

第4版

Fourth Edition

小儿心脏病学

Pediatric Cardiology

主编 杨思源 陈树宝



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

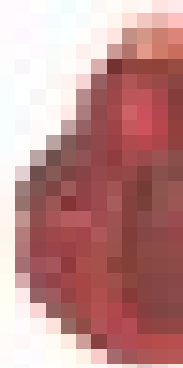
第4版

Pediatric Cardiology

小儿心脏病学

Pediatric
Cardiology

第4版 2014年11月



第4版 2014年11月

第4版 *Fourth Edition*

小儿心脏病学

Pediatric Cardiology

主 编 杨思湧 陈树莹

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

小儿心脏病学/杨思源等主编. —4 版. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 1

ISBN 978-7-117-14816-0

I. ①小… II. ①杨… III. ①小儿疾病: 心脏病-
诊疗 IV. ①R725. 4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 194290 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

小儿心脏病学
第 4 版

主 编: 杨思源 陈树宝

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 46

字 数: 1913 千字

版 次: 1978 年 7 月第 1 版 2012 年 1 月第 4 版第 6 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14816-0/R · 14817

定 价: 168.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



前 言

《小儿心脏病学》初版于 1978 年问世,以后曾经过 2 次修订完成第 2 版(1994 年)和第 3 版(2005 年)。伴随着我国小儿心脏病学科的发展,《小儿心脏病学》从无到有,不断更新和充实,全赖于众多编者的支持与参与,其中包括许多国内小儿心脏病学科的前辈。《小儿心脏病学》为首部国内小儿心血管专业参考书,出版以来受到广大读者的欢迎,已成为小儿心血管专业医师培训和专业水平提高的常用参考书。近年来小儿心血管疾病的基础和临床研究进展迅速,《小儿心脏病学》在内容等方面也有必要与时俱进、充实和更新,以保持其实用与参考价值。

《小儿心脏病学》(第 4 版)的编写工作在 2009 年底启动。本次修订原则仍秉承原书的风格,在原来的基础上进行更新与充实,尽量反映当前的研究进展与成果,也要兼顾国情及临床的实际需要。

《小儿心脏病学》(第 4 版)有较多的更新,全书内容分为基础知识,检查方法,治疗方法,先天性心脏病,心肌、心内膜、心包疾病,心律失常,肺动脉高压及其他等部分,共 88 章。新增的章节有心脏胚胎发育的分子调控、心功能及心肌发育、心脏 CT 检查、心血管疾病常用药物及应用、支架的应用、先天性心脏病外科治疗、重症监护治疗、心脏起搏治疗、机械辅助循环、小儿心脏病营养问题。先天性心脏畸形病因、先天性心脏病分段诊断、青少年及成人先天性心脏病、发绀型先天性心脏病合并症、心脏离子通道病及高血压等原有章节绝大部分也进行了修改和充实。书末附心血管疾病常用药物表及索引便于查阅。

参与本次修订工作的编者来自全国,包括香港地区的 32 个单位。编者中除小儿心脏病专业外尚包括心脏外科、重症医学、影像医学及医学遗传等其他专业人员,尽量发挥编者各自所长以保证编写内容的质量。尽管编者精心努力,仍可能存在内容疏漏、重复及名词不统一等不足之处,欢迎读者批评与指正。在《小儿心脏病学》(第 4 版)即将出版之际,我们衷心感谢所有新、老编者为本书所作的贡献。

杨思源 陈树宝

二〇一一年元旦



目 录

小儿心脏病学的发展:过去、现在和未来	1
--------------------	---

基 础 知 识

第1章 分子生物学基础	6
第2章 心脏胚胎发育及分子调控	10
第3章 心脏的解剖	18
第4章 心功能及心肌发育	22
第5章 胎儿循环及围生期的变化	28

诊 断 方 法

第6章 病史与体格检查	34
第7章 胸部X线检查	46
第8章 心电图	49
第9章 超声心动图检查	71
第10章 胎儿超声心动图	87
第11章 核素心血管显像	93
第12章 运动试验	102
第13章 心脏磁共振成像	106
第14章 心脏CT检查	110
第15章 心导管检查	116
第16章 心血管造影	126

治 疗 方 法

第17章 心血管疾病常用药物与应用	130
第18章 先天性心脏病导管介入治疗	152
第19章 先天性心脏畸形外科治疗	192
第20章 小儿射频导管消融术	200
第21章 心肺复苏	220
第22章 重症监护治疗	228
第23章 心脏起搏治疗	237
第24章 机械辅助循环	246
第25章 小儿心脏病的营养问题	253
第26章 小儿心脏移植及心肺联合移植	258
第27章 先天性心脏畸形病因	267
第28章 先天性心脏病分段诊断	270
第29章 房间隔缺损	277

先天性心脏病

第30章 房室间隔缺损	284
第31章 室间隔缺损	291
第32章 动脉导管未闭	301
第33章 主肺动脉隔缺损	307
第34章 主动脉弓畸形	310
第35章 肺静脉畸形	318
第36章 体静脉连接异常	327
第37章 三尖瓣畸形	329
第38章 肺动脉狭窄	337
第39章 法洛四联症	344
第40章 肺动脉闭锁伴室间隔缺损	353
第41章 肺动脉闭锁伴室间隔完整	358
第42章 动脉单干	367
第43章 二尖瓣畸形	371
第44章 主动脉狭窄	378
第45章 主动脉缩窄	384
第46章 左心发育不良综合征	390
第47章 完全性大动脉转位	394
第48章 先天性纠正型大动脉转位	400
第49章 心室双出口	404
第50章 冠状动脉及主动脉根部畸形	410
第51章 动静脉瘘	419
第52章 单心室	426
第53章 心脏位置异常及内脏异位症	434
第54章 先天性心脏病术后心功能不全与心律失常	442
第55章 发绀型先天性心脏病并发症	459
第56章 青少年及成人先天性心脏病	461

心肌、心内膜、心包疾病

第57章 心肌病	468
第58章 心肌炎	502
第59章 感染性心内膜炎	508
第60章 心包疾病	515
第61章 心脏创伤	523



第62章	川崎病	525
第63章	风湿热及风湿性心脏病	533
第64章	心律失常分类和诊断	545
第65章	病态窦房结综合征	549

心 律 失 常

第66章	房室阻滞	554
第67章	期前收缩	558
第68章	房性心动过速	562
第69章	心房扑动和心房颤动	566
第70章	房室交界性心动过速	568
第71章	预激综合征	572
第72章	室性心动过速	578
第73章	心脏离子通道病	588
第74章	小儿心脏猝死	599

肺动脉高压

第75章	肺动脉高压	604
------	-------	-----

第76章	先天性心脏病肺动脉高压	615
------	-------------	-----

其 他

第77章	胎儿时期心脏病	625
第78章	新生儿时期心脏病	629
第79章	高原的生理与疾病	635
第80章	晕厥	639
第81章	心力衰竭	645
第82章	心源性休克	655
第83章	心脏肿瘤	660
第84章	高血压	664
第85章	儿童单纯性肥胖与心血管疾病	672
第86章	结缔组织疾病的心血管表现	678
第87章	其他系统疾病的心血管表现	683
第88章	遗传综合征的心血管表现	697
附录	心血管疾病治疗常用药物	706
索引		714



小儿心脏病学的发展： 过去、现在和未来

(杨思源 陈树宝)

心脏是全身循环的血泵,早在我国内经上已有记载:“心主身之血脉”。但在体内血液的来回循环、周而复始,直到英国的威廉哈维(William Harvey 1578~1657)通过大量的动物实验后方渐渐为人们所公认。哈维的时代在欧洲爆发了文艺复兴,从中世纪开始一直统治欧洲全部文化的罗马天主教会,已经被新兴的资产阶级反封建的思想所动摇,但当时被誉为“医圣”的希腊盖仑(Galen, 130AD~200AD?)学说仍是神圣不可侵犯的。哈维于1628年发表了他的“动物的心脏和血液运动”一书,阐述心脏的收缩和舒张宛如一个唧泵,血液向动脉泵出后还要由静脉全部回心,循环的方向是单向的。他的学说发表后遭到的却是诽谤,嘲讽,直到他临死前人们仍不相信他的理论,他最后写道:“我不愿在人间兴风作浪,如果我的想法是错误的,或者我的实验是虚假的,让人们遗忘吧!我毕竟只是一个普通的人,仅把我所观察到的事实讲出来而已。如果我的实验结果是正确的,我坚信人类终究不会蔑视真理……”。哈维的晚年很贫困,又受严重的关节炎所苦。但他虽在冷嘲中默默地离开人间,却奠定了近代生理学的基础,成为科学医学的奠基人之一。

欧洲自文艺复兴后在科学和艺术上得到迅速发展,但根据李约瑟(Joseph Needham)的考证,在文艺复兴之前,中国的古文化尤其是造纸和印刷术的传入欧洲,是文艺复兴必不可少的先决条件。我国因长期受封建的统治,病理解剖被视为禁忌,认为“身体发肤,受之父母,不可毁伤”(《礼记:曲礼上》),对先天性心脏病的建树甚少,实为憾事。

当今先天性心脏病的诊治正在迅速发展,回顾过去所取得的丰硕成果,我们情不自禁地缅怀许多杰出学者对这一领域作出的卓越贡献;是他们扶持着我们站在他们肩上,继续向上攀登。下面将有选择地介绍一些人和事,对我们继往开来、向前开拓或许是有益的。

荷兰医师Sandiford(1742~1814)除行医外,还提倡尸体解剖,常公开演讲尸检结果。他曾描述一心脏畸形标本,此孩出生时貌似正常,但一岁后肤色逐渐变得深暗,愈益发紫,12岁时死亡;其家长不但要求解剖,并要求公布解剖结果以利医学进步。当时Sandiford因想到此孩出生时正常,可能系后天肺部受到煤炉烟熏而使肤色发暗。当他解剖右

室时,手指可由右室直通主动脉,并由室缺通到左室,在场大多数医师认为此系室间隔的后天穿孔;但Sandiford观察到主动脉开口骑跨,而肺动脉特别细小,只能通过写字用的鹅毛杆,他认为这些病变是由先天而起。1818年,法国人Laennec(1781~1826)发明了听诊器。Laennec到巴黎学医,已经看到有人以耳贴患者胸壁听诊心音,1816年有一肥胖少女来求诊,症状很像心脏病,但由于仪礼所限,无法以耳贴其胸聆听,他想到如以耳贴木板上,在另端以针擦板亦可听到针擦声,他灵机一动,用厚纸成圆筒,一端接患者胸壁,以耳在另端倾听,结果发现心音清晰响亮,由此他发明了听诊器。Roger(1809~1891)在巴黎实习,专心致志地研究临床听诊,他在毕业论文中曾写道:“如果医学是科学中最美好的一门,那么听诊是当代医学中最令人神往的发明。”

1861年,Roger解剖了一例12岁的室缺患儿,但无肺动脉狭窄,生前亦无青紫。在1862~1874年间他主持巴黎儿童医院(为世界最早的儿童医院,创立于1819年)的医务,并继续钻研听诊,在1879年的巴黎医学会上宣读了他题为“两侧心室中的间隔先天未关闭的临床研究”的报告,他当时并不知道两室压力差异的左向右单向分流,奇怪地认为动静脉血在室腔中虽混合但无青紫。他发现利用听诊可于生前将此病诊断出来,而且患者可享天年。1891年,Duprè解剖到同样病例,因此他称这些小型室间隔缺损为Roger病。

大家熟悉的法国人法洛(Fallot, 1850~1911),很重视病理解剖,他于1888年在马赛医学会上报告“人们认为青紫型先天性心脏病在生前是无法诊断的,但根据我查的尸检分析,75%的患者有肺动脉狭窄或闭锁,主动脉开口向右前偏移,室间隔有缺损,右室壁肥厚。如果对青紫儿做出此四联的病变诊断,则75%是正确的。”但在Fallot叙述此四联病变之前,欧洲已经有数位学者提到此型病变,如丹麦的Steno(1673),英国的Hunter(1728~1793)和Hopes(1725~1786),Peacock及Thomas Watson(1872)等。所以Fallot生前曾再三关照不要将他的名字与四联症联系起来,他不能独享荣誉,但众所周知,Fallot的名字已经与四联症不可分开了。



心脏每分钟的搏出量临床上无法估计,德国生理学家 Fick (1829 ~ 1901) 提出如果知道患者每分钟的氧耗量,又知道入肺和出肺血的氧含量,就可以知道每分钟通过肺部的血流量,亦即右心室的排血量,同理也可算出左心室的排血量;但他一生中并没有能在实际工作中得到这些数字。1844 年, Claude Barnard 从马的动、静脉分别插管至左、右心室,用 Fick 原理测得心排出量。

在人体插心导管首次由德国 25 岁的青年外科医生 Forssmann (1904 年生) 实现,他于 1929 年用输尿管导管插入自己左手的静脉 30cm,并可在楼梯上下奔跑,后来在透视下深插 60cm 到右房,他用一面镜子反映荧光屏上的导管影以使自己能看到导管。在以后的两年里他继续插右心导管注射药物,共插过六次自己的静脉,当时曾遭到人们的嘲笑,但这一方法却打开了心脏和大血管的病理生理奥秘,这是心血管专业得到迅速发展的重要里程碑。

1930 年, Klein 报道了插右心导管 11 例, 2 例无心脏病,算出他们的心排出量分别为 4.5L/m 和 5.6L/m; 1941 年, 纽约的 Courmand 和 Richards 用右心导管有系统地观察休克患者心脏的生理和病理,二人与 Forssmann 分享了 1956 年诺贝尔生理和医学奖。1947 年 Dexter 用血氧差诊断各种分流畸形,并阐明肺动脉楔压的意义。至 1950 年 Zimmerman 首先由动脉逆行插左心导管, 1953 年 Seldinger 首创用穿皮法插心导管, Ross 等用顶端装有刀片的导管刺破房间隔插至左房, 1959 年 Sones 用导管作选择性造影, 1965 年 Rashkind 用球囊导管撕拉房间隔建立交通以缓解完全性大动脉转位的青紫, 1970 年 Swan 和 Ganz 用顶端装有球囊的心导管顺血流插入心腔,使插管不必在 X 线下进行而在 ICU 床旁应用,以监测心排量等血流动力学数据,至 20 世纪 80 年代,球囊导管已成为扩张肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄等的治疗工具。

这里还要补充一下加拿大 Maude Abbott 在上世纪初对先天性心脏病研究的启蒙工作。她毕业后受内科泰斗 Osler 的指导,在加拿大 McGill 大学博物馆收集先天性心脏病的病理标本,她在 Osler 所著的《现代内科学》(1915 年出版)一书中执笔“先天性心脏病”一节,把先天性心脏病依生理分为三个类型:非青紫型、晚期青紫型(即产生肺动脉高压后有青紫)及青紫型。最后她根据自己收集的 1000 例标本写成著名的《先天性心血管畸形图谱》一书(1936),图文并茂,脍炙人口。她还研究了两栖类、爬行类和哺乳类动物的心脏比较解剖学,阐述了心脏的动物进化过程。

先天性心脏血管畸形的手术治疗,首先是对动脉导管的结扎。1907 年 Munro 已提出此术的可行性,他在尸检上确认结扎动脉导管可免致心力衰竭,但他本人并未作临床尝试。1937 年, Streider 和 Graybiel 对一例 22 岁患动脉导管未闭并发亚急性细菌性心内膜炎女青年进行手术结扎,但不幸失败; 1938 年 8 月 26 日, 波士顿儿童医院的 Gross 和 Hubbard 不顾科主任 Ladd 的抵触,趁他休假,为一例 7 岁半的女孩成功地结扎了动脉导管,这样打开了心血管外科的大门。巴尔的摩的霍普金斯大学儿科女医师 Helen Bröoke Taussig (1898 ~ 1986) 观察到法洛四联症的患儿动脉导管如关闭,青紫即加重,她设想可为这些肺血太少的患儿手术制造一根“人工的动脉导管”,以减轻青紫的程度。于

是她去波士顿儿童医院求见首先结扎动脉导管的 Gross, 提出将锁骨下动脉与肺动脉相接,以增加入肺换氧的血流量。遗憾的是, Gross 拒绝了 Taussig 的请求,后来她本单位的外科主任 Blalock 赞成她的设想,于 1945 年 11 月 28 日为一例不到 1 岁片刻不能离开氧气的患婴进行了锁骨下动脉连接肺动脉的手术,青紫的改善达到令人惊异的程度,后来又继续进行了两例手术,于 1946 年发表,这样开创了小儿心脏病学和心血管外科学互相配合进行诊断治疗的先例,使这两门学科得到迅速的发展。这一分流手术被称为 Blalock-Taussig 手术,但 Blalock 称“这一手术方法的名称,不应论资排辈,把我放在前面,而应该称 Taussig-Blalock 手术,因这一方法完全是 Taussig 的创意,我只是照她的意图执行而已”。Taussig 后写成《心脏的先天畸形》一书(1947 年),一时“洛阳纸贵”,她还培养了许多小儿心血管专业医师,真是桃李满天下。后来她被誉为小儿心脏病学之母,而 Blalock 则被誉为心血管外科之父。

上世纪前半叶,心脏病专业本不分成成人和小儿,但因小儿心脏病很多在一岁内死亡,这些复杂的先天性心血管畸形与成人所见的动脉硬化、高血压和慢性风湿性瓣膜病等无法整合,成人的心脏病临床者也无法顾及先天性心脏病,尤其小儿心脏病自有手术治疗后,技术和人员迅速扩充,于是这门专业自成一派,从成人心脏内科独立。1980 年在伦敦成立和召开了第一届世界小儿心脏病学会,由过去附属成人心脏专业的学术会议脱颖而出,自此在诊断和手术上更突飞猛进。但在成人和小儿之间在风湿性心脏病、心律失常和心肌病等领域仍藕断丝连,这些疾病成为成人和小儿心脏专业的连接纽带。

风湿热及其对心脏的损害曾肆虐人类,在急性期,因全心炎而有一定的死亡率,如能度过急性期,所遗留的瓣膜病亦使患者终身致残。在早年,风湿热的关节炎本与其他关节病混为一谈。英国名医 Sydenham (1624 ~ 1689) 描述当时常见的舞蹈病,提到游走性关节炎,直至 1780 年 Stoll 方将二者结合为一。数年后 Pitcairn 等强调风湿热可损伤心脏, 1904 年德国人 Aschoff 发现心肌中的风湿小体。1930 ~ 1931 年, Schlesinger, Collis 及 Coburn 等将猩红热、链球菌扁桃腺炎与风湿热的因果关系联系起来,其后 Lancefield 将链球菌分型,她证实风湿热是 A 型链球菌所致。1932 年, Todd 由血清中的抗“O”证实了链球菌感染。关于治疗, 1876 年 MacLagon 首创用水杨酸治疗, 1949 年 Hench 采用了激素治疗,同年 Bailey 以手术治疗了二尖瓣狭窄。预防方面, 1939 年 Coburn 和 Moore, 及 Thomas 和 France 二组学者报道了以磺胺药长期口服可以预防复发,至 20 世纪 40 年代, Massell 与以后的 Rammelkamp 提出长效青霉素可用于预防。在流行病学方面,风湿热的发病有周期性,在 20 世纪 20 ~ 30 年代风湿热在全世界甚为猖獗,至 40 年代渐少。上海市儿童医院在 40 年代至 50 年代早期没有发现一例风湿热,至 50 年代中期,风湿性心脏病在住院心脏病病例中占据首位, 70 年代以后,风湿性心脏病住院很少,其中很多由外省而来。当今世界发达国家风湿热及心脏病发病率都极低,但很可能在某一天,风湿热及心脏病又会卷土重来,这并非耸人听闻。

在 1954 年儿科临床上突然有许多急性肾炎所致的急



性肾衰竭,因少尿、无尿引起血容量增多,临床表现为急性肺水肿;患童呼吸急促,烦躁不安,面色苍白,其呼吸困难甚至拒绝平卧,反坐椅上以两手抓住椅背使两肩的辅助呼吸肌发挥作用。当时儿科临床工作者对此认识不足,因起病较短,家长未觉察少尿或无尿,皮下水肿亦不很明显,一时因肺水肿而死亡者屡见不鲜,临床上对其发病原因究竟是急性高血压、心肌水肿还是心肌炎莫衷一是。后来逐渐认识到主要是因尿少尿闭所致的血容量增多,使全身呈充血状态所致。血容量短时间增多,其储积部位主要在肺循环和肝循环。因胸腔是负压,肺血管床丰富,且肺动脉压远较体动脉为低,所以有大量血流蓄积引起肺水肿。肝血管床更丰富,且入肝的血源主要为肝静脉而非动脉,压力很低,血流亦易郁积;临床表现与过多过快输液相似。限水,利尿,轮番结扎四肢近躯干部位使静脉回心血减少,吗啡止躁,甚至静脉放血可转危为安。令人寻味的是,这样的病例至60年代即逐渐销声匿迹,但是急性肾炎仍属常见,是否因链球菌的株种有异至今仍是一个谜。

1950年,Blalock和Hanlon对大动脉转位的患婴切开房间隔以制造房间隔缺口,从而增加体、肺两个循环的血流交换量以改善症状;1952年Müller和Dammann对肺血太多的先心病如大型室间隔缺损在婴儿期进行肺动脉环束术,或谓制造人工的肺动脉狭窄以解救早年的心衰和保护肺血管。

在体外循环应用以前,1953年时Lewis和Taufic已经用冰水体降温至32℃进行房间隔缺损的修补。Gibbon等研制人工心肺机多年,于1953年成功地为一例18岁的女青年在体外循环下修补房间隔缺损。1955年Lillehei报道32例利用健康人(大多为患儿之父母)的交叉循环以维持供氧作心腔的直视手术。随着人工心肺机的不断改进,Kirklin于1955年利用Gibbon的心肺机对8例室间隔缺损患者进行修补成功,其后随着人工心肺机的不断改进完善,手术的范围不断扩大。

20世纪50年代后随着体外循环及深低温的应用,手术方法的不断改进,术后监护的完善,以及对血生化的监测和及时纠正,几乎所有的心血管畸形皆可得到手术治疗,而且开展手术年龄趋向于幼婴甚至新生儿期。Lillehei(1955)及Kirklin(1959)二组学者分别报道了法洛四联症根治成功的病例;1959年,Senning对完全性大动脉转位将房内动、静脉血换向,以解决大动脉的根源错误;1964年,Mustard简化Senning的方法,在心房内以心包膜制成帐隔,将腔静脉血流入二尖瓣口,肺静脉血由帐外入三尖瓣口,于是此法得到外科界的广泛应用;但经多年随访,发现本法易致腔静脉堵塞和心律失常,又再次启用Senning法。1966年Ross及Somerville对肺动脉闭锁的患婴用同种异体的主动脉移植接通右室和肺动脉,次年Rastelli在此基础上加用室间隔补片以根治动脉单干。1968年,Rastelli又开创房室间隔缺损的修补方法;不幸的是,年轻有为的Rastelli 36岁时死于霍奇金病,其后Kirklin,McGoon,Wallace及Danieiison等在Rastelli的基础上对动脉单干、肺动脉瓣闭锁、大动脉转位伴肺动脉狭窄等进行根治术。1971年,Fontan成功地用外通道连接右房与肺动脉以治疗三尖瓣闭锁,而且这一模式还对只有一个有效心室的复杂畸形进行了治疗;1971

年,日本Sakabibara对单心室分隔成功;1975年,巴西的Jatene对完全性大动脉转位进行解剖纠正,即将主、肺动脉互换回正位,并将起源于主动脉的冠状动脉移至与左室连接的肺动脉根部获得成功。我国上海儿童医学中心丁文祥、苏肇伉等于90年代亦获成功,但国内儿科界确诊早转存在问题,所以病例不是很多。至80年代,在先心病中最后未被攻克的堡垒——左心发育不良综合征也有了手术治疗方法(Norwood术);90年代末,Imei等对纠正型大动脉转位行双调转正手术成功,到此,可以说所有先天性心脏病都有了根治或姑息手术的治疗方法。

20世纪70年代后期,发现前列腺素E₁可扩张新生儿的动脉导管,使许多依靠动脉导管供血的危重患婴得以暂时存活,如肺动脉瓣闭锁、主动脉瓣闭锁等。这样可有充分时间进行详细诊查和准备手术。在同一时期,加州大学一些学者研究了胎羊的循环生理,又发现了许多早产儿动脉导管因早产,关闭的机制尚未成熟,引起动脉导管未闭的心衰,前列腺素合成抑制剂,如吲哚美辛(indomethacin,消炎痛)能关闭动脉导管。由于以上结果,在一定年龄范围内用药物可以开启或关闭动脉导管,这又为死亡率很高的新生儿心血管畸形治疗点起了新的亮点。

近年来,蓬勃开展的介入(interventional)治疗已使小儿心脏病学的临床面目一新,许多畸形可用非开胸的方法得到纠正。1964年,Dotter和Judkin首先插管扩开狭窄的周围血管;1966年,费城儿童医院Rashkind制成球囊导管在房内撕拉房间隔,使完全性大动脉转位的患婴增加左右心的血流交换,患婴得以延长生命准备手术治疗,此一创举使这常见且死亡率很高的青紫畸形患儿得以暂存而继以手术获救,他并设计了关闭动脉导管和房间隔缺损的锥型器械在临床试用,后来介入治疗愈益丰富和更新,Rashkind被誉为介入治疗之父。1967年,德国Porstmann首先以导管进行堵闭动脉导管,1984年,Kan和White等在霍普金斯大学创制球囊导管扩开肺动脉瓣狭窄,几乎完全替代了本病的手术治疗,1983年,Lock应用导管扩张主动脉缩窄,在这一领域,技术日新月异,许多病儿得以免除外科手术的痛苦。

体外循环下手术关闭室缺成功后,不少患儿术后死于完全性房室传导阻滞。James Jackson在生理实验室中首先成功地用电刺激使心脏跳动;以后Gott和Weirich用狗制造人工的完全性房室传导阻滞,再用电刺激得以恢复心律。Lillehei用此法使术后的完全性阻滞恢复心律成功。其后有一年轻的电子技术员Fael Baken在一车间后面所搭小棚内制造出了世界上第一只利用电池的起搏器。

关于心律失常还有一值得赞美的成就为射频导管消融以杜绝室上性快速心律失常复发,1987年,Huang等首先报道,通过导管射频消融旁路或异位自律点,较直流电消融更为安全有效,当然比过去手术切断的方法为优不言而喻。这一方法已在全球推广,我国李小梅等以此法治疗了数百例患者,效果令人满意。

关于心脏的移植,Shumway在Lilihai的实验中钻研多年,累积了大量资料。当时有一南非医生Barnard在另一实验室中研究肠梗阻,有一天他走到Shumway的实验室中去串门,对他搞心脏移植很感兴趣;Barnard接过Shumway



的实验结果,回南非后于1967年首次在人体移植心脏成功,一时轰动全球。但诺贝尔奖金却赠给为心脏移植进行大量实验和临床应用的Shumway,而Barnard并未因首开纪录而惊人之美。

对胎儿心血管畸形的干预,1991年Maxwell等在超声监视下对危重的主动脉瓣狭窄胎儿进行了球囊导管扩张术,穿刺腹膜至胎儿左心室入主动脉,导管由主动脉抽回左室扩张狭窄的瓣膜。两例中一例因导引钢丝未能进主动脉而失败,另一例扩张后多普勒超声显示压差减低,一周后出生,但因左室功能障碍于一个月后死亡。胎儿的心律失常以早搏、室上速和心房扑动为常见,前者不需治疗,后者如有心衰,可母服地高辛治疗。胎儿的先天畸形诊断方兴未艾,胎儿心脏病学又将成一支,对优生优育起重要作用。

当今,小儿心脏病学还有一重大进展,即超声诊断的兴起,而且此项技术发展迅速,前景无量。20世纪70年代广泛开展的M型超声心动图系由一条声束投射所经结构的回声在荧光屏上显示出来,宛如黑夜里森林中一支电筒光束所穿过的枝叶晃动,心脏各瓣膜的活动、室壁的舒缩、心腔和大血管的内径及室壁的厚度等能从一个“窗口”瞥见,并可对心室的功能做出估计,80年代广泛应用的二维超声宛如以光检视心脏,可以显示某一方位的切面,这样可由多方位探查心血管的解剖结构,并可结合脉冲多普勒对分流和狭窄等病变的生理开辟新的诊断途径。后来又发明了将多普勒频移信号用彩色显示,可清楚分明取样点的血流方向。到90年代三维超声问世,已可于体外进行三维重建的图像,使一些复杂疑难的畸形得到翔实的资料,超声诊断又上了一个新台阶。最近开展的心腔内超声探查,将对研究电生理及介入治疗等提供更为直接的图像。

最近30多年来,川崎病成为了小儿心脏病学的一个新热点。日本儿科医师川崎富作(Tomisaku Kawasaki)于1961年一次代人值夜班,遇一例4岁男孩发热7天,颈淋巴结肿大,唇有皲裂,眼结合膜充血,全身有皮疹,掌跖面红肿,后有指趾端脱皮,此病似与过去所见出疹热病不同,他曾作个案报道投稿,未被录用。至1967年他报道了50例名为“发热性眼口腔皮肤肢端脱皮综合征,伴或不伴有急性非化脓性淋巴结炎”的病例。其后日本各地纷纷报道,确认此系一独立病种,1970年日本厚生省组织过此病的研究会,其主要病变为血管炎,以小动脉为重;而冠状动脉的病变更较常见,又有一定的死亡率,于是引起儿科临床界的广泛关注。自日本报道后世界各地纷纷报道,但发病率仍以日本为最高。在世界许多地区,川崎病已成为儿科临床上后天性心脏病的首位。

新的世纪已成为信息时代,心血管的图像可以远程传送,这样可使心血管畸形的诊断和治疗集中化(centralization),有利于提高质量,开拓创新,使每个患者在网上都可得到最佳治疗方案,还可示范手术,将来还可指挥机器人在远程进行手术,发展的前途真是无可限量。

综上所述,小儿心脏病学将发生重大转折,而今天正处于大变革的前夕,众所周知,对儿童危害甚烈的风湿性心脏病发病率近年来已大为降低,而且对溶血性链球菌的预防接种疫苗的研究已取得重大进展,将来有可能使风湿热绝迹。对先天性心脏病的胎内诊断甚至干预最近已经开展,将来可能在怀孕早期对胎儿的先心病作出决断,并考虑对严重畸形有选择地终止妊娠,这对民族优生将作出不可估量的贡献。近年来,随着分子生物学和遗传学的飞速发展,对心血管结构和功能的正常发育和影响因素有了深入理解,这将为致病的原因和预防开辟道路。目前,先天性心脏病的预防已初见曙光,并正成为新兴的围生期医学和分子生物学的重要课题,发展迅速,前程似锦。1948年Parkinson就曾对Taussig说:“您点燃了小儿心脏病学这把火,也不知哪年哪月才会熄灭。”Taussig在1981年Engle所编《小儿心血管疾病》一书中写的尾语中说到:“我已经看到可以熄火的先兆,小儿先天性心脏病的预防已经萌现。”她希望有朝一日,每一个出生到世界上来的新生儿都是健美无缺的小天使,享受人间的天伦之乐!当然到那时先心病消失后目前的诊断和手术技术将沦为无用武之地,但这一日的到来,将标志着人类征服自然的又一伟大胜利。

风湿性心脏病与先天性心脏病一旦可以预防,小儿心脏病专业的工作将朝着预防冠状动脉硬化和高血压等前进。我国过去因传染病猖獗,广大人民生活贫困,所以平均寿命只有30多岁,冠状动脉硬化和高血压未能引起人们的重视。近年来随着生活的改善,传染病又一一得到控制,80年代平均寿命已达70岁,90年代已超过此数。我国人口主要死因排在前五位的是心血管病、呼吸系统病、恶性肿瘤、意外死亡和消化系统疾病,城乡人口死亡原因的构成均以心血管病为首,这不得不引起人们的注意。冠心病和高血压虽多在中老年发病,但其病变形成已久,“冰冻三尺,绝非一日之寒。”在童年血管壁上已有病变的幼苗。据估计,每5名男童,即有一名在60岁以前患冠状动脉缺血性心脏病,儿科工作者对此不可等闲视之。当今对小儿时期即着手预防冠心病和高血压已经起步,在这方面将来一定可以取得重大突破。展望未来,冠心病和高血压将从幼年起到得到预防,人类的寿命将有大幅度的延长。我们预祝小儿心脏病学在新世纪将肩负着更重大的使命,她将为全人类谋幸福!

附表: 小儿心脏病学发展的里程碑

心脏为血脉的动力	三千多年前	黄帝内经
心脏是血泵,血液是周而复始的循环	1628	William Harvey
解剖到肺动脉狭窄伴室缺	1742 ~ 1814	Sandiford
舞蹈病和游走性关节炎同属风湿热	1780	Stoll
发明听诊器	1818	Laennec
解剖发现小室缺损	1879	Roger



续表

四联症及临床	1888	Fallot
风湿性心脏病心肌的风湿小体	1904	Aschoff
插心导管	1929	Forssmann
风湿热为链球菌感染所造成	1931	Coburn
先天性心脏病图谱	1936	Abbott
结扎动脉导管	1938	Gross 和 Hubbard
以心导管监测休克时的血流动力学	1941	Cournand 和 Richard
主动脉缩窄段切除	1944	Crafood 和 Nylin
风湿热诊断 Jones 标准	1944	Jones
锁骨下动脉接肺动脉分流术	1945	Blalock 和 Taussig
主动脉与肺动脉分流术	1946	Potts, Smith 和 Gibson
《先天性心脏畸形》出版	1947	Taussig
二尖瓣狭窄切开术	1949	Bailey
用激素治疗风湿热	1949	Hench
完全性大动脉转位房间隔切开	1950	Blalock 和 Hanlon
低温下关闭房间隔缺损	1952	Lewis 和 Taufie
肺动脉环束以减少左向右分流	1952	Müller 和 Dammann
体外循环下关闭房间隔缺损	1953	Gibbon
用正常人交叉循环修补心脏缺损	1954 ~ 1955	Lillehei
用体外循环修补先天性心脏病缺损	1955	Kirklin
《小儿心脏病学》出版	1957	Nadas 和 Fyler
上腔静脉接右肺动脉治疗发绀性先心病	1958	Glenn
房内体、肺静脉血换向以生理性治疗完全性大动脉转位(利用房壁修整)	1959	Senning
深低温下矫治婴儿先心	60 年代	Brian, Barratt-Boyes Mori
发现川崎病(Kawasaki Disease)	1961	川崎富作
以胎羊研究产前循环生理	60 年代	Rudolph 和 Heymann 等
用帐篷房内换向治疗大动脉转位	1964	Mustard
球囊导管撕开房隔	1966	Rashkind
一室心右房接肺动脉	1971	Fontan
完全性大动脉转位更正术	1975	Jatene
左心发育不良综合征分期姑息术	1980	Norwood
纠正性大动脉转位双转正	1997	Imei 等

(本章内容仅根据手头资料,难免挂一漏万)

(杨思源)



第 1 章

分子生物学基础

(谢利剑 任兆瑞)

一、遗传的物质基础

细胞核内的染色体(chromosome)是遗传物质——基因的载体。一个正常生殖细胞(配子)核中所含有的全部染色体组成一个染色体组,称为单倍体(haploid),以 n 表示;具有两个染色体组的细胞成为二倍体(diploid),以 $2n$ 表示。正常人双倍体细胞核内共有 46 条染色体($2n=46$),可按一定的标准排列成 23 对,其中 22 对为常染色体(autosome),编为 1~22 号,1 对为性染色体(sex chromosome),男性为 XY,女性为 XX。来自父源和母源的成对染色体形态和大小相似,称为同源染色体(homologous chromosome),不成对的则称为异源染色体(heterogenous chromosome)。具有遗传效应的基因在染色体上的特定位置称座位(locus),在同源染色体相同座位上的基因决定着同一遗传性状,称为等位基因(allele)。根据基因显示其遗传性状的性质,可分为显性(dominant)和隐性(recessive),显性者指一对等位基因中只要有一个基因表达就显示其遗传性状,遗传学上以大写英文字母表示;而隐性者则需要等位基因成双表达时才会显示其性状,以小写英文字母表示^[1]。等位基因的两个字母相同,称为纯合子(homozygote),如 AA 或 aa;若不同则称为杂合子(heteozygote),如 Aa。体细胞中的全部染色体,按其大小、形态特征顺序排列所构成的图像就称为核型(karyotype)。将待测细胞的核型进行染色体数目、形态特征的分析,确定其是否与正常核型完全一致,称为核型分析(karyotyping)^[1]。

基因的主要化学成分是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA),它的绝大部分存在于细胞核内的染色体上。DNA 分子的组成单位是核苷酸,它由磷酸、脱氧核糖和碱基构成。碱基共有四种,即腺嘌呤(adenine, A)、鸟嘌呤(guanine, G)、胞嘧啶(cytosine, C)和胸腺嘧啶(thymine, T)。碱基接在脱氧核糖的 1' 位,磷酸接在脱氧核糖的 5' 位,脱氧核糖的 3' 位是羟基。1953 年,沃森(Watson)和克里克(Crick)根据 X 线衍射资料,提出了著名的 DNA 双螺旋结构模型,其要点如下:①一个 DNA 分子由两条多核苷酸链组成。这两条多核苷酸链的骨架均有磷酸与脱氧核糖通过磷酸二酯键连接而成,两条骨架居外,碱基朝内,围绕主轴顺时针方向缠绕成为双螺旋结构。每条多核苷酸链的一端是脱氧核糖 5' 位连接的磷酸,另一端是脱氧核糖 3' 位

的羟基,但两条链的方向相反;②两条多核苷酸链的碱基严格遵守“碱基互补”原则,即 A-T、G-C 配对。(A+T)/(G+C)的比率在不同的生物有很大的差异,在人类 DNA 中,这个比率为 1~1.4;③双螺旋 DNA 是生物大分子,虽然 DNA 分子的碱基仅为四种,但碱基排列顺序的组合则是无限的,因此在 DNA 分子的 A、T、G、C 四种碱基的排列序列中隐藏着机体无穷无尽的遗传信息^[2]。

人体单倍体染色体组中所包含的全部基因称为基因组(genome),共计有约 3×10^9 个碱基对(base pair, bp),包含了 3 万多个结构基因。此外,人类细胞质中的线粒体也含有 DNA 分子,称线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),为一环状双螺旋分子,全长 16.6 千碱基对(kb),共有 37 个基因。mtDNA 能够独立地复制、转录和翻译。但由于核基因编码大量维持线粒体结构和功能的大分子复合物及大多数氧化磷酸化酶的蛋白质亚单位,故 mtDNA 的功能又受到核 DNA 的影响,因而是一种半自主复制体。

绝大多数人类细胞核内的结构基因的核苷酸序列是不连续的,或多或少地被插入序列所分割,编码序列称外显子(exon),非编码的插入序列称内含子(intron)。每一内含子的 5' 端的碱基序列总是 GT, 3' 端的碱基序列总是 AG, 它们邻近的碱基序列也很保守,称为共有序列(consensus sequence),从而保证 mRNA 前体剪接和加工的准确和效率。

DNA 转录并经过剪接和加工形成信使 RNA(messenger RNA, mRNA),原来的碱基由 A、T、G、C 变成 A、U、G、C 来储存、传递信息,DNA 中分隔的外显子在 mRNA 中连接到一起。相邻的三个碱基构成一个三联密码子(codon),每一个三联密码子决定一个合成蛋白质多肽链中的一个氨基酸组分,如 AUG 编码甲硫氨酸,同时兼为肽链合成的起始密码子,UAA、UGA 和 UAG 为终止密码子。

人类不同基因的大小及所含内含子的数目和长短相差很大。此外,人类基因组中绝大部分的核苷酸序列是非编码序列,除上述内含子外,非编码序列还包括重复序列、基因间隔序列等。每个基因的 5' 端和 3' 端两侧还都有一段不转录的 DNA 序列,称为侧翼序列(fanking sequence),对基因的表达起重要作用。

二、基因的表达

基因的主要功能是指导蛋白质的合成。基因的遗传信



息从 DNA 按照碱基互补的原则转移到 mRNA,这一过程称转录(transcription),遗传信息再从 mRNA 转移到肽链,将 mRNA 的碱基序列转换成蛋白质多肽中相应的氨基酸序列称为翻译(translation)。转录在细胞核中进行,而翻译在细胞质内的核糖体上进行。需要提及的是,转录形成的 mRNA 主要在四个方面与 DNA 不同:①RNA 含核糖而不是脱氧核糖;②成熟的 mRNA 经过剪接和加工后,内含子已被去除,外显子序列全部连在一起;③RNA 分子通常以单链形式存在;④RNA 的碱基含尿嘧啶(U),而不含胸腺嘧啶(T)。转录和翻译的过程就是基因所包含的遗传信息表达的过程。

人体所有的细胞都包含全套基因,但任何时候一个细胞或一组细胞表达的基因只有 1% 左右。细胞类型的区别并非所含基因组的不同,而是基因表达的不同所致。因此,决定细胞类型的不是基因本身,而是基因表达的模式。只有编码了担负细胞生存和正常生理功能的遗传信息的基因才会被转录成 mRNA,而且还受到严格的组织特异性和时空特异性的调控。这就需要具备一套调控 RNA 转录起始和终止,以及决定 RNA 转录的时空特异性的调控元件。有两类主要的负责调控 mRNA 转录的调控元件:一类是“顺式作用元件”(cis-acting element),通常位于所要调控的基因的附近;另一类是“反式作用因子”(trans-acting factor),它们是一些可溶性分子(蛋白质或 RNA 分子),通过与顺式作用元件结合,激发并增强或减弱转录。启动子(promoter)是重要的顺式作用元件,位于转录起始点的上游,经常包含 TATA 框或 CCAAT 框等。启动子的作用是发动转录,TATA 盒结合蛋白等反式作用因子与启动子结合后才能使 RNA 聚合酶识别启动子序列,并从正确的位点开始转录。增强子(enhancer)是另一种重要的顺式作用元件,其作用是增强启动子发动转录的能力,控制转录的速度和效率,而与它所处的位置和方向无关。增强子可以在转录起始位点前后 3kb 的范围内的任何位置发挥作用,在许多基因中,增强子可处于内含子中。

基因表达模式在细胞世代之间的可遗传性有时并不依赖 DNA 序列的信息。这种由非基因序列改变所导致的基因表达变化称之为表观遗传修饰(epigenetic modification),主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰(包括组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化等方面)和染色质重构等在染色质水平上的结构调整等动态性变化。这种不依赖于 DNA 序列的基因修饰可通过细胞分裂和增值周期进行传递,不仅可以影响个体的发育,还可以遗传。

三、基因突变

在人类基因组中,平均约每 100~300 个碱基就会发生一个 DNA 序列的变异,这种 DNA 序列的变异的发生频率如大于 1%,称为多态(polymorphism),如发生频率小于 1%,称之为突变(mutation)。一般来说,突变常会导致基因功能的丧失和改变,或产生新的功能,前者常常倾向于隐性遗传病的发生,而后者则倾向于产生显性遗传病。因此,遗传病可以认为是由于 DNA 序列结构的重排(rearrangement)或点突变导致机体重要功能改变的一类疾病^[3]。

DNA 序列结构的改变最常见的类型是点突变,包括某

一个基因的单个或几个碱基的取代、缺失或插入等,它可以发生在调控序列中,引起蛋白质表达水平的改变;也可以发生在外显子序列中,造成蛋白质肽链的氨基酸取代(错义突变)或肽链合成的提前终止(无义突变)而产生无功能的截短的蛋白质;也可发生在内含子内,导致 mRNA 前体剪接模式的改变(剪接突变)^[3]。DNA 序列结构的改变和重排有时可涉及一段染色体和多个基因,邻近的多个基因的重排可产生“连续基因综合征”,出现较明显的临床症状。受累的染色体区域越长或涉及的基因数目越多,相应的临床症状也就越严重。

四、合并先天性心脏病的人类综合征相关基因

(一) DiGeorge 综合征和 *TBX1* 基因 DiGeorge 综合征是由于染色体 22q11 的缺失引起的最常见的染色体缺陷综合征。该病累及多个器官,心脏畸形主要为心脏神经嵴迁移异常所致,包括:主动脉离断、永存动脉干(PTA)、法洛四联症(TOF)、右室双出口和大动脉转位。*TBX1* 基因敲除小鼠表现为类似 DiGeorge 综合征的咽弓和心脏畸形,在 DiGeorge 综合征的患者中也发现了 *TBX1* 基因突变。研究发现 *TBX1* 基因表达于内胚层的咽弓组织,参与调控心脏神经嵴细胞的正常迁移,而心脏神经嵴细胞参与了主、肺动脉的分隔过程,这表明 *TBX1* 基因与先心病的相关性^[4]。

(二) Holt-Oram 综合征和 *TBX5* 基因 Holt-Oram 综合征主要表现为肢体和心脏畸形,故又称为心-手综合征。其中心脏畸形包括房间隔缺损(ASD)、TOF 和房室传导阻滞等。单倍体 *TBX5* 基因突变可导致 Holt-Oram 综合征,*TBX5* 基因突变也是首个在人类心脏间隔缺损畸形中找到的单基因突变。Holt-Oram 综合征的临床表现个体差异很大,有严重的心脏畸形伴轻度手掌异常,或反之。*TBX5* 基因的错义突变导致心脏或肢体的畸形则取决于其突变的位点,这为发现该基因的靶位基因提供了线索^[4]。

(三) Char 综合征和 *TFAP2β* 基因 Char 综合征也累及手和心脏,其心脏特征性畸形为动脉导管未闭(PDA)伴轻微的手掌畸形,*TFAP2β* 基因突变导致其 PY(蛋白结构域)结构异常破坏,其与 DNA 结合可引起 Char 综合征。*TFAP2β* 基因突变可引起 PDA 而手畸形非常轻微,原因可能为:①*TFAP2β* 基因突变阻断了引起上肢畸形的的主要基因突变,如 *TBX5*;②动脉导管比上肢对 *TFAP2β* 的活性变化更敏感^[5]。当然 *TFAP2β* 基因突变引起 PDA 是否还有参与导管平滑肌发育的转录因子调控有待深入研究。

(四) Noonan 综合征和 *PTPN11* 基因 Noonan 综合征表现为特殊面容、胸部畸形和肺动脉狭窄(PS),为编码蛋白磷酸酶 Shp2 的 *PTPN11* 基因突变所致。与 Noonan 综合征临床相似的 Cardio-Facio-Cutaneous 和 Costello 综合征则没有 *PTPN11* 基因突变。Shp2 可能在 RAS/MAPK 途径中具有重要地位,其导致 RAS/MAPK(原癌基因-丝裂原活化蛋白激酶)信号传导增强,同时发现 *NF1*(RAS 的抑制剂)基因突变的患者与 Noonan 综合征表现相似并伴神经发育异常。*PTPN11* 基因点突变小鼠表现出上皮细胞生长因子运动障碍所致缺陷,而上皮细胞生长因子恰恰是 RAS/MAPK 信号途径中重要环节。近来发现 Cardio-Facio-Cuta-



neous 综合征伴 *MEK1/2* (丝裂原活化蛋白激酶)、*K-RAS* 和 *B-RAF* (编码丝氨酸/苏氨酸激酶的癌基因) 的基因突变, *H-RAS* 基因突变则发现于 Costello 综合征中。最近在 Noonan 综合征中也发现了 *K-RAS* 基因突变, 这提示 Noonan 和 Cardio-Facio-Cutaneous 综合征的遗传学机制可能存在某些共同的基因通路^[6]。

(五) **Alagille 综合征和 NOTCH 通路** Alagille 综合征表现为肝脏疾病、PS 和 (或) 伴 TOF。NOTCH 家族受体的跨膜配体 *JAG1* 基因突变在大多数 Alagille 综合征中被发现, 同样在无 *JAG1* 基因突变的 Alagille 综合征中可发现 *NOTCH2* 的突变。目前在 75% ~ 95% 的 Alagille 综合征中可发现 NOTCH 通路异常^[6]。

五、先天性心脏病相关风险基因

(一) **心脏流出道畸形相关基因** 心脏流出道畸形中多见为二叶式主动脉瓣伴早期钙化, 其被认为与染色体 9q34-35 区域相关, 并发现 *NOTCH1* 基因密码子的提前中止, 呈家族性发病^[7]。早期二叶式主动脉瓣伴钙化常认为是血流经过瓣膜裂缺引起血流动力学紊乱而致瓣膜钙化, 但目前在二叶式主动脉瓣的家族患者中同样发现瓣膜钙化, 提示该病参与 NOTCH 通路的原发基因缺陷可能与某些退行性疾病的发病相关, 其机制可能是 NOTCH1 基因通过下游靶位 HRT1, HRT2 结合并抑制造骨基因转录因子 Runx2 的活性来调控钙化。

(二) **心脏间隔缺损相关基因** 家族性 ASD 和房室传导阻滞 (AVB) 中 *NKX2.5* 基因突变是最早发现的单基因突变致孤立性先心病的例子。同样在散发先心病患者中也可发现 *NKX2.5* 基因突变^[8]。而在 ASD、室间隔缺损或房室间隔缺损不伴 AVB 的家族性先心病中, 已发现 *GATA-4* 转录因子基因突变。*GATA-4* 的突变表现为移码突变致密码子提前中止和 Gly295Ser 的错义突变, 这种错义突变改变了 *GATA-4* 与 *NKX2.5* 和 *TBX5* 的结合。在 *GATA4* 基因功能部分缺陷的小鼠心脏上则发现右室双出口、共同房室通道和肌小梁、心肌发育不良等畸形。*GATA4* 调控 α 和 β 肌球蛋白重链基因、心房利钠因子基因 (NPPA) 和肌钙蛋白 C 基因的转录, 激活 NPPA。同时 *GATA4* 可与其他心脏发育相关转录因子形成复合物发挥作用, 其机制可能为 *GATA4* 的 C 末端锌指与 cAMP 反应元件结合蛋白的结合蛋白 (cAMP response element-binding protein-binding protein, CBP) 结合, N 末端锌指与 FOG-2 (friend of *GATA-4*) 结合的直接作用; 或是 *GATA4* 通过 CBP 与其他因子发生间接作用。由于 *GATA-4*、*NKX2.5* 和 *TBX5* 基因的靶位为心肌细胞, 也有学者报道在 ASD 患者中重链肌球蛋白 (MHC6) 基因突变。

(三) **血管内皮生长因子的增强子** 敲除小鼠血管内皮生长因子 (VEGF) 164 位氨基酸可造出 DiGeorge 综合征的疾病模型, 其心脏表现为 TOF; 在某些心脏畸形与 DiGeorge 综合征伴发先心病相同的患者中发现了 VEGF 增强子和 5' 非翻译段的 3 个 SNP。目前对高加索人研究发现, VEGF 的增强子单倍体可使散发 TOF 的发生率增加 1.8 倍^[9]。

(四) **甲基亚乙基磷酸酯还原酶** 甲基亚乙基磷酸酯

还原酶 (MTHFR) 是体内半胱氨酸和蛋氨酸代谢所必需的, 10% ~ 20% 高加索人种 MTHFR677C→T 的纯合突变可引起神经管发育缺陷, 而神经管发育缺陷又与先心病密切相关^[10]。因此, 在大样本散发先心病中寻找 MTHFR677C→T 突变也取得了一定进展。

六、基因诊断

基因诊断又称分子诊断, 是一种全新的疾病诊断模式, 指通过分析和检测患者及其亲属的某一 (或某些) 特定基因 (DNA) 和 (或) 其转录产物 (RNA) 进行疾病的诊断^[3]。

以往, 疾病的诊断主要是通过病史、症状和体征等的分析, 结合对患者某些实验室检查资料等来完成的, 这些手段都是对疾病患者的表型 (phenotype) 进行分析, 再由表型追溯到原因, 故称为表型诊断。基因诊断却不同, 它是从引起遗传病的病因着手, 即在分子水平上进行基因型 (genotype) 诊断。从表型诊断到基因诊断是一个质的飞跃。

自 1976 年, 美国加州大学旧金山分校的华人科学家简悦威 (Y. W. Kan) 教授采用液相 DNA 分子杂交技术在上首次完成了对一种溶血性遗传病 (α -地中海贫血) 的基因诊断以来, 基因诊断的方法已走过液相 DNA 分子杂交和点杂交、限制性内切酶酶谱分析、限制性长度多态性连锁分析、寡核苷酸探针杂交、聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 及其衍生技术 (包括多重连接酶探针扩增和变性高效液相等)、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、比较基因组杂交 (comparative genomics hybridization, CGH) 和基因芯片等发展阶段。但是无论采用哪种基因诊断技术, 最基本的原理都是依据碱基互补配对的原则进行核酸分子杂交。上述基因诊断技术已在多种先天性心脏病或合并先天性心脏病的综合征中应用。例如, 采用 FISH 和多重连接酶探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 技术可对 DiGeorge 综合征患者染色体 22q11 的缺失进行准确的诊断。

基因芯片作为一种先进的、大规模、高通量检测技术, 正在开始应用于疾病的诊断。基因芯片除具有高度的灵敏性和准确性以及快速、简便等优越性外, 还可以同时对数十种甚至数百种疾病作出诊断或鉴别诊断, 这是其他方法所无法替代的。近年来, 国际上不断推出了一系列大规模、高通量的基因芯片, 可对人类基因组所涵盖的所有基因进行精细的扫描分析, 对基因结构变异的分辨率已达到 10bp 以内, 可精确地诊断出不少过去没有被发现的可导致疾病的 DNA 序列结构的改变和重排。随着人类基因组计划研究的不断深入, 必将为包括小儿心脏病在内的众多疾病的预防和治疗等提供无可估量的科学依据。不言而喻, 基因诊断作为一门应用学科也必将得到极大的发展。

参考文献

1. McKusick VA. Mendelian inheritance in man: A catalog of human genes and genetic disorders. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998
2. 陈竺. 医学遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2005
3. 曾溢滔. 遗传病的基因诊断与基因治疗. 上海: 上海科技出版社, 1999



4. Benson DW, Martin LJ. Complex story of the genetic origins of pediatric heart disease. *Circulation*, 2010, 121:1277-1279
5. Payne RM, Johnson MC, Grant JW, et al. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation*, 1995, 91:494-504
6. 谢利剑, 黄敏. 先天性心脏病遗传学病因的研究进展. *国际儿科学杂志*, 2009, 36:244-246
7. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*, 2005, 437(7056):270-274
8. McElhinney DB, Geiger E, Blinder J, et al. NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(9):1650-1655
9. Lambrechts D, Devriendt K, Driscoll DA, et al. Low expression VEGF haplotype increases the risk for tetralogy of Fallot: a family based association study. *J Med Genet*, 2005, 42(6):519-522
10. Hobbs CA, James SJ, Parsian A, et al. Congenital heart defects and genetic variants in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Med Genet*, 2006, 43(2):162-166



第 2 章

心脏胚胎发育及分子调控

(陈树宝)

先天性心脏及血管畸形均由于胚胎期心脏血管发育异常所形成。熟悉心脏及血管的胚胎发育过程对理解先天性心脏血管畸形的病理形态变化及临床诊断均具有十分重要的意义。心脏血管的形成在胚胎发育的早期,其过程非常复杂。目前关于心脏血管胚胎发育的资料大多来源于对不同动物胚胎发育阶段的心脏血管发育演变实际观察的结果,以及对动物进行实验胚胎学研究的发现。有些心脏血管胚胎发育的现象尚属推测。迄今尚难以对人类胚胎发育过程进行系统的观察。

近年来新的研究技术,例如扫描电镜,核素标记,组织化学以及分子生物学等技术应用于心脏血管胚胎发育的研究。有关正常心脏血管的胚胎发育过程,心脏血管畸形的发生机制已有很多报道。但是距离完全阐明人类心脏血管胚胎发育的过程及机制仍有很大的差距。

胚胎发育阶段或胚龄以受孕后时间表示,或以体节数表示。体节不易计数时可用胚胎的头顶-臀(crown to rump)长度表示。实际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,将正常心脏血管胚胎发育按心管形成、心环形成、各部位分隔及成熟分别阐述。各种先天性心脏血管畸形的胚胎发生可参见相关章节。

一、心脏胚胎发育^[1-7]

(一) 心管的形成 卵子在输卵管内受精后经过分裂,细胞数增加,但体积不增,形成密实的多细胞体称为桑椹胚(morula),并逐渐移入子宫腔。受精后第四天,桑椹胚内出现腔而形成囊胚(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两层,即外胚层及内胚层,并形成椭圆形的盘状结构。在第3周初,外胚层表面出现纵形的原线(primitive streak),是新细胞层起源处。外胚层细胞向原线移行,陷入外胚层与内胚层之间形成中胚层。在囊胚期,发育成不同器官的细胞群已经出现,并占据确定的空间位置。前心细胞位于沿原线两侧中1/3外胚层。前心细胞移行经原线达Hense结两侧的中胚层组成生心区,并在前脊索(prechordal)区中线联合而形成呈新月形的生心板。在发育过程中,靠近中线的中胚层增厚,外侧部分较薄并分为二层,即壁层与脏层,二层之间为胚内体腔,以后衍化成心包、胸膜及腹膜腔。第3周初血

岛在脏层中胚层卵黄囊壁上形成,并衍化为血液成分及血管。在卵黄囊与左、右胚内体腔突起间的中胚层处形成左、右纵形的心内膜管(endocardial tubes),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(epimyocardium),二层之间为心脏胶冻(cardiac jelly)。起初,生心区位于前脊索区前。随着中枢神经系统的迅速发育,导致生心区沿横轴180度旋转移至口咽膜的腹、尾侧(图2-1)。同时,体节区域的迅速发育导致胚胎外缘向腹侧弯曲,将两侧心管相互靠拢,从颅侧向尾侧融合成单一的原始心管(primitive heart tube)(图2-2)。在第22~26天出现心管搏动。

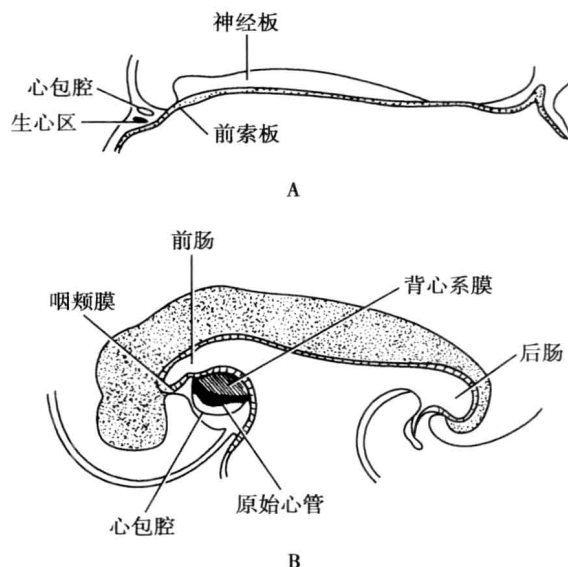


图2-1 胚胎的矢状切面,显示生心区的部位及沿横轴的旋转

A. 体节出现前胚胎;B. 14对体节的胚胎

(二) 心环的形成 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(sinus venosus)、共同心房、原始心室、心球(bulbous cordis)及主动脉囊。静脉窦掩埋在横膈(septum transversum)的间质中,与共同心房之间的凹陷为窦房沟。共同心房与原始心室结合处为房室管。原始心室以后发育成为左