

先天性心脏病非遗传致病因素及预后的研究进展

徐晶磊 邱海燕 吴军华 俞蓓蓉

【摘要】 先天性心脏病(CHD)是胎儿期心血管发育异常所致的先天性畸形,其发病率呈逐年上升趋势。目前关于 CHD 的病因及发病机制尚未完全明确,其致病因素可分为遗传因素和非遗传因素。常见的非遗传因素包括母体因素(孕期感染、妊娠合并症及其他遗传代谢疾病、妊娠年龄)及外源环境因素(使用或接触药物、烟草、酒精、空气污染颗粒、化学物质)等。随着诊疗水平的提高,CHD 的预后有了明显改善。

【关键词】 先天性心脏病 非遗传因素 预后

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是常见的新生儿先天性畸形,也是婴儿出生缺陷死亡的首要病因^[1]。据美国心脏协会报道,西方国家足月儿 CHD 发病率为 8‰,死胎及早产儿的发病率更高,是足月儿的 10 倍^[2]。目前关于 CHD 病因及发病机制尚未完全明确,其致病因素可分为遗传因素和非遗传学因素。在妊娠第 3~8 周(心脏及大血管形成的关键时期),非遗传致病因素对胎儿的影响最大,易导致胚胎发育畸形。本文主要就近年来 CHD 非遗传学因素及预后的研究进展作一综述。

1 非遗传学因素

1.1 母体因素

1.1.1 孕期感染 资料显示,母亲孕期发生病毒感染(如风疹病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、微小病毒 B19 等),胎儿出现 CHD 的风险明显增加^[3]。其中,孕早期风疹病毒感染是目前明确的 CHD 危险因素^[4]。在不同的妊娠阶段,病毒感染导致的 CHD 发病率也不同。母亲孕期患发热性疾病或上呼吸道感染,其胎儿 CHD 发病率明显增加。匈牙利一项病例对照研究结果显示,母亲孕期患合并高热的流行性感冒,其子代发生室间隔缺损的风险显著增加^[5]。Yuan 等^[6]发现母亲孕期患发热性疾病、流

感病毒感染与胎儿 CHD 发病呈强相关。

1.1.2 妊娠合并症及其他遗传代谢疾病 妊娠期糖尿病、苯丙酮尿症是目前公认的 CHD 危险因素^[7]。研究表明,妊娠期糖尿病可使后代发生 CHD 的风险增加 3~5 倍^[8]。丹麦一项全国性队列研究纳入 7 296 例妊娠期糖尿病患者,结果发现妊娠期糖尿病孕母的后代 CHD 发病率明显高于对照组,而不同糖尿病亚型中 CHD 发病风险无明显差异^[9]。研究指出,其致病机制与表观遗传有关,高血糖可降低内皮细胞 NO 合酶基因座上的染色质可接近性,导致 NO 合成减少,从而引起组蛋白甲基转移酶复合物调节因子 Jarid2 反应性上调,这种上调会导致 Notch1 基因单倍表达不足,而 Notch1 是心脏发育的关键转录调节因子,其表达不足可影响心脏的正常发育^[8]。苯丙酮尿症是一种常见的先天性氨基酸代谢障碍,其病因是苯丙氨酸羟化酶基因突变导致酶活性降低,使得苯丙氨酸及其代谢产物体内蓄积而致病。Yano 等^[10]研究发现,天然蛋白质和医疗食品摄入不足是独立于血浆苯丙氨酸水平的 CHD 危险因素;无论血浆苯丙氨酸水平如何,天然蛋白质和医疗食物摄入量少的苯丙酮尿症孕母,其子代发生 CHD 的风险均高于对照组。

此外,一项 Meta 分析结果显示,妊娠期高血压是 CHD 的独立危险因素^[11]。妊娠期高血压会增加 CHD 发病的风险,其发病风险是血压正常孕母的 1.65 倍;这可能与高血压造成胎盘小动脉痉挛有关。动脉痉挛会增加胎盘微血管血栓形成的风险,从而引起胎盘功能障碍,阻碍氧气和营养物质的供应,进而影响胎儿发育,导致 CHD 的发生。妊娠合并系统性红斑狼疮的患者,其子代心脏异常的风险较高;由于母体血液中系统性红斑狼疮相关抗体可经胎盘循环运输至胎儿体内,常可致胎儿心脏发

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.18.2018-2562

基金项目:宁波市科技项目(2017C50052)

作者单位:315211 宁波大学医学院儿科心血管专业(徐晶磊);宁波市妇女儿童医院小儿心血管科(邱海燕、俞蓓蓉),小儿呼吸内科(吴军华)

通信作者:邱海燕, E-mail: qhy86@sina.com

育异常,主要影响心脏传导系统(如新生儿心动过缓、心律不齐、传导阻滞等),亦可出现心脏结构异常(如三尖瓣关闭不全、卵圆孔未闭等)^[12]。其他可致新生儿发生 CHD 的危险因素有孕母肥胖、癫痫症^[7]、高脂血症^[13]等。

1.1.3 妊娠年龄 妊娠年龄是 CHD 发病的危险因素,目前尚存争议。国内研究多支持孕母高龄与 CHD 发病相关^[14]。孕母高龄(妊娠时年龄>30 周岁),可导致卵子质量下降,更易出现染色体畸变,从而增加 CHD 发病风险。然而,一项英国针对 4 024 例非染色异常型 CHD 患儿母亲的调查结果显示,孕母年龄>35 周岁后,其子代出现复杂型 CHD 的概率随孕母年龄增加,但与年龄 25~29 周岁的母亲相比,并无证据提示总 CHD 风险增加($RR=0.99, 95\%CI: 0.89\sim 1.09$),同时该研究认为妊娠年龄与总 CHD 患病率之间无相关性^[15]。

1.2 外源环境因素

1.2.1 药物 妊娠使用某些药物,可致胎儿畸形。相关研究表明,母亲孕期使用沙度利安、维甲酸等药物,可明显增加新生儿 CHD 的发病风险^[4,7]。在治疗妊娠期高血压的药物中,钙离子通道阻滞剂、利尿剂不会增加 CHD 的发病风险,但 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂可能增加 CHD 的发病风险^[11]。Wemakor 等^[16]一项大样本病例-畸形对照研究结果发现,5-羟色胺再摄取抑制剂与 CHD 发病存在关联,尤其是严重的 CHD(如法洛四联症、三尖瓣下移畸形);同时指出在 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物中,帕罗西汀与 CHD 发病的相关性最强,应避免在孕期使用该药物。

1.2.2 烟草及酒精 烟草、烟雾暴露可导致胚胎先天发育异常。Sullivan 等^[17]对 14 128 例妊娠孕妇进行研究发现,吸烟是独立的 CHD 发病的危险因素,即孕初 3 个月母亲吸烟,其后代出现 CHD 的可能性增加,尤其是肺动脉瓣异常、肺动脉异常及孤立性房间隔缺损;同时该项研究提出,吸烟量与 CHD 发病之间存在剂量依赖效应,随着年龄的增长,烟草敏感程度增加,子代 CHD 发病率明显增加。酒精被证实与 CHD 发病有关,但与母亲孕期酒精摄入量的相关性不强,而与父亲酒精摄入量明显相关^[18]。

1.2.3 其他因素 随着工业化进展,环境污染对人体的危害开始被关注。Gianicolo 等^[19]对意大利某一南部城市 2001 至 2010 年活产新生儿进行调查,发现新生儿先天畸形(尤其是先心病、室间隔缺损)的发生与吸入空气污染物 SO_2 有关。类似结论在中国广东及武汉地区也有报道^[14,20]。以上结果提示,母亲孕期吸入 SO_2 、PM2.5、PM10 等空气污染颗粒是新生儿 CHD 发病的危险因素之一。

关于其致病机制,目前倾向于氧化应激假说,即氧化应激导致炎症、凝血、内皮功能受损、血流动力学改变,从而引起胎盘对氧气及营养物质的转运功能受损^[21]。氧化应激还可影响基因转录,造成基因突变或影响各信号通路转导,最终干扰细胞的正常增殖分化。此外,化学物质接触也是新生儿 CHD 发病的危险因素之一^[22]。例如孕期接触染料、颜料、杀虫剂、杀鼠剂等有机溶剂,锂等重金属,暴露于甲醛浓度较高的环境等。然而,母亲孕期摄入叶酸及复合维生素是目前公认的预防新生儿 CHD 的措施。

2 CHD 预后

2.1 单纯性 CHD 的自然愈合情况 单纯性 CHD 通常较复杂性及综合征型 CHD 预后好。面积较小的单纯性 CHD 可经外界干预而自然闭合。卵圆孔未闭虽不属于 CHD 范畴,但在新生儿中十分常见,且与较小的继发孔型房间隔缺损(直径<3mm)在超声下鉴别困难,故一并简述。相关研究发现,出生后 24h 内存在卵圆孔未闭的新生儿通常在 6 个月至 1 年内自然愈合,闭合概率与缺损直径呈负相关^[23],其中出生后 7d 内闭合概率较大^[24]。继发孔型房间隔缺损在出生后 6 个月内不易愈合,若缺损较小(直径 $\leq 3mm$),则出生 6 个月后至 2 年内自然愈合概率很高;若缺损直径>10mm 或超过 2 岁仍未闭合,则自然闭合的可能性较小,甚至会随着年龄增长而增大^[25]。2 岁时房间隔缺损的自然愈合概率与卵圆孔未闭相当^[23]。

单纯性室间隔缺损是 CHD 中最常见的类型。研究结果显示,单纯性室间隔缺损的自然闭合率为 6%~71%^[26],自然闭合的时间通常为出生后 1 年内,也有成年期自然闭合的病例,但较为罕见。室间隔缺损自然闭合的有利因素包括膜部瘤样组织形成、缺损处位于肌部、缺损面积 $\leq 0.5cm^2$ 、年龄<1 岁等;而膜周部及漏斗部的室间隔缺损、左心房或左心室体积较大、年龄>10 岁以及合并心力衰竭、肺部感染等因素,均会使自然闭合率下降。

动脉导管未闭是常见的 CHD 之一。一般认为,足月儿动脉导管自然闭合,早产儿易出现导管未闭。由于出生后动脉导管收缩,足月儿通常在出生后 72h 内形成功能性关闭。约 80% 婴儿在出生 3 个月、95% 婴儿在出生 1 年内形成解剖性关闭^[27]。Nagasawa 等^[28]对 1 442 例受试者进行超声心动图检查,结果发现足月新生儿动脉导管关闭时间存在性别差异,男婴的关闭时间为 27.42h,女婴为 45.10h;顺产者较剖宫产者关闭时间早。对于极

低/超低出生体重儿, 相关文献报道其自然关闭率为 34%~73%^[29]。影响其自然闭合的因素包括出生胎龄、出生体重、肺表面活性物质的应用、48h 时动脉导管面积等, 其中体重越小、动脉导管面积越大者, 自然关闭率越低; 应用肺表面活性物质者, 自然关闭率也较低^[30]。

2.2 CHD 患者生存情况 随着手术技术的不断提高, CHD 患者的预后得到了极大改善。据美国心脏病协会 2017 年的报道, 自 1979 年以来, CHD 的总病死率下降了 39%, 重症 CHD 的病死率下降了 22%, 且病死年龄的中位数从 2 岁延后至 23 岁^[2]。目前, CHD 婴儿的 1 年总生存率从 67% 提高至 82%。尽管治疗手段不断提高, CHD 的手术治疗风险仍不可避免。据统计, 其手术死亡率约为 5%。不同类型 CHD 的病死率存在差异, 如房间隔缺损病死率为 0.4%, 左心发育不全综合征病死率高达 26%^[2]。术后常见的并发症, 如肺动脉高压、心律失常、血栓栓塞、心内膜炎、心力衰竭等也不容忽视。在常规随访时, 应注意这些并发症的早期症状, 及时诊断与治疗^[7]。总之, CHD 患者的生存情况正在逐步改善。2015 年 Dutch National CONCOR registry 的数据显示, 轻度的成人 CHD 患者中位生存期为 84 岁, 与一般人群的寿命没有差别; 中、重度成人 CHD 患者的中位生存期分别为 75、53 岁^[31]。

2.3 CHD 患者的生长发育及生活情况 随着 CHD 手术的普及, 接受手术的患者数量不断增长, 手术患者术后的生长发育及生活情况被关注。目前研究主要关注 CHD 患者的神经发育情况。一项前瞻性研究纳入了 233 例 CHD 儿童(其中 64 例合并遗传疾病), 并对其 CHD 术后随访评估结果进行分析, 结果显示这些患儿的智商虽在正常范围内, 但较正常儿童的平均智商值低 5~7 分, 合并遗传疾病者智商低下更为明显; 同时, 这些患儿的认知水平和运动功能也低于正常儿童, 提示 CHD 可能影响患儿神经发育^[32]。另一项研究结果发现, 患儿术后的神经发育状况可通过振幅整合脑电图进行预测, 术后异常的背景脑电波及缺乏睡眠-觉醒周期是预测认知发育受损的重要指标^[33]。除了神经发育, CHD 患者的运动功能也受到限制。一项 Meta 分析结果显示, 与健康对照儿童相比, CHD 儿童及青少年运动时的最大耗氧量、最大心率较低, 这是由于 CHD 个体存在变时性反应缺陷, 导致最大心率无法达到正常水平, 从而使得最大耗氧量低下^[34]。这一变化造成 CHD 患儿运动能力受限。而运动受限可增加心血管疾病的风险, 是 CHD 儿童生长发育的不利因素。

研究表明, CHD 患儿多数存在心理健康问题, 他们

更易产生抑郁、失望、烦躁、易怒、自卑等不良情绪, 从而影响人格发育^[35]。CHD 患儿对同伴/社会支持、经济情况、独立能力的评价结果低于健康儿童, 而其父母也有同样的压力^[36]。因此, 对 CHD 患儿术后的生理、心理进行随访和干预, 是提升其生活质量的重要措施。

3 小结

与 CHD 遗传学病因不同, 非遗传致病因素可通过孕前宣教、孕期保健等措施进行有效规避。因此, 积极探索非遗传致病因素具有重要的现实意义。目前, 就某些非遗传致病因素与 CHD 发病的相关性尚未形成一致意见。对这些因素的进一步明确, 将利于降低 CHD 发病率, 减轻医疗经济负担。随着诊疗技术的不断进步, CHD 患儿的生存情况及生活质量会得到进一步的改善。

4 参考文献

- [1] Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, et al. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9715):649-656. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61922-X.
- [2] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485.
- [3] Liang Q, Gong W, Zheng D, et al. The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(6):5628-5632. DOI:10.1007/s11356-016-8198-4.
- [4] Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(21): 2183-2242. DOI:10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.
- [5] Csaky-Szunyogh M, Vereczkey A, Kosa Z, et al. Association of maternal diseases during pregnancy with the risk of single ventricular septal defects in the offspring—a population-based case-control study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(8): 738-747. DOI:10.3109/14767058.2012.755170.
- [6] Yuan Y, Chen W, Ma X, et al. Pedigree-based Analysis of Inherited and Noninherited Risk Factors of Congenital Heart Defects [J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(12):713-718. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.001.
- [7] Bouma BJ, Mulder BJ. Changing Landscape of Congenital Heart Disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(6):908-922. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309302.
- [8] Basu M, Zhu JY, LaHaye S, et al. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(20):e95985. DOI:10.1172/jci.insight.95085.
- [9] Oyen N, Diaz L J, Leirgul E, et al. Prepregnancy Diabetes and Off-

- spring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study[J]. *Circulation*, 2016, 133(23):2243–2253. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465.
- [10] Yano S, Moseley K, Bottiglieri T, et al. Maternal Phenylketonuria International Collaborative Study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects[J]. *J Inher Metab Dis*, 2014, 37(1):39–42. DOI:10.1007/s10545-013-9627-x.
- [11] 马丽. 妊娠期高血压与胎儿先天性心脏病发病风险的 meta 分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(5):372–376. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2017.05.013.
- [12] 詹钟平, 杨颖, 詹雁峰, 等. 妊娠初发系统性红斑狼疮患者的临床特征及不良妊娠结局分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(41):3300–3304. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.41.005.
- [13] 巴宏军, 王慧深, 张兴, 等. 妊娠期血脂紊乱与胎儿先天性心脏病发病关系探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(8):612–614. DOI:10.7504/ek20160806014.
- [14] Ou Y, Mai J, Zhuang J, et al. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China[J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(4):549–558. DOI:10.1038/pr.2015.264.
- [15] Best KE, Rankin J. Is advanced maternal age a risk factor for congenital heart disease? [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2016, 106(6):461–467. DOI:10.1002/bdra.23507.
- [16] Wemakor A, Casson K, Garne E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(11):1187–1198. DOI:10.1007/s10654-015-0065-y.
- [17] Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, et al. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(4):978–984. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.11.042.
- [18] Wen Z, Yu D, Zhang W, et al. Association between alcohol consumption during pregnancy and risks of congenital heart defects in offspring: meta-analysis of epidemiological observational studies[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42(1):12. DOI:10.1186/s13052-016-0222-2.
- [19] Gianicolo EA, Mangia C, Cervino M, et al. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area—a case-control study in Brindisi (southern Italy)[J]. *Environ Res*, 2014, 128:9–14. DOI:10.1016/j.envres.2013.11.002.
- [20] Zhang B, Liang S, Zhao J, et al. Maternal exposure to air pollutant PM2.5 and PM10 during pregnancy and risk of congenital heart defects[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2016, 26(4):422–427. DOI:10.1038/jes.2016.1.
- [21] Hansen JM, Harris C. Redox control of teratogenesis[J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 35:165–179. DOI:10.1016/j.reprotox.2012.09.004.
- [22] Gilboa SM, Desrosiers TA, Lawson C, et al. Association between maternal occupational exposure to organic solvents and congenital heart defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2002[J]. *Occup Environ Med*, 2012, 69(9):628–635. DOI:10.1136/oemed-2011-100536.
- [23] 阮伟伟. 小儿继发性房间隔缺损与卵圆孔未闭自然愈合的超声心动图随访[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2017, 23(3):261–265. DOI:10.3969/j.issn.1006-5741.2017.03.013.
- [24] 杨蓓, 张剑梅, 吴山, 等. 胎儿先天性心脏病的发病率及新生儿卵圆孔未闭结局的研究[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(11):1018–1021. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2017.11.015.
- [25] Behjati-Ardakani M, Golshan M, Akhavan-Karbasi S, et al. The Clinical Course of Patients With Atrial Septal Defects[J]. *Iran J Pediatr*, 2016, 26(4):e4649. DOI:10.5812/ijp.4649.
- [26] 张永为, 孙银. 室间隔缺损自然闭合机制[J]. *临床儿科杂志*, 2004, 22(3):185–186. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2004.03.026.
- [27] 郑军, 王晓鹏, 刘鸽. 早产儿动脉导管未闭防治的新观点[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(2):89–93. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.02.003.
- [28] Nagasawa H, Hamada C, Wakabayashi M, et al. Time to spontaneous ductus arteriosus closure in full-term neonates[J]. *Open Heart*, 2016, 3(1):e413. DOI:10.1136/openhrt-2016-000413.
- [29] Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomande D, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(1):F55–F58. DOI:10.1136/archdischild-2014-306339.
- [30] 王陈红, 施丽萍, 马晓路, 等. 极低出生体重儿动脉导管未闭转归的影响因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(8):688–693. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2016.08.003.
- [31] vander Bom T, Mulder BJ, Meijboom FJ, et al. Contemporary survival of adults with congenital heart disease[J]. *Heart*, 2015, 101(24):1989–1995. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308144.
- [32] Naef N, Liamlahi R, Beck I, et al. Neurodevelopmental Profiles of Children with Congenital Heart Disease at School Age[J]. *J Pediatr*, 2017, 188:75–81. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.05.073.
- [33] Latal B, Wohrlab G, Brotschi B, et al. Postoperative Amplitude-Integrated Electroencephalography Predicts Four-Year Neurodevelopmental Outcome in Children with Complex Congenital Heart Disease[J]. *J Pediatr*, 2016, 178:55–60. DOI:10.1016/j.jpeds.2016.06.050.
- [34] Schaan CW, Macedo A, Sbruzzi G, et al. Functional Capacity in Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 109(4):357–367. DOI:10.5935/abc.20170125.
- [35] 吴佳莹, 陈京立. 先天性心脏病术后患儿生活质量的研究现状[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(5):609–611. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2017.05.041.
- [36] Amedro P, Dorka R, Moniotte S, et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(8):1588–1601. DOI:10.1007/s00246-015-1201-x.

(收稿日期:2018-10-16)

(本文编辑:陈丹)