

• 临床研究 •

免疫介导相关胎儿心脏异常的超声表现及妊娠结局

福建省妇幼保健院 福建医科大学妇儿临床医学院 (福州 350003) 田华谷 郭洁 刘敏 吴秋梅 凌文 翁宗杰¹

【摘要】 目的 分析免疫介导相关胎儿心脏异常的产前超声心动图特征,为妊娠伴自身免疫性疾病的围产期管理提供依据。**方法** 选取我院 2016 年 1 月至 2021 年 7 月确诊系统性自身免疫性疾病稳定期孕妇 101 例为对照组,另选取同期在我院首次发现胎儿心脏异常且其后检测母体自身抗体阳性的孕妇 11 例为暴露组,对以上两组胎儿进行产前及产后超声心动图评估,对比妊娠结局。**结果** 暴露组 11 例中 7 例 (7/11, 63.64%) 出现心脏器质性改变,主要表现为以心房为主的房室壁回声增强,8 例 (8/11, 72.73%) 出现以缓慢型心律失常为主的心脏节律改变,5 例 (5/11, 45.45%) 出现联合病变,5 例 (5/11, 45.45%) 胎儿活产预后良好。对照组 101 例均未见明显心脏结构畸形,8 例 (8/101, 7.92%) 出现轻度三尖瓣反流,3 例 (3/101, 2.97%) 早产,所有病例预后均良好。暴露组临床表现及预后均明显较对照组差,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。**结论** 免疫介导相关胎儿心脏异常以心脏房室传导阻滞、心内膜及瓣膜病变为主要表现,通过对确诊及可疑自身免疫性疾病的孕妇进行超声心动图监测,尤其是通过对心脏 A-V 间期监测,可早期发现 I 度房室传导阻滞并通过及时干预改善胎儿预后。

【关键词】 自身免疫; 超声心动图; 房室传导阻滞; 心内膜弹力纤维增生症

【中图分类号】 R541 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0001-05

Ultrasonic presentation and pregnancy outcome of immune-mediated fetal cardiac anomalies TIAN Huagu, GUO Jie, LIU Min, WU Qiumei, LING Wen, WENG Zongjie. Department of Ultrasound, College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fujian Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou, Fujian 350003, China

【Abstract】 Objective To analyze the prenatal echocardiographic characteristics of immune-mediated fetal heart abnormalities, and to provide evidence for perinatal management of pregnancy with autoimmune diseases. **Methods** A total of 101 pregnant women diagnosed with systemic autoimmune diseases at stable stage from January 2016 to July 2021 were selected as the control group. In addition, 11 pregnant women who first detected fetal heart abnormalities in our hospital during the same period and subsequently detected positive maternal autoantibodies were selected as the exposure group. Prenatal and postnatal echocardiography were performed to evaluate the fetal outcomes of the two groups. **Results** In the exposure group, 7 of 11 cases (7/11, 63.64%) showed organic changes in the heart, which was mainly manifested as enhanced echo of atrium wall and ventricular wall, with atrium as the main body, 8 cases (8/11, 72.73%) showed changes in cardiac rhythm mainly in bradyarrhythmia, 5 cases (5/11, 45.45%) showed combined lesions, and 5 cases (5/11, 45.45%) fetal prognosis were good during live birth. In the control group, there were no obvious cardiac structural malformations, 8 cases (8/101, 7.92%) had mild tricuspid regurgitation, and 3 cases (3/101, 2.97%) were premature. All the cases had good prognosis. The clinical manifestations and prognosis of the exposure group were significantly worse than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** The main manifestations of immune-mediated fetal cardiac abnormalities are atrioventricular block, endocardial and valvular lesions. Echocardiographic monitoring of pregnant women with confirmed and suspected autoimmune diseases, especially the A-V interval monitoring of the heart, can detect grade I atrioventricular block early and improve fetal prognosis through timely intervention.

【Key words】 autoimmune; echocardiogram; atrioventricular block; endocardial elastin fibroplasia

自身免疫性疾病是指在遗传、感染、环境等因素共同作用下,机体因免疫系统紊乱而导致的自身

器官组织损害的疾病。自身免疫性疾病并不少见,在我国系统性红斑狼疮发病率为 0.1%,干燥综合

基金项目:福建省自然科学基金资助项目 (2021J1420)

1 通信作者, Email: wengzongjie1984@fjmu.edu.cn

征发病率为 0.27%~0.7%^[1]。患自身免疫性疾病的妇女血清中常检出抗 SS-A/Ro、抗 SS-B/La 等自身抗体,妊娠期间其通过胎盘进入胎儿体内(早在孕 11 周时就可以发生),可导致多个脏器和系统损害,尤其对心脏的影响最大^[2]。这类免疫介导相关胎儿心脏异常可在宫内、出生时及新生儿期被诊断。本文旨在通过分析免疫介导相关胎儿心脏异常的超声表现及预后,为疾病的早期准确诊断、干预及再次妊娠提供围产期管理依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:将 2016 年 1 月至 2021 年 7 月确诊为系统性自身免疫性疾病稳定期且在我院规律产检及分娩的 101 名孕妇设为对照组:抗磷脂综合征 41 例,干燥综合征 19 例,结缔组织病 18 例,系统性红斑狼疮 16 例,类风湿性关节炎 5 例,白塞氏病 2 例。将同期在我院首次发现胎儿心脏异常并其后母体自身免疫性抗体检查阳性的 11 名孕妇设为暴露组,进一步检查后诊断:无症状者 8 例,干燥综合征 2 例,结缔组织病 1 例。排除母体高血压、糖尿病、贫血、多胎妊娠等高危因素。为实现研究的特异性,母体自身免疫性抗体阳性伴胎儿心脏严重解剖结构异常(如左侧异构综合征)的病例不纳入本研究。

1.2 仪器与方法:采用美国 GE 公司生产的 VOLUSON E8、E10 彩色超声诊断仪,2D 及 3D 容积探头,探头频率 4~8 MHz,利用三节段及九切面顺序扫查法观察胎儿心脏结构:排除胎儿心脏解剖结构畸形,注意房室壁、瓣环、腱索回声改变情况(包括程度、范围),观察室壁运动情况。利用频谱多普勒监测胎儿心脏节律:选取胎儿心脏五腔心切面并将取样框置于二尖瓣与主动脉瓣交界处(MV-AO),常规测量从二尖瓣 A 波开始至主动脉 V 波

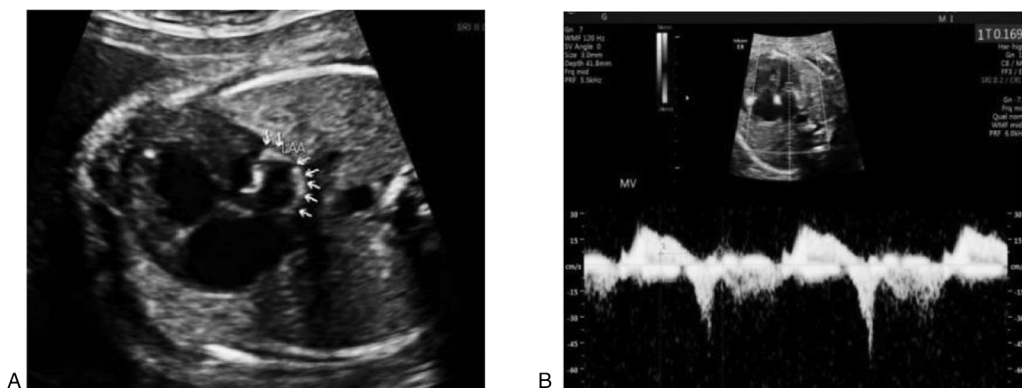
开始出现的时间间隔(A-V 间期)。参考 2015 年《中国系统性红斑狼疮患者围产管理建议》^[3]:16~24 周首次进行胎儿超声心动图检查且至少每 1~2 周复查 1 次;24 周后,若结果正常每 3~4 周重复胎儿超声心动图监测至出生,若有异常则进行相应临床干预,推荐口服倍他米松 4 mg/d,必要时每周一次血浆置换,每两周静脉注射免疫球蛋白 1 g/kg。其后每周重复胎儿超声心动图检查至胎儿分娩,并密切进行新生儿随访。

1.3 病理检查方法:对终止妊娠的胎儿,经家属签字同意由病理科医师进行相应处理。胎儿尸检后取其心脏标本用 4% 中性甲醛固定,常规石蜡制片,HE 染色,光镜($\times 100$)观察细胞的组织学改变。本研究已获福建省妇幼保健院伦理委员会同意。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料用百分比表示,采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 暴露组超声表现及妊娠结局:暴露组胎儿心脏异常主要超声表现,一是心脏器质性改变,共 7 例(7/11, 63.64%),主要为房室壁,包括房间隔、瓣膜、腱索回声增强(图 1A),瓣膜反流(以中度多见),心包少量积液;二是心脏节律改变,共 8 例(8/11, 72.73%),主要表现为缓慢型心律失常,以房室传导阻滞(atrioventricular block, AVB)多见(图 1B);两方面异常联合出现 5 例(5/11, 45.45%)。5 例胎儿活产,目前产后随访一般情况良好。其余 6 例中胎儿出现胸水、腹水 1 例,Ⅱ度 AVB 1 例及Ⅲ度 AVB 4 例选择终止妊娠。本研究暴露组中Ⅰ度 AVB 2 例(2/11, 18.18%),其中 1 例足月分娩后新生儿复查无异常。见表 1。



注: A, 胎儿左心房壁回声明显增强(++)。

注: B, Ⅰ度 AVB (A-V 间期 169 ms)。

图 1 暴露组超声表现

表 1 暴露组超声表现及妊娠结局

序 号	年 龄	孕 周	胎儿心脏器质性改变					心脏节 律改变	治疗后超声 心动图复查	妊娠 结局	产后即刻 超声心动图	最后随访 时间及超 声心动图
			心脏 大小	回声增强部位 (程度)	瓣膜反流 (程度)	心包 积液	其他 改变					
1	32	23 ⁺²	(-)	(-)	MR (+)	(-)	(-)	(-)	复查无进一 步改变	足月 顺娩	(-)	产后 6 个月 (-)
2	34	24 ⁺²	RA ↑ RV ↑	LA (++) ; IAS (+ +); RA (++) ; TV (+); MV (+); IVS (+); RV (+); CT (+)	MR (+) TR (+)	少量	MV 稍厚	(-)	37 周 1 天出 现主动脉根 部回声增强, 余同前	足月 剖娩	RA ↑; RV ↑; PDA; MR (+ ~ + +); PAP 63 mm Hg	产后 6 个月 (-)
3	38	27 ⁺²	↑	(-)	TR (++) PR (+)	少量	VSD	窦性心 动过缓	复查无进一 步改变	足月 顺娩	PDA; ASA; PFO; 窦性心 动过缓	产后 3 年: 窦性心 动过缓
4	23	23 ⁺³	(-)	RV (+); CT (+)	TR (+)	少量	(-)	Ⅲ度; AVB		TOP		
5	27	24 ⁺⁴	RA ↑ RV ↑	LA (++) ; IAS (+ +); RA (++) ; IVS (+); RV (+)	TR (++)	少量	E/A 峰融合	I 度 AVB	27 周心脏增 大及瓣膜反 流加重, 出 现胸腹水及 a 波反向	TOP		
6	24	22 ⁺²	↑	(-)	MR (++) ; TR (++)	少量	(-)	Ⅲ度 AVB		TOP		
7	30	23 ⁺¹	↑	LA (++) ; IAS (+ +); RA (++) ; IVS (+); RV (+)	MR (+); TR (+); PR (+)	少量	(-)	Ⅲ度 AVB		TOP		
8	24	24 ⁺²	(-)	LA (++) ; IAS (+ +); RA (++)	MR (+); TR (+)	少量	(-)	I 度 AVB	复查后无进 一步改变	足月 顺娩	(-)	产后 1 年 (-)
9	26	23 ⁺⁴	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Ⅱ度 AVB		TOP		
10	31	22 ⁺⁶	↑	LA (+); RA (+);	MR (+); TR (+)	(-)	(-)	Ⅲ度 AVB		TOP		
11	33	26 ⁺²	(-)	LA (++) ; LV (+); AO 根部 (++)	TR (+)	(-)	(-)	(-)	复查后无进 一步改变	足月 顺娩	(-)	产后 6 个月 (-)

注: LA 左心房; RA 右心房; LV 左心室; RV 右心室; CT 腱索; MR 二尖瓣反流; TR 三尖瓣反流; PR 肺动脉瓣反流; DV 静脉导管; IAS 房间隔; IVS 室间隔; MV 二尖瓣; TV 三尖瓣; ASA 房间隔瘤样膨出; AVB 房室传导阻滞; PAP 肺动脉压; PDA 动脉导管未闭; PFO 卵圆孔未闭; VSD 室间隔缺损; TOP 终止妊娠; ↑ 增大; (-) 阴性或正常; (+) 轻度增强或轻度反流; (++) 明显增强或中度反流。

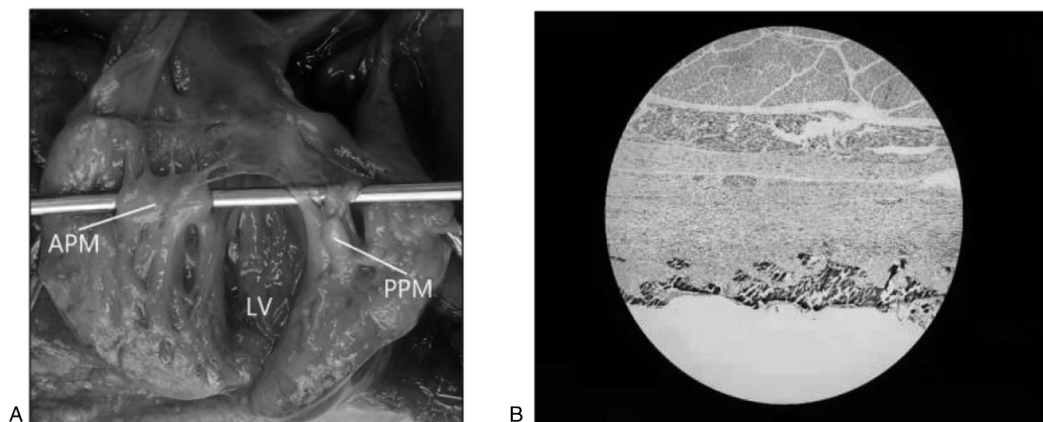
2.2 对照组超声表现及妊娠结局: 对照组 8 例出现轻度三尖瓣反流 (8/101, 7.92%), 未见明显心脏结构畸形。余 93 例产前及产后超声心动图结果正常。2 例 (2/101, 1.98%) 因胎膜早破分别于孕 30⁺¹ 周、36⁺⁶ 周早产; 1 例 (1/101, 0.99%) 因胎盘早剥于孕 33⁺⁵ 周提前分娩, 产后一般情况均良好; 余 98 例均足月分娩, 产前及产后 6 个月内超声心动图均无异常。

2.3 两组心脏异常及活产率对比: 1) 胎儿心脏器质性病变方面: 暴露组 6 例心胸比增大 (6/11, 54.55%), 7 例房室壁回声增强 (7/11, 63.64%), 7 例心包积液 (7/11, 63.64%), 对照组均未发生以上 3 种心脏器质性改变, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); 暴露组 5 例同时存在二尖瓣及三尖瓣

反流 (5/11, 45.45%), 对照组仅 1 例 (1/101, 0.99%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); 暴露组 5 例存在三尖瓣反流 (5/11, 45.45%), 对照组 8 例 (8/101, 7.92%), 差异具有统计学意义 ($P = 0.008$)。2) 胎儿心脏节律改变方面: 暴露组 1 例窦性心动过缓 (1/11, 9.09%), 2 例 I 度 AVB (2/11, 18.18%), 1 例 II 度 AVB (1/11, 9.09%), 4 例 III 度 AVB (4/11, 36.36%), 对照组除 1 例房性早搏 (1/101, 0.99%), 余未发生心脏节律改变, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。3) 活产率方面: 暴露组活产率 45.45%, 5 例均足月生产; 对照组活产率 100%, 早产率 2.97%; 暴露组预后明显较对照组差, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。

2.4 病理检查结果：暴露组 1 例（1/11）胎儿在终止妊娠后行尸检，大体观未见明显异常（图

2A）；组织学检查示：心房壁、房间隔的心肌内及主动脉根部见散在钙化灶（图 2B）。



注：A，尸检心脏大体标本未见明显异常。

注：B，心内膜见散在钙化灶。

图 2 暴露组病理组织学检查

3 讨论

在胎儿心脏中，抗 SS-A/Ro、抗 SS-B/La 抗原位于心肌细胞以及心脏传导细胞的细胞核中。细胞凋亡假说认为，抗体在进入胎儿循环后结合抗原，导致细胞钙调节失衡，诱导细胞凋亡断裂，这些凋亡片段通过足突化被巨噬细胞吞噬，触发细胞因子的“瀑布效应”以及白细胞和补体的募集，诱导免疫炎症反应和纤维化反应，最终导致心脏传导细胞损伤^[4]。

自身免疫介导相关胎儿心脏节律改变主要表现为先天性 AVB，一般人群中发生率为 1/15 000～1/20 000，在抗 SS-A/Ro 抗体阳性的产妇中，患先天性 AVB 的风险为 1%～2%，再次妊娠风险增加近 10 倍，有报道先天性 AVB 最早发生在孕 16 周，3/4 发生在 20～29 周^[5-6]。先天性 AVB 被认为是一种进展性疾病，严重的可导致胎儿死亡。对于 I 度 AVB，平衡胎儿治疗的益处和不良反应很重要。根据临床随访观察，类固醇可逆转 I 度 AVB 治疗期间房室间期的延长^[7]。然而长期口服地塞米松与孕妇体重增加、多毛症、情绪改变、失眠、高血压、糖耐量异常、感染、白内障和骨密度问题有关，同时容易出现胎儿羊水减少、生长受限和神经发育受损^[6]。II 度 AVB 治疗引起的争论最少，治疗策略包括口服地塞米松、羟氯喹以及静脉注射免疫球蛋白^[5,8]。III 度 AVB 最重要的是预测胎儿和母体的妊娠结局，目前的证据并不支持对 III 度 AVB 胎儿给予抗免疫治疗，通过地高辛和 β 受体激动剂维持心脏功能的治疗有益于分娩结局，这类患者出

生后不久需要植入起搏器^[9]。由于 AVB 临床表现及预后均出现分层现象，临床有必要对先天性 AVB 进行分级管理。

本研究暴露组中 I 度 AVB 2 例（2/11，18.18%），其中 1 例足月分娩后新生儿复查无异常。这一结果与 I 度 AVB 的可逆性论述一致。1 例独立存在 II 度 AVB，孕妇选择放弃治疗并终止妊娠。另外 4 例 III 度 AVB 中 3 例联合出现心脏回声异常增强，有文献报道联合病变者死亡率超过 50%^[5]。值得一提的是本研究暴露组中病例 3 表现为从胎儿期延续至儿童期（随访至 3 岁）的持续性窦性心动过缓，这一现象说明自身免疫性抗体对心脏影响的持续性，临床有必要进行长期随访。当胎儿出现不能以解剖结构畸形解释的心律失常，尤其是缓慢型心律失常时，超声医师应考虑到母体伴有自身免疫性疾病的可能，并建议产妇进行相关抗体检查^[5]；同理，当产妇可疑或确诊自身免疫性疾病时，若未发现胎儿心脏明显异常时，应常规测量胎儿 A-V 间期以便及时发现 I 度 AVB，这是决定预后的关键。

自身免疫相关胎儿心脏器质性改变，常以非解剖结构畸形的心内膜弹力纤维增生症（endocardial fibroelastosis, EFE）、扩张型心肌病、心肌炎等形式出现。临床以 EFE 最多见，对这类相关心肌标本进行免疫组化染色显示病变区域心内膜弥漫性抗体沉积，证明了自身免疫抗体与 EFE 之间的关联性^[10]。EFE 病理上表现为胶原和弹性纤维层的增厚，电镜下可发现炎症、瘢痕形成或代谢副产物的

浸润,主要发生在左心室,它是对疾病的一种应激反应^[11],所以发现 EFE 并找出其病因是关键。

本研究暴露组中 7 例 (7/11, 63.64%) 出现了心脏异常强回声,其中 6 例以心房壁、房间隔、房室瓣、腱索的回声改变显著 (与骨骼回声类似),部分伴瓣膜增厚,心室壁回声改变程度较轻,心功能均未见明显异常,均未发现卵圆孔血流受限,也未发现类固醇类药物干预后可能出现的副作用^[6];活产的 4 例胎儿产后即刻超声心动图检查发现房室壁回声增强程度下降,产后半年随访均逆转为正常回声。这些表现与 Nield 等^[10]描述的 13 例先天性 AVB 患儿主要累及左心室的 EFE 且所有病例均存在重度心室功能障碍明显不同。但本研究结果与国外学者 Guettrot-Imbert^[12]及国内刘晓伟等^[13]的相关报道较一致。综合以上研究我们推断:胎儿心脏单纯心房或以心房部位为主 (包括瓣膜) 的回声增强也许是 EFE 早期阶段或病变程度较轻的表现,但这一推断有待更大样本的整合研究。

另外,我们发现,本文暴露组中 5 例胎儿心脏强回声改变联合 AVB 阻滞的严重程度不同步,即轻度心脏回声增强既可伴 I 度 AVB,也可出现不可逆的 III 度 AVB,反之出现 I 度 AVB 的心脏异常亦可伴有明显心脏回声增强,这一现象是否说明:自身免疫相关引起的先天性 AVB 与 EFE 虽然相关,但是也有不同的作用机制。Nield 等^[10]的研究也有类似的推断,他们推测 EFE 伴心肌功能障碍是母体自身抗体引起的弥漫性心脏损伤的表现,先天性 AVB 更可能归因于房室结局部损伤的结果。

目前免疫介导相关胎儿心脏异常发病机理不明、管理方法有争议,但对其早诊断和适当治疗可以改善相关胎儿生存率及预后的观点已趋于形成共识。对胎儿心脏 I 度 AVB、心房部位心内膜弹力纤维增生症甚至是任何心脏功能障碍存在的识别都是超声发现该类疾病早期阶段的有利线索。另外,因持续性窦性心动过缓、迟发性扩张型心肌病的存在以及远期心血管及感染风险的升高^[5],说明对这类疾病有长期随访的必要性。

总之,自身免疫介导相关的胎儿心脏异常在早期阶段“可防可控”,超声心动图在此类疾病的早

期发现、产前产后的监测均发挥巨大作用。

参考文献

- [1] 张舸, 闫冰, 刘湘源. 妊娠期干燥综合征管理 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37 (6): 506-508.
- [2] Brito-Zerón P, Izmirly P M, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2015, 11 (5): 301-312.
- [3] 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组, 国家风湿病数据中心. 中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (14): 1056-1060.
- [4] Suryawanshi H, Clancy R, Morozov P, et al. Cell atlas of the foetal human heart and implications for autoimmune-mediated congenital heart block [J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 116 (8): 1446-1457.
- [5] Wainwright B, Bhan R, Trad C, et al. Autoimmune-mediated congenital heart block [J]. *Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*, 2020, 64: 41-51.
- [6] Izmirly P M, Saxena A, Kim M Y, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-Racial/ethnic registry of anti-SSA/ro-associated cardiac neonatal lupus [J]. *Circulation*, 2011, 124 (18): 1927-1935.
- [7] Donofrio M T, Moon-Grady A J, Hornberger L K, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129 (21): 2183-2242.
- [8] Izmirly P, Kim M, Friedman D M, et al. Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-ssa/ro-positive mothers [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76 (3): 292-302.
- [9] Liao H, Tang C, Qiao L, et al. Prenatal management strategy for immune-associated congenital heart block in fetuses [J]. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2021, 28 (8): 644122.
- [10] Nield L E, Silverman E D, Taylor G P, et al. Maternal Anti-Ro and Anti-La Antibody-Associated Endocardial Fibroelastosis [J]. *Circulation*, 2002, 105 (7): 843-848.
- [11] Lurie P R. Changing concepts of endocardial fibroelastosis [J]. *Cardiology in the Young*, 2010, 20 (2): 115-123.
- [12] Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L, et al. A New presentation of neonatal Lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/ro and anti-SSB/La antibodies [J]. *The Journal of Rheumatology*, 2011, 38 (2): 378-386.
- [13] 刘晓伟, 孙琳, 赵映, 等. 超声检查发现胎儿心房壁及瓣环回声增强与母亲抗干燥综合征抗体阳性的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54 (2): 110-114.