

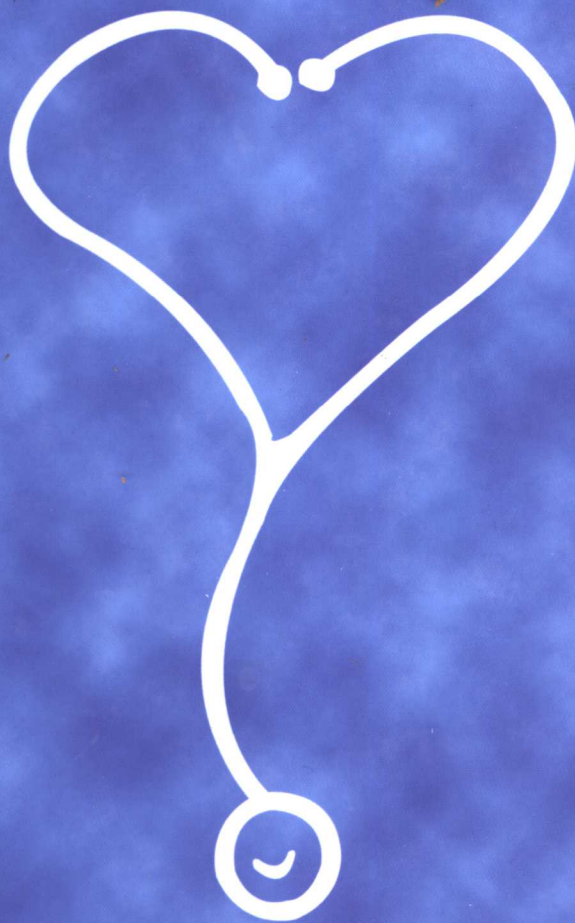
主编 Constantine Mavroudis / Carl L. Backer

主译 刘锦纷

Pediatric Cardiac Surgery

小儿心脏外科学

(第3版)



北京大学医学出版社

Pediatric Cardiac Surgery

小儿心脏外科学

主 编 Constantine Mavroudis
Carl L. Backer
主 译 刘锦纷

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

Pediatric Cardiac Surgery, 3rd Edition
Constantine Mavroudis, Carl L. Backer, with Illustrations by Rachid F. Idriss
ISBN: 0-323-02229-4
Copyright © 2003 by Mosby, Inc. All rights reserved.

Authorized simplified Chinese translation edition published by the Proprietor.
ISBN: 981-2592-35-0

Copyright © 2004 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd
3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2004
2004年初版

Printed in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社和 Elsevier (Singapore) Pte Ltd 在中国大陆境内合作出版。本版仅限在中国境内（不包括香港特别行政区及台湾）出版及标价销售。未经许可之出口，是为违反著作权法，将受法律之制裁。

北京市版权局著作权合同登记号：01-2004-5932

XIAOER XINZANG WAIKEXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

小儿心脏外科学：第3版/ (美) 马弗蒂斯 (Mavroudis, C.), 贝克 (Backer, C. L.) 主编; 刘锦纷主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2004. 11

书名原文: Pediatric Cardiac Surgery, 3rd edition
ISBN 7-81071-662-X

I. 小... II. ①马... ②贝... ③刘... III. 小儿疾病: 心脏病—外科学 IV. R726.542

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 104974 号

小儿心脏外科学

主 译: 刘锦纷

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 吉 鑫 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 52 字数: 1522 千字 插图: 736 幅

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 7-81071-662-X/R·662

定 价: 298.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

原著者名单

CARL L. BACKER, MD

A. C. Buehler Professor of Surgery
Children's Memorial Hospital;
Professor of Surgery
Northwestern University Feinberg School of
Medicine
Chicago, Illinois

HARRIS P. BADEN, MD

Assistant Professor of Pediatrics
University of Washington School of Medicine;
Director, Cardiac Intensive Care
Division of Pediatric Critical Care Medicine
Children's Hospital and Regional Medical Center
Seattle, Washington

A. RESAI BENGUR, MD

Associate Professor of Pediatrics
Case Western Reserve University School of
Medicine;
Director, Pediatric ECHO Lab
Rainbow Babies and Children's Hospital
Cleveland, Ohio

EDWARD L. BOVE, MD

Professor and Head, Section of Cardiac Surgery
University of Michigan;
Director, Pediatric Cardiovascular Surgery
C. S. Mott Children's Hospital
Ann Arbor, Michigan

JOHN W. BROWN, MD

Professor of Surgery
Director, Thoracic and Cardiovascular Surgery and
Cardiac/Pulmonary Transplant Surgery Divisions
Indiana University School of Medicine
Riley Children's Hospital
Indianapolis, Indiana

DUKE E. CAMERON, MD

Professor of Surgery and Director of Pediatric
Cardiac Surgery
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

VICTOR F. CHU, MD

Resident in Cardiac Surgery Program
McGill University School of Medicine
Montreal, Quebec
Canada

DAVID R. CLARKE, MD

Professor of Surgery
University of Colorado Health Sciences Center;
Surgeon-in-Chief
The Children's Hospital
Denver, Colorado

ANDREW D. COCHRANE, MS

Director and Consultant Cardiac Surgeon
Cardiac Surgical Unit
Royal Children's Hospital, Melbourne
Melbourne, Victoria
Australia

JEFFREY T. COPE, MD

Research Fellow and Resident, Thoracic and
Cardiovascular Surgery
University of Virginia Health Sciences Center
Charlottesville, Virginia

JOHN M. COSTELLO, MD

Fellow, Division of Pediatric Cardiology
Children's Memorial Hospital
Chicago, Illinois

JULIE A. CREADEN, RN, MSN, CPNP

Pediatric Nurse Practitioner
Cardiovascular-Thoracic Surgery
Children's Memorial Hospital
Chicago, Illinois

GORDON K. DANIELSON, MD

Roberts Professor of Surgery, Mayo Medical School;
Consultant, Division of Cardiovascular Surgery
Mayo Medical Center
Rochester, Minnesota

BARBARA J. DEAL, MD

Professor of Pediatrics
Northwestern University Feinberg School of
Medicine;
Marvin E. Wodika Professor of Pediatrics
Division of Cardiology
Children's Memorial Hospital
Chicago, Illinois

JOSEPH A. DEARANI, MD

Assistant Professor of Surgery, Mayo Medical School;
Consultant, Division of Cardiovascular Surgery
Mayo Medical Center
Rochester, Minnesota

ALI DODGE-KHATAMI, MD

Staff Surgeon, Division of Cardiothoracic Surgery
Academic Medical Center
Amsterdam
The Netherlands

J. WILLIAM GAYNOR, MD

Assistant Professor of Surgery
University of Pennsylvania School of Medicine;
Division of Pediatric Cardiothoracic Surgery
Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania

STEVEN C. HALL, MD

Professor, Department of Anesthesiology
Northwestern University Feinberg School of Medicine;
Anesthesiologist-in-Chief and Arthur C. King Profes-
sor of Pediatric Anesthesia
Department of Pediatric Anesthesia
Children's Memorial Hospital
Chicago, Illinois

STEVEN I. HANISH, MD

Resident, Division of General Surgery
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

MICHAEL A. HEYMANN, MD

Professor Emeritus of Pediatrics and Obstetrics,
Gynecology and Reproductive Sciences
Senior Investigator Emeritus Cardiovascular
Research Institute
University of California, San Francisco
San Francisco, California

NEAL D. HILLMAN, MD

Assistant Professor of Surgery
University of Utah School of Medicine;
Pediatric Cardiothoracic Surgery
Primary Children's Medical Center
Salt Lake City, Utah

JENNIFER C. HIRSCH, MD

Chief Resident, General Surgery
University of Michigan Medical Center
Ann Arbor, Michigan

JEFFREY P. JACOBS, MD

Clinical Associate Professor of Surgery
University of South Florida College of Medicine;
Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery
All Children's Hospital
St. Petersburg, Florida

MARSHALL L. JACOBS, MD

Professor of Cardiothoracic Surgery
MCP Hahnemann University School of Medicine;
Chief, Section of Cardiothoracic Surgery
St. Christopher's Hospital for Children
Philadelphia, Pennsylvania

JAMES JAGGERS, MD

Associate Professor of Surgery
Duke University School of Medicine;
Chief, Pediatric Cardiac Surgery
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

RICHARD A. JONAS, MD

William E. Ladd Professor of Surgery
Harvard Medical School;
Cardiovascular Surgeon-in-Chief
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

TOM R. KARL, MD

Professor of Surgery
Chief, Pediatric Cardiothoracic Surgery
University of California, San Francisco
San Francisco, California

PAUL M. KIRSHBOM, MD

Assistant Professor of Surgery
Division of Pediatric Cardiothoracic Surgery
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

LISA M. KOHR, RN, MSN, CPNP, MPH

Pediatric Nurse Practitioner
Cardiovascular-Thoracic Surgery
Children's Memorial Hospital
Chicago, Illinois

STEPHEN J. KORKOLA, MD

Chief Resident, Cardiovascular Surgery
McGill University School of Medicine
Montreal, Quebec
Canada

IRVING L. KRON, MD

Professor and Chairman, Department of Surgery
Division Head, Division of Thoracic and
Cardiovascular Surgery
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

JOHN J. LAMBERTI, MD

Chief of Pediatric Cardiac Surgery
Children's Hospital and Research Center
Oakland, California;
Associate Professor of Cardiothoracic Surgery
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

JENNIFER H. LINDSEY, MD

Pediatric Cardiology Fellow
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

译校人员名单

主 译 刘锦纷

译校者 (按姓氏笔画为序)

王 伟	上海儿童医学中心	博士
王顺民	上海儿童医学中心	博士
仇黎生	上海儿童医学中心	副教授
孙彦隽	上海儿童医学中心	博士
朱德明	上海儿童医学中心	教授
刘锦纷	上海儿童医学中心	教授
李 奋	上海儿童医学中心	博士、副教授
苏肇伉	上海儿童医学中心	教授
严 勤	上海儿童医学中心	教授
陈惠文	上海儿童医学中心	博士
陈锡民	上海儿童医学中心	博士、教授
张玉奇	上海儿童医学中心	博士、副教授
张海波	上海儿童医学中心	博士、副教授
郑景浩	上海儿童医学中心	博士、教授
祝忠群	上海儿童医学中心	博士
徐志伟	上海儿童医学中心	教授
徐卓明	上海儿童医学中心	博士、副教授
曹鼎方	上海儿童医学中心	教授
鲁亚南	上海儿童医学中心	博士

主译者序言

20世纪90年代初，我在美国费城儿童医院进修学习。当时，迫切需要一本专业方面的参考书。在图书馆，我找到了“Pediatric Cardiac Surgery”这本书（第二版）。粗略一翻，觉得这本书非常实用，于是我到书店买了一本。我白天观摩手术、参与查房、讨论病例，晚上回宿舍读书，成为了基本功课。这本书陪伴我在美国度过了整整一年，收益颇丰。回国后，我将带回的书和同道们分享。

今年科室同事从国外进修回来，带回了本书的第三版。在内容和形式上，第三版比第二版又有了较大的提高。于是，我萌发了将此书翻译成中文，介绍给国内同道的想法。十分感谢北京大学医学出版社为我提供了这次机会。

本书的大部分作者是北美地区从事小儿心血管专业的权威，他们都有着非常丰富的临床经验。全书内容涵盖了小儿先天性心脏病的各个方面，图文并茂，通俗易懂，内容针对性强。不仅对小儿心脏外科医师非常实用，对从事小儿心血管专业的其他人员也有很大的参考价值。

参加本书翻译的工作人员都是我院具有博士学位的小儿心血管内科、外科、麻醉科、体外循环、术后监护等方面的专科医师。他们熟悉专业，有较好的外语基础。同时，我们邀请了一些资深教授分别校审了全部译稿，以确保译文的质量。

另外还要感谢杨艳敏医师，陆梅华、姜蓉小姐，为本书的顺利完成作了大量的工作。

诚然，出版译著需要争取时间。由于时间匆促，加之我们的外语水平有限，失误和不足之处在所难免，敬请各位读者不吝指正。

刘锦纷

2004年11月

著者前言

本书是儿科心脏外科学第三版。Arciniegas 在 1985 年主编了第一版，随后在 1994 年由现在这些作者继续编著了第二版。因为对一本教科书而言，需要不断而及时地更新，所以我们继续编著了本书的第三版。虽然这是一个主要原因，但是更重要的可能是那些诸多使用过本书的同道、住院医师、医学生和护士给予本书高度的评价。他们认为本书编排合理、通俗易懂、针对性强。我们在这次编著的第三版中继续保留这些优点，同时补充了一些新章节，一些章节原先的内容进行了更新。

一些新章节阐述了小儿心脏外科学的创新性进展，包括先天性心脏病的微创手术、儿科体外循环支持、介入心脏病学、术中经食道超声心动图、先天性心脏病的外科命名和分类学，以及心律失常的消融技术。此外，更新了心脏和大血管的胚胎发生学的内容，增加了关于成人先天性心脏病领域中的进展内容。其他章节涵盖了先天性心脏病外科的所有方面，均由本专业的专家编著。一些章节由原先的作者进行了更新。一些新作者根据其专业领域的专长，也被增补进来。

本书保留了其在先天性心脏病外科学和其他相关领域的广泛性。每个章节都完整地综述了疾病的胚胎发生学、临床表现、诊断标准和治疗措施等，并讨论了外科现代技术和最新进展。

小儿心脏外科学第三版的大部分插图是由 Rachid Idriss 选取的。本书在这方面形成了高度统一的风格。这些插图的绘画技艺高超，能准确反映手术中的重要方面。这些风格鲜明并富有立体感的图片保证了本书在阅读和理解上的价值和完整性。

本书增加了作者们绘制的表格，这些表格的内容反映出他们之间的合作、专业精神和互助精神。简单地说，阅读这些章节会令人充满喜悦。我希望读者也能有相同的感受。我非常感激参与编著本书的同行和副主编 Carl Backer，正是他们贡献了大量的时间、精力和努力，我们才能完成本书的编著工作。我也非常感谢 Elsevier 的编辑人员，特别是 Richard Lampert 的支持。在编辑过程中，Patricia Heraty 一直在帮助我们，并提出了许多很好的建议。更多感谢要给予我多年的同事、老朋友 Melanie Gevitz，他自始至终指导和筹划本书的工作。

最后，此书的完成与参与本书编著的全体外科和内科医师家人的支持是分不开的。毫无疑问，每位参与本书编著的作者都热爱那些激发他们创造力、恒心和事业心的家人。我们感谢每一位妻子、丈夫、孩子、父母和朋友们，也包括我们自己的家人，如此富有耐心、始终不变而默默无闻地支持着我们。

Constantine Mavroudis, MD

Carl L. Backer, MD

目 录

第一章 心脏和大血管的胚胎学	(1)
第二章 先天性心脏病外科命名学和分类	(22)
第三章 胎儿和新生儿循环生理学	(37)
第四章 术前诊断与评估	(46)
第五章 介入心脏病学	(70)
第六章 小儿心脏手术的麻醉管理	(94)
第七章 围术期监护	(111)
第八章 执业护士在病儿管理中的作用	(132)
第九章 姑息手术	(146)
第十章 婴幼儿心肺转流	(155)
第十一章 心肌保护	(175)
第十二章 动脉导管未闭	(201)
第十三章 血管环和肺动脉吊带	(211)
第十四章 主动脉缩窄	(227)
第十五章 主动脉弓中断	(246)
第十六章 房间隔缺损、部分性肺静脉异位连接及弯刀综合征	(255)
第十七章 室间隔缺损	(268)
第十八章 房室通道缺损	(290)
第十九章 永存动脉干	(305)
第二十章 主肺动脉窗和一侧肺动脉起源于主动脉	(317)
第二十一章 孤立性右心室流出道梗阻	(324)
第二十二章 法洛四联症	(343)
第二十三章 肺动脉闭锁合并室间隔缺损的外科治疗	(357)
第二十四章 心室双出口	(366)
第二十五章 大动脉转位	(399)
第二十六章 先天性纠正性大动脉转位	(430)
第二十七章 功能性单心室和 Fontan 手术	(449)
第二十八章 三尖瓣 Ebstein 畸形	(472)
第二十九章 左心室流出道梗阻	(484)
第三十章 左心发育不良综合征	(504)
第三十一章 主动脉-左心室隧道	(518)
第三十二章 先天性二尖瓣畸形	(522)
第三十三章 房室瓣的跨越和骑跨	(538)
第三十四章 完全性肺静脉异位连接	(549)
第三十五章 左位三房心、肺总静脉闭锁、肺静脉狭窄和右位三房心	(561)
第三十六章 体静脉异位引流	(569)
第三十七章 主动脉瓣窦瘤	(584)

第三十八章 冠状动脉异常.....	(593)
第三十九章 心脏肿瘤.....	(620)
第四十章 心包疾病.....	(631)
第四十一章 心律失常的外科治疗.....	(642)
第四十二章 心脏移植.....	(665)
第四十三章 肺移植和心肺移植.....	(680)
第四十四章 感染性心内膜炎	(691)
第四十五章 儿童机械辅助循环	(701)
第四十六章 微创先天性心胸外科手术.....	(715)
第四十七章 经食道超声心动图在先天性心脏病手术中的应用	(727)
第四十八章 成人先天性心脏病.....	(736)
专业词汇英汉对照.....	(763)

第一章

心脏和大血管的胚胎学

Tim McQuinn, Andy Wessels

章节大纲

心前体的发育	1
心管的形成	3
心管、节段和节段的同一性	4
心脏节段的基因检测	5
祥化	5
祥化、汇聚和分隔——重要界标	6
心内膜垫的发育和心肌化	8
心房分隔	9
心室分隔	10
房室接合部节段和房室瓣的发育	11
传导系统的发育	12
流出道和大血管的形态发生学	12
流出道界标	12
主肺动脉分隔	13
半月瓣的发育	13
圆锥的分隔	14
大血管和冠状血管循环的形态发生学	14
神经脊和心脏发育	14
流出道内皮的起源	15
心外膜细胞的移行和冠状动脉的发育	15
主动脉弓的发育	15
肺静脉的发育	16
体静脉的发育	16

现代心脏胚胎学在其发展过程中整合了传统胚胎形态学方法和分子生物学及细胞生物学技术。有必要用动物的心脏发育模型来补充对人类心脏发育的认识。由于容易获取和操作，传统上多采用禽类胚胎作为实验模型。近来，由于加强了对用于鼠类的基因学和分子生物学研究设备的开发，对鼠胚胎

的心脏发育进行了更细致的研究。本章节尽可能着重解释在人心脏发育研究中取得的结果。表 1-1 提供了对目前和以往在人胚胎学文献中^[1-6]广泛应用的两种发育研究方法，用于鸡胚胎和鼠胚胎发育分期研究中的简明比较。

心前体的发育

所有发育成心脏各部分的细胞起源于一群能在外界信号影响下进入最终发育方向的未分化的前体细胞。在认识到这些分化是如何发生的情况以外，控制心脏组织分化潜能可促使其分化过程在出生后代替心脏病态的和死亡的心肌细胞。

受精卵重复的细胞分裂形成一个细胞团块，并发育成含有两层不同细胞的双层结构。外胚层被胚囊分隔后从第二层细胞分裂出来，在鸡中称为下胚层，在鼠中称为原始内胚层。在原肠胚形成过程中，第二个胚胎发育的重要时期，广泛分布的细胞移行到囊胚腔中并重组形成三层胚原基结构（外胚层、中胚层和内胚层），同时决定了今后胚胎发育成机体的各步骤^[7]。（图 1-1）

心前体细胞在原肠胚形成的早期发生。那时在鸡胚内，心前体细胞形成原肠（Hamburger-Hamilton^[H-H]第三期），这种原始条纹长度短于 1mm；从条纹的前界限起延伸出一个 0.125 到 0.75mm 相对宽度，心前体细胞从这里进入条纹^[8]。大部分先前的原肠胚细胞构成原始心管前壁的主要部分。最初出现的心管大部分前部节段相当于未来右心室的流入窦部分。

表 1-1 人、鼠和鸡胚各发育时期的简明比较

人*		鼠†	鸡‡	
Carnegie 分期	Streeter 分界	孕日	胚胎天数 (Theiler 分期)	
			Hamburger/ Hamilton 分期 孵化天数	
9	IX	20	8~8.5 (12)	7~8 (1.1)
10	X	22	8.5~9 (13)	10 (1.5)
11	XI	24	9~9.5 (14)	11 (1.8)
12	XII	26	9.5~10.25 (15)	14 (2.2)
13	XIII	28	10.25~10.5 (16)	17 (2.6)
14	XIV~XV	32	10.5~10.75 (17)	19 (2.9)
15	XVI	33	11 (18)	20~21 (3.3)
16	XVIII	37	11.5 (19)	24 (4)
17	XX	41	12 (20)	26 (4.8)
18	XXI~XXII	44	12.5 (21)	28 (5.6)
19	XXIII	47	13 (21)	29~30 (6.4)
20		50	14 (22)	31~21 (7.2)
21		52	14 (22)	34 (8)
22		54	14 (22)	35 (8.7)
23		56	14 (22)	36 (9.6)

* O' Rahilly R, Muller F; *Developmental stages in human embryos, including a revision of Strsster's horizons and a survey of the Carnegie Collection*, Washington, DC, 1987, Carnegie Institution of Washington. Streeter GL; Development horizons in human embryos: description of age group XL, 13~20 somites, and age group XII, 21~29 somites, *Contrib Embryol* 30 : 221, 1942. Streeter GL; Developmental horizons in human embryos: description of age group XLIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of lens vesicle, *Contrib Embryol* 31 : 27, 1945. Streeter GL; Developmental horizons in human embryos: description of age group XI, 13~20 somites, and age groups XV, XVI, XVII, and XVIII, *Contrib Embryol* 32 : 133, 1948.

† Theiler K; *The house mouse: atlas of embryonic development*, New York, 1989, Springer-Verlag.

‡ Hamburger V, Hamilton HL; A series of normal stages in the development of the chick embryo, *J Morph* 88 : 49, 1951; reprinted in *Dev Dyn* 195 : 231, 1992.

在原肠胚形成后, 细胞进入未分化的或原始的间充质。心前体细胞进入条纹时其发育潜能尚未表现出来, 只有离开原始条纹后, 才表现出其细胞类型或移行到中胚层^[8]。一旦进入囊胚腔内, 心前体细胞就向侧面移动在 Hensen 结节水平进入中胚层侧板。中胚层侧板再分裂成两层, 直接位于内胚层上方的脏壁和直接位于外胚层下方的体壁。研究者发现前方的内胚层向中胚层的脏壁细胞发出信号, 使其进入心前体系统。看来成纤维细胞生长因子 (FGFs 1, 2 和 4) 以及骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 是这一过程重要的蛋白质^[9]。然而, 没有发现去除单个

基因后会引引起所有心前体中胚层的心肌分化失败。这个观察中, 是否在心前体肌细胞分化中存在重要基因的重复, 或者在独立基因通道后, 是否确定有不同的的心前体肌细胞系统, 这两个问题是有争议的。

在脏壁中胚层头端的上皮层内可以发现心前体细胞, 并且这一部位可以识别出多种分子标记, 如转录因子 NKX2-5, MEF2, HAND1, HAND2, GATA4 和 TBX5^[10-15]。已知表达心前体标记物的脏壁中胚层起源部位在于“心脏形成区”内^[16]。“心脏形成区”较此起源部位大, 因此将向心血管输送细胞。在啮齿类动物的胚胎中, 心前体中胚层细胞表现出

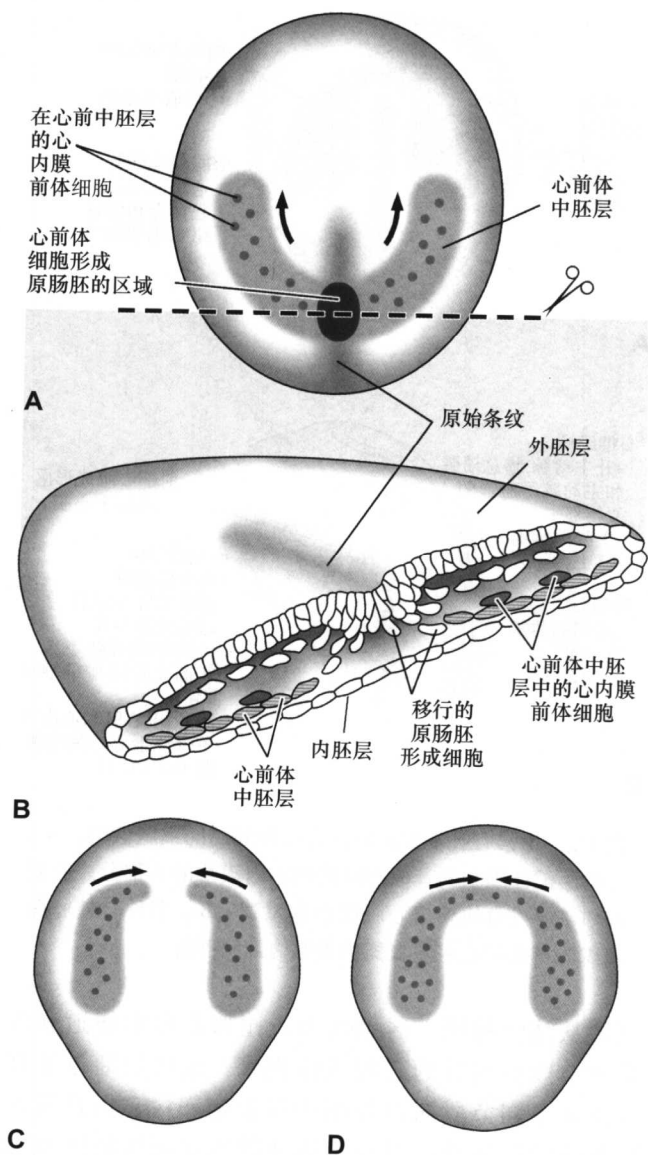


图 1-1 原肠胚形成的简化模式图，心前体细胞的移行和心管的形成。A. 将要成为心脏细胞的细胞，通过大部分前部原始条纹末端的一个宽阔区域，从外胚层移行到原始条纹。原肠胚细胞的移行方向，用箭头表示，通常是从中线和前方向各自一侧移动。B. 胚胎在 A 图中用虚线标注水平的横截面。心前体中胚层形成一层与内胚层紧贴的上皮。心内膜前体细胞散布在相同区域中。C 和 D. 在转向中线前，两侧的心前体中胚层集落（已知为“心脏形成区”）将向前移行（C）。它们将在中线汇合，如图 D 所示，在前部某位置的前肠入口处。

自发的收缩能力，表明了一种相对先进的，向心肌细胞系统分化的形态，这在鸡胚胎中是没有的^[17,18]。

心前体中胚层细胞团块作为单独的整体移行，而不是一群独立细胞的集合。在两侧的心前体中胚层页

向前部肠管入口头端的中线移行。当大部分从两侧汇聚到头端的心前体中胚层团块在中线相聚时，整个心肌前体细胞集落形成一个马蹄型的新月体。在实验中去除内胚层或外胚层后证明，胚层激活和促进这些细胞的运动。细胞外基质分子纤维连接蛋白是在内胚层表面心前体细胞响应的重要成分之一^[19]。

心内膜前体细胞按照心前体细胞同样的路径移行，但是在细节上有重要的区别。已知心内膜前体细胞和内皮前体细胞为成血管细胞。首先在脏壁中胚层中检测到心内膜成血管细胞。从内胚层发出的各种信号诱导中胚层细胞进入成血管细胞系统，如变形生长因子 β (TGF- β) 中的亚型 2 到 4 和血管内皮生长因子 (VEGF)^[9]。心内膜成血管细胞和心肌前体细胞团块一起向前移行到中线，但是它们是不相干的独立个体。

心管的形成

心管是由左右心前体的脏壁中胚层在前肠腹侧的中线位置融合而成的。当心前体细胞团块平稳地向中线移动时，心内膜细胞开始构成一个由细微管道组成的网络结构，并交联成被心肌外套膜围绕的复合心内膜网络结构^[20]。如果在基因学^[13]或者力学^[21]上进行控制，中胚层页将无法在中线汇合，将会形成双心管结构，并导致其各自进一步的独立发育过程。但是在正常的发育过程中，内皮网络迅速变形成为单个的为心肌外套膜包绕的内皮管。（图 1-2）

那时心管的心态是通过一个叫背侧心中胚层的结构，延其背侧面长度与前肠连接^[22]。在祥化过程中，背侧心中胚层退化，仅在心脏的心房和动脉极点保持连接。当静脉和动脉附属物为祥化的心管提供“锚点”的时候，这种背侧心中胚层中央部位的解体对保证正常祥化过程是非常重要的。背侧心中胚层的间质部分伸入到后部的心房。这对心房分隔是一个重要的贡献，并发育成肺静脉的通道。发育过程中，心房背侧心中胚层也是一个细胞移行到心脏表面或者进入心脏的途径，包括源自神经脊的神经结构^[23]和可能源自腹侧神经管的细胞^[24]。

在心管形成以后，很快心跳就出现了，并可观察到血液循环。在循环建立以后，心脏变成第一个在胚胎中拥有基本功能的器官。但是，在心脏的器

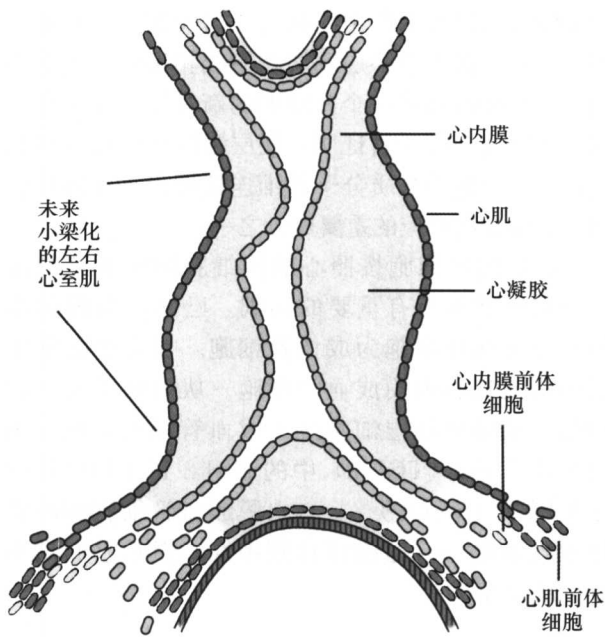


图 1-2 两侧心前体中胚层集落在中线互相融合，形成了最初的心管，形成一个有心肌套包裹的内皮（心内膜）管状结构。在此期的心管的心肌集落，仅为未来左右心室小梁部的前体。将通过心前体中胚层向心管的移行来添加其余节段。

官起源学角度，心管尚未具备未来心脏发育所需的完整的细胞成分。发育成成熟的四腔心脏所需要的细胞群起源于胚胎的其他部位（图 1-3）。

心管、节段和节段的同一性

传统上认为最初形态的心管包括所有心脏节段的前体细胞。实际上，只有未来左右心室的小梁部，在心跳出现时就已在原始心管中了^[25,26]（图 1-2）。右心室圆锥段的原始结构^[27]，房室接合部段^[26]，心房^[28]和窦静脉在祥化过程中并入心脏。血管极（动脉干）的雏形直到祥化完成后才并入心脏^[27,29]。最近的研究表明，流入部（共干部和圆锥部）雏形可能由“前部心脏区域”发育而来，而非心前体中胚层^[30]。通常认可的原始心管节段在图 1-4 表示。

心脏独立节段的特殊性和特异性，在其形成后在外观上表现出来。在心脏发育的祥化前期和祥化早期，原始节段由包绕在内皮管外两到三层厚的圆周状排列的心肌细胞组成。在祥化过程中，可以通过节段在心管的不同位置，而从形态学上加以区分；

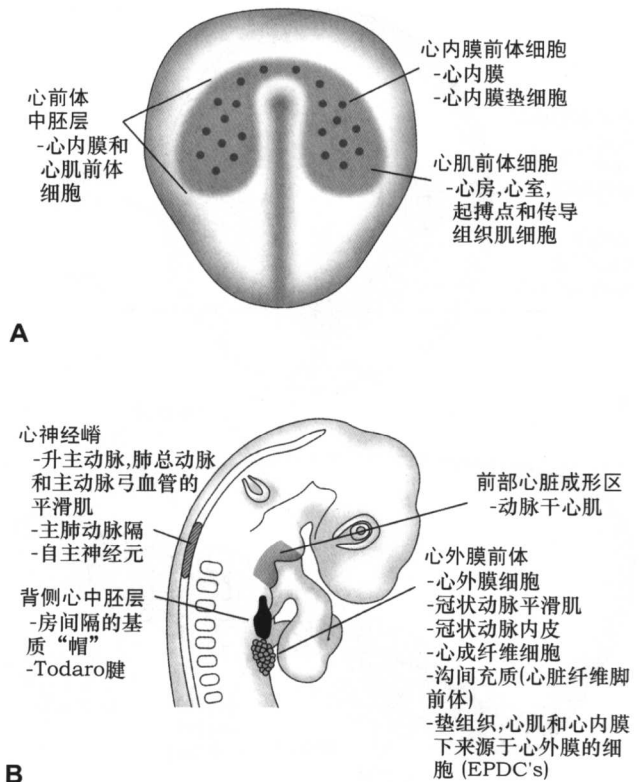


图 1-3 正常心脏发育需要整合各种起源的细胞群落。A. 心内膜前体细胞发育成心内膜和心内膜垫的大部分。心肌前体细胞发育成整个心脏肌细胞系列。B. 多种心外胚胎组织为正常的心脏发育提供重要的细胞群落。

或者从结构特征上区别出来，比如在房室通道和流出道节段有明显的心胶状体积聚。也可以通过生理学测定不同节段肌肉收缩和舒张速率，它们自发性的起搏节律活动，以及电脉冲的传导速度的区别加以区分。

各节段的区别形成了胚胎的生理反应性^[31]。心管整合了不同区域的收缩和舒张特性以保持单向的前向血流^[32]。心房的自发收缩速度最快，所以是起搏点活动的位置。除极波在心房的肌细胞之间传导，并到流出道，但是在整个心管长度的传导速度不是单一的。心房传导快，房室传导慢。快速传导区域显示出迅速的收缩-舒张的力学特性，相应的慢传导区域表现出慢收缩的特性。这形成了心房有力的收缩，之后房室接合部的括约肌样的收缩，防止在有力的心室射血期出现逆向血流。心管的心动周期最后一个步骤是流出道括约肌样的收缩，这样可以防止形成从主动脉弓来的逆行血流。

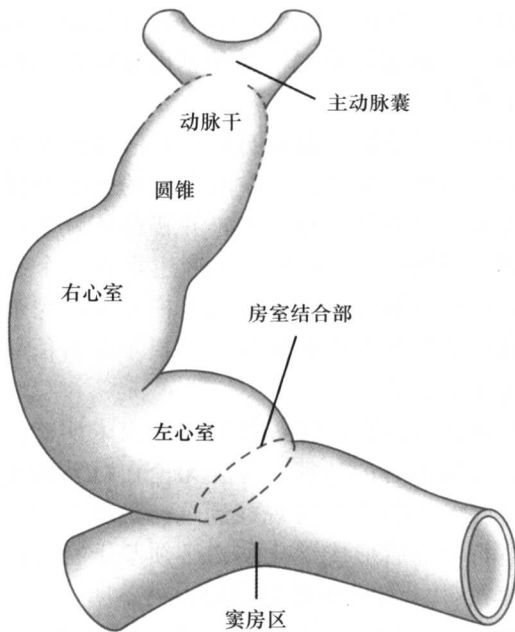


图 1-4 原始心管各节段图示。折线表示动脉干位置，表示其可能起源于单独的前体细胞群，而不是原始心肌（参见教科书附加章节）。

心脏节段的基因检测

心脏节段功能特性的差异提示其特有的基因表达模式的区别。但是，尽管在心管各节段形成后，其标记物数量迅速增加，在心前体中胚层中鉴别节段标记物的成功率较低。

数据提示，节段同一性最后的决定步骤发生在心前体中胚层中^[8,33]，但是其发生时机和其机制本质却依然了解甚少。心脏原始节段（除左右心房）是在头-尾链中产生的这一事实，强烈提示其节段同一性可能是其节段前体细胞在整个胚胎的前后轴位置决定的^[34,35]。视黄醛是维生素 A 的代谢产物，通过干预视黄醛信号通路，尤其会导致显著的整体发育和心脏发育中的前后轴异常^[36-39]。视黄醛缺乏会造成心房节段的发育缺如和体静脉系统与心脏连接失败^[40-42]。过量的视黄醛造成心脏畸形，通常累及流出道^[43,44]，并导致一些原本正常发育期内，大部分在心房内表达的基因在心室表达^[45-47]。视黄醛信号在早期心脏发育中的时间-空间模式和视黄醛脱氢酶 2 (RALDH2) 高度相关，RALDH2 是视黄醇（维生素 A）代谢为视黄酸过程中的关键酶^[48-50]。视黄醛信号通路是心内节段分化的关键机制，但是也可能涉及其他一些通路。

转基因鼠提供了一些最具有趣味性的数据，以针对不同基因通路之间调节不同心脏区域之间的区别。在这些实验中，一个基因的调控部位用于驱动第二个基因的表达，而第二个基因的产物可以直接在鼠组织中检测到。将两个基因结合部分产生的 DNA 注入鼠受精卵中的雄性原核内，随后 DNA 被编入鼠细胞核的 DNA 中。将受精卵种植到雌鼠体内，并发育成鼠崽分娩出来。携带了新 DNA（转基因）的新生动物可以通过分析其基因序列鉴别出来。如果存在转基因情况，就将这些动物饲养起来，其后代可用于转基因表达模式的分析。

使用这个技术证明了节段的一些特征和心脏中局部基因表达^[51]。决定局部基因表达模式的基因成分模块化，在 DNA 总体模式下来看，基因在心脏内的广泛表达为不连续的亚群。例如，被 GATA-6 的 10 kb (kilobase, 千碱基对) 节段驱动的一个转基因在整个心房，房室接合部和左右心室内表达，流出道除外；一个较小的 2.3 kb 的同一基因的片段仅可驱动在房室接合部的表达^[52]（图 1-5）。特异基因成分控制的节段和基因表达的局部边界在发育过程中可能是不同的，同时转基因在原始心管中的广泛表达，可能在成人心中受到限制。最后，一些转基因在心脏内不同时空的激活状态是有区别的，这一点在这些组织大部分基因调控的基础研究中得到不同程度的肯定。

鼠的基因敲除实验也表明了基因调控网络对节段分化的重要性。鼠原始右心室正常发育所需的转录因子 HAND2 是一个非常明显的例子，表示出特异性节段在特殊基因调控通路中的明显差异^[53]。

祥化

在最终的心脏节段整合到心管后，可以看见心管右侧先出现一个侧曲。随着形态发生学上的继续发育，这个祥将更加复杂。左心室向下移动并位于心房前，右心室轻微向前并处于左心室右侧，圆锥部在右心室上方，动脉干向背侧的主动脉囊和鳃弓动脉移动。心管的弯曲是胚胎左右两侧不呈现镜像形态的第一个形态学上的证明，和心脏正常发育形成三维形态密切相关。

所有脊椎动物和无脊椎动物的躯体在前后轴 (AP)，腹背轴 (D-V) 和左右轴 (L-R) 的投影均证

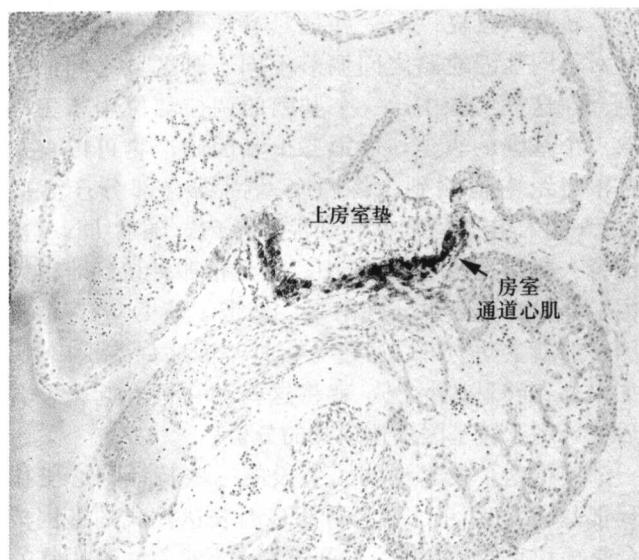


图 1-5 鼠胚胎切片，通过对 GATA-6 启动因子进行调控，使其携带有可表达 LacZ 基因的转基因。其产生的图中黑染的细胞是房室通道部位的心肌。

明其基本的不对称性。在分子水平上，这些轴是在发育早期由于信号发生传播的非对称性决定的。通过近来对左右轴决定过程影响心脏发育的研究，确立了通过启动，确立和翻译三个步骤来解释方位信号的概念^[54]。第一步需要启动沿前后轴，腹背轴和左右轴的极性，在哺乳类动物中这些启动信号尚未明确。第二步是通过一系列不同的细胞信号机制来建立并扩增最初的左右轴的不对称性。在普遍的发育过程中均存在这种情况，在鼠胚胎中大多数的分子参与建立左右信号的过程在鸟类中也可以找到相对应的情况。但是，值得注意的是，鼠所需要支持左侧定位的分子，在鸟类中却是支持右侧定位的^[55]。第三步是翻译在第二步中器官发育时细胞和组织发出的不对称信号。成对结构的发育结果，在于是否发育成镜像形态（如肢体）；或者在于是否发育成成对的非对等结构（如心房）；这都是由于正确的信号被输送到原始器官和原始器官对信号的正确反应。

探讨心脏发育中，基因机制对决定左右轴性的复杂影响的研究中，现在已经观察到有超过 18 个鼠心脏异常祥化的基因模型^[56]。一些是心脏祥化方向异常的简单基本模型，其他一些不仅是未来心脏位置异常，而且更有严重心脏节段基准线紊乱。在全球范围内鼠模型中，已经观察到的各种畸形包括定位异常^[57,58]、定位翻转^[59]、定位缺陷对不同器官分

化的影响，以及由于定位缺陷造成的双侧右或双侧左结构^[56]。许多影响鼠模型的基因可能是影响人种群的潜在基因^[60]。

左右心房是唯一被证明由左右信号机制决定其分子同一性的心脏节段。左右心房的分子差异在心房节段确立早期就表现出来，并普遍依赖于左右信号机制的影响^[61-63]。但是，应该注意到一个有趣的情况，在左右轴性定位异常的鼠模型中，完全性大动脉转位的发生率通常较高^[56]，提示左右信号参与正常流出道的发育。

基因信号调控心管弯曲的机制尚未明确。祥化过程是心脏固有的特征，甚至无论在跳动或无跳动的离体胚胎心脏中也可观察到这一情况^[64,65]。直的心管进行形变后形成祥化结构必须基于特定的力学发生模式^[66]。变形所需的原动力尚不明了。一个简单的解释是，心祥大弯部的心肌细胞增殖快，而小弯部位的增殖慢，同时数据提示存在生长上的局部差异性分布^[67,68]。但是细胞松弛素 B，一种肌动蛋白聚合抑止剂，也是一种骨骼细胞重排抑止剂，可以抑止祥化或者引起反向祥化，这取决于其整体运用或者选择性运用^[69]。这提示产生必需的非对称机械张力是心管细胞对未明的调控信号发生反应的结果。

祥化、汇聚和分隔——重要界标

祥化不仅决定心脏在身体的哪一边，并且决定心脏节段之间正确的相互位置。在形态发生学上进行虚拟而有效的划分，可以划分为从比较直的心管到祥化的心管，和从祥化心脏到面临分隔的心脏这两步骤。在本书中，将祥化作为心管生长、弯曲和扭转的初始节段加以描述。祥化始于房室接合部仅与左心室连接，终止于流出道仅与右心室连接。祥化的第二步通常也称作汇聚，是一个将右心房汇流于右心室上方，和主动脉流出道汇流于左心室上方的过程，在此过程中，流出道隔脊进行定位，并与原始肌性间隔和房室垫融合。心室分隔是一个原始室间隔孔关闭和室间隔与圆锥隔建立连续的过程。描述这些过程需要识别在胚胎心脏发育中祥化与汇聚期存在的一些重要界标。（图 1-6）

祥化的心脏有一个内侧弯曲和一个外侧弯曲。