

胎儿心律失常产前治疗及管理专家指导意见

中华医学会儿科学分会心血管学组胎儿心脏病协作组 中华医学会儿科学分会心血管学组围产期先天性心脏病诊疗协作组 周开宇¹ 陈笋² 王川¹ 李一飞¹ 潘微³ 赵博文⁴ 张玉奇⁵ 逢坤静⁶ 丁文虹⁷ 任芸芸⁸ 林建华⁹ 韩波¹⁰ 吕海涛¹¹ 张清友¹² 武育蓉² 刘保民¹³ 吴琳¹⁴ 张艳敏¹⁵ 肖婷婷¹⁶ 何怡华¹⁷ 华益民¹

¹四川大学华西第二医院小儿心血管科,成都 610041;²上海交通大学医学院附属新华医院儿童心脏中心 200092;³广东省人民医院母胎心脏诊疗科,广州 510080;⁴浙江大学医学院附属邵逸夫医院超声科,杭州 310016;⁵上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心脏超声中心 200127;⁶中国医学科学院阜外医院超声影像中心,北京 100037;⁷首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心 100029;⁸复旦大学附属妇产科医院超声科,上海 200011;⁹上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科 200127;¹⁰山东省立医院儿科,济南 250021;¹¹苏州大学附属儿童医院心血管科 215025;¹²北京大学第一医院儿科 100034;¹³西安交通大学第二附属医院超声科 710004;¹⁴复旦大学附属儿科医院心内科,上海 201102;¹⁵西安交通大学附属儿童医院心内科/儿研所 710003;¹⁶上海交通大学附属儿童医院心脏内科 200062;¹⁷首都医科大学附属北京安贞医院 100029

通信作者:华益民,Email: nathan_hua@163.com;何怡华,Email: heyihuaecho@hotmail.com

【摘要】 胎儿心律失常(FA)是产科及儿童心血管科门诊常见的胎儿疾病,约10% FA可持续存在或进展,导致重要脏器继发性损伤及胎儿心力衰竭,甚至可导致胎儿早产及死亡。在准确的产前诊断基础上,对FA的性质进行甄别,对严重FA进行及时恰当干预,改善胎儿预后,具有极大的医学及社会学意义。目前国外在FA产前干预方案制定,以及治疗药物评价等方面均取得较多进展,但是国内相关研究尚较少,不同研究对FA的产前治疗及管理差异均较大。为提高中国儿科及围生医学学科医师对FA产前管理认识,严格把控FA临床治疗适应证,规范治疗策略,推动FA产前干预在国内的健康良性发展,中华医学会儿科学分会心血管学组胎儿心脏病协作组、围产期先天性心脏病诊疗协作组组织相关专家,结合国内外FA产前治疗及管理的最新研究进展与国内实际,经过充分讨论,对我国FA产前干预指征、干预策略、药物治疗选择等,达成初步共识后,制定《胎儿心律失常产前治疗及管理专家指导意见》。但是,目前国外关于快速及缓慢性FA产前干预的临床研究,多局限于单中心、回顾性及小样本研究,不同研究的干预方案差异较大,临床证据级别较低。随着国内外FA产前干预工作的进一步发展,部分多中心、前瞻性随机对照临床试验研究数据的发布,在国内同道共同努力下,本意见内容将不断更新、完善,也将更符合国内临床实践需求,达到促进FA产前治疗及管理不断进步的目的。

【关键词】 心律失常,心性; 心率,胎儿; 心动过速,室上性; 心房扑动; 房室传导阻滞; 超声心动描记术,压力; 产前诊断; 水肿,胎儿; 诊疗工作管理,医学; 胎儿

基金项目:国家科技部重点研发项目(2018YFC1002301、2018YFC1002300);国家自然科学基金项目(82070324、81800288);四川省科技厅重点研发项目(2020YFS0101、2019YJ0024、2021YJ0211、2021YFS0094)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2022.01.003

Expert guidance on prenatal treatment and management for fetal arrhythmia

Fetal Heart Disease Cooperation Team of Pediatric Cardiovascular Group of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association, Perinatal Congenital Heart Disease Cooperation Team of Pediatric Cardiovascular Group of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association,

Zhou Kaiyu¹, Chen Sun², Wang Chuan¹, Li Yifei¹, Pan Wei³, Zhao Bowen⁴, Zhang Yuqi⁵, Pang Kunjing⁶, Ding Wenhong⁷, Ren Yunyun⁸, Lin Jianhua⁹, Han Bo¹⁰, Lyu Haitao¹¹, Zhang Qingyou¹², Wu Yurong², Liu Baomin¹³, Wu Lin¹⁴, Zhang Yanmin¹⁵, Xiao Tingting¹⁶, He Yihua¹⁷, Hua Yimin¹

¹Department of Pediatric Cardiology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; ²Department of Pediatric Cardiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ³Department of Maternal-Fetal Cardiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; ⁴Department of Ultrasound, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, Zhejiang Province, China; ⁵Department of Pediatric Cardiology, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; ⁶Department of Echocardiography, Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China; ⁷Department of Pediatric Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; ⁸Department of Ultrasound, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China; ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; ¹⁰Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China; ¹¹Department of Cardiology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, Jiangsu Province, China; ¹²Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ¹³Department of Ultrasound, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ¹⁴Department of Cardiology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; ¹⁵Department of Cardiology, Xi'an Children's Hospital of Xi'an Jiaotong University, Children's Research Institute of Shaanxi Province, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China; ¹⁶Department of Cardiology, Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; ¹⁷Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding authors: Hua Yimin, Email: nathan_hua@163.com; He Yihua, Email: heyihuaecho@hotmail.com

【Abstract】 Fetal arrhythmias (FA) are common cardiac disorders in clinics of obstetrics and pediatric cardiology. Approximately 10% FA could persist or even progress, which may result in secondary organ injury, such as fetal heart failure, fetal premature delivery or even fetal demise. Based on accurate prenatal diagnosis of FA, reasonable classification and timely intervention for severely affected fetuses could improve prognosis of FA, which has great medical and sociological significance. Despite much progress have been achieved in field of prenatal management of FA in foreign countries, there are a few relevant studies in China. Moreover, there are great differences in prenatal management strategies for FA among different medical centers. In order to improve understanding of perinatal management of FA for obstetricians and pediatricians, standardize the intervention indications and treatment strategies, and promote the benign development of prenatal intervention for FA in China, experts from the Fetal and Perinatal Heart Disease Cooperation Team of Pediatric Cardiovascular Group of Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association put forward the *Expert Guidance on Prenatal Treatment and Management for Fetal Arrhythmia* after full discussion on prenatal intervention indications, treatment strategies as well as details of medicines selections according to the latest research progresses and current domestic situations. However, relevant clinical studies are limited to single-center, retrospective, and small sample size studies and the conclusions differed among different studies. Furthermore, only a minority of data were from China. Therefore, the evidences level are not so high. With further development of prenatal intervention for FA, the release of data from several multiple-centers, prospective and randomized

controlled clinical studies, and with joint efforts of domestic clinicians, the content of this guidance will continue to be update and improved, and it will also be more in line with the actual domestic clinical practice needs, to achieve the goal of promoting continuous improvement of prenatal treatment and management of FA.

【Key words】 Arrhythmias, cardiac; Heart rate, fetal; Tachycardia, supraventricular; Atrial flutter; Atrioventricular block; Echocardiography, stress; Prenatal diagnosis; Hydrops fetalis; Practice management, medical; Fetus

Fund programs: Key Research and Development Program of the Ministry of Science and Technology of China (2018YFC1002301, 2018YFC1002300); National Natural Science Foundation of China (82070324, 81800288); Key Research and Development Program of Science and Technology Department of Sichuan Province (2020YFS0101, 2019YJ0024, 2021YJ0211, 2021YFS0094)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2022.01.003

胎儿心律失常(fetal arrhythmias, FA)是产科及儿童心血管科门诊常见的胎儿疾病,发生率为妊娠总数的1%~2%^[1-2]。多数FA呈一过性,属于胎儿心脏发育过程中的良性过程,无需紧急处理,但是仍然约10%快速或缓慢性FA持续性存在或进展^[1],导致重要脏器继发性损伤,常伴胎儿心力衰竭及胎儿水肿(fetal hydrops, FH),甚至可导致胎儿早产及死亡^[2]。对这一类严重/危重型FA,及时采取有效产前治疗,可控制FA及心力衰竭,降低重要脏器继发性损伤,改善疾病预后^[2];对于终末期FA,应在准确评估基础上及时终止妊娠,避免将孕妇置于不恰当产前治疗导致的风险中。因此,对FA性质及程度进行甄别、判断与及时恰当的产前干预,为FA家庭提供参考、建议及心理辅导,具有极大临床价值及社会意义。

1975年, Eibschitz等^[3]对1例孕母采取口服普萘洛尔治疗胎儿室性心动过速(ventricular tachycardia, VT),尽管结局不良,但是开创了FA宫内治疗先河,随后有学者进行胎儿室上性心律失常(supraventricular arrhythmia, SVA)的治疗,并取得成功^[4]。经历四十余年临床探索,临床对FA诊断及相关病理生理反应有了深入认识,逐渐拓宽了该领域的研究内容。近十年,对FA治疗,从主要集中在孕母口服一线抗心律失常药物地高辛、索他洛尔及氟卡尼治疗胎儿SVA,发展到对一些复杂类型、难治性FA产前干预方案制定及治疗药物评价等,特别是对胎儿房室传导阻滞(atrioventricular block, AVB),长QT综合征,不规则心律的临床研究取得显著成效^[5-17]。2014年,基于多中心研究数据,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的《胎儿心血管疾病诊断治疗科学声明》^[6],推荐对FA的干预原则、指征、药物选择、药物使用方法及药物剂量等。2016年及2017年,加

拿大及日本学者,分别开展针对快速性FA不同给药方案的多中心前瞻性随机对照研究^[18-19],相信一旦其研究结果发布,一定能为快速性FA宫内个体化药物治疗提供重要参考。

为提高儿科及围生医学科医师对FA产前管理认识、严格把控适应证、规范治疗策略、推动FA产前干预在国内健康良性发展,中华医学会儿科学分会心血管学组胎儿心脏病协作组及围产期先天性心脏病诊疗协作组组织专家,结合国内外FA产前治疗及其产前管理的最新研究进展与国内实际,经过充分讨论,对我国FA产前干预指征、干预策略、药物治疗选择等达成初步共识后,制定《胎儿心律失常产前治疗及其产前管理专家指导意见》(以下简称《本指导意见》)。《本指导意见》包括FA的诊断、产前管理、总结与展望3个部分。

1 FA的诊断

1.1 FA的诊断方法

FA常用诊断方法包括胎心听诊,持续胎心监护(fetal heart monitoring, FHM),胎儿心电图(fetal electrocardiography, fECG)及胎儿超声心动图(fetal ultrasonic cardiogram, fUCG)。胎心听诊和持续FHM不能进行FA分类,与fECG一样,不能反映胎儿心血管形态结构及血流动力学信息^[1, 5-7, 20],而fUCG则兼具上述优点,成为FA产前诊断的主要手段^[1, 5-8]。近年,胎儿心磁图(fetal magnetocardiography, fMCG)也逐渐应用于FA诊断^[21-22]。

1.1.1 fECG fECG可以对胎儿心动过速、心动过缓、早搏等常见FA进行诊断,并可描述胎儿QRS增宽等异常心电活动。但是,目前经母体腹壁检测的fECG信号弱、干扰大,对胎儿心房电活动(P波等)记录困难,难以诊断复杂类型FA,目前临

床应用尚有限^[1, 5-7, 20]。

1.1.2 持续 FHM 持续 FHM 作为传统的胎儿宫内安危检测方法,在产科临床非常重要,同时在 FA 诊断中也很重要,尤其对快速和缓慢性 FA 的诊断价值非常高。持续 FHM 可以直观显示胎心率,其图像的上、下心率区间为 120~160 次/min,如果心率增快>160 次/min,心率曲线位于上限之上,心率减慢<120 次/min,心率曲线位于下限之下,判断胎心率非常容易。持续 FHM 在产科应用于胎龄≥30 周胎儿,持续 FHM 时间为 20~30 min。对心律失常胎儿,可在较小胎龄(16~20 周)进行持续 FHM,并延长持续 FHM 时间,使临床更好地判断 FA 持续时间,持续 FHM 被视为 FA 诊断的“小 Holter”,对 FA 持续时间判断具有非常高的价值。FA 药物治疗中,持续 FHM 结果可作为非常直观的疗效判断指标。

1.1.3 fMCG fMCG 是近年发展起来的一种新的无创性检测心脏电生理活动技术。人体中的生物电及其产生磁场在心肌组织中最强,磁场可以毫无阻碍穿透人体组织,而且无信号衰减。人体某一部分发生变化时,体内电流及磁场可发生变化,通过探测心脏磁场变化,可探测心脏电生理变化。对进行药物治疗的 FA,可采取 fMCG 检测,但是其不足之处在于测量复极时间易受多种因素影响^[21-24]。随着噪音水平改变、显示时间延长等,fMCG 监测胎心复极时间也发生变化,因此尚有待建立统一的 fMCG 测量标准^[21-24]。

1.1.4 fUCG fUCG 既可检查胎儿心脏结构及功能,又可协助判断 FA 性质,因而成为目前诊断 FA 最有价值的方法^[1, 5-8, 20]。尽管目前 fUCG 对某些复杂类型 FA 的诊断还存在困难,但是其有效性及相对准确性可提示胎儿预后,并指导治疗。fUCG 对 FA 诊断及分类是基于胎儿心房、心室壁机械收缩次序变化,可间接反映胎儿心房、心室电激动,但是对胎儿心脏电活动描记准确性,fUCG 较出生后心电图差。M 型 fUCG 是评价 FA 最经典和最常用方法,通过将 M 型 fUCG 取样线置于通过心房壁、房室瓣和心室壁方向,可同时记录 3 者运动曲线,描述房室运动,可区分心脏异常收缩来源^[25],但是 M 型 fUCG 不能对房室间期进行测量,因此对于胎儿 I 度 AVB 诊断价值有限。频谱多普勒技术通过同时记录左心室流入道/流出道,或者上腔静脉/升主动脉血流频谱,可同时记录房室活动,并反映心脏收缩、舒张时间,从而甄别 FA 类型及房室传导时间^[26]。组织多普勒成像(tissue Doppler imaging)

技术通过描记整个心动周期心肌组织运动,可在同一时相对不同节段心肌在数个心动周期内的速度波形进行比较,也可对同一例胎儿不同时期心肌组织彩色成像任意取样,对获得心肌组织运动曲线进行比较分析,可以更加清晰测量心肌等容收缩期(isovolumetric contraction, IV),射血期,等容舒张期,舒张早期及舒张晚期的时间及运动速度,在鉴别诊断 FA 类型的同时,可以同时评价胎儿心功能变化,但是该技术可能受胎儿体位、胎动及超声检测角度限制^[26-27]。

1.2 FA 的诊断标准

完整 FA 诊断包括胎儿心脏节律、心血管结构及心脏功能评估。FA 是指无宫缩时,胎心节律不规则或胎心率在正常范围(120~160 次/min)外^[25, 28]。若胎心率低于正常胎心率下限 20%持续>10 s,则被诊断为胎儿心动过缓;若高于正常胎心率上限 20%持续>10 s,则为心动过速;胎儿不规则心律是指胎心率在正常范围,但是最快心率与最慢心率之差为 25~30 次/min,主要包括胎儿胎心早搏、II 度 AVB 和长 QT 综合征等。

对各种 FA 类型的超声诊断特点如下^[1, 5-7]。

①胎儿期前收缩:提前发生的房性及室性期前收缩,根据发生频率分为偶发(<5 次/min)及频发(≥6 次/min)期前收缩。②胎儿室上性心动过速(supraventricular tachycardia, SVT):是指胎心率>180 次/min,心房率=心室率,心房、心室壁运动曲线对应、规整,根据 VA 间期与 AV 间期关系,可进一步将其分为短 VA 间期 SVT(VA 间期<AV 间期)及长 VA 间期 SVT(VA 间期>AV 间期)。就 SVT 发病机制而言,短 VA 间期 SVT 主要包括房室折返性心动过速及房室结折返性心动过速,房室结折返性心动过速在胎儿期少见;长 VA 间期 SVT 主要包括异位性房性心动过速及交界性心动过速。③胎儿 VT:是指胎儿心室率>200 次/min,心室率>心房率,心室壁运动曲线规整,心房壁曲线规整或不规整。④胎儿心房扑动(atrial flutter, AF):是指胎儿心房率为 300~500 次/min,心房率>心室率,心房壁运动曲线规整,心室壁曲线不规整;⑤胎儿心房颤动(atrial fibrillation):是指胎儿心房率>400~500 次/min,心房率>心室率,心房及心室壁曲线均不规整。⑥胎儿窦性心动过缓:是指胎心率<100 次/min,心房率=心室率,心房、心室壁运动曲线对应、规整;⑦完全性 AVB(complete AVB, CAVB):是指胎儿心房收缩(atrial contraction, Aa)与心室收缩

(ventricular systole, Sa)不一致,无相关性。⑧Ⅱ度AVB:胎儿Aa呈一定比例下传,与Sa具有一定相关性,心房率>心室率。⑨Ⅰ度AVB:胎心率及节律正常,心房率=心室率,但是反映房室传导时间的机械性AV间期延长,目前对于胎儿AV间期的测量,可通过频谱多普勒超声及组织多普勒超声技术检测^[29-30]。频谱多普勒超声可通过同时记录左心室流入道/流出道,或者上腔静脉/升主动脉血流频谱,测量A峰起始点至收缩期起始点的时间差反映AV间期^[29];组织多普勒超声主要通过在心尖四腔切面记录右心室游离壁与三尖瓣交界处组织的时间速度曲线,进行AV间期测量。目前常用AV检测方法有2种,Aa起始点至IV起始点时间差,或Aa起始点至Sa射血期起始点时间差^[27, 30]。值得注意的是,上述不同方法的测量值均受到胎心率、胎龄等因素影响,关于不同人群、不同胎龄及不同胎心率时,不同AV检测方法测量的AV间期正常参考值尚未建立,对于相同胎儿、同一胎龄及同一胎心率时,不同方法测量AV间期差异较大,故迄今对于诊断胎儿Ⅰ度AVB的最佳AV间期临界值尚不统一,目前较为常用的标准,是通过频谱多普勒超声测量的AV间期>150 ms^[9, 30]。

各种类型FA若持续时间<10 min,则为一次性FA,在胎儿心脏发育过程中常可反复出现,逐渐消失,有时甚至可以出现FA类型的变化。对FA的最早诊断时间为胎龄约为16周时,而最佳诊断时间为胎龄为18~22周。因此,中孕期胎心听诊检查,尤其在胎龄为16~20周时,利于对病理性FA的尽早发现,避免延误诊断、错过治疗最佳时间。

2 FA的产前管理

2.1 FA产前干预指征及原则

对FA产前干预指征需要考虑的因素包括:妊娠时间、胎儿心功能、FA类型及其发生机制、孕妇及胎儿接受治疗的风险。就妊娠时间而言,治疗后尚有足够的宫内恢复时间诚然最好,但是对于伴有严重心血管畸形和(或)已经出现心功能不全、心力衰竭的胎儿,应及时干预;对于已经处于FA终末期胎儿,应及时进行恰当的妊娠决策,避免对母体带来风险。对FA胎儿而言,若胎肺成熟,则可提前分娩,并在产后治疗是正确选择,需进行产前医学干预的FA为胎龄<35周高危胎儿。

在决定对FA采用药物干预之前,应对转复心律利益与药物对母胎可能造成的不利影响进行充

分评估。由于不同类型FA发生机制、持续时间及对胎儿血流动力学影响程度不同,对相同药物治疗反应及预后均不同。目前对FA治疗药物的药物代谢动力学研究尚少,在FH、胎儿低蛋白血症等病理状态下,药物分布容积、半衰期等可能发生很大变化,迄今尚无有关胎儿抗心律失常药物稳态动力学的基础研究数据,而且几乎所有抗心律失常药物,均可导致不同程度心律失常不良反应。

对FA治疗的目标可分为维持心室率在正常范围和(或)转复心律,对FA开始治疗前,治疗目标应明确,并尽可能采用具有较宽治疗窗和对母胎心律失常影响最低的药物。FA产前干预的总治疗原则是:在保证孕妇安全前提下,有效控制FA,将相关胎儿血流动力学负性影响降至最低,尽量恢复胎儿宫内生长环境,降低对胎儿重要脏器继发性损伤,对于宫内治疗疗效欠佳者,在产科综合评估胎儿生长发育后适时分娩,争取产后继续治疗机会。

对FA的产前治疗方式包括^[5-6, 8]:①经胎盘转运药物治疗;②经脐静脉注射药物治疗;③经胎儿腹腔给药治疗;④经羊膜腔给药治疗;⑤胎儿肌肉注射治疗。脐静脉穿刺本身存在导致心动过缓等并发症,可能进一步加重胎儿心力衰竭,因而应用极为有限;胎儿肌肉注射,可能导致胎儿坐骨神经损伤或皮肤裂伤及其他注射损伤,经胎儿腹腔、羊膜腔给药,同样可导致不同程度胎儿创伤。因此,除经胎盘转运药物治疗,其他手段均因具有侵入性,而在临床应用中受限,经胎盘转运药物治疗仍然是FA治疗首选,仅在严重FH胎盘转运率极低时,才考虑采取其他治疗方式。

对FA治疗前,需进行准确的胎儿心功能评估。胎儿心力衰竭评估方法主要包括胎儿心室Tei指数及胎儿心血管剖面评分(cardiovascular profile score, CVPS)。胎儿心室Tei指数评估具有不受心室几何形状及心室率与胎龄影响,测量方法简便、重复性强等优点;但是,早孕期胎儿心脏体积小,检测心室Tei指数评估胎儿心功能较困难,而使其应用受限。CVPS是较为完善的胎儿心功能不全和心力衰竭半定量评价指标,由FH、心/胸面积比值、心脏功能、脐静脉和静脉导管血流频谱及脐动脉血流频谱这5项组成,每项赋值为2分,总分为10分^[5-6, 8]。CVPS评分结果不正常可先于FH出现,对于临床选择“有价值”FA进行治疗,具有重要指导作用^[5-6, 8],若CVPS≤7分,并且无FH,则采取针对病因学的治疗措施;若CVPS≤4分,则提示FA围

生期死亡率高,治疗意义不大,甚至风险高。

2.2 快速性 FA 产前管理

2.2.1 快速性 FA 快速性 FA 主要为 SVA,而 VT 则少见。在启动 SVA 药物治疗前(目前相关治疗报道主要包括胎儿 SVT 及胎儿 AF),需详细评估快速性 FA 是间歇性,还是持续性(若 FA 发作时间 $\geq 50\%$ 监测时间,则为持续性,反之则为间歇性),胎儿心室率,胎龄,胎儿心脏功能情况,是否合并 FH 等基线资料。对于间歇性或持续性胎儿 SVA,若胎儿心室率 <180 次/min,同时胎儿心功能良好、无 FH 者,则很少进展为胎儿心力衰竭。因此,可选择密切监测胎心率、心律及心功能,暂不进行药物干预。

2.2.2 持续性胎儿 SVA 对于此类 SVA 胎儿,若胎儿心室率 >180 次/min,胎龄 >35 周,胎儿已有足够肺成熟度,则提前分娩并在生后治疗 FA 可能是更好的选择;若胎龄 <35 周,则首先应评估胎儿心功能,尤其对于 CPVS ≤ 4 分者,应考虑及时终止妊娠,因为胎儿已处于心力衰竭终末期,即使进行产前干预,预后亦不佳,反而可能增加母体相关风险。若胎儿心室率 <180 次/min,胎龄 <35 周,并且 CVPS 评分 ≥ 5 分者,在取得胎儿监护人知情同意后,可尝试采取母体口服药物经胎盘转运治疗胎儿 SVA。其药物治疗效果(包括转律成功率、转律时间等),主要与首次药物选择及是否合并 FH 有关。目前治疗胎儿 SVA 的一线药物包括地高辛、索他洛尔及氟卡尼,按照《胎儿心血管疾病诊断治疗科学声明》^[6]推荐用法,并结合中国人群药物代谢动力学特点^[31-32],《本指导意见》建议,在确定进行产前治疗后的药物及剂量选择如下。①地高辛:口服起始剂量为 0.25 mg/次 $\times 3$ 次/d,按照 $48\sim 60$ h 检查母体血清地高辛浓度及母胎情况,调整地高辛剂量;若 $48\sim 72$ h 达到有效血药浓度后,但是胎儿心室率尚未被有效控制,则应考虑换药或联合用药治疗。②索他洛尔:口服初始剂量为 80 mg/次 $\times 2$ 次/d,若 $48\sim 72$ h 未转律可加量至 120 mg/次 $\times 2$ 次/d,若加量治疗 $48\sim 72$ h 仍然未转律,可再加量至 160 mg/次 $\times 2$ 次/d,根据 FA 控制情况调整药物剂量;若药物达到最大使用量后 $48\sim 72$ h,仍未能有效控制胎儿心室率,则应考虑换药或联合用药;若 FA 控制后,则可逐渐减量或减停。③氟卡尼:口服初始剂量为 100 mg/次 $\times 2$ 次/d,若 $48\sim 72$ h 未转律可加量至 150 mg/次 $\times 2$ 次/d,若药物达到最大使用量后 $48\sim 72$ h,仍未有效控制胎儿心室率,则

考虑换药或联合用药;若 FA 控制后,则可逐渐减量或停药。

文献报道,对快速性 FA 产前治疗,单用地高辛治疗未合并 FH 者的转律成功率为 $50\%\sim 100\%$,而对于合并 FH 者,则转律成功率显著降低,甚至低于 20% ;单用索他洛尔治疗未合并 FH 者的转律成功率为 $40\%\sim 100\%$,合并 FH 者为 $33\%\sim 50\%$;单用氟卡尼治疗未合并 FH 者的转律成功率为 $58\%\sim 100\%$,合并 FH 者为 $43\%\sim 58\%$ ^[1, 10-11]。Jaeggi 等^[33]报道,氟卡尼、索他洛尔及地高辛对胎儿 SVT 的转律成功率分别为 $90\%\sim 100\%$ 、 $60\%\sim 70\%$ 及 80% ,对胎儿 AF 的转律成功率分别为 50% 、 $50\%\sim 60\%$ 及 40% 。2017 年, Hill 等^[34]纳入 21 项研究的 Meta 分析结果表明,对于胎儿 SVA,采取氟卡尼及索他洛尔治疗的转律成功率高于地高辛;对于合并 FH 者,氟卡尼和索他洛尔的转律成功率,较地高辛更具优势;而对于胎儿房室折返性心动过速,则氟卡尼转律成功率优于地高辛及索他洛尔。Alsaied 等^[35]另一项 Meta 分析结果提示,对于未合并 FH 的胎儿 SVA,采取氟卡尼治疗的转律成功率高于地高辛,而地高辛与索他洛尔疗效比较,则差异无统计学意义($P>0.05$);对于合并 FH 者,氟卡尼疗效同样优于地高辛;而对胎儿 SVA 按照 FA 类型进行亚组治疗分析的结果显示,氟卡尼对于胎儿 SVT 治疗的转律成功率高于地高辛,索他洛尔与地高辛及氟卡尼疗效比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),对于胎儿 AF 而言,地高辛与索他洛尔疗效比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$),目前尚无研究直接比较地高辛与氟卡尼,或者索他洛尔与氟卡尼对胎儿 AF 治疗效果。随着近年超声诊断技术的进步,胎儿 SVT 根据 VA 间期与 AV 间期的关系,可分为短 VA 间期 SVT 及长 VA 间期 SVT^[25, 34-35]。Miyoshi 等^[36]小样本研究发现,对于长 VA 间期 SVT 而言,地高辛与氟卡尼疗效不佳,而索他洛尔则有较高转律成功率。

基于上述研究结果,对于胎儿 SVA,根据 SVA 类型及是否合并 FH,《本指导意见》推荐的个体化治疗方案如下。①对于胎儿短 VA 间期 SVT、未合并 FH 者,优先选择氟卡尼单药治疗,不能获得氟卡尼的地区,可选择地高辛或者索他洛尔单药治疗,经上述治疗后不能转律者,可考虑联合用药治疗,如地高辛+索他洛尔,或者地高辛+氟卡尼。②对于胎儿 AF、未合并 FH 者,可首先选择索他洛尔、氟卡尼及地高辛单药治疗,单药治疗后不能转律

者,可考虑联合用药治疗,如地高辛+索他洛尔,或者地高辛+氟卡尼。③对于合并 FH 的 SVA,鉴于上述 3 种药物单药治疗对 FH 的转律成功率均降低,在首次药物选择时,可尝试地高辛+索他洛尔,或者地高辛+氟卡尼联合治疗。④对于长 VA 间期 SVT,可优先选择索他洛尔单药治疗。对于经上述治疗后,均不能转律或有效控制心室率的难治性 SVA,可尝试短期使用胺碘酮治疗,开始治疗后 1 周,应 2~3 d 进行 1 次 fUCG 评估,监测母体血药浓度、电解质、心电图及相关药物不良反应;转律后可每 1~2 周进行 1 次 fUCG 评估,调整母体药物剂量,胎儿持续转律后,可每 2 周进行药物剂量减量 1 次,直至停药;若在药物减量或停药过程中出现复发,可根据上述原则重新开始治疗。《本指导意见》制定的胎儿 SVA 干预流程图,见图 1。

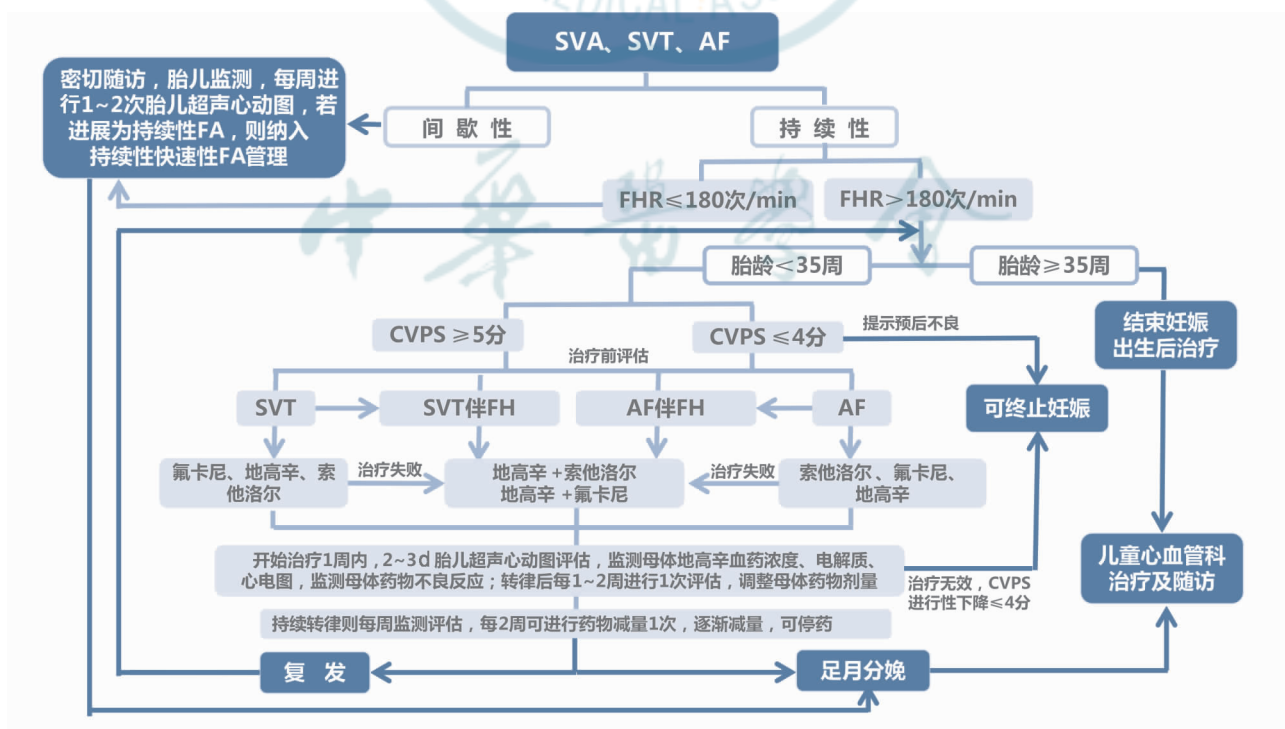
2.2.3 胎儿食道调搏 对于一些药物干预无效的难治性胎儿 SVA,在有经验的胎儿心脏中心可尝试食道调搏。Stirnemann 等^[37]报道 1 例胎龄为 27⁺⁵周的 AF 胎儿,心房率为 440 次/min,心室率为 220 次/min,存在轻度三尖瓣及二尖瓣反流,少量心包、胸腔、腹腔积液,入院后给予地高辛联合氟卡尼治疗,但是超声提示 FH 逐渐加重,AF 持续存在,在治疗第 7 天改用胺碘酮治疗,再次治疗 5 d 后 FH

继续加重,并出现皮肤水肿,二尖瓣及三尖瓣反流均加重,最后在取得胎儿父母知情同意后,胎龄为 29⁺⁴周时,在胎儿镜引导、超声监测下成功进行经食道胎儿心脏调搏术,心律恢复为窦性后,未再复发,胎龄为 38⁺²周时顺产一男性婴儿,出生体重为 3 880 g, Apgar 评分为 10 分,出生时及生后 3 个月随访过程中,其心电图及 Holter 均正常,提示胎儿食道调搏可作为胎儿 SVA 药物治疗无效的挽救性治疗方案。

由于 VT 发生率低,并且进展迅速,就诊时已经处于终末期或已经发生胎儿宫内死亡,因而目前临床对其宫内治疗尚缺乏经验。对于胎儿 VT,可尝试采取孕妇静脉滴注或口服胺碘酮^[38]、孕妇口服普萘洛尔^[3]或孕妇静脉滴注硫酸镁^[39]进行治疗。此外,在治疗胎儿 VT 的同时,需要通过 fMCG 或者基因检测排除长 QT 综合征的可能^[40-41]。

2.3 缓慢性 FA 产前管理

缓慢性 FA 类型的诊断、病因研究、心室率及心功能评估,对于胎儿治疗及预后判断十分重要。合并胎儿心脏结构异常、CAVB、FH、心内膜弹力纤维增生症、扩张型心肌病及心室率<50~55 次/min,是缓慢性 FA 预后不良的危险因素^[42-46]。缓慢性 FA 病因可分为以下几个方面。



注: SVA 为室上性心率失常, SVT 为室上性心动过速, AF 为心房扑动, FA 为心房颤动, FHR 为胎心率, CVPS 为心血管剖面评分, FH 为胎儿水肿

2.3.1 母体因素 ①免疫因素:母体自身抗体,尤其是抗 SSA/Ro、SSB/La 可以与胎儿心肌细胞结合,使受累细胞钙稳态失调,导致心脏免疫球蛋白沉积增加,渐近性损伤传导系统组织,诱导细胞凋亡,炎症在有遗传背景的胎儿体内逐步蔓延,可导致房室结纤维化、钙化,导致缓慢性 FA 的发生^[42-44]。②特殊病原体感染:弓形体病、其他病毒、风疹、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒(toxoplasmosis, other viruses, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus, TORCH),以及细小病毒、腺病毒及柯萨奇病毒等感染及继发免疫损伤,也可能导致缓慢性 FA 的发生^[26, 47]。③母体药物使用:如镇静药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂及五羟色胺再摄取抑制剂等药物使用,可导致缓慢性 FA,尤其是胎儿窦性心动过缓的发生^[26, 48]。

2.3.2 胎儿因素 ①心脏结构异常:心房异构、完全性大动脉转位、完全性心内膜垫缺损等,均可能并发缓慢性 FA,心脏结构异常是导致缓慢性 FA 胎儿死亡的独立风险因素,其中以左心房异构胎儿死亡率最高^[49-51]。②基因异常:缓慢性 FA,尤其是窦性心动过缓、II 度 AVB 是长 QT 综合征、儿茶酚胺敏感性多形性室速及 Brugada 综合征在胎儿期的早期,并且具有一定特征性表现,因此对于缓慢性 FA,产前相关基因筛查尤为重要^[52-54]。③中枢神经系统发育异常:亦可能并发缓慢性 FA,因此对胎儿中枢神经系统畸形筛查与评估同样重要^[55];④先天性甲状腺功能低下:个案报道胎儿窦性心动过缓是先天性甲状腺功能低下的早期表现^[56-57]。

2.3.3 特发性因素所致缓慢性 FA 这是指原因不明,母体血清自身抗体阴性,而且不伴有心脏结构异常的缓慢性 FA。研究表明,该类胎儿长期预后良好,对于特发性胎儿 I 度、II 度 AVB,甚至有自行转为正常心律的可能,推测可能与早、中孕期胎儿交感神经发育不完全所致^[49, 58-59]。

2.3.4 对于非免疫性缓慢性 FA 治疗 对该类胎儿目前尚无特异性治疗方案,产前干预以提高胎儿心室率和改善胎儿心力衰竭为目标,对于胎儿心室率 <55 次/min和(或)出现胎儿心力衰竭者,可尝试使用拟交感神经药物提高心室率,控制心力衰竭,保证胎儿有效心输出量及重要脏器灌注,常用的拟交感神经药物包括口服特布他林(2.5 mg/次 $\times 3$ 次/d)及口服硫酸沙丁胺醇(2.4 mg/次 $\times 3$ 次/d)^[15, 60];对于合并胎儿心力衰竭者,可尝试口服地高辛(0.25 mg/次 $\times 2$ 次/d)治疗^[61]。

2.3.5 对于免疫介导的缓慢性 FA 治疗 部分研究认为,对该类胎儿采取产前糖皮质激素治疗,可在一定程度上减轻免疫介导的炎症损伤,逆转不完全性 AVB 或改善 CAVB 远期预后^[15, 60, 62]。若同时合并其他免疫损伤征象,如心内膜弹力纤维增生症、扩张型心肌病、瓣膜反流等,则推荐使用糖皮质激素产前干预^[14]。虽然糖皮质激素的类型、剂量、减量标准及方案、使用持续时间及停药标准等迄今尚不统一,多数研究选择地塞米松进行产前干预,口服剂量为($4\sim 8$ mg/次) $\times 1$ 次/d^[14, 63],使用过程中需密切监测胎儿生长发育情况、羊水、母体感染及母体血糖浓度等,如出现胎儿生长发育明显落后、羊水减少、母体严重感染及妊娠期糖尿病,应较快降低地塞米松剂量^[63-64]。国外研究及《中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议》中均提示,羟氯喹可以减少抗 SSA 和(或)抗 SSB 抗体呈阳性孕妇分娩胎儿的 AVB 发生率,因此建议对该类孕妇采取羟氯喹剂量为 200 mg/次 $\times 2$ 次/d 治疗,鉴于抗 SSA/SSB 抗体及羟氯喹均可能导致 QT 间期延长,因此使用羟氯喹过程中应密切监测母体 QT 间期,根据母体实际情况调整用药^[44, 65-66];部分学者推荐对该类孕妇采取静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG),认为该方案可通过减少母体循环中自身抗体滴度,从而降低抗 SSA/SSB 对胎儿的免疫损伤^[67-68]。但是,目前关于缓慢性 FA 是否获益于 IVIG 治疗,仍存在较大争议^[69],临床应谨慎使用,尤其是 IVIG 用量、频次及使用时间均有待进一步探究。

对于不同类型免疫介导的缓慢性 FA 的药物治疗具体如下。①窦性心动过缓:目前国内外仅有数例免疫介导的胎儿窦性心动过缓相关文献报道,Chockalingam 等^[70]纳入 3 例免疫介导的窦性心动过缓患儿,诊断时胎龄为 $21\sim 25$ 周,心室率为 $70\sim 95$ 次/min,1 例并发右心室功能不全(产前未给予干预)。对 3 例患儿生后随访 2 个月至 5 年,均为窦性心动过缓,心室率为 $50\sim 80$ 次/min,无相关临床症状。目前尚无产前糖皮质激素治疗免疫介导的窦性心动过缓的文献报道,仍有待进一步探究。②I 度 AVB:对 I 度 AVB 诊断迄今尚无统一标准,因为关于胎儿 AV 间期诊断方法不同,以及胎儿 AV 间期正常参考值缺失的缘故。目前对于胎儿 I 度 AVB 研究均为个案报道^[71-73],这些局限性导致目前免疫相关胎儿 I 度 AVB 的产前干预亦存在争议。对于未合并其他免疫损伤表现的 I 度 AVB,支持产前干预的研究者认为,胎儿 I 度 AVB 是免疫

介导胎儿心脏损伤的早期表现,基于Ⅰ度 AVB 可能进展为 CAVB,及时干预可预防胎儿 AVB 进展,甚至促进延长 AV 间期恢复正常^[72];不支持的学者认为,目前胎儿Ⅰ度 AVB 的诊断标准尚不明确,机械性 AV 间期不等于电活动相关的 PR 间期,二者相关性较差,大部分胎儿期通过测量机械性 AV 间期诊断为Ⅰ度 AVB 者,出生后 PR 间期均正常,而产前使用糖皮质激素对母体及胎儿均具有较多不良反应^[44, 73-75]。国内学者对 2004—2019 年文献报道的免疫相关Ⅰ度 AVB 进行总结性分析,共计纳入 48 例受试胎儿的结果表明^[76],不同研究对于Ⅰ度 AVB 的诊断方法及诊断标准差异较大,大部分采用脉冲多普勒方法测量 AV 间期 >150 ms 进行诊断,诊断时胎龄为 16~28 周;其中 20 例接受产前糖皮质激素干预,纳入干预组($n=20$),28 例未接受干预,纳入未干预组($n=28$)。对干预组采取的糖皮质激素治疗主要为地塞米松,少部分使用倍他米松,不同研究的激素用量差异较大。干预组中,13 例(65.0%)胎儿 AV 间期恢复正常,6 例(30.0%)维持Ⅰ度 AVB,1 例(5.0%)进展为 CAVB,1 例胎儿出现发育迟滞,1 例出现羊水减少;未干预组中,16 例(57.14%)胎儿 AV 间期自行恢复正常,10 例(35.71%)维持Ⅰ度 AVB,1 例(3.57%)进展为 CAVB,1 例结局不详^[76]。虽然 2 组胎儿的宫内结局比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但是笔者认为这可能与样本量小及不同研究之间治疗差异较大有关。Tang 等^[77]对 5 例免疫介导的胎儿Ⅰ度 AVB 在产前进行地塞米松及羟氯喹规律治疗后,全部胎儿 AV 间期恢复正常,治疗过程中部分胎儿出现宫内发育迟滞,但是经过调整激素用量及出生后追赶生长,所有患儿体格及精神运动发育均正常。鉴于Ⅰ度 AVB 可能进展为 CAVB,在获得胎儿监护人知情同意及严格监测母胎不良反应情况下,可尝试采取产前糖皮质激素治疗,但是其有效性及安全性有待进一步探究。对于抗 SSA/SSB 抗体呈阳性,并且滴度较高者,尤其是既往有胎儿 AVB 妊娠史者,孕期密切监测胎儿 AV 间期动态变化,如 AV 间期进行性延长,采取产前糖皮质激素及时干预,对于预防 AVB 进展,可能更有价值。③Ⅱ度 AVB:产前诊断 AVB 中,80%~90% 为 CAVB,关于胎儿Ⅱ度 AVB 的文献报道较少,因此目前关于糖皮质激素产前治疗免疫相关Ⅱ度 AVB 的有效性、安全性,仍缺乏前瞻性、大样本、随机对照试验研究、证实。1999 年, Saleeb 等^[63]首次报道 6 例免疫相关Ⅱ度 AVB,其中 4 例接受产前糖

皮质激素治疗后均转为Ⅰ度 AVB,2 例未接受治疗的胎儿均进展为 CAVB。2009 年, Friedman 等^[9]报道 6 例免疫相关Ⅱ度 AVB 均采取激素治疗,其中 1 例在产前进展为Ⅲ度 AVB,出生后死亡,3 例维持Ⅱ度 AVB,这 3 例胎儿出生后,2 例进展为Ⅲ度 AVB,并且均植入永久心脏起搏器,另外 2 例在宫内转为窦性心律,出生后仍维持窦性心律。2016 年,西班牙 Doti 等^[78]报道 5 例免疫相关Ⅱ度 AVB,均采取产前糖皮质激素干预后,4 例进展为Ⅲ度 AVB,1 例转为窦性心律。目前关于胎儿免疫性Ⅱ度 AVB 产前糖皮质激素治疗最大的 2 项研究分别来自美国和法国。2011 年, Izmirly 等^[79]报道 21 例免疫相关Ⅱ度 AVB 胎儿中,13 例接受产前干预(4 例转为窦性心律或Ⅰ度 AVB,4 例进展为Ⅲ度 AVB,出生后均接受永久心脏起搏器植入术),另外 8 例未进行产前干预(1 例自行转律,3 例维持Ⅱ度 AVB,4 例进展为Ⅲ度 AVB,出生后接受永久心脏起搏器植入术)。2015 年, Levesque 等^[80]报道 24 例胎儿免疫相关Ⅱ度 AVB,13 例采取治疗胎儿中,9 例进展为Ⅲ度 AVB,2 例维持为Ⅱ度 AVB,1 例转为窦性心律,1 例转为Ⅰ度 AVB;11 例未治疗胎儿中,8 例进展为Ⅲ度 AVB,2 例维持为Ⅱ度 AVB,1 例转为窦性心律。2018 年, Ciardulli 等^[81]对 5 项研究进行 Meta 分析,将纳入 71 例免疫相关Ⅱ度 AVB 胎儿分为糖皮质激素干预组和非干预组发现,胎儿宫内进展为Ⅲ度 AVB 的发生率分别为 52% 及 73%,转为Ⅰ度 AVB 及窦性心律的发生率分别为 25% 及 23%,新生儿期完全恢复为窦性心律的发生率分别为 21% 及 9%,2 组上述结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),这可能与样本量小有关。产前使用糖皮质激素能否改善胎儿免疫相关Ⅱ度 AVB 的预后、转归,仍缺乏有力证据支持,但是鉴于免疫相关Ⅱ度 AVB 可能进展为Ⅲ度 AVB,以及产前使用糖皮质激素干预后,仍有部分胎儿转律可能,在获得监护人知情同意及严格监测母胎不良反应情况下,可尝试采取糖皮质激素产前治疗,但是其有效性及安全性有待进一步探究。④Ⅲ度 AVB:现有证据表明,Ⅲ度 AVB 一旦发生,一般不可逆转,并且短期及长期预后均较差,可采取特布他林、硫酸沙丁胺醇等拟交感神经药物及地高辛治疗,若合并其他心脏免疫损伤表现,如心内膜弹力纤维增生症、瓣膜反流、心脏增大,则可加用糖皮质激素产前治疗^[82]。2019 年, Ciardulli 等^[83]对 8 项研究进行 Meta 分析,纳入 162 例未合并其他心脏免疫损伤表现的免疫相关Ⅲ度 AVB 胎儿,并将其分为产

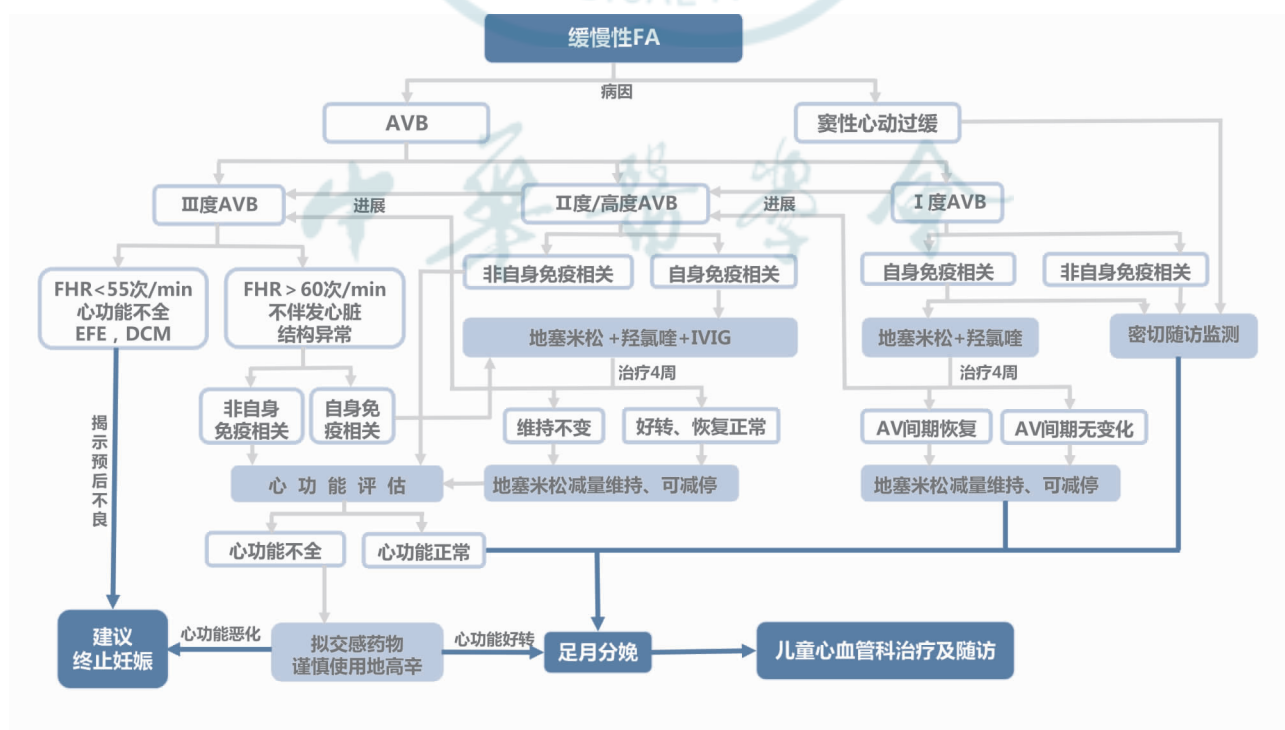
前糖皮质激素干预组($n=85$)与未干预组($n=67$)研究发现,在改善免疫相关Ⅲ度 AVB 胎儿预后方面,2 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。但是,也有少部分研究提示,产前糖皮质激素干预可以预防宫内其他心脏免疫损伤的发生,降低新生儿红斑狼疮非心脏表现的发生,甚至延长出生后首次心脏起搏器植入时间^[14]。基于Ⅲ度 AVB 的不良预后及不可逆转性,及时发现Ⅰ、Ⅱ度 AVB 并进行早期干预,成为可能改善这类胎儿的关键。2018 年, Cuneo 等^[84]对 273 例抗-Ro 呈阳性孕妇,对其在孕龄为 18~26 孕周时,每天监测 2 次胎心率及心律发现,21 例胎儿异常(5 例在发现异常后 3 h 内就诊,9 例在发现异常后 3~12 h 内就诊,7 例在发现异常后 >12 h 就诊)中,1 例发现胎心率及心律异常后,12 h 内接受地塞米松及 IVIG 治疗的Ⅱ度 AVB 胎儿,恢复为窦性心律,这证实了及时发现、及时处理Ⅱ度 AVB 的重要性,另外 2 例胎儿心律从完全正常到Ⅲ度 AVB 的检出时间分别 <12 h 及 24 h,然而即使积极进行激素及 IVIG 治疗,也未能逆转其进展,产后均接受心脏起搏器植入术治疗。这项研究提示,从窦性心律进展为Ⅲ度 AVB 可以发生在 24 h,甚至 12 h 内,常规监测方案(每周 1~2 次)常不能早期发现Ⅲ度 AVB。如何早期发现Ⅲ度 AVB,掌握最佳治疗时间窗,尚有待进一步探究。

《本指导意见》制定慢性 FA 干预流程图,见图 2。

2.3.6 胎儿起搏治疗 1986 年, Carpenter 等^[85]经外科方式完成第 1 例胎儿 CAVB 的心脏起搏器植入术。2003 年, Assad 等^[86]经母体腹部、子宫、胎儿胸壁穿刺胎儿左心室心肌,通过 18 G 穿刺鞘组植入新型 T 型起搏导管进行胎儿心脏起搏,胎儿起搏心率为 140 次/min。上述研究结果均不理想,最终胎儿均死亡。2005 年, Fayn 等^[87]进行超声引导下胎儿心脏起搏器植入术的可行性研究,研究中对心脏起搏器大小、电池要求、不同胎龄胎儿剑突至心包距离和穿刺角度、不同胎儿心力衰竭状态下的起搏指征及模式等临床问题进行探索,这些经验的积累促进了胎儿心脏起搏治疗技术的进步。目前国内尚无这方面相关研究报道,对 FA 的胎儿起搏治疗仍有待进一步探究。

3 总结与展望

早、中孕期胎儿交感神经发育不健全,可导致胎儿心脏搏动异常,随着心脏交感神经逐渐发育完善,大部分胎儿心脏异常搏动可逐渐消失。对于一过性、不造成胎儿血流动力学改变的 FA,无需采取特殊干预,对该类胎儿进行密切随访即可。对持续性、可造成胎儿血流动力学明显改变及重要脏器继发性损伤的严重 FA,往往隐匿于普通心律失常患



注:FA为胎儿心率失常,AVB为房室传导阻滞,FHR为胎儿心率,IVIG为静脉注射免疫球蛋白,EFE为心内膜弹力纤维增生症,DCM为扩张型心肌病

图2 慢性FA干预流程图

儿中,并且多由简单、无血流动力学影响 FA 逐渐进展及恶化,甚至还可表现为紊乱性、多源性心律失常,并导致胎儿心力衰竭。临床工作中应当加强胎儿监护,及时发现 FA;对于出现过 FA 者,应定期随访,明确其转归;对于一过性、非持续性、不造成胎儿血流动力学改变的 FA,亦应加强监测,为孕妇及其家庭提供正确的咨询及指导。对于随访发现的持续性、可能造成或已经造成胎儿血流动力学明显改变的严重 FA 胎儿,应及时治疗,尽量减少异常血流动力学持续时间,严防出现胎儿重要脏器损害;对于发现时已经处于终末期的 FA,或治疗无效且逐渐加重的 FA,应当在医师的监护下,协助孕妇做出终止妊娠的临床决策。通过对治疗 FA 的系统研究,探寻出现持续性、可能会造成胎儿血流动力学明显改变的严重 FA 的高危或预测因素,指导临床监测具有重要意义。同时,还要注重对 FA 远期预后研究,包括 FA 出生前、后生长发育情况监测,出生后生存质量、神经系统损伤、精神运动发育、认知功能评价等进行长期随访研究,这对于 FA 治疗、干预、管理方案逐步完善非常重要^[1-2, 5, 88-91]。

尽管 FA 产前诊断及产前干预已取得较大进步,但是笔者认为,仍存在较多不足:①由于不同测量技术、不同胎龄及不同胎心率胎儿 AV 间期正常参考值缺乏,目前尚无统一的胎儿 I 度 AVB 诊断标准,常规超声心动图技术尚不能很好鉴别诊断短 VA 间期及长 VA 间期 SVT,对胎儿长 QT 综合征诊断,仍存在较多困难,这些困境限制了临床对部分 FA 产前干预方案制定及完善;②对于快速性 FA,根据不同 SVA 类型、是否合并 FH 选择个体化治疗方案,提高宫内转律成功率及缩短转律时间,尚有待进一步探究;③糖皮质激素及 IVIG 在免疫介导的不同类型缓慢性 FA 产前干预中的有效性及安全性尚不明确,如何甄别缓慢性 FA 发生的高危人群,如何早期发现免疫介导的早期损伤征象,并进行早期干预,避免 III 度 AVB 发生,这些问题目前均尚未明确。

FA 产前治疗中,还应着重关注治疗相关药物导致的母胎不良反应,尤其是应本着“Mother's safety is the first priority”(优先考虑母亲安全)的产前干预原则,进行 FA 产前治疗,治疗中着重强调对母体的不良反应监测与及时处理。有些药物可能导致胎儿生长发育迟滞(地塞米松)、新生儿低血糖(索他洛尔)、潜在视网膜病变(羟氯喹)、经血传播疾病(IVIG)等。因此,对这些药物的使用方法、

剂量、疗程,甚至停药指针等,均需要在未来临床实践中不断探明。

对 FA 分娩方式的影响因素及选择,也应作为临床高度关注的问题。绝大多数不伴血流动力学改变 FA,并不影响分娩方式选择。但是,对于持续性快速性或缓慢性 FA、伴有心力衰竭的 FA,无论选择无创或有创产前治疗方式,抑或选择终止妊娠后的产后治疗,均需胎儿心脏治疗团队的儿童心脏科、产科、新生儿科医师综合权衡决定;对这部分 FA 分娩方式选择的影响因素,除医学因素外,还应综合考虑胎儿家庭、社会等因素。

综上所述,《本指导意见》对上述 FA 产前治疗及管理是在国内初步探索经验基础上,结合国外先进经验,经过专家组反复研讨制定,为现阶段该领域提纲挈领的指导意见。随着国内外 FA 产前干预工作的进一步发展,更多多中心、前瞻性随机对照试验结果的发布,在国内同道共同努力下,《本指导意见》将不断更新、完善。今后的临床实践,必将促使 FA 产前治疗及管理领域诸多问题逐步规范化,也将更符合国内临床实践需求,以促进 FA 产前管理不断进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 以下专家参加《胎儿心律失常产前治疗及管理专家指导意见》制定(按单位名称拼音首字母顺序排列)

安徽医科大学附属第一医院(王玲);北京大学第一医院(张清友);北京阜外医院(逢坤静);重庆医科大学附属儿童医院(李谧);复旦大学附属儿科医院(吴琳);复旦大学附属妇产科医院(任芸芸);甘肃省妇幼保健院(安彩霞);广东省人民医院(潘微、周成斌);广东省妇幼保健院(杨超);广西柳州市妇幼保健院(易容松);广州市妇女儿童医疗中心(王红英);河北省儿童医院(董凤群);湖北省妇幼保健院(杨小红、赵胜);湖南省儿童医院(陈智);湖南省人民医院(何学华、刘震宇);华中科技大学同济医学院附属协和医院(谢明星);吉林大学附属第二医院(宋文龄);江苏省常熟市第一人民医院(朱泽东);江苏省苏州太仓市第一人民医院(顾月琴);江西省儿童医院(段君凯);空军军医大学西京医院(李军);兰州大学第二医院(吴婷婷);南京军区福州总医院(王鸿);南京医科大学附属儿童医院(朱善良);内蒙古自治区人民医院(冯天鹰、张春丽);青岛市妇女儿童医院(陈涛涛);山东大学齐鲁医院(孔清玉、于臻);山东省立医院(韩波、赵立健);山东省临沂市妇女儿童医院(钟士庆);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(张玉奇);上海交通大学附属新华医院儿童心脏中心(陈树宝、陈笋、孙锬、武育蓉、朱建幸);上海交通大学医学院附属儿童医院(肖婷婷);上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院(牛建梅);上海交通大学医学院附属仁济医院(林建华);上海市长宁区妇幼保健院(周毓青);深圳儿童医院(孟祥春);深圳市人民医院(熊奕);首都医科大学附属北京安贞医院(丁文虹、韩玲、何怡华);四川大学华西第二医院(华益民、刘瀚旻、周开宇);苏州大学附属儿童医院(吕海涛、周万平);天津第五中

心医院(姚玲);同济大学附属第一妇婴保健院(陈萍);温州医科大学附属第二医院/育英儿童医院(吴蓉洲、荣星);西安交通大学附属第二医院(刘保民);西安交通大学附属儿童医院(张艳敏);云南保山人民医院(杨自月);浙江大学医学院附属儿童医院(汪伟、叶菁菁);浙江大学医学院附属邵逸夫医院(赵博文);浙江省东阳市妇女儿童医院(韦巧萍);浙江省杭州市临安市人民医院(曹丽红);浙江省绍兴人民医院儿科(陈啸洪);浙江省台州医院(卢洪萍);郑州大学第一附属医院(赵丽娟);中国医科大学附属盛京医院(邢艳琳);中山大学附属第三医院(张辉)

参 考 文 献

- [1] Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus[J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25(3): 234-251. DOI: 10.1007/s00246-003-0589-x.
- [2] Lopriore E, Aziz MI, Nagel HT, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after fetal arrhythmia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(1): 46. e1-46. e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.002.
- [3] Eibschitz I, Abinader EG, Klein A, et al. Intrauterine diagnosis and control of fetal ventricular arrhythmia during labor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 122(5): 597-600. DOI: 10.1016/0002-9378(75)90056-3.
- [4] Newburger JW, Keane JF. Intrauterine supraventricular tachycardia[J]. *J Pediatr*, 1979, 95(5 Pt 1): 780-786. DOI: 10.1016/s0022-3476(79)80736-2.
- [5] McElhinney DB, Tworetzky W, Lock JE. Current status of fetal cardiac intervention[J]. *Circulation*, 2010, 121(10): 1256-1263. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870246.
- [6] 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.
- [7] Api O, Carvalho JS. Fetal dysrhythmias[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(1): 31-48. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.01.001.
- [8] Westgren M. Fetal medicine and treatment[M]// Seyberth HW, Rane A, Schwab M. *Pediatric clinical pharmacology*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2011: 271-283. DOI: 10.1007/978-3-642-20195-0.
- [9] Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.12.027.
- [10] van den Heuvel F, Bink-Boelkens MT, du Marchie Sarvaas GJ, et al. 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. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.00958.x.
- [11] Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, et al. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias[J]. *Circulation*, 2000, 101(23): 2721-2726. DOI: 10.1161/01.cir.101.23.2721.
- [12] Schmolling J, Renke K, Richter O, et al. Digoxin, flecainide, and amiodarone transfer across the placenta and the effects of an elevated umbilical venous pressure on the transfer rate[J]. *Ther Drug Monit*, 2000, 22(5): 582-588. DOI: 10.1097/00007691-200010000-00013.
- [13] Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, et al. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 19(2): 158-164. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00562.x.
- [14] Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease[J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1542-1548. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A.
- [15] Mevorach D, Elchalal U, Rein AJ. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(5): 478-482. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32832ed817.
- [16] Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal / foetal dyad at risk[J]. *J Intern Med*, 2009, 265(6): 653-662. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02100.x.
- [17] Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT, et al. Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2006, 21(3): 307-313. DOI: 10.1159/000091362.
- [18] Sridharan S, Sullivan I, Tomek V, et al. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: comparison of two drug treatment protocols[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(9): 1913-1919. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.03.023.
- [19] Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, et al. Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8): e016597. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016597.
- [20] Suter S, Yagel S, Silverman NH, et al. Fetal cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases[J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162: 658. DOI: 10.1007/s00431-003-1243-6.
- [21] Yu S, Van Veen BD, Wakai RT. Detection of T-wave alternans in fetal magnetocardiography using the generalized likelihood ratio test[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2013, 60(9): 2393-2400. DOI: 10.1109/TBME.2013.2256907.
- [22] Kiefer-Schmidt I, Lim M, Wacker-Gussmann A, et al. Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis[J]. *J Perinat Med*, 2012, 40(3): 277-286. DOI: 10.1515/jpm.2011.139.
- [23] Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, et al. *In utero* diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography[J]. *Circulation*, 2013, 128(20): 2183-2191. DOI: 10.1161/CIRCULATION



- NAHA. 113. 004840.
- [24] Ishikawa S, Yamada T, Kuwata T, et al. Fetal presentation of long QT syndrome—evaluation of prenatal risk factors: a systematic review[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 33(1): 1-7. DOI: 10.1159/000339150.
- [25] D'Alto M, Russo MG, Paladini D, et al. The challenge of fetal dysrhythmias: echocardiographic diagnosis and clinical management[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, 9(2): 153-160. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3281053bf1.
- [26] Pruetz JD, Miller JC, Loeb GE, et al. Prenatal diagnosis and management of congenital complete heart block[J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111(8): 380-388. DOI: 10.1002/bdr2.1459.
- [27] Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, et al. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography[J]. *Heart*, 2006, 92(12): 1831-1837. DOI: 10.1136/hrt.2006.093070.
- [28] Amiel-Tison C, Cabrol D, Denver R, et al. Fetal adaptation to stress. Part I: acceleration of fetal maturation and earlier birth triggered by placental insufficiency in humans[J]. *Early Hum Dev*, 2004, 78(1): 15-27. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2004.03.002.
- [29] Bergman G, Jacobsson LA, Wahren-Herlenius M, et al. Doppler echocardiographic and electrocardiographic atrioventricular time intervals in newborn infants: evaluation of techniques for surveillance of fetuses at risk for congenital heart block[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 28(1): 57-62. DOI: 10.1002/uog.2712.
- [30] Phoon CK, Kim MY, Buyon JP, et al. Finding the "PR-fect" solution: what is the best tool to measure fetal cardiac PR intervals for the detection and possible treatment of early conduction disease? [J]. *Congenit Heart Dis*, 2012, 7(4): 349-360. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2012.00652.x.
- [31] Zhou K, Hua Y, Zhu Q, et al. Transplacental digoxin therapy for fetal tachyarrhythmia with multiple evaluation systems[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(11): 1378-1383. DOI: 10.3109/14767058.2011.554924.
- [32] Huhta JC. Fetal congestive heart failure[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005, 10(6): 542-552. DOI: 10.1016/j.siny.2005.08.005.
- [33] Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study [J]. *Circulation*, 2011, 124(16): 1747-1754. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026120.
- [34] Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, et al. Transplacental treatment of fetal tachycardia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(11): 1076-1083. DOI: 10.1002/pd.5144. PMID: 28833310.
- [35] Alsaied T, Baskar S, Fares M, et al. First-line antiarrhythmic transplacental treatment for fetal tachyarrhythmia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12): e007164. DOI: 10.1161/JAHA.117.007164.
- [36] Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, et al. Antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias: multicenter trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(7): 874-885. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.06.024.
- [37] Stirnemann J, Maltret A, Haydar A, et al. Successful *in utero* transesophageal pacing for severe drug-resistant tachyarrhythmia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(4): 320-325. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.07.018.
- [38] Schleich JM, Bernard Du Haut Cilly F, Laurent MC, et al. Early prenatal management of a fetal ventricular tachycardia treated *in utero* by amiodarone with long term follow-up[J]. *Prenat Diagn*, 2000, 20(6): 449-452.
- [39] Simpson JM, Maxwell D, Rosenthal E, et al. Fetal ventricular tachycardia secondary to long QT syndrome treated with maternal intravenous magnesium: case report and review of the literature[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 34(4): 475-480. DOI: 10.1002/uog.6433.
- [40] Strasburger JF, Wakai RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and *in utero* therapy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(5): 277-290. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.32.
- [41] Cuneo BF, Ovadia M, Strasburger JF, et al. Prenatal diagnosis and *in utero* treatment of torsades de pointes associated with congenital long QT syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(11): 1395-1398. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00343-6.
- [42] Perin F, Rodríguez Vázquez del Rey MM, Deiros Bronte L, et al. Fetal bradycardia: a retrospective study in 9 Spanish centers[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2014, 81(5): 275-282. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.12.020.
- [43] Roy KK, Subbaiah M, Kumar S, et al. Feto-maternal outcome in pregnancies complicated by isolated fetal congenital complete heart block [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 34(6): 492-494. DOI: 10.3109/01443615.2014.914480.
- [44] Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, et al. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(1): 64. e1-64. e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.09.020.
- [45] Isayama T, Inamura N, Shiono N, et al. Neonatal lupus erythematosus complicated by improved congenital complete heart block[J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(4): 521-524. DOI: 10.1111/ped.12073.
- [46] Eronen M, Sirén MK, Ekblad H, et al. Short-and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed *in utero* or as a newborn[J]. *Pediatrics*, 2000, 106(1 Pt 1): 86-91. DOI: 10.1542/peds.106.1.86.
- [47] Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, et al. Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 826-830. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.049.



- [48] Mungan NK, Wilson TW, Nischal KK, et al. Hypotension and bradycardia in infants after the use of topical brimonidine and beta-blockers[J]. *J AAPOS*, 2003, 7(1): 69-70. DOI: 10.1067/mpa.2003.S1091853102420137.
- [49] Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution[J]. *Circulation*, 2008, 118(12): 1268-1275. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735118.
- [50] Brucato A, Jonzon A, Friedman D, et al. Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block[J]. *Lupus*, 2003, 12(6): 427-435. DOI: 10.1191/0961203303lu408oa.
- [51] Taketazu M, Loughheed J, Yoo SJ, et al. Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(5): 720-724. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.119.
- [52] Crotti L, Tester DJ, White WM, et al. Long QT syndrome-associated mutations in intrauterine fetal death[J]. *JAMA*, 2013, 309(14): 1473-1482. DOI: 10.1001/jama.2013.3219.
- [53] Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, et al. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome[J]. *Circulation* 126, 2688-95 (2012).
- [54] Kanter RJ, Cuneo BF, Etheridge SP, et al. Brugada-like syndrome in infancy presenting with rapid ventricular tachycardia and intraventricular conduction delay [J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 14-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114132.
- [55] Lear CA, Westgate JA, Ugwumadu A, et al. Understanding fetal heart rate patterns that may predict antenatal and intrapartum neural injury[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2018, 28: 3-16. DOI: 10.1016/j.spen.2018.05.002.
- [56] Nakanomori A, Nagano N, Seimiya A, et al. Fetal sinus bradycardia is associated with congenital hypothyroidism: an infant with ectopic thyroid tissue[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 248(4): 307-311. DOI: 10.1620/tjem.248.307.
- [57] Lapointe S, Rottembourg D, Dallaire F. Isolated fetal sinus bradycardia as a first sign of congenital hypopituitarism[J]. *CJC Open*, 2020, 2(5): 420-422. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.04.004.
- [58] Breur JM, Oudijk MA, Stoutenbeek P, et al. Transient non-autoimmune fetal heart block[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2005, 20(2): 81-85. DOI: 10.1159/000082427.
- [59] Newbury A, Fahey M. Resolution of fetal second-degree atrioventricular block[J]. *J Electrocardiol*, 2018, 51(6): 945-947. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.020.
- [60] Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, et al. The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block[J]. *Mod Rheumatol*, 2013, 23(4): 653-658. DOI: 10.1007/s10165-012-0704-z.
- [61] Patel D, Cuneo B, Viesca R, et al. Digoxin for the treatment of fetal congestive heart failure with sinus rhythm assessed by cardiovascular profile score[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21(7): 477-482. DOI: 10.1080/14767050802073790.
- [62] Makino S, Yonemoto H, Itoh S, et al. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjögren's syndrome[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007, 86(9): 1145-1146. DOI: 10.1080/00016340701343024.
- [63] Saleeb S, Copel J, Friedman D, et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(11): 2335-2345. DOI: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2335::AID-ANR12>3.0.CO;2-3.
- [64] Cuneo BF, Lee M, Roberson D, et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(12): 1400-1405. DOI: 10.3109/14767051003728237.
- [65] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 76-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268.
- [66] Izmirly P, Kim M, Friedman DM, et al. Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(3): 292-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.045.
- [67] Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, et al. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and-SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2413-2422. DOI: 10.1172/JCI27803.
- [68] Miranda-Carús ME, Askanase AD, Clancy RM, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF- α by macrophages[J]. *J Immunol*, 2000, 165(9): 5345-5351. DOI: 10.4049/jimmunol.165.9.5345.
- [69] Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1138-1146. DOI: 10.1002/art.27308.
- [70] Chockalingam P, Jaeggi ET, Rammeloo LA, et al. Persistent fetal sinus bradycardia associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(12): 2682-2685. DOI: 10.3899/jrheum.110720.
- [71] Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, et al. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(4): 1253-1261. DOI: 10.1002/



- art. 20126.
- [72] Vesel S, Mazi U, Blejec T, et al. First-degree heart block in the fetus of an anti-SSA/Ro-positive mother: reversal after a short course of dexamethasone treatment [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50 (7): 2223-2226. DOI: 10.1002/art.20341.
- [73] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773143.
- [74] Altman CA, Sheth SS. Could timing be everything for antibody-mediated congenital heart block? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (16): 1952-1954. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1039.
- [75] Van den Berg NW, Slieker MG, van Beynum IM, et al. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 167-171. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.119.
- [76] Liao H, Tang C, Qiao L, et al. Prenatal management strategy for immune-associated congenital heart block in fetuses[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 644122. DOI: 10.3389/fcvm.2021.644122.
- [77] Tang C, Yu H, Shao S, et al. Case report: prenatal diagnosis and treatment of fetal autoimmune-associated first-degree atrioventricular block: first report from China[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 683486. DOI: 10.3389/fcvm.2021.683486.
- [78] Doti PI, Escoda O, Cesar-Díaz S, et al. Congenital heart block related to maternal autoantibodies: descriptive analysis of a series of 18 cases from a single center [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(2): 351-356. DOI: 10.1007/s10067-016-3174-4.
- [79] Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033894.
- [80] Levesque K, Morel N, Maltret A, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(12): 1154-1160. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.005.
- [81] Ciardulli A, D'Antonio F, Magro-Malosso ER, et al. Maternal steroid therapy for fetuses with second-degree immune-mediated congenital atrioventricular block: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97 (7): 787-794. DOI: 10.1111/aogs.13338.
- [82] Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients [J]. *Circulation*, 2011, 124 (18): 1919-1926. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970.
- [83] Ciardulli A, D'Antonio F, Magro-Malosso ER, et al. Maternal steroid therapy for fetuses with immune-mediated complete atrioventricular block: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 (11): 1884-1892. DOI: 10.1080/14767058.2017.1419182.
- [84] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.076.
- [85] Carpenter RJ Jr, Strasburger JF, Garson A Jr, et al. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8(6): 1434-1436. DOI: 10.1016/s0735-1097(86)80319-9.
- [86] Assad RS, Zielinsky P, Kalil R, et al. New lead for *in utero* pacing for fetal congenital heart block [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(1): 300-302. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)00220-4.
- [87] Fayn E, Chou HA, Park D, 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.01.066.
- [88] Hahurij ND, Blom NA, Lopriore E, et al. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(2): 83-87. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.001.
- [89] Li Y, Yin S, Fang J, et al. Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac surgery: current evidence based on a Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45 (6): 639-648. DOI: 10.1002/uog.13436.
- [90] Oudijk MA, Gooskens RH, Stoutenbeek P, et al. Neurological outcome of children who were treated for fetal tachycardia complicated by hydrops[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(2): 154-158. DOI: 10.1002/uog.1106. PMID: 15287052.
- [91] Zhou K, Zhou R, Zhu Q, et al. Evaluation of therapeutic effect and cytokine change during transplacental Digoxin treatment for fetal heart failure associated with fetal tachycardia, a case-control study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(4): e62-e64. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.130.

(收稿日期:2021-06-11 修回日期:2021-12-13)

中华医学会儿科学分会心血管学组胎儿心脏病协作组, 中华医学会儿科学分会心血管学组围产期先天性心脏病诊疗协作组, 周开宇, 等. 胎儿心律失常产前治疗及管理专家指导意见[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2022, 18(1): 15-29.