

室间隔缺损胎儿产前超声及遗传学检查结果分析

涂 鹏 谷孝艳 张晓航 刘东云 林 芸 张雪梅 董虹美 何怡华 冉素真

摘 要 **目的** 探讨室间隔缺损(VSD)胎儿常见超声异常表型及遗传学结果,为产前咨询及预后评估提供依据。**方法** 选取我院产前经超声心动图诊断,且染色体核型分析、染色体微阵列分析(CMA)、低深度全基因组测序(CNV-seq)、全外显子测序(WES)等遗传学检测资料完整并随访至妊娠终止的 77 例 VSD 胎儿,分析其心脏及心外超声结构异常表型、遗传学检查结果。**结果** 77 例 VSD 胎儿中,孤立性 VSD 胎儿最多,为 41 例(53.2%),其余为 VSD 同时合并心脏及心外畸形 16 例(20.8%)、VSD 仅合并心脏畸形 14 例(18.2%)、VSD 仅合并心外畸形 6 例(7.8%)。超声表型异常:合并心外畸形 22 例(28.6%),以超声微小结构异常最常见;合并心脏畸形 30 例(39.0%),均为圆锥动脉干畸形。遗传学异常者 16 例,检出率 20.8%,其中 VSD 同时合并心脏及心外畸形胎儿的遗传学异常率最高,为 43.8%(7/16),其次为 VSD 仅合并心脏畸形胎儿[35.7%(5/14)]、VSD 仅合并心外畸形胎儿[33.3%(2/6)]、孤立性 VSD 胎儿[4.9%(2/41)]。在核型正常 VSD 胎儿中检出 12 例异常,其中致病性 CNVs 8 例(6 例微缺失和 2 例微重复),4 例单基因病,分子诊断率分别提高了 15.1%、7.5%。**结论** 产前超声检查发现胎儿 VSD 时,应仔细扫查心脏及心外异常,并进行遗传学检测;综合合理应用染色体核型分析、CMA、高通量测序(WES、CNV-seq)等方法能提高 VSD 胎儿遗传学异常检出率,为 VSD 胎儿的产前评估和预后咨询提供更全面的信息。

关键词 超声检查;室间隔缺损,胎儿;遗传学检测

[中图法分类号]R445.1;R714.53

[文献标识码]A

Analysis of prenatal ultrasound and genetic examination in fetuses with ventricular septal defect

TU Peng, GU Xiaoyan, ZHANG Xiaohang, LIU Dongyun, LIN Yun, ZHANG Xuemei, DONG Hongmei, HE Yihua, RAN Suzhen
Department of Ultrasound, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing 401147, China

ABSTRACT Objective To investigate the abnormal sonographic phenotypes and genetic examination in fetuses with ventricular septal defect(VSD), and to provide information of prenatal counseling and prognosis assessment. **Methods** Seventy-seven fetuses with VSD diagnosed by echocardiography were selected, and their data of karyotype analysis, chromosome microarray analysis(CMA), whole exome sequencing(WES) and copy number variation sequencing(CNV-seq) were complete, and follow-ups were performed until termination of pregnancy. The analysis of the heart, heart ultrasonic structure abnormal phenotype and genetic examination were conducted. **Results** Among the 77 VSD fetuses, 41 cases(53.2%) were isolated VSD which was the most, 16 cases(20.8%) were VSD combined with cardiac and extracardiac malformations, 14 cases(18.2%) were VSD combined with cardiac malformation, and 6 cases(7.8%) were VSD combined with extracardiac malformation. Ultrasound phenotypic abnormalities: 22 cases(28.6%) were VSD combined with extracardiac malformations, in which ultrasonic microstructural abnormalities was the most common, and 30 cases(39.0%) were VSD combined with cardiac abnormalities, in which were all conus arteriosus malformations. There were 16 cases with genetic abnormalities, and the detection rate was 20.8%. Among them, the highest rate was found in fetuses with VSD combined with cardiac and extracardiac malformations, which was 43.8%(7/16), followed by 35.7%(5/14) with VSD combined with cardiac malformations, VSD combined with

基金项目:十三五国家重点研发项目(2018YFC1002300);重庆市卫生计生委 2015 年医学科研项目(2015ZBXM026)

作者单位:401147 重庆市妇幼保健院超声科(涂鹏、张晓航、林芸、张雪梅、董虹美、冉素真),遗传与生殖研究所(刘东云);首都医科大学附属北京安贞医院超声科 胎儿心脏病学胎医学北京市重点实验室 心血管疾病精准医学北京实验室(谷孝艳、何怡华)

通讯作者:冉素真, Email: ransuzhen0000@163.com

extracardiac malformation account for 33.3%(2/6) and isolated VSD account for 4.9%(2/41). 12 abnormal cases were detected in normal karyotype VSD fetuses, including 8 cases of pathogenic CNVs (6 cases of microdeletions and 2 cases of microduplication), and 4 cases of monogenic diseases. The molecular diagnostic rates were increased by 15.1% and 7.5%, respectively. **Conclusion** Intracardiac and extracardiac abnormalities should be carefully examined when VSD is detected in fetuses and perform genetic examination at the same time. Applying the methods including karyotype, CMA, WES, CNV-seq comprehensively and rationally can improve the detection rate of genetic abnormalities in VSD fetuses, and provide more information for prenatal evaluation and prognostic counseling.

KEY WORDS Ultrasonography; Ventricular septal defect, fetus; Genetic examination

室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)是胎儿期最常见的先天性心脏病之一,近年来随着产前超声和胎儿血清学筛查技术迅速发展,以及我国二胎政策放开、高危孕妇数量增加,胎儿期 VSD 检出率、相关遗传学检查异常率均较以往有所提高,增加了孕妇的心理负担和产前医师咨询难度。目前国内外对 VSD 胎儿的研究^[1-4]大多集中在其病理分型及手术预后,对其相关遗传学病因报道较少。本研究通过回顾性分析我院 77 例 VSD 胎儿的超声异常表型及进一步的染色体微阵列分析(CMA)、全外显子测序(WES)等遗传学检查结果,旨在为 VSD 胎儿产前咨询和预后评估提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2016 年 11 月至 2018 年 12 月我院行系统超声检查和超声心动图检查检出的 77 例 VSD 胎儿,均有完整的遗传学检测资料且随访至妊娠终止,孕妇年龄 21~42 岁,平均(30.3±3.5)岁;孕 20~33 周,平均孕(24.9±3.2)周。纳入标准:产前超声心动图检查存在 VSD,且经新生儿期超声心动图证实或胎儿引产后解剖证实。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有孕妇均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:产前超声检查使用 GE E 10、E 8 及三星 WS 80A 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.0~5.0 MHz。新生儿超声心动图检查使用 Philips iE 33 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.6 MHz。参照我国《胎儿心脏病产前超声诊断咨询及围产期管理指南》^[5]和国际妇产超声协会(ISUOG)2013 版胎儿心脏超声筛查实践指南^[1],经腹横切面、四腔心切面、心室流出道切面、三血管-气管切面对胎儿心脏进行序列检查,记录心脏大血管异常类型、VSD 位置及大小。VSD 超声诊断标准^[4]:经彩色多普勒和频谱多普勒同时证明 VSD 存在。

2. 胎儿遗传学检测:当产前超声发现胎儿结构异

常时,根据孕妇自愿原则依据胎龄选择在我院产前诊断中心进行羊水或脐带血穿刺,行染色体核型分析、快速荧光原位杂交和单核苷酸多态性比较基因组杂交(SNP-array)及 WES 检查。终止妊娠者签署胎儿大体解剖及遗传学检测同意书,收集胎儿组织。在父母知情同意下采集父母双方外周血各 5 ml(乙二胺四乙酸抗凝)。标本立即置于-80℃冰箱冷冻,按照 DP318 基因组提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]推荐步骤提取收集胎儿组织的基因组 DNA(gDNA)。基因测序内容:①采用低深度全基因组测序(CNV-seq)检测拷贝数异常(CNVs)和非整倍体:测序平台为 Illumina Hiseq2500,检测 100 kb 以上的 CNVs。对检出的 CNVs,通过检测 DGV (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)、Decipher(<https://decipher.sanger.ac.uk/>)、OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) 及 PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)等数据库综合分析,并依据美国医学遗传学会(ACMG)对拷贝数异常结果解读指南^[2]对其进行致病性判定,将 CNVs 分为已知致病、疑似致病、临床意义不明、疑似良性及良性 5 类。同时对携带已知致病、疑似致病 CNVs 胎儿的父母外周血样进行检测,明确来源。②WES 检测单基因变异:将全基因组外显子区域 DNA 捕捉,病富集后进行外显子目标区域捕获测序(Illumina Hiseq2500,测序类型:PE100 bp),对原始测序数据进行低质量过滤,利用标准生物信息分析流程检测单核苷酸变异和小的插入缺失,对变异位点进行检出、过滤及注释。变异位点过滤标准包括人群数据库中频率(ExAC 或千人基因组)<5%、最小覆盖深度为 10X,以及变异功能变化(非同义突变、剪切位点变化、无义突变、移码突变)等。

3. 基因突变验证:对发现遗传变异的家族进行产前超声咨询及围产儿预后咨询,根据胎儿父母自愿原则,进行 Sanger 测序验证。

4. 随访:孤立性 VSD 胎儿随访至生后 1 年,观察 VSD 预后及治疗情况,同时由我院儿童保健科进行大

运动及智力发育专业评估。

结 果

一、VSD 胎儿合并心脏及心外超声结构异常表型情况

77 例 VSD 胎儿中,孤立性 VSD 胎儿最多,为 41 例 (53.2%),其次为 VSD 同时合并心脏及心外畸形 16 例 (20.8%)、VSD 仅合并心脏畸形 14 例 (18.2%)、VSD 仅合并心外畸形 6 例 (7.8%)。

1. 合并心外畸形 22 例 (28.6%),其中单发畸形 13 例 (59.1%),合并 2 种及以上畸形 9 例 (40.9%),具体种类及检出率见表 1。

2. 合并心脏畸形 30 例 (39.0%),均为圆锥动脉干畸形;其中肺动脉狭窄/闭锁伴 VSD 最多,为 15 例 (50.0%),其次为法洛四联症 6 例 (20.0%)、右室双出口 6 例 (20.0%)、大动脉转位 3 例 (10.0%)。另外伴发主动脉弓位置异常 8 例 (26.7%)、永存左上腔静脉 5 例 (16.7%)、无名静脉走行异常 2 例 (6.7%)、静脉导管缺如 2 例 (6.7%)、房室间隔缺损 2 例 (6.7%)、左心发育不良综合征 1 例 (3.3%)、肺动脉瓣缺如 1 例 (图 3,3.3%)、右锁骨下动脉迷走 1 例 (3.3%)、冠状动脉瘘 1 例 (3.3%)。

二、VSD 胎儿遗传学检查结果

77 例胎儿中共检出遗传学异常 16 例,检出率

表 1 22 例胎儿心外畸形类型及其检出率

心外畸形类型	例数	检出率 (%)
NT 增厚	4	18.2
超声微小异常	12	54.5
单脐动脉	2	9.1
永存右脐静脉	1	4.5
鼻骨缺失/发育不良	3	13.6
脉络丛囊肿	2	9.1
侧脑室增宽	2	9.1
手足姿势异常	2	9.1
胸腺发育不良/缺如	3	13.6
门静脉走行异常	1	4.5
脐膨出	1	4.5
颜面部异常	2	9.1
神经系统异常	2	9.1
生殖系统异常	1	4.5
骨骼系统异常	1	4.5

20.8%。染色体非整倍体异常、基因点突变情况及胎儿超声表型情况见表 2~4。在核型正常 VSD 胎儿中检出 12 例异常,其中致病性 CNVs 8 例 (6 例微缺失和 2 例微重复),4 例单基因病,分子诊断率分别提高了 15.1%、7.5%。TUBA1A 基因点突变胎儿 (case14) 产前超声和 Sanger 测序结果见图 1,2;22q11.2 微缺失胎儿 (case5) 相关超声图像见图 3,CNVs 结果见图 4。

1.41 例孤立性 VSD 胎儿中,2 例 (4.9%,case11、12)

表 2 4 例染色体非整倍体异常胎儿心脏及心外超声表型

病例编号	染色体非整倍体异常	心外畸形	心脏畸形	变异来源
case1	8P-三体	/	HLHS、DORV、AVSD、VSD	新发变异
case2	9 号染色体环状变形	颈部水囊瘤	D-TGA、VSD	新发变异
case3	18-三体	Ⅲ度唇腭裂、双侧脉络丛囊肿	VSD	新发变异
case4	46,X*[21]/46,X*,dup(4)(q26-q35)[15]*	/	LSVC、冠状静脉窦增宽、VSD	未验证

“/”示无异常;HLHS:左心发育不良综合征;DORV:右室双出口;AVSD:房室间隔缺损;VSD:室间隔缺损;D-TGA:完全型大动脉转位;LSVC:永存左上腔静脉;“*”示嵌合比例为 30%

表 3 8 例致病性 CNVs 胎儿心脏及心外超声表型

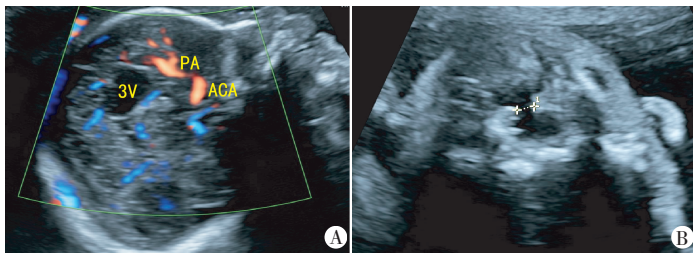
病例编号	CNVs 类型	心外畸形	心脏畸形	基因组坐标 (Mb)	CNVs 长度 (Mb)	CNVs 临床意义	变异来源
case5	22q11.2 微缺失	脉络丛囊肿、胸腺发育不良	APVS、VSD	18952851-21494432	2.51	致病	新发变异
case6		鼻骨缺失、胸腺发育不良	PA-VSD(MAPCAS)、RAA-MIB	18952851-21494432	2.34	致病	新发变异
case7		左侧侧脑室正常高值	VSD	16758299-20392436	2.58	致病	新发变异
case8		/	PA-VSD、LSVC、ARSA	18889490-21462353	2.57	致病	新发变异
case9		/	PA-VSD(MAPCAS)、RAA-MIB、冠状动脉瘘	19770450-22114332	2.47	致病	新发变异
case10		胸腺发育不良	PA-VSD	18669061-21750644	2.55	致病	新发变异
case11	2q13 微重复	/	VSD	110965494-113076095	2.11	致病	未验证
case12	Xp22.31 微重复	/	VSD	537427-32346597	1.61	致病	未验证

“/”示无异常;APVS:肺动脉瓣缺如综合征;VSD:室间隔缺损;PA-VSD:室间隔缺损型肺动脉闭锁;RAA-MIB:右位主动脉弓伴镜像分支;LSVC:永存左上腔静脉;ARSA:右锁骨下动脉迷走;MAPCAS:体肺侧支形成

表 4 4例基因点突变胎儿心脏及心外超声表型

病例编号	心外畸形	心脏畸形	基因	遗传方式	转录本	核酸改变/突变名称	氨基酸改变	杂合性	染色体位置	变异类型	Sanger验证	
											父亲	母亲
case13	/	PA-VSD	DNAAF1	AR	NM_178452.5	c.767C>T	p.P256L	Het	chr16:84193305	Pathogenic	Het	N
case14	胼胝体缺如、单纯腭裂	PA-VSD	DNAAF1	AR	NM_178452.5	c.446C>T	p.A149V	Het	chr16:84188275	Pathogenic	N	Het
			TUBA1A	AD	NM_006009.3	c.1169G>C	p.R390P	Het	chr12-49578980	Pathogenic	N	N
case15	单脐动脉、颈部淋巴管囊肿、单侧桡骨缺如、右侧大拇指缺如	PA-VSD、RAA-MIB、无名静脉弓下走行、静脉导管缺如	FGFR3	AD	NM_001163213	c.G1144A	p.G382R	Het	chr4:1803564	Pathogenic	N	N
case16	重叠指、摇椅足	COA,DORV	MLL2	AD	NM_003482.3	c.11729_c.11734	p.Q3910_L3912	Het	chr12:49426754-49426759	Pathogenic	N	N
						delAGCAAC	delinsL					

“/”示无异常;PA-VSD:室间隔缺损型肺动脉闭锁;AR:常染色体隐性遗传;Het:杂合突变;Pathogenic:已知致病突变;N:正常;AD:常染色体显性遗传;RAA-MIB:右位主动脉弓伴镜像分支;COA:主动脉缩窄;DORV:右室双出口



A:产前超声颅脑正中矢状切面CDFI图,胼胝体不显示,大脑前动脉分支呈放射状排列,胼胝体周围动脉较短;B:经口腔斜冠状切面扫查显示胎儿硬腭中份缺失(测量键示)。ACA:大脑前动脉;3V:第三脑室;PA:胼胝体周围动脉

图1 TUBA1A基因点突变胎儿(case14)产前超声显示胎儿胼胝体缺如、单纯腭裂

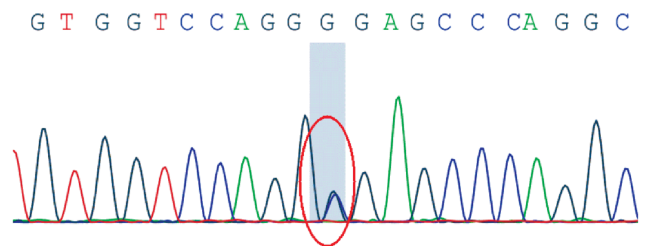
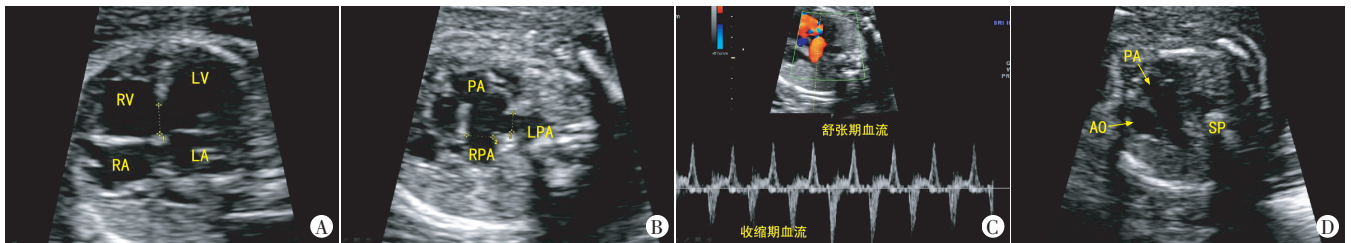
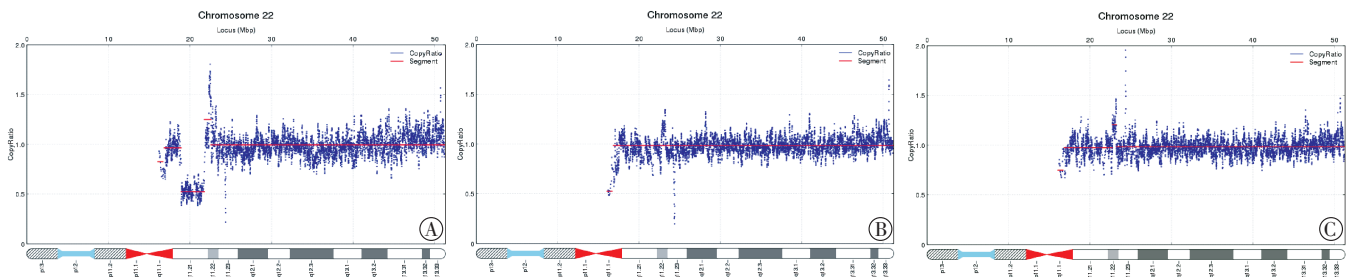


图2 TUBA1A基因点突变胎儿(case14)Sanger测序结果



A:心尖四腔心切面示流入道室间隔缺损(测量键示);B:肺动脉分叉切面示左右肺动脉分支增宽,呈“鱼尾征”(测量键示);C:彩色多普勒示肺动脉瓣环处彩色血流信号混叠,频谱多普勒示肺动脉瓣血流收缩期及舒张期呈往返血流;D:三血管切面示大血管前移靠近胸骨,未见明显胸腺回声。RV:右室;LV:左室;RA:右房;LA:左房;PA:肺动脉;LPA:左肺动脉;RPA:右肺动脉;AO:主动脉;SP:脊柱

图3 22q11.2微缺失胎儿(case5)超声心动图显示胎儿肺动脉瓣缺如、胸腺发育不良



A:胎儿检测到22q11.2上的微缺失片段;B:胎儿之父结果正常;C:胎儿之母结果正常

图4 22q11.2微缺失胎儿(case5)及其父母CNVs检测结果

检出遗传学异常,均为CNVs,case11检出2q13微重复,case12检出Xp22.31微重复;均未进行双亲验证。

2.14例VSD仅合并心脏畸形胎儿中,5例(35.7%)检出遗传学异常。染色体异常2例,case1检出8P-三

体综合征,双亲验证后为新发变异;case4 检出 4q 重复综合征,重复区域为 q26-q35,但该胎儿双亲拒绝进行验证。CNVs 2 例(case8、9),均检出 22q11.2 微缺失,双亲验证后为新发变异。case13 为单基因病,检出其携带 DNAAF1 基因的 1 个复合杂合突变 c.767C>T (p.P256L),测序验证该突变分别来自胎儿健康父母。

3.2 例 VSD 仅合并心外畸形胎儿中,2 例(33.3%, case3、7)检出遗传学异常,染色体异常 1 例,case3 检出为 18-三体;CNVs 1 例,case7 检出 22q11.2 微缺失,双亲验证后为新发变异。

4.16 例 VSD 同时合并心脏及心外畸形胎儿中,7 例(43.8%)检出遗传学异常。染色体异常 1 例(case2),为 9 号染色体环状变形,双亲验证后为新发变异。CNVs 3 例(case5、6、10),均检出 22q11.2 微缺失,双亲验证后均为新发变异。单基因病 3 例:case14 检出携带 TUBA1A 基因的已知致病突变 c.1169G>C (p.R390P),为新发突变;case15 检出携带 FGFR3 基因的已知致病突变 c.G1144A(p.G382R),为新发突变。case16 检出携带 MLL2 基因的已知致病突变 c.11729_c.11734delAGCAAC(p.Q3910_L3912delinsL),为新发突变。

讨 论

VSD 是由于胚胎期心室间隔发育不完全,导致左、右心室间形成异常血流交通,是常见的胎儿期及新生儿期心脏病,根据缺损部位通常将其分为膜周部、流出道、流入道及肌部 4 类。虽然胎儿期 VSD 检出率有所提高,但主要以孤立性 VSD 常见,30% 病例会合并其他心脏异常。目前外科手术治疗已经能对大部分出生后 VSD 进行有效干预,封堵成功率达 95%^[4]。新的遗传检测手段 CNV-seq、WES 的应用使胎儿 VSD 在分子水平的诊断成为可能,为临床及患儿家属提供了更多产前咨询信息。

一、VSD 胎儿心脏及心外超声结构异常解读

既往研究^[6]显示,孤立性 VSD 病例的缺损处 <3 mm、位于膜周部或肌部时,自然闭合率达 60%,性别、是否使用辅助生殖技术等均不影响预后。但若 VSD 伴发心脏其他结构异常或遗传学异常,自然闭合可能性小^[4],尤其是由遗传缺陷引起的先天性心脏病多伴有其他并发症,即使手术成功修补 VSD 缺口,仍会因其他并发症导致预后不佳。故决定 VSD 胎儿的预后除其缺损大小、部位外,更应关注胎儿是否合并心脏、心外畸形。本研究中非孤立性 VSD 胎儿中同时合并心

脏及心外畸形比例最高,达 44.4%;而在遗传学异常 VSD 胎儿中,同时合并心脏及心外畸形胎儿遗传学比例也最高,达 43.8%。提示当检查发现胎儿存在 VSD 时,应仔细扫查胎儿心脏及心外是否同时存在多发畸形,这对胎儿的手术预后及后续遗传学检查有着重要的指导意义。

另外,本研究中 30 例合并心脏畸形的 VSD 胎儿均为圆锥动脉干畸形,这可能与胚胎期瓣下圆锥与心室间隔对接过程中发生吸收、旋转移位、向下融合封闭室间孔过程异常有关^[7],发生率较高的分别为肺动脉狭窄/闭锁伴 VSD、法洛四联症、右室双出口。

二、VSD 胎儿遗传学检查结果分析及产前咨询指导

文献^[8-9]报道,CMA/CNV-seq 及 WES 可在超声检查和染色体核型分析均正常的胎儿中将阳性检出率提高 8%~42%,对改善妊娠结局的临床管理有所帮助,能更好地为患儿家庭的生育决策提供信息。本研究核型正常的 VSD 胎儿中,运用 CMA/CNV-seq 和 WES 技术额外检出 12 例异常,其中致病性 CNVs 8 例、单基因病 4 例,分子诊断率分别提高了 15.1%、7.5%,其中 VSD 同时合并心脏及心外畸形胎儿、VSD 仅合并心脏畸形胎儿的遗传学异常率较高,分别达到 43.8%、35.7%,以 CNVs 和单基因病的比例更高(分别为 21.4%、37.6%),提示 VSD 胎儿若合并心脏或心外异常时,其预后除关注超声表型外,有必要进一步行遗传学检查。

本研究致病性 CNVs 中,6 例(75%)为 22q11.2 微缺失综合征;但有 2 例单纯 VSD 胎儿检出了 CNVs 异常,既往文献^[10]均未报道与 VSD 相关:case11 检出 2q13 片段微重复,该片段与生长发育迟缓及神经系统发育异常相关;case12 检出 Xp22.31 片段微重复,该片段与遗传性儿童癫痫相关^[11]。但此 2 例胎儿双亲均拒绝进行来源验证,为其再次妊娠的遗传咨询造成了困难。

4 例单基因病例中,case13 为 DNAAF1^[12]的复合杂合突变,属于常染色体隐性遗传,可以导致异质度高的先天性心脏病管和神经管缺陷异常,遗传咨询后告知患者自然受孕得到正常胎儿的概率约 1/4,建议可通过植入前诊断选择健康胚胎受孕。case14 为 TUBA1A 基因突变导致的无脑回 3 型^[13],为常染色体显性遗传,以脑畸形、小头畸形、发育迟缓为主要临床特征,case14 主要是胼胝体缺失表型符合,而单纯腭裂、PA-VSD 等超声表现拓展了该病的产前表型谱;

case15为成纤维细胞生长因子受体3(FGFR3)基因^[14]突变,主要为引起骨发育不良相关表型,与本研究病例心外异常表型部分相符;case16为MLL2基因突变,为常染色体显性遗传,可以引起主动脉弓缩窄和骨骼系统异常^[15],与本研究病例心外畸形表型部分相符。通过Sanger验证,以上3例父母均未携带此位点,为新发突变,遗传咨询后建议可再次自然受孕,对此3例孕妇再次妊娠时的遗传学指导有重要意义。

本研究局限性:为单中心研究,我中心为产前超声诊断中心,部分病例为周边地区异常转诊病例,所以VSD合并心脏及心外畸形胎儿比例明显高于孤立性VSD胎儿,且部分VSD病例孕妇因为自身原因选择了放弃遗传学检查,可能会对本研究结果产生潜在的选择性偏倚,无法全面显示VSD胎儿超声表型及遗传变异真实情况,后续的工作中将继续增加病例数来完善相关疾病数据库。

综上所述,产前超声检查发现胎儿VSD时,应仔细扫描心脏及心外是否合并异常,帮助临床医师进行全面的手术预后评估。同时还应根据超声表型异常类型进行进一步遗传学检查,对VSD胎儿的产前评估、预后咨询及孕妇再次妊娠能提供更多信息和遗传咨询指导。

参考文献

- [1] International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(3): 348-359.
- [2] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [J]. *Genet Med*, 2011, 13(7): 680-685.
- [3] 欧阳云淑,戚庆伟,张一休,等.胎儿超声微小异常的产前遗传学分析[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2018, 15(8): 587-592.
- [4] 佟艳明,肖保军.超声心动图诊断胎儿单纯性室间隔缺损及出生后一年内的自然转归[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2018, 15(3): 228-232.
- [5] 何怡华,姜玉新.胎儿心脏病产前超声诊断咨询及围产期管理指南[M].北京:人民卫生出版社,2015:1-39.
- [6] 刘焱,欧阳文斌,逢坤静,等.改良切口经胸微创封堵术治疗膜周室间隔缺损[J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(2): 81-84.
- [7] 任卫东,胡金玲.圆锥动脉干相关心血管畸形的再认识:从解剖学到胚胎学、基因学[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, 14(3): 161-166.
- [8] 染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用协作组.染色体微阵列分析技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 570-572.
- [9] Fu F, Li R, Li Y, et al. Whole exome sequencing as a diagnostic adjunct to clinical testing in fetuses with structural abnormalities [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51(4): 493-502.
- [10] Wolfe K, McQuillin A, Alesi V, et al. Delineating the psychiatric and behavioral phenotype of recurrent 2q13 deletions and duplications [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(4): 397-405.
- [11] Addis L, Sproviero W, Thomas SV, et al. Identification of new risk factors for rolandic epilepsy: CNV at Xp22.31 and alterations at cholinergic synapses [J]. *J Med Genet*, 2018, 55(9): 607-616.
- [12] Hartill VL, van de Hoek G, Patel MP, et al. DNAAF1 links heart laterality with the AAA+ ATPase RUVBL1 and ciliary intraflagellar transport [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(3): 529-545.
- [13] Hebebrand M, Hüffmeier U, Trollmann R, et al. The mutational and phenotypic spectrum of TUBA1A-associated tubulinopathy [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 38.
- [14] Chen J, Liu J, Zhou Y, et al. Molecular therapeutic strategies for FGFR3 gene-related skeletal dysplasia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(12): 1303-1313.
- [15] Makrythanasis P1, van Bon BW, Steehouwer M, et al. MLL2 mutation detection in 86 patients with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study [J]. *Clin Genet*, 2013, 84(6): 539-545.

(收稿日期:2020-03-20)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行人,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目,以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lcscq@vip.163.com