

全国继续医学教育委员会推荐教材 / 答题后每书可授予 II 类学分 10 分



现代临床医学妇儿及五官科进展

PEDIATRIC SURGERY

小儿外科分册

主编：李仲智

 科学技术文献出版社



现代临床医学妇儿及五官科进展

小儿外科分册 / **PEDIATRIC SURGERY**

■ 主编：李仲智
副主编：孙宁

图书在版编目(CIP)数据

现代临床医学妇儿及五官科进展·小儿外科分册/李仲智主编. -北京:科学技术文献出版社,2006.10

ISBN 7-5023-5455-7

I. 现… II. 李… III. ①妇科学-进展 ②儿科学-进展 ③五官科学-进展 ④儿科学:外科学-进展 IV. ①R4 ②R726

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 118815 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089
图书编辑部电话 (010)51501739
图书发行部电话 (010)51501720,(010)68514035(传真)
邮 购 部 电 话 (010)51501729
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 王大庆
责 任 编 辑 丁坤善 吴 爽
责 任 校 对 赵文珍
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 富华印刷包装有限公司
版 (印) 次 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 889×1194 16 开
字 数 248 千
印 张 9
印 数 1~5000 册
定 价 25.00 元(总定价:150.00 元)

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

内容简介

小儿外科分册

PEDIATRIC SURGERY

本书为了适应儿外科医学工作者学习新知识、新技术，不断提高业务水平和职业道德水平的要求，由多位国内儿外科知名专家在深入研究的基础上，以讲座、综述的方式编写而成，本书内容新颖、条理清晰，理论深刻，突出儿外科的新进展，具有很强的实用性和临床指导价值。

全书共分知识/技能和态度/素质两篇，主要涉及儿外科中的普通外科、新生儿、心血管、胸科、骨科、泌尿、神经外科、烧伤整形、肿瘤和医德医风建设方面的内容。本书对儿外科及相关学科医师的继续教育学习有重要参考价值。

小儿外科分册 / **PEDIATRIC SURGERY**

- 编委 (以下排名不分先后)
- 马继东 (首都儿科研究所)
- 王维林 (中国医科大学附属第二医院)
- 田 军 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 石 琳 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 吉士俊 (中国医科大学附属第二医院)
- 孙 宁 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 刘迎龙 (中国协和医科大学 阜外心血管病医院)
- 刘贵麟 (中国人民解放军总医院)
- 陈 方 (上海交通大学医学院附属新华医院)
- 陈永卫 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 陈亚军 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 李旭良 (重庆医科大学儿童医院)
- 李仲智 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 张学军 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 张金哲 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 李桂生 (广州中山大学第一附属医院)
- 邱晓虹 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 李晓峰 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 张潍平 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 金先庆 (重庆医科大学儿童医院)
- 周 欣 (武汉市儿童医院)
- 郑 珊 (复旦大学附属儿科医院)
- 杨建平 (天津市天津医院)
- 施诚仁 (上海交通大学医学院附属新华医院)
- 赵 黎 (第四军医大学西京医院)
- 谢向辉 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 曾 骐 (首都医科大学附属北京儿童医院)
- 潘少川 (首都医科大学附属北京儿童医院)

现代临床医学妇儿及五官科进展

小儿外科分册 / PEDIATRIC SURGERY



儿外科近几年发展迅速,主要表现在小儿外科各个亚专业在全国的普及和提高,国内、国际学术交流增强,微创理念和远期生活质量更受到重视。此外,在先天畸形病因学,小儿肠内、肠外营养,儿童器官移植及小儿麻醉方面也进行了大量基础研究和应用研究,对儿外科发展起到推动和促进作用。对于儿童各种意外伤害积极的防范与合理治疗也取得良好效果。

目前儿外科设置有普外、新生儿、心血管、胸科、骨科、泌尿、神外、烧伤整形、肿瘤等亚专业。专、兼职小儿外科医师超过3 000人。分布在全国各地各级医院。儿外科专科医师培训基本有两种方式,一种是成人外科医师轮转各专业完成外科基础培训后到儿外科中心进一步接受儿外科培训;另一种是医学院毕业后直接在亚专业设置齐全的儿外科中心轮转培训。实践证明两种培训方式并存共同推动了我国儿外科事业发展,为解决我国儿外科专业人才匮乏问题发挥了巨大作用。目前我国大的儿童医疗中心中的专职儿外科医师基本是后一种方式培训,并且在亚专业领域显示出优势。无论哪一种培训方式,继续医学教育都功不可没。

受科学技术文献出版社委托,邀请国内儿外科专家百忙中就部分热点题材撰写讲座、综述,特别还得到了我国儿外科学前辈中国工程院院士张金哲教授和潘少川教授的支持,并亲自赐教。希望本书对全国专、兼职的儿外科工作者有所帮助。借此机会再次感谢科学技术文献出版社,感谢各位作者,也感谢在临床一线为儿外科事业努力工作的各位医师。

李仲智(1946—),男,主任医师,教授,博士生导师。任中华医学会小儿外科分会主任委员、中华医学会小儿外科分会胸心学组组长,《中华小儿外科杂志》副主编,《临床小儿外科杂志》副主编等职。主要研究方向:小儿心脏外科,特别是新生儿及婴幼儿复杂先天性心脏病早期外科矫治。

继续医学教育学分证书申请说明

从国际国内形势来看,继续医学教育是卫生技术人员的一项基本权利和义务。医学的不断发展要求卫生技术人员必须建立终身学习体系。为此,卫生部和全国继续医学教育委员会颁布了一系列政策法规,规定医务人员每年获得的继续医学教育学分不少于25学分,继续医学教育合格是卫生技术人员聘任、技术职务晋升和执业再注册的必备条件之一。同时,我国继续医学教育在继续医学教育“九五”计划、继续医学教育“十五”计划和刚刚颁布的继续医学教育“十一五”规划的指导下快速发展,已全面建立起了有中国特色的继续医学教育体系。

继续医学教育的内容应以现代医学科学技术发展中的新知识、新理论、新技术和新方法为重点,注重先进性、实用性和针对性,其教育内容的开发直接决定了我国继续医学教育的质量,体现了我国医学技术发展的现状。为此,在卫生部科技教育司和全国继续医学教育委员会的领导下,《继续医学教育》杂志组织了国内约600名专家和各学科的带头人,历时8个多月,以年度学科进展报告的形式,编写了该系列图书,由科学技术文献出版社出版发行,以期反映各学科近几年来最新进展,具有较强的临床指导意义和学习价值,是我国至今出版的惟一一套学科最全的继续医学教育学习参考书,受到了广大读者的欢迎和卫生部、各省市卫生厅及继续医学教育委员会的认可,并作为各省市继续医学教育的推荐学习参考书。读者阅读该系列图书,每册答题后可授予卫生部和全国继续医学教育委员会认可的继续医学教育Ⅱ类学分10学分。杂志社收到学员登记表和答题卡后将会在30个工作日内完成学员的注册和阅卷工作,并将学习成绩和学分证明邮寄给学员。具体培训报名细则如下:

- 一、本培训适用于所有国家规定需要参加继续医学教育的各级各类卫生技术人员。
- 二、请根据需要自行选择本学科相关的培训教材。
- 三、认真填写学员信息及答题卡,寄至《继续医学教育》杂志社培训部,根据成绩获得相应Ⅱ类学分。
- 四、学分折算标准:考试满分为100分,答题成绩每10分换算为一个学分,最多可授予10学分。
- 五、培训费用:50元/人次(含报名、培训、阅卷、学分证书、邮寄等费用),学费自理。请学员将费用汇至《继续医学教育》杂志社培训部。
- 六、证书邮寄时间:收到答题卡后30个工作日。
- 七、接受团体报名。
- 八、《继续医学教育》杂志社地址:北京市宣武区红莲南路30号7层;邮编:100055;电话:010-63268156;传真:010-63497683;培训咨询热线:800-810-9092。

《继续医学教育》编辑委员会

目录

training material/contents

Pediatric surgery

第一篇 知识 / 技能篇	1
小儿外科接诊学	3
先天性心脏病的病因及发病机制研究	6
法洛四联症	9
胆道闭锁	14
小儿排便控制异常	20
先天性肛门直肠畸形基础与临床研究	24
新生儿出血性坏死性小肠结肠炎	27
小儿泌尿系创伤	31
先天性肾盂输尿管连接部梗阻	37
股骨头无菌性坏死	40
先天性马蹄内翻足治疗理念的转变	44
产前诊断与胎儿外科	48
抗肿瘤药物对生精功能的损害及保护的研究进展	52
完全性大动脉转位的治疗进展	56
完全性肺静脉异位引流的诊断及治疗进展	60
胸腔镜在小儿外科的应用	63
腹腔镜技术	66
赫什朋氏病的治疗	69
小儿恶性实体肿瘤治疗进展	72

目录

training material/contents

Pediatric surgery

小儿尿动力学检查和神经性膀胱	76
儿童期单一症状性夜间遗尿的临床治疗研究进展	79
先天性肛门直肠畸形治疗进展	81
尿道下裂治疗进展	83
小儿先天性脊柱侧凸及手术治疗	88
发育性髋脱位的新生儿筛查及预防	91
先天性畸形的产前超声诊断与新生儿外科	94
新生儿疼痛反应的诊断与治疗	98
第二篇 态度/素质篇	102
透明行医——信息时代行医模式	103
小儿骨科和循证医学	105
医生是要重视医德的	107
学习为病人服务的艺术	111
要做一名合格的医生	113
做人、做事、做学问	115
医疗卫生行业中“红包”现象的社会史分析	119
禁止商业贿赂行为的有关法律问题	127
培训试卷	133

第一篇

知识 / 技能篇 小儿外科

PEDIATRIC SURGERY

t r a i n i n g

m a t e r i a l

小儿外科接诊学

Therapeutics of Pediatric Surgery

张金哲 (首都医科大学附属北京儿童医院外科 100045)
ZHANG Jin-zhe

接诊就是医生与病人的沟通工作。接诊学 (Therapeutics) 是把医学知识与医疗技术具体实施到“病人”身上的一门学问。一般是在学习完临床医学各专科之后的岗前必修课。在我国,长期以来是在做临床见习生及实习生时从工作中学习,这种学习固然很实际,但缺乏系统性。接诊学的内容包括三部分,即:接待学 (Reception)、诊断学 (Diagnostics) 与治疗学 (Treatment)。各个专业都有其各自的特点,小儿外科为“独生子女”做手术,更有其特点。

1 小儿外科接待学

1.1 小儿外科特点是要求突出接待家长。具体内容主要是:(1)主要是能看好病,照顾好孩子,使家长能感到放心。(2)解答一切疑问,包括医疗水平与费用,实事求是,坦诚恳切。(3)对孩子、对家长礼貌可亲是敲门砖,一见如故,从而作到“友谊手术”。

1.2 小儿外科医生的修养基本要求三方面:品德、行为、技术。

1.2.1 品德修养四个字:爱、敬、谦、诚。

- (1) 爱孩子:无有脏、丑、混、傻;
- (2) 敬家长:不论贫、富、长、幼;
- (3) 谦待人:不问职位高低、资历长短;
- (4) 诚为本:永不说谎隐瞒,决不弄虚作假。

1.2.2 行为修养四个字:言、行、风、貌。

- (1) 言语精:明了、简练、落实、理解;
- (2) 行为稳:目的、许可、轻柔、熟练;
- (3) 风度高:严肃、诚恳、和蔼、可亲;
- (4) 容貌正:端庄、整洁、安详、微笑。

例如门诊接待病人,首先要问好,请坐,介绍自己,微笑服务,有问必答;详细听取病史后做扼要归纳,请家长认可;仔细检查,向家长展示结果,作出诊断,提出疗法,请家长同意;肯定预后,约定随诊,记

录签字。

1.2.3 技术修养:一生不间断地继续学习。

1.2.3.1 读书:要有一本专业巨著,经常翻阅。外科医生每做手术前翻一翻手术学和解剖学。要赶上时代,必须有一两本杂志每期都不能漏。一小时浏览全部目录和有兴趣的文摘。需要全读的另找时间。

1.2.3.2 练功:手术操作技术是基本功,“稳定技术”(Stable Technique)、“不接触技术”(Non-touching Technique)对小儿更为重要。进一步向显微镜下屏幕操作技术发展。更要不断训练。护理孩子的技术也是最基本的基本功。要熟练到有艺术水平,不但做的到位,而且看着“帅 (Shuai)”。

1.2.3.3 科研与交流:发现问题就需要研究。找根据、做实验,写出论文,在杂志上发表,会议交流,才能进步。

2 小儿外科诊断学

诊断是从人(的主诉)到病(的诊断)的分析方法。小儿主诉不清楚,更须有个分析规律。

2.1 诊断步骤

2.1.1 首先注意全身情况:分四等:危(需抢救),急(需急诊),重(需住院),轻(需门诊处理)。

2.1.2 按局部情况也可分为威胁生命、痛苦负担、生活不便、影响轻微四等。

2.1.3 病种分析:外科局部器质性疾病,按以下三步骤。分析拟诊病变,落实到具体器官、具体疾病病种如下。

2.1.3.1 首先确定大体部位:体表、四肢、各腔内脏。

2.1.3.2 确定解剖层次:有部位、有层次、便于找到具体器官。例如体表肿物部位各层分析:(1)皮肤层:病变随皮肤拉动而变动;(2)肌肉层:病变随肌肉活动而变动,肌肉收紧则病变固定;(3)皮下层:肌肉



张金哲 (1920—) 男, 天津人, 主任医师、教授、博士生导师, 中国工程院院士。主要研究方向: 小儿外科急症、普外科肠肝胆脾胰。中华医学会小儿外科分会名誉主任委员、《中华小儿外科杂志》编委。

收紧后病变仍能自由推动，而不受皮肤制约；(4) 骨膜层：与骨固定，不受任何软组织活动影响。

2.1.3.3 确定该部位病变的病因病理：小儿外科常见病的症状大致可以归纳为下列五大类：创伤、感染、畸形、肿瘤、其他。

2.1.3.4 “列表分析”法：是把同类症状分类列表，系统的分析到准确的诊断。这种顺序表称为诊断演绎表 (Diagnostic Algorithm)。各类症状可以列出不同的演绎表，多是医生根据个人体会与经验自己编排、用熟、并且不断完善。从而收到提高诊断效率，避免误诊、漏诊与浪费的效果。

2.2 小儿检查方法

2.2.1 不合作患儿体检

2.2.1.1 对比检查：为小儿体检的基本技术。不同年龄有不同要求，这里以3岁左右为例。

(1) 查腹：平卧于诊台，母亲在头端握住患儿双手哄慰孩子。医生在一侧以温手轻摸。

①三步对比：首先顺序轻压全腹各部，观察反映；然后双手同时轻压腹两侧，母亲放开患儿一手，观察患儿抵抗那一侧；最后医生一手压住可疑的痛点，与患儿抵抗之手对峙，另一手按压腹部各部，观察反映。反复三步多次，可以比出明确的压痛点。同样也可比出腹壁肌肉紧张。

②三层摸腹：先轻轻浅摸腹壁，注意皮肤敏感与张力性肠型；再轻压腹壁，注意压痛紧张；第三层渐渐深压（无压痛紧张时）注意摸到腹主动脉及深部肿物。

③三次摸腹：就诊时摸第一次，查血后摸第二次，处理后离开前再摸一次。三次吻合，方可确定为固定性存在的体征，可以说明为器质性病变。

(2) 查肛：仰卧截石位，母亲在头端握住患儿双膝哄慰孩子。肛门下垫手纸。医生在右侧以左腋挡住患儿双足，左手持手纸，拇指食指扒开肛门。右手带手套，食指涂油轻摸肛门缓缓插入。

①注意肛门口：位置，松紧，肿痛、裂口、前哨痔、血管扩张等病变，以及肛周瘻管。

②摸直肠内：粪便，黏膜，息肉，直肠周围压痛、肿物，以及括约肌、提肛肌的活动。

③双合诊：使患儿双腿放平。医生左手按在耻骨上，直

肠内手指隔肚皮触到耻骨上的手指。从右髂窝到左髂窝双手对摸，注意肿物、肿胀、与压痛。特别注意两侧对比。可以摸出阑尾肿胀及周围组织浸润；也可摸出腹股沟内环肠管嵌顿，压挤时与疝不交通。

最后左手持手纸护住肛门，右手食指拔出，顺便擦净肛周会阴。

(3) 查四肢关节

①检查各方向活动，主动、被动，注意两侧对比患儿的不同反映。

②逐个分别保护性固定某一关节，活动其他关节：反复对比后选出可疑病变关节。

③对可疑关节注意对比不同活动的反映：对比屈伸、收展、旋转、震击、及压痛点，可以找出具体病变部位。再按可能的病因分析具体病理。

2.2.1.2 遥望观察：从孩子进门就要注意孩子的精神面貌、活动能力。笑容活泼常为轻病，烦躁淡漠多为重病；活动受限多为局部病变所在。

(1) 诊室观察：注意出入诊室，上下诊台，起卧行动，配合检查。屈身慢行常为腹痛，自由跳下诊台多无器质性病变。进门与出门明显不同，警惕患儿伪装。

(2) 隔室观察：母亲引导孩子按医嘱表演，医生门外遥望。

(3) 隐蔽观察：利用半透明玻璃窗观察。

(4) 母亲代查。

2.2.2 辅助检查特点

有些小儿特点必须警惕：放射警惕暴露面大；造影警惕造影剂浓度高；功能检查合作难；器械检查注意年龄规格专用。

2.2.3 争取合作

对待不合作的患儿必须和颜悦色，尊重人格，争取合作。即使是新生儿也同样有感情要求。非人格态度，首先伤害了母亲和在场的其他人。可用方法包括：说服，等待，伪装，睡眠等多种方法。

3 治疗学有关手术的内容

3.1 决定手术

介绍“三方九点”评分参考（决定手术的价值见表1），要与家长共同探讨。

表1 “三方九点”评分

详细谈疾病本身的危害

威胁生命评3点, 严重痛苦评2点, 影响美观评1点

详细谈手术预期的效果

病家满意评3点, 同意接受评2点, 勉强同意评1点

详细谈不幸失败的危险

无大危险评3点, 损害器官评2点, 致残致命评1点

总分不足5点, 手术价值可疑。与家长讨论时, 要求按上述先后顺序谈, 讲求谈话艺术。

和家长讨论时必须实事求是, 谈自己医院的现实情况与参考数据。不能只讲国际如何, 文献如何。先谈疾病对患儿身心发育的危害性, 家长就急欲手术。如果先强调任何小切口都能引起致命的出血与感染, 或者强调任何麻醉都能引起致命的过敏反应, 家长则可能因惧怕而拒绝手术。

3.2 治疗方案设计四满意

3.2.1 医生自觉满意决定手术评分高, 设计符合医疗常规, 自己对本项技术熟练。

3.2.2 患儿(家长)满意: 必须使家长充分理解方案的内容。

3.2.3 社会认可要求疗效为一般社会舆论中都能接受;

否则都会影响患儿的生活质量和以后的身心发育。

3.2.4 经济合理: 一切住院费用, 出院后医疗费用以及生活营养费用, 都应该计划在病家承认的承受能力之内。

3.3 手术治疗的实施

术前签字后应该进行术前讨论。大手术(包括危险性大, 术后重症监护者)、非常规手术(特别是新开展手术)应由术者召集有关人员参加正式形式的讨论会。会后应向家长通报。一般常规手术以及小手术, 术前都要把手术安排通报家长以示郑重、负责。

学习提醒

- 1 掌握接诊学的内容组成。
- 2 掌握小儿外科医生的修养要求和小儿外科诊断步骤。
- 3 熟悉小儿外科治疗学的相关内容。

试题

- 1 接诊学的内容包括 _____、_____ 和 _____ 三部分。
- 2 小儿外科医生修养的三方面基本要求为 _____、_____ 和 _____。

先天性心脏病的病因及发病机制研究

Etiopathogenesis and Pathogenesis Research of Congenital Heart Disease

石琳 李仲智 李晓峰 (首都医科大学附属北京儿童医院 100045)

SHI Lin Li Zhong-zhi Li Xiao-feng



石琳 [1967-], 女, 山西太原人, 副主任医师。研究方向: 先天性心脏病的分子发病机制及先天性心脏病合并肺动脉高压的防治, 曾获解放军总后及先进临床工作者称号, 北京市科技进步二等奖, 中华医学科技三等奖。

1 先天性心脏病的定义

先天性心脏病简称先心病 (Congenital Heart Disease, CHD), 是指胎儿时期心血管发育异常对心功能产生了实际或潜在影响的一组先天畸形。国内每年约有14~16万先心病患儿出生, 这将给社会和家庭带来极大负担。要解决这一难题, 就必须积极寻求先心病的病因及有效的预防措施^[1]。

2 先天性心脏病的病因

心脏是脊椎动物在胚胎发育过程中第一个形成的器官, 脊椎动物的心脏由多细胞系的特化, 到管状结构的形成, 最后精确组装成成熟的4个心腔结构, 经历了一个复杂的发育过程, 它涉及到多种因素在不同时间和空间的相互作用。目前认为引起小儿先心病的病因包括两大类, 即内在因素和外在因素。

2.1 内在因素

内在因素主要与遗传有关, 包括单基因遗传缺陷、染色体畸变、先天性代谢紊乱和多基因遗传缺陷。

(1) 单基因遗传性疾病: 包括常染色体显性、隐性遗传性疾病和X隐性连锁性疾病。由单基因突变所致的先心病约占3%。(2) 多基因遗传缺陷: 多数为心血管畸形而不伴有其他畸形, 包括了全部先心病病例的90%以上。(3) 染色体畸变: 约占4%~5%, 多伴有心脏外其他畸形。其临床类型有: 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征和染色体4或5臂缺失症 (又称猫叫综合征)^[2]。(4) 先天性代谢紊乱: 其基本缺陷是某种酶缺乏, 如II型糖原累积病和同型半胱氨酸尿症, 心血管畸形表现为巨大心脏、肺动脉和主动脉瓣关闭不全等。

2.2 外在因素

外在因素主要与宫内感染、药物和环境因素等有关。(1) 宫内感染: 心脏胚胎发育的关键时期是在第2~8周, 先天性心脏病的形成主要在这一时期。在这一

时期内, 孕妇如发生风疹、麻疹、流行性感冒、流行性腮腺炎和柯萨奇病毒感染等, 则胎儿出现心血管畸形的风险明显增高。(2) 药物或疾病: 孕妇在妊娠早期, 如果应用某些药物如孕酮、苯丙胺、抗癌药和甲糖宁等, 或患有糖尿病等疾病, 则其胎儿患先天性心脏病的几率明显提高。(3) 环境因素: 孕妇在工作环境或生活环境中接受过量的放射性物质或毒物, 如染料、油漆、涂料等, 则胎儿患先天性心脏病的几率明显提高。(4) 个人行为: 母在怀孕期间酗酒和母孕前父饮酒是先天性心脏病多种病因相关因素; 吸烟也是先心病的危险因素。Peitsik等^[3]报道吸烟的数量对心脏缺损的发生有统计学意义。

总之CHD主要是由于胚胎期遗传因素和环境因素共同作用, 相互影响, 导致心血管系统发育异常所引起。

3 转录因子基因突变与先天性心脏病

心脏特异转录因子是指那些主要在心肌细胞中表达的关键的转录活化因子, 并且调控那些编码心肌细胞结构蛋白或调节蛋白的心脏基因的表达。研究的较多的心脏特异转录因子包括: Nkx2.5, GATA4, dHAND, eHAND, MEF2C, Irx4以及TBX5。

3.1 Nkx2.5基因在心脏发育中的作用

3.1.1 Nkx2.5基因的结构特征: Nkx2.5基因属于NK型同源核基因家族Nkx2型的成员之一, 定位于5q35。其cDNA全长1 585 bp, 有2个外显子, 编码一个324个氨基酸的转录因子, 分子质量35 Ku。在两个外显子之间有约1.5 Kb的内含子, 在其上游约9 Kb处有一含有GATA-4的高亲和位点的心脏增强子, 对心肌细胞的分化, 整个心管的形成与环化起到重要作用。人类Csx⁺Nkx2.5蛋白同源结构域IID含有高度保守的60个氨基酸残基, 是与DNA结合的必需结构。

3.1.2 Nkx2.5基因在心脏发育中的作用: Nkx2.5基因是心脏前体细胞分化的最早期标志之一,参与心脏前体细胞的分化、心脏环化、房室分隔、房室流出道和传导系统的形成。随着心脏发育,该基因的表达范围趋向局限,在发育成熟的心脏只在房室肌细胞中表达,但对成熟心脏发挥正常功能却不可缺少。同源结构域HD可以与目的基因中相应的启动子结合,从而促进下游基因的转录,它们的变化将引起蛋白质-DNA间亲合力的改变,从而影响基因的转录,产生相关蛋白的缺陷,形成心脏畸形^[4]。

3.1.3 Nkx2.5基因突变与先天性心脏病

3.1.3.1 Nkx2.5基因突变: Csx/Nkx2.5基因突变大多是外显子的无义突变、错义突变、RNA剪接信号突变,以及寡核苷酸序列插入或缺失导致的内含子剪接异常,阅读框架异位引起蛋白质截断等。

Watanabe等^[5]通过对2个CHD家族的多个患者的鉴定,发现2种突变,家族1突变类型:外显子1从翻译起始位点起第215个核苷酸处缺失7bp (AGC-TGGG);家族2突变类型:外显子1第223个核苷酸处缺失2bp (CG)。

Ikedo等^[6]通过对109例患房间隔缺损和房室传导阻滞患者的基因组DNA经扩增后测序发现在一例患者中有一个新突变,位于Nkx2.5第901位核苷上,C→A,使TGC变为TGA,导致HD羧基端蛋白截断。Cathy等^[7]认为Csx/Nkx2.5基因突变多引起二型房间隔缺损和房室传导阻滞,除此尚有其他类型,如室间隔缺损、Fallots三联症、肺动脉闭锁等,但少见。Hirayama YK^[8]等对16个有家族性房间隔缺损的病例进行Nkx2.5基因的测序研究发现:在三个伴房室传导阻滞的先症者发生Nkx2.5的突变,突变发生在A88Xfs (c.262delG), R190C和T178M,并且Nkx2.5同源盒错意突变、无意/移码突变与严重的房室传导阻滞相关。

最近^[9]对68个CHD病例进行外周血和心肌组织的Nkx2.5基因突变对比筛查研究,发现在心肌组织中发现了53种突变,其中35个是非同义突变,一个病例可有多种突变,最多的是一个VSD病人,存在14个位点的突变,且大部分的CHD病例中存在A232G (Asn19-Ser)突变位点。

3.1.3.2 Nkx2.5基因突变引起CHD的可能机制:

主要机制概括为三个方面:(1) Csx/Nkx2.5基因与DNA结合障碍;(2) Csx/Nkx2.5二聚体活性下降;(3)影响其他基因或因子发挥作用^[10]。

3.2 TBX5基因在心脏发育中的作用

TBX5转录因子在早期心脏发育,尤其是在心房和左心室的发育中起着关键的不可替代的作用。

3.2.1 TBX5基因的结构特征: TBX5基因定位于12q24.1,其cDNA全长2 441bp,有8个外显子,编码一个513个氨基酸的转录因子^[11]。TBX5基因属于T-box转录因子基因家族。TBX5转录因子在心脏、上肢芽和眼中表达^[12]。TBX5基因突变会使TBX5转录因子表达异常或表达缺陷,这都将引起心脏发育不良和上肢畸形。

3.2.2 TBX5基因突变在先天性心脏病中的研究: Bruneau^[13]报道TBX5错义突变可导致程度不等的心脏缺损,这可能与TBX5蛋白上的DNA结合上的位点突变有关,也可能影响了TBX5与其他蛋白的结合,从而削弱了转录因子间的相互作用^[14]。含有TBX5突变的病人有大面积房间隔缺损和广泛的其他与传导障碍有关的心脏畸形。

TBX5基因突变常常引起心手综合征。心手综合征,又称Holt-Oram综合征(HOS),是一种常染色体显性遗传病(AD)。病人表现以房间隔缺损为主的心脏异常和上肢不同部位、不同程度的畸形^[15]。

3.3 GATA4基因在心脏发育中的作用

3.3.1 GATA-4基因的结构特征: 人类GATA-4基因位于染色体8p23.1,其cDNA全长1856bp,有9个外显子,编码一个438个氨基酸的转录因子,分子质量45 ku。人类GATA-4基因属于GATA家族,是心脏前体细胞分化的最早期标志之一。

GATA-4是目前研究较多的与心脏发育密切相关的转录因子基因,它首先在心前期中胚层表达,随后在心内膜与心肌中表达,几种心脏基因的控制区存在GATA-4结合位点^[16]。

3.3.2 GATA-4基因突变在先天性心脏病中的研究: GATA-4突变引起人类先天性心脏病^[17]。Vidu G等对两大单性先天性心脏病五代家系进行了调查,其中16个人患有CHD,每个病人都存在ASD。对

学习提纲

- 1 掌握先天性心脏病的定义、心脏特异转录因子的定义、研究最多的心脏特异转录因子有哪些。
- 2 熟悉先天性心脏病的病因、NKX2.5、TBX5和GATA4的结构特征。
- 3 了解在先天性心脏病中发现三种转录因子的突变位点和可能机制。

GATA-4进行直接测序发现第一个家族中都有cDNA886G→C突变,造成杂合hG296 S错意突变,而家系中无CHD和3 000个正常人中都没有此突变。hG296 S错意突变减弱了GATA-4与DNA结合能力,降低了GATA-4的转录活性,与TBX5结合能力消失。另一个家系患者中为移码突变(hE359del),在300个正常人中无此突变,hE359del移码突变造成GATA-4 mRNA的表达过早中断,最终导致CHD。其中有8个病人还有VSD,房室通道,肺动脉瓣增厚或心腔发育不良,但没有传导阻滞及其它器官异常。这点与NKX2.5和TBX5突变有所不同。

研究表明Nkx2.5、TBX5和GATA-4能相互作用,彼此是辅助因子。心脏特异转录因子通过它们之间的相互作用以及对靶基因的调控,在心脏发育的特定阶段起着关键作用。但是转录因子间的相互作用是怎样的?上游基因对它们如何起作用?它们对下游靶基因的作用是什么?作用机制又是什么?很多问题需进一步深入探讨。随着生命科学的飞速发展,高通量实验手段的不断成熟,越来越多的生物信息学工具使得我们可以更好地利用现有的数据去大规模发现新的致病基因和已知基因的新功能,更好地揭示心血管疾病的分子机理,从而为临床和药理应用提供更好的理论基础,为人类的健康作出我们应有的贡献。

参考文献

- 1 石建,李芬.同型半胱氨酸、亚甲基四氢叶酸还原酶及叶酸与先天性心脏病的关系[J].中国全科医学,2005(18):1151-1153.
- 2 Goldmuntz, E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease [J]. Clin Perinatol, 2001, 28 (1): 1-10.
- 3 Pejtsik B, Pinter J, Horvath M, et al. Relationship between Congenital Heart Disease and Various Factors Affecting Pregnancy [J]. Orv Hetil, 1992, 133 (3): 155-158.
- 4 Kasahara, H. Characterization of homo and hetero-dimerization of cardiac Csx/Nkx2.5 homeoprotein [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (7): 4570-4580.
- 5 Watanabe, Y. Two novel frameshift mutations in NKX2.5 result in novel features including visceral inversus and sinus venosus type ASD [J]. J Med Genet, 2002, 39 (11): 807-811.

- 6 Ikeda, Y. Novel point mutation in the cardiac transcription factor CSX/NKX2. 5 associated with congenital heart disease [J]. Circ J, 2002, 66 (6): 561-563.
- 7 Hatcher C. J., M. S. Kim, C. T. Basson, et al. Atrial form and function; lessons from human molecular genetics [J]. Trends Cardiovasc Med, 2000, 10 (3): 93-101.
- 8 Hirayama-Yamada, K. Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect [J]. Am J Med Genet A, 2005, 135 (1): 47-52.
- 9 Reamon-Buetner, S. M. Novel NKX2-5 mutations in diseased heart tissues of patients with cardiac malformations [J]. Am J Pathol, 2004, 164 (6): 2117-2125.
- 10 Borghi, S. The nuclear localization domain of the MEF2 family of transcription factors shows member-specific features and mediates the nuclear import of histone deacetylase 4 [J]. J Cell Sci, 2001, 114 (Pt24): 4477-4483.
- 11 Basson, C. T. Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome [J]. Nat Genet, 1997, 15 (1): 30-35.
- 12 Bollag, R. J. An ancient family of embryonically expressed mouse genes sharing a conserved protein motif with the T locus [J]. Nat Genet, 1994, 7 (3): 83-89.
- 13 Bruneau, B. G. Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis [J]. Circ Res, 2002, 90 (5): 509-519.
- 14 Bruneau, B. G. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease [J]. Cell, 2001, 106 (6): 709-721.
- 15 Basson, C. T. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96 (6): 2919-2924.
- 16 Brunskill, E. W. Novel cell lines promote the discovery of genes involved in early heart development [J]. Dev Biol, 2001, 235 (2): 507-520.
- 17 Garg, V. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5 [J]. Nature, 2003, 424 (6947): 443-447.

试题

- 1 先天性心脏病的外在因素主要与_____、_____和_____因素等有关。
- 2 心脏特异转录因子是指那些主要在心肌细胞中表达的关键的_____,并且调控那些编码心肌细胞或调节蛋白的心脏基因的表达。