

母体自身抗体暴露的胎儿心脏影像学研究进展

李文瑶, 罗小东*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2025年3月22日; 录用日期: 2025年4月15日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

母体自身抗体引发的胎儿心脏损害进展迅速, 严重时可导致围产期死亡或需终身心脏支持治疗。早期准确诊断对改善患儿预后具有重要的临床价值。本文系统综述自身抗体介导的胎儿心脏病理机制及影像学评估技术进展, 重点探讨多模态成像技术在产前诊断中的应用价值。

关键词

自身抗体暴露, 产前影像诊断, 超声心动图

Progress in Imaging Studies of Fetal Hearts with Exposure of Maternal Autoantibodies

Wenyao Li, Xiaodong Luo*

Department of Gynaecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 22nd, 2025; accepted: Apr. 15th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Fetal cardiac damage caused by maternal autoantibodies progresses rapidly and can lead to perinatal death or require lifelong cardiac support treatment in severe cases. Early accurate diagnosis is of great clinical value for improving the prognosis of the affected children. This article systematically reviews the pathological mechanisms of fetal heart diseases mediated by autoantibodies and the progress in imaging assessment techniques, and focuses on the application value of multimodal imaging techniques in prenatal diagnosis.

Keywords

Autoantibody Exposure, Prenatal Imaging Diagnosis, Echocardiography

*通讯作者。

文章引用: 李文瑶, 罗小东. 母体自身抗体暴露的胎儿心脏影像学研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2613-2618.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541220



1. 引言

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)常见于育龄女性, 产科常见系统性红斑狼疮、干燥综合征、抗磷脂综合征和类风湿关节炎等[1], 其产生多种抗体和免疫复合物来攻击全身多处器官及组织。而母体来源的抗体通过胎盘转移至胎儿体内后, 可引发胎儿心脏发生免疫复合物沉积及炎症反应, 进而导致心肌组织钙化与纤维化病变。该病理过程可累及心脏传导系统的房室结区域, 同时也可能波及心内膜和心肌组织[2]。严重时可导致胎儿或新生儿死亡、终生需要心脏起搏或心脏移植。胎儿心脏的影像学检查对于胎儿宫内异常的早期发现是至关重要的。因此, 本文旨在探讨母体自身抗体所致胎儿心脏损害的影像学研究进展。

2. 母体自身抗体暴露对胎儿心脏损害的发病机制

迄今为止, 已经提出了交叉反应性假说和凋亡假说来共同解释对抗 SSA/Ro-SSB/La 抗体在胎儿心脏中引发损伤的分子机制。第一个假说细胞内靶抗原在生理重塑过程中易位到经历凋亡的心肌细胞表面, 并与循环中母体自身抗体结合。致病性抗体-凋亡细胞免疫复合物的形成促进促炎和促纤维化反应[3]。第二种假说基于分子模拟, 抗体与 L 型钙通道发生交叉反应, 导致钙稳态失调[4]。Kotecha 等[5], 在 12 例母体自身抗体暴露胎儿尸检中观察到心肌细胞严重萎缩, 几乎完全被肌纤维化和营养不良钙化所取代, 伴房室瓣破裂。此外, Cuneo 等[6], 研究了 6 例无完全性房室传导阻滞(complete atrio ventricular block, CAVB)或瓣膜破裂的心内膜弹性纤维增生症(endocardial fibroelastosis, EFE)患者的组织病理学和免疫学染色, 没有观察到细胞凋亡的证据, 因此排除了程序性细胞死亡。

越来越多的研究证实, 母源性抗 Ro 抗体及抗 La 抗体可与心肌细胞凋亡过程中暴露的同源胎儿抗原特异性结合, 该免疫反应促使原本心肌细胞内的 Ro 及 La 抗原向细胞膜表面迁移, 表面形成的抗原-抗体复合物使心肌细胞成为巨噬细胞的吞噬靶标[7], 尤其最新研究显示 Siglec-1 (表面蛋白唾液酸结合的免疫球蛋白样凝集素 1)阳性巨噬细胞通过 $Fc\gamma$ 受体介导的免疫复合物吞噬过程中, 与 Ro60 抗原偶联的单链 RNA 可激活 toll 样受体信号通路, 触发级联反应生成促炎介质及纤维化诱导因子。该信号轴的核心效应分子包括 1 型干扰素(IFN-I)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)及转化生长因子 β (TGF β), 共同驱动心肌组织炎症反应与纤维化进程。最终的结果是成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞, 导致取代房室结的瘢痕形成[8][9]。

3. 母体自身抗体暴露对胎儿心脏损害影像检查方法

3.1. 胎儿超声心动图

超声检查在产前诊断中具有显著优势, 其具有无创、无辐射、实时动态观察等优势。现超声检查已成为围产期监测的核心手段, 其不仅能系统评估胎儿形态发育参数, 还能同步监测母体子宫-胎盘循环状态。对于自身抗体暴露的孕妇, 胎儿超声心动图显尤为重要, 可以清晰显示胎儿心脏的解剖结构和血流动力学关系, 有助于早期发现胎儿心脏异常, 早期干预, 改善预后。

超声心动图作为评估自身免疫性疾病孕妇胎儿心脏形态及功能的主要影像学工具。除传统技术如 M 型超声、多普勒血流频谱分析及组织多普勒成像(tissue Doppler imaging, TDI)外, 近年涌现的斑点追踪技术(speckle tracking imaging, STI)通过追踪心肌声学斑点位移, 实现了对右心室整体及节段性应变(strain)与

应变率(strain rate)的无角度依赖性量化分析。此外, 胎儿心脏定量分析技术(fetal heart quantification, Fetal HQ)通过标准化半自动心腔轮廓勾画, 可精准测量右心室容积、射血分数等三维功能参数。上述技术创新显著提升了右心功能评估的客观性与敏感性, 尤其在识别早期亚临床右心室收缩功能受损方面具有重要临床价值。

3.1.1. M 型超声心动图

M 型超声是一种通过将光标垂直于房室瓣膜水平的室间隔放置来识别收缩末期和舒张末期。它被用于测量心室腔室大小、心室壁厚度、心室收缩力、房室瓣膜的大小、主动脉的尺寸和肺流出道, 以及评估胎儿心律失常等。

DeVore 等人[10], 通过 M 型超声测量的胎儿心脏尺寸与双顶径(biparietal diameter, BPD)之间存在高度相关性。这一发现强调了 M 型超声在评估胎儿心脏发育方面的可靠性, 尤其是在结合双顶径等生长参数时, 能够更准确地评估胎儿的整体发育状况。在 M 型取样线穿过心房, 和心室壁时, 不仅能够反映心房和心室运动节律, 而且可以反映心房和心室活动的相互关系。在高危孕妇(如母胎自身抗体暴露等)的产前超声检查中, 可以更早地发现胎儿心脏异常, 从而采取适当的干预措施, 改善妊娠结局。但是, 当胎儿处于正枕前位或孕妇肥胖时, M 型超声很难清晰描记心房和心室壁的运动曲线。另外, M 型超声也不能明确判断房、室收缩的起点, 这是 M 型超声的局限性。

3.1.2. 组织多普勒技术(Tissue Doppler Imaging, DT)

心脏的电活动导致了心脏的机械运动, 引起各心腔压力的变化, 导致血液流动, 产生多普勒效应, 形成血流频谱, 通过血流频谱形态和节律的变化, 对心房、心室活动发生的时间和规律进行分析。多普勒常见用途是评估舒张期和收缩期的血流。同时基于多普勒技术, 目前心肌做功指数以及 E/ϵ 比值已被广泛运用于评估胎儿心脏功能。闫亚妮等[11], 采用血流脉冲多普勒检查免疫相关胎儿心脏发现 2 例 II 度和 2 例 III 度房室传导阻滞。

1) 心肌做功指数(Myocardial Performance Index, MPI)

MPI 指数指心室等容收缩时(isovolumetric contraction time, ICT)与等容舒张时(isovolumetric relaxation time, IRT)之和与射血时间(ejection time, ET)的比值, 即 $MPI = (ICT + IRT) / ET$, 该值的测量不受胎儿心率、解剖结构等因素的影响, 可综合评估胎儿心室收缩与舒张功能。MPI 被认为是整体心脏功能的标志物和功能障碍的高度敏感参数。由于多普勒波形中缺乏计算时间周期的明确标志, 测量出的值有较大差异, 因此出现了改良心肌做功指数 $modtei = (ICT + IRT) / ET$ 。

孙心蕊等[12], 用 RV-Mod-MPI 评估产科抗磷脂综合征累及胎儿右心室功能, 并预测不良妊娠结局。王冰堰等[13], 发现 C-OAPS 组、NC-OAPS 组与对照组相比, MPI 降低、E/A 值升高, OAPS 孕妇胎儿于孕 24~32 周即可出现 LV 功能损伤, 且 COAPS 组胎儿 LV 功能损伤更严重。

该技术基于二尖瓣和主动脉瓣的开闭瞬间作为参考点, 这导致测量时间变短, 研究者对胎儿的左心室进行了研究, 发现测量值有良好的重复性。但其结果因检查设备的类型、获得的图像质量和测试人员的熟练程度而有所不同, 所以这也是超声检测作为一种半定量评价方法的局限性。为尽量避免人体主观性的问题, 目前有心肌做功指数自动测量技术, 该技术有较高的准确性和重复性。

2) E、A、E/A 值

TDI 技术可直接评估整个心动周期的心肌运动速度, 收缩期心肌运动速度 Sa 被用于评价收缩功能, 而舒张早期 Ea 和舒张晚期 Aa 峰值及 Ea/Aa 比值被用于评价舒张功能。Muradiye 等[14]研究发现 AID 孕妇胎儿三尖瓣舒张早、晚波速度(E、A 波)及比值(E/A)均高于对照组。陈文姣等人[15], 研究发现在孕 32 周后, 妊娠期糖尿病孕妇血糖控制良好组和控制不良组胎儿二尖瓣 Ea/Aa 值均小于正常对照组, 表明在

孕晚期 GDM 孕妇胎儿出现左心室舒张功能降低, 且与血糖控制情况无关。E'、A'、E'/A'值可用于评价胎儿右心收缩及舒张功能, 该方法简便、易行, 有助于早期发现胎儿心功能异常, 为临床积极治疗提供重要依据。

3.1.3. 斑点追踪成像(Speckle Tracking Imaging, STI)

STI 作为近年来兴起的一种超声心动图技术, 通过追踪心肌内的声学斑点在连续帧之间的运动, 能够精确地量化心肌的形变能力, 早期评估亚临床心肌损伤或功能障碍。目前这一技术在评估胎儿心脏功能中发挥了愈来愈重要的作用。Duan 等[16], 通过应用二维斑点追踪技术对母亲患有 AID 的胎儿心功能和不同步性进行综合评估。发现 AID 胎儿不仅左心室不同步水平增加, 而且还发现左心室传导系统亚临床损害的额外信息。

3.1.4. 速度向量成像(Velocity Vector Imaging, VVI)

VVI 是一种基于斑点追踪的超声成像技术, 通过追踪心肌组织内自然声学斑点的空间运动, 定量分析心肌形变能力(应变与应变率)。将心肌运动的速度向量(大小与方向)实时叠加在二维超声图像上, 直观显示心肌运动模式。传统多普勒技术依赖声束与运动方向的角度, 而 VVI 通过斑点追踪直接分析心肌运动, 不受声束角度限制。心肌的应变和应变率反映心肌纤维的应力状态, 是 VVI 成像中评价心肌收缩和舒张功能的有力指标。心肌变形不仅对前负荷和后负荷敏感, 而且对缺血也很敏感[17]。

3.1.5. 胎儿心脏定量分析技术(Fetal Heart Quantification, Fetal HQ)

Fetal HQ 是同样也是基于 STI 自动追踪识别心室内膜, 将心内膜分为 24 个节段, 逐段分析形态、大小及收缩功能。该技术可以客观评估胎儿心脏收缩功能, 为评估心室形状及收缩功能提供多项指标, 具有较高的可重复性。

Fetal HQ 对于胎儿心脏定量化评估具有核心的意义, 可以更加精确地了解胎儿血流动力学特征, 特别对患有先天性心脏病的胎儿而言, 可以最早最直接观察胎儿的病情, 并且较早预测结局, 也可用于评价胎儿心脏介入治疗及其他治疗的疗效, 评估心室形状及收缩功能。Harbison [18]等人应用 Fetal HQ 心室 24SI 节段评估经激光治疗双胎输血综合征后受体双胞胎的心室大小、形状和功能, 发现治疗后左右心室 24SI 节段应变得到改善, 这种方法方便、简单易获取, 而且比传统心脏超声更灵敏。唐小琴[19], 研究发现应用 Fetal HQ 评估胎儿右室功能, 结果显示获得性易栓症胎儿心脏 RVGLS、RVFAC、RVFWS 均低于健康孕妇胎儿, 提示获得性易栓症孕妇胎儿右室收缩功能可能受损。Fetal HQ 在评估胎儿心室形状和功能上具有一定的优势。目前利用该技术较多应用于先天性心脏病和妊娠期糖尿病等研究, 且还未得到广泛的应用和证实, 有待需要大量的研究来挖掘其临床价值。

3.2. 磁共振

MRI 不作为产前诊断的常规影像检查方法, 但具有不受胎儿体位和孕妇腹壁厚限制的优点。在超声诊断困难的情况下, MRI 是产前诊断的重要辅助手段[20]。胎儿心血管 MR 成像通常依赖于实时采集(通常是低空间分辨率)、静态采集或内部后处理技术, 随着联合多普勒超声门控的 MR 设备的发展, 操作者无需后处理就可以获得高分辨率的胎儿心脏 MR 影像[21]。

单次激发自旋回波序列(Single-Shot Fast Spin Echo, SSFSE)为根本序列, 也是胎儿结构量化的最重要序列, 常采用薄层高分辨率采集以便进行胎儿结构二维量化和三维重建分割计算, 即层厚 2 mm, 无间隔[22]。该序列对于病变定位和边界勾勒具有明显优势, 尤其是含水分较多的结构和病变。稳态自由进动序列(steady-state free precession, SSFP)是胎儿心血管 MRI 和显示胎儿心血管结构的最重要序列, 获得类 T2 加权(T2 weighted, T2W)图像, 胎儿心血管结构在该序列上以高信号为主。该序列扫描一般采用层厚 4 mm,

2mm 负间隔进行扫描, 逐层生成图像, 可以获得满足胎儿心血管结构定性和定量评估的清晰图像。胎儿心脏磁共振成像技术基于心电门控系统的改进, 近年来逐步应用于先天性心血管异常的产前诊断。该技术已从早期的二维形态学评估发展为具备三维空间解析和四维动态成像能力, 现可对胎儿心血管系统进行精确量化分析, 并能系统评估心肌收缩功能及血流动力学参数[23], 尤其是四维血流和 T2 mapping 成像技术对胎儿血流动力学的评估[24]。

4. 小结与展望

随着社会经济水平提升及围产医学发展, 围产期保健意识显著增强, 规范化产前检查已成为优生优育体系的核心环节。MPI 指数可综合评估心室收缩与舒张功能。Fetal HQ 具有一定的优势, 是目前唯一可同时观察胎儿心室形状及收缩功能的技术, 可精准解析胎儿心脏结构与功能的细微异常, 为实现“早期识别-精准干预-预后改善”的闭环管理路径提供关键支持。同时, 胎儿心脏 MRI 技术已经取得较大进展, 有望成为胎儿超声心动图之外的又一种非常有前景的辅助手段; 但技术发展的过程中, 仍然存在一些需要进一步改进的地方。首先, 由于胎儿心脏解剖结构较小以及母体呼吸运动, 心脏 MRI 需要优化特定序列参数、缩短数据重建时间、提高影像信噪比以及减轻母体呼吸运动的影响, 以提高数据重建的稳定性和优化影像质量。但相信不久的未来, 影像学对于 AID 孕妇胎儿的心脏评估方面能取得更大进展。

参考文献

- [1] Andreoli, L., Chighizola, C.B., Iaccarino, L., Botta, A., Gerosa, M., Ramoni, V., *et al.* (2023) Immunology of Pregnancy and Reproductive Health in Autoimmune Rheumatic Diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **22**, Article 103259. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103259>
- [2] 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.
- [3] Clancy, R.M., Alvarez, D., Komissarova, E., Barrat, F.J., Swartz, J. and Buyon, J.P. (2010) Ro60-Associated Single-Stranded RNA Links Inflammation with Fetal Cardiac Fibrosis via Ligation of TLRs: A Novel Pathway to Autoimmune-Associated Heart Block. *The Journal of Immunology*, **184**, 2148-2155. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902248>
- [4] Karnabi, E., Qu, Y., Wadgaonkar, R., Mancarella, S., Yue, Y., Chahine, M., *et al.* (2010) Congenital Heart Block: Identification of Autoantibody Binding Site on the Extracellular Loop (Domain I, S5-S6) of A1d L-Type Ca Channel. *Journal of Autoimmunity*, **34**, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.06.005>
- [5] Kotecha, M.K., Merchant, K., Chan, C.J., Choo, J.T.L., Gopagondanahalli, K.R., Zhang, D.Z., Tan, T.H. and Sundararaghavan, S. (2023) Endocardial Fibroelastosis as an Independent Predictor of Atrioventricular Valve Rupture in Maternal Autoimmune Antibody Exposed Fetus: A Systematic Review with Clinicopathologic Analysis. *Diagnostics (Basel)*, **13**, 1481. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081481>
- [6] Cuneo, B.F., Fruitman, D., Benson, D.W., Ngan, B., Liske, M.R., Wahren-Herlineus, M., *et al.* (2011) Spontaneous Rupture of Atrioventricular Valve Tensor Apparatus as Late Manifestation of Anti-Ro/SSA Antibody-Mediated Cardiac Disease. *The American Journal of Cardiology*, **107**, 761-766. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.059>
- [7] 宋雅婷, 孙建华. 妊娠期合并系统性红斑狼疮对子代影响及作用机制[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(7): 550-554.
- [8] Clancy, R.M., Halushka, M., Rasmussen, S.E., Lhakhang, T., Chang, M. and Buyon, J.P. (2019) Siglec-1 Macrophages and the Contribution of IFN to the Development of Autoimmune Congenital Heart Block. *The Journal of Immunology*, **202**, 48-55. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800357>
- [9] Izmirly, P., Saxena, A. and Buyon, J.P. (2017) Progress in the Pathogenesis and Treatment of Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus. *Current Opinion in Rheumatology*, **29**, 467-472. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000414>
- [10] DeVore, G.R., Siassi, B. and Platt, L.D. (1984) Fetal Echocardiography. IV. M-Mode Assessment of Ventricular Size and Contractility during the Second and Third Trimesters of Pregnancy in the Normal Fetus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **150**, 981-988.
- [11] 闫亚妮, 蔚俊丽, 李云桃, 等. 免疫相关性胎儿心脏病产前超声特征分析[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(12): 1094-1096.
- [12] 孙心蕊, 苏晓婷, 张楠, 等. 右心室改良心肌做功指数评估产科抗磷脂综合征累及胎儿右心功能[J]. 中国介入影

- 像与治疗学, 2024, 21(9): 545-548.
- [13] 王冰堰, 苏晓婷, 刘美新, 等. 心肌做功指数评价产科抗磷脂综合征孕妇胎儿左心室功能[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(12): 1852-1856.
- [14] Yildirim, M., Oluklu, D., Beser, D.M., Hendem, D.U., Aktas, B.A., Yildiz, E.G., *et al.* (2023) The Assessment of Fetal Cardiac Functions in Pregnancies with Autoimmune Diseases: A Prospective Case-Control Study. *Journal of Perinatal Medicine*, **51**, 1074-1081. <https://doi.org/10.1515/jpm-2023-0108>
- [15] 陈文娇, 赵旭, 葛婷婷. 组织多普勒技术在妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏功能评价中的应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2022, 28(1): 86-90.
- [16] Duan, S., Ha, S., Li, S., Wang, Y., Shi, Y., Zhao, H., *et al.* (2021) Evaluation of Cardiac Function and Systolic Dyssynchrony of Fetuses Exposed to Maternal Autoimmune Diseases Using Speckle Tracking Echocardiography. *Clinical Rheumatology*, **40**, 3807-3815. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05723-6>
- [17] 房亮, 管向红, 白春强, 等. 速度向量成像技术对早产儿动脉导管未闭左心房功能的评价[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(10): 1011-1015.
- [18] Harbison, A.L., Pruetz, J.D., Ma, S., Sklansky, M.S., Chmait, R.H. and DeVore, G.R. (2020) Evaluation of Cardiac Function in the Recipient Twin in Successfully Treated Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Using a Novel Fetal Speckle-Tracking Analysis. *Prenatal Diagnosis*, **41**, 136-144. <https://doi.org/10.1002/pd.5835>
- [19] 唐小琴, 王婉, 邱夏, 等. 胎儿心脏定量分析技术评估获得性易栓症孕妇胎儿心脏形态和功能的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2024, 26(6): 460-464.
- [20] Lloyd, D.F.A., van Amerom, J.F.P., Pushparajah, K., Simpson, J.M., Zidere, V., Miller, O., *et al.* (2016) An Exploration of the Potential Utility of Fetal Cardiovascular MRI as an Adjunct to Fetal Echocardiography. *Prenatal Diagnosis*, **36**, 916-925. <https://doi.org/10.1002/pd.4912>
- [21] Miranda, J.O., Hunter, L., Tibby, S., Sharland, G., Miller, O. and Simpson, J.M. (2017) Myocardial Deformation in Fetuses with Coarctation of the Aorta: A Case-Control Study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **49**, 623-629. <https://doi.org/10.1002/uog.15939>
- [22] Ren, J., Zhu, M. and Dong, S. (2021) Three-Dimensional Volumetric magnetic Resonance Imaging Detects Early Alterations of the Brain Growth in Fetuses with Congenital Heart Disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **54**, 263-272. <https://doi.org/10.1002/jmri.27526>
- [23] Wieben, O., Roberts, G.S., Corrado, P.A., Johnson, K.M. and Roldán-Alzate, A. (2023) Four-Dimensional Flow MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, **31**, 433-449. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2023.05.003>
- [24] Meyers, M.L., Treece, A.L., Brown, B.P. and Vemulakonda, V.M. (2020) Imaging of Fetal Cystic Kidney Disease: Multicystic Dysplastic Kidney versus Renal Cystic Dysplasia. *Pediatric Radiology*, **50**, 1921-1933. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04755-5>