

# 胎儿心脏介入治疗现状及展望

周开宇 综述 华益民 审校

(四川大学华西第二医院儿童心血管病科/儿童心血管疾病介入诊疗中心,四川 成都 610041)

[中图分类号] R72 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)06-0527-05

近年来,随着先天性心血管疾病治疗手段的提高、医学影像技术的发展,胎儿心脏病学已成为儿童心脏病学中一个发展迅速的分支。在临床实践中,学者们已经逐步认识到了胎儿心脏介入治疗(fetal cardiac intervention, FCI)的潜在利益并对其日渐关注<sup>[1-5]</sup>,目前大部分胎儿心血管异常能够得到明确的产前诊断,部分胎儿心律失常、心力衰竭及严重心血管畸形的产前干预已获得成功的临床应用。和其他胎儿介入治疗方式一样,如果通过恰当方式治疗濒临死亡的胎儿并能改善其预后,FCI就是非常有用的临床工具<sup>[1-7]</sup>。如果胎儿疾病虽未处于紧急状况,但有长期致残可能,此时实施FCI可使胎儿心脏结构及功能在宫内得到有效恢复,心肌细胞数量及体积得到增殖,既往损伤会有愈合的机会<sup>[8-9]</sup>。也就是说,FCI是针对有高死亡率及高致残率的胎儿心脏疾患进行治疗,利大于弊,且能得到相对理想结局,而不能作为一个常规母-胎及心脏疾患医疗模式。本文就目前关于闭合性FCI(closed FCI)及药物性FCI(pharmacological FCI)的文献,以及关于开放性FCI(open FCI)的实验研究报道做一文献综述。

## 1 药物性 FCI

最早关于FCI的报道是妊娠期使用药物治疗胎儿心律失常<sup>[10]</sup>。目前药物性FCI首选经胎盘转运途径进行治疗,此外还可以通过经静脉、胎儿肌注及胎儿血管腔给药等途径实现,但后几种给药方式都因其侵入性而限制了临床应用,仅在胎儿胎盘严重水肿转运率极低等情况下考虑使用。药物性FCI总的处理原则是在保证孕妇安全前提下,控制心律失常、心力衰竭,将异常血液动力学对胎儿的影响降到最低,尽量恢复胎儿宫内生长环境,对于宫内治疗

疗效欠佳的孕晚期病例,产科进行胎儿生长发育综合评估后适时分娩,争取产后继续治疗。

### 1.1 胎儿快速性心律失常的药物性 FCI

1975年, Eibschitz等<sup>[10]</sup>首先尝试了药物性FCI,成功治疗并报道了1例母亲口服普萘洛尔治疗胎儿室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)的病例。经过30余年的临床实践,目前这一领域研究主要集中在孕母口服地高辛和/或索他洛尔等一线药物治疗胎儿室上性心动过速(supraventricular tachycardia, SVT)及胎儿心房扑动(atrial flutter, AF),转复率可达50%~83%。治疗后理想状态是转复为窦性心律,最低限度是控制心室率,保证胎儿联合心输出量及重要脏器灌注,减少继发性损伤,改善预后。对于没有水肿的胎儿,经胎盘转运一线治疗药物治疗通常有效,有水肿的胎儿治疗过程中死亡率仍为10%左右<sup>[11-13]</sup>。其他二线治疗药物(胺碘酮、氟尼卡等)及其他类型快速性胎儿心律失常的治疗尚处在探索中。

### 1.2 胎儿缓慢性心律失常的药物性 FCI

未经治疗的胎儿窦性心动过缓及房室传导阻滞(atrioventricular block, AVB)致残率及死亡率较高<sup>[14]</sup>。目前还没有成熟的胎儿缓慢性心律失常宫内治疗策略,主要采用拟交感肾上腺素、地塞米松等药物单用或联合使用进行治疗。拟交感肾上腺素(如舒喘灵、特布他林等)可提升胎儿心室率15%~25%,改善胎儿心输出量。多中心研究发现,如果孕妇患有免疫系统疾病,其血清anti-Ro和anti-La等自身抗体等可通过胎盘沉积在胎儿心肌导致炎症反应,最终出现纤维化,在传导系统表现尤为明显<sup>[15-16]</sup>。研究表明,经胎盘转运地塞米松不能逆转高度AVB,但能阻止免疫性胎儿I度AVB发展为II、III度AVB<sup>[16]</sup>,因而对于孕前检查anti-Ro和anti-

[收稿日期]2010-11-27;[修回日期]2011-01-26

[基金项目]国家自然科学基金资助(项目批准号:30872545,81070136)。

[作者简介]周开宇,女,博士,主治医师。

La 等自身抗体阳性的母亲,应当密切监测胎儿右肺动脉及右上肺静脉频谱、或上腔静脉及升主动脉血流频谱间差异<sup>[16-17]</sup>,早期发现 I、II 度 AVB,及时给予地塞米松预防性治疗。对于大多数缓慢性胎儿心律失常,常只能做到通过治疗提高心室率,满足胎儿生长发育所需,出生后再进一步治疗并决定是否需要起搏器置入。

### 1.3 胎儿心力衰竭、胎儿水肿的药物性 FCI

心脏结构异常、心律失常等均可以导致胎儿心室血流充盈改变,中心静脉压增加,体静脉血流频谱异常,出现胎儿心力衰竭或胎儿水肿。此外其他原因,如免疫性溶血、胎儿贫血等同样可以导致胎儿心力衰竭。针对胎儿心力衰竭的治疗主要是选择孕母口服地高辛经胎盘转运进行治疗,如有可能,更重要的是针对原发病进行治疗。

## 2 开放性 FCI

一项非心血管畸形胎儿期介入干预的大型随机临床研究表明,子宫切口 $\geq 5$  mm,早产率 100%;子宫切口/穿刺孔 $\geq 3.3$  mm,早产率 80%;子宫切口/穿刺孔在 3.0 mm 以下,早产率明显降低<sup>[18]</sup>。因而目前开放性 FCI 界定为子宫切口或经子宫穿刺孔直径 $\geq 3.3$  mm 的外科手术,包括了胎儿镜手术(胎儿镜操作所使用 10F 鞘直径为 3.3 mm)。

1986 年 Carpenter 等<sup>[19]</sup>完成的第 1 例胎儿完全性 AVB 临时起搏器植入是开放性 FCI 的先河,此后学者们进行了胎儿起搏器植入实验研究<sup>[20]</sup>,但没有取得实质性进展。至今,关于胎儿开放性心脏外科手术的实验研究已经有 25 年历史,研究方向主要集中在胎儿体外循环病理生理探讨方面。体外循环是胎儿心脏外科手术所必需的,但目前尚未成熟的技术限制了胎儿心脏外科的发展。目前各国学者仍在以羊、灵长类动物为研究对象进行胎儿体外循环相关问题及胎儿心脏外科手术可行性实验研究。

胎儿镜作为一种开放性但相对微创的 FCI 途径在胎儿心脏或非心脏介入干预中已有研究,尤其是进行了系列实验研究<sup>[21-22]</sup>。有关于经胎儿镜及心脏镜的人类 FCI 的零星报道<sup>[23]</sup>,其中少部分病例有相对理想的结局,但其风险,尤其是胎儿镜相关的早产风险需要进一步评估。

## 3 闭合性 FCI

闭合性 FCI 指器械通过子宫穿刺孔直径 $< 3$  mm

的经导管的胎儿心脏介入手术,一般 18 ~ 19 G 穿刺针所造成的子宫穿刺孔直径能够达到要求,可最大限度地保证子宫及羊膜腔的完整性,因而早产、感染等胎儿常见并发症得到有效避免。目前闭合性 FCI 主要包括胎儿主动脉瓣球囊成形术、肺动脉瓣球囊成形术及球囊房隔造口术/卵圆孔扩张术。闭合性 FCI 采用超声引导的经皮/子宫穿刺方式,研究早期阶段,因为技术、器械及适应症把握等方面均不成熟,成功率较低(30% ~ 50%),经过数年的技术改进、器械进步及病例筛选经验积累,闭合性 FCI 的成功率最高可达到 75% ~ 80%<sup>[24-25]</sup>。

应当注意的是,FCI 并不完全是一个独立的干预手段,在少部分病例中 FCI 能达到根治效果,但对大多数胎儿,FCI 更多是作为一种姑息治疗手段,作为出生后继续治疗的桥梁,需要再次行主动脉瓣球囊成形术、左房减压术以及分期外科手术等。

### 3.1 胎儿主动脉瓣球囊成形术

在 Boston 儿童医院的临床资料中,共有 88 例伴进展型左心发育不良综合征(hypoplastic left heart syndrome, HLHS)的胎儿主动脉瓣狭窄(aortic valve stenosis, AS)施行主动脉瓣球囊成形术<sup>[17]</sup>。临床资料表明,与未实施手术的胎儿相比,成功实施主动脉瓣球囊成形术的胎儿主动脉及二尖瓣生长发育得到明显改善,左心室短轴及长轴的生长速度也略有改善,左室血液动力学生理学指标向良性方向改变。在该组研究资料中,患胎经历 FCI,出生以后 30% 一期手术建立了双室循环,8% 在一期姑息后二期手术建立双室循环,其余患胎/儿的主动脉瓣、二尖瓣及左心室较对照组也有不同程度发育。利用多变量分析,该中心建立了 Threshold 评分系统,选择 4 个左心系统解剖结构(左心室长/短轴、主动脉/二尖瓣瓣环径)的 Z-score 及左心室压力情况(二尖瓣或主动脉瓣跨瓣压差)进行评价及预计出生后建立双室循环的可能性,可靠性较高。在进展型 HLHS 的 AS 胎儿行主动脉瓣球囊成形术的风险方面,目前还没有手术导致胎儿脏器功能障碍的确切证据,也没有手术对胎儿大脑动脉灌注参数显著影响的迹象,FCI 的潜在风险还有待探索,尤其需要进一步对 FCI 后的胎儿、新生儿、婴儿及儿童,甚至成人进行随访,评估 FCI 是否有神经、精神病学不良后果出现。

### 3.2 胎儿球囊房隔造口术/卵圆孔扩张术

随着治疗手段进步,患 HLHS 的胎儿及新生儿预后不断改善,但伴限制性房间通道的 HLHS 患胎的死亡率仍很高,是 HLHS 中预后最差的一类。在 Boston 儿童医院施行的 21 例伴限制性房间通道的

HLHS 患胎的球囊房隔造口术 (balloon atrial septostomy, BAS) 中, 术后死亡 2 例, 其余患胎出生后心脏外科建立单心室循环, 但最终存活率仅 58%<sup>[3,17]</sup>。尽管资料表明, FCI 后  $\geq 3$  mm 的房隔通道能明显提高新生儿氧饱和度, 降低急诊外科左房减压的风险, 但尽早解决左房高压及限制性房间通道才能促进肺脉管系统正常发育<sup>[1,3]</sup>, 因而需要更为精细的器械、更加成熟的技术、更早期 (妊娠早 - 中期) 实施 FCI 并保证足够的房间交通, 才能真正改善预后。

胎儿先天性心血管畸形伴限制性房间通道界定为通过房间交通的左向右血流峰速  $\geq 1.0$  m/s, 并且存在左房扩张和/或房间隔凸向右心房呈弓状<sup>[26]</sup>。对于具体病例是否需要宫内 BAS, 可以借鉴于新生儿伴限制性房间通道的复杂先心病施行 BAS 的评分系统 (表 1) 经验<sup>[27]</sup>, 结合患胎房间交通最大血流速度、房间交通直径/面积及心脏腔室发育情况进行综合判断。

表 1 新生儿伴限制性房间通道的复杂先心病施行 BAS 的评分系统

	数值	分值
通过 IAC 的 Vmax (m/s)	<1.5	1
	1.5 ~ 1.8	2
	>1.8	3
IAC 直径 (单孔, mm)	>4.5	1
	3.5 ~ 4.5	2
	<3.5	3
IAC 面积 (多孔, mm <sup>2</sup> )	>15	1
	10 ~ 15	2
	<10	3
氧饱和度 (FiO <sub>2</sub> = 21%)	>85%	1
	80% ~ 84%	2
	<80%	3

IAC: 房间通道; Vmax: 血流峰速总分 3 ~ 9 分,  $\geq 6$  分需要进行 BAS

### 3.3 胎儿肺动脉瓣球囊成形术

对于进展型右室发育不良的室间隔完整型肺动脉闭锁 (PA/IVS) 胎儿, FCI 能促进右心生长发育, 增加出生后建立双心室循环的机会。2002 年至今, Boston 儿童医院实施了 11 例伴进展型右室发育不良的 PA/IVS 的肺动脉瓣球囊成形术<sup>[17]</sup>, 最初 4 例胎儿肺动脉瓣球囊成形术技术失败, 患胎死亡。随后 7 例 FCI 顺利实施, 出生后均建立了双心室循环。研究表明, 胎儿三尖瓣 Z-score  $\leq -3$  分, 出生后双心室修补可能性小, 因此要在患胎疾病严重程度进展到之前进行有效的干预<sup>[28]</sup>。此外, 肺动脉瓣、三尖瓣的 Z-score 以及二、三尖瓣 Z-score 比值对于判

断胎儿右心室发育非常重要, 可用于胎儿 PA/IVS 干预指导及监测<sup>[17,28]</sup>。

## 4 展望

### 4.1 FCI 病例选择标准制定

如果胎儿心血管畸形已经发展到经宫内干预也无法有效恢复的程度, FCI 尝试或许是无益的, 甚至是有风险的。如果术后没有充足的宫内恢复时间, FCI 效益就不能得到充分发挥。因此, 制定患胎纳入/排除标准, 把握恰当的 FCI 时机, 深入研究预后影响因素非常必要。国外多家心脏中心正在进行 FCI 的“candidate selection”研究, 选择“恰当的”或“有价值的”胎儿进行产前干预, 实现 FCI 效益最大化。

目前临床中使用的 Z-score 评分以及由其发展而来的 Threshold 评分系统对胎儿左、右心系统的预后评价有较大的临床使用价值。在伴限制性房间通道的胎儿先天性心血管畸形病例中, 可结合经房间交通的最大血流速度、房间交通直径/面积以及心脏腔室的发育情况进行综合判断。对于不同心血管系统疾病的患胎, 有学者推荐利用胎儿心血管整体评分 (cardiovascular profile score, CVPS) 来进行评估指导<sup>[29]</sup>, CVPS  $\leq 7$  分, 应给予针对病因学治疗, CVPS < 5 分者围产期死亡率高, 治疗意义不大, 甚至有风险, 需要深入研究应该在哪一个恰当的 CVPS 临界值进行产前干预。随着 FCI 研究不断深入, 针对不同疾病的 FCI 病例选择标准将会被逐渐规范。

### 4.2 FCI 动物模型研究

胎儿 FCI 临床实践中, 宫内 FCI 成功实施的确能够阻止、延缓甚至逆转胎儿心脏腔室及体/肺血管床发育不良的境况。但是, 整个操作过程存在的血液动力学不稳定状态对胎儿大脑、胎盘及其他脏器血流量的影响以及远期预后目前尚未得知, 需要成熟的动物模型进行研究, FCI 治疗方式的更新需要在动物模型上得以演练, FCI 动物模型的研究将会为人类 FCI 的不断成熟提供实验依据。

开放性 FCI 方面, 有学者在胎羊模型上经胎儿镜进行食道超声以及 FCI 可行性研究<sup>[21-22]</sup>, 并有将这一技术运用于人类胎儿的个案报道<sup>[23]</sup>, 但由于其在一定程度上破坏了子宫的完整性, 因而其临床应用受到限制。

由于在胚胎发育过程中给予不同干预措施制备特定种类先天性心血管畸形动物模型的不确定性, 闭合性 FCI 实验研究主要采用在正常胎羊模拟闭合

性 FCI 过程以验证其可行性,并进行在人类胎儿无法获得的后续研究,如术后胎羊重要脏器病理变化、胎盘功能研究等。华益民等<sup>[30]</sup>和周开宇等<sup>[31]</sup>建立了超声引导的宫内主动脉瓣球囊成形术胎羊模型,研究了手术本身对胎羊重要脏器的影响、胎羊胎盘血液动力学的变化及保护性对策的研究。Schmidt 等<sup>[32]</sup>建立了超声引导下房隔支架植入术胎羊模型,利用三维超声研究了所植入支架形态及其疗效,以及支架的内皮化研究。更多开拓性的实验研究成果必将促进闭合性 FCI 的不断成熟。

药物性 FCI 实验研究主要是部分关于药物胎儿期药代动力学的研究。Miranda 等<sup>[33]</sup>通过对妊娠大鼠注射 SSA/Ro 及 SSB/La 抗体从而建立了胎鼠先天性 AVB 模型并进行了一些治疗性探索,为免疫性胎儿 AVB 治疗提供了一些参考,但就其治疗方案还没有达成共识。Dimas 等<sup>[34]</sup>进行了狒狒胎儿氟尼卡药代动力学的研究,评价了氟尼卡的经胎盘转运率、母胎表观分布浓度以及清除率,为临床安全使用氟尼卡提供了实验依据。目前还没有关于快速性胎儿心律失常、心力衰竭动物模型建立及研究的报道。基于胎儿心律失常治疗的一些困难,建立相应的动物模型并进行治疗研究探索显得尤为重要。

## 5 结语

FCI 在为胎儿进行疾病治疗的同时存在短期潜在风险,其长期利益及风险还需要随访评价,而 FCI 对孕妇利益甚少,甚至可能有风险,因此具体病例中 FCI 利弊风险权衡非常重要。药物性 FCI 已经在胎儿心律失常临床治疗中使用,但一些新颖的治疗药物及治疗策略需要进一步尝试和开发;开放性 FCI 运用于人类还有待时日;闭合性 FCI 的不断进步及成熟依赖于影像学、治疗技术、器械等的进步,更重要的是对胎儿疾病自然史的理解,疾病诊断及胎儿心血管状况的全面了解;对一些严重心血管畸形伴水肿的患胎,可能需要多种 FCI 联合进行。

### [参 考 文 献]

[1] Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum[J]. *Circulation*, 2004, 110(3): 253-258.

[2] Mizrahi-Arnaud A, Tworetzky W, Bulich LA, Wilkins-Haug LE, Marshall AC, Benson CB, et al. Pathophysiology, management, and outcomes of fetal hemodynamic instability during prenatal car-

diac intervention[J]. *Pediatr Res*, 2007, 62(3): 325-330.

[3] Marshall AC, Levine J, Morash D, Silva V, Lock JE, Benson CB, et al. Results of in utero atrial septoplasty in fetuses with hypoplastic left heart syndrome[J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28(11): 1023-1028.

[4] Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, Benson CB, Brusseau R, Morash D, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e510-e518.

[5] McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, Brown DW, Benson CB, Silva V, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome[J]. *Circulation*, 2009, 120(15): 1482-1490.

[6] Kunisaki SM, Jennings RW. Fetal surgery[J]. *J Intensive Care Med*, 2008, 23(1): 33-51.

[7] Cortes RA, Farmer DL. Recent advances in fetal surgery[J]. *Semin Perinatol*, 2004, 28(3): 199-211.

[8] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration[J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 314-321.

[9] Ahuja P, Sdek P, MacLellan WR. Cardiac myocyte cell cycle control in development, disease, and regeneration[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 521-544.

[10] Eibschitz I, Abinader EG, Klein A, Sharf M. Intrauterine diagnosis and control of fetal ventricular arrhythmia during labor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 122(5): 597-600.

[11] Newburger JW, Keane JF. Intrauterine supraventricular tachycardia[J]. *J Pediatr*, 1979, 95(5 Pt 1): 780-786.

[12] van den Heuvel F, Bink-Boelkens MT, du Marchie Sarvaas GJ, Berger RM. Drug management of fetal tachyarrhythmias; are we ready for a systematic and evidence-based approach? [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008, 31(Suppl 1): S54-S57.

[13] Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, Gotteiner NL, Deal BJ, McGregor SN, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia[J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 375-379.

[14] Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease[J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1542-1548.

[15] Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(8): 1102-1106.

[16] Olus A, Julene SC. Fetal dysrhythmias[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(1): 31-48.

[17] McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention[J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1256-1263.

[18] Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20): 1916-1924.

[19] Carpenter R, Strasburger JF, Garson A, Smith RT, Deter RL, Englehardt H. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8(6): 1434-1436.

[20] Evgueni F, Howard AC, DaeGyun P, Daniel HZ, Bettina FC, Vicki LM, et al. Ultrasonic biophysical measurements in the normal human fetus for optimal design of the monolithic fetal pacemaker[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(10): 1267-1270.

- [21] Kohl T, Witteler R, Strümper D, Gogarten W, Asfour B, Reckers J, et al. Operative techniques and strategies for minimally invasive fetoscopic fetal cardiac interventions in sheep[J]. *Surg Endosc*, 2000, 14(5): 424-430.
- [22] Kohl T, Westphal M, Strümper D, Achenbach S, Halimeh S, Peetry P, et al. Multimodal fetal transesophageal echocardiography for fetal cardiac intervention in sheep[J]. *Circulation*, 2001, 114(15): 1757-1760.
- [23] Kohl T, Breuer J, Heep A. Fetal transesophageal echocardiography during balloon valvuloplasty for severe aortic valve stenosis at 28<sup>+6</sup> weeks of gestation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(1): 256-257.
- [24] Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome; candidate selection, technique, and results of successful intervention[J]. *Circulation*, 2004, 110(15): 2125-2131.
- [25] Makikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome; patient selection for fetal intervention[J]. *Circulation*, 2006, 113(11): 1401-1405.
- [26] Mary TD, Yvonne AB, William BM. Diagnosis and management of restricted or closed foramen ovale in fetuses with congenital heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(10): 1348-1351.
- [27] Neda FM, Anne PO, Lawrence B, Micheal AK, Ranae LL. Scoring system to determine need for balloon atrial septostomy for restrictive interatrial communication in infants with hypoplastic left heart syndrome[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(8): 883-888.
- [28] Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 26(6): 599-605.
- [29] Huhta J, Quintero RA, Suh E. Advances in fetal cardiac intervention[J]. *Cardiovasc Med*, 2004, 16(5): 487-493.
- [30] 华益民,周开宇,石晓青,王一斌,郑植,张兴,等. 妊娠中晚期胎羊宫内心脏介入治疗实验[J]. *中国组织工程研究与临床康复*[J]. 2008, 12(48): 9434-9438.
- [31] 周开宇,华益民,郑植,石晓青,王一斌,张兴,等. 胎儿心脏介入手术动物模型的建立[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2008, 39(4): 641-644.
- [32] Schmidt M, Jaeggi E, Ryan G, Hyldebrandt J, Lilly J, Peirone A, et al. Percutaneous ultrasound-guided stenting of the atrial septum in fetal sheep[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 32(7): 923-928.
- [33] Miranda-Carus ME, Boutjdir M, Tseng CE, DiDonato F, Chan EK, Buyon JP. Induction of antibodies reactive with SSA/Ro-SSB/La and development of congenital heart block in a murine model[J]. *J Immunol*, 1998, 161(11): 5886-5892.
- [34] Dimas VV, Taylor MD, Cunyngnam CB, Overholt ED, Bourne DW, Stanely JR 3rd, et al. Transplacental pharmacokinetics of flecainide in the gravid baboon and fetus[J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(6): 815-820.

(本文编辑:邓芳明)