

胎儿超声心动图诊断自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞的研究进展

高义朋 邓又斌

摘要 自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞与母体抗干燥综合征抗原 A、抗干燥综合征抗原 B 抗体阳性均相关,该病病情进展迅速,严重的房室传导阻滞患儿死亡率较高,大多患儿需植入永久起搏器,早期准确诊断对改善患儿预后具有重要的临床意义。本文就自身抗体对心脏的影响、自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞发病特点和胎儿超声心动图诊断的研究进展进行综述。

关键词 超声心动描记术;胎儿;先天性心脏传导阻滞;抗干燥综合征抗原 A 抗体;抗干燥综合征抗原 B 抗体
[中图法分类号]R540.45 [文献标识码]A

Research progress on fetal echocardiographic diagnosis of autoantibody-associated congenital heart block

GAO Yipeng, DENG Youbin

Department of Medical Ultrasound, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT Autoantibody-associated congenital heart block is associated with maternal positivity for Sjögren's syndrome antigen A and Sjögren's syndrome antigen B antibodies. The disease progresses rapidly, and the children with severe atrioventricular block have a higher mortality rate. Most affected infants require permanent pacemaker implantation, and early diagnosis is of great importance for improving fetal prognosis. This article reviews the effects of autoantibodies on the heart and conduction system, the characteristics of autoantibody-associated congenital heart block as well as the research progress on fetal echocardiographic diagnosis.

KEY WORDS Echocardiography; Fetus; Congenital heart block; Sjögren's syndrome antigen A antibodies; Sjögren's syndrome antigen B antibodies

母体抗干燥综合征抗原 A (Sjögren's syndrome antigen A, SSA)、抗干燥综合征抗原 B (Sjögren's syndrome antigen B, SSB) 抗体与胎儿先天性心脏传导阻滞间的关系已有研究^[1]证实,高水平抗 SSA 抗体 (≥ 50 U/ml) 与胎儿先天性心脏传导阻滞风险增加相关。这种心脏结构正常、与母体自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞称为自身抗体相关的先天性心脏传导阻滞 (autoantibody-associated congenital heart block, ACHB)^[2]。母体的抗体经胎盘转运至胎儿体内,引起胎儿心脏出现免疫复合物沉积、炎症、钙化和纤维化,房室结、心内膜或心肌均可受累^[3],在宫内主要表现为房室传导阻滞,根据其严重程度可分为 I 度、II 度和 III 度房室传导阻滞,多数患儿初诊时已表现为 III 度房室传导阻滞,死亡率较高,大多需植入永久起搏器^[4]。随着检

查技术的发展,胎儿超声心动图已成为宫内诊断 ACHB 最常用的检查手段^[5],胎儿心电图及胎儿心磁图也已用于 ACHB 的诊断。近年来,根据 ACHB 的发病特点,有学者^[6]提出居家胎心监测以期及早发现胎心率的异常。本文就自身抗体对胎儿心脏的影响、ACHB 发病特点和胎儿超声心动图诊断的研究进展进行综述。

一、自身抗体对胎儿心脏的影响

既往研究^[7]表明 ACHB 的发生与具体的自身免疫病无关,而与抗 SSA 和抗 SSB 抗体相关。既往已有零散的尸检报告^[2,7]发现患儿心脏组织中存在抗体、补体沉积和纤维化、钙化。Llanos 等^[8]对 18 例于孕中、晚期及出生后死亡的 ACHB 患儿进行尸检,结果发现其心脏传导系统改变,窦房结、房室结和希氏

束出现纤维化和钙化,其中房室结的改变在各时期死亡的患儿中均有发生,此外有4例于孕晚期死亡的患儿房室瓣、半月瓣及乳头肌出现纤维化和钙化,部分孕中、晚期死亡的患儿还出现心内膜、心肌及心包炎性改变,包括单核细胞浸润、凋亡碎片等。有学者^[9]提出交叉反应性假说和凋亡假说来共同解释ACHB的发病机制。交叉反应性假说认为,胎儿心脏钙离子通道可与母体自身抗体发生交叉反应,影响心脏的房室结电活动,从而引起ACHB患儿早期房室传导阻滞表现;凋亡假说认为,母体自身抗体与凋亡细胞表面的抗原结合,产生凋亡碎片,凋亡碎片由巨噬细胞通过调理素作用吞噬,引发下游一系列促炎症和促纤维化细胞因子的“瀑布效应”,最终导致房室结的慢性炎症和纤维化,引起房室传导阻滞程度加重和不可逆。目前上述假说已有部分研究^[2,10]结果支撑,抗SSA抗体可与心室肌细胞、窦房结细胞和房室结细胞的L型和T型钙离子通道发生交叉反应,引起心脏电活动异常,且长期慢性的交叉反应还会影响心肌收缩功能^[10],凋亡细胞的表面已发现SSA抗原的存在^[2]。

既往研究^[11]认为,抗SSA、抗SSB抗体对成人心脏均无明显影响,这可能是由于成人心脏组织具有成熟肌浆网、较高的L型钙离子通道储备和较低的细胞凋亡易感性等。但近年来有研究^[12]表明,抗SSA抗体具有促心律失常作用,可引起心率校正QT间期延长和传导障碍。一项在成人人群中开展的大样本临床研究^[13]表明,抗SSA抗体阳性者心脏传导障碍风险增加 $[OR=1.44(95\% \text{可信区间}: 1.25\sim 1.66), P<0.001]$,心律失常风险也增加 $[OR=1.21(95\% \text{可信区间}: 1.11\sim 1.31), P<0.001]$,这可能与抗SSA抗体与心肌细胞表面的离子通道发生交叉反应有关。

除抗SSA、抗SSB抗体外,研究^[14]发现钙网蛋白、 α -胞衬蛋白、 α -烯醇化酶蛋白、M1毒蕈碱型乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体等抗原反应的抗体也与ACHB的发生有关,但关于上述自身抗体的研究仅限于个案研究,其潜在机制和临床相关性尚不明确。

二、ACHB的发病特点

先天性心脏传导阻滞是新生儿狼疮综合征的临床表现之一^[15],常发生于孕18~24周,在抗SSA抗体阳性孕妇中,ACHB的发生率为1%~5%,若孕妇曾孕有或产下ACHB患儿,则再次妊娠时胎儿发生ACHB的风险将提升至11%~19%^[16]。患儿出生后,随着母源性抗SSA、抗SSB抗体水平不断下降,除心脏表现外,新生儿狼疮综合征的症状大多表现为一过性,多数I度房室传导阻滞患儿的心律可自行恢复正常;治疗对II度房室传导阻滞转归的影响尚存在争议,无论治疗与否,该类患儿均可能逆转为正常心律,维持II度房室传导阻滞或进展为III度房室传导阻滞;III度房室传导阻滞通常会持续存在^[3,17]。研究^[2]表明约70%~80%的ACHB患儿需植入永久起搏器,且大多发生在10岁之前,此外有部分ACHB患儿伴发扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis, EFE)^[18]。近年来有研究^[18]证实了母体抗SSA抗体阳性可引起子代房室瓣功能异常、乳头肌病变和心室功能障碍。伴发DCM和EFE的ACHB患儿预后均较差。

根据疾病出现的时间DCM可分为两类,若在宫内和出生时即发现DCM,则称为新生儿DCM;若在出生后一段时间才出现DCM症状,则称为迟发型DCM,前者10年生存率仅23.1%,后者为53.9%^[19]。伴发EFE的ACHB患儿死亡率约51%,若同时伴发EFE和DCM,则死亡风险显著增加^[18]。

ACHB的进展可能远比想象的复杂,研究^[17,20-21]发现ACHB并非按照房室传导阻滞的严重程度进展,既往未表现出I度房室传导阻滞的ACHB患儿可能在短时间内即出现II度、III度房室传导阻滞,Friedman等^[20]在先天性心脏传导阻滞患儿中未观察到PR间期的进行性延长,Sonesson等^[17]观察到大部分房室传导时间(atrioventricular conduction time, AVCT)延长的胎儿不会继续进展为更严重的房室传导阻滞,但上述研究结果尚不能否定ACHB最初表现为程度较轻的房室传导阻滞。

三、胎儿超声心动图在ACHB诊断中的应用

目前,胎儿超声心动图包括M型超声心动图、脉冲波多普勒、组织多普勒等多种成像技术,能够通过观察心脏机械活动、心内及外周血流运动来评价心律失常,是目前宫内诊断ACHB最常用的检查手段^[5]。其中II度、III度房室传导阻滞存在房室机械活动分离及心室率减慢,综合应用多种胎儿超声心动图技术较易诊断;而对于I度房室传导阻滞,胎儿超声心动图可通过心脏机械活动或血流动力学测量AVCT[又称为机械性PR间期(mechanical PR interval, mPR)]^[3]反映房室传导。已有研究^[22]表明以95%可信区间的上限为截断值,mPR是诊断胎儿I度房室传导阻滞的可靠指标。研究^[20,23]认为mPR>130 ms提示胎儿心脏房室传导轻度延长,>150 ms即可诊断I度房室传导阻滞;但另有研究^[24]表明mPR随孕周增加而延长,mPR应按孕周划分不同的参考值。除诊断房室传导阻滞外,胎儿超声心动图还可检测患儿可能伴发的EFE、心肌和瓣膜病变等。

1.M型超声心动图在ACHB诊断中的应用

M型超声心动图是最早用于评价心律失常的超声心动图技术^[16],其原理为在二维超声心动图引导下观察房室壁运动、瓣膜活动曲线以评价心律失常。常用的方法为于四腔心切面将取样线穿过心房和心室,同时记录心房壁和心室游离壁的运动^[25]。在II度、III度房室传导阻滞中,M型曲线可直观显示心房和心室活动分离,并测量心房率和心室率,可准确诊断III度房室传导阻滞,但常难以诊断II度二型房室传导阻滞^[26]。I度房室传导阻滞仅表现为PR间期延长,Fouron等^[27]采用M型超声心动图测量mPR以评价I度房室传导阻滞,由于M型曲线难以确定心房及心室收缩的起点,常通过测量活动曲线相邻心房收缩末与心室收缩末的间距,因此所得测值并非严格符合定义的mPR,且M型超声心动图难以区分I度与II度一型房室传导阻滞^[28]。受胎位影响,有时取样线难以同时穿过房室、瓣膜结构,且由于先天性心脏传导阻滞可在孕18周及之前出现,此时孕周尚小,常难以获得清晰的M型曲线。总之,M型超声心动图在III度房室传导阻滞的诊断中有一定价值,但对I度和II度房室传导阻滞的诊断及鉴别诊断价值有限。

2.脉冲波多普勒在ACHB诊断中的应用

与M型超声心动图比较,脉冲波多普勒评价心律失常更具

优势^[29],不但更易获得,诊断速度更快,还具有更好的组间重复性^[27]。一项动物实验研究^[30]将心电图、M型超声心动图和脉冲波多普勒进行比较,结果发现脉冲波多普勒在测量房室传导方面优于M型超声心动图,除具有更低的变异性外,脉冲波多普勒所测mPR更接近心电图的PR间期,二者具有强相关性($r=0.91, P<0.05$)。目前获取评估房室传导阻滞的脉冲波多普勒频谱主要方法有两种:①于四腔心切面将取样容积置于左室流入道和流出道之间,同时记录左室流入道和流出道血流,在同一多普勒频谱图上显示左室流入道二尖瓣舒张期血流频谱和左室流出道二尖瓣收缩期血流频谱,即E峰、A峰和主动脉射血波;②于主动脉弓长轴切面调整探头角度,同时显示主动脉和上腔静脉,调整取样容积,同时采集主动脉和上腔静脉的血流频谱,记录心房收缩期上腔静脉 α 波和主动脉射血波^[29],通过血流频谱可观察心脏节律,测量心房、心室率和mPR等。

在测量二尖瓣-主动脉血流频谱方法中,E峰的存在会干扰A峰与主动脉射血波关系的判断,有时难以诊断及鉴别诊断II度、III度房室传导阻滞,而测量上腔静脉-主动脉血流频谱方法虽不存在上述缺陷,但其切面较难获取^[26]。与M型超声心动图比较,脉冲波多普勒在I度房室传导阻滞的诊断中更具优势^[29]。诊断I度房室传导阻滞时,脉冲波多普勒也可测量mPR,即在二尖瓣-主动脉血流频谱中测量E峰、A峰交界至主动脉射血波起始的时间间隔,称为二尖瓣-主动脉间期;在上腔静脉-主动脉血流频谱中测量 α 波起始至主动脉射血波起始的时间间隔,称为上腔静脉-主动脉间期^[27]。上述两种方法测值具有不同的特征,其中二尖瓣-主动脉间期具有心率依赖性,当胎心率较快时,E峰与A峰可部分重叠,且重叠部分越多、测值越小,当心率达到160~170次/min,E峰与A峰大部分重叠,该值将难以测量^[27];而上腔静脉-主动脉间期则不受心率影响,Dancea等^[30]使用该方法成功测量羊胎的mPR(心率 ≥ 200 次/min)。总之,上述两种方法测得的mPR较M型超声心动图测值更短^[27],均具有较好的组内、组间一致性^[26],且均与孕周相关,其中二尖瓣-主动脉间期受心率影响,而上腔静脉-主动脉间期诊断I度房室传导阻滞更为可靠,但其对胎位要求更高,操作更复杂^[7]。

3. 组织多普勒在ACHB诊断中的应用

组织多普勒也已应用于胎儿心律失常的评估,其可记录任意区域心肌的运动,正常情况下室壁纵向运动表现为舒张期心肌运动的舒张早期波、心房收缩波、等容收缩波、心室收缩射血波4种波,借此可观察心律、测量AVCT和胎心率等。常用的操作方法为于四腔心切面将取样容积置于右室、左室游离壁或室间隔的基底段以记录心肌运动^[31]。目前组织多普勒在ACHB诊断中的应用主要集中在对I度房室传导阻滞的诊断,其有两个指标可反映mPR,分别为心房收缩波与舒张早期波交界处至等容收缩波起始的时间间隔(即心房收缩-等容收缩间期)和心房收缩波与舒张早期波交界处至心室收缩射血波起始的时间间隔(即心房收缩-心室收缩射血间期)。其中心房收缩-等容收缩间期较心房收缩-心室收缩射血间期更接近心电图的PR间期,且不受前后负荷的影响,因此采用心房收缩-等容收缩间期作为房室传导阻滞的早期诊断指标更优^[31]。但张玉娟等^[32]

研究认为由于等容收缩波显示率较低,心房收缩-心室收缩射血间期更易测量。与脉冲波多普勒比较,组织多普勒与心脏电活动相关性更好,在心率较快时仍能测量mPR,且脉冲波多普勒测量mPR时受前后负荷的影响,而组织多普勒测量心房收缩-等容收缩间期可避免这一问题^[31]。

此外,Rein等^[23]提出了一种较为复杂的方法分析并评价房室传导阻滞,即于四腔心切面同时采集左、右心房后上壁和左、右心室游离壁基底段的组织多普勒频谱,获得每个心动周期双侧心房、心室的收缩起始时间,绘制胎儿心动图,其可以直观地显示多个连续心动周期右房、左房、左室、右室开始收缩的时间。根据胎儿心动图可观察心律,测量mPR和胎心率,具有重复性好、准确率高等优点,可用于多种心律失常的诊断,既往一项在自身抗体阳性孕妇中开展的研究^[23]结果进一步证实了胎儿心动图在诊断I度房室传导阻滞中的应用价值。

4. 不同胎儿超声心动图在ACHB诊断中的应用比较

对于II度、III度房室传导阻滞,M型超声心动图受胎位、孕妇腹壁脂肪厚度、孕周、羊水量及二维图像质量影响较大,与脉冲波多普勒比较获取图像更难、诊断速度更慢^[27];对于I度房室传导阻滞,M型超声心动图难以确定心房及心室收缩的起点,测量mPR的重复性较脉冲多普勒低^[27],脉冲多普勒和组织多普勒不同方法所测mPR均具有较好的重复性,但其参考值存在差异^[7]。脉冲多普勒所测二尖瓣-主动脉间期较上腔静脉-主动脉间期长,组织多普勒所测心房收缩-心室收缩射血间期较心房收缩-等容收缩间期长,而与二尖瓣-主动脉间期比较,心房收缩-心室收缩射血间期更长^[24],在上述指标中,心房收缩-等容收缩间期最短,最接近胎儿心电图所测PR间期^[26]。但在临床实际操作中,组织多普勒不易获取清晰的波形,心房收缩波、等容收缩波及心室收缩射血波的波形常存在杂波干扰,心房、心室收缩起始点的确定常不如脉冲多普勒血流频谱直观,且右室游离壁基底段的舒张早期波与心房收缩波融合程度较大,从右室、左室游离壁和室间隔基底段测得的mPR亦存在明显差异;而应用脉冲多普勒测量上腔静脉-主动脉间期对胎位要求较高,测量二尖瓣-主动脉间期具有较好的重复性,且操作最简便。

四、其他方法在ACHB诊断中的应用

1. 胎儿心电图在ACHB诊断中的应用

理论上,胎儿心电图能直观准确地反映胎儿心电活动,但临床实际操作中,该方法信噪比低,P波和T波信号难以记录,高质量的胎儿心电图对仪器的灵敏度、操作人员的技术要求均较高,还受母体心电信号、羊水、胎脂等因素影响^[16]。通过胎儿心电图能获得QRS波宽度、PR间期、QT间期等指标,可用于多种心律失常的诊断,已有大样本研究^[33]提供了胎儿心电图各指标的正常参考值。诊断I度房室传导阻滞时,相较于脉冲波多普勒,虽然胎儿心电图的获取难度较大,但其所测PR间期的重复性更好。Gardiner等^[34]研究结果显示,PR间期的Z分数(zPR)可以很好地诊断胎儿I度房室传导阻滞,受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.88,以1.65为截断值,其诊断灵敏度为87.5%,特异度为95.0%。Smith等^[33]系统综述了8项采用胎

儿心电图测量PR间期的研究,结果发现该技术具有较高的可行性。上述研究中未能获取胎儿心电图波形的胎儿大部分处于孕27~36周,而在ACHB发生风险较高的孕18~24周,胎儿心电图仍可作为有效的监测手段。

2. 胎儿心磁图在ACHB诊断中的应用

胎儿心磁图是一种无创检测心脏电生理活动的新技术,其原理是通过观察心脏磁场的变化来探测心脏电生理,尤适用于研究胎儿的心脏活动,较胎儿心电图的图像质量更好,信噪比更高,可准确记录P波、QRS波及T波^[35]。已有研究^[36]验证了胎儿心磁图诊断心律失常的可行性,目前该方法已被美国心脏协会列入胎儿心律失常检查指南^[16]。与超声心动图比较,胎儿心磁图不局限于心房率、心室率和PR间期的测量,为认识胎儿房室传导阻滞提供了新的方向^[36]。Wakai等^[37]使用胎儿心磁图对1例Ⅲ度房室传导阻滞胎儿的心律实现了精确分析,除观察到房室活动分离外,还发现PP间距和P波振幅不等,处于心室收缩前的P波振幅增加,若2个P波之间存在心室收缩,则PP间期延长,这可能是心室收缩引起的心房负荷增加所致。与心电图相似,胎儿心磁图波形振幅也能够反映心肌肥厚或心腔扩大^[36]。Kiefer-Schmidt等^[38]对抗SSA或抗SSB抗体阳性孕妇的胎儿进行随访,应用胎儿心磁图发现胎儿PQ间期延长,提示疾病早期的房室结受损,证实胎儿心磁图不仅可以判断心律失常类型,还能提示可能的的心脏重构及早期损害。但胎儿心磁图价格昂贵,目前仅小范围应用。

3. 居家胎心监测在ACHB诊断中的应用

ACHB可能并不按照房室传导阻滞的严重程度进展,在每周1次或每两周1次的胎心监测中未发现异常的胎儿可以在24h内表现出Ⅲ度房室传导阻滞,但在及时治疗后,胎儿可从Ⅲ度房室传导阻滞恢复为1:1传导^[21]。因此有学者^[6]提出了居家胎心监测,要求除定期进行胎儿超声心动图检查外,孕妇每日还需完成2次胎心自测,直至孕26周。一项纳入了125例孕妇的研究^[6]肯定了该方案的可行性,96%的孕妇完成了每日2次的胎心监测至孕26周,且问卷调查显示居家胎心监测并不会对孕妇心理产生不良影响。Cuneo等^[39]在抗SSA抗体阳性孕妇中开展了一项多中心、前瞻性研究,结果显示胎心自测假阳性率达50%,最终诊断1例Ⅱ度房室传导阻滞和2例Ⅲ度房室传导阻滞胎儿,而这3例胎儿最近一次胎儿超声心动图检查均无异常表现,表明常规超声心动图的监测频率无法及时发现先天性心脏传导阻滞;该研究中Ⅱ度房室传导阻滞胎儿在自测检出胎心异常12h内接受治疗,恢复了窦性心律;但2例Ⅲ度房室传导阻滞胎儿于检出24h之后才采取治疗措施,心律未能逆转。由此可见,居家胎心监测发现异常后,需及时进行胎儿超声心动图检查明确诊断并进行干预,但这一整套诊治流程对医疗机构和患者的要求均较高^[3]。

五、小结与展望

目前临床尚缺乏准确预测ACHB进展的指标。既往研究^[9]认为mPR能够早期识别和预测ACHB的进展,但被后续研究^[17,20]否认这一结论。虽然如此,对于明显延长或呈延长趋势的mPR仍需予以充分重视,尤其对于既往有先天性心脏传导阻

滞胎儿不良孕史者。胎儿超声心动图发现的三尖瓣反流和心房回声增强可能是严重先天性心脏传导阻滞的早期征象^[20],胎儿心磁图能够精确记录到PQ间期延长,是房室结受损的早期表现。近年来,也有学者^[4]通过二维斑点追踪技术发现了ACHB胎儿心脏传导系统的早期亚临床改变,但这些指标对ACHB的进展是否具有预测作用尚待进一步研究。

虽然先天性心脏传导阻滞在抗SSA、抗SSB抗体阳性孕妇中发生率较低,但ACHB患儿初诊时即可表现为Ⅲ度房室传导阻滞,死亡率较高,且大多患儿需植入永久起搏器^[2]。目前临床对ACHB的诊断并不依赖于单一技术,胎儿超声心动图除间接反映心电活动外,还能监测胎儿心脏结构、功能的改变;胎儿心电图和胎儿心磁图能够直接记录心电活动;居家胎心自测使及时发现严重房室传导阻滞成为可能。然而,胎儿心电图难以获取高质量的图像,胎儿心磁图价格昂贵且仅少数地区和机构能够提供,目前仅胎心自测联合胎儿超声心动图检查具有大规模应用的可能。预测先天性心脏传导阻滞的进展、尽早发现Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞、瓣膜异常、EFE、心肌病等其他免疫损伤的表现,对及时给予宫内治疗、改善胎儿预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Mawad W, Hornberger L, Cuneo B, et al. Outcome of antibody-mediated fetal heart disease with standardized anti-inflammatory transplacental treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(3): e023000.
- [2] Ambrosi A, Thorlacius GE, Sonesson SE, et al. Interferons and innate immune activation in autoimmune congenital heart block [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(1): e12995.
- [3] 吕嫵,高劲松,赵久良.抗SSA/Ro-SSB/La抗体介导的胎儿房室传导阻滞[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(12): 1659-1662.
- [4] 段莎莎,王勇,王雅哲,等.二维斑点追踪成像评价抗SSA和抗SSB抗体阳性孕妇胎儿心功能及收缩非同步性[J]. *中华超声影像学杂志*, 2022, 31(4): 289-294.
- [5] Strasburger JF, Eckstein G, Butler M, et al. Fetal arrhythmia diagnosis and pharmacologic management [J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(Suppl 1): 53-66.
- [6] Cuneo BF, Moon-Grady AJ, Sonesson SE, et al. Heart sounds at home: feasibility of an ambulatory fetal heart rhythm surveillance program for anti-SSA-positive pregnancies [J]. *J Perinatol*, 2017, 37(3): 226-230.
- [7] Liao H, Tang C, Qiao L, et al. Prenatal management strategy for immune-associated congenital heart block in fetuses [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 28(8): 644122.
- [8] Llanos C, Friedman DM, Saxena A, et al. Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(6): 1086-1092.
- [9] De Carolis S, Garufi C, Garufi E, et al. Autoimmune congenital heart block: a review of biomarkers and management of pregnancy [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8(12): 607515.
- [10] Qu YS, Lazzarini PE, Capecechi PL, et al. Autoimmune calcium

- channelopathies and cardiac electrical abnormalities [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6(3): 54.
- [11] Jobling K, Rajabally H, Ng WF. Anti-Ro antibodies and complete heart block in adults with Sjögren's syndrome [J]. *Eur J Rheumatol*, 2018, 5(3): 194–196.
- [12] Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. Anti-Ro/SSA-antibodies and heart rhythm disturbances in the general population: the “dark side of the immune” [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(47): 4920–4922.
- [13] Akuka A, Ben-Shabat N, Watad A, et al. Association of anti-Ro seropositivity with cardiac rhythm and conduction disturbances [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(47): 4912–4919.
- [14] Li J. The role of autoantibodies in arrhythmogenesis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 23(1): 3.
- [15] Limaye MA, Buyon JP, Cuneo BF, et al. A review of fetal and neonatal consequences of maternal systemic lupus erythematosus [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2020, 40(9): 1066–1076.
- [16] 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.
- [17] Sonesson SE, Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Benefits of fetal echocardiographic surveillance in pregnancies at risk of congenital heart block: single-center study of 212 anti-Ro52-positive pregnancies [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(1): 87–95.
- [18] Popescu MR, Dudu A, Jureut C, et al. A broader perspective on anti-Ro antibodies and their fetal consequences—a case report and literature review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(7): 478.
- [19] Morel N, Lévesque K, Maltret A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of neonatal and late-onset dilated cardiomyopathy associated with cardiac neonatal lupus [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248(11): 263–269.
- [20] Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study [J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 485–493.
- [21] Cuneo BF, Ambrose SE, Tworetzky W. Detection and successful treatment of emergent anti-SSA-mediated fetal atrioventricular block [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(4): 527–528.
- [22] Cuneo BF, Bitant S, Strasburger JF, et al. Assessment of atrioventricular conduction by echocardiography and magnetocardiography in normal and anti-Ro/SSA-antibody-positive pregnancies [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(5): 625–633.
- [23] Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study [J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1867–1872.
- [24] Mosimann B, Arampatzis G, Amylidi-Mohr S, et al. Reference ranges for fetal atrioventricular and ventriculoatrial time intervals and their ratios during normal pregnancy [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2018, 44(3): 228–235.
- [25] Pedra SRF, Zielinsky P, Binotto CN, et al. Brazilian Fetal Cardiology Guidelines—2019 [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 112(5): 600–648.
- [26] Sonesson SE. Diagnosing foetal atrioventricular heart blocks [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 72(3): 205–212.
- [27] Fouron JC, Proulx F, Miró J, et al. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(5 Pt 1): 732–736.
- [28] Glickstein JS, Buyon J, Friedman D. Pulsed Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(2): 236–239.
- [29] Bravo-Valenzuela NJ, Rocha LA, Machado Nardoza LM, et al. Fetal cardiac arrhythmias: current evidence [J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(2): 148–163.
- [30] Dancea A, Fouron JC, Miró J, et al. Correlation between electrocardiographic and ultrasonographic time-interval measurements in fetal lamb heart [J]. *Pediatr Res*, 2000, 47(3): 324–328.
- [31] 郭玮, 冉华. 组织多普勒成像技术在评估胎儿房室传导时间中的应用 [J]. *临床超声医学杂志*, 2018, 20(3): 209–210.
- [32] 张玉娟, 吴瑛, 孙枫, 等. 应用组织多普勒成像技术测量正常胎儿房室传导时间的初步研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(1): 144–146.
- [33] Smith V, Arunthavanathan S, Nair A, et al. A systematic review of cardiac time intervals utilising non-invasive fetal electrocardiogram in normal fetuses [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 370.
- [34] Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, et al. Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies [J]. *Heart*, 2007, 93(11): 1454–1460.
- [35] Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Wakai RT. Contribution of fetal magnetocardiography to diagnosis, risk assessment, and treatment of fetal arrhythmia [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(15): e025224.
- [36] Strand SA, Strasburger JF, Wakai RT. Fetal magnetocardiogram waveform characteristics [J]. *Physiol Meas*, 2019, 40(3): 035002.
- [37] Wakai RT, Leuthold AC, Cripe L, et al. Assessment of fetal rhythm in complete congenital heart block by magnetocardiography [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000, 23(6): 1047–1050.
- [38] Kiefer-Schmidt I, Lim M, Preissl H, et al. Fetal magnetocardiography (fMCG) to monitor cardiac time intervals in fetuses at risk for isoimmune AV block [J]. *Lupus*, 2014, 23(9): 919–925.
- [39] Cuneo BF, Sonesson SE, Levasseur S, et al. Home monitoring for fetal heart rhythm during anti-Ro pregnancies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(16): 1940–1951.

(收稿日期: 2023-04-18)