

《当代主治医师丛书》

心脏病与其他系统疾病

【美】 E.布朗沃尔德 著
荣焯之 柴祖谋 等译

上海翻译出版公司

内 容 提 要

本书根据美国著名心脏病权威E. 布朗沃尔德所著世界驰名的心血管病经典巨著《心脏病》一书第四单元译出。本书全面、深入地论述了心脏病与肺病、肾脏疾病、神经系统疾病、血液病、肿瘤及内分泌和营养性疾病的相互影响,与遗传、妊娠、非心脏外科及全身麻醉乃至与情感等的相互关系。本书资料丰富、见解新颖、论述深刻,对临床各科医生都有启发与教益,对广大医学院校师生也有参考价值。

Heart Disease

second edition

By Eugene Braunwald

Part IV Heart Disease And Diseases Of Other Organ Systems

1984 by W.B.Saunders Company

心脏病与其他系统疾病

荣焯之 荣祖谋 等译

【美】 E·布朗沃尔德 著

上海翻译出版公司

(复兴中路 597 号)

新华书店上海发行所发行

浙江上虞汤浦印刷厂排版 杭州新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16.75 字数 421,000

1988年12月第1版 1988年12月第1次印刷

印数 1~6,000

ISBN 7-80514-257-2/R·69 定价 6.80 元

目 录

第一章	遗传与心血管疾病	1
第二章	心血管系统的风湿病和可遗传性结缔组织病	41
第三章	血液三肿瘤疾病与心脏病	81
第四章	神经系统疾病与心脏病	116
第五章	内分泌和营养性疾病与心脏病	130
第六章	肾脏疾病与心脏病	161
第七章	妊娠与心血管疾病	175
第八章	心脏病与肺部疾病的关系	198
第九章	心脏外科的一般原则	213
第十章	心脏病患者的全身麻醉及非心脏手术	227
第十一章	情绪、精神病与心脏	238

第一章 遗传与心血管疾病

Goldstein J.L., Brown M.S.

心血管遗传学的一般原理

正如影响身体其他系统的各种疾病一样,在大多数心脏病的发病机制中,遗传因子具有明显的作用。某些疾患如 Marfan 综合征和家族性高胆固醇血症,遗传作用比较明确,易于分析。其他疾病如先天性心脏病的大多数类型,尽管可显示遗传因子的作用,但不太明确,且其基本的遗传机制仍不清楚。

本章首先论述遗传性疾病的一般原理,因为它们适用于心脏病的主要类型。接着讨论已经证明有明确遗传病原学的那些心血管系统疾患。讨论某个疾患时,重点放在遗传学方面,而不是其临床表现。

基因表达的分子基础

从亲代传给子代的所有遗传信息都通过去氧核糖核酸(DNA)传递。DNA 是嘌呤和碱基构成的线形聚合物,其排列顺序最终决定身体制造的每一种蛋白分子中氨基酸的排列顺序。DNA 的四种碱基排列成三个一组(三符号密码)的密码字或密码子,它表示一种特异的氨基酸。基因代表编码蛋白分子一条多肽链氨基酸顺序的 DNA 碱基顺序。基因是遗传的基本单位,在精子和卵子形成时传递给每个子代。最近发现基因不是 DNA 的连续顺序,而由密码顺序(外显子)组成,其间被插入顺序(内含子)所阻断,组成了基因表达的新概念。

估计人的每个细胞核的 DNA 数量足以编码几百万个基因。基因排列成线状顺序,组成许多棒形小体,称为染色体。人的每个细胞内含有 46 条染色体,排成 23 对,每对中的一条染色体分别来自该个体亲代之一。这样每个个体从遗传获得每个染色体的两个复本(拷贝),也就是每个基因的两个复本。位于特定染色体上的某个基因的位置称为遗传位点。若遗传位点上的基因存在两种甚至更多种不同的类型,基因的这些不同类型称作等位基因。

特定基因总是位于某一特殊染色体的规定的遗传位点上。例如人类 Rh 血型的遗传位点在 1 号染色体上,每个个体的这个染色体位置有两个 Rh 基因,一个在 1 号染色体上,来自母亲;另一个也在 1 号染色体上来自父亲。当同一遗传位点上的两个基因相同时,该个体就是纯合体;两个基因不同时(即在该位点上有两个等位基因),该个体就是杂合体。每个个体在某些位点是纯合的,而在其他位点是杂合的。

近年来在绘制人类基因图方面已取得长足的进展。现已知道超过 350 种基因〔译注:目前达 400 多种〕的染色体位置。

突变为遗传病的起源

突变是 DNA 中出现的稳定的可遗传的改变。尽管人类中突变的种种原因大多尚未明了,但涉及的各种因素中,包括有各种环境因素诸如辐射、病毒、及化学物质。

突变可使染色体结构发生可见的改变,例如,染色体的部分缺失或者易位;或它们可使单个基因的嘌呤或嘧啶碱基之一出现微小的变化。最常见的如“点”突变,是由一个碱基被另一个碱基所取代而构成。从而可改变含有那个碱基的密码子的意义,因此把它们称为“错意突变”(missense mutation)。迄今阐述的全部人类的各种突变,绝大多数包含这种单个碱基的变化。这些错意突变导致在突变基因特定的蛋白质中,某个氨基酸替代了另一种氨基酸。这种替代对蛋白质的功能产生很小的作用,或能全部消除其一切功能。如果此种蛋白质恰好是某种酶,那末功能丧失就可能产生某种代谢病。

突变基因产生疾病的细胞机制

现代对于遗传的理解,关键是这样一种概念,即代代相传的唯一信息是 DNA 中碱基的顺序,而这些顺序本身只是规定 RNA 和蛋白分子的一级结构。细胞内所有其他化学反应,如复杂的脂类和糖类成分的合成;细胞膜和其他细胞器的生成;无机离子的积累和分离,诸如此类,是作为特定蛋白质活动的继发结果而出现的。这些蛋白质中的一些是酶,它能催化一种分子向另一种分子的生化转化;另一些是结构蛋白质,如胶原和弹性硬蛋白;其余则是调节蛋白质,它决定每一种酶和每一种结构蛋白质应制造多少。

由于蛋白质是细胞分子,其结构由基因编码决定。因此基因突变,可通过改变酶、结构蛋白、或调节蛋白的结构而发挥它们的损伤作用。因此,某种疾病如 Pompe 病(糖原累积病 II 型),糖原在心脏大量聚集,不是由于多糖糖原的基本结构异常,而是由于一种蛋白质即酸性麦芽糖酶(一种降解糖原所必需的溶酶体酶)结构异常所致。

遗传的多相性

它表现为两个或者更多的突变可以产生某种相似的临床综合征。目前认为在对遗传性疾病进行仔细分析时,即使不是全部也是大多数可显示遗传的多相性。

遗传的多相性可来自单个遗传位点的突变(等位基因突变),或来自不同遗传位点的种种突变(非等位基因突变)。多相性的某些情况,不仅遗传位点不同,而且遗传方式也可不同。例如房间隔缺损在一些家庭中可由常染色体显性机制遗传,而在另一些家庭中可由多因子机制遗传。

影响心血管系统遗传疾病的分类

心血管系统的各种遗传病像所有遗传疾患一样,一般可以分为三大类:

1. 染色体疾患包含一个或多个染色体的缺失、过多、或排列异常,造成遗传物质过多或不足,并影响许多基因。
2. 孟德尔或单基因遗传疾患,主要是由单个突变基因决定的,它传递给子代可以预报。结果这些疾患显示几种简单的(孟德尔遗传)遗传方式,可以分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、或伴性遗传三种类型。
3. 多因子疾患是由多个基因与多种外源性或环境因素互相作用而产生的。虽然这些多因子疾患中有许多呈家族性发病,如冠状动脉病和先心病大多数类型,但其遗传方式是复杂

的,且不能预报。总之,其亲属的危险性显著低于单基因疾患。下面讨论的遗传病,对三类中的每一种,都从有关原因、预防、诊断、遗传咨询、和治疗的各个方面加以讨论。

染色体疾患

如上所述,正常个体有 46 条染色体,其中 44 条代表 22 对常染色体,而另 2 条是性染色体。女性有二条 X 染色体(XX),而男性有一条 X 染色体和一条 Y 染色体(XY)。22 对常染色体和 2 条性染色体中的每一条,可在显微镜下被观察到,按其大小、着丝点的部位(它可将染色体分为等长臂和不等长臂)、及独特的带型(它是经特殊染料和蛋白水解酶处理后测定的)加以鉴别。

两种最常见染色体疾患引起的心脏病中,一种多一条额外的染色体;而另一种缺少一条染色体。21 三体综合征(Down 综合征或先天愚型)特征为存在三条 21 号染色体的复本,而不是两条;而 Tunner 综合征的常见型特征为存在一条 X 染色体,而不是两条 X 或一条 X 和一条 Y 染色体。这两种疾患的异常似乎都是通过不分离现象而产生的,或者在一个亲代的减数分裂时发生(即在精子发生或卵子发生时)。或者在合子的第一次有丝分裂的卵裂时发生。在减数分裂的不分离现象中,一对染色体不是正常的分开,以致该对的两条染色体(或者没有)进入一个配子。当受精时染色体的额外复本增加进去,同条染色体的三个复本(或者仅一条)就在新的合子中,替代正常人中发现的一对染色体。

染色体畸变已知的发生率在非选择的新生婴儿中是 $1/200$ (0.5%), 而在妊娠头三个月自然流产的胎儿中,染色体缺陷发生率高达 50%。这样,绝大多数染色体异常者在胎儿生命初期即已丧失。在大多数情况中,染色体疾患是作为新的突变而发生的;双亲常常都是正常的,而亲属再显危险率(复发风险)通常较低。

单基因疾患

通过单个突变基因传递产生的疾患,表现为遗传的三种简单(或孟德尔遗传)类型之一:(1) 常染色体显性;(2) 常染色体隐性;或(3) 伴 X 遗传。“显性”和“隐性”之间的区别,应理解为它是系谱分析时的一种方便的方法,而不被看作为遗传机制中必需应用的根本差别。名词显性是指个体只要有单个基因的这种突变(或者它是杂合的),就会在临床上表现;而隐性指的是临床发现需有两个致病基因(或者纯合状态)。基因本身无显性或隐性之别,然而按它们的作用产生的临床类型,可分为显性遗传和隐性遗传。

某种特殊的综合征表现为遗传的三种孟德尔类型之一,这表示其发病机理无论多么复杂,都是由于单个蛋白质分子的某种异常而造成的。例如,在 Marfan 综合征中,所有的临床表现,包括似乎毫不相关的病征如晶状体异位、脊柱侧突、蜘蛛足样指(趾)、和壁间动脉瘤,都是由单个异常基因编码的单个异常蛋白质的生理学后果。在许多孟德尔遗传疾患中,特别是在那些具有显性遗传的病人中,还不可能直接证明该蛋白质主要的变化是由突变引起。在这些病例中,仅仅可以认识突变的长远生理作用。然而,有把握推断,无论何种由单基因机制传递的疾病,存在单个原发缺陷;而且该病的各种表现,可能全部与突变有关,这种突变过程或多或少是由复杂的“血缘原因”引起的。

常染色体显性遗传疾患

那些在杂合状态下显现症状的疾病是显性遗传疾病,即它是在仅有一个异常基因(突变基因)存在,而且是在同源染色体上相应的配对等位基因正常的情况下出现的疾病。位于 22 条常

染色体之一的该基因导致某种常染色体显性遗传疾患，从而男、女两性均可受累。由于减数分裂时等位基因独立分离，受累杂合体的子代将有二分之一机遇遗传获得突变等位基因；同样，他或她遗传获得正常等位基因的机遇也是二分之一。

下述各种表现是常染色体显性遗传的特征：(1) 每个受累者具有一个受累亲代（除非出现个体中新的突变或者在受累亲代中有轻度表达的情况）；(2) 受累个体将以相等的比例，平均生育正常和受累的子代；(3) 受累个体的正常儿童将只有正常子代；(4) 男女受累比例相等；(5) 每种性别同样可能对男性或女性子代传递这种病变，伴有男性向男性传递；以及(6) 这种情况通过连续几代发生直系传递，特别当其性状未损害生殖能力时。

罹患常染色体显性遗传病的个体，其半数子代将发病，但不是每个受累的人必须都有一个受累的亲代。在每种常染色体显性遗传疾病中，一定比例的受累者其疾患可归因于新的突变而不是遗传突变。亲代生殖细胞中出现新的突变，其临床表现可以正常。同样，由于突变可能只影响单个生殖细胞，所以受累者的同胞可以正常。然而受累个体将传递该病，而他或她的半数子女将受累。

代表新突变的显性遗传疾患的病人比例，在生物学适应性的意义上，与该病的作用成反比。生物学适应性是指受累个体生育子女并能存活到成年和生育的能力。在严重的病例中，如果显性遗传突变造成绝对不育，那末所有观察的病例必然代表新的突变，而且不可能证明性状的遗传传递。不十分严重的疾病，例如在 Marfan 综合征中，心脏病使生物学适应性减少到约为正常的 85%，而由新的突变产生的病例的比例约为 15%。

在对无受累亲代的特定病人作出显性遗传疾患是来自新的突变的结论之前，考虑另外两点是重要的：(1) 该病表现度低（下面讨论）的一个亲代携带该基因的可能性；(2) 存在婚外父系的可能性，这在随机研究的美国儿童中发现约占 3~5%。

大多数常染色体显性遗传疾患显示两种特征性表现，这在隐性遗传综合征中通常是看不到的：(1) 发病年龄延迟；(2) 临床表现的多样性。发病年龄延迟在以下疾患中遇到：如肌强直性营养不良和肥厚型梗阻性心肌病。虽然突变基因从受精时就已存在，但这些疾病的特征为到成年后才出现临床表现。临床表现的多样性以 Holt-Oram 综合征（下面讨论）来阐明。在同一家庭中的病人遗传获得相同的异常基因，可以表现为下述中的任何一种：(1) 房间隔缺损和上肢骨骼异常；(2) 仅有房间隔缺损；或(3) 仅有上肢骨骼异常。这种临床表现的差异性，导致很难以认识每个家庭成员受到同样遗传异常性的影响。

由于显性遗传突变累及一种基因生成物，其 50% 缺陷可在杂合体中产生各种临床症状。突变可归因于两种蛋白质的异常：(1) 那些调节复杂代谢途径的蛋白质，如在反馈控制途径中的膜受体和限速酶；(2) 关键的结构蛋白质，如那些参与结缔组织形成的蛋白质。可是现在只在一小部分已知的常染色体显性遗传疾患中，已经明确了基础的生化缺陷。

累及心血管系统的常染色体显性遗传病，包括 Holt-Oram 综合征、Noonan 综合征、Marfan 综合征、肥厚型梗阻性心肌病、及家族性高胆固醇血症。

常染色体隐性遗传病

常染色体隐性遗传病只在纯合状态下才有临床表现，即当两个等位基因在特定的遗传位点都是突变等位基因时才出现症状。导致常染色体隐性遗传疾患的基因位于 22 条常染色体之一上，男女均可受累。

下述表现是常染色体隐性遗传的特点：(1) 亲代临床正常；(2) 只有同胞受累而不发生直

系传递；(3)男女受累比例相等。

人群中隐性遗传基因比较少见。以及临床表现要求两个异常基因存在，这两点相结合，造成常染色体隐性遗传的特殊情况：(1)若丈夫和妻子均为相同常染色体隐性遗传基因的携带者，子女中 25% 将是正常的；50% 将是杂合体携带者；而 25% 将是纯合体，且为该病所累及；(2)若受累个体与杂合体结婚(如可发生于近亲结婚)，半数子女将受累，且会产生模拟家系显性遗传；(3)如两个相同的隐性遗传疾病个体结婚，他们所有的子女将受累；(4)人群中突变基因越是少见，近亲结婚产生受累个体的可能性就越大。

总之，在美国大多数隐性遗传疾病家庭中，临床上很少发现同血缘。这是因为同血缘的社会背景比率在总人口中是非常低的。这样，在美国大部分(相对于地理上比较孤立的地区如挪威北部，瑞士等等)地区，如果某种疾病先决条件是伴有近亲结婚的高发生率，那一定是极其罕见的。例如，在有非常罕见疾患(如 Kartagener 综合征和 Mulibrey 矮小畸形)儿童的家庭中，大部分双亲预计为同血缘。

常染色体隐性遗传病的临床表现，较之显性遗传病更趋一致，且发作年龄常在生命的早期。一般说来隐性遗传病常常在儿童中确诊，而显性遗传病在成人中较常见。

在同胞关系中只有 1/4 的儿童预期罹患隐性遗传病，家庭中多数不发生。这在小家庭是普遍的社会中尤其是这样。例如，考查 16 个家庭，其双亲均为同样隐性遗传疾患的杂合体。若每个家庭有两个子女，9 个家庭将无受累儿童，6 个家庭将有一个正常和一个受累儿童，而仅在 16 个家庭中的 1 个将有两个受累儿童。这样，在美国，医生会遇到同胞未受累的散发的、孤立的隐性遗传病病例，对于他们需注意遗传病原学的可能性。幸而由于隐性遗传病临床表现比较一致，而且由于大多数可通过各种生化检查作出诊断，所以即使家庭其他成员无临床受累通常也可作出正确诊断。

许多常染色体隐性遗传病潜在的基本生化改变已经确定。三种类型蛋白质(即酶、结构蛋白、和调节蛋白)可以发生突变，酶最易于研究。突变破坏了某种酶的催化活性，并不损害杂合体个体的健康(即某个个体具有一个导致特定酶功能障碍的突变等位基因，而在配对染色体上有一个导致正常酶的正常等位基因)。这种情况下，机体的每个细胞通常制造 50% 正常数量的活性酶分子。可是代谢调节机制可避免那 50% 缺乏引起的任何临床后果，所以这种杂合体临床通常正常。另一方面，当某个个体在两个导致某种酶生成的位点上遗传获得功能障碍的等位基因时，酶活性减少太大，以致任何补偿机制无法克服，结果产生疾病。这样，在高胱氨酸尿症的杂合体中，病人具有胱硫醚合成酶正常活性的一半，因为身体通过提高胱氨酸浓度近两倍的方法来补偿酶的半正常水平，所以临床上无症状。在这些情况下，正常量的高胱氨酸可以代谢，而无症状发生。另一方面，高胱氨酸尿症的纯合体，胱硫醚合成酶活性减少得如此严重，以致大量高胱氨酸在血液和组织中蓄积，在很年轻时即有血栓形成。

累及心脏的常染色体隐性遗传疾患的例子包括 Pompe 病，Kartagener 综合征，高胱氨酸尿症，以及 Jervell 及 Lange-Nielsen 综合征。

伴性遗传疾患

导致这类疾患的基因位于 X 染色体上，因而该病的临床危险性和严重性对于两性是不同的。因为女性具有两条 X 染色体，她可以是突变基因的杂合体或纯合体，因此其性状可显示为隐性或显性表达。另一方面，男性仅有一条 X 染色体，所以只要他们遗传获得该基因，就可预期出现综合征的全部体征和症状，而不管女性中该基因是否为隐性遗传或显性遗传性状。因

此,名词伴 X 显性遗传和伴 X 隐性遗传,仅指在女性中基因的表达。

伴 X 遗传的一个重要特点是没有男人向男人(即父亲向儿子)的性状传递。这来自这样的事实,即男性必然总是把他的 Y 染色体传给他的儿子,因此他决不可能提供他的 X 染色体;另一方面,男性向他的所有女儿提供其 X 染色体。

伴 X 隐性遗传的特点如下:(1)与常染色体显性遗传的垂直传递(亲代和子女受累),及常染色体隐性遗传的水平传递(同胞受累)大不相同。在伴 X 隐性遗传性状中,系谱模式趋于斜行,因该遗传性状在受累男性的正常携带者姐妹的儿子中发生(舅舅和外甥受累);(2)携带者女性的男性子代有 50% 机遇受累;(3)受累男性所有女性子代是携带者;(4)受累男性不传递该性状给任何子代;(5)纯合的受累女性只在受累男性与携带者女性结婚时才发生。

累及心脏的伴 X 隐性遗传疾患的例子包括 Duchenne 肌营养不良, Fabry 病, 和 Hunter 综合征。

多因子遗传病

大多数常见心脏病如冠状动脉病和先心病,早知其有“家族性发病”的特点。它们最适于归类为多因子遗传病。这些疾患中的遗传成分,很少像在单基因疾患和染色体畸变中那样,以全或无的方式表现自己。反之,多基因与多种环境因子的相互作用产生家族性聚集。

在多因子遗传病中,组成多基因的组分以累积方式相互作用。某个个体遗传获得这些适当组合的基因,超过“危险阈值”时,此时环境成分决定他或她是否或在什么程度上临床受累。在同一家族的另外一个个体,要表达同样的综合征,他必须遗传获得同样的或非常相似的基因的组合。由于某个受累个体的一级亲属(即亲代,同胞和子代)中的每个人具有他的一半基因,他们全都处于显示相同的多基因综合征增高的危险中。二级亲属(叔舅、姑姨、祖父辈)具有某个个体基因的平均四分之一,即 $\left(\frac{1}{2}\right)^2$ 。而三级亲属(堂、表兄弟姐妹)具有八分之一,即

$\left(\frac{1}{2}\right)^3$ 。这样,如果亲属等级越远,某个亲属遗传获得相同基因组合的可能性就越少。此外,因表达某种性状所需的基因数目增加,任何亲属遗传获得适当组合的危险基因的机会减少。

由于导致多基因遗传性状的所需的精确的基因数不明了,因此我们无法计算受累个体亲属的精确遗传危险率。反之,我们必须依赖经验危险率数据(即直接计算以前报告的家族中受累亲属的比例)。单基因疾患受累先证者的一级亲属,25% 或 50% 具有遗传危险;与此相反,多因子遗传疾患一级亲属受累一般不超过 5~10%。此外,与孟德尔遗传性状不同,多因子条件下的再显危险率(复发风险),各个家庭不同,而且它的估价明显地受到两种因素的影响:(1)家庭中已经出现的受累者的人数;(2)索引病例疾患的严重性。受累亲属的人数越多,他们的疾病就越严重,其他亲属的危险性也就越高。

业已证明所有基因位点中,至少 1/3 隐藏有不同的等位基因,且随个体而异,它为近几年来在多因子遗传病中,多基因成分的假说奠定了坚实的基础。正常基因变异如此之大,如决定血型和组织相容性抗原(HLA)系统的那些基因,无疑它为能与环境因素相互作用的遗传易感性变异提供根据。正常基因中的这种变异称为多态现象。近几年来的一些重要观察发现,在 HLA 位点上某些等位基因使个体易于罹患某些特殊的疾病。例如,如果某人在 HLA-B 位点遗传获得 B-27 等位基因,他罹患强直性脊椎炎的机遇比缺乏这种等位基因的个体大 120 倍。不过强直性脊椎炎仍然是一个多因子疾病,它的发病除了 B-27 等位基因之外,显然需要一种

或更多种其他因子。所以,遗传获得这种等位基因发生这种病的人少于15%。

多因子遗传疾患的病原学中,多基因因子(“危险基因”)和环境因子相对地起作用,每个病人不大相同,在这种意义上说它是多相的。不过,重要的是要记住在常见的表型中,主要是多因子的;常可有一小部分人,其表型是由主要的突变基因造成的。例如,虽然冠状动脉病通常为多因子病原学,但大约有5%的早发心肌梗塞病人,为家族性高胆固醇血症的杂合体,在没有任何其他易感因素存在的条件下产生动脉粥样硬化。同样,在一小部分其他常见心血管疾病如房间隔缺损的病人中,病变不是由多因子而是由单基因决定的,如 Holt-Oram 综合征。

基因作用和心血管系统

从系谱遗传分析显示的心脏疾患的孟德尔遗传,可以推断存在着影响特定心脏功能的基因。从对携带突变等位基因家庭成员中发生的缺陷分析,可以推断该基因的功能。现发现至少有50种心脏和血管的遗传性疾患(约占人类中已知的全部孟德尔遗传疾患的5%),至少必定有50种基因,因而有50种蛋白分子在较大范围内影响心脏功能。这些基因突变产生的心脏功能障碍,可在临床的几个水平上反映出来,包括先天性心脏畸形、心脏和血管系统结缔组织成分紊乱、心肌病、心律失常和传导缺陷、心包炎、心脏肿瘤、及冠状动脉病。由这50种关键性基因决定的蛋白质性质一般尚明白了。

心脏单基因决定的疾患可为解决心血管生理学和生化学的复杂性提供研究模型。最有意义的是曾用家族性高胆固醇血症综合征来确定人类胆固醇代谢的调节机制。因为一些影响心脏肌肉结构的孟德尔遗传性疾患(如肥厚型梗阻性心肌病)是现在才认识的。可以预期,它们中的每一种,在其基础缺陷得到详细阐述后,将提供必要的生化信息来确定人类结构异常的基础,如心脏肥厚。

心脏病学的遗传咨询

家族史

在诊视一个可能是累及心脏的遗传病患者时,医生首先应采集详细的家族史,并进行家族评价。第一步包括获得有关先证者或索引病例(即促使该家族注意的临床最早受累的病人)的确切信息,以及有关患者一级亲属(即先证者的亲代、同胞、和子代)每一个人的确切信息。这种信息包括:名字、姓、女方婚前的姓;出生日期或现年龄;死亡年龄、是否做过尸体解剖、及死亡原因;以及存在的任何疾病或缺陷。最好家族史也应包括患者个人的医生和他们曾经住过的医院名字和地址。

第二步包括询问以下6个问题,这是为调查该家族中存在的疾病而设计的。

1. 任何亲属中有无同样的或相似的症状?

2. 任何亲属中有无先证者所不具有,但已知出现在相同疾病的某些病人中的遗传性状?

本题要求医生具备关于所讨论疾病症状的某些知识。例如,当获得来自可能由 Marfan 综合征产生的壁间动脉瘤先证者家族史时,就应询问先证者亲属中有无眼、心脏、和骨骼的各种畸形。

3. 任何亲属中有无被认为属于遗传决定的性状? 本题的目的是查明出现在该家族中的

遗传病,即使病人不认为他们本身会受累。

4. 任何亲属中有无罹患不常见的疾病,或有无亲属曾死于少见病? 这个问题是为了鉴别可能由遗传决定的情况,虽然病人并不认为如此。此外,这个题目可帮助鉴别亲属中的各种疾病,它可能在病原学方面与病人的问题有关。例如,心脏肿瘤病人应怀疑有原发的结节性硬化,如果他或她的一个兄弟患皮脂腺瘤和精神发育迟缓,这两种情况都可能是结节性硬化基因的表达。

5. 家族中有无任何近亲结婚? 这种调查不仅要直接进行,而且除此之外,应询问丈夫和妻子的家族中有无共同的姓氏。近亲结婚可能是某种罕见的常染色体隐性综合征的根源,如 Pompe 病,有时它存在于家族中而先证者可能并不知道。

6. 家族的种族起源是什么? 某些种族起源的人罹患某些遗传病的机遇增高。Mulibery 矮小畸形是家族性心肌病的一个例子,它在特定的种族群体芬兰人中出现的频率增高。

第三步包括检查可以接触到的家族成员,包括受累者和那些被认为未受累者。

回顾性遗传咨询

遗传性心脏病的预防要求对可能产生有缺陷子代的配偶进行鉴定。这些配偶中,可能两个个体之一携带显性或伴 X 基因突变;或者配偶中两个个体均为有害隐性基因的携带者。这类个体常常是通过受累的儿童或近亲而被识别的,假如那样的话,可提供回顾性遗传咨询。

向家庭成员提出关于某个疾病传递危险率的建议,而该家庭已有人被累及时,第一步是确定正确的诊断——特别要确定正在讨论的难题确实是遗传起源。这在心脏疾患中至关重要,此类疾患可有遗传的和非遗传的原因。例如,某些动脉导管未闭的病例是由多因子遗传机制引起的,而另一些是由风疹产生的。第二,如果该病具有遗传成分,则应考虑遗传多样性的可能性,即在临床情况相似的遗传疾患中,显示遗传的各种类型。例如有两类互相十分相似的房间隔缺损:一种罕见型表现常染色体显性遗传,如 Holt-Oram 综合征;而另一种常见型具有多因子病原学。

估计再显危险率(复发风险)必须考虑决定有关疾患的遗传机制是什么。当存在一种以上遗传机制时,或者当环境因子可产生临床上不可区分性状时,那末就要计算作用于特定家族的不同机制的相对概率。对由简单孟德尔遗传决定的情况,不难预言子代受累的概率,提供的亲代基因型可以识别。常染色体隐性和伴 X 遗传疾患的亲代基因型的鉴别很容易。在孟德尔遗传的这两种形式中,其基本损害通常包括单纯的酶缺乏,对此现在可做生化检查。

常染色体显性遗传疾患亲代基因型的鉴定是相当困难的,因其公认的基本缺陷只有几个。因此,显性遗传疾患杂合体的诊断几乎完全依靠临床估价和认真的系谱分析。在对一个亲属是显性遗传疾患受累者的家庭进行咨询时,需对所有的一级亲属和一些经过适当选择的远亲,进行适当的临床检查是十分重要的。若亲属未受累,应经常想到是否有由于发病年龄延迟和表达的变异性而掩盖临床症状的可能性。无亲属受累时,应怀疑新的显性突变的可能性。一个常染色体显性遗传病例作为新的突变结果的可能性,与该病的生殖适应能力成反比。

向家庭提出有关多因子遗传病的建议时,其遗传类型不明确,如早发冠状动脉病,医生应依赖获自回顾性综合数据的经验估计危险率。

一旦决定了亲代的基因型,通常按照一对特定夫妇将产生一个受累子代的概率,提出遗传学预后。医生提供遗传咨询,必须确保这对夫妇不仅理解这种绝对危险率数字的意义,而且也

应使他们理解该病的严重性和临床表现的变异性。换言之，在处理某种疾患如 Noonan 综合征时，重要的不仅是使双亲了解他们生育一个罹患本病儿童的危险率为 50%；而且也应该让他们知道本病有一定比例重症患者，和一定比例轻症患者，等等。他们也应理解该病对他们家族的潜在的影响。因此，有人认为，出生时是致命的疾病比另一个在 16 岁时患致命的疾病“严重”，但后者对于该家族可能具有更加明显的影响。

虽然各个家庭对于相同的危险率最初反应方式不同，但大多数寻求遗传学忠告的夫妇，根据获得的信息可望会采取负责的行动方法。因此，医生应避免对这对夫妇作出直接的劝告，如他们是否“应该”或“不应该”有孩子。严重的遗传病，业已观察到当再显危险率高，即等于或大于 1/10 时，大多数双亲不敢再育。危险率低时，即小于 1/10 时，大多数双亲考虑继续生育。

产前诊断

应用经腹羊膜穿刺可在相当早期及时诊断某些遗传病，以终止妊娠，防止有缺陷儿童的出生。这个方法允许高危险率夫妇有机会养育不受累子女。假如检查中发现异常胎儿，他们愿意终止妊娠。

产前诊断通常要求在妊娠第 16 周获取羊水，将羊水离心以得到胎儿羊膜细胞，并在试管内培养胎儿细胞。培养过程约需 3 周。用这种方法可以确定胎儿染色体组型(核型)，以便查明胎儿性别并发现各种染色体的畸变，如 Down 综合征。此外，在培养的胎儿细胞中，用适当方法测定特殊的酶活性，可以发现许多新陈代谢的先天性缺陷。

除了应用羊膜细胞作产前诊断外，还可采用其他方法如胎儿镜和放射学检查。例如通过胎儿镜显现双侧多指时，就可以诊断 Ellis-van Creveld 综合征。此外，测定胎儿血标本的肌酸磷酸激酶(CPK)浓度，可用于肌性营养不良的产前诊断。

表 1-1 可做产前诊断的累及心脏的遗传性疾患

疾 患	培养的羊水细胞表达	可发现的异常
Down 综合征	有	核型为 21 三体性或不平衡 14/21 易位
Ellis-van-Creveld 综合征	无	胎儿镜可见双侧多指
Duchenne 肌营养不良	无	胎血 CPK 减少
肌强直性营养不良	无	肌强直性营养不良基因与分泌器基因紧密相连，其产物在羊水中出现
Ehlers-Danlos 综合征	有	Ⅲ型胶原合成缺乏
高胱氨酸尿症	有	胱硫醚合成酶缺乏
Pompe 病(糖原累积病 Ⅱ型)	有	溶酶体酸性麦芽糖酶缺乏
纯合的家族性高胆固醇血症	有	LDL 受体缺乏
胆甾醇酯累积病	有	溶酶体酸性脂酶缺乏
Fabry 病	有	α -半乳糖苷酶缺乏

(续表)

疾患	培养的羊水细胞表达	可发现的异常
粘多糖病		
I-H型 Hurler 综合征	有	α -L-伊杜糖醛酸酶缺乏
I-S型 Scheie 综合征	有	α -L-伊杜糖醛酸酶缺乏
I-H/S型 Hurler-Scheie复合症	有	α -L-伊杜糖醛酸酶缺乏
II型 Hunter 综合征	有	伊杜糖醛酸硫酸酯酶缺乏
IV型 Morquio 综合征	有	氨基己糖硫酸酯酶缺乏
VI型 Maroteaux-Lamy 综合征	有	芳基硫酸酯酶B缺乏
粘脂病	有	N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶缺乏

特殊类型心血管疾病的遗传学

先天性心脏病

染色体疾患

约为全部先天性心脏畸形的5%的患者,可被追踪找到染色体畸变。实际上伴有染色体陷缺的先天性心脏畸形的全部病例是作为多发畸形综合征的一部分而出现的。先天性心脏病是大多数染色体疾患的特征性表现,如13三体型,18三体型,21三体型(Down综合征),4号染色体短臂缺失,13号染色体长臂缺失,18号染色体长臂缺失,以及Turner综合征(XO)。先天性心脏病发病率不增高的染色体综合征是Klinefelter综合征(XXY)。下面将讨论最易产生先天性心脏病的两种染色体综合征:Down综合征和Turner综合征。

Down综合征

Down综合征(先天愚型)的21三体型是最常见的人类染色体畸变,新生儿发病率约为1/600。高达50%的本病病人有先天性心脏病,成为致病率和病死率的主要来源。

Down综合征的两个最常见的心脏病变是室间隔缺损和心内膜垫缺损。心内膜垫缺损全型的病人中,具有Down综合征的约为50%。继发孔型房间隔缺损、Fallot四联症以及单独的动脉导管未闭也在Down综合征病人中见到。大动脉转位和主动脉缩窄很少见。多数伴有先天性心脏病的Down综合征病人具有单个病变。然而多达30%伴有心脏病的本病患者可有多个心脏缺陷。

在Down综合征患者中,外科修复先天性心脏病变通常是一个复杂的决定。要考虑的因素包括缺损的严重性,病人是否在家中或与亲属一起生活,或者送往教养院;以及病人合作的程度。由于他们对于感染的易感性增加,一般认为Down综合征患者是最差的手术候选人;但近来外科随访研究提示,他们的术后死亡率并不高于具有相似心脏病变的非Down综合征病人。

预防 21 三体型 Down 综合征儿童出生的最重要因素是母亲的年龄。高龄母亲生育的儿童发病率明显增加(见表 1-2)。

表 1-2 以母亲年龄为函数的生育一名 Down 综合征儿童的危险率

母亲年龄	估计危险率
<20岁	1/1800
20~29岁	1/1200
30~34岁	1/750
35~39岁	1/250
40~44岁	1/80
45~50岁	1/25

一对夫妇已经有一个 21 三体型 Down 综合征孩子,其再显危险率为2%,即下一个孩子有 1/50 的机遇也将罹患 21 三体型 Down 综合征。不论母亲是否年轻(20岁)或年老(45)岁,其再显危险率为2%。所有 36 岁以上和已经有一个 21 三体型 Down 综合征孩子的妇女,他们中的每一个人,以后妊娠时应做羊膜穿刺作产前诊断进行监测。

21 三体型畸变在 30 岁以上妇女生育的全部 Down 综合征病例中实际上占 100%,而在 30 岁以下妇女生育的全部病例占 90%。在 30 岁以下妇女生育的其余 10% Down 综合征患者中具有易位型。核型分析发现这类患者有 46 条正常数目的染色体,包括两条正常 21 号染色体,一条正常 14 号染色体;以及一条不配对的大染色体。它代表与一条 14 号染色体相结合的一条额外的 21 号染色体。21 三体型与那些易位型 Down 综合征患儿之间没有临床差异。

易位型 Down 综合征患儿亲代的核型表现为下列之一:

1. 约在 90% 病例中,双亲均具有正常核型,所以假定易位在配子形成时发生,对于随后出生的儿童,其再显危险率不超过 2%。

2. 在 10% 病例中,双亲之一将有一个由 45 条染色体构成的异常核型,其中有一条正常的 14 号染色体,一条正常的 21 号染色体,和含有 14 号与 21 号染色体溶合复本的一条大染色体(14/21 染色体)。

14/21 染色体“平衡”易位携带者,活产子代按照父亲(5%)或母亲(20%)是否携带“平衡易位”,大约 5~20% 将出现 Down 综合征。易位的其他类型存在,但不太常见。总之,Down 综合征遗传易位型非常罕见,特别是与该病的 21 三体型互相比时。然而鉴别所有这些病例十分重要,以便对易位携带者的所有家庭成员的妊娠,可以用羊膜穿刺适当监测。

Turner 综合征

Turner 综合征的特征为在表现型女性中,出现下述临床症状:矮小体型;由于性腺发育不全而闭经;盾状胸;色素痣;蹼状颈;肘外翻;掌骨和跖骨短小;肾畸形;及心血管畸形。具有这些临床表现的大约 60% 患者,其全部体细胞缺乏两条 X 染色体中的一条(45,X 型)。其余 40% 患者包括:具有混合状态的细胞的个体,其中有些显示 45,X 核型,而有些显示正常核型(45,X/46,XX 嵌合体性);以及其细胞显示两条 X 染色体之一结构异常的个体(如单个等臂染色体 X 或单个环形 X 染色体)。45,X/46,XX 型 Turner 综合征患者临床受累常常不太严重,且可几乎正常。

大多数 45,X 型 Turner 综合征胎儿死于宫内而自然流产。近期文献指出,自然流产中发

现 45,X 染色体异常多达 5%,而在女性活产中约为 1/2500。

45,X 型 Turner 综合征全部患者的 35~50% 可出现心血管畸形,主动脉缩窄是所遇到大多数常见畸形中最为常见的,占全部心脏畸形的 70%。偶见其他是先天畸形,包括二叶、主动脉瓣、肥厚型梗阻性心肌病、室间隔缺损、二尖瓣脱垂、以及右位心。Turner 综合征即使见到肺动脉瓣狭窄也是很少的。这与表面上相似的 Noonan 综合征所见显然不同,该病主动脉缩窄很少遇到,而肺动脉瓣狭窄是主要的心脏表现(下面讨论)。

由一个等臂染色体 X 或环形 X 产生的 Turner 综合征,临床表现无蹼状颈和主动脉缩窄,与 45,X 核型患者不同。嵌合体 Turner 综合征患者出现主动脉缩窄,但其发生率明显少于 45,X 患者。

Turner 综合征成年患者易患体循环高血压。在没有主动脉缩窄时,Turner 综合征与体循环高血压合并出现,似乎与核型异常无关。高血压的发病机制尚不清楚。

Turner 综合征患者的染色体正常亲属中,家族研究曾显示糖尿病和甲状腺自身抗体发生率均高。这些发现提示遗传容易引起亲代中自身抗体的形成,可促使其子代染色体畸形的出现。

与 Down 综合征不同,母亲年龄增高并不出现子代易患 Turner 综合征的倾向,一旦一对夫妇已有一个 Turner 综合征患儿,随后的子代再显危险率实际上为零。

单基因疾患

现在认为先天性心脏病至少有 8 种类型是由单基因突变产生的。总的来说,这 8 种疾患约占各种类型先天性心脏病的 5%。这些疾患中的 6 种,是由突变而导致多系统综合征的,先天性心脏病仅是其中的一个组成部分。这些突变中的每一种可能破坏个别蛋白质的功能,该功能的作用为一些发育过程所必需,包括心脏的正常胚胎发生。实际上并不了解这些突变基因在分子和细胞水平是怎样作用的。

在某个个体中,鉴别这 8 种单基因疾患的任何一种,能使心脏病学家运用该综合征的遗传学知识鉴别同一家族中更多的病例,并对适当的家庭成员提供遗传咨询。

Noonan 综合征

Noonan 综合征的命名者描述了一种常见的临床症候群,其特征为身材矮小,轻度精神发育迟缓,独特的面部表情,蹼状颈,隐睾症,肾脏的各种畸形,及先天性心脏病。骨骼的各种畸形也常见,包括脊柱侧突和鸡胸。受累个体面上与 Turner 综合征患者相似,其中身材矮小,蹼状颈,肘外翻,骨骼畸形,肾畸形,和先天性心脏病,这两种病都出现。由于这些临床类似点,Noonan 综合征在文献中常被称为“男性 Turner 综合征”、“正常染色体 Turner 表现型”、及 XX 和 XY-Turner 表现型。

然而,Noonan 综合征与 Turner 综合征之间有几种显著的遗传和临床差异,能明确地把这两种疾患分为性质不同的症候群:(1)与 Turner 综合征不同,Noonan 综合征男女均可受累,且男性和女性的核型也被累及,然而两者的性核型均正常;(2)Noonan 综合征很少出现主动脉缩窄,而这在 Turner 综合征中是最常见的心脏损害。反之,Turner 综合征不出现肺动脉狭窄,而这在 Noonan 综合征中是最常见的心脏损害;和(3)Noonan 综合征是由单个突变基因决定的,以常染色体显性性状遗传。

近 50% Noonan 综合征患者有先天性心脏病。最常见病变是瓣膜性肺动脉狭窄,其在有

先天性心脏畸形的病人中的发病率达60%。狭窄的肺动脉瓣常有发育异常,其特征为环的大小正常,但瓣叶增厚且固定。其心电图改变与通常在肺动脉瓣狭窄中所见不同:左前分支阻滞常见,且在胸前导联经常出现深的S波。

房间隔缺损和肥厚型心肌病,在有先天性心脏病的 Noonan 综合征患者,大约20%可出现。心脏病常常造成左心室偏心圆样肥厚,这在只做右侧心脏的心导管术时易于遗漏。大多数患者显示单一的心脏缺陷,但有些患者兼有肺动脉狭窄与房间隔缺损或肥厚型心肌病。

除了心脏本身畸形外,在 Noonan 综合征中曾报道过全身的动脉畸形。这些畸形包括冠状动脉瘘,周围肺动脉狭窄。此外还有异常的肺静脉隔,血管瘤,周围淋巴水肿,和肠淋巴管扩张。

Noonan 综合征患者施行心脏手术特别易于遇到以下几种复杂情况:(1)技术上的困难,由于肺动脉瓣发育异常的性质,有时需要全瓣膜置换,这在婴幼儿是难以对付的问题;(2)由于全身的静脉畸形,在体外循环时建立流出导流困难;(3)全身麻醉时恶性高热的危险性增加;(4)由于肺淋巴管扩张而导致持续性乳糜胸。

由于它发生在同一家族中的多数同胞和多代人中,提供了 Noonan 综合征的遗传病原学证据。家族研究符合单个突变基因常染色体显性遗传。像大多数常染色体显性遗传一样, Noonan 综合征基因在其临床表现中显示显著的变异性;有些受累个体仅显示较少的畸形(如内眦赘皮和低位耳),而在同一家族中的其他人可显示严重先天性心脏病的完全综合征。

虽然在若干系谱中曾记录过突变基因的男性向男性传递,但大多数受累男性不像受累女性那样,他们显示子代的数目缺少。这种缺少可归因于两个因素:(1)男性比女性似有较高的严重心脏病变的发病率,因此较少机会存活到生育年龄;(2)大约75%受累男性有双侧隐睾症,而受累女性表现有正常的性腺功能。Noonan 综合征男性中生殖适应能力的这种显著降低与临床观察相一致, Noonan 综合征全部病例中多达50%是散发病例。这种散发病例大概代表新的突变。

从 Noonan 综合征被确诊为一种独特的临床和遗传症候群,而与 Turner 综合征分离以来,仅有14年。然而在这个短短的时间内,已经报告的 Noonan 综合征超过500例。估计该病在人群中的发病率超过1/1000。Noonan 综合征潜在的基本缺陷不了解。如果它仿效其他非常常见的遗传病方式,几种不同的突变将可能产生相似的临床综合征,最终将确立为遗传的多样性。

由于 Noonan 综合征的高发生率,无论何时遇到先天性肺动脉狭窄患者,心脏病学家应高度怀疑本病。这种病变归因于 Noonan 综合征可能困难,特别因50%病例可代表新的突变,因而表现为阴性家族史。因为报告过的 Noonan 综合征的许多患者仅具有轻微的面部畸形,甚至更难作出论断。蹼状颈和联合的骨骼畸形可能不存在。恒定的联合病变为身材矮小,因此无论何时见到肺动脉狭窄和身材矮小患者,医生应考虑 Noonan 综合征的拟诊。在这些病例中,所有一级亲属应检查 Noonan 型轻度面部畸形的存在以及隐蔽的心脏病变,特别是肺动脉狭窄。作出 Noonan 综合征诊断的重要性,在于医生能有把握地劝告患者,即他或她的半数儿童将同样受累。

LEOPARD 综合征(异名多发性黑痣综合征)

LEOPARD 综合征是一种罕见的,单基因决定的先天性畸形症候群,累及心血管系统。皮肤、内耳、及躯体和性发育。该病的主要特点,体现在以七个英文字头表示的帮助记忆的病

名 LEOPARD 中。L：着色斑；E：心电图传导缺陷；O：眼距过宽；P：肺动脉瓣狭窄；A：生殖器异常；R：生长迟缓；D：感觉神经性耳聋。

心脏异常是该病常见的临床表现，包括解剖上的畸形以及心电图上的传导缺陷。肺动脉瓣狭窄为最常见的心脏病变。它可作为孤立的异常存在，或可同时有主动脉狭窄。曾经报道过的其他心脏缺陷包括心内膜纤维弹性组织增生症和肥厚型心肌病。心脏病特征早期出现在童年，常表现为逐渐进行性的过程。最常见的心电图改变包括P-R间期延长，左前分支阻滞，QRS波群增宽、及完全性房室传导阻滞。这些心电图异常的功能性意义，各个患者高度差异，有些患者耐受，而另一些严重到足以猝死。

当呈现该综合征的最独特或最显著的特点，即出现着色斑时，就可确诊。这些小的（直径5毫米）黑棕色的斑点，大多数分布在颈和上肢，只有少许分布在粘膜表面上。有些患者着色斑在出生时就已出现，而另一些出生后不久出现。所有患者其着色斑数量随增龄而增加。着色斑在几个方面与雀斑不同：（1）它们在5岁前出现，而雀斑常在6~8岁时出现；（2）它们不随日晒而增加数量，而雀斑则随日晒而增加；（3）显微镜检查黑色素细胞的量以及黑色素的分布，在着色斑和邻近的非着色皮肤中不同。



图1-1 LEOPARD 综合征男孩，16岁，布满大批着色斑

LEOPARD 综合征为常染色体显性遗传。在同一家族以及不同家族受累个体之间，各个患者临床表现高度差异。突变基因最常显现的症状与心血管系统有关，至少发生在95%的受累个体中。大约80%有着色斑。大约20%患者出现耳聋和生殖器异常（男性表现为尿道下裂和隐睾）。

引起LEOPARD综合征的基因的人群发生率非常低。目前关于突变基因家族传递产生的病例，以及那些来自新的突变产生的病例的相对比例，一无所知。此外，有关突变基因的生化作用也毫无所知。

Holt-Oram 综合征

虽然房间隔缺损几乎总是以散发疾患而出现，但个别家族系谱研究提示其为单个突变基因的作用。Holt-Oram 综合征和家族性房间隔缺损伴房室传导延长，这是罕见的常染色体显性遗传疾患的两个例子，它隐匿在比较常见的房间隔缺损散发病例中。