



婴幼儿心脏病学

INFANT HEART DISEASE STUDY

主编 孙锟

间隔缺损

先天性心脏病的分子遗传学

心脏圆锥动脉干缺损发生机理

心肌细胞的发育

超声心动图检测心功能的进展

心脏数字化胸片

三维超声心动图检查临床应用

.....



科学技术文献出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

婴幼儿心脏病学

主 编 孙 锐

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

婴幼儿心脏病学/孙锬主编. -北京:科学技术文献出版社,2009.5

ISBN 978-7-5023-6317-8

I. 婴… II. 孙… 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(2009)第 028801 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720,(010)51501722(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 付秋玲

责 任 编 辑 付秋玲

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 2009 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 534 千

印 张 23.25 彩插 4 面

印 数 1~3000 册

定 价 58.00 元

© 版权所有 违法必究

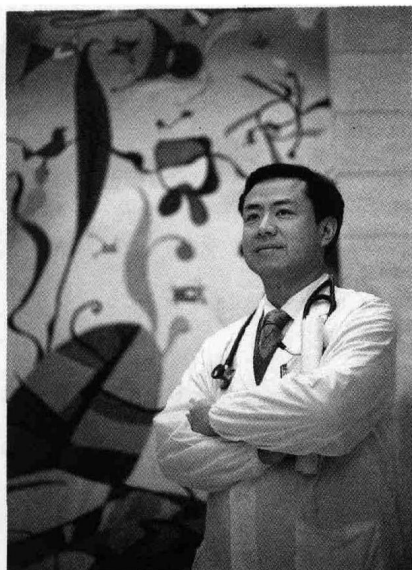
购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书共分十八章,第一章~第四章介绍了婴幼儿心脏病的分子胚胎学、心肌细胞和心脏血管的生理等内容;第五章~第八章则依据临床表现的主要临床证据——青紫和肺血过多,分情况讲述各类型婴幼儿心脏病的诊断与处理;第九章~第十一章概念性地介绍了镶嵌治疗与急诊外科治疗;第十二章~第十八章对于心肌病、心律失常和心血管疾病药物治疗等内容都简明而富有逻辑地阐述了概念与具体应用思路。全书邀请了国内最具丰富经验的婴幼儿病诊治方面的专家撰写,旨在对致力于新生儿、婴幼儿心脏病诊治的心血管科医师、新生儿科医师参考。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一一家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干。



主编简介

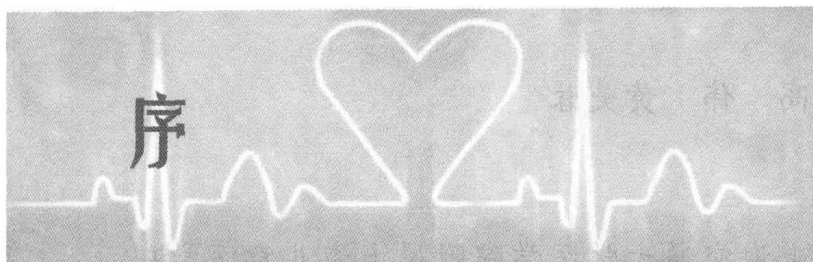
孙钊 博士，教授、主任医师、博士生导师。国家教委重点学科儿科学学科带头人，上海交通大学医学院“211工程”三期重点学科“儿科学”建设项目首席科学家，上海市教委小儿心血管重点学科学科带头人及获国务院特殊津贴专家。1985年本科毕业于温州医学院，获学士学位，1990年获上海第二医科大学儿科学硕士学位，1998年获上海第二医科大学儿科学博士学位。现任新华医院副院长、党委副书记，上海交通大学儿科医学继续教育学院院长，儿科系主任，上海儿童医学中心党委书记。兼任中华医学会儿科分会常委，中国医师协会儿科分会副主任委员，中华医学会超声诊断专业委员会委员，上海医学会儿科分会副主任委员，上海市声学学会医学超声委员会副主任委员，上海医学会超声诊断专业委员会副主任委员。

主要从事小儿内科疾病的诊治与科研，致力于先心病超声诊断与心导管检查及介入治疗。近5年来共承担19项课题，包括3项国家自然科学基金、1项“十五”国家科技攻关计划、1项973项目子课题、2项863计划、1项“十一五”国家科技支撑计划子课题，以及上海市科委“启明星后计划”、国家教育部高等学校优秀青年教师教学科研奖励计划、上海市优秀学科带头人等省部级科研项目及人才计划项目。获计算机软件著作权1项（登记号2006SR11827），发明专利证书1项（专利号ZL 03 1 50952.5）。迄今共发表论著102篇，参编专著10余部，包括《临床儿科学》分主编、《先天性心脏影像诊断病学》副主编，《尼尔逊儿科学（第17版）》副主译，儿科系教材《小儿内科学》主编等；共培养研究生25人，其中博士生13人，硕士生12人，已毕业14人。先后获国家教委重大科技进步奖三等奖、上海市科学技术进步奖二、三等奖，中华医学科技奖三等奖，2007年第二届宋庆龄儿科医学奖，以及教育部、学校、市级优秀人才奖励，如上海市医苑新星、上海市青年科技启明星、曙光学者、第十届“上海市十大杰出青年”。2001年获国务院特殊津贴。

主 编 孙 锐
副主编 李 奋
秘 书 陈 笋
编 委

高 伟 黄美蓉

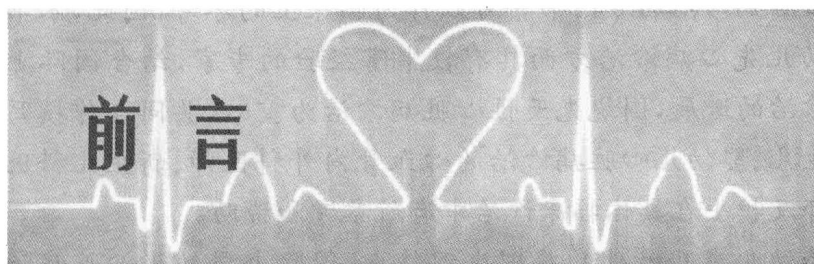
孙 锐	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
张玉奇	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
陈 笋	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
苏肇伉	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
白 凯	上海交通大学附属上海市儿童医院
杨凯华	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
席丽丽	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
黄美蓉	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
李 奋	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
刘锦纷	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
高 伟	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
李仲智	北京大学医学院附属儿童医院
余志庆	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
杨建萍	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
黄国英	复旦大学附属儿科医院
徐志伟	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
李 筠	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
陈 玲	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
沈海英	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
戎艳敏	上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心



儿科疾病虽然与成人疾病在许多方面具有共同之处,但也往往存在自身的特点,而且各个年龄段儿童的疾病谱、疾病特征也有明显区别。《婴幼儿心脏病学》由孙锟教授领衔撰写,针对婴幼儿的特点,并结合上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心在婴幼儿心脏病诊治方面开创性的工作和经验,联合国内知名小儿心血管病专家共同完成。该书作为一本全面系统介绍婴幼儿时期心脏病诊治的专著,对于提高我国小儿心血管疾病诊治水平将具有重要价值,可作为儿科医生、心脏内外科医生及医学生的重要参考工具书。书中内容以著者单位长期积累的资料为基础,结合国内外的最新进展进行编写,图文并茂,不仅具有较高的学术价值和权威性,也具有较高的临床应用和参考价值。其特点有:①编写人员均具有丰富的婴幼儿心脏病诊治临床经验;②全书尽量包括婴幼儿时期各种常见心脏疾病及少见的复杂心脏疾病;③尽量引用国际上最新的文献资料并介绍最新的诊治技术;④努力使小儿心内科与小儿心外科密切结合及多学科协作;⑤贯彻实用的思想;⑥临床与实验理论互相结合。读者可以从书中获得婴幼儿心脏病诊治的全面系统知识,并吸取国内外婴幼儿心脏病早期诊断与治疗的先进理念和技术。

该书的主编孙锟教授长期从事小儿心血管疾病诊断和内科介入治疗工作,且对婴幼儿心脏病基础与临床应用有深入研究,多年积累了大量的资料,并在国内外学术刊物上发表了许多有影响的研究论文。作者们均具有丰富的临床经验和扎实的理论基础,他们工作的质和量基本上代表了婴幼儿心脏病在我国水平。通读《婴幼儿心脏病学》,觉得该专著是一本难得的佳作,欣然命笔作序,特向医学界同仁推荐。

丁文祥



随着现代医学的飞速发展,小儿心血管疾病已经可以在胎儿时期进行明确的诊断,越来越多的小儿先天性心脏病可在胎儿期及新生儿期及时得以确诊,而且随着心外科手术技术的不断创新和改进,几乎所有的先心病均可以得到外科的救治(包括根治和姑息手术)。但是,新生儿、婴幼儿先心病的手术时机的选择是摆在小儿心血管科医师面前的非常重要的课题,就像我们经常强调的儿童不是成人的缩影一样,新生儿、婴幼儿也不是简单的儿童的缩影,此年龄段的患儿有其明显的生理学、病理生理学特性,这也决定了新生儿、婴幼儿诊治的难度。

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心脏中心从20世纪70年代在全国率先开展小儿先天性心脏病的诊治工作,迄今已经完成25 000例左右心脏手术(不包括介入治疗数量),总年治疗量估计已位列全世界儿童医院中的首位。经过这30年的发展,花费几代人的努力和心血,已逐渐形成了以治疗新生儿及小婴儿先心病及疑难复杂先心病为特色的小儿心血管中心,该中心对1岁的新生儿、婴儿先心病手术已达总手术量的60%左右,而且手术成功率已经可以达到80%~90%。但与国外先进的心血管中心相比(其1岁以下新生儿和婴幼儿先心病手术已占80%左右),国内新生儿、婴幼儿先心病的诊治水平仍然存在较大的差距。另外需要提出的是,虽然我国已有多家心血管中心,包括成人及儿童心血管中心已经开展了小儿先天性心脏病的诊治,年治疗量可达5万多例,但是相比我国先心病年发病率6.7%,每年新出生15万~20万名先心病患儿的医疗现状,可谓

捉襟见肘。因此,大力开展先心病尤其是新生儿、婴幼儿先心病的诊治是小儿心血管领域的发展趋势和必然的要求。

目前我国已经有不少的有关小儿先天性心脏病的专著或译著,但迄今为止尚无有关新生儿、婴幼儿心脏病诊治的专门书籍可以作为临床上的参考,因此,本书邀请国内在新生儿、婴幼儿先心病诊治方面具有较丰富经验的专家,结合国际上新生儿、婴幼儿心脏病诊治的进展,围绕先天性心脏病诊治为重心,共同合作撰写本书,旨在对致力于新生儿、婴幼儿心脏病诊治的心血管内外科医师、新生儿科医师、放射及超声学科医师及护士在具体临床诊治中有所参考和帮助。

本书注重新生儿、婴幼儿患儿特殊的病理生理特点、国际上婴幼儿心脏病治疗技术的进展,用简明、富有逻辑、逐步深入的思路来阐述婴幼儿心脏的概念,而且本书探讨的主要是新生儿、婴幼儿心血管系统疾病诊断和治疗的一般方法和思路,包括病史、体格检查和辅助检查。根据任意一种临床表现,结合病史和检查结果给出初步诊断和基本治疗方案。尽管一些复杂性心脏病合并多种畸形存在,但是即使再复杂的病例,在众多主要临床表现中总有一个占据主要地位作为主要矛盾提示一类疾病的线索,因此本书重点即介绍在新生儿、婴幼儿期占据主要地位的疾病。

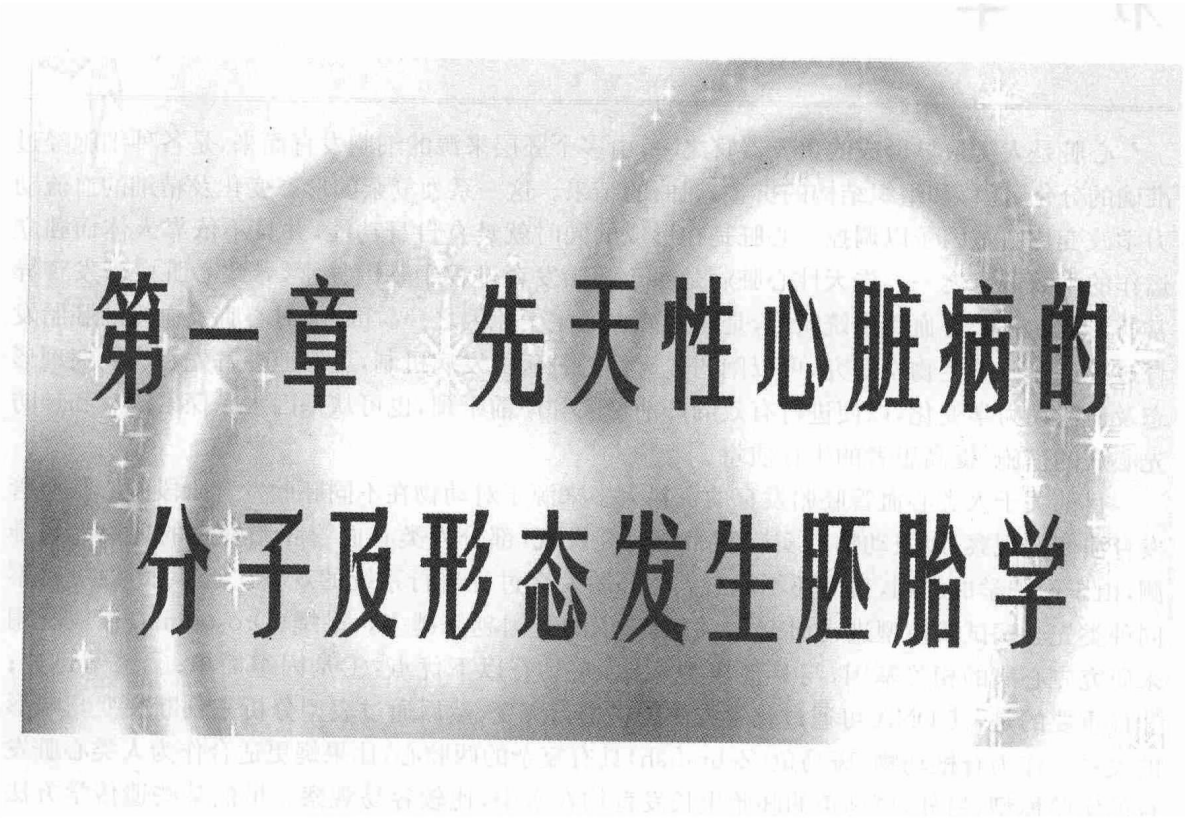
由于本书编纂时间比较仓促,组织编写经验及能力有限,希望读者提出宝贵的意见和建议,以利再版时加以改进。

孙 锟

目录

第一章 先天性心脏病的分子及形态发生胚胎学	(1)
第二章 心肌细胞收缩和舒张的调节	(18)
第三章 围生期心脏大血管生理	(30)
第四章 先天性心脏病围生期评估及处理	(41)
第一节 胎儿超声心动图	(42)
第二节 遗传咨询	(52)
第三节 先天性心脏病患儿的转运	(53)
第四节 胎儿药物治疗	(54)
第五节 胎儿心律失常的治疗	(56)
第六节 胎儿先天性心脏病产前干预的现状与展望	(58)
第五章 婴幼儿心血管疾病的初步评估和治疗	(61)
第六章 婴幼儿先天性心脏病的检测	(84)
第一节 超声心动图	(85)
第二节 三维超声心动图	(101)
第三节 心室容量与心功能的三维超声评估	(111)
第四节 新生儿心导管术	(114)
第五节 先天性心脏病影像诊断方法进展及比较分析	(120)
第七章 青紫型先天性心脏病婴幼儿处理方法	(126)
第一节 概述	(127)
第二节 肺血减少型先天性心脏病	(128)
第三节 伴有流出道梗阻的肺血减少先心病	(134)
第四节 伴随瓣膜反流的肺血减少型疾病	(139)
第五节 心室右祥的大动脉转位	(142)
第八章 肺血过多的婴幼儿先天性心脏病的处理方法	(146)

第一节	肺血增加的病理生理改变及临床表现	(147)
第二节	明显左向右分流的疾病	(148)
第三节	双向分流的肺血增多疾病	(160)
第四节	婴幼儿体循环灌注不足的病理生理	(165)
第五节	左心系统梗阻性疾病	(166)
第九章	婴幼儿先天性心脏病的内外科镶嵌治疗	(182)
第一节	介入治疗在外科手术前的应用	(184)
第二节	介入治疗在外科手术中的应用	(188)
第三节	介入治疗在外科手术后的应用	(190)
第十章	婴幼儿先天性心脏病的急诊外科治疗	(198)
第十一章	姑息性手术	(209)
第十二章	心肌病	(224)
第一节	原发因素	(225)
第二节	继发因素	(229)
第三节	临床表现与诊断方法	(243)
第十三章	常见心律失常	(245)
第一节	心律失常发生机理	(246)
第二节	婴幼儿常见的心律失常	(247)
第三节	评价及诊断方法	(255)
第四节	药物治疗	(256)
第十四章	婴幼儿心脏病常见并发症的治疗	(261)
第一节	心力衰竭	(262)
第二节	感染性心内膜炎	(269)
第十五章	心血管药物治疗	(272)
第十六章	手术后病人的监护	(284)
第一节	术后病人转运(手术室到 CICU)	(285)
第二节	术后管理	(286)
第十七章	心脏病婴儿的护理	(332)
第十八章	先心病病因、流行病学及遗传咨询	(350)
第一节	先心病的流行病学调查	(351)
第二节	先心病的危险因素	(353)
第三节	先心病的遗传咨询	(359)



第一章 先天性心脏病的 分子及形态发生胚胎学

第一章

心脏是人类最早形成的重要器官之一,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、迁移和组织结构的折叠、屈曲的结果。这一系列复杂的形态变化及精细的血流动力学改变均由基因予以调控。心脏是在形成的同时就具有自身功能,并且不依靠人体而独立运作的少数器官之一。先天性心脏病是由于胚胎发育过程中基因异常,导致心脏血管发育异常所形成的一组心血管系统畸形,是小儿死亡的主要原因之一。因此,对心脏及血管的胚胎发育过程进行分子生物学研究,可以阐明先天性心脏病的发病机制,更好地理解先心病的病理形态及血流动力学变化,以便进行有效的产前诊断和产前干预,也可从基因水平探索治疗和预防先心病的措施,提高患者的生存质量。

目前关于人类心血管胚胎发育的资料大多来源于对动物在不同胚胎发育阶段的 cardiovascular 发育演变的观察,以及动物的实验胚胎学研究发现,部分人类心血管胚胎发育的现象尚属推测,由于伦理学的原因,目前还不能对人类胚胎发育过程进行系统的观察。近年来,通过对不同种类先心病试验模型进行研究,人们所认识的基因越来越多。果蝇(*Drosophila*)被广泛用来研究先心病的相关基因,与其他模型相比,它具有以下优点:①基因组简单;②繁殖迅速;③最重要的是,其 DNA 可通过化学方法随机进行突变,然后通过表型分析来判断突变与畸形的关系。作为脊椎动物,斑马鱼(*Zebrafish*)具有复杂的两腔心,比果蝇更适合作为人类心脏发育的实验模型;另外,斑马鱼的胚胎生长发育均在水中,比较容易观察。虽然某些遗传学方法对鸡胚并不适用,但鸡胚具有四腔心,在蛋壳内容易进行外科及分子生物学干预,因此也经常被用于研究心脏的胚胎发育。实验鼠是具有与人类相近心血管系统的哺乳类动物,在确定人类疾病机理方面十分有用。随着技术的进步,现在可以通过定点突变或删除实验鼠某一基因组的特定基因后判断突变或缺失基因对纯合子及杂合子鼠造成的影响。虽然不同物种的生物构型存在差异,但这些动物实验在研究循环系统早期形成的遗传程序方面十分重要。

胚胎发育阶段或胚龄一般以受孕后时间表示,也可用胚胎的顶-臀长表示。在同一胚胎发育阶段心脏血管的不同部位均发生着形态结构的变化,为了阐述方便,本章将正常心脏血管胚胎发育按心肌细胞的形成、原始心管的形成、心袢的形成、心腔的形成、心肌的发育、心脏瓣膜的形成、圆锥动脉干及主动弓的发生、心脏神经嵴的作用、心脏传导系统的发育等分别阐述,从解剖、分子生物学及临床方面探讨先心病的发生机制。

一、心肌细胞的形成

卵子在输卵管内受精后经过分裂,细胞不断增加,大约在排卵后第 4 天,形成实体的细胞

团称为桑椹胚(Morula),并逐渐移行入子宫腔。受精后第4天,桑椹胚内出现空腔形成囊胚(Blastocyst)。囊胚早期有外层细胞(滋养层)和内层细胞团。内层细胞团最初分化为2层,即外胚层及内胚层,并形成椭圆形的盘状结构。在第3周初期,外胚层表面出现纵行的原线(Primitive streak),它是新细胞层的起源处。外胚层细胞向原线移行,而陷入外胚层与内胚层之间形成中胚层。中胚层是心血管系统的原始胚层,其中间充质细胞密集成团,发育成血岛,血岛周围的细胞分化为内皮细胞,由内皮细胞相互连接形成原始的血管,血岛中央的细胞分化为原始血细胞,即造血干细胞。血岛的相互连接形成原始的毛细血管网,在胚胎第3周末出现节律性搏动,开始胎儿早期的血液循环。

心肌细胞的形成机制尚不清楚,但转化生长因子- β (TGF- β)基因家族,包括骨形态发生蛋白-2(BMP-2),似乎起到了重要作用。果蝇的背血管,与脊椎动物胚胎发育中的心管相似,通过有节律的收缩活动泵出血液。Dpp属于果蝇TGF- β 基因家族成员,在心胚细胞的形成中起重要作用。Tinman属于心脏特异性同源盒基因,在初期中胚层内的心肌干细胞的分化中起重要作用,Tinman基因突变和缺失会引起背血管的完全缺如,提示果蝇心脏形成该基因是必不可少的。

二、心管的形成

在囊胚期,发育成不同器官的细胞群占据相应的空间位置,前心细胞位于沿原线二侧中1/3外胚层,前心细胞移行经原线达Hensen结二侧的中胚层组成生心区,并在前脊索(pre-chordal)区中线联合而形成新月形的生心板。在胚胎发育第15天左右,在胚盘的两侧和前部,靠近中线的中胚层增厚形成一半月形结构,称为心包原始基质,外侧部分较薄并迅速分裂为两层,脏壁层和体壁层,二层之间为胚内体腔,以后衍化成心包腔、胸膜及腹膜腔。在卵黄囊与左、右胚内体腔突起间的中胚层处形成左、右纵行的心内膜管,颅侧与第一对动脉弓相连,尾侧与回流静脉相连。心内膜管有二层,内层为心内膜,外层为心肌外膜,二层之间为心脏胶质层。随着胚胎头褶的形成及中枢神经系统的迅速发育,导致位于前脊索区的生心区沿横轴180°旋转移至口咽膜的腹、尾侧。胚胎外缘向腹侧弯曲,使二侧心管相互靠拢,从颅侧向尾侧融合成单一的原始心管,心管周围的细胞增厚,形成心肌心外膜套,以后发育成心肌和心外膜。心管内皮即为心内膜,两者间的结缔组织为心胶质。大约在胚胎发育的第23天出现心管搏动。

GATA是激活心脏的特异性基因,位于染色体8P22-23,是心脏形成中重要的转录因子。有学者在小鼠和斑马鱼的研究中发现,GATA基因与原始心管的靠拢融合有关,但有关心胚细胞运动与融合的机理尚不清楚。

Nkx2.5属于Tinman同源盒基因家族,定位于染色体5q34,其功能首先是诱导心原基的发育,并在原始心管和内胚层中表达。在小鼠的基因研究中发现,若Nkx2.5基因突变,可引起心肌细胞发育异常,原始心管可以发育,但却不能形成完整的样。在人类的基因研究中,发现多个房间隔缺损、传导系统异常的家系存在Nkx2.5基因的杂合突变,甚至于在一些散发的先心病例中也发现了Nkx2.5基因异常,但Nkx2.5基因是如何影响人类心脏发育的尚不清楚。

三、心袢的形成

原始心管形成后为短的直形结构,外形上有若干膨大的部分,从尾侧向颅侧分别为成对静脉窦、共同心房、原始心室、心球、主动脉囊。静脉窦有左右两个分支,分别与同侧的卵黄静脉和脐静脉相连。心球端的延伸部分为动脉干,与腹主动脉相连。随后心管发生环转,由原来纵直的管道产生弯曲。第一个弯曲发生在心球与心室之间,呈“U”形,凸面位于右腹侧。第二个弯曲发生在心室和心房之间,心房移向心室的背上方,使整个心管呈“S”形。由于心房腹侧是心球,背侧是食管,所以心房向左右两侧膨出。心球的尾端扩大为右心室,原来的心室成为左心室。同时,原先分别位于心管头尾两侧的动脉干和静脉窦也汇聚到心脏的头端。原始心室最早形成,以后发育成为左心室的心尖部和两个心室的流入道部。静脉窦掩埋在横膈的间质中,与共同心房之间的凹陷为窦房沟,窦房段左、右边缘最终形成左右心房。共同心房与原始心室结合处为房室管。心球也称圆锥,发育为两个心室的流出道部及右心室的心尖部。原始心室与心球之间结合处为球室孔。主动脉囊最后形成,位于心管的最前方,被掩埋在位于前肠前的膈弓间质中,心袢形成后延长而成为心包内的结构。心球远端与主动脉弓连接。

Dela Cruz 等在鸡胚实验中发现,直形原始心管仅有心室的小梁化部分的始基存在,右室在颅侧,左室在尾侧,此时尚未出现圆锥和心房。直形原始心管经过迅速发育而形成弯曲的 S 型管即心袢形成。正常胚胎发育时,心球心室段先向腹侧,继而向右弯曲,即为右袢。由此导致解剖右心室始基位于右侧,解剖左心室始基位于左侧。心球心室段向右弯曲时,房室管也向背侧弯曲,心房及静脉窦也同时向颅侧弯曲移至心室的背上方。

起初原始心管的形态左右对称,但两侧特定部位的细胞分布不一致,左、右位置已预先确定,表明心管右袢形成是遗传所决定,但心管弯曲发生机制仍未完全明确,可能是以下机制联合作用所致:细胞骨架的局部收缩作用使心管周围不同区域细胞变形;细胞增生和分化差异;心脏胶冻层压力的影响;心管机械压迫等。

最近的研究表明,心袢发育左右不对称由多种基因控制,在鸡胚的研究中发现,形态发生素 shh 在左侧 hensen 结上的不对称表达,导致左侧中胚层表达 TGF- β 家族的 nodal 和 lefty 基因,信号从 hensen 结到中胚层的传递由 caronte 调节,caronte 可以抑制左侧 BMP(BMP 为一类酸性糖蛋白,是由 2 个单体以 1 个二硫化物键结合而成的一种二聚体分子,活性的同二聚体或异二聚体 bmp 通过与受体结合而发挥生理效应),减少左侧中胚层由 BMP 介导的 nodal 基因的抑制作用,左侧 nodal 基因的表达导致心脏右袢。成纤维生长因子(FGF)和 activin 受体介导旁路抑制 caronte 在右侧的表达,导致 BMP 信号抑制右侧中胚层 nodal 基因的表达。相反,cSnR-1 锌指转录因子在右侧中胚层持续表达,而在左侧中胚层被 shh 所抑制。这些信号路径被激活,最终导致 Pitx2 基因在左侧表达,右侧抑制。Pitx2 不对称表达导致了心脏、肺和肠道的左右不对称性。

对于控制心脏成袢方向的机制,在左右不对称性结构异常的突变鼠中的遗传学研究发现,心袢形成还与 iv/inv 基因有关。iv 基因定位在第 12 条染色体,inv 基因在第 2、第 4 条染色体上。小鼠 iv 基因突变,心脏和内脏转位方向可发生变化;inv 基因突变,可使心袢折叠、旋转的方向和不对称性发育将发生异常,但 iv、inv 基因影响心脏发育的确切机制目前尚不清楚。

心脏成袢畸形可导致多种先天性心脏病。在原始心管中,心脏的各个节段仍然成直线排列,必须经过折叠、旋转等一系列位置变动,才能使心房与心室、心室与大动脉正确连接。房室间隔把共同房室瓣分隔为左右侧房室瓣,并与相应的心室对合。同时圆锥干区域开始分隔为主动脉与肺动脉,随着圆锥干的左移,圆锥间隔与房室间隔正确连接。房室间隔右移、圆锥干左移将原始心管的单流入道、单流出道分隔成心房流入道、心室流出道的四腔心。

房室间隔与圆锥干不移动或部分移动,则可导致流入道及流出道对位不良。如果房室间隔不能向右侧移动,则两组房室瓣均与左心室连接,称作左心室双入口(DILV)。

如果房室间隔部分向右移动,右侧房室瓣部分与右心室连接、部分与左心室连接,称作不平衡型房室间隔缺损。与此类似,如果圆锥干不能向左移位,则主、肺动脉均与右心室连接,称作右心室双出口(DORV)。故从胚胎发育角度,右室双入口和左心室双出口比较少见。相反,心室成袢异常则可造成左室双入口或右室双出口以及相关畸形。

内脏完全反位的患者各种畸形的发生率较低,而内脏心房位置不定的患者往往合并心脏、肺和胃肠道畸形,这种情况在 *iv/inv* 基因缺失的小鼠模型上得到证实。这种患者可以合并各种心脏畸形,右侧或左侧信号占优势可以导致双侧右房结构(无脾综合征)或双侧左房结构(多脾综合征)。例如,1997年 Oh 等通过目标敲除技术发现激活素(Activin) II b 型受体 *ACVR2B* 基因异常的小鼠模型可出现双侧右房结构,伴有心、肺、胃肠道等其他畸形。除 *iv* 和 *inv* 两种特定的遗传位点突变和 *Nkx2.5* 无义突变与心脏环化相关外,尚发现第一个与人先心病相关的基因——小脑锌指蛋白 3 基因(*ZIC3*),该基因主要通过 *shh-ZIC3-nodal* 信号途径影响心脏的成袢方向,从而引起心脏先天性发育异常。

如果圆锥干移动到房室间隔但未能进行旋转,则可形成完全性大动脉转位。此时,肺动脉与左心室连接,右心室与主动脉连接,形成两个独立的循环,体循环的血液不能进行氧合。完全性大动脉转位的分子生物学机制可能与 *nodal* 基因与 *smad2* 基因突变有关。

四、心腔的形成

在进化中随着机体复杂程度的提高,要求更加精细的心血管系统。独特心腔的形成具有特异的功能。鱼的循环系统只有一个心房与心室腔,形成一个流入道和一个流出道。单一的心室通过鳃泵血到全身,氧合血和非氧合血的分隔并无必要。两栖类青蛙有一个过渡型三腔心,两个心房与一个心室可将氧合血部分分隔。人类心脏心袢完成后,心脏的外形类似成熟的心脏,但内部结构仍为单一的,带有若干膨大部分的圆柱形管道,其内部分隔过程约在第 26~37 天之间进行。

(一)心房的分隔

大约在胚胎发育的第 4 周,原始心房的背壁中部出现镰形第一隔,其下缘朝向心内膜垫生长,二者会合前游离缘之间的空隙称为原发孔,也即第一房间孔。原发隔继续生长与心内膜垫组织闭合第一孔,在闭合前第一隔颅背侧的部分出现第二房间孔,也称为继发孔。在胚胎第 5、第 6 周时,在第一隔的右侧心房壁出现镰形的第二隔,其下缘朝向下腔静脉,形成不完整的卵圆形。胎儿时期第二隔与第一隔形成活瓣,可使下腔静脉回流血液经卵圆孔进入左房。出

生后第一隔与第二隔融合则卵圆孔闭合,在房隔的右侧面上可见卵圆窝的特征。第一、二房间孔闭合障碍则形成原发型及继发型房间隔缺损。

(二)房室管的分隔

房室管在心样形成初期呈颅-尾纵行的管道,向后弯曲后房室管的纵轴呈腹~背侧方向。胚胎发育第4周时,房室管内出现2个间质组织块,称为上(腹)心内膜垫和下(背)心内膜垫。同时在房室管的左、右壁出现2个侧心内膜垫。上、下心内膜垫相互融合,将房室管分隔成2个孔。心内膜垫也参与房隔第1孔的闭合,下心内膜垫参与形成分隔左、右心室流入道的间隔,下心内膜垫可能也参与形成膜部间隔的房室及心室间部分。心内膜垫的发育、融合异常可形成房室间隔缺损、共同房室瓣、瓣膜裂缺等畸形。

(三)心室的分隔

胚胎发育第4周时,原始心管的肌肉嵴发育形成心室间隔,将原始心室分隔成左、右心室,室间隔的组成来源于三个部分。①肌部室间隔:与房室沟相对应的原始心室底壁向上生长,形成一个新月形的肌性室隔组织,向心内膜垫方向生长,部分地将心室分开,所留未分隔部分为室间孔。②圆锥间隔:胚胎发育第4周末,心球的近心段圆锥部背侧及腹侧出现局部突出的嵴,远、近二对嵴的方位呈螺旋状,相互会合形成螺旋状的圆锥间隔。③膜部室间隔:来自肌部室间隔、圆锥间隔和心内膜垫发出的膜样组织,封闭室间孔,组成室间隔的膜部。因三尖瓣环横跨于其上,而将其分为二部分,三尖瓣环之上的为房室部分膜部间隔,分隔左心室与右心房;三尖瓣环之下的为心室部分膜部间隔。室间隔任何部位均可发生畸形,形成室间隔缺损,其中膜周部缺损最常见。

许多先天性心脏畸形都与心管特定节段的异常有关。左或右心室发育不良是心管节段异常所致,而其他三个心腔可以完整发育,无论在生理上还是电活动上均属正常。由于每个心腔的发育都受到血流动力学的影响,凡是影响血流进入心室的原发畸形都可以造成继发性发育不良。比如有人结扎鸡胚二尖瓣,造成了与左心室发育不良相似的表现。

近年来,发现两种 bHLH 相关基因: dHAND 和 eHAND,可以在心管样及心脏样上进行表达,应用鸡胚进行试验,导入反义 dHAND 寡核苷酸可以抑制 dHAND 和 eHAND 的表达,从而使心管样形成终止。dHAND 基因的缺失造成右心室发育不良,而 eHAND 基因则在左心室的发育过程中起重要作用。敲除 NKx2.5 基因的小鼠 eHAND 基因在心脏的表达障碍,可出现心室的严重畸形,表明 eHAND 受 NKx2.5 基因的调控参与左心室的发育。斑马鱼只有一个心室,只有一个 HAND 基因被发现, HAND 基因突变则导致心脏的心室段缺如。心肌细胞增强因子(MEF2C)属于 MADS-BOX 转录因子,它是许多心肌细胞基因如: MLC-2V β -MHC 的正常表达所必需的因子,在心房、心室的形成中起重要作用。小鼠的 MEF2C 基因缺失则左右心室发育不良,可见早期胚胎死亡。上述心室发育的途径被打断是否可造成人类左或右心室发育不良还不清楚。

有关心房发育相关基因的研究较少。与心室特异性转录因子相反, COUP-TFII 仅在心房发育中表达,在心室的生长中不表达。在鸡胚胎心脏研究中发现: 限制性 RALDH-2(视黄酸