

· 专 论 Special comment ·

我国胎儿先天性心脏病介入治疗的探索
和展望

泮思林

【摘要】 胎儿心脏介入治疗(FCI)病种主要包括室间隔完整的肺动脉瓣闭锁(PA/IVS)伴右心发育不良综合征(HRHS)、重度主动脉瓣狭窄(CAS)伴左心发育不良综合征(HLHS)及 HLHS 伴高度限制性房间隔缺损或房间隔完整(IAS/RAS)等 3 大类。我国最近 3 年开始 FCI 手术探索。由于人种与发病概率差异,胎儿肺动脉瓣成形术(FPV)在国内开展更为广泛。FCI 是一项极度依赖超声医学、小儿心脏病、产科等多学科协同合作的手术技术,国内目前仍处于起步阶段。该文旨在介绍我国胎儿复杂先天性心脏病(先心病)宫内介入治疗发展现状和取得的初步成果,总结手术技术、手术适应证、围术期麻醉和管理等方面经验,探讨现阶段国内胎儿先心病介入治疗存在的问题和不足,为该技术在国内外进一步健康、稳定、快速发展提供可能的发展方向,尤其是强调宫内干预必须符合伦理、进行遗传学筛查。

【关键词】 胎儿;先天性心脏病;介入治疗

中图分类号: R541.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-010-0917-06

Exploration and prospect of interventional therapy for fetal congenital heart diseases in China PAN

Silin. Heart Center, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao, Shandong Province 266034, China

Corresponding author: PAN Silin, E-mail: silinpan@126.com

【Abstract】 The fetal heart diseases that can be treated with fetal cardiac intervention (FCI) mainly include the following three categories: ① pulmonary atresia (PA) or critical pulmonary stenosis (CPS) with intact ventricular septum (IVS) associated with hypoplastic right heart syndrome (HRHS), ② critical aortic stenosis (CAS) associated with hypoplastic left heart syndrome (HLHS), and ③ HLHS complicated by intact atrial septum (IAS) or highly restrictive atrial septum (RAS). Clinical exploration of FCI has been carried out since 2016 in China. Because of the differences in race and incidence probability, fetal pulmonary valvuloplasty (FPV) has more widely developed in China. FCI is a technique that is highly dependent on multi-disciplinary co-operation, including fetal echocardiography, pediatric cardiology, obstetrics, etc. At present, FCI is still in its start-up stage in China. This paper aims to introduce the state-of-the-art of intrauterine interventional therapy for fetal complex congenital heart diseases (CHD) and the preliminary results achieved in China, to summarize the technical points of FCI, indications, anesthesia and perioperative management, to explore the problems and shortcomings in aspect of interventional therapy for fetal CHD in China at the present stage, to point out a possible direction of further development of FCI in order to make the FCI technology further healthily, stably and rapidly develop forward in China. It is important to emphasize that the intrauterine intervention must be in accordance with the ethics and be subject to prenatal hereditary genetic screening. (J Intervent Radiol, 2019, 28; 917-922)

【Key words】 fetus; congenital heart disease; interventional therapy

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.010.001

基金项目: 国家自然科学基金(81770316)、山东省泰山学者建设工程专项经费资助(2018)

作者单位: 266034 山东 青岛市妇女儿童医院心脏中心

通信作者: 泮思林 E-mail: silinpan@126.com

我国先天性心脏病(先心病)患儿在出生活产儿中占 6‰~8‰,据此估计我国每年出生先心病患儿约为 15 万,其中复杂、预后差、目前无法达到良好治疗效果的先心病约占 30%。根据国家卫健委妇幼处调查显示,现阶段先心病发病率仍居所有出生缺陷疾病的第 1 位,是导致婴儿期死亡的首位原因,给家庭和社会带来的负担日益显著。随着国家经济快速发展和国民健康需求不断提高,迫切需要有一种理想方法,以提高疗效差、远期预后不良的复杂先心病有效诊治率。为此在国家卫健委主导下,我国正逐步建立和完善“产前产后一体化”三级防控体系,提高包括胎儿在内的先心病筛查率和及时救治率。

胎儿先心病早期诊断一直是筛查工作重点和难点,借助于超声心动图等产前检查技术进步和超声医师经验积累,我国产前诊断学得到快速发展。胎儿先心病,尤其是严重、复杂的先心病确诊时间大大提前,诊断准确率日益提升。然而在越来越多胎儿得以及时救治的同时,“过度引产”问题也引起更多关注。这主要与目前我国医疗机构对部分复杂先心病诊疗认识不足、宣教不到位有关,给孕妇和家庭造成沉重的心理负担,导致过度终止妊娠发生。自 1991 年 Maxwell 等^[1]报道首例经皮胎儿球囊主动脉瓣成形术以来,胎儿先心病介入治疗理论研究和临床技术得到稳步发展,手术成功率不断提高。该手术可有效终止部分复杂心血管畸形造成的不可逆损害,避免心力衰竭导致的胎儿水肿、自发性流产和胎儿死亡,促进发育不良心室继续发育,改善胎儿远期预后^[2-3]。手术效果已获得包括美国心脏病协会等权威机构认可^[4]。

1 我国胎儿先心病介入治疗探索

1.1 胎儿肺动脉瓣成形术

我国首例胎儿心脏介入治疗(fetal cardiac intervention, FCI)于 2016 年在广东省人民医院心脏中心完成,该中心医师团队与奥地利林茨儿童医院 Tulzer 教授团队合作,为 1 例室间隔完整的肺动脉瓣闭锁(pulmonary atresia with intact ventricular septum, PA/IVS)胎儿实施胎儿肺动脉瓣成形术(fetal pulmonary valvuloplasty, FPV),迈出国内 FCI 治疗探索第一步。次年该团队又成功为 1 例室间隔完整的危重肺动脉瓣狭窄(critical pulmonary stenosis with intact ventricular septum, CPS/IVS)胎儿实施宫内 FPV 治疗。2018 年 6 月来自上海三家医院专家团队为 1 例 CPS/IVS 伴

右心发育不良(hypoplastic right heart, HRH)胎儿成功实施 FPV,标志着国内医师团队可独立完成此类手术。2018 年 7 月青岛市妇女儿童医院单中心团队独立为 1 例 26 孕周 PA/IVS 伴 HRH 胎儿实施 FPV 治疗,实现国内 FCI 治疗最小孕周突破,技术接近国际水平^[5]。截至目前,青岛市妇女儿童医院团队已为 10 例 PA/IVS 胎儿和 2 例 CPS/IVS 胎儿成功实施手术治疗,其中 4 例胎儿足月剖宫产娩出。

手术干预时机选择是实现胎儿右心室重新发育的关键点。多项研究发现孕晚期出现 PA/IVS 胎儿伴发 HRH 大多为轻-中度,生后经干预治疗多可实现双心室循环,无需 FPV 干预;对于少数重度 HRH 胎儿因接近预产期,右心室无继续发育时间,通常错过 FPV 干预时机^[6-7]。因此,FPV 干预主要针对孕早期 HRH。国内 PA/IVS 伴 HRH 超声诊断依据已成熟一致,多可于孕中期(18~26 周)明确诊断,FPV 治疗干预的孕周为 26⁺²~29 周,与国外报道基本一致。目前国内外均缺乏远期大样本随机研究,FPV 手术干预最佳时机仍缺乏统一的客观评估指标,而生后单心室结局产前预测是这一评估指标的主要目的,截至目前国外学者已进行一系列有益探索,为我国 FPV 技术发展提供了借鉴。2007 年, Roman 等^[8]尝试通过三尖瓣瓣环/二尖瓣瓣环(TV/MV)<0.7、右心室长径/左心室长径(RV/AV)<0.6、三尖瓣流入时间/心动周期(TID/CC)<0.3 等指标,预测单心室结局。2012 年, Gomez-Montes 等^[9]进一步提出一用以评估生后单心室结局的评分系统,即 TV/MV≤0.83、RV/AV≤0.64、TID/CC≤0.36、肺动脉瓣瓣环/主动脉瓣瓣环比值(PVAV)≤0.75,符合评分系统中 3 项即提示生后单心室结局可能,其灵敏度为 100%。国内开展 FPV 手术的医疗中心也多以上述 2 位专家提出的评估指标为参考。

超声引导下经皮穿刺胎儿心脏实施 FPV 手术的操作方法与国外介绍的操作基本一致,需要团队默契配合。国外学者建议,FPV 应用球囊直径与胎儿肺动脉瓣瓣环合适比例为 1:1.5,但受穿刺针内径限制,实际选择球囊大小均受限制。有学者回顾分析 23 例胎儿 FPV 手术,术中选择穿刺针多为 16、18、19 G(美国 Cook 公司),应用冠状动脉球囊直径为 3.5、4.0 mm,球囊直径与胎儿肺动脉瓣瓣环比例为 1:0.8~1.2^[10]。国内手术开展同样受到器械选择限制,考虑到针尖末端接触面积应尽量减小胎儿心脏损伤,青岛市妇女儿童医院完成的 12 例 FPV 术选择 18 G 穿刺针(日本 Hakko 公司),但其针尖斜

率较小,所选冠状动脉球囊(美国 Boston 科学公司)直径多为 2.5、3.0 mm,球囊直径与胎儿肺动脉瓣瓣环比例为 1:0.8~1.0,可能无法实现最佳手术效果。但结合临床经验和手术效果发现,即使肺动脉瓣轻微打孔,右心室也可明显减压,进而改善胎儿血流动力学。

右心室形态和三尖瓣瓣环大小是评估右心发育情况的重要指标,也是双心室结局的主要决定因素。结合青岛市妇女儿童医院临床资料,FPV 术后随访 2 周,胎儿超声心动图监测 TV/MV、RV/LV、PV/AV、TID/CC、三尖瓣反流等指标明显改善,证实 FPV 术有效促进右心室发育,甚至术前预测单心室结局胎儿术后双心室循环概率明显增加,现有 4 例术后胎儿出生,其中 2 例生后早期实施经皮球囊肺动脉瓣成形术(PBPV)联合动脉导管支架植入治疗;1 例生后 2 个月予 PBPV 术,实现双心室循环;1 例生后随访 5 个月生命体征稳定,未予手术干预,实现双心室循环。根据文献报道,广东团队实施的 2 例 FPV 治疗胎儿中 1 例生后接受外科 BT 分流术,1 例新生儿期 PBPV 术后获得双心室循环;上海团队 FPV 治疗胎儿生后同样经 PBPV 术获得双心室循环。目前国外 FPV 术后胎儿出生后双心室修补率为 40%~70.4%^[2,10-11]。与国外报道一致的是,国内 FPV 术后随访发现多数胎儿孕后期有三尖瓣反流速度再次增快,提示术后肺动脉瓣出现粘连,是影响右心室顺利发育的重要因素^[12]。国外学者报道 PA/IVS 胎儿肺动脉瓣再闭锁率为 17.4%^[10],国内未见报道。

1.2 胎儿主动脉瓣成形术

2018 年上海交通大学医学院附属新华医院专家团队为 1 例先天性重度主动脉瓣狭窄(critical aortic stenosis,CAS)胎儿行亚洲首例胎儿主动脉瓣成形术(fetal aortic valvuloplasty,FAV),实现国内技术突破。主动脉瓣狭窄伴左心发育不良综合征(hypoplastic left heart syndrome,HLHS)在先天性心血管畸形中占 1.3%^[13],国内发病率低,实施该手术经验仍十分缺乏,手术指征争议明显。若 CAS 伴左心发育不良进展性加重,远期预后不佳,国内先心病产前产后一体化诊疗方案则建议 CAS 胎儿终止妊娠,但需结合家属意愿。

FAV 术历经 30 年发展。据国际胎儿先心病介入注册中心统计,所有胎儿介入手术中 FAV 占 75.9%。该手术可改善左心血流动力学,促进胎儿二尖瓣发育和左心室功能恢复^[2],术后双心室循环修复率为 45%~60%^[14-17]。考虑到 CAS 胎儿孕晚期存在脑血

供不足致神经系统损害可能,FAV 干预“窗口期”多建议在第 20~26 孕周^[18]。

一项欧洲多中心回顾性研究发现,与 CAS 自然病程队列相比,FAV 术后胎儿双心室修复比例相似(36%对 38%),但术后存活者随访 10 年生存率明显提高,同时 10% FAV 胎儿存在手术并发症,增加早产概率^[19]。因此 FAV 术胎儿受益情况仍有争议。国外学者研究显示 FAV 术后胎儿生后随访过程中主动脉瓣膜病变逐渐改善,但左心舒张功能障碍持续加重,因此术后双心室循环可能并不是评价 FAV 术成功的合适指标^[20]。Laraja 等^[21]对 52 例 FAV 术成功的活产儿进行长期随访,借助多项神经评分系统对其作神经系统发育评价,结果显示与未接受 FAV 干预的患儿相比,FAV 术后实现双心室循环的患儿神经系统发育迟缓,无明显改善。因此,国内外均需精心设计临床试验研究,以便清楚地证明 FAV 术对 CAS 伴左心发育不良患儿远期真正受益。

1.3 房间隔造口术

2018 年 8 月 1 例 44 岁孕妇(孕 5 产 1)于第 27 孕周就诊于青岛市妇女儿童医院,产前胎儿超声心动图诊断为左心发育不良伴限制性房间隔缺损(直径 1 mm),升主动脉和横弓发育细小,家属救治意愿强烈。该中心团队顺利为其实施房间隔球囊造口术,但随访显示手术效果欠佳,最终选择终止妊娠,但为该技术在国内外开展积累了经验^[22]。左心发育不良预后极差,按照国家卫健委先心病筛查要求,该病终止妊娠指征强烈。

目前房间隔造口术治疗指征仍缺乏客观指标,左心发育不良胎儿超声心动图特征明显,产前筛查率可达 90%。超声心动图观察左心房和肺静脉扩张,彩色多普勒肺静脉血流收缩期呈双向且逆流显著是该手术参考指征。左心发育不良阈值评分法^[23]:左心室长轴内径 Z 值>0 分,左心室短轴内径 Z 值>0 分,主动脉瓣瓣环 Z 值>-3.5 分,三尖瓣瓣环 Z 值>-2 分,跨三尖瓣或主动脉瓣血流压差 ≥ 20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),符合上述任何一项可予手术干预。HLHS 伴高度限制性房间隔缺损或房间隔完整(IAS/RAS)胎儿解剖病理证实,第 23 孕周即可出现胎儿肺部毛细血管发育畸形,因此房间隔造口术预治疗应尽早。国外统计发现房间隔球囊造口术成功率为 85%^[24],但受穿刺针限制,术中应用球囊直径多为 2.0~4.0 mm,术后房间隔缺损周围肌肉回缩最终缺口内径往往<2 mm。美国波士顿儿童医院通过回顾分析发现,房间隔造口>3 mm

胎儿生后氧饱和度才能得到改善^[24],因此房间隔造口术实际效果大打折扣。国外尝试房间隔打孔后植入支架维持缺损开放,但多数报道显示其临床受益率差,技术仍不稳定、难度高,手术成功率偏低^[25]。

1.4 胎儿麻醉

多数学者认为第 26~30 孕周时,胎儿可感受疼痛刺激,这与胎儿先心病介入治疗时间范围一致^[26]。胎儿麻醉可减轻潜在疼痛,防止胎儿活动,同时减少胎儿对穿刺等恶性刺激的应激反应,减少远期影响,因此胎儿麻醉必不可少。由于部分麻醉药物可经胎盘转移至胎儿体内^[27],国内实施 FCI 治疗多选择孕妇全身静吸复合麻醉,既可维持子宫胎盘循环稳定,保持子宫松弛良好,又能保持胎儿固定不动,孕妇和胎儿不良反应少。青岛市妇女儿童医院 FCI 治疗采用七氟醚联合舒芬太尼、丙泊酚静吸复合全身麻醉,术中孕妇血压、胎儿心率等临床数据资料显示,该方法对孕妇和胎儿血流动力学稳定,麻醉效果理想可靠。

手术期间胎心过缓是最为常见的并发症,多数发生在胎儿心脏操作过程中。术前需准备肾上腺素或阿托品等抢救药物,在提高孕妇吸入氧浓度,快速静脉输液和应用血管活性药物提升血压,增加孕妇和胎儿间血氧供给等初始措施无效情况下,需用 22G 穿刺针对胎儿心内注射上述药物作复苏治疗。尽管与胎儿肌肉注射药物相比存在心脏二次创伤,但可确保药物快速起效。心内途径给药时应缓慢少量推注,避免造成心室过度膨胀致心脏缺血、心律失常发生。胎儿麻醉作为一快速发展的新领域,仍存有争议,有待进一步研究解决。

2 展望

2018 年胎儿先心病介入手术在国内取得突破性发展,技术已覆盖国际胎儿介入治疗的主要疾病如 PA/IVS 伴右心发育不良综合征(hypoplastic right heart syndrome,HRHS)、CAS 伴 HLHS 及 HLHS 伴 IAS/RAS,因此成为我国胎儿宫内介入治疗元年。为了使我国 FCI 治疗保持良性稳定发展,让更多先心病患儿获得最佳治疗,临床上需积极面对不足,并有针对性地加以解决。

2.1 医务人员对 FCI 认识不足

目前胎儿先心病产前一经诊断,不论畸形复杂程度和治疗效果如何,约 90% 胎儿面临引产结局,这是缺乏正确的产前咨询指导的缘故。目前国内仅少数医疗中心开展 FCI 相关手术,并未形成广泛社

会影响,而且 FCI 涉及胎儿医学、产科、心内科、麻醉科、超声科和新生儿科等多学科,医务人员对胎儿先心病介入治疗的疾病谱、手术指征、技术操作、并发症及预后等认识程度参差不齐,甚至完全缺乏。超声科、胎儿医学科和小儿心脏科医师处于诊疗第一线,能否提供最真实有效的客观信息给孕妇和家属,是确定胎儿将来治疗选择的关键因素。目前我国 FCI 手术发展重点在于,不仅要从事胎儿先心病诊治的心脏专科医师进行严格培训,使其熟知胎儿先心病介入治疗指征以及技术操作方法、药物复苏治疗措施,而且更重要的是加强多学科间交流和培训,提高产科、胎儿医学科等围产学科医务人员认识,使他们具备必需的专业背景知识,逐步扩大 FCI 治疗社会影响,避免上述疾病尤其是 PA/IVS 胎儿过度引产发生。

2.2 制定 FCI 治疗国内共识

由于我国各地医疗技术水平发展不平衡,儿童心导管专业医师技术水平存在较大差距,专职从事儿童先心病介入治疗医师人数相对不足,而能够从事胎儿介入治疗者更是缺乏。因此,结合国外手术经验,并在国内探索基础上不断完善并制定适合国情的 FCI 治疗专家共识,对于该项技术早期健康发展至关重要。胎儿先心病介入治疗专家共识^[28],将为我国逐步推广该技术提供依据,也将严控手术适应证,严格规范技术操作,对并发症早识别早处理,有利于培训专科医师。胎儿介入技术发展离不开经验丰富团队的密切配合,因此在国内专家共识基础上,国内地区之间、专业之间交流合作,有助于尽可能缩短各区域“学习曲线”,实现该领域快速科学发展。

2.3 FCI 伦理原则审核

胎儿先心病介入手术涉及孕妇和胎儿两患者,尤其对孕妇同样是一种侵入性操作,手术对其无直接益处,却带来潜在风险,因此应严格把握上述疾病临床适应证。考虑到国内胎儿介入手术仍处于初步探索阶段,一定要严格遵守伦理原则。放弃孕妇安全去一味追求利于胎儿的医学结果往往适得其反,任何增加麻醉风险的孕妇心肺疾病均应视作胎儿介入治疗禁忌证。根据国际统计结果,目前近 1/3 胎儿心脏介入手术失败,相关死亡率为 10%~20%^[29],孕妇存在低血压、低氧性脑损伤、胎膜早破、宫内出血、早产和感染等手术并发症。风险将持续存在,医患之间、医医之间开放性沟通和对话将伴随该技术发展全程。孕妇和家属意愿和态度,也是临床手术开展应考虑的重要因素。

2.4 实施严格的病例登记注册和长期随访

国外 FCI 术经过 30 年发展,2010 年由 Moon-Grady 教授组织建立了科学严格的国际胎儿心脏介入注册(international fetal cardiac intervention registry, IFCIR)数据库。目前国内胎儿介入治疗处于早期发展阶段,理应实施严格登记注册及密切随访,更重要的是方便在世界范围交流,因此建议开展该技术的医疗中心均应积极加入 IFCIR 数据库平台,有助于推动我国在该领域稳定发展,同时也为全球范围内进一步规范发展该技术贡献中国力量。

2.5 遗传学筛查

遗传学因素是先天性心脏病发生的重要因素。目前羊水穿刺是产前诊断技术中最直接、最有效的检测方法,临床常用于胎儿先天性代谢疾病和染色体异常筛查,对于优生优育有着重要指导作用。若先天性心脏病胎儿伴有遗传综合征,FCI 术后就可能不能获得正常生活质量,因此 FCI 手术同期结合遗传学筛查不可或缺。根据遗传学检测技术特点,选择准确有效的细胞、分子生物学技术对先天性心脏病胎儿进行产前遗传学诊断,可最大程度避免伴有遗传性疾病胎儿出生,对于提高人口质量具有重大现实意义。染色体非整倍体是最早被确认的胎儿先天性心脏病致病原因之一,染色体核型分析是诊断染色体数目和结构异常的遗传学检查技术,但分辨率低。荧光原位杂交技术是检测微缺失、微重复的金标准,但该技术每次只能检测有限的预先选定区域,实验操作过程烦琐且价格昂贵,临床应用受限。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis,CMA)具有高通量和高灵敏度等优势,目前已广泛应用于复杂性先天性心脏病研究,2013 年美国妇产科学医师协会推荐 CMA 是先天性心脏病胎儿首选检测方法^[30],但 CMA 对染色体结构异常检测仍有局限。无创 DNA 检测结果受孕妇血液中胎儿细胞浓度影响,故其结果仍有诸多争议。目前任何一项检查各有利弊,并不能全面评估遗传信息,需互相搭配完成先天性心脏病胎儿遗传筛查。

2.6 严格筛选 FCI 手术器材

目前国内胎儿介入器材如穿刺针选择仍受限,且进一步限制术中冠状动脉球囊应用。在积极引进国外先进经验基础上,应进一步参考引进相关器械和设备。同时在追求最少胎儿心脏创伤基础上,加强国产化介入治疗新材料和技术研究,研制出针尖末端接触面积尽可能小,又有可能通过较大球囊的有自主知识产权产品,以促进我国胎儿先天性心脏病介入治疗发展。

综上所述,我国胎儿复杂先天性心脏病宫内介入治疗在技术方式、手术适应证和麻醉方式等方面已取得初步成果,产前胎儿先天性心脏病诊断后引产已不再是唯一结局,最终治疗目的是改善胎儿出生预后。国内现阶段胎儿先天性心脏病介入治疗仍存在一系列问题和不足,随着临床研究深入,进一步与国外交流经验,相信我国胎儿心脏介入技术一定能健康、稳定、快速发展。

[参考文献]

- [1] Maxwell D, Allan L. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases[J]. Br Heart J, 1991, 65: 256-258.
- [2] Moon - Grady AJ, Morris SA, Belfort M, et al. A worldwide collaborative description and preliminary outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66: 388-399.
- [3] Gellis L, Tworetzky W. The boundaries of fetal cardiac intervention: expand or tighten? [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2017, 22: 399-403.
- [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: 2183-2242.
- [5] Xing QS, Sun YE, Luo G, et al. Intrauterine intervention of pulmonary atresia at 26th gestational week[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131: 2880-2881.
- [6] Guirado L, Crispi F, Masoller N, et al. Biventricular impact of mild to moderate fetal pulmonary valve stenosis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51: 349-356.
- [7] Maskatia SA, Petit CJ, Travers CD, et al. Echocardiographic parameters associated with biventricular circulation and right ventricular growth following right ventricular decompression in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum: results from a multicenter study[J]. Congenit Heart Dis, 2018, 13: 892-902.
- [8] Roman KS, Fouron JC, Nii M, et al. Determinants of outcome in fetal pulmonary valve stenosis or atresia with intact ventricular septum[J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 699-703.
- [9] Gomez-Montes E, Herraiz I, Mendoza A, et al. Fetal intervention in right outflow tract obstructive disease: selection of candidates and results[J]. Cardiol Res Pract, 2012: 592403.
- [10] Tulzer A, Arzt W, Gitter R, et al. Immediate effects and outcome of in - utero pulmonary valvuloplasty in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum or critical pulmonary stenosis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 52: 230-237.
- [11] Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes[J]. Pediatrics, 2009, 124: e510-e518.
- [12] Polat T, Danisman N. Pulmonary valvulotomy in a fetus with

- pulmonary atresia with intact ventricular septum; first experience in turkey[J]. *Images Paediatr Cardiol*, 2012, 14: 6-11.
- [13] 刘延玲, 熊鉴然. 临床超声心动图学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 498-501.
- [14] Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, et al. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52: 212-220.
- [15] Jaeggi E, Chaturvedi RR. Intervention for fetal critical aortic stenosis: first step in a metamorphosis? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52: 151-152.
- [16] Gardiner H, Kovacevic A, Tulzer G, et al. Natural history of 107 cases of fetal aortic stenosis from a European multicenter retrospective study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48: 373-381.
- [17] Prosnitz AR, Drogosz M, Marshall AC, et al. Early hemodynamic changes after fetal aortic stenosis valvuloplasty predict biventricular circulation at birth[J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38: 286-292.
- [18] Marshall AC, Tworetzky W, Bergersen L, et al. Aortic valvuloplasty in the fetus: technical characteristics of successful balloon dilation[J]. *J Pediatr*, 2005, 147: 535-539.
- [19] Kovacevic A, Ohman A, Tulzer G, et al. Fetal hemodynamic response to aortic valvuloplasty and postnatal outcome: a European multicenter study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52: 221-229.
- [20] Barry OM, Friedman KG, Bergersen L, et al. Clinical and hemodynamic results after conversion from single to biventricular circulation after fetal aortic stenosis intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122: 511-516.
- [21] Laraja K, Sadhwani A, Tworetzky W, et al. Neurodevelopmental outcome in children after fetal cardiac intervention for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome[J]. *J Pediatr*, 2017, 184: 130-136.
- [22] 罗 刚, 张 嵩, 陈涛涛, 等. 孕 27 周胎儿左心发育不良综合征-限制性房间隔缺损介入治疗 1 例[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34: 865-868.
- [23] McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention[J]. *Circulation*, 2010, 121: 1256-1263.
- [24] Marshall AC, Levine J, Morash D, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome [J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28: 1023-1028.
- [25] Chaturvedi RR, Ryan G, Seed M, et al. Fetal stenting of the atrial septum: technique and initial results in cardiac lesions with left atrial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 2029-2036.
- [26] Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, et al. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence[J]. *JAMA*, 2005, 294: 947-954.
- [27] Smith JA, Donepudi RV, Argoti PS, et al. Exploring the pharmacokinetic profile of remifentanyl in mid-trimester gestations undergoing fetal intervention procedures[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 11.
- [28] 洋思林. 胎化结构性心脏病介入治疗专家指导意见(2019 制定)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34: 458-460.
- [29] Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214: 111.e1-111.e11.
- [30] American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus No. 6: periviable birth[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130: e187-e199.

(收稿日期:2019-05-10)

(本文编辑:边 倩)