

心血管疾病与遗传



63883

译者序

先天性心脏病的发病率高达1%，是常见的先天畸形之一，对社会与家庭造成严重的经济与精神负担。为配合心血管疾病的诊疗、研究和计划生育工作的开展，我所翻译出版了《心血管疾病与遗传》一书，原著系1978年初版，美国丹佛市医学中心 James J. Nora 和 Audrey Hart Nora 合著。

本书根据染色体异常，基因突变分类介绍了近百种先天性心血管疾病，对各个疾病提出了简明扼要的诊断特征与检查方法，在病因学方面着重探讨了遗传易感性与环境致畸原两者之间相互关系问题，对这些疾病家族重现的原因、机率与预防方法作了具体介绍。

这是一本简明易懂、内容丰富、具有临床实用价值的有关心血管疾病的遗传与咨询手册。对内、儿、妇产各科临床医师、遗传学者、计划生育工作者、从事心血管疾病研究的专家和关心子女健康情况的家长都有参考价值。

由于我们水平有限，译文中的错误与缺点是难免的，希望同志们批评指正。

C0129278



1981年6月



序 言

本书是在休假期间于伯克利市加利福尼亚大学公共卫生学院写成的。是十五年调查研究的扼要阐述与综合。它在内容上明显地有所侧重，主要探讨的是先天性心脏病，对冠心病、风湿热和高血压也有所涉及。在高年资学者的赞助下，本书为读者鉴别各类心血管疾病的病因提供了新的一章。在未来的十年内，也许会积累起足够的资料，编写另一本书。在那一本书里，将把后三个主要心血管疾病中的一个或两个，详细地、恰如其分地加以阐述。在不完全放弃先天性心脏病病因学研究的情况下，我们研究工作的下一个重点将转移到冠心病的遗传学和流行病学方面去。

我们要感谢科罗拉多大学医学院、丹佛儿童医院的董事和管理部門，给了我们从事学术研究所必需的、充沛的精力和时间。我们要感谢伯克利市加利福尼亚大学的许多同事，在这一年中，给予我们的慷慨的支持和帮助。我们特别要感谢 Helen Wallace 博士为我们提供了在伯克利市不断从事这个或那个科研项目的机会。

在丹佛，在过去的六年多的时间里，向我们心脏病（训练班）受训人员，必须同样表达我们的感谢之情。坦白地说，在他们那里，我们学习到的胜过我们教给他们的。他们是 Jill Morriss, Vincent Miles, Randall Lortscher, Richard Swensson, Richard Karsh, Mary Smothermon, Gary Way, Warren Toews, Robert McGrath, Richard Readinger, Ro-

bin Winkler 等。其中还有几位医师，现仍继续在丹佛，是我们尊重的合作者，如Robert Wolfe, Richard Hawes和Leslie Kelminson。他们都积极参加管理了许多病人，对这些患者的观察结果，已描述在本书的有关篇幅之内。

在这期间必须把大量资料的收集和准备归功于我们的工作人员：Joy Weishuhn Ingram, Marilyn Peterson McCann, Agnes Fountain, Ann Perinchief, Jene Daniel, Sue Gregory Janet Blu, Michelle Harwayne, 和丹佛少年同盟的志愿人员。为了本人当前这个专题论文的研究，财政支持来源于许多方面：国家基金会，国家心肺学会，国家儿童卫生与人类发展学会，美国心脏学会，罗拉多、得克萨斯和威斯康星心脏学会，丹佛少年同盟，和维达·弗朗斯、埃利森联合企业，在此，也一并致谢。

J. J. N.

A. H. N.

目 录

第一章	概 述	(1)
第二章	先天性心脏病：染色体异常	(7)
	常染色体异常	(10)
	性染色体异常	(25)
第三章	先天性心脏病：单基因病	(31)
	常染色体显性异常	(32)
	常染色体隐性异常	(49)
	X-连锁异常	(61)
第四章	未确定病因的综合征和疾病	(64)
	其他主要的异常	(64)
第五章	环境因素	(78)
	药物	(81)
	感染因素	(88)
	母亲的情况	(91)
第六章	先天性心脏病：多因素的遗传	(96)
	一般观察	(98)
	模型	(103)
	特殊的异常	(104)
	现在的见解	(120)
第七章	动脉粥样硬化和血管病	(122)
	高脂血症和高脂蛋白血症	(124)
	其他孟德尔式血管病	(135)

第八章	特发性高血压和风湿热	(140)
	特发性高血压	(140)
	风湿热	(143)

第一章 概 述

心血管疾病是家族性的疾病。对这类疾病虽然还有许多地方需要进一步学习，但是，我们觉得围绕这一主题提出的有关论据，已为现阶段的医学科学知识所证实。在这一方面，我们若继续工作，则应当为基层医生提供必要的资料，以便回答经常提出的有关某一心血管疾病在家族中重现的原因和重现机率的问题。也应当提供足够的证据，来满足遗传咨询工作者和心脏病学家，在心血管疾病病因学方面的某些特殊要求。

在过去不同的时期，对四种主要类型的心血管疾病的家族遗传性，有过一些记载。1769年，Morgagni 也许第一个记叙了心血管疾病的家族重现，他叙述了一个家族，上代和下代心血管病明显发作的病史。

1873年，英国文献中，第一次出现了Fagge 报导的，伴有黄色瘤冠心病病人家族遗传情况的报告。即便没有家族性黄色瘤预兆异常的影响，冠心病可能在家族中重现这一点，已不仅为医生所了解，有一些病人自己也知道，诗人 Matthew Arnold 1887年访问美国时，第一次心绞痛发作，当时，他写信给他的朋友说：“我开始想到我的生命真的将要结束了，我的胸部剧烈疼痛，我的父亲、我的祖父，在他们活到现在这个年纪很久以前，在中年的时候，就被这个病突然害死了！” Matthew Arnold 胸痛不到一年，于1888年4月15日逝世。他的一个传记写作者，显得非常无知，在记叙 Arnold 死因的时候却写为：“心脏衰弱……突然地和很意外地死去。”这对所有人确

实是个意外，但Matthew Arnold自己是除外的。1897年，在讨论冠心病可能具有遗传性的时候，William Osler唤起了人们对Arnold氏家族的注意。广泛使用、不断再版的Levine《临床心脏疾病》这本教科书中，强调了遗传是心脏病的“最重要的病因学因子。”

1889年Cheadle第一次提出风湿热是一个家族性疾病。二十世纪三十年代，已经报导了多组不同类型家族性心血管疾病，Wilson和Schweitzer是第一个试图对这些疾病中的某个疾病进行遗传学分析的。1937年他们指出风湿热易感性的最好解释是单基因常染色体隐性遗传。

早在1931年Coburn就提出链球菌病因学，但是，甚至到了五十年代，还有一些人不完全同意这个观点。复习一下以往有关风湿热遗传学方面的文献，对所有打算了解这个疾病的遗传与环境相互作用的人，都是很有教益的。现代研究风湿热的基本观点，主张对还没有发生风湿热的病人，要积极治疗A组 β -溶血性链球菌感染；对已经有风湿热的病人，则要注意预防再次链球菌感染（终身用抗菌素预防）。但是，很清楚，风湿热有一个遗传学方面的问题，这将在以后章节中进一步讨论。

先天性心脏病是当前引起遗传研究工作者巨大兴趣的一类重要的心血管疾病。在五十年代第一次系统研究这类疾病之前，在文献资料中，有过一些有关亲属间发生先天性心脏病的零星报导，由于当时技术条件和临床诊断知识的明显限制，先天性心脏病的早期研究是受到阻碍的。还有，收集资料的方法，也不适应研究工作的开展，如：邮询。六十年代到现在，由于其他领域的技术进步，更深入地进行先天性心脏病的病因学研究，才有了可能。

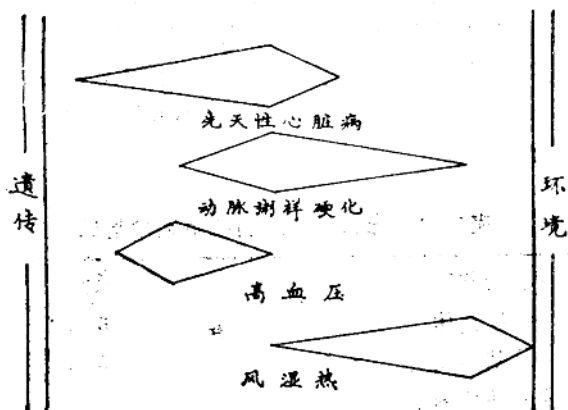


图 1—1：四类主要心血管疾病的遗传与环境两极间的闭联集合

图 1—1，是一个尝试，把四类主要心血管疾病放到遗传和环境两极之间的闭联集合 (Continuum) 之中。显而易见，这两极之间的相互作用是很大的。在这四类心血管疾病中，不论哪一类病人，既不受遗传，又不受环境影响的百分比，相对来说是小的。图内，先天性心脏病 (CHD) 和动脉粥样硬化，形象化的象一个尖艇，处在闭联集合的中部。对 CHD，遗传作用的范围比较大，而动脉粥样硬化的环境影响范围则比较大。对高血压，虽然研究的还相当不够，但是，可以看出个体的血压水平处于遗传的强大影响之下，并易为环境因素所触发。风湿热的发生需要有 β -溶血性链球菌的感染，而不管遗传易感性的强度如何。图 1—1 的遗传——环境相互作用给我们提供了一个了解这些疾病的新方法。

表 1—I 的先天性心血管疾病病因学的估计，总结了我们的目前的临床经验。大约 8 % 的病人，遗传因素居主要地位，环境的作用则很轻微。目前，大约 2 % 的病人，环境的因素显然超过遗传的作用。如风疹、反应停 (thalidomide) 流行时，可以变得更明显。

表 1—1 先天性心脏病的病因学基础

原发的遗传因素	
常染色体	5 %
单基因突变	3 %
原发的环境因素	
风疹	≈ 1 %
其他	≈ 1 %
遗传——环境相互作用	
(多因素遗传)	≈ 90 %

对最大多数病人的疾病，最好的解释是多因素遗传 (见第六章)，也就是遗传易感性和环境致畸原的相互作用。目前，我们估计：约有 90 % 的病人是属于这个类型的。自然，随着知识的积累，这一个大类，还可以进一步细分为，以基因作用为主，和以致畸原作用为主的两类。

第七章，将讨论动脉粥样硬化及由此病变形成的心血管疾病。至于动脉硬化和其他血管病严格地讲并不属于动脉粥样硬化这个分类之内。但我们也把它放在这一章节中，分别加以讨论。

动脉粥样硬化心血管疾病的产生，是遗传与环境相当复杂

的相互作用的结果，不是一个简单的图表所能表示出来的。但这并不妨碍作者为此画出一个简明的相互作用图(见图7—1)。假使我们能把基因作用为主与环境作用为主，清楚地区分开来，那么我们的防治工作就会好做得多了！我们现在还不能清楚分开，这表现在为什么有些人能耐受高胆固醇、高脂、香烟、紧张等，并能泰然处之；有些人则不能。我们的目标是要能够识别哪些人有高度遗传危险。在第七章中，虽然没有正面回答这个问题，但是比较多地指出了可能研究的方向。

为了便于讨论，我们安排了一章高血压与风湿热遗传学的专题，对高血压的遗传学和遗传咨询的作用方面，还有很多地方需要很好学习，至于风湿热，重点自然应该放在环境的作用上，对风湿热的遗传易感性还很不清楚。

为提供必要的遗传咨询资料，有些方法可供选择，系统而有条理的复习文献，把各家调查结果排列成表，就是一个标准的可行的方法。应当给予从事这方面工作的大量工作人员适当的荣誉，并允许各个单位(包括我们在内)的成果，能互相交流与比较。这就会编成厚厚的一册书，比现在这本要厚得多。

一些研究人员，如：美国的McKusick，德国的Fuhrmann，瑞典的Zetterquist在心血管疾病的病因研究上付出了大量的富有创造性的劳动，还有许多遗传学家、心脏病学家、畸形学家和流行病学家——基础研究人员和临床工作人员——应当一一列举，以赞扬他们的重要贡献。但是他们之中的大多数人的姓名，甚至在本书的参考目录中都未能列入，这并不是对他们的成就不表示赞许，而是因为篇幅有限，我们力求把这本书写的尽量简洁一些，我们打算为读者提供的，不可能详尽无遗，而只能是一本简便的手册。

本书的数据，主要依靠我们自己的已出版和尚未出版的观

察资料。但是我们每个组的资料有限，不足以排除误差。所以，我们也采用了其他人的资料。在采用时，不作详细比较了，但力求与我们所掌握的资料一致。我们在咨询时所作的最后结论是简明扼要的。

本书的作者是临床医师，所以，我们不是在理论上研究心血管疾病的遗传学，我们的目的是预防心血管疾病，首要的是：确定风险率和确定哪些病人处于危险中。

第二章 先天性心脏病： 染色体异常

某些临床综合征，如：Turner 氏综合征，Down 氏综合征，在染色体异常未被认识之前，一般认为，这些综合征的一个重要特征是先天性心脏病。随着染色体异常的发现，出现了一个探索适用范围的热潮。一些常见综合征被确定后，曾经考虑在明显的染色体畸变的合并症中，也可能发现非综合征的、散在的心脏结构异常。但情况可能并不是这样，在这方面新的分带技术还没有充分发展，象这样的合并症（在不存在其他异常时）虽不一定能够揭示出来，但也不能完全排除这种可能性。

在过去五年内，由于分带技术（这是核型分析的又一个重大进展）的开展，小的缺失与部分三体形成的染色体综合征的数字在急速增加。文献资料关于常见综合征心血管方面的观点，已如同上述；对于不常见的综合征则仍然用心血管的观点作不恰当的描述。因此，我们必须适当的选择现有的文献资料。首先一点，在知识的现阶段，当我们想到染色体变异是形成先天性心脏损害的病因时，我们应当想到这是个综合征，并明显地具有其他发育不良的表现。临床医生要能够识别和诊断常见综合征，进行常规的心血管异常检查。遇到不常见综合征，可借助各种畸形的典型特征协助诊断，并作必要的核型分析，以确定诊断。从遗传咨询的观点看，染色体异常形成的先天性心脏缺损（加上综合征的其他特征），在家庭中直接传递是比较不

多见的。但是这类疾病在家族中重现的危险，将随着等臂染色体、易位染色体、环状染色体及其他结构异常的出现，而会有各种程度的增加。这点很清楚，在咨询门诊时，一定要作核型分析，所以，我们不打算重复讲述每一个染色体异常，如：出现易位会增加重现风险等。

这种家族重现风险 (familial recurrence risk) 虽然不常发生，但这并不意味着临床遗传学在正确诊断伴有先天性心血管病的染色体综合征方面没有价值。一个医生愈是了解病人的情况 (或可能的情况)，就愈能更有效地诊断、治疗与估计预后。临床工作与基础研究必须统一语言，在咨询的时候，才能提出家族重现风险的最好的近似数值。

表2—1，是染色体异常的先天性心血管疾病的发生情况，是作者根据所收集的大量病例统计出来的。表内心脏病的发病率，以18三体为最高，达99%，Klinefelter 综合征最低，为14%。表的右边，顺序排列了每一综合征最常见的三个心脏损害。可以看出：在一般人群中经常发生的各类心血管畸变，多属于常染色体的异常。X性染色体的畸变，在缺少一个X染色体的Turner氏综合征中，其畸变多源于父方；而在X染色体增多的，如XXXXY综合征时，畸变多源于母方。

详细讨论每一个染色体综合征的所有特征不属于本书范围，我们主要提供一个简要的能满足一般诊断要求的临床特征，并在心血管方面有所侧重。书中有些地方，关于发生率、常见病损，和其他细节的结论，可能与我们所引用的参考文献有细微出入，这些差异是对我们经验的补充，也反映了过去发表的各种数字间存在着某些不一致的地方。

表 2—1 一些染色体畸变的先天性心脏病 (CHD)

	CHD 发病率(%)	最常见的病损		
		1	2	3
总人口中	1	VSD	PDA	ASD
21三体	50	VSD或AV管	ASD	PDA
18三体	99 ⁺	VSD	PDA	PS
13三体	90	VSD	PDA	Dex
22三体	67	ASD	VSD	PDA
22部分三体 (猫眼)	40	TAPVR (复杂的)	VSD	ASD
4 P -	≈40	ASD	VSD	PDA
5 P - (猫叫综合症)	≈20	VSD	PDA	ASD
8 三体(嵌合体)	≈50	VSD	ASD	PDA
9 三体(嵌合体)	>50	VSD	coarc	DORV
13q -	≈25	ASD		
+14q -	>50	PDA	ASD	Tet
18q -	<50	VSD		
XO Turner	35	coarc	AS	ASD
XXXXY	14	PDA	ASD	ARCA

注: ARCA = 异常的右冠状动脉

Dex = 右转

DORV = 双出口右心室

VSD = 室中隔缺损

PDA = 动脉导管未闭

ASD = 房中隔缺损

TAPVR = 完全性肺静脉畸形回流

coarc = 缩窄

Tet = 四联症

常染色体异常

21三体 (Down氏综合征)

在常染色体异常中, 21三体是最多见的综合征, 群体频率大约是 1:660。一般临床特征概括在表 2—Ⅰ 中。50% 的 Down 氏综合征病人有先天性心脏畸形。在参考文献中, 有三篇材料收集了大量的 Down 氏综合征病例, 关于他们的心脏损害情况, 有一些不一致的地方。但是更多是表面上的, 而不是实质的不一致, 这与心脏损害的界限、探查方法、完全房室管与室中隔缺损 (VSD) 的发生频率大致相似等情况有关。大多数心脏学家认为 Down 氏综合征特征性的心血管损害是完全房室管。这种损害给临床带来很大麻烦, 这是在诊治危重的 21 三体病人中早就认识到的。

表 2—Ⅰ 21三体的病人特征

部 位	临 床 所 见
一般情况	性分布相等, 生存期不等
神经病学	张力低下, 精神运动迟滞
头 部	具有相似的特殊面貌(胜似同胞兄弟姐妹); 枕骨扁平
眼	斜视, 内眦赘皮, Brushfield 斑

耳	小、常低位
鼻	低鼻梁
口与颈 部	伸舌，舌有裂纹，继发上颌发育不全，腭狭窄 宽阔，常有颈蹼
心脏	先天性心脏损害约50%，室中隔缺损、房室管最 常见
腹部	腹直肌分离，脐疝，十二指肠闭锁
手	手小，指短。小指内弯
足	大足趾与第二足趾明显分开，足底部有沟纹。
泌尿生殖	偶有隐睾
X线	骨盆X线髌指数 $<60^{\circ}$ ；小指中节发育不全
皮纹	类人猿皱纹，远侧轴掌纹三角，在第四指和小指 上有10个尺侧袢或桡侧袢。
发病率	1:660

其他的常见病损是：房中隔缺损(ASD)，原发与继发的单纯动脉导管未闭(PDA)，或动脉导管未闭伴有房室管或室中隔缺损(VSD)和法乐氏四联症。与一般人群相比，Down氏综合征的心血管异常多表现为完全的或不完全的心内膜垫缺损，而较少地表现为大血管的移位。

在随访Down氏综合征先天性心脏病患者的时候，医生和咨询工作人员必须了解某些特殊的问题。这些病儿和其他外表上有相同的解剖学上的异常患儿相比，有一种比较迅速地发展成为肺动脉高压症的倾向。对此有一个可能的解释：那就是他们并不是真正在解剖上有相同的缺损；在作心导管插入术之前，复查一些仅仅诊断为室中隔缺损或房室管的患儿时，意外发现还有动脉导管未闭，在高压下有大量血液流向肺部。但