

小儿心脏病学进展

陈树宝 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

全书共分六部分包括先天性心脏病、心肌疾病、心力衰竭、心律失常、肺动脉高压及其他心血管疾病,共63章,基本包涵小儿心血管疾病的各个方面。各个部分的选题根据基础及临床研究进展的现状而定,尽可能反映小儿心血管疾病在发病机制、诊断技术及预防治疗等方面研究的新进展。内容求新但不脱离临床实际,尽量包涵有临床应用价值和前景的新理论与新技术。

本书可作为儿科、心脏内科及心脏外科医师等专业人员的高级参考书。

图书在版编目(CIP)数据

小儿心脏病学进展/陈树宝主编. —北京:科学出版社,2005
ISBN 7-03-015077-5

I.小… II.陈… III.小儿疾病:心脏病-诊疗 IV.R725.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第014897号

责任编辑:陈 露/责任校对:连秉亮
责任印制:刘 学/封面设计:逸 凌

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

常熟市华通印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年3月第一版 开本:787×1092 1/16

2005年3月第一次印刷 印张:37 1/4

印数:1—3 200 字数:859 000

定价:78.00元

《小儿心脏病学进展》编写人员

主 编：陈树宝

副主编：徐志伟 李小梅

编 委：(按编写章节前后排序)

李树林	哈尔滨医科大学附属第一医院	
李 晔	哈尔滨医科大学附属第一医院	
黄国英	复旦大学附属儿科医院	
刘 芳	上海第二医科大学附属新华医院	
陈树宝	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
陈 笋	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
张玉奇	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
孙 锟	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
朱 铭	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
杜忠东	首都医科大学附属北京儿童医院	
余志庆	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
徐志伟	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
祝忠群	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
陈会文	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
王顺民	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
郑景浩	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
刘锦纷	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
鲁亚南	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
曹鼎方	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
张海波	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
徐卓明	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
陈 玲	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
Anthony Chang	TexasChildren's Hospital	
王 伟	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
朱德明	上海第二医科大学附属新华医院	上海儿童医学中心
马沛然	山东省立医院	
于永慧	山东省立医院	

韩秀珍 山东省立医院
汪翼 山东省立医院
钱永如 重庆医科大学附属儿童医院
姚渭清 上海第二医科大学附属新华医院
黄美蓉 上海第二医科大学附属新华医院 上海儿童医学中心
陈新民 南京军区福州总医院
刘道明 南京军区福州总医院
张乾忠 中国医科大学附属一院
周同甫 四川大学华西第二医院
李小梅 北京大学第一医院
余更生 重庆医科大学儿童医院
林文华 天津泰达国际心血管病医院
罗昭林 重庆医科大学儿童医院
李万镇 北京大学第一医院
李翠兰 北京大学人民医院
胡大一 北京大学人民医院
李奋 上海第二医科大学附属新华医院 上海儿童医学中心
任自文 北京大学第一医院
杜军保 北京大学第一医院
张清友 北京大学第一医院
刘雪芹 北京大学第一医院
石云 北京大学第一医院
董太明 广东省心血管病研究所
朱卫华 浙江大学附属儿童医院
韩玲 首都医科大学附属北京安贞医院

前 言

在临床工作中，对小儿心脏病，特别是先天性心脏病进行专门及系统的研究始于20世纪30年代。经过数十年的发展，小儿心脏病学已成为包括心脏内科、心脏外科、麻醉、影像诊断、护理、遗传及实验诊断等多专业的新兴学科。学科发展迅速，防治及研究小儿心脏病的技术队伍也不断壮大。近年来，小儿心脏病的防治已拓展至胎儿期，并建立了围生期心脏病学(perinatal cardiology)。随着科学技术的进步、基础医学及临床医学的发展，小儿心血管疾病预防、诊断及治疗理论及技术不断更新，广大儿科医师迫切需要不断补充新知识，提高临床诊治水平。为此，我们组织全国几十位从事小儿心脏病诊治研究的专家学者，结合国内外临床及科学研究的最新资料编写成《小儿心脏病学进展》一书，作为对国内已有的小儿心脏病学专著的补充。美国德克萨斯儿童医院 Anthony Chang 特地为本书撰写“儿童心脏辅助设备的使用及监护”一章。全书共分为六个部分，包括先天性心脏病、心肌疾病、心力衰竭、心律失常、肺动脉高压及其他心血管疾病，基本反映目前小儿心血管疾病诊断、治疗及研究的重要进展。

本书内容及编写方式均与现有的小儿心脏病学专著不同。内容全面而不强求系统性，以不同类型的专题介绍新理论、新知识及新技术；内容求新但不脱离实际，尽量包涵有临床应用价值和应用前景的新理论和新技术；撰写的方式也不强求统一、面面俱到。为了便于读者参考使用，适当兼顾内容的完整性。

小儿心脏病学涉及的专业广，学科专业发展非常迅速。限于篇幅，本书的选题及内容难以全面。由于我们经验和学识的局限，内容的疏漏和不当在所难免，欢迎广大读者批评和指正。

陈树宝

上海第二医科大学附属新华医院

上海儿童医学中心

2004年10月

目 录

前言

第一部分 先天性心脏病

第一章 先天性心脏病的分子遗传学进展	3
一、心血管系统遗传病的分类	3
二、先心病的分子遗传学病因	5
第二章 先天性心脏病的基因缺陷	14
一、先天性心脏病与基因缺陷	14
二、CATCH22 综合征	15
三、心脏流出道畸形	15
第三章 心脏圆锥动脉干缺损发生机理的研究进展	19
一、圆锥动脉干畸形与神经嵴的关系	19
二、人类心脏圆锥动脉干畸形与染色体 22q11 微缺失	24
第四章 超声心动图进展	27
一、超声技术	27
二、超声组织定征	29
三、经食管超声心动图	30
四、组织多普勒成像	32
五、负荷超声心动图	34
六、血管腔内及心腔内超声	35
第五章 超声心动图检测心功能的进展	38
一、收缩功能的检测	38
二、舒张功能的检测	45
三、单心室功能的检测	48
第六章 超声心动图检测血流动力学	51
一、超声心动图评价肺动脉高压的新进展	51
二、超声心动图评价心脏瓣膜反流的新进展	56
第七章 三维超声心动图检查临床应用进展	63
一、小儿三维超声心动图发展概述	63
二、小儿心脏经胸三维超声成像方法	64
三、小儿心脏三维超声剖视诊断方法与应用评价	66
四、小儿先心病三维形态学诊断	68

五、进展与展望	69
第八章 心脏数字化胸片	73
一、数字化胸片的类型	73
二、数字化胸片的技术要求	74
三、先天性心脏病诊断中的应用	74
第九章 数字平板式数字减影血管造影	77
一、设备	77
二、图像采集	77
三、造影技术	79
第十章 多层螺旋 CT	81
一、CT 的设备及发展	81
二、成像技术	82
三、检查技术	83
四、临床应用	83
第十一章 磁共振成像 (MRI)	86
一、磁共振成像设备和成像技术	86
二、检查技术	89
三、临床应用	89
第十二章 先天性心脏病介入治疗的价值	93
一、肺动脉瓣狭窄	93
二、主动脉瓣狭窄	94
三、主动脉缩窄	95
四、动脉导管未闭	96
五、室间隔缺损	97
第十三章 房间隔缺损介入治疗的进展	102
一、房间隔缺损堵闭装置	102
二、介入治疗的指征和病例选择	105
三、操作方法	107
四、疗效评价	110
五、并发症和预防	111
六、展望	111
第十四章 支架在先天性心脏病治疗中的应用	113
一、血管内支架的类型	113
二、临床应用	114
第十五章 先天性心脏病的早期诊断及干预	117
一、产前诊断的方法	117
二、产前诊断的价值	119
三、产前诊断对预后的影响	122
四、先天性心脏病的产前干预	122

第十六章 完全性房室隔缺损的手术治疗进展	125
一、手术时机选择	125
二、手术方法的选择	126
三、术中食管超声的应用	128
第十七章 婴幼儿先天性主动脉缩窄伴室间隔缺损的手术治疗进展	130
一、手术期别的选择	130
二、主动脉缩窄的手术方法	131
第十八章 右室双出口外科治疗的优化	134
一、概述	134
二、艾森门格型和 TOF 型 DORV 手术的优化	134
三、肺动脉瓣下 VSD 型 DORV 手术的优化	136
四、远离大动脉 VSD 型 DORV 手术的优化	138
五、房室连接不一致 DORV 手术的优化	140
第十九章 完全性肺静脉异位连接的经左房顶部手术方法	143
一、手术治疗回顾	143
二、完全性肺静脉异位连接的经左心房顶部手术方法	143
三、经左心房顶部手术方法的疗效	144
第二十章 肺动脉闭锁的外科治疗	146
一、室间隔完整型肺动脉闭锁	146
二、肺动脉闭锁伴室间隔缺损	148
第二十一章 完全性大动脉转位外科治疗的进展	151
一、历史回顾	151
二、病理解剖	151
三、手术适应证	152
四、手术方法	152
五、手术疗效	153
六、快速二期大动脉转位术	154
第二十二章 双调转术 (double switch 手术)	156
一、矫正性大动脉转位手术纠治的历史回顾	156
二、病理解剖	156
三、双调转术手术适应证	157
四、双调转术 (double switch 手术) 方法	157
五、疗效	159
第二十三章 $1\frac{1}{2}$ 心室矫治手术的临床应用	160
一、概述	160
二、基本原理	160
三、适应证	160
四、 $1\frac{1}{2}$ 临床效果	162
五、并发症及处理	162

第二十四章 婴幼儿复杂型先天性心脏病的姑息手术	165
一、增加肺血流量姑息手术.....	165
二、减少肺血流姑息手术.....	167
三、增加体-肺循环血流混合的姑息手术	168
四、复合型姑息手术.....	168
第二十五章 功能性单心室的外科治疗	170
一、病理解剖.....	170
二、病理生理.....	172
三、治疗.....	172
四、术后主要并发症.....	174
第二十六章 同种带瓣大动脉材料的临床应用	176
一、应用范围.....	176
二、VHC 的制备和保存	178
三、VHC 更换指征	180
四、二次手术外科方法.....	181
五、VHC 的临床应用结果	182
第二十七章 小儿先天性心脏病合并肺动脉高压的治疗策略	185
一、解剖因素的解除.....	185
二、“右向左分流”方式的应用	185
三、镇静和麻醉.....	185
四、酸中毒的纠正.....	186
五、供氧.....	187
六、保持正常的肺容量.....	187
七、保持适宜的红细胞比积.....	187
八、正性肌力药物支持.....	187
九、血管扩张剂的应用.....	188
十、吸入一氧化氮.....	188
十一、磷酸二酯酶抑制剂.....	194
第二十八章 先天性心脏病术后低心排出量综合征的处理	196
一、LCOS 的原因	196
二、LCOS 的临床表现	198
三、LCOS 的诊断	198
四、LCOS 的治疗	199
第二十九章 儿童心脏辅助设备的使用和监护	206
一、机械辅助的适应证和禁忌症.....	206
二、心脏辅助装置的类型和选择.....	209
三、机械辅助围术期监护措施.....	214
第三十章 超滤与小儿体外循环	221
一、工作原理.....	221

二、超滤的应用方式·····	222
三、超滤器的放置·····	223
四、超滤的作用·····	224
第三十一章 先天性心脏病术后心功能问题·····	227
一、引起心功能不全的原因·····	227
二、检测心功能的方法·····	228
三、某些先天性心脏病的术后心功能·····	229

第二部分 心肌疾病

第三十二章 病毒性心肌炎·····	237
一、病因、病原与发病机制·····	237
二、病理生理改变·····	241
三、病毒性心肌炎的器械和实验室检查·····	248
四、病毒性心肌炎的诊断·····	252
五、病毒性心肌炎的分型与暴发型心肌炎·····	256
六、病毒性心肌炎的治疗·····	259
第三十三章 扩张型心肌病·····	265
一、病因与发病机制·····	265
二、病理及病理生理·····	268
三、临床表现及诊断·····	269
四、治疗进展·····	270
五、预后·····	272
第三十四章 小儿肥厚型心肌病研究进展·····	274
一、发病情况·····	274
二、分子机制·····	275
三、儿科病例的临床特点·····	276
四、猝死的危险性估计与预防·····	276
五、治疗·····	278
第三十五章 限制型心肌病与缩窄性心包炎·····	281
一、限制型性心肌病·····	281
二、缩窄性心包炎·····	282
三、限制性心肌病与缩窄性心包炎的鉴别·····	283

第三部分 心力衰竭

第三十六章 心力衰竭分子机制的研究进展·····	291
一、心力衰竭发生的分子机制·····	291
二、心力衰竭时机体代偿反应的分子机制·····	296
三、心力衰竭分子机制的若干进展·····	297
第三十七章 神经内分泌及细胞因子与心力衰竭·····	300

一、交感神经系统激活与心力衰竭·····	300
二、肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心力衰竭·····	302
三、利钠肽系统与心力衰竭·····	304
四、细胞因子与心力衰竭·····	308
五、研究心力衰竭发病机制的临床意义·····	311
第三十八章 心肌重塑与心力衰竭·····	314
一、心肌细胞重塑与心功能不全·····	314
二、心肌细胞间质重塑与心功能不全·····	316
第三十九章 左向右分流型先天性心脏病合并心力衰竭的特点·····	321
一、临床及病理生理特点·····	321
二、治疗学特点·····	323
三、神经内分泌激活及其治疗学意义·····	324
第四十章 心力衰竭的评估·····	330
一、临床评估及诊断标准·····	330
二、心功能检测·····	334
三、生物学标识物·····	335
第四十一章 β受体阻滞剂在心力衰竭治疗中的应用·····	341
一、心力衰竭时交感神经系统的反应·····	341
二、 β 肾上腺素受体阻滞剂抗心衰的作用机理·····	342
三、 β 肾上腺素受体阻滞剂治疗心力衰竭的病理生理基础·····	343
四、 β 肾上腺素受体阻滞剂治疗心力衰竭的临床试验·····	343
五、 β 受体阻滞剂治疗心衰的临床应用·····	345
第四十二章 磷酸二酯酶抑制剂的临床应用·····	349
一、药理作用·····	349
二、临床应用·····	351

第四部分 心律失常

第四十三章 小儿心内电生理检查·····	357
一、应用范围·····	357
二、临床适应证·····	358
三、仪器设备·····	359
四、操作技术·····	359
五、希氏束电图的检测方法及正常值·····	360
六、起搏刺激技术·····	362
七、测定不应期·····	362
八、临床应用·····	364
第四十四章 经食管心电生理检查·····	369
一、检查方法·····	369
二、临床应用·····	371

第四十五章 直立倾斜试验	383
一、试验原理	383
二、试验方法	383
三、倾斜试验阳性标准	386
四、倾斜试验反应类型	387
五、倾斜试验适应证	387
六、注意事项	387
第四十六章 小儿心率变异性	389
一、HRV 的生理学基础及影响因素	389
二、HRV 的检测方法及结果的评价	390
三、HRV 在儿科中的临床应用	391
第四十七章 房室阻滞	396
一、病因	396
二、完全性房室阻滞的病因与临床	396
第四十八章 长 QT 间期综合征	399
一、LQTS 的分类和遗传学基础	399
二、临床表现和诊断	401
三、基因型-表型的关系	402
四、基因型-心电图特征	402
五、治疗	403
第四十九章 Brugada 综合征	407
一、心电图特征与诊断标准	407
二、分子生物学研究进展	408
三、Brugada 综合征和长 QT 综合征的关系	408
四、钠通道阻滞剂对 ST 段抬高幅度的影响	409
五、临床诊断和危险分层	409
六、处理策略	410
第五十章 室性心动过速	412
一、室性心动过速的发病机制	412
二、室性心动过速的类型与分类	413
三、室性心动过速的管理	420
第五十一章 先天性心脏病矫正术后心律失常	424
一、窦房结功能异常	424
二、完全性房室阻滞	424
三、心房扑动及心房内折返性心动过速	425
四、希氏束性心动过速	428
五、室性心律失常	429
六、室上性心动过速	431
第五十二章 抗心律失常药物临床应用的进展	433

一、抗心律失常药物的分类·····	433
二、西西里策略·····	433
三、抗心律失常药物的选择和临床应用·····	437
第五十三章 小儿射频导管消融术·····	452
一、儿科 RFCA 的特殊性·····	452
二、设备与专业人员训练·····	452
三、RFCA 治疗小儿快速性心律失常的适应证·····	453
四、射频消融的方法学·····	455
五、射频消融的并发症和危险性·····	462
第五十四章 儿童心脏起搏·····	465
一、儿童心脏起搏的指征·····	465
二、起搏系统的选择·····	467
三、植入技术·····	469
四、术中测试·····	470
五、随访·····	471
六、儿童起搏的一些特殊问题·····	473
第五十五章 埋藏式心脏复律除颤器的临床应用·····	477
一、ICD 的适应证·····	477
二、ICD 的工作原理·····	478
三、ICD 的功能·····	479
四、ICD 的埋置方法·····	481
五、ICD 病人的随访·····	483

第五部分 肺动脉高压

第五十六章 肺动脉高压的研究进展·····	487
一、肺动脉高压的病理学及其发生机制·····	487
二、肺动脉高压的诊断·····	495
三、肺动脉高压的治疗·····	499
第五十七章 原发性肺动脉高压·····	507
一、病因·····	507
二、病理学及发病机制·····	508
三、临床表现与诊断·····	509
四、预后·····	510
五、治疗·····	510
第五十八章 新生儿持续肺动脉高压·····	512
一、病因及病理生理·····	512
二、诊断·····	513
三、治疗·····	514
四、病情估计及疗效评价·····	517

第六部分 其他心血管疾病

第五十九章 感染性心内膜炎	521
一、病原微生物检测	521
二、超声心动图检查	522
三、诊断标准	523
四、治疗	527
五、预防	528
第六十章 川崎病和心血管并发症	530
一、病因、发病机制及病理改变	530
二、诊断	531
三、鉴别诊断	532
四、心血管并发症	533
五、治疗	538
第六十一章 风湿热研究进展	547
一、风湿热的流行概况	547
二、风湿热发病机制	548
三、风湿热的临床诊断	553
四、风湿热的治疗	556
五、风湿热的预防	557
第六十二章 儿童单纯性肥胖与心血管疾病	562
一、单纯性肥胖的病因	562
二、肥胖与心血管疾病的关系	563
第六十三章 小儿心脏移植及心肺移植	569
一、心脏移植的发展和现状	569
二、心肺联合移植的发展与现状	572
三、心脏及心肺联合移植手术适应证	574
四、心脏移植及心肺移植供体选择	575
五、心脏移植术及心肺移植的手术简介	576
六、移植后的治疗原则	576
七、心肺移植的展望	578

第一部分

先天性心脏病

第一章 先天性心脏病的分子遗传学进展

近 20 余年来，分子生物学飞快地发展，随着人类基因组计划（human genome project, HGP）的基本完成，目前分子生物学和分子遗传学已经进入心血管病诊疗和研究领域，人们可以从分子和基因水平研究心脏病的发病机制及临床经过，并指导临床实践。

在所有的疾病中遗传都在起作用，实际上疾病是遗传与环境之间相互作用的产物。人类心血管病也不例外，其本质与基因及其所编码蛋白质的信息传递有关。本章重点讨论先天性心脏病（简称先心病）的分子遗传学。

一、心血管系统遗传病的分类

目前仍沿用传统的遗传学分类，随着心脏病的分子机制的阐明，将来可能根据分子和基因水平分类。

遗传病共分五大类，即单基因病、多基因病、染色体病、线粒体病和体细胞遗传病。除体细胞遗传病主要与肿瘤有关之外，其余四类均与心血管病有关。

人类有单基因病约 7000 余种，在 McKusick 著的“*Mendelian Inheritance In Man*”中，每版都有数百个新的单基因病被描述。几乎每天都有新的遗传病出现。此外人类有 300 余种染色体病和占人类 70% 的多基因遗传病，据不完全统计，目前能够分离的基因中，5%~10% 影响心血管系统。经过基因定位、克隆和鉴定，已经在此基础上发现致病基因、相关基因和易感基因。

远在 200 余年前（1745）意大利 Lancisi 医生就曾断言：“……无可否认，心脏病可由双亲传递给子女，心脏缺陷可在转瞬间就由父母打上深深的烙印并传给下一代”。今天已验证了他的论断。1978 年 Nora 出版了有关的专著“*Genetic and Counseling In Cardiovascular Disease*”；1984 年国内出版了我国第一本有关内容的专著——李树林的《心血管系统遗传病》。

（一）单基因病

即孟德尔遗传病，包括常染色体显性遗传（AD）、常染色体隐性遗传（AR）、X 连锁显性及隐性遗传（XD、XR）、Y 连锁遗传。单基因病的种类每年以 100 种的速度递增，估计有 120 余种单基因病伴有心血管系统缺陷。其中有些综合征已确定了分子遗传缺陷的基因定位及基因突变，例如主要遗传方式为 AD 的有：马方综合征、Noonan 综合征、Holt-Oram 综合征、LQT 综合征（不伴耳聋的 Romano-Ward 综合征）和主动脉瓣上狭窄（SVAS）等；AR 的主要有：Ellis-Van 综合征、伴耳聋的 LQT 综合征

(Jervell and Lange-Nielsen 综合征) 等; XR 方式有: Duchenne 肌营养不良等。

2002 年 9 月 12 日在 OMIM 中刊出有关人类基因遗传性状和基因条目共 13 870 个, 其中位于常染色体上者为 12 993 个 (已确定基因和表型位点者 9692 个), X 连锁者 776 个 (已确定基因或表型位点者 528 个), Y 连锁者 40 个 (已确定基因或表型位点者 38 个), 线粒体遗传 61 个 (已确定基因或表型位点者 37 个)。

(二) 染色体病

染色体病即由染色体畸变所致。新生儿中染色体异常的发生率为 0.76%, 是由不平衡染色体畸变引起的。在人类染色体病中约有 50 种伴有心血管异常。伴有心血管异常者主要有 21 三体综合征 (Down 综合征)、18 三体综合征 (Edward 综合征)、13 三体综合征 (Patau 综合征) 和 45, XO 综合征 (Turner 综合征) 等。其伴有心血管病的频率和种类见表 1-1。

表 1-1 伴心血管异常的染色体病

染色体畸变 (综合征)	心血管系统受累	
	频率	种类
21 三体 (Down)	40%	ECD
	20%	MVP
18 三体 (Edward)	~99%	VSD, PDA, ASD
		主动脉或肺动脉双瓣, COA
13 三体 (Patau)	>80%	PDA, VSD, ASD,
		PS, AS, COA
45, XO (Turner)	~10%	主动脉根部扩张 COA
22 部分三体 (cat-eye)	40%	肺静脉异位回流
5p ⁻ (cri-du-chat)	20%	VSD, PDA
4p ⁻ (wolfe)	40%	ASD, VSD, PDA
13q ⁻	~25%	VSD, PDA, ASO
18q ⁻	<50%	VSD
q 三体	(候选基因: RXR α)	圆锥动脉干
3p ⁻ (qter~p25)	(候选基因: PMCAZ)	ASD, VSD, ECD

(三) 多基因遗传

多基因遗传是遗传基础与环境因素相互作用的结果, 又称多因子遗传, 是危害人类健康最为严重的疾病, 其遗传程度以遗传度 (heritability) 表示, 遗传度越高其遗传性就越大。目前已知多基因遗传病有 150 余种, 原发性高血压病、动脉硬化性心脏病以及

一些先心病均属多基因遗传病。由于分子生物学的发展,对先心病的多基因遗传学假说业已提出异议。

(四) 线粒体病

自1988年首先明确了线粒体DNA(mtDNA)突变可导致人类mtDNA病以来,现已发现50多种mtDNA点突变和100余种mtDNA重排与人类疾病关联。这类疾病主要累及神经系统、神经-肌肉系统和有些心肌病。主要特点为母系遗传,罹患母亲的子女具有很高的发病危险性以及有发病的年龄依赖性。

二、先心病的分子遗传学病因

40余年来,先心病的诊断和治疗技术进步很快,相比之下对于其发病机制的认识最近几年才开始。过去的遗传流行病学研究认为,孟德尔遗传方式的先心病仅占很小的比例,而绝大多数先心病(90%)属多基因遗传。然而,通过荧光原位杂交技术、基因连锁分析、候选基因的查找、克隆定位以及动物模型的建立等研究,提出了新的认识,认为单基因缺陷所致的先心病更为多见,并且发现了引起先心病的一些单基因,这些单基因的错误表达导致先心病。

先心病与心脏发育相关的基因结构的异常表达与染色体畸变有关,其发病涉及多个基因,表达方式多样,临床病型种类多,既有散发的单纯型先心病,又有家族性症例,还有一些伴心血管畸形的综合征,这些情况无疑对先心病的分子遗传学和分子生物学研究造成极大困难。

(一) 染色体22q11.2缺失综合征

22号染色体已完成了全序列测定,22q11.2缺失是最常见致病因素之一。其在新生儿中的发生率为1:4000,28%的缺失来源于罹患者的双亲。22q11.2缺失多数为散发,有些以综合征表现。

1. CATCH22

CATCH22是指染色体22q11缺失综合征,其英文字头代表一定的表型(Wilson et al. 1993),C——心脏缺陷(cardiac defects);A——面容异常(abnormal face);T——胸腺发育不良(thymic hypoplasia);C——腭裂(cleft palate)和H——低钙血症(hypocalcemia)。实际上CATCH包含三个综合征,即Di George syndrome(DGS)、腭-心-面综合征(velo-cardio-facial syndrome, VCFS)和圆锥动脉干面容异常综合征(conotruncal abnormal face syndrome, CTAFS),上述综合征的表型变异性很大,说明22q11缺失临床谱的复杂性。多数病人临床表现不完全,有时伴有智力低下及学习困难,面容异常和精神异常等表现往往在婴儿期表现不出来,多在儿童期之后被诊断。这三种综合征的表现型可单纯或混合出现,均属相邻基因综合征,其中80%的VCFS合并精神异

常，MRI 检测海马回容积明显低于正常儿童。

CATCH 综合征中 22q11 缺失的发生率各家报道的差距较大，故 DigiLio 等建议无 22q11 缺失的 CATCH 应称为 CATCH-non-22。

22q11.2 缺失综合征的原发病变是由于胚胎期咽弓和咽囊衍化发育异常。缺失区很大 (2~3 Mb)，其内的基因缺陷对咽弓和咽囊的发育很重要，目前在缺失段已成功地搜寻到 30 个以上的基因，可惜尚未能完全证明这些基因对综合征的作用。

2. 22q11 缺失的临床表现

22q11 缺失的表现型 心脏畸形是由调控心脏胚胎发育过程中细胞迁移、分化等基因异常所致，其具有异质性特点，相同的基因缺陷可导致不同的表型，同一样的心脏畸形可由不同的基因异常所致。从欧洲七国研究中心的资料可见 22q11 缺失具有较大的临床表现谱 (见表 1-2)。其中先天性心脏缺陷的发生率最高，此外 22q11 缺失的表型涉及多系统，最近有人测序搜寻人类 22 号染色体 1.1 Mb 区，发现 *dosage-sensitive* (剂量敏感性) 基因与猫眼综合征有关。

表 1-2 22q11 缺失的表现型及发生率

表现型	发生率/%
典型表现	
先天性心脏缺陷	75 (n=545)
轻-中度免疫缺陷	66 (n=218)
严重免疫缺陷	14 (n=218)
低钙血症	60 (n=340)
面容异常	“多数”
发育迟缓	68 (n=338)
常见的合并表现	
身高、体重<第 50 百分点	83 (n=158)
腭裂	9 (n=496)
咽腭发育不良	32 (n=496)
成人期精神病	18 (n=61)
肾脏缺陷	36 (n=136)
骨骼缺陷	17 (n=548)
听力缺陷	33 (n=159)

3. 22q11 缺失患者的常见心血管缺陷

有人调查了 652 例患先心病的 22q11 缺失者，最常见的先心病种类与非选择先心病患者中的发病率比较，见表 1-3。

表 1-3 22q11 缺失病人中最常见的心脏缺陷

心脏缺陷	22q11 缺失患者先心病/%	非选择先心病患者/%
B 型主动脉弓离断	17.2	<1
共同动脉干	10.4	2~4
法洛四联症	25.5	8
室间隔缺损	17.0	20
肺动脉闭锁	14.4	3

从表 1-3 可知, 在 22q11 缺失先心病患者中 B 型主动脉弓离断、共同动脉干、法洛四联症、室间隔缺损及肺动脉闭锁约占 85%, 比在群体中非选择的先心病患者中发病率明显增高。此外在 B 型主动脉弓离断, 伴肺动脉闭锁的法洛四联症和伴肺动脉瓣缺如的法洛四联症中, 22q11 缺失的发生率分别为 15/30 (50%)、14/33 (42%) 和 7/11 (64%)。

4. 缺失区基因

通过基因搜寻和基因组序列分析, 在缺失区已确定有 18 个基因, 从图 1-1 可知这些基因命名(符号)、基因区片段上的位置及其功能。在 18 个基因中 6 个缺失基因编码为 putative 转录因子, 它主要累及一些包括先心病的人类疾病, 如 Holt-Oram 综合征 (TBX5)、Waardenburg 综合征 (Pax3) (耳聋-眼病-白发综合征)、X 连锁内脏转位 (ZIC3)。*HIRA* 是 22q11 缺失的第一个被证明的基因, 在鼠和鸡胚研究 *HIRA* 表达时发现, *HIRA* 对心脏发育起重要作用。图中鹅样基因 (GSCL) 在鼠中可作为转录调节

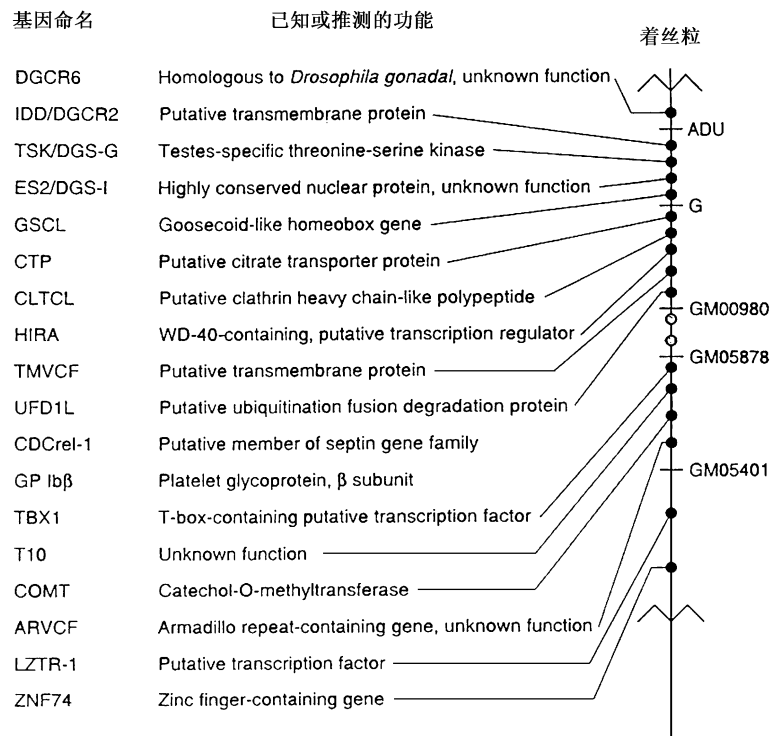


图 1-1 染色体 22q11 缺失区的 18 个基因

器对颅面发育起作用；*TBX1* 突变可出现 22q11 缺失的某些表型（耳聋和骨骼异常等）；*TBX5* 突变可引起 Holt-Oram 综合征；*ES2/DGS-1* 等基因的功能目前尚不清楚。

尽管在缺失区进行基因鉴定、基因组测序和扩大对基因的搜寻和断点分析，然而还远没有确定假定基因或致病基因。推测在该区域内存在多个影响发育途径的基因，根据先心病伴 22q11 缺失具有异质性特点，22q11 缺失可能是个相邻基因综合征，不排除临界基因（critical genes）在缺失区之外引起综合征。目前研究 22q11 缺失尚未解决的突出问题有：确实是单一或多个缺陷？缺失区中哪些基因与表现型有关？22q11 缺失影响发育的途径是什么？表型变异的机制是什么？在缺失区累及心脏发育有特殊基因吗？随着基因组计划的实现，通过动物试验和新基因组操作技术的应用将逐步解决这些复杂的难题。

（二）单纯性先心病与 22q11 缺失

如前所述，CATCH 综合征可有 22q11 缺失（CATCH22），其中 DGS 中 80% 以上存在 22q11 微缺失。在该缺失区亦有相当多的单纯性先心病，如 Bonne 等应用以 PCR 技术为基础标记微卫星的基因分型技术检出圆锥动脉干缺损型先心病中 95% 以上有 22q11 缺失。我国台湾 Lu 等应用微卫星基因标记（D22S427、D22S944、D22S264、D22S311）对 60 例法洛四联症（TOF）患儿检测其染色体缺失的大小情况，结果发现有缺失者 10 例（16.6%）。其中 15 例 TOF 伴肺动脉闭锁者有 5 例 22q11 缺失（33%），而 45 例 TOF 伴肺动脉狭窄者仅占 11%（5/45）。此外，在 9 例有缺失的儿童中 7 例来自母亲、2 例来自父亲，证明缺失的大小与心脏病的表现与父母来源无关。我国上海（徐让等，2000）对 23 例无血缘关系的 TOF 患儿在缺失区做 DNA 标记（D22S420、D22S944、D22S941、D22S311 与 D22S306），和对 TOF 患儿及其父母的多态分析表明，其 5 个微卫星位点在患儿及其父母中的等位基因片段长度及数目与健康对照组接近。在 23 例患儿中 6 例出现缺失，其中 2 例在 D22S941 和 D22S311 位点为母源性缺失，3 例在 D22S941 为父源性缺失，1 例在 D22S941 为母性丢失。此结果基本与 Lu 的结论一致。有人检测成人 TOF 手术后幸存者 22q11 缺失的发生率（以²⁵N 和 Tu-PLE 探针，FISH 技术）为 1/18（5.6%）。我们应用荧光原位杂交（FISH）技术对 10 例先心病检测，结果 5 例证明有缺失，其中 1 例为复杂畸形、1 例为肺动脉瓣狭窄（伴有阴茎畸形）、3 例为 TOF（其中 2 例伴有面容异常及学习障碍）。提出 FISH 技术的优点是直观、快速、敏感性高、特异性强，可以解决以往细胞遗传学和分子遗传学研究中无法证实的问题，成为细胞和分子遗传学之间的一座桥梁，并提出 FISH 技术是检测 22q11 缺失的金标准。目前有关 22q11 缺失的文章较多，该缺失区域约有 2~3 Mb 大，是当前最受人们关注的区域，业已分离出 18 种基因，在这些基因之中进一步检测关键基因的点突变至关重要。

（三）神经嵴和先心病

动物胚胎学研究发现，心脏神经嵴与心血管的发育有关。Srivastava 提出先心病是

由于心脏中胚层或心脏神经嵴发育异常所致, 实验证明 *dHAND* 和 *eHAND* 是一重要的螺旋-环-螺旋 (HLH) DNA 结合二聚体基元转录因子, 其可在心脏神经嵴和右心室、左心室分化表达。CATCH 综合征的表现使人们注意到神经嵴在先天性心脏病发生中的作用。实验切除脑神经尾部第 5 体节和第 3~6 主支以上部分, 动物则发生动脉导管未闭、主动脉异常、TOF 和右室双出口等, 通过同源重组去除管家基因 *HOX1.5* 可使小鼠出现类似 Di George 综合征。

心脏神经嵴对心脏发育的主要作用是参与主动脉弓、咽弓及其衍化结构的形成; 通过神经嵴细胞的迁移参与流出道的发育, 对主动脉、肺动脉圆锥和半月瓣的形成和室间隔闭合起重要作用。此外, 还认为心脏神经嵴与 22q11 缺失密切相关, 即胚胎期神经嵴细胞迁移或功能缺陷可造成 22q11 缺失, 发现在此缺失的主要表型如心脏流出道、胸腺、和副甲状腺异常都与头部神经嵴发育有关; 鸡胚实验亦证明在神经嵴细胞移行前部分切除心脏神经嵴可导致心脏异常。当 22q11 综合征的动物模型建立时, 将能阐明是神经嵴细胞对 22q11 缺失综合征的明确作用。

(四) 先天性心脏病与一些结构基因

先天性心脏病是基因缺陷与环境因素相互作用引起的。心脏发育基因的结构与表达异常、单基因突变或多基因异常以及染色体畸变均可造成心血管畸形。先天性心脏病的分子遗传学研究涉及的基因多、病型多, 有些先天性心脏病伴有其他畸形, 先天性心脏病既可散发, 又可以综合征表现, 基因异常的位置甚多, 除前面所述在 22q11 缺失的 18 个基因之外, 尚须考虑相邻基因以及缺失区外的基因, 故明确致病基因定位难度较大。下面介绍几个与先天性心脏病发病有关的结构基因。

1. 缝隙连接蛋白基因 (*CX43*)

连接蛋白 (connexin, CX) 在心脏胚胎发育中起重要作用。*CX43* 可在神经嵴细胞等器官表达, 其表达异常导致神经嵴细胞不能向原始心管迁移, 影响神经嵴细胞发育造成右室流出道梗阻病变。*CX* 基因突变可导致几种完全不同的人类疾病, *CX32* 突变可引起一些周围神经病; *CX26* 及 *CX31* 与耳聋有关; 白内障与心脏畸形与 *CX43*、*CX46* 和 *CX50* 突变有关。有人剔除小鼠 *CX43* 基因, 结果发生右室流出道畸形。此外有报道 *CX43* 突变可引起伴肺动脉闭锁的内脏移位。我国已构建了小鼠模型研究发现 *CX43* 基因异常可导致肺动脉狭窄及右室流出道等先天畸形。

2. 其他与先天性心脏病有关的基因

(1) *HOX1.5*、*HaaX3*、*PaX3* 均属转录因子同源性基因, 其表达异常可致神经嵴细胞迁移及分化异常。与 22q11 区带的基因缺陷有关, 主要可引起圆锥动脉干等先天性心血管畸形。

(2) *aHAND* 和 *eHAND* 是两个相互关联的螺旋-环-螺旋 DNA 结合二聚体基元转录因子, 其表达与左、右心室的发育有关, 也在心脏神经嵴及其衍化的左室流出道与主动脉弓表达。小鼠实验显示 *dHAND* 突变可导致右心室和主动脉弓发育不良。

(3) *GATA* 是激活心脏的特异性基因, 位于 $8p^{22\sim 23}$, 是心脏形成过程中重要的转录因子。不久前研究发现两个房/室间隔缺损家族, 其中一个家族全部患者都有 *GATA* 错义突变 (G2968) 杂合体, 另一家族有 *GATA* 移码突变 (E359del), 错义突变 (G2968) 可减弱 *GATA* 与 DNA 结合的亲和力并阻断 *GATA* 与 *TBX5* 的相互作用, E359del 可使 *GATA* 转录活性降低。

(4) *T-box* 基因 目前已知 *T-box* 基因至少有 18 个, 其中 *T-box 1* 和 *T-box 5* 与心血管形态发育有关。实验证明, *T-box* 基因家族成员在胚胎期可在咽弓与心脏表达, 发现 *T-box 1* 和 *T-box 5* 突变与 Di George/velocardiofacial 和 Holt-Oram 综合征有关。

(五) 几种先心病的分子遗传学特点

1. 房间隔缺损 (ASD)

多个染色体位点畸变均可导致 ASD, 已知基因定位于 3p、8p23.1、12p2、4p16, 染色体畸形有 9p 四体和 11q 三体。ASD 至少与三个基因位点有关, 其遗传方式一个为 AR, 两个为 AD。

家族性 ASD (继发孔缺损) 常是 Holt-Oram 综合征的组成部分。主要表现为间隔缺损主要为 ASD, VSD (室间隔缺损) 偶见, 心脏传导异常和上肢桡骨异常。研究七个家族中有 60 余例罹患者, 证明其遗传方式为 AD, 基因定位在 12q2 (Basson et al, 1994)。经实验证实在该区带, 基因 *HOS-1* 及其编码转录因子 *BTBX5* 突变有关。这些基因突变可见于家族性或散发的 Holt-Oram 综合征。此外, Ellis-Van Creveld syndrome 系软骨发育不良短肢性侏儒, 先心病的发生率占半数以上, 其中 ASD 有很高的发生频率, 遗传方式为 AR, 本症与 4p16 连锁。

2. 法洛四联症 (TOF)

是最常见的复杂性先心病, 新生婴儿的发病率为 1/3000。Vaughan 等报道 *NKX2.5* 转录因子基因突变引起 AD 家族性 ASD 伴进行性房室传导阻滞。已知其染色体异常发生在 13q, 呈三体状。单纯性非综合征的 TOF 及 CATCH 综合征均有一定比例的 22q11 缺失, 有人报道来自 23 个欧洲疾病中心 558 例应用 FISH 或微卫星多态检测到 22q11 缺失, 其中 17% 有 TOF, 14% 有 VSD, 10% 为伴 VSD 的肺动脉闭锁, 9% 有永存动脉干, 提出 22q11 缺失片段大小与先心病表型无相关性 (Chess et al. 1998)。家族性 TOF 还可通过 *Jagged1* 基因突变引起。

3. 主动脉瓣上狭窄 (SVAS)

是指 Valsalva 氏窦水平以上升主动脉某处的狭窄, 分三种类型: 家族性 AD 的单纯性 SVAS, 散发 SVAS 以及作为 Williams 综合征的组成部分。SVAS 的发生率为 1/25 000, 家族性 SVAS 与 Williams 综合征的心血管病理表现酷似。SVAS 的缺陷蛋白为弹性蛋白 (elastin), 缺陷基因定位于 7q11.23。

Williams 综合征是一个由于多处相连基因引起的相邻基因病, 其表现除 SVAS 之外

尚有周围肺动脉狭窄、冠状动脉梗阻，面容异常及智力低下等。

4. 房室通道缺损 (AVCD)

多见于 Down 综合征之中，单纯 AVCD 和 AVCD 合并其他缺陷也存在，这说明本病的遗传异质性。Down 综合征患者主要伴发 AVCD (60%)。此外尚有 TOF 和右室双出口等。21 三体综合征中 95% 为三体型，仅 5% 为易位型 (通常是染色体 21 及 14)。分子遗传学研究认为标准区定位在 21q22.1~22.3，候选区在 21q22 近 D21S55 处。小鼠 16q 与人类 21q 相同，均可以发生 Down 综合征样表型 (包括 AVCD)。结合人、鼠的研究资料，得知此症约有 30 个基因，其中仅仅有一些基因在胎儿心脏表达。目前仍不清楚为什么不是所有 21 三体患者都合并先心病？可能是由于基因的改变。Barlow 等应用 FISH 技术及 Southern (杂交印迹) 分析研究 19 个患 Down 综合征的个体，结果证明 DSCAM (Down 综合征细胞粘附分子) 可作为本症的候选基因。

5. 左心发育不良综合征 (HLHS)

HLHS 包括左侧心脏的发育不良和梗阻性病变，其中最严重的是二尖瓣闭锁和主动脉弓发育不良。有很多家族性病例报告，其传递方式为 AD 或 AR，遗传学定位在 11q23，子女的再发风险率为 14% 以上。HLHS 常合并染色体异常 (45, XO、13 和 14 三体综合征) 及其他综合征，如 Jacobsen 综合征 (面容异常，生长发育迟缓和智力低下等)。Jacobsen 综合征约半数伴发心血管缺陷，HLHS 发生 Jacobsen 综合征的频率是群体的 625 倍。Jacobsen 综合征与染色体 11q 部分缺失有关。最近 Elliott 等研究证明 *NKX2-5* 基因突变是散发继发孔 ASD (房间隔缺损) 和 HLHS 相当多见的病因。

6. Noonan 综合征和肺动脉狭窄

Noonan 综合征发病率约为 1/1000~2000，临床表现酷似 Turner 综合征，主要特征为身材矮小、面容异常、智力低下和骨骼异常等，心脏畸形高达 70% 以上，以肺动脉狭窄常见。此综合征的遗传方式为 AD，分子生物学研究确认为异质性疾病，有些病例可能是 AR。基因定位于 12q2，人类 *deltex* 基因，在近 12q24 区带处可搜寻本症的候选基因。Noonan 综合征可有变异型，如侏儒、颅面畸形、短颈或颈蹼以及指或趾胎儿垫等。Wilson 曾报导 Noonan 综合征伴 Di George 综合征和 Velocardiofacial (腭-心-面) 综合征，两者均有 22q11 缺失。

7. 马方综合征 (MFS) 与主动脉扩张

MFS (马方综合征) 是全身结缔组织遗传病，其发病率约为 1/10 000，遗传方式为 AD。我们曾综合报道中国 98 个家族中 564 例 MFS，呈基因多效应特点，除蜘蛛状指 (趾) 占 83.9%；晶状体脱位占 59.4% 之外，心血管异常占 38.5%，其中 80.1% 为主动脉根部扩张。

Marfan 基因定位于 15 号染色体长臂，之后确定 Fibrillin 为 MFS 的候选部位，Fibrillin 分两型，即 Fibrillin-1 和 Fibrillin-2，Fibrillin-1 突变引起 MFS，而 Fibrillin-2 突变引起挛缩性蜘蛛指 (CCA)。

Weill-Marchesani 综合征 (WMS) 也是一个结缔组织病, 特征主要为矮身材、关节僵直、眼异常 (晶体异位、近视、青光眼) 及短指等。本症分为两型, 有明显的遗传异质性, AR 方式的 WMS 基因定位在 19p13.2~q13.2, 而 AD 方式的 WMS 基因连锁于 15q21.1。对 Fibrillin-1 测序 (外显子 41, 5074~5097del) 研究证明 MFS 和 AD 方式 WMS 是 Fibrillin-1 位点上的等位状态, Fibrillin-1 型有明显的临床异质性。

8. 主动脉缩窄

此症新生儿的发生率约为 2/10 000, 其中约 1/3 为 Turner 综合征 (45, XO 综合征) 的征象, 其他性染色体疾病, 如 46X.Yp⁻ (有 Turner 样表现) 中合并主动脉异常者也较多 (18%), 遗传方式为 AD 和 AR。

在 Alagille 综合征 (AGS) 中常伴有周围肺动脉狭窄, 其遗传方式为 AD, 引起 AGS 的基因是 *Jagged1* 基因, 近来发现 *Jagged1* 基因可在心脏发育和多处血管表达 (包括降主动脉), 有人经突变分析确定 AGS 伴腹主动脉缩窄者与 *Jagged1* 基因缺失。

(李树林 李晔)

参 考 文 献

- 李树林, 田家玮. 先天性心脏病的细胞分子遗传学研究进展. 中国优生与遗传杂志, 1998. 6(5): 5~7
- 宋国杰. 分子心脏病学. 天津: 天津科学技术出版社, 2001. 36~39
- 吴兆苏, 姚宗华. 心血管疾病流行病学及防治. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 290~292
- 朱慧萍, 李竹. 心血管分子生物学. 北京: 北京医科大学出版社, 1999. 359~379
- Derisi Jh, Iyer VR Brown po. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on genomic scale. Science, 1997. 278(5338): 680~686
- Dunham I, Ghimin N, Roe BA et al. the DNA sequense of human chromosome 22. Natuere, 1999. 402(6761): 489~495
- Elizabeth A Lindsay, Antonio Baldini. Congenital heart defect and 22q11 deletion: which genes count? Molecular Medicine today, 1998. 350~356
- Elliott DA, Kirk EP, Yeoh T et al. Cardide homeobex gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. Circulation, 2003. 203;107(19): 2467~2474
- Faivre L, Gorlin RJ, Wortz MK et al. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesan syndrome. J Med Genet, 2003. 40(1): 34~36
- Gelb BD. Recent advances in the understanding of genetic causes of congenital heart defects. Frontiers in Bioscience, 2002. Mar. 5; D321~333
- Hwang DM, Dempsey AA, Wang Rx et al. A genome-based resource for molecular cardiovascular medicine: toward a compendium of cardivascular genes. Circulation, 1997. 96(12): 4146~4203
- Jen-Her Lu, Ming-Yi Chung, Betau Hwang et al. Molecular characterization of tetralogy of Fallot with 22q11 microdeletion. Acta cardiol sin, 1998. 14; 15~21
- Kenneth R Chien, Jan L Breslow. Molecular Basis of cardiovascular disease. Harcourt Asia pre Ltd, 2ed, 1999. 145~148
- Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA et al. Holt-Oram syndrome in caused by mutations in TBXS, a member of the Brachyury (T) gene family. Nat Genet, 1997. 15; 21~29
- Raas-Rothschild A, shteyr E, Lere I et al. Jagged 1 gene mutation for abdominal coarctation of the aorta in Alagille syndrome. Am J Med Genet, 2002. 15; 112(1): 75~78
- Ryan K, chin AJ. T-box genes and cardiac development. Birth Defects Res Part C Embryo Today, 2003. 69(1): 25~37
- Seivastava D. Developmental and genetic aspects of congenital heart disease. Current opinion in cardiology, 1999. 14(3):

263~268

srivastava D. HAND proteins: molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends in cardiovascular Medicine*, 1999. 9(1~2):11~18

Tramboo NA, Iqbal K, Dar NA et al. Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's Syndrome: A brief review. *J Paediatr Child Health*, 2002. 38(5):521~525

Yamagishi H. The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med*. 2002. 51(2):77~88

第二章 先天性心脏病的基因缺陷

近年来，已经认识到遗传基因缺陷在先天性心脏病（简称先心病）发病过程中可能扮演着十分重要的角色，随着分子生物学技术、转基因技术的发展，越来越多的与先心病相关的基因正在被人们所认识。本章综合有关文献报道，介绍先心病与基因缺陷的关系，并重点叙述 CATCH22 综合征以及心脏流出道畸形等疾病的相关基因的研究概况。

一、先天性心脏病与基因缺陷

先心病是胎儿时期心血管发育异常导致的先天性畸形。尽管心血管的胚胎学发育过程早已为人们所认识，但先心病的确切病因和发生机制长期以来不甚明了。在早期的研究资料中，包括临床流行病学调查、家系分析、动物试验和双生子研究等，均表明先心病的发生与遗传有密切关系。Nora 等提出由遗传因素决定或与遗传有关的先心病占 95%~98%，同时指出 90% 为多基因遗传，即其发生受遗传和环境因素的共同作用，而单纯由染色体畸变或单基因缺陷造成的先心病仅占 8% 左右。由于这一观点能较好地解释先心病虽然有家族倾向，但绝大多数仍为散发病例的事实，因而长期以来被广泛接受。但也有学者认为，先心病的发生并非由于环境因素与多基因决定的遗传易感性相互作用所致，而是人类心脏进化过程中某些控制原始心脏的编码基因残留在人类基因库中，随基因变异而引起各种原始心脏的重现。

自 20 世纪 90 年代初以来，随着分子遗传学的发展及有关技术手段的进步，人们开始从分子水平研究先心病的遗传学病因。如通过转基因、基因敲除等方法制造出各种动物模型，从而发现了一系列与心脏发育有关的基因；运用高度灵敏的染色体分析技术检测出一些与先心病有关的染色体微缺失和移位；特别是通过家系研究和 DNA 序列分析，已定位或证实了几种与先心病有关的单基因缺陷，包括导致家族性瓣上型主动脉狭窄和 Williams 综合征的弹性蛋白基因缺陷，与 Holt-Oram 综合征有关的 *TBX5* 基因突变等。这些研究表明相当比例的先心病可归咎于与心脏发育有关的单基因缺陷，甚至包括散发病例。同时临床调查中也发现，随着先心病治疗技术的提高，许多复杂畸形病人可存活并生育，结果家族性的病例明显增多，可见由遗传缺陷在先心病发病过程中的重要作用。目前的观点认为，心脏发育是一极其复杂而精确的过程，在心脏始基的形成、心管的发生和环化、心腔的分化、房室的分隔、瓣膜的形成、大血管的连接等一系列事件中，必然涉及大量相关基因在不同时间、不同空间的动态表达和相互作用。其中任何环节发生差错，都可能造成心脏畸形。并且，基因缺陷和心脏畸形之间还表现为复杂的多因多果关系，即一种基因缺陷可导致多种明显不同的心脏畸形，而同样的心脏畸形亦可源于不同的基因缺陷。发现这些与心脏发育有关的基因并明确其功能，对于阐明先天性心脏病的病因和分子机制具有重要意义。

二、CATCH22 综合征

CATCH22 综合征是一组包括心脏缺陷 (cardiac defects, C)、异常面容 (abnormal faces, A)、胸腺发育不良 (thymic hypoplasia, T)、腭裂 (cleft palate, C) 以及低钙血症 (hypocalcemia, H) 的遗传性临床征候群, 人类 22 号染色体 1 区 1 带 (22q11) 缺失是引起这些临床症状的主要遗传学基础, 检测 22q11 微缺失是临床诊断 CATCH22 的重要指标。

1999 年, Dunham 等克隆出了全长的人类 22 号染色体的全部基因。CATCH22 综合征的关键区域是 22q11 内一个大小为 3 Mb 的染色体片段, 最小缺失重叠区域从 500 kb 到 250 kb 不等。缺失片段的大小与症状的严重程度无相关性, 携带同种 22q11 缺失的患者其临床表现可有差异。检测 22q11 缺失的方法有多种, 如染色体核型分析和荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 等。染色体核型分析的检出率只有 20%, 目前已很少使用。现在多用 FISH (荧光原位杂交技术) 等分子生物学技术, 其敏感性高, 特异性强, 又能在原位显色, 定位准确, 检测方法简便, 快速直观。另外可以在 22q11 区域的微卫星位点设计引物进行 PCR, 以确定是否有缺失存在。

CATCH22 综合征众多的表型可能是 22q11 中不同基因的突变所引起的不同表型的综合结果。动物实验表明, Df1/+ 小鼠模型在类似于人类 22q11 区域的小鼠 16 号染色体 1.2 Mb 区域内存在 18 个基因 (包括 *Es2*、*Ufd1l* 等) 的缺失, 这些小鼠具有与 CATCH22 综合征相似的心脏流出道畸形, 而且出生后即死亡。Lgdel 小鼠模型在类似于人类 22q11 区域的小鼠 16 号染色体 1.5 Mb 区域内存在 24 个基因 (包括 *Id4*、*Hira* 等) 的缺失, 显示出生后高死亡率, 心脏锥干畸形和甲状旁腺缺陷。位于这些区域的 *GP1B*、*PNUTL1*、*TBX1* 和 *WDR14* 等基因的过度表达可引起与 CATCH22 综合征相一致的心血管畸形, 而且呈剂量敏感性, 提示这些基因可能与 CATCH22 综合征的发生有关。

三、心脏流出道畸形

心脏流出道畸形是许多先天性复杂性心血管畸形的重要组成部分, 如法洛四联症、肺动脉闭锁、永存动脉干、大动脉换位和右室双出口等等。研究表明, 在胚胎发育过程中, 从中耳基板与体节之间神经嵴分化而来的神经嵴细胞对于心脏流出道的发育至关重要, 这群细胞被称为心脏神经嵴细胞。如果在神经嵴细胞迁移前将其破坏, 可导致心脏流出道畸形, 说明神经嵴细胞在心脏流出道发育过程中的重要性。近年来, 通过对心脏神经嵴细胞缺陷的动物模型进行研究, 发现许多基因的表达异常与心脏流出道发育畸形有关。

1. Cx43

Cx43 是分子质量为 43 kDa 的细胞间隙连接蛋白。间隙连接 (gap junction) 是细胞膜上的一个特定区域, 由相邻细胞膜上的两个连接子 (connexon) 相互衔接而成, 每个

连接子包含六个哑铃形的蛋白质亚单位，即间隙连接蛋白（connexin）。间隙连接的亲水孔道约为 1.5 nm，允许直径小于 1.5 nm、分子质量小于 1 kDa 的离子和代谢产物以及一些第二信使通过，构成细胞与细胞之间的“直接通讯”。已证明间隙连接对于组织诱导分化和形态发生有重要作用。Kirby 和 Lo 等应用原位杂交和转基因技术发现 *Cx43* 基因广泛表达在小鼠心脏神经嵴迁移路径，并证实 *Cx43* 含量对于神经嵴的发育和心脏正常的形成是必不可少的。*Cx43* 基因剔除和 *Cx43* 基因过度表达的转基因小鼠出现流出道梗阻、肺动脉狭窄或闭锁，提示精确的间隙通讯水平对于神经嵴细胞的迁移和心脏流出道的发育至关重要。Britz-Cunningham 等对 6 例内脏异位、右位心患者研究中发现存在 *Cx43* 突变，突变群聚在一含有磷酸化一致序列的区域，为 364Ser→Pro 的错义突变，导致对激酶的反应与野生型明显不同。*Cx43* 的功能受细胞周围 pH、细胞内 Ca^{2+} 浓度、cAMP、癌基因、抑癌基因钙粘附蛋白 E、以及一些细胞生长因子等因素的影响。

2. dHAND 和 eHAND

dHAND 和 eHAND 是含有碱性螺旋-环-螺旋蛋白二聚体（bHLH）结构的转录因子。bHLH 蛋白二聚体基于 HLH 结构（螺旋-环-螺旋），由两个蛋白质分子中的 HLH 相互作用形成。eHAND 表达在心脏外胚层和小鼠胚胎神经嵴衍生物内。dHAND 是 eHAND 的相关基因，主要表达在蜕膜、心脏自主神经系统和神经嵴衍生物。dHAND 蛋白含有的 bHLH 区与 eHAND 的 bHLH 区有较大的同源性。在心脏发育中 dHAND 存在右室优势，eHAND 存在左室优势。在胚胎发育过程中 dHAND 先表达在心脏原基，然后表达于心球和主动脉囊，以后分布在心室流出道和动脉弓各分支。纯合子 dHAND 突变小鼠缺乏右室，左室小梁稀疏，死于心力衰竭。内皮素 ET-1 或其受体 ETA 缺陷小鼠中 dHAND 水平下调，dHAND 突变小鼠中 Neuropilin-1 水平下调，而 Neuropilin-1 突变体与 ET-1 突变体的表型相似。上述现象提示 ET-1、dHAND 和 Neuropilin-1 在对神经嵴发育的调节中存在共同路径。

3. RXR/RAR

维生素 A 受体是配体依赖的转录因子——类固醇受体超家族中的成员之一。维生素 A 受体包括 2 个亚家族 RXR 和 RAR，每个亚家族分别包含 3 种亚型 α 、 β 和 γ 。分别剔除 $RAR\alpha$ 、 $RAR\beta$ 和 $RAR\gamma$ 均显示无明显心血管畸形，然而两两剔除 RAR 时则表现主动脉囊和流出道缺陷。提示受体基因表达上重叠，功能上相互交换。单独敲除 $RXR\alpha$ 可导致心肌缺陷及心内膜垫形成障碍。纯合子 $RXR\alpha$ 剔除表现有复杂心血管畸形，包括心内膜垫缺损、动脉圆锥嵴缺损、右室双出口、主肺动脉窗和永存动脉干等。杂合子 $RXR\alpha$ 剔除表现肌小梁缺陷、乳头肌缺陷、室间隔缺损、动脉隔缺损和肺动脉狭窄等，提示 $RXR\alpha$ 是维生素 A 影响心脏发育的遗传基础。将 $RAR\alpha$ 与 $RXR\alpha$ 受体组合突变发现圆锥干畸形和永存动脉干，提示两种受体在心脏发育中存在协同作用。

4. Pax3

小鼠内 *Pax* 基因家族属于 DNA 结合转录因子，编码 8 种结构相关蛋白（*Pax1*~8），*Pax3* 在神经管闭合前表达，沿着神经上皮的背部从前脑延伸到后神经孔的前缘，

此外 *Pax3* 可表达在神经嵴衍生物内。Spotch (Sp^{2H}) 是含有 *Pax3* 的 32 个碱基对缺失的突变小鼠模型, 表现出神经管缺陷、心脏流出道畸形及背根神经节发育异常。Simon 等发现 60% 纯合子 Sp^{2H} 妊娠 13.5~14.5 d 死于宫内, 所有死亡胚胎都有心脏发育不良包括流出道隔部分性或完全性形成障碍, 出现右室双出口或永存动脉干, 心力衰竭为主要的死亡原因。此外, 心脏畸形与背根神经发育不良存在明显一致性, 这也支持心脏流出道隔的形成与神经嵴细胞的迁移密切相关。另外 40% 的 Sp^{2H} 纯合子有正常心脏, 说明存活至出生的 Sp^{2H} 纯合子有足够的神经嵴群聚于流出道, 这意味着可能存在一个心脏神经嵴量最小阈值。心血管畸形的严重程度与心脏神经嵴缺失的量有关, 神经嵴完全缺失导致永存动脉干, 部分急剧减少导致右室双出口。一些对神经嵴细胞正常迁移必需的蛋白质, 如细胞外基质蛋白及其受体、细胞粘附分子等, 可能受到 *Pax3* 的调控。普遍认为神经细胞粘附分子 (N-CAM) 受到 *Pax3* 的调控。N-CAM 的表达方式与 *Pax3* 类似, 神经嵴细胞迁移前 N-CAM 在神经管中高水平表达, N-CAM 在迁移中的神经嵴内缺乏, 而后又在不同的神经嵴细胞衍生物中出现。

5. ET-1 及其转化酶

内皮素-1 (ET-1) 编码信号肽, ET-1 及其受体 ETA 在神经嵴表达, 当缺乏时迁移后的心脏神经嵴表达缺陷, 出现颜面组织、大血管和心脏流出道发育缺陷。高度专一的 ET 转化酶 ECE-1 和 ECE-2 缺陷亦可导致大血管、心脏流出道畸形。认为通过 ET-1/ECE-1/ETA 和 ET-1/ECE-2/ETA 路径的调节信号可能在心脏流出道发育中起重要作用。此外 ET-1 的潜在刺激物 TGF- β_2 缺乏所产生的心血管畸形与 ECE-1^{-/-}, ECE-2^{-/-} 纯合子胚胎类似, 可能是 ET-1 mRNA 下调的结果。

6. HIRA

HIRA 基因在种属间高度保守, 编码的转录调控蛋白没有明显 DNA 结合结构域, 但该蛋白有许多色氨酸-天冬氨酸 (WD) 重复功能区, 形成螺旋桨样结构, 参与蛋白-蛋白相互作用。对组蛋白的合成有重要影响; 与组蛋白的 H₃ 和 H₂B 直接作用, 调节染色质的结构进而调节转录。*HIRA* 定位在 22 号染色体的 q^{11.2} 区, 是 Di George 综合征的候选基因。*HIRA* 基因在鸡胚和鼠胚的神经嵴细胞及其迁移路径上高表达, 用 *HIRA* 反义核苷酸处理迁移前的心脏神经嵴, 发现胚胎中心脏永存动脉干的发生率明显增高, 说明 *HIRA* 对于神经嵴的正常迁移及流出道的分隔十分重要。*SOX-4* 基因的无效突变引起的心血管畸形与鸡胚心脏神经嵴中 *HIRA* 衰减所表现的类似, 但 *SOX-4* 表达在心内膜嵴内而不在神经嵴, 提示心内膜嵴与向内生长的神经嵴细胞间诱导失调会导致流出道发育缺陷。

可见, 大量基因参与心脏流出道的形成过程, 这些基因缺陷引起的心脏畸形相似, 说明它们之间可能存在某种相互作用机制。目前尚不能确定这种相互调节的方式是直接的或是通过基因产物介导的, 抑或有别的途径。随着胚胎发育学和分子生物学的不断发展, 对先天性心脏病的发病机制将可得以阐明。

(黄国英)