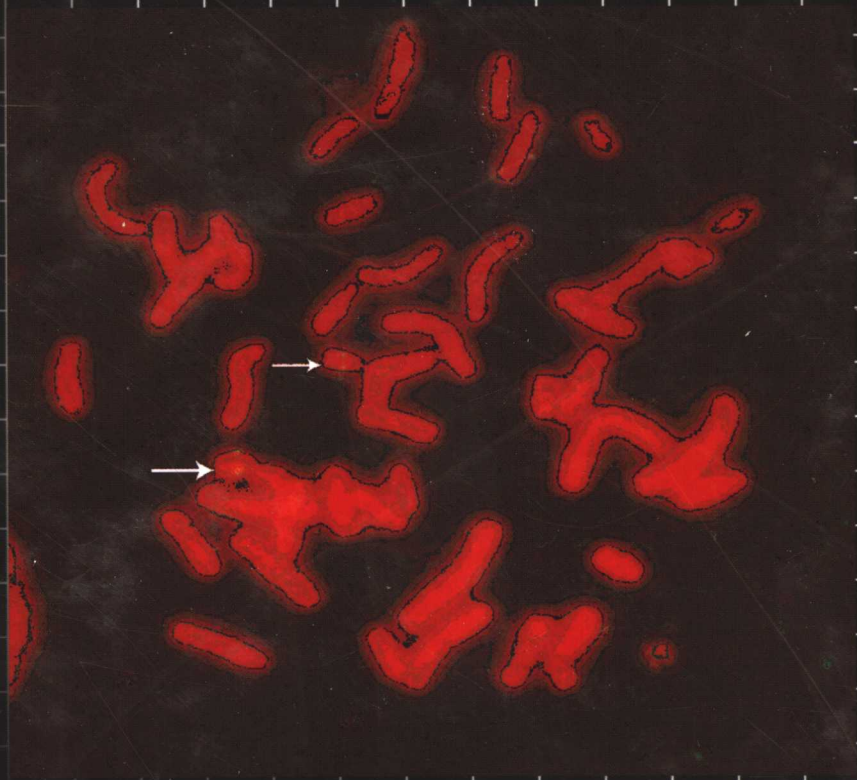


# 心血管外科疾病 的基因诊断与治疗

主编 胡冬煦 杨进福



人民卫生出版社

# 心血管外科疾病的 基因诊断与治疗

---

主 编 胡冬煦 杨进福

副主编 王 冰 赵天力

编 者 (以拼音为序)

邓又华 胡冬煦 胡铁辉 廖晓波

唐 浩 王 冰 杨进福 杨一峰

赵天力 赵永祥 赵 元 周文武

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

心血管外科疾病的基因诊断与治疗/胡冬煦等主编.  
北京:人民卫生出版社,2004.11

ISBN 7-117-06469-2

I. 心… II. 胡… III. ①血管外科学-基因-探  
针诊断②血管外科学-基因治疗③心脏外科学-基因-  
探针诊断④心脏外科学-基因治疗 IV. R654

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 111826 号

## 心血管外科疾病的基因诊断与治疗

主 编: 胡冬煦 杨进福

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15 插页: 3

字 数: 344 千字

版 次: 2004 年 12 月第 1 版 2004 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06469-2/R·6470

定 价: 35.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

## 前 言

---

随着人类基因组计划的实施及后基因组计划的发展,人类许多疾病的发病机制将得以阐明。在21世纪,医学及医学生物学将发生一场革命。人类基因组所有染色体或基因位点的总合,含有有关生老病死的全部遗传信息。虽然单基因遗传病基因的成功定位使我们对这类疾病的发病机制有了深入认识,但对整个社会来说,人类常见疾病中的恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统退行性病变、自身免疫性疾病以及代谢性疾病目前仍是难治之症,这些疾病多数涉及基因的先天性缺陷和后天获得的基因突变,或涉及细胞生长、分化与凋亡之间的调控失衡,或涉及环境与机体的相互作用。随着人类10万个基因的结构与功能的阐明,以及对维持人体基因组稳定性及基因表达、DNA复制和修补的物质基础及其机制的了解,人们对疾病的发生机制的认识将更加深入,因而在疾病的预防、诊断及治疗方面寻求新的思路和途径。正是在这种前提条件下,一门新的科学——人类疾病基因诊断与治疗学逐步形成,并迅速发展。人类基因组计划也推动基因诊断技术的发展,目前医学上对病菌的检测已应用基因诊断技术,心血管疾病、恶性肿瘤等多种疾病的基因诊断方法也不断进展,这对这些疾病的预防或早诊早治具有重要价值。

心血管疾病是临床常见病,也是死亡率最高的一类疾病,其中多数患者需接受手术治疗。心血管外科是近50年来建立和发展起来的,是外科学中的年轻学科,但其发展速度是令人瞩目的,到目前为止,大多数心血管外科疾病能取得良好的手术治疗效果。然而,对于许多心血管外科疾病的发病根本原因——基因,我们研究得甚少;还有一些疾病,如冠心病、血管再狭窄和心力衰竭等疾病治疗后远期效果不满意,促使我们进入高层次的研究,即心血管外科疾病基因诊断与治疗的研究。

全书分为上下两篇,上篇介绍心血管外科疾病的发生,遗传方式,基因诊断技术及方法,并以马凡氏综合征、心手综合征等疾病为例介绍了心血管外科疾病的诊断方法。下篇介绍基因治疗研究现状,基因治疗技术、策略等,并以缺血性心脏病的基因治疗,血管再狭窄防治,马方综合征基因治疗

等为例，对心血管外科疾病基因治疗策略和方法作了初步阐述，希望能给心血管科及相关学科年轻医师及科研工作者提供参考作用。

在本书的编写过程中，得到了中国工程院院士、中华胸心血管外科学会主任委员朱晓东院士及中国工程院院士、中国医学遗传学国家重点实验学术委员会主任夏家辉院士的关心和大力支持，表示衷心感谢。本书的出版受国家自然科学基金、教育部“211工程”项目、“985行动计划”及湖南省自然科学基金的资助，在此一并致谢。

由于人类疾病的基因诊断与治疗学是一门新兴的学科，许多疾病的基因诊断仍处于摸索阶段，多数疾病的基因治疗只能提供一些策略，本书为胸心血管外科学教授、博士后和博士编写，他们阅读了大量参考文献及参考书目，但由于基因工程科学是一门深奥、浩瀚的学科，书中难免有疏漏及错误之处，敬请读者提出宝贵意见，我们将在今后不断改进。

**编 者**

2003年8月

# 目 录

## 上篇 基因诊断学

|                     |    |
|---------------------|----|
| 第一章 心脏胚胎发育及相关基因调控   | 3  |
| 一、概述                | 3  |
| 二、胚胎的早期发育           | 3  |
| 三、原始心管的发育           | 3  |
| 四、房室管的形成            | 4  |
| 五、原始动静脉系统形成         | 5  |
| 六、心内膜垫的形成与房室管的分隔    | 7  |
| 七、原始心房的分隔           | 7  |
| 八、原始心室的分隔           | 7  |
| 九、左、右心结构重构          | 8  |
| 十、心房的分隔、房室管的形成      | 8  |
| 十一、原发孔融合            | 8  |
| 十二、继发孔形成            | 9  |
| 十三、心脏的各房、室腔的形成      | 9  |
| 十四、房室瓣的形成           | 10 |
| 十五、心脏传导组织的发育        | 10 |
| 十六、心脏发育的相关基因        | 11 |
| 第二章 基因异常与心脏疾病       | 19 |
| 第一节 CATCH22综合征      | 19 |
| 第二节 HOX 基因          | 21 |
| 第三节 CSX 基因          | 22 |
| 第四节 唐氏综合征           | 23 |
| 第五节 TBX(T-box)基因    | 24 |
| 一、心手综合征             | 25 |
| 二、Di George综合征      | 26 |
| 第六节 常见先天性心脏病的相关基因研究 | 26 |
| 一、法洛四联症             | 26 |
| 二、房室间隔缺损            | 27 |
| 三、房间隔缺损             | 27 |
| 四、动脉导管未闭            | 28 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 五、主动脉瓣狭窄                | 29 |
| 六、Williams综合征           | 30 |
| 七、Noonan 综合征            | 31 |
| 八、肺动脉狭窄                 | 32 |
| 九、二尖瓣脱垂                 | 34 |
| 十、左心室发育不良               | 35 |
| 十一、三尖瓣闭锁                | 36 |
| 十二、内脏异位综合征              | 36 |
| 十三、Rubinstein-Taybi综合征  | 40 |
| 十四、心房粘液瘤                | 40 |
| 十五、完全性肺静脉异位引流           | 41 |
| 十六、猫眼综合征                | 41 |
| 十七、先天性肺动静脉瘘             | 42 |
| 十八、原发性肺高压               | 43 |
| 十九、胸主动脉瘤与主动脉夹层剥离        | 44 |
| 二十、Ellis-van Creveld综合征 | 47 |
| 二十一、Meckel综合征           | 47 |
| 二十二、Seckel综合征           | 48 |
| 二十三、史-莱-奥综合征            | 48 |
| 二十四、威尔-马尔凯萨尼综合征         | 49 |
| 二十五、脑肝肾综合征              | 49 |
| 二十六、巴尔得-别德尔综合征          | 50 |
| 二十七、色素失调症               | 51 |
| 二十八、Naxos病              | 51 |
| 第三章 心血管外科疾病的现代临床遗传学     | 58 |
| 第一节 先天性心脏病              | 58 |
| 一、房间隔缺损                 | 59 |
| 二、室间隔缺损                 | 62 |
| 三、法洛四联症                 | 64 |
| 四、动脉导管未闭                | 67 |
| 五、肺动脉狭窄                 | 69 |
| 六、主动脉狭窄                 | 71 |
| 七、完全性大动脉错位              | 73 |
| 八、马方综合征                 | 75 |
| 第二节 心肌病变                | 79 |
| 一、家族性肥厚型心肌病             | 80 |
| 二、扩张型心肌病                | 81 |
| 三、心内膜弹力纤维增生症            | 81 |

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| 第三节    心脏节律与传导系统病变·····             | 82  |
| 第四节    心瓣膜病变·····                   | 83  |
| 第四章    基因诊断的常见类型·····               | 86  |
| 第五章    遗传性疾病的常用基因诊断方法·····          | 88  |
| 第一节    概述·····                      | 88  |
| 第二节    以聚合酶链式反应 (PCR) 为基础的诊断技术····· | 88  |
| 第三节    DNA 探针诊断技术·····              | 91  |
| 第四节    限制性片段长度多态性分析技术·····          | 95  |
| 第五节    DNA 指纹技术·····                | 98  |
| 第六节    DNA 核苷酸序列测定技术·····           | 99  |
| 第七节    基因芯片技术·····                  | 102 |
| 第八节    用于基因诊断的其他方法·····             | 103 |
| 第六章    常见心脏疾病的基因诊断·····             | 105 |
| 第一节    马方综合征的基因诊断·····              | 105 |
| 一、疾病简介·····                         | 105 |
| 二、基因诊断方法·····                       | 112 |
| 三、临床治疗与预防·····                      | 113 |
| 第二节    心手综合征的基因诊断·····              | 114 |
| 一、疾病简介·····                         | 114 |
| 二、诊断方法·····                         | 115 |
| 三、结果分析·····                         | 115 |
| 第三节    心脏圆锥干畸形的基因诊断·····            | 116 |
| 一、疾病简介·····                         | 116 |
| 二、诊断方法——荧光原位杂交 (FISH) 检测技术·····     | 116 |
| 三、结果及分析·····                        | 117 |
| 第四节    心肌病的基因诊断进展·····              | 118 |
| 一、家族性扩张性心肌病·····                    | 118 |
| 二、家族性肥厚性心肌病·····                    | 120 |
| 第五节    家族性房间隔缺损的基因诊断进展·····         | 124 |
| 第六节    冠心病家族性与遗传因素的基因诊断·····        | 127 |
| 一、冠心病与血脂异常·····                     | 128 |
| 二、冠心病与载脂蛋白异常·····                   | 131 |
| 三、冠心病血脂异常与遗传·····                   | 134 |
| 四、基因诊断·····                         | 138 |



## 下篇 基因治疗学

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 第七章 基因治疗的发展与现状       | 147 |
| 第一节 基因治疗的发展          | 147 |
| 第二节 目前基因治疗普遍存在的问题    | 148 |
| 第三节 心血管外科疾病的基因治疗现状   | 149 |
| 第四节 心血管外科疾病基因治疗的前景   | 150 |
| 第五节 心血管外科疾病基因治疗存在的问题 | 151 |
| 第六节 基因治疗的问题和对策       | 153 |
| 第八章 现代基因治疗技术         | 156 |
| 一、概述                 | 156 |
| 二、基因治疗的历史回顾          | 156 |
| 三、基因治疗的方法            | 156 |
| 四、基因治疗存在的问题          | 160 |
| 第九章 基因治疗策略及途径        | 162 |
| 第一节 概述               | 162 |
| 第二节 基因治疗的策略          | 162 |
| 第三节 基因治疗途径           | 165 |
| 一、细胞介导的基因治疗          | 165 |
| 二、携带治疗性基因的细胞移植       | 168 |
| 三、基因疫苗研究             | 168 |
| 四、有关胚系基因治疗           | 169 |
| 第十章 基因治疗载体           | 172 |
| 第一节 病毒基因治疗载体         | 172 |
| 一、逆转录病毒载体            | 172 |
| 二、腺病毒载体              | 173 |
| 三、腺相关病毒载体            | 173 |
| 四、其他病毒载体             | 173 |
| 第二节 非病毒基因治疗载体        | 174 |
| 一、脂质体                | 175 |
| 二、多聚赖氨酸复合物           | 175 |
| 三、人工染色体              | 175 |
| 第三节 纳米基因治疗载体         | 177 |
| 第四节 问题与展望            | 178 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第十一章 心血管外科常见疾病的基因治疗·····    | 180 |
| 第一节 充血性心力衰竭的基因治疗·····       | 180 |
| 一、增加心肌细胞的数量·····            | 181 |
| 二、增强衰竭心脏心肌的收缩功能·····        | 182 |
| 第二节 缺血性心血管疾病的基因治疗·····      | 184 |
| 一、概述·····                   | 184 |
| 二、治疗性血管新生及相关因素·····         | 184 |
| 三、基因治疗载体·····               | 187 |
| 四、基因治疗方法及途径·····            | 187 |
| 五、缺血性心血管疾病基因治疗的现状·····      | 188 |
| 第三节 血管成形术后再狭窄的预防和治疗·····    | 193 |
| 一、血管再狭窄发生的分子机制·····         | 193 |
| 二、药物治疗策略·····               | 195 |
| 三、基因治疗策略·····               | 195 |
| 四、手术后血管开放的维持·····           | 200 |
| 第四节 TPA基因转移与基因治疗·····       | 203 |
| 第五节 坏死心肌的修复策略·····          | 205 |
| 一、通过细胞移植修复·····             | 205 |
| 二、心肌细胞的转基因方法应用·····         | 206 |
| 三、转基因心肌细胞移植中载体的研究·····      | 207 |
| 第六节 遗传性心血管疾病的基因治疗策略·····    | 207 |
| 一、Mafan 综合征·····            | 207 |
| 二、动脉粥样硬化·····               | 210 |
| 三、心肌梗死·····                 | 211 |
| 第十二章 心血管外科疾病的组织工程学应用研究····· | 217 |
| 第一节 组织工程学血管·····            | 217 |
| 第二节 心脏瓣膜工程·····             | 220 |
| 第三节 修复心肌的细胞移植·····          | 222 |
| 第四节 组织工程心肌构建·····           | 222 |
| 第五节 转基因在心血管组织工程中的应用·····    | 223 |
| 附录·····                     | 227 |

# 上 篇

# 基 因 诊 断 学



# 第一章 心脏胚胎发育及相关基因调控

---

## 一、概 述

器官的发育是由一系列相关因子调控的漫长的复杂过程。心脏是由多个胚层来源的细胞发育而来，是各种细胞经过准确的分化、迁移和组成的组织经过精确的折叠、屈曲的结果，每一个过程的精确与否关系到心脏能否正常发育，发育的复杂过程是由一系列基因控制，因此，对心脏发育的分子生物学研究，不仅可以从分子水平去揭示心脏发育的复杂机制，更重要的是在一定程度上阐明先天性心脏畸形的发病机制，以便进行有效的产前诊断和进行有效的产前干预，同时，为先天性心脏病的基因治疗提供有效可靠的分子基础。

## 二、胚胎的早期发育

正常情况下，卵细胞排出后第4天，到达子宫并受精，发育成为实体的细胞团，称为“桑椹胚”，第6天着床于子宫内膜并在胚内出现囊腔样结构，这时期的胚胎称为“泡状胚”，第17天胚胎内发育出两个腔：羊膜腔和卵黄囊，两腔之间的隔称为“胚板”，胚板分为三层，其背侧部分称为外胚层，与羊膜腔相延续，外胚层的腹侧称为内胚层，与卵黄囊相延续，内、外胚层之间为中胚层，是心血管系统的原始胚层，胚外中胚层的间充质细胞密集成团，发育成血岛 (blood island)，血岛周边的细胞扁平，分化为内皮细胞，由内皮细胞形成原始的血管，血岛中央的细胞分化为原始血细胞 (primitive blood cell)，即造血干细胞。

## 三、原始心管的发育

血岛周边的细胞扁平，分化为内皮细胞，由内皮细胞围成内皮管，并以出芽的方式与邻近的内皮管融合相连通，形成胚体内的内皮血管网，到第19天，内皮管结构开始在生心区 (cardio-genic region) 发育。生心区似马蹄形 (horseshoe-shape)，位于胚板的前缘，随着圆形蝶状胚板向腹侧卷曲，形成前肠并向中线靠拢，位于头端的生心区的心源细胞，也集中于前肠的腹侧，并于前肠腹侧的二侧分别形成一条内皮管结构，内皮管以前后方向沿中线排列成索状，并在中线处会合后，二条内皮管结合的部位相继发生细胞凋亡，二者相互融合最终形成一条单管样结构，到第三周，原始心管结构正式形成，原始心管的尾端与脐静脉、卵黄静脉相连，头端与第一对主动脉弓相连，同时，心包腔也由原始心管的头侧迁移至腹侧并将原始心管包裹在内 (图 1-1)。

原始心管由内皮发育完成后，第22天，一层厚的中胚层细胞聚集到内皮管并形成二层新的结构：心肌和心脏胶原间质，心脏胶原间质是无细胞的基质，将心肌与内皮分隔开，由中胚层持续分化出间皮细胞形成心脏外膜，并且向静脉窦和心脏分隔处迁移并覆

盖在它们的表面，原始心血管生心区有四层结构：内皮层—心脏胶原间质层—心肌层—心外膜（图 1-2）。

原始心血管与周围的间充质一起在心包腔的背侧形成凹陷并在心血管的背侧出现心背系膜（dorsal mesocardium），将心血管悬连于心包腔的背侧壁，心背系膜的中部很快消失，形成成体心脏的心包横窦。

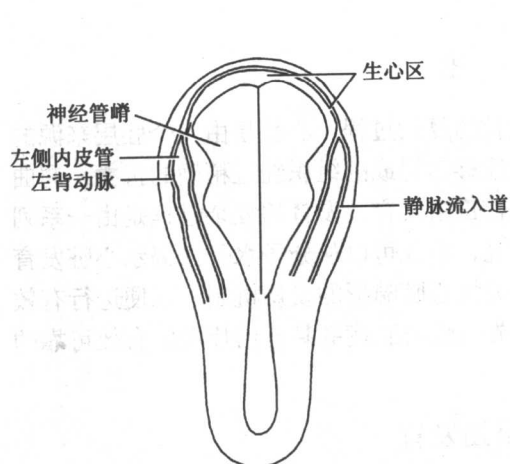


图 1-1 19 天，双侧内皮管、背动脉形成

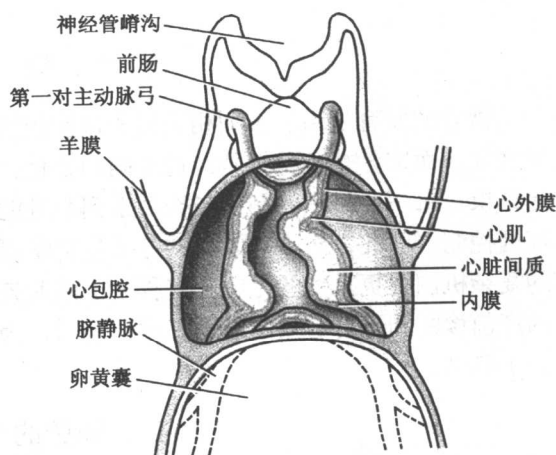


图 1-2 22 天，原始心血管由里向外依次有心脏间质、心肌细胞及心外膜结构形成，心肌是由围绕心血管的中胚层细胞发育而来，并在心肌与原始心血管之间分泌出心脏间质

#### 四、房室管的形成

在原始心血管的发育过程中，由于其两端固定心包上，心球和心室部的生长速度又快于心包腔的扩展速度，因此，第23天，心血管开始拉长，同时折叠弯曲，原始小管弯曲的方向和程度直接关系到心腔和大血管根部的排列。首先，心球向下、向腹侧及向右弯曲，心室向左、原始心房向后、向上弯曲，胚胎发育到第28天，心血管的整个折叠、弯曲过程完成，因此在心球和心室间形成弯曲，弯曲部称为球室襻（bulboventricular loop），球室襻向右前和胚体的尾侧方向突出，以后，随着心房的扩大，房室沟的加深，心房与心室之间缩窄形成房室管结构（atrioventricular tubes）。房室管的弯曲：最初房室管位于心室的尾侧，心房又连于房室管的尾侧，在心球向右弯曲的同时，房室管向后方弯曲，连于房室管尾部的心房和静脉窦也随之移向背侧最终位于心房的后方。大约到胚胎发育第五周原始心血管可划分为6段：由头侧向尾侧依次为动脉干、圆锥部（心球）、心室、房室管、心房和静脉窦，心脏外形轮廓基本形成，但心内结构未完全分隔。曾有人认为心脏间质的脱水对心血管的折叠、弯曲有控制作用，如果心脏间质的某些酶失活，心血管则不能弯曲；心血管弯曲是由于心脏血液循环的建立，血液流体力学的作用所致，由心脏内皮细胞主动迁移和心脏的构形或被局部细胞增生所控制（图 1-3）。

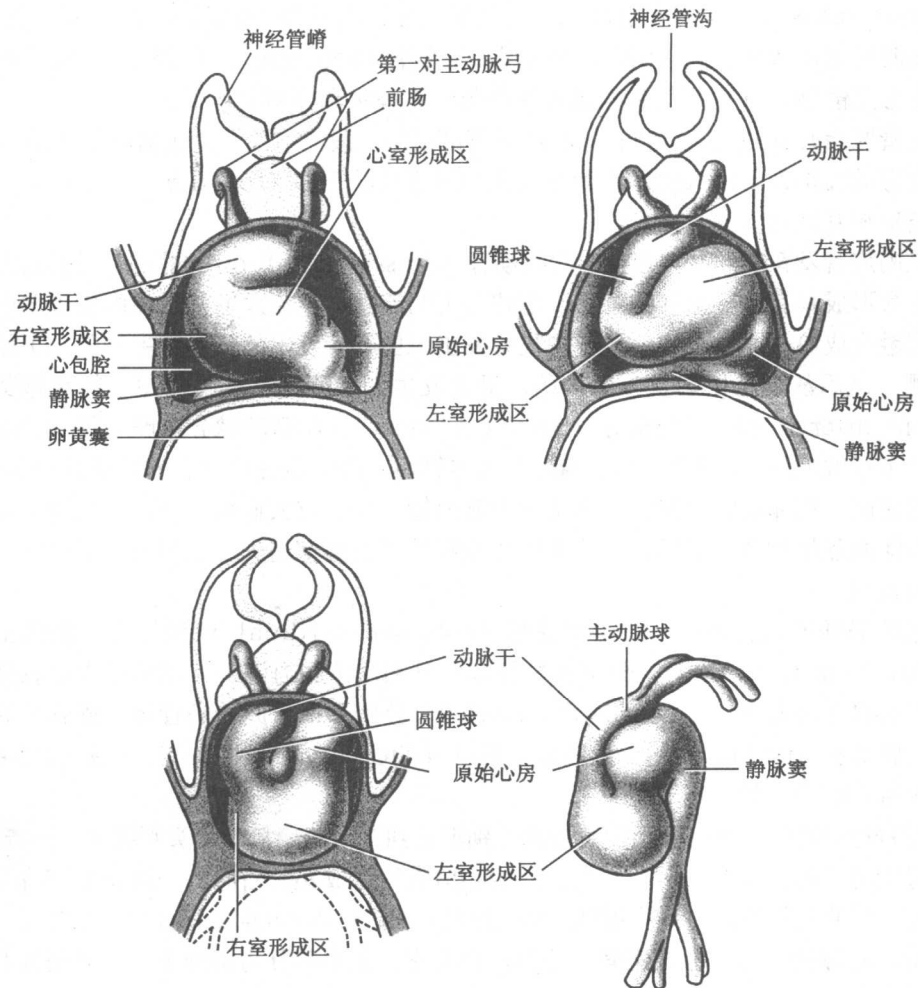


图 1-3 心管环化，使圆锥向前、向右弯曲，并移至心室的左侧和原始心房的后上方。圆锥球的上极部分将形成左、右室流出道，下极部分将发育成右室的大部，而心室形成区主要发育左心室，原始的心房主要发生成右心房

## 五、原始动静脉系统形成

早期血管形成在第 17 天，胚外中胚层形成卵黄囊泡，中胚层出现细胞聚集成血岛，由血岛发育出内皮，内皮细胞发育出内皮血管，血源细胞分化出最初的胚胎血细胞，这些血管前体延长及互相连接，建立最初的血管内皮网，到第 3 周末，卵黄囊泡完全血管化。

第 18 天，胎盘由胚层的血管开始发育，与卵黄囊泡血管形成有一定区别，它主要通过诱导内胚层分泌一些物质，使中胚层分化出成血管细胞，使内皮细胞聚集成形称之为血管囊的小血管结构，接着融合成较长的管道构成血管细胞束。

由于心管各段的生长发育速度不同，使心包内的直筒状心管结构出现节段性膨大，第 21 天，在原始心管出现一系列沟和膨大。首先在房室管后半部分出现的膨大形成静脉

窦 (sinus venosus), 同时静脉窦二侧分别形成左、右窦角 (sinus horn) 等三个膨大。由头端向尾端依次为心球 (bulbus cordis)、心室 (ventricle)、心房室管 (AV tube), 左、右总主静脉、分别汇集到静脉窦的两角的脐静脉和卵黄静脉。

随着原始心管的进一步发育, 心球发育成前后二段, 前段发育成动脉干 (truncus), 后段发育成圆锥部 (conus), 二者之间称为圆锥动脉干部 (conotruncus); 同时心房和静脉窦也相互融合。

在内皮管发育的同时, 包括一对背动脉 (dorsal aortae) 在内的胚胎内的血管发育, 对于生命形成具有极其重要的意义, 成体心脏的流出道、流入道甚至在内皮管向中线靠拢相互融合成单一原始心管前已由内皮管发出, 由心管发出的一对背主动脉位于原肠腔的背侧, 以后从咽至尾端合并为一条, 沿途发生许多分支。从腹侧发生数对卵黄动脉 (viteline artery) 和一对脐动脉 (umbilical artery), 卵黄动脉分布卵黄囊, 脐动脉经体蒂分布于绒毛膜。第4周, 卵黄囊泡形成血管后, 进一步分化出脐的静脉及动脉系统, 因胚胎屈曲, 使卵黄囊皱缩, 从而使左右脐血管丛融合成大血管, 并且, 血管丛与背动脉的腹侧面互相吻合, 最后, 与背动脉相接触的卵黄面壁消失, 从而形成了从背动脉向胃肠道血流。

原始静脉系统: 包括一对前主静脉 (anterior cardinal vein) 和一对后主静脉 (posterior cardinal vein), 分别收集胚体头侧和尾侧的血液, 二侧前后主静脉分别汇合成左右总主静脉 (common cardinal vein), 分别开口于原始心管尾端静脉窦的左、右角; 脐静脉 (umbilical vein) 和卵黄静脉 (viteline vein) 各一对, 分别收集绒毛膜和卵黄囊的血流, 均回流入静脉窦。

左右总主静脉、脐静脉和卵黄静脉分别汇集到二个角, 静脉窦头侧膨大, 随着发育, 将被房室沟分隔成原始心房、心室, 原始心房将发育成左、右心房, 原始心室将发育成体心脏左室的大部分, 心室将被球室沟 (bulboventricular sulcus) 分隔出心球 (bulbus cordis), 心球的下半部分被室间沟分隔出右心室, 上半部分为圆锥干, 动脉圆锥及动脉干共同发育成左、右室流出道。动脉干最终分隔成降主动脉和肺动脉干, 二者经动脉囊 (aortic sac) 相连, 而且, 动脉囊与第一对主动脉弓及其他 4 对主动脉弓相连。

心房静脉窦部向上弯曲: 心房和静脉窦、房室管移向背侧, 以后又进一步向头侧弯曲、移动、最后位于圆锥动脉干的背侧, 心房和静脉窦的向上弯曲的同时变长、膨大, 并且大部分被心外膜包裹。

经过复杂的弯曲、折叠, 圆锥动脉干的远心端在中线附近与第一对主动脉弓相连, 其近心端在右前下方与右心室相连, 心室段右侧与圆锥部相连并发育成为右心室, 其左侧与房室管相连并发育为成体心脏的左心室, 房室管位于中线左侧, 由背侧向腹侧走行, 腹侧连于左心室, 背侧连于心房, 心房和静脉窦均已移至圆锥动脉干的后背部。

第22天, 原始心脏等血液循环系统在原始心管的二侧呈对称性排列: 左、右静脉, 左、右主动脉弓和背主动脉, 到第4周时, 胸4至腰4节段的左、右侧背主动脉融合成一条中间背主动脉, 静脉系统经过一系列复杂的发育过程最终经上、下腔静脉将静脉血回流至右心房。

第22天, 心脏开始搏动, 第24天, 胚胎开始有血液循环, 静脉回流经总主静脉至



静脉窦的左、右角，在第56天，静脉回流系统经过重构使静脉血经过上、下腔静脉回流至右静脉窦角，左静脉窦角停止发育并在心脏的后壁转化成静脉袋，最终发育成冠状静脉窦和心房的小静脉，收集心肌冠脉循环的血液回流。

## 六、心内膜垫的形成与房室管的分隔

第4周末在房室管区域，心内膜前、后两侧显著隆起的部分发育成房室管的前、后心内膜垫 (endocardic cushion)，前后心内膜垫彼此相对生长，至第6周时，两者相互融合，将房室管分隔为左、右房室管并形成房室孔，最初房室孔位于左心室的后方，随着原始心管的进一步发育，房室孔由左向中线方向移动最终骑跨于左、右心室的后方。围绕房室孔的间充质细胞局域性增生并向腔内隆起，逐步形成房室瓣，左侧部分的房室瓣发育成二尖瓣，右侧部分发育成三尖瓣。

## 七、原始心房的分隔

胚胎发育至第4周末，最初在原始心房内壁的头侧中央出现一条嵴样结构并逐渐向下生长发育成一个较薄的半月形矢状隔，称为原发隔 (septum primum) 或第一房间隔，其下缘呈新月形并向房室孔方向延伸，与前、后房室心内膜垫相会合后，将原始心房分隔为左、右二部分，第一房间隔与中央房室内膜垫之间的孔为第一房间孔，大约到第6周时，完全闭合，与此同时，第一房间隔上方又自行吸收穿孔使左、右心房形成通道，这个孔称为第二房间孔，在第二房间孔右侧又出现一个间隔，称为第二房间隔 (图 1-4)。

在房间隔的形成过程中，静脉窦也逐步右移最终到右心房内，并扩大成为右心房的一部分，静脉窦的右角逐渐增大，使窦房孔也逐渐移向右侧，静脉窦的左角逐渐萎缩变小，其尾侧段发育成左心房斜静脉根部，头侧端发育成为冠状静脉窦。

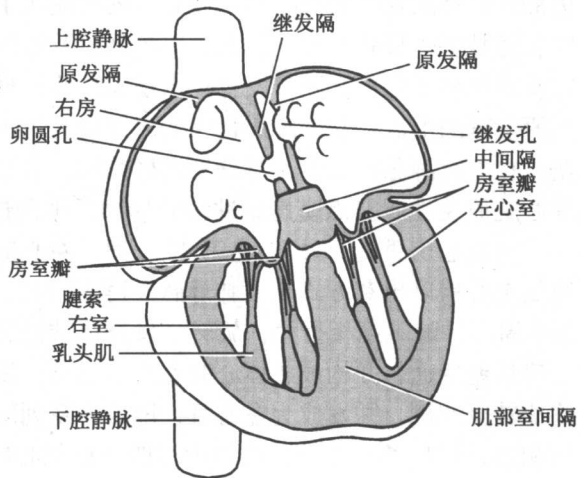


图 1-4 第三月，房室瓣结构形成，但三尖瓣还未形成

胚胎发育至第7~8周，原始心房扩展迅速，静脉窦的右角被吸收并入右心房，成为成体心脏右心房的光滑部，原始右心房则发育成为成体心脏的右心耳，原始左心房最初只有1条肺静脉在原发隔左侧通入，然后与出芽方式分为左、右属支，各属支再分为2支。当原始心房扩展时，肺静脉根部及其左、右属支逐渐被吸收并入左心房，结果，4条肺静脉均直接开口于左心房，并且肺静脉参与形成成体心脏左心房的光滑部，原始左心房则发育成为左心耳。

## 八、原始心室的分隔

心室流出道是由原始心管的圆锥部发育而来，圆锥间隔是由二条纵行的圆锥嵴会合