心脏、血管组织胚胎发育异常,或是胚胎早期停止发育引起。其临床后果极为严重,通常导致流产、死胎、死产、新生儿死亡,以及儿童、青少年和成人残疾。随着现代医学模式的改变,人类疾病谱和死亡谱发生了很大的变化,出生缺陷已逐渐成为我国围生期儿死亡的主要原因,而先心病几乎占据了主要出生缺陷疾病的1/3,是最常见的心脏病。先心病已成为影响儿童身心健康及人口生存质量的重大公共卫生问题,给社会和家庭造成严重的经济和精神等方面的负担。因此通过研究先心病的病因及危险因素,进行相应的遗传咨询,以期减少先心病的发病率,对提高我国人口素质具有重要的意义。

先心病的病因,目前取得共识的主要有遗传因素、环境因素及母体方面的因素。本文主要对近年来的先心病发病率和患病率的流行病学调查进展,先心病的可能影响因素进行综述,同时对胎儿时期先心病的诊断及遗传咨询进行简要的说明。

1 先心病的发病率和患病率的流行病学调查

目前对于先心病的流行病学调查方法是,通过对活产新生儿的随访获得发病率资料,通过回顾性研究和横断面调查的方法获得患病率资料。

1.1 国外先心病的发病率 WHO的统计资料显示,全球每年约150万儿童出生时患有先心病。国外关于先心病发病率报道主要是通过广泛的合作性多中心的围生期研究,同时结合登记资料,对怀疑有先心病的儿童行进一步随访,从而了解先心病的发病率。Goldmuntz^[1]报道先心病是儿童最常见的心脏缺陷类型,尽管统计数据各有差异,在足月和活产的新生儿先心病的发病率为4%~8%。在早产儿、死产或流产的病例中发病率更高。Rittler等^[2]对1967至1997年出生的2 027 270名美国拉丁裔婴儿的先天缺陷协作性研究显示,在34 102例先天性缺陷的患儿中有824例存在先天性心脏缺陷。一项对巴西人的研究显示其活产新生儿的先天性心脏畸形的发病率为5.49%^[3]。Hoffman^[4]

研究发现新生儿先心病的发病率约为1%,而且在自然流产或死亡新生儿中发病率更高。美国心脏病协会最近的调查显示,至少8%的活产新生儿患有先心病^[5]。Hoffman^[6]研究发现先心病在婴儿出生时只能发现40%~50%,生后1个月发现50%~60%,生后1年发现90%左右,4岁能发现99%,表明在不同年龄的人群进行先心病的流行病学调查获得的先心病发病率和患病率可能存在差异。

Alabdulgader^[7]通过对先心病的流行病学调查发现不同年龄人群的发病率差异有统计学意义,表现为低年龄组高于高年龄组,婴儿发病率高于年长儿。男女性别差异无统计学意义。除先心病的少数类型具有冬春季发病率高的趋势外,先心病的发病率没有显著季节性变化。

1.2 国内先心病发病率及患病率 目前,我国关于先心病的流行病学调查尚缺乏系统的大范围研究资料,目前所开展的大部分流行病学研究是对局部地区的先心病发病率和患病率的调查,且以患病率调查为主,通过调查提出了可能的危险因素。

刘薇廷等^[8]于1984年起对上海市杨浦区进行了系统性的前瞻性研究2年,共随访了11 420名活产儿,检出先心病76例。随后又对杨浦区和徐汇区1年内出生的全部活产儿20 082名进行了前瞻性调查1~3年,先心病发病率为6.87%。通过横断面调查获得徐汇区8 662名0~2岁活产婴儿的先心病患病率为7.16%。

王惠珊等^[9]在北京6个区(县)中随机抽取1/2社区点进行的整群抽样研究,通过横断面调查获得北京市0~2岁存活儿童先心病患病率为4.63%。

严惠琴等^[10]通过对浙江省宁海县17 933名0~2岁儿童的横断面调查,显示该地区的先心病患病率为4.24%,与王惠珊等^[9]报道的结果相近。

李松等^[11]对浙江省宁波市,河北省石家庄市,江苏省苏州市、无锡市的先心病患病率调查表明,不同地区患病率差异有统计学意义($\chi^2 = 20.04, P < 0.05$)。宁波市最高,为5.76%;无锡市最低,为1.98%,苏州市和石家庄市的患病率分别为2.52%及2.48%。

高秉仁等^[12]报道了甘肃省六个地市先心病总患病率

为 5.71%，其中地处河西走廊的酒泉、张掖和金昌地区的患病率为 7.31%，高于黄河流域，与兰州市和定西地区（患病率为 4.84%）差异有显著统计学意义（ $\chi^2 = 48.4, P < 0.01$ ），与白银市（患病率为 5.23%）差异有统计学意义（ $\chi^2 = 6.42, P < 0.05$ ）。推断这可能与甘肃省地处三大高原交汇地带，海拔较高，河西走廊 γ 辐射剂量率较高，白银市郊区土壤重金属污染，大气中二氧化硫、氟化氢污染较重有关。

刘瑞昌等^[13]调查发现，青海省玉树地区（海拔 4 068 ~ 5 188 m）先心病患病率为 13.8%，显著高于西宁地区（海拔 2 261 m，患病率为 7.1%），也明显高于海西地区（海拔 3 050 m，患病率为 8.1%）（ $P < 0.01$ ）；青海省和云南省等高原地区先心病患病率明显高于广东省、福建省和四川省等平原或低海拔地区。广东省番禺地区（海拔 45 ~ 55 m）患病率最低，为 1.3%。同一省份不同海拔高度的地区先心病患病率也有较大差异。随海拔高度的增高，先心病患病率相应增加，同时也提示先心病与低氧有一定关系。

从国内先心病的发病率和患病率的流行病学调查可以看出：①在我国先心病的流行病学调查大多采用的是对部分地区某年龄段儿童进行横断面调查获得的患病率资料，缺乏较为系统的、完全的发病率资料调查；②目前较缺乏对同一地区不同时期先心病发病率及患病率调查比较的研究，因此较难得出先心病的发病率和患病率的时间趋势；③我国不同地区、不同时期有关先心病发病率的报道不尽相同，可能与各地先心病流行病学调查使用的统计学方法不一致和调查对象的生活地区差异等相关。

1.3 不同种族间先心病发病率及患病率的差异 Fixler 等^[14]调查了 379 561 名新生儿（其中包括黑种人、白种人和墨西哥人）先心病发病率，先心病总发病率为 6.6%，其中白种人发病率为 7.2%，黑种人为 5.6%，墨西哥人为 5.9%。

类似的报道也见于国内的一些文献。张源明等^[15]流行病学资料显示，生活于新疆维吾尔自治区察布查尔县的锡伯族先心病患病率显著高于同地区的哈萨克族（ $\chi^2 = 6.32, P < 0.05$ ）。推测可能是与该地区为锡伯族集中，生活习俗独特，通婚圈小，近亲婚配机会大有关。刘瑞昌等^[13]报道生活在青海省的汉、回、蒙古、土家、撒拉族与藏族先心病患病率差异有显著统计学意义（ $P < 0.01$ ）。王军等^[16]报道西藏汉族人先心病患病率为 7.09%，藏族人为 6.12%，据此认为移居藏区的汉族人对高原低氧环境适应能力较差，是许多疾病显著高于藏族的重要原因。

从上述对国内、外及种族间先心病的患病率及发病率的流行病学调查结果可以看出，先心病是非传染性的全世界普遍流行的疾病，不同国家地区的先心病发病率及患病率的流行病学调查结果存在一定的差异。这除了受到检出技术和调查方法不同的影响外，还与国内不同民族群体遗传

特征差异显著，生活环境和社会经济环境差异较大有关。虽然通过流行病学调查能对先心病可能危险因素的研究提供线索，但究竟是哪方面的因素为主导，目前还多基于推测，缺乏科学的数据支持。有待于进行系统的临床对照研究进行分析。

2 先心病的危险因素

心脏的发育过程主要包括：细胞迁移，尤其是神经管细胞的迁移；心脏血流动力学的形成；部分心肌细胞的死亡，定向生长和细胞定植等。其中任一过程受到影响就可能引起心脏一系列发育异常。而影响心血管系统发育的可能因素有很多，目前研究较多的危险因素主要有两类：即遗传基因因素（染色体异常、基因突变）和与母亲相关的危险因素（包括风疹病毒及其他感染、辐射、用药和环境污染等）。但大多数先心病的病因尚未清楚。目前已知的先心病类型至少有 35 种。Kapusta 等^[17]认为，在胚胎发育前 6 周时母亲受感染等原因致心脏发育不完全是先心病的主要原因。

2.1 先心病的遗传因素 先心病的内在因素主要与遗传有关。由遗传因素引起的心血管疾病早在 1745 年意大利著名医学家 Cancisi 就有论述。到了 20 世纪 50 年代，染色体研究技术取得迅速进展，证实了某些先天性疾病，如 Down 综合征、Klinefelter 综合征和 Turner 综合征等是因染色体数目异常所致，且可通过细胞遗传学方法检查确诊。近 20 年来遗传学研究的显著成果之一是基因定位，即能够确定某致病基因染色体上的特定位置，这对深入研究先心病的遗传因素提供了更有用的工具。根据致病的遗传物质的不同以及遗传方式的特点，可以将其细分为单基因遗传缺陷、多基因遗传缺陷、染色体畸变和先天性代谢紊乱。实验和临床资料显示，15% 的先心病与单基因致病有关，但 85% 仍由多基因所致病。

2.1.1 单基因遗传缺陷 单基因遗传因子缺陷引起的畸形依遗传形式又可分为常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传、性染色体隐性遗传和性染色体显性遗传 4 类。基因突变可以是一对染色体中的某一条染色体发生突变，也可以是一对染色体的两条都发生突变。单基因改变所致的遗传缺陷发生率仅为 1/2 000。引起心脏发育异常的单基因突变大多发生在那些对胎儿各系统发育有较大影响的基因上，因此患儿常表现为某个综合征而不是单独存在的心脏畸形。临床上常见的有以下单基因遗传性心血管疾病。

二尖瓣脱垂综合征（mitral valve prolapse syndrome, MVP）：是临床最常见的单基因遗传性心血管疾病，主要见于女性。女性患者体征表现为臂展过长，体重和收缩压偏低，心血管主要表现为二尖瓣脱垂。基因研究证实其为表现多样的常染色体显性遗传病。

Nonan 综合征：是常见的单基因遗传性心血管疾病，为常染色体显性遗传，有 50% 合并心脏畸形。体征表现类

似于 Turner 综合征,但男女均有发病,心血管表现以肺动脉瓣狭窄最为常见。本病的发病机制尚不明确,其发病有关基因定位于 12 号染色体上,但位点间多态性可能存在。

Holt-Oram 综合征:是一种先天性心脏畸形合并上肢畸形综合征,为常染色体显性遗传。1960 年,首先由 Holt 与 Oram 对一个伴有房间隔缺损(ASD)和拇指畸形的四代家系进行描述,患病率为总出生婴儿的 0.95/10 万。先心病常为 ASD 和空间隔缺损(VSD)。进行性的房室传导阻滞与心房纤颤也时常发生。1997 年, Li 等^[18]和 Basson 等^[19]各自克隆了与 Holt-Oram 综合征发病有关的 TBX5 基因,并检测到 6 个突变,从而证实 TBX5 基因突变是该综合征的致病基因。TBX5 为 T-box 转录因子家族的一员,突变发生在 T-box5'端,先心病的表现更为严重;突变发生在 T-box3'端,则上肢畸形更为严重。

2.1.2 多基因遗传缺陷 是指遗传因素和环境因素共同作用产生的某些异常,有明显的家族性,而且同时受环境因素的影响。多基因遗传缺陷多数表现为心血管畸形而不伴有其他系统的畸形。在 ASD 和 VSD 的致病基因研究中发现以下相关基因与先心病发病有关。

致病风险基因(CRELD1): CRELD1 家族包含 2 个参与细胞黏附过程的细胞基质蛋白,位于染色体 3p25,近年来被认为是首个散发性房室间隔缺损(AVSD)的致病风险基因^[20]。CRELD1 基因的突变增加了 AVSD 的发病危险^[21]。

发病的候选基因:① CRELD2:是 CRELD1 唯一的同源基因,两者编码的蛋白结构高度相似,功能相关,表明他们在同一生物学途径下起作用,因此被认为是发病的候选基因。② GATA4:是心脏发育过程一个重要的转录因子^[22,23],其开始在形成心肌的中层表达,而后在血管和心脏的内膜和肌层表达,可与几种心肌基因调控区 DNA 结合,参与心肌细胞的分化,近来发现某些 ASD 和 VSD 与 GATA4 基因相关^[24]。③骨发育蛋白 4(BMP-4):是转化生长因子(TGF-β)家族的一员,表达在胎鼠心脏的心内膜垫及相邻组织,目前认为在房室分隔过程中起重要作用^[25,26]。Jiao 等^[25]利用一种带有一段 BMP-4 减效基因的转基因小鼠,进行 BMP-4 表达的调控,通过调控,可了解 BMP-4 在心脏发育中的作用。结果发现,BMP-4 的缺失会导致 ASD 和 VSD 的发生。而且 BMP-4 的表达水平越低,心脏畸形表现就越严重。④胶原纤维 VI:胶原纤维 VI 的 α₁ 和 α₂ 链分别由人类 21 号染色体上的 Col6A1 和 Col6A2 基因簇编码,胶原纤维 VI 在内皮细胞转化为间质细胞的过程中起作用。由于这两个基因位于人类先心病密切相关的 21 号染色体,而 21-三体的细胞间黏附性增加是导致房室通道异常的分子学基础,这暗示胶原纤维 VI 可能与 AVSD 的发病有关。

2.1.3 染色体畸变 占先心病的 4%~5%。在人类染色

体病中约有 50 种伴有心血管异常,染色体畸变分为染色体数目畸变和结构畸变两大类。有染色体畸形的先心病患者的症状常表现为某个遗传综合征的一部分,因为即使染色体有极轻度的畸形也可使很多基因位置异常而影响除心脏之外的其他方面的结构异常。

2.1.3.1 染色体数目异常 以三体型较为常见,通过母亲系调查,有以下常见的临床类型。

(1) 21-三体综合征 该综合征心血管受累的概率为 40%~50%,主要为心内膜垫缺损、VSD 和 ASD。法洛四联症和大动脉转位也有报道。95% 的 21-三体综合征患者是由于染色体不分离所致,有学者认为其与母亲生育年龄有关,年龄越大,该病的发生率也越高。

(2) 18-三体综合征(Ewards 综合征) 是第 2 位高发的常染色体三体性疾病。其心血管受累的概率接近 100%,以主动脉瓣异常为主,包括主动脉瓣畸形合并肺动脉瓣畸形、单纯主动脉瓣畸形、单纯肺动脉瓣狭窄、主动脉缩窄、大动脉转位、法洛四联症、右位心和血管异常。18-三体综合征是由于染色体不分离所致,其发生与母亲生育年龄有关。

(3) 13-三体综合征(Patau 综合征) 存活新生儿中发病率约为 0.01%,但在死亡和自发性流产的胎儿中发病率明显增高。心血管受累的概率为 90%,VSD 为最常见的独立损害,常见的有动脉导管未闭(PDA)、ASD、肺动脉狭窄、主动脉狭窄和大动脉转位等。大部分畸形的产生也是染色体不分离所致,与母亲生育年龄有关。多数 13-三体综合征患儿(80%)有完全的 13-三体,其余 20% 为嵌合型或易位型,最常见的是 13,14 易位。此类型胎儿的流产危险性很高,不论是由父亲遗传还是母亲遗传,再次妊娠时夫妇双方均应进行染色体检查。

2.1.3.2 结构畸变 主要有缺失、异位和倒位等。如染色体 4 或 5 臂缺失症(又称猫叫综合征)^[27]等。其中 3 号染色体短臂部分缺失(又称 3p-综合征),特征为低出生体重、智力发育迟缓、上睑下垂、眼眦距过宽和下颌过小,约 1/3 的患儿伴有 AVSD。Green 等^[28]应用免疫荧光原位杂交(FISH)技术与多态性标记对 10 例 3p-综合征患儿(5 例发生先心病)染色体的缺失区域 3p25~26 的 21 个位点进行分析,提示 AVSD 的基因定位于 3p25 内,候选基因有 PMCA2(ATP2B2)、fibulin2、TIMP4 与 Sec13R。

2.1.4 先天性代谢紊乱 其基本缺陷是某种酶缺乏,如 II 型糖原累积病(溶酶体酶 α-1,4-糖苷酶缺乏,可发生一些等位基因的变异)、同型半胱氨酸血症(亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷)和高胱氨酸尿症(胱硫醚-β-合成酶缺陷)等,心血管畸形表现为肺动脉和主动脉瓣关闭不全等。

2.2 母体因素

2.2.1 母体接触的化学物质 目前普遍的观点认为先心病是内在遗传易感因素和环境致畸原共同作用所导致。而



随着越来越多的化学物质在工农业中的使用,化学物质对先心病的致畸作用也受到关注。动物实验和广泛的流行病学调查也证实了化学环境因素与先心病的发生存在相关性。

Schardein^[29]通过动物实验研究提示,将双氯苯甲基乙酸用于实验动物,可引起包括心血管畸形在内的出生缺陷。Johnson等^[30]对饮用水中三氯乙烯和二乙烯及代谢物(三氯乙酸、氧氯乙酸、三氯甲醇等)进行动物实验研究,证明经三氯乙酸处理的小鼠比对照组心脏损伤的发生率增加。

Loffredo等^[31]研究证实怀孕早期暴露于除草剂(herbicides)与灭鼠剂(rodenticides)是引起先心病的危险因素之一,尤其与完全性大动脉转位的发生有关。

Ritz等^[32]为评估出生缺陷发生与孕妇周围空气污染的关系,对美国南加州的部分地区1987至1993年分娩的活产婴儿及妊娠>20周以后确诊死胎的资料进行了研究。以在产后1年内发现有心脏缺陷、唇裂、综合征和多种畸形的婴儿或死胎为病例组,选择同时期、同地区及产后无出生缺陷的婴儿作对照组。空气污染评估采用30个站点周围的CO、NO₂、臭氧和空气动力学直径<10 μm的颗粒物的空气监测数据。结果显示,妊娠第2个月暴露于CO与发生VSD的危险和污染物的浓度呈量效关系,在第2分位的OR值为1.62(95%CI:1.05~2.48),第3位的OR值为2.09(95%CI:1.19~3.67),第4位的OR值为2.9(95%CI:1.44~6.05)。妊娠第2个月暴露于臭氧,可能增加了发生主动脉弓及瓣膜缺陷、肺动脉缺陷及瓣膜异常、共同动脉干缺陷的危险。车辆排放的尾气是这些地区空气污染的主要来源,污染物的主要成分是CO、NO₂、空气动力学直径<10 μm的颗粒物和臭氧。

Smrcka等^[33]对捷克斯洛伐克某地区的245例先天畸形和28例自然流产的病例进行回顾性研究,将严重的慢性空气污染和极少受到污染的两类地区先天性缺陷发生的情况进行比较,结果发现污染较严重的3个行政区及其周围地区先天畸形发生率增加,其中空气中存在大量有机溶剂与磷酸的1个行政区有较高比例的自然流产和高比例的心脏畸形。

Bove等^[34]通过分析公共供水系统数据、生命监测数据及人口出生缺陷登记的有关数据,对1985至1988年的80938名活产儿和594名死胎的出生结局与其母亲饮用水中有机污染物暴露水平之间的关系进行研究,发现供给水中检测到的有机污染物与心脏畸形呈正相关。分别是1,2-二氯甲烷OR值为2.11(50%CI:1.27~3.29),苯OR值为1.75(50%CI:1.14~2.61),三氯乙烯(>10 ppb)OR值为1.24(50%CI:0.75~1.94),四氯乙烯(>5 ppb)OR值为1.13。

Hwang等^[35]对1993至1998年出生在挪威的285631名婴儿进行了全国范围的横断面调查。根据供给水中氯化

物暴露情况分为3个等级:高度(氯≥20 mgpt·L⁻¹)、中度(氯~10 mgpt·L⁻¹)和低度(氯<10 mgpt·L⁻¹)。研究结果表明,发生心脏缺陷的OR值为1.37(95%CI:1.0~1.89)。发生VSD的危险度随水中氯化物的暴露程度增高而明显增加。

Cedergren等^[36]研究发现饮用水消毒剂是增加心脏缺损发生的危险因子,三氧化氯对心脏缺损是独立的危险因子。

Dolk等^[37]以比利时、丹麦、法国、意大利和英国5个国家的7个地区的畸形活产儿、死产和非染色畸形的终止妊娠的1089例胎儿作为病例组,与同地区同时期的2366例无畸形的活产儿进行对照研究。研究结果发现生活区距化学废物处理站3 km内的母亲,其婴儿先天畸形的危险性较对照组增加。其中出现大动脉及静脉畸形的OR值为1.81(95%CI:1.02~3.20)。

Kuehl等^[38]对36例大动脉转位的病例与3495名出生婴儿进行了病例对照研究,调查每例患儿父母的个人与职业的环境暴露情况。结果发现,大多数有大动脉转位的婴儿合并有多种心脏畸形,47%伴有VSD。75%以上合并有心脏畸形的大动脉转位患儿父母生活在空气中释放有毒化学物质和存在有害废物场所为特征的地区,OR值为13.41(95%CI为4.7~37.8)。Malik等^[39]研究也提示,长期生活在含有有毒化学物质区域的母亲,其胎儿先心病的发病率明显增高。研究者认为,这与他们暴露在化学物质释放的空气、水或土壤等环境有关。

以上研究提示,环境中的有害化学物质污染是先心病的重要致畸危险因素之一,但先心病的发病是许多因素共同作用的结果。空气、水源和化学废物的污染往往是共同存在,并产生的共同作用。不同的化学因素所引起的先心病类型也存在差异,可能与其作用于不同的易感基因和信号传导通路有关。

2.2.2 母孕期感染及母亲疾病 心脏胚胎发育的关键时期是在第2~8周,也是先心病形成的风险时期。在这一时期内,孕妇如果发生风疹、麻疹、流行性感冒、流行性腮腺炎和柯萨奇病毒感染等,则胎儿出现心血管畸形的风险明显升高。Grech^[40]通过对患先心病的存活婴幼儿危险因素的季节性分布研究,发现母亲怀孕早期受病毒感染及因感染接受的相应治疗与婴幼儿患先心病有关。

王晓明等^[41,42]从分子水平对TORCH[弓形虫(Tox)、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒]与先心病的关系进行了一系列的研究。通过收集先心病及对照组的组织石蜡标本,用PCR或RT-PCR技术进行病毒基因的检测,在先心病患者的心脏组织中发现有TORCH病原体基因。

风疹病毒是引起心脏先天性异常的主要病原体之一,其宫内感染与先心病的关系通过流行病学调查及干预研究所证实。自1941年Gregg阐述了在妊娠初3个月,母亲风

疹病毒感染与胎儿发生先天性风疹综合征(先天性心脏病、先天性白内障及耳聋,称为 CRS 三联症)的关系后,这一发现很快得到证实。在 1965 至 1966 年美国的风疹大流行中,出现了超过 20 000 例 CRS 三联症患者。美国自 1969 年广泛应用风疹疫苗,经历了 30 年,CRS 患儿减少了 99% 以上^[43]。充分说明了胎儿风疹病毒感染与发生 CRS 三联症的关系。

Tox 是人群普遍易感寄生虫。美国调查显示,青少年和成人的 Tox 感染率为 23%,育龄妇女为 15%^[44]。弓形虫可造成多种脏器和组织的损害,引起 Tox 病,特别是妊娠妇女感染容易导致胎儿流产、早产及死胎。胎儿先天性 Tox 感染可引起脑积水、脑钙化、小头畸形、心室扩大及宫内生长发育迟缓等^[45]。王晓明等^[46]首次从患儿心脏组织中检测到 Tox-DNA,检出率为 15%,而同期健康心脏组织的检出率仅为 3%,先心病患儿心脏 Tox 感染率明显高于对照组($P < 0.05$)。通过对 11 例先心病与 22 例对照组心脏标本组织进行 Tox-PCR 检测,显示先心病组感染率为 27%,而对照组全部阴性($P < 0.05$),进一步说明 Tox 感染使胎儿患先心病的可能性增大。

微小病毒 B19 是近 10 年来新近发现的与人类疾病密切相关的病原体。已证实可引起感染性红斑、关节病及血液系统疾病等。妊娠期感染该病毒可以经过胎盘感染胎儿,引起非免疫性胎儿水肿、心肌炎、VSD、先天性扩张性心肌病、流产和死胎等^[47]。有调查表明,微小病毒 B19-IgM 阳性的孕妇垂直感染率高达 33%^[48]。Loffredo 等^[49]采用巢式 PCR 及电泳技术等手段,对先心病患儿的外周血、心肌组织活检进行微小病毒 B19-Ig-DNA 的检测,证实了先心病患儿心脏组织中存在 B19-DNA,病例组与对照组检出率差异有统计学意义,提示微小病毒 B19 对先心病患儿的感染为先天所致,病毒基因可能已经整合在宿主细胞核内。该研究结果也提示了微小病毒 B19 可能为先心病的危险因素。

此外,通过对于其他宫内感染的常见病原体如巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、梅毒螺旋体、柯萨奇病毒和人免疫缺陷病毒等研究,也提示这些病毒的感染与先心病的发生呈一定相关性,但由于缺乏相应的组织学、病理学及实验动物模型上的依据,仍有待进一步探索。

母亲孕期疾病被证实与先心病的发生有关。有研究发现,母亲患糖尿病,胎儿的室间隔厚度明显增加,血糖控制正常水平后,室间隔厚度逐渐恢复至正常水平。糖尿病母亲其胎儿先心病发病率可达 3%~5%,主要畸形为 VSD、主动脉缩窄、主动脉转位及右室双出口等。母亲患苯丙酮尿症其胎儿 25%~50% 发生先心病,包括主动脉缩窄、主动脉转位、右室双出口、左心发育不良和冠状动脉起源异常等。

高温可致子代患先心病的危险性增加,国内、外均有

母亲孕早期发热可增加子代先心病发生的报道^[50,51]。

2.2.3 母孕期某些药物的使用 以往的研究表明,母孕期,尤其是孕早期使用某些药物与儿童先心病发病有关。Zierler 等^[52,53]在进行母亲用药与先心病关系的研究中发现,母亲使用乙醇、抗惊厥药和外源性的雌激素会增加先心病的发病危险,含有丁二抗敏安的止吐剂有可能是先心病的危险因素之一,但经流行病学分析认为关系不大。服用阿司匹林可使动脉干分离缺陷的发生增加约 2 倍,OR 值为 2.1(95% CI 为 1.1~3.9)。有资料表明,妊娠早期服用阿司匹林使胎儿患先心病的危险性明显增加(OR 值为 2);应用氨苄西林与胎儿患大动脉转位有关;应用四环素与主动脉缩窄有关;应用丙戊酸钠的母亲其胎儿心脏血管畸形发生率可达 20%,且呈剂量依赖性。近年来流行病学调查显示,妊娠期间应用锂剂与新生儿先心病的发生存在相关性^[54],其胎儿患有二尖瓣和三尖瓣畸形及爱勃斯坦畸形的发病率异常增高。

近期国外有研究提示,孕早期使用红霉素类^[55]、安非他明类^[56]、非类固醇类抗炎药和治疗甲状腺疾病的药物^[57]均可能增加发生心血管畸形的危险。动物实验发现,血管内皮生长因子^[58]和缬曼青霉素(wortmannin)^[59]可造成胚胎的心脏发育异常,但还缺乏在人群中的研究。

2.2.4 母亲的生活方式

2.2.4.1 乙醇 Camichael 等^[60]对 1987 至 1988 年在美国加州出生的婴儿进行病例对照研究,207 例作为病例组,481 例无畸形婴儿作为对照组,研究者通过电话询问了这些婴儿母亲,发现在妊娠期间,母亲饮酒不足每周 1 次,其后代发生共同动脉干缺陷的危险是不饮酒母亲的 1.3 倍(95% CI:1.0~1.9),母亲饮酒≥每周 1 次,其后代发生共同动脉干缺陷的危险是不饮酒母亲的 1.9 倍(95% CI:1.0~3.4),而且这种危险因素随着饮酒的频率和每次饮酒量的增多而增加,呈剂量依赖性。Tikkanen^[61]于 1988、1990、1991 和 1992 年采用病例对照研究,单因素分析和(或)多因素 Logistic 分析连续报道了孕早期 3 个月内母亲乙醇消耗量过多是先心病的危险因素。

2.2.4.2 吸烟与被动吸烟 单心室是一种罕见的先天性心脏缺损,常作为一组复杂心血管畸形的一部分,在婴儿中其发生比例占婴儿先天性心脏畸形的 1.25%^[62]。有研究发现,父亲饮酒和吸烟与胎儿发生单心室畸形有关。Wasserman 等^[63]观察到,动脉干缺陷和肢体缺陷主要与父母吸烟有关,父母吸烟组与父母不吸烟组其后代发生动脉干缺陷和肢体缺陷危险的 OR 值为 1.9(95% CI 为 1.2~3.1)。Kallen^[64]发现,母亲吸烟与各种类型的心脏缺陷有关。研究表明,吸烟或被动吸烟可使碳氧血红蛋白升高,使血液输氧能力下降,引起胎儿缺氧,从而使患先心病的危险性增加,此外烟气中含有许多有害化学物质,如苯并芘、烟碱及重金属镉铅等,这些物质可对胎儿发育和器官形成产



生不良影响,导致先心病发病的危险性增加。

2.2.5 其他因素 社会经济状况也与先心病的发生有关。张成香等^[65]研究显示山西省介休地区先心病及其他畸形与不良的经济生活条件有关,家庭经济生活优、良、中、差与畸形发生差异有统计学意义($P < 0.05$)。Carmichael等^[66]研究显示社会经济地位低,增加了子代发生大动脉转位的危险,但降低了子代发生法洛四联症的危险。

有研究提示精神因素是先心病的可疑危险因素,张泽锋等^[67]研究发现母亲孕早期精神受刺激可能增加先心病发病危险,且在所有危险因素中作用最强。陈林波^[68]等通过对河南省郑州市 32 860 名儿童进行先心病患病率及危险因素调查分析,提示孕早期前 3 个月强烈的精神刺激,在调查的六项先心病危险因素(孕期上呼吸道感染、饮酒、家族史、慢性病史、噪音接触及精神刺激)中居危险因素之首。Carmichael等^[69]采用病例对照研究对母亲孕早期生活事件和先天畸形进行探讨,结果表明先心病患儿的出生与母孕早期至少经历一次不良生活事件有联系(OR 值为 1.4~1.5)。刘世炜等^[70]通过 1:2 配比的病例对照研究及单(多)因素 Logistic 回归研究也证实了同样的结果。

詹思延等^[71]对 5 岁以内先心病患儿分类,采用病例对照研究并进行了单因素分析筛选和非条件 Logistic 回归分析发现:孕初 3 个月内阴道出血与动脉导管未闭,自然流产史与法洛四联症有关联。

先心病常见的危险因素还有:大年龄父母、辐射暴露、母亲危险的职业、父母既往慢性病史、父母的保健意识差、母亲先兆流产史和母孕期体重指数高等。

总之,目前的动物实验和流行病学调查只能推测出常见的先心病可能的易感因素,且先心病的发生通常是多种易感因素共同作用的结果。同时,不同类型的先心病间的易感因素也存在相异性,有些危险因素仅在部分先心病类型中得出有统计学意义的结果,在其他一些先心病类型中却没有意义。提示不同类型的先心病,其危险因素不尽相同。因此,要从控制病因以减少先心病发生尚没有相对明确的方法。但不管是由何种危险因素作用,都必须遵从一定的条件,即患儿本身存在易感基因,并需一定的环境因素或母体因素在一定的时间窗内参与才导致先心病的发生。因此目前能做到的只能是尽量避免在孕期接触危险因素,同时,对具有先心病高危因素的人群采取一定的监测筛查。

3 先心病的产前诊断及遗传咨询

先心病产前诊断可以达到 3 个目的:①对于继续妊娠者选择合适的医院分娩,及时做好围生期的处理;②对于某些心功能不全或心动过速者可以实施宫内治疗;③对于严重的先心病如单心室、共干畸形等在知情同意的原则下可以选择终止妊娠。

近年来,基于二级预防的概念,围生心脏病学获得越来越

越多的关注。围生心脏病学旨在通过产前筛查和诊断手段,尽可能早期发现先心病。同时建立规范的咨询体系,提供给父母科学的信息,以方便他们对妊娠过程进行决策。对患有先心病的婴儿,应及早进行必要和恰当的干预。而如何能够早期诊断出先心病胎儿,以进一步采取相应的治疗或处理措施乃至决定是否终止妊娠,在很大程度上取决于是否有灵敏而准确的产前诊断方法,以及建立在此基础上的相应的遗传咨询。目前在产前诊断中应用最为普及的是胎儿超声检查。

近年来,在先心病的遗传因素研究越发成熟的基础上,相应的遗传诊断和遗传咨询也成为国内、外学者的研究热点。目前研究较多、较为成熟的是对染色体畸变所致的先心病,特别是对 21-三体综合征的研究。其主要的诊断方法包括通过妊娠早期的羊水检测及血清学筛查等。

3.1 产前诊断方法 传统的先心病的诊断多为产后诊断,主要是根据患儿出生后的临床症状及心脏超声结果,以及必要的基因及染色体检查来协助诊断。而先心病的早期诊断多是通过孕期胎儿超声检查发现胎儿异常,以及对孕期羊水和胎盘绒毛膜等胎儿相关组织的常规染色体或血清学检查获得。

3.1.1 胎儿超声检查 胎儿超声检查是在产前对胎儿先心病进行诊断的主要方法,其最早开展于 20 世纪 80 年代。该检查具有无创性,可多次重复检查,对胎儿先心病的诊断敏感度和特异度均较高,因而是目前首选的诊断方法。通过胎儿超声检查可以发现胎儿水肿、宫内发育异常等情况;在孕 14~16 周时可发现诸如主动脉弓发育不全、股骨短及肾脏发育异常等疾病^[72,73]。

已证实,颈部的水囊状淋巴管瘤与 21-三体综合征存在相关性^[74,75]。欧洲 19 个地区的产前诊断研究显示,67.2% 的 21-三体综合征可以通过胎儿超声诊断发现异常,这些异常患儿中 69.1% 存在单方面的异常,30.9% 存在两个或更多的异常。其中 59.5% 的患儿存在有颈部的水囊状淋巴管瘤,19% 的患儿存在水肿。其后所进行的类似研究也得到了相似的结果^[76],其中 91% 的核型为 45,X 的患儿超声检查有至少 1 处异常,相对的镶嵌核型的患儿仅 55.6% 表现为超声检查异常。在心血管畸形方面,心脏结构畸形占 13%,更多的是主动脉缩窄,占 44%。但胎儿超声检查存在妊娠早期筛查较费时,且孕早期先心病检出率较低的问题。有文献报道,妊娠 18~24 周为最佳的检查时间,早期因心脏太小清晰度欠佳,常需至 18~24 周时重复检查;妊娠晚期胎儿体位相对固定,枕前位时肋骨声影会影响图像的清晰度,给诊断带来困难^[77]。孕 14 周以前超声发现胎儿心脏异常,常伴有染色体的异常^[78]。

3.1.2 母亲的血清学检测 尽管目前尚无有力证据能证明先心病的发生与高龄产妇存在相关性^[79],但目前孕妇血清学筛查以及羊水和绒毛膜的染色体检查主要是在高龄

产妇及多胎产妇中开展。与先心病相关的遗传因素研究也相应的更为成熟。研究表明,在对先心病尤其是与染色体异常相关的先心病的产前诊断上,血清学检测具有其自身的优势。同样以21-三体综合征的诊断为例,胎儿超声检查更易发现45,X核型异常;而血清学筛查所发现的镶嵌型的21-三体综合征的阳性率要高于胎儿超声检查^[73]。

3.1.3 胎儿相关组织的染色体检测 尽管母亲的血清筛查及胎儿超声检查发现有染色体异常及先天性畸形,但这不是确诊的标准。通过羊膜腔穿刺或是在绒毛膜取样是必需的。有研究表明,X染色体结构上的异常及镶嵌型的46,XX细胞系可能对胎儿具有保护作用,可减少死胎及胎儿重度颜面畸形的发生率。Koeberl等^[80]调查了12名在产前通过血清学筛查诊断的镶嵌型45,X及46,XX染色体组型的女性患儿,与41名在产后才诊断出的患儿进行比较,前者的临床症状相对较轻,并且儿童期的并发症较少。先心病严重程度与其镶嵌型的程度有关。这些患儿均能正常生长,其中只有1例合并有卵巢功能不全所致的促黄体生成素(LH)及促卵泡素(FSH)增高的异常。

Gunther等^[81]比较了通过传统诊断方法(超声检查或是产后通过对畸形新生儿的染色体检查发现异常)及通过偶然诊断(如通过对高龄产妇的产前诊断及孕妇血清学筛查发现异常)的患儿。后者出现表型异常及合并心脏畸形的比例均低于前者。而在肾脏并发症方面两种检查的差异没有统计学意义。提示通过这两种方法的检测可以初步推测患儿的预后情况,对遗传咨询提出参考依据。通过随访镶嵌型尤其是那些低度镶嵌型的患儿在产前诊断的血清学、细胞遗传学与产前超声检查的结果可以帮助我们提高产前超声检查对此类患儿的检出^[82]。但是任何检查都有特异度和灵敏度的限制,同时,一些观察也提示性染色体的检查异常与临床诊断有不一致的现象^[83,84]。

3.2 产前超声诊断的适应人群 尽管目前血清学和羊水、绒毛膜的染色体筛查研究取得了很大的进展。在我国,产前对先心病的筛查基本上还是依赖于产前胎儿超声检查。但是由于检查条件的限制,目前只能对那些存在高危因素的孕妇进行相关的检查及咨询。

目前对于先心病胎儿超声筛查主要应用于以下3种高危人群。

母体的高危因素:①母孕早期患有各类传染性疾病;②孕妇患有代谢性疾病,如糖尿病,尤其是妊娠早期的胰岛素依赖型糖尿病,其胎儿畸形的发生率可为正常人群组的4~5倍;③孕早期有致畸因素接触史,如暴露某些药物及有害物、吸烟及饮酒等;④免疫功能紊乱疾病,如系统性红斑狼疮等。

胎儿的高危因素:①超声检查发现胎儿患有其他畸形;②胎儿有心律不齐,特别是完全性房室传导阻滞;③非免疫性胎儿水肿;④染色体异常;⑤孕早期颈部透明组织厚

度(nuchal translucency,NT)异常增加。

家族方面的高危因素:家族史包括父母本身为先心病患者,家庭中已经有其他子女患先心病等。

虽然具有先心病高危因素的人群患先心病概率明显增加,但研究发现多数先心病胎儿发生在没有高危因素的人群中^[84]。在伦敦的Guy's医院胎儿心脏中心的数据显示,2758例先心病胎儿中80%没有高危因素,因此有必要对所有胎儿进行先心病的筛查^[85,86]。

3.3 遗传咨询 随着胎儿超声检查的广泛应用以及产前羊水诊断和血清学筛查的开展,可以获得相应的胎儿产前影像学及遗传学的资料。这些资料使产前遗传咨询成为可能。在发达国家的儿童心脏中心,产科医生、产科护士、遗传学家及遗传咨询师均参与到产前诊断和遗传咨询中来,形成了相对完善的咨询体系。这些咨询体系可以对妊娠是否中止,如果继续妊娠所需要面对的问题和需要的措施提出科学的建议。但是不可否认的是,由于目前产前血清学筛查诊断及绒毛膜取样更多应用于高危产妇的产前筛查中,相关的产前遗传细胞学的系统性研究还较缺乏,对于检查发现相关的异常应该采取怎样的措施尚缺乏统一的标准。因此,孕妇在产前检查发现异常时决定是否结束妊娠还存在不同的意见。

Hall等^[87]对于23名产前诊断发现胎儿存在性染色体异常的孕妇进行一次小型调查显示,是否终止妊娠与她们从专家获得的负面消息的多少呈正相关。而最近对产前诊断为45,X染色体异常的61对夫妇调查显示,100%选择终止妊娠。而4名镶嵌型45,X或46,XX染色体异常的夫妇中2名选择终止妊娠,其中的1名是胎儿超声检查发现缺陷,另1名则为高龄产妇。这与他们从遗传学家和咨询师那里获得的流行病学调查结果有关。

对于产前诊断先心病的意义和价值,国外做了较多的研究,而国内缺乏相关的资料。对于严重心脏病胎儿国内选择终止妊娠的较多,而国外资料显示对于孕22周以上被诊断出如左心发育不良、完全性大动脉转位等多选择继续妊娠。来自美国波士顿儿童医院的资料显示:对于那些产前明确诊断的胎儿,虽然通过各种措施干预改善了手术前的胎儿状况,但术后并没有明显改善和提高长期生存率。而来自法国的一组资料显示产前诊断大动脉转位较出生后诊断者降低了病死率^[88]。对于生后能干预的先心病目前多建议孕妇继续妊娠,对于这类情况,产前诊断先心病的意义在于从情感上使孕妇及家人接受事实,做好充分的思想准备,并且选择合适的医院分娩,做好分娩和新生儿的处理,及时对患有先心病的新生儿进行必要的、及时的干预,以降低重症先心病患儿的病死率。

4 结语

通过对流行病学调查结果分析可以看出,引起先心病

发病的因素很多,是各种影响因素共同作用的结果,通过抑制哪一种影响因素能更好地降低先心病的发病率目前还没有定论。不同的先心病类型的病因及影响因素也不尽相同。对于多因素影响的先心病而言,早期诊断和治疗显得尤为重要。

遗传筛查及遗传咨询是目前先心病的研究热点之一,能否通过对流行病学资料的研究,制定相应的产前筛查纳入标准,使先心病的产前诊断和咨询广泛开展,仍需广大临床和科研工作者的努力。

参考文献

- [1] Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol*,2001,28(1):1-10
- [2] Rittler M, Liascovich R, López-Camelo J, et al. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. *Am J Med Genet*, 2001, 102(1):36-43
- [3] Guitti JC. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Parana' South Brazil. *Arq Bras Cardiol*, 2000, 74(5):395-404
- [4] Hoffman JL. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am*,1990,37(1):25-43
- [5] American Heart Association. Congenital heart defects in children factsheet. Available online at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=12012>. 2005
- [6] Hoffman JL. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*, 1995,16(3):103-113
- [7] Alabdulgader AA. Congenital heart disease in 740 subjects: epidemiological aspects. *Ann Trop Paediatr*, 2001, 21(2):111-118
- [8] Liu WY(刘薇延), Ning SB, Hua BJ, et al. 上海市杨浦、徐汇区小儿先天性心脏病发病率及其特点. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 1995, 33(6):347-349
- [9] Wang HS(王惠珊), Yuan X, Xi YS, et al. Prevalence study of congenital heart disease in 19432 children aged 0-2. *Chinese Journal of Child Health Care(中国儿童保健杂志)*, 2001, 9(4):236-238
- [10] Yan HQ(严惠琴), Chen YH, Ying CN. 17933名0~2岁儿童先天性心脏病患病率调查. *Maternal and Child Health Care of China(中国妇幼保健)*, 2006, 21(1):82-83
- [11] Li S(李松), Hong SX, Zhao P, et al. 石家庄等四城市小婴儿先天性心脏病患病率研究. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 1999, 37(6):375-377
- [12] Gao BR(高秉仁), Yue FZ. The epidemiological investigation of congenital heart disease in Gansu province. *Chinese Circulation Journal(中国循环杂志)*, 2000, 15(5):298-299
- [13] Liu RC(刘瑞昌), Wu TY, Ge RL, et al. 青海高原儿童先天性心脏病调查. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 1982, 10(4):241-242
- [14] Fixler DE, Pastor P, Chamberlin M, et al. Trends in congenital heart disease in Dallas county births. *Circulation*, 1990, 81(1):137-142
- [15] Zhang YM(张源明), Huang JL, Liu TY, et al. 新疆锡伯族青少年及婴幼儿先天性心脏病的流行病学调查. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 1992, 20(4)
- [16] Wang J(王军), Wang ZN, Li SZ, et al. Examination on congenital heart disease for 6500 students. *Tibet's Science & Technology(西藏科技)*, 2002, 1:12-14
- [17] Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, et al. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr*, 1999, 135(6):773-774
- [18] Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury T gene family. *Nat Genet*, 1997, 15(1):21-29
- [19] Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, et al. Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet*, 1997, 15(1):30-35
- [20] Rupp RA, Fouad GT, Egelston CA, et al. Identification, genomic organization and mRNA expression of CRELD1, the founding member of a unique family of matricellular proteins. *Gene*, 2002, 293(1-2):47-57
- [21] Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, et al. Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(4):1047-1052
- [22] Kuo CT, Morrisey EE, Anandappa R, et al. GATA4 transcription factor is required for ventricular morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev*, 1997, 11(8):1048-1060
- [23] Molkenin JD, Lin Q, Duncan SA, et al. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev*, 1997, 11(8):1061-1072
- [24] Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature*, 2003, 424(6947):443-447
- [25] Jiao K, Kulesa H, Tompkins K, et al. An essential role of Smp4 in the atrioventricular septation of the mouse heart. *Genes Dev*, 2003, 17(19):2362-2367
- [26] Abdelwahid E, Rice D, Pelliniemi LJ, et al. Overlapping and differential localization of Bmp-2, Bmp-4, Msx-2 and apoptosis in the endocardial cushion and adjacent tissues of the developing mouse heart. *Cell Tissue Res*, 2001, 305(1):67-78
- [27] Goldmuntz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clin Perinatol*, 2001, 28(1):1-10
- [28] Green EK, Priestley MD, Waters J, et al. Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25. *J Med Genet*, 2000, 37(8):581-587
- [29] Schardein JL. Chemically induced birth defects. 2nd edition. New York, NY: Marcel Dekker, Inc, 1993

- [30] Johnson PD, Goldberg SJ, Mays MZ, et al. Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(3):289-292
- [31] Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, et al. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(6):529-536
- [32] Ritz B, Yu F, Fruin S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(1):17-25
- [33] Smrcka V, Leznarová D. Environmental pollution and the occurrence of congenital defects in a 15-year period in a south Moravian district. *Acta Chir Plast*, 1998, 40(4):112-114
- [34] Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, et al. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol*, 1995, 141(9):850-890
- [35] Hwang BF, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in the water supply. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(4):374-382
- [36] Cedergren MI, Selbing AJ, Löfman O, et al. Chlorination byproducts and nitrate in drinking water and risk for congenital cardiac defects. *Environ Res*, 2002, 89(2):124-130
- [37] Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet*, 1998, 352(9126):423-427
- [38] Kuehl KS, Loffredo CA. Population-based study of l-transposition of the great arteries: possible associations with environmental factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003, 67(3):162-167
- [39] Malik S, Schechter A, Caughy M, et al. Effect of proximity to hazardous waste sites on the development of congenital heart disease. *Arch Environ Health*, 2004, 59(4):177-181
- [40] Grech V. Seasonality in live births congenital heart disease in Malta. *Cardiol Young*, 1999, 9(4):396-401
- [41] Wang XM(王晓明), Zhang GC, Han MY, et al. Detection of TORCH genom in the cardiac tissue of congenital heart disease. *Chinese J Exp Clin Virol(中华实验和临床病毒学杂志)*, 2001, 15(2):176-178
- [42] Wang XM(王晓明), Zhang GC, Han MY. Study of parvovirus B19 and other pathogenic infections in congenital heart disease. *Chin J Microbiol Immunol(中华微生物学和免疫学杂志)*, 2000, 20(2):170-172
- [43] Schluter WW, Reef SE, Redd SC, et al. Changing epidemiology of congenital rubella syndrome in the United States. *J Infect Dis*, 1998, 178(3):636-641
- [44] Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(4):357-365
- [45] Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*, 2004, 363(9425):1965-1976
- [46] Wang XM(王晓明), Zhang GC, Han MY, et al. Study on the correlation of Toxoplasma gondii infection with congenital heart disease. *Journal of the Fourth Military Medical University(第四军医大学学报)*, 1999, 20(9):790-792
- [47] Von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18:280-288
- [48] Al-Khan A, Caligiuri A, Apuzzo J. Parvovirus B-19 infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2003, 11(3):175-179
- [49] Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, et al. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(6):529-536
- [50] Gao LZ(高莉治), Zhao ZT, Li D, et al. Case-control study on environmental risk factors of congenital heart disease. *Chinese Journal of Public Health(中国公共卫生)*, 2005, 21(2):161-162
- [51] Botto LD, Lynbeng MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population based study. *Epidemiology*, 2001, 12(5):485-490
- [52] Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. *Obstet Gynecol*, 1985, 65(2):155-165
- [53] Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med*, 1985, 313(6):347-352
- [54] Guo ZL(郭志良). 浅谈先天性心脏病病因学. *Chinese Journal of Medicine(中国医刊)*, 2003, 38(5):11
- [55] Källén BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol*, 2005, 20(2):209-214
- [56] Bupropion (amfebutamone): caution during pregnancy. *Prescrire Int*, 2005, 14(80):225
- [57] Cedergren MI, Selbing AJ, Källén BA. Risk factors for cardiovascular malformation—a study based on prospectively collected data. *Scand J Work Environ Health*, 2002, 28(1):12-17
- [58] Feucht M, Christ B, Wilting J. VEGF induces cardiovascular malformation and embryonic lethality. *Am J Pathol*, 1997, 151(5):1407-1416
- [59] Wang Y, Zhong T, Qian L, et al. Wortmannin induces zebrafish cardia bifida through a mechanism independent of phosphoinositide 3-kinase and myosin light chain kinase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(1):303-308
- [60] Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for conotruncal heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003, 67(10):875-878

- [61] Tikkanen J. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health*, 1991, 105(2):99-112
- [62] Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study. *Teratology*, 2002, 65(3):106-115
- [63] Wasserman CR, Shaw GM, O' Malley CD, et al. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology*, 1996, 53(4):261-267
- [64] Källén K. Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol*, 1999, 15(8):731-733
- [65] Zhang CX(张成香), Cheng XS, Wei XQ. 介休地区先天性心脏病与其他畸形的调查报告. *Chinese Journal of Birth Health and Heredity(中国优生与遗传杂志)*, 1997, 5(5):99-100
- [66] Camichael SL, Nelson V, Shaw GM, et al. Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2003, 17(3):264-271
- [67] Zhang ZF(张泽峰), Li Z. 先天性心脏病的发病水平研究状况. *Chinese Journal of Healthy Birth & Child Care(中国优生优育)*, 1997, 8(4):179-181
- [68] Chen LB(陈林波), Peng BT. 32860 名儿童先天性心脏病患病率及危险因素调查分析. *Central Plains Medical Journal(中原医刊)*, 1997, 24(4):2-3
- [69] Camichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*, 2000, 11(1):30-35
- [70] Liu SW(刘世炜), Ji JF. To explore the relation of maternal mental stress during early pregnancy and congenital heart disease. *Modern Preventive Medicine(现代预防医学)*, 2005, 32(3):260-261
- [71] Zhan SY(詹思延), Lian ZH. 先天性心脏病危险因素的病例对照研究. *Chin J Prev Med(中华预防医学杂志)*, 1992, 26: 178
- [72] Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(4):1016-1020
- [73] Papp C, Beke A, Mezei G, et al. Prenatal diagnosis of Turner Syndrome: report on 69 cases. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(6):711-717
- [74] Azar GB, Snijders RJ, Gosden C, et al. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*, 1991, 6(1-2):46-57
- [75] Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJ, et al. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*, 1992, 2(7):123-131
- [76] Baena N, De Vigan C, Cariatì E, et al. Turner Syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A*. 2004, 129(1):16-20
- [77] Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2002, 96(3):328-332
- [78] Huggon IC, Ghi T, Cook AC, et al. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 20(1):22-29
- [79] Warburton D, Kline J, Stein Z, et al. Monosomy X: A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet*, 1980, 1(8161):167-169
- [80] Koeberl D, McGillivray B, Sybert V, et al. Postnatal diagnosis of 45, X/46, XX mosaicism and 45, X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet*, 1995, 57(3): 661-666
- [81] Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, et al. Ascertainment bias in Turner Syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*, 2004, 114(3): 640-644
- [82] Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, et al. Prenatal diagnosis of 45, X and 45, X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn*, 2002, 22(2): 105-110
- [83] Griffiths M, Miller P, Stibbe H. A false-positive diagnosis of Turner Syndrome by amniocentesis. *Prenat Diagn*, 1996, 16(4):463-466
- [84] Simpson LL. Indications for fetal echocardiography from a tertiary-care obstetric sonography practice. *J Clin Ultrasound*, 2004, 32(3):123-128
- [85] Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn*, 2004, 24(13):1123-1129
- [86] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ*, 1996, 312(7022):16-21
- [87] Hall S, Abramsky L, Marteau TM. Health professionals' reports of information given to parents following the prenatal diagnosis of sex chromosome anomalies and outcomes of pregnancies: a pilot study. *Prenat Diagn*, 2003, 23(7): 535-538
- [88] Friedman AH, Kleinman CS, Copel JA. Diagnosis of cardiac defects: where we've been, where we are and where we're going. *Prenat Diagn*, 2002, 22(4):280-284

(收稿日期: 2008-04-02 修回日期: 2008-04-15)

(本文编辑: 陈贞华)