

心血管遗传病学

GENETICS IN CARDIOVASCULAR DISEASE

主编：李广镛 张开澄
[美] Tsung O Cheng M.D.
主审：李璞 陈灏珠



北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

心血管遗传病学

GENETICS IN CARDIOVASCULAR DISEASE

主编 [中]李广镰 张开滋

[美]Tsung O'Cheng MD

主审 李 璞 陈灏珠



A0280578

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

(京) 新登字147号

图书在版编目 (GIP) 数据

心血管遗传病学/李广镛等主编. —北京: 北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社, 1994

ISBN 7-81034-412-9

I . 心… II. 李… III. 心脏血管疾病: 遗传病-研究 IV.
R541.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (94) 第09839号

北京医科大学联合出版社出版发行
中国协和医科大学
(100083 北京学院路38号 北京医科大学院内)
北京密云华都印刷厂印刷 新华书店经销

* * *

开本: 787×1092 1/16 印张: 22 字数: 549千字
1994年12月第1版 1994年12月北京第1次印刷 印数: 1—2500册
定价: 28.40元(平)

发扬现代生物学伟力
为维护人类健康造福

敬颂邵宗铨教授等大作付梓

宋 健 一九九三年十月

应用高新技术提
高心血管遗传病
的诊治水平

陈敏章
九四年二月

编委名单

(按姓氏笔划为序排列)

(郑宗鐸) Tsung O Cheng 美国乔治·华盛顿大学医学院

王伟 丹东市第一医院

王世海 大兴安岭地区中心医院

王遇康 四川省卫生干部管理学院

任桂芝 青岛医学院附属医院

刘叔章 哈尔滨医科大学

刘晓媛 秦皇岛市第一医院

孙启斌 丹东市第一医院

邱维勤 上海铁道医学院附属甘泉医院

李广镰 广州市第一人民医院

李树林 哈尔滨医科大学第一附属医院

张子彬 滨州医学院附属医院

张文博 滨州医学院

张开滋 丹东市第一医院

周作新 同济医科大学

杨思源 上海儿童医院

赵淑华 肇庆市第一人民医院

祝善俊 第三军医大学第二附属医院

郭连瑞 丹东市第一医院

顾静安 上海医科大学儿科医院

钱永如 重庆医科大学儿童医院

崔博 丹东市第一医院

曾冲 广州市第一人民医院

序

心血管疾病是危害人类健康的重要因素，已构成我国成人死亡第一、二位原因。心血管疾病中，有相当多的病种属于遗传病或与遗传因素有关。如先天性心脏病、家族性高胆固醇血症、原发性高血压、冠状动脉硬化心脏病、风湿性心脏病、心肌病等的发生均在不同程度上受遗传因素制约。

“控制人口数量，提高人口素质”是我国基本国策。为了提高我国人口素质、必须首先控制遗传病在我国人群中的流行，心血管遗传病的控制更是首当其冲。这就要求临床医生对心血管遗传病有深入的了解并掌握其遗传特点、诊断、治疗、预后，尤其是预防措施，积极开展防治工作。由于历史的原因，我国的临床医生中多数缺少医学遗传学训练。因此，在承担这一任务时将会感到无从下手，难于胜任。

张开滋等二十余位医师所编著的《心血管遗传病学》一书对已认识到的212种与遗传有关的心血管疾病进行了系统论述，就其遗传方式、发病机理、临床表现、诊断、治疗、预后和预防措施等方面的知识进行了介绍，比较全面地反映了近年来国际上对心血管遗传病研究的进展。这对缺少医学遗传学训练的我国广大临床医生来说，是一本不可缺少的参考书。我相信本书的出版必将推动我国心血管遗传病研究的进展。

校阅后感到实用性强，值得临床医生和医学遗传学工作者阅读参考，故乐于作序。

中 国 遗 传 学 会	副 理 事 长
中华医学会医学遗传委员会	副主任委员
中国医学科学院学术委员会	委 员
国务院学位委员会学科评议组	成 员
哈尔滨医科大学遗传研究室	主 任
生物教研室	主 任

李 璞

1993.2.12于哈尔滨医科大学

序

80年代末由刘祖洞教授主编，科学出版社出版的《医学遗传学丛书》各分册陆续出书。作为该丛书中的一本，由张开滋、李广镰等主任主编的《遗传性心血管疾病》于1988年脱稿，1990年3月问世。遵作者之嘱，我曾为该书作序。序中提到“由于基因或基因载体(染色体)发生变异或出现异常，后代就可能按这种异常的遗传信息，经过一定的生长发育过程形成遗传性疾病”。“许多心血管病(包括先天性和后天性的)属遗传病的范畴，而不少遗传性疾病常同时有心血管受累。因此，心血管病在遗传性疾病中，占有重要的地位”。

该书出版6年来，国内、外对遗传性疾病的研究不断地发展着。其中从细胞水平和分子水平进行研究的细胞遗传学和分子遗传学发展得尤其迅速，使得一些遗传性疾病的基因诊断和基因治疗更为可能。医学遗传学也在临床医学中向广度和深度发展，形成新的应用学科临床遗传学，着重研究有关临床各学科中遗传性疾病的诊断、预防和治疗。同时，随着医学的不断发展，人民生活水平的提高，多数传染病得到控制，个别已经消失，人民期望寿命延长，一些慢性非感染性疾病逐渐增多，成为现代突出的医学问题，其中心血管病尤其显得重要，已成为导致人口死亡的主要疾病。遗传性心血管病作为心血管病的组成部分，自然也就成为临床遗传学所研究的主要内容。

在这样的形势下，《遗传性心血管疾病》一书的内容已不能适应当前的需要。张开滋、李广镰主任和郑宗锸教授合作主编了《心血管遗传病学》这本新书。从遗传和临床两个角度，对212种与遗传有密切关系的心血管病作了全面而又有所侧重的描述。对每病阐明其发病机理、病理、遗传学特点、临床表现、诊断和分型、治疗和预防以及遗传咨询等。内容比较丰富，既有理论探讨，也有实际经验介绍，对提高和普及心血管病的遗传学知识都有较大的作用，是一本较有实用价值的参考书，可供心脏科、内科和儿科医师在临床工作中参考，也可作为计划生育和遗传学研究工作者开展遗传性心血管病防治研究的借鉴。值得向他们推荐，特为作序。

上海医科大学中山医院心内科主任

上海市心血管病研究所所长

世界卫生组织心血管病研究和培训合作中心主任

世界卫生组织专家咨询委员会委员

中华医学会心血管病学会副主任委员

陈灏珠

1994年5月15日于

上海医科大学附属中山医院上海市心血管病研究所

前 言

迄今人们已认识到的遗传性疾病已超过了 5000 种，构成了对人类生命和健康的极大威胁，其中以遗传性心血管疾病危害尤烈。另一方面，医学遗传学迅猛发展，并与临床医学各学科相互渗透，形成多个新的学科分支已成为现代医学的特征之一，心血管遗传病学就是其中的一门新学科。为提高我国广大临床医生的遗传学知识水平，形成一支强大的研究和防治心血管遗传病的队伍，我们曾编译了《心血管系统遗传病》（黑龙江科技出版社，1984年）和《遗传性心血管疾病》（科学出版社，1990年）两书，填补了国内空白，对普及和提高我国心血管遗传病的防治水平，起到了一定的促进作用。该两书定稿出版迄今已有数载，一则因当时的出版条件所限，该两书均为框架式结构，概要式写法，论述欠详尽，病种欠齐全，编排亦有不便于临床医生使用之处；二则该两书出版后，受到国内外专家的好评和广大读者的欢迎，早已销售一空，而求购者至今不绝。有鉴于此，在众多前辈的鼓励支持下，我们决定出一部全新、完整而系统的《心血管遗传病学》专著，以反映我国在该领域的研究现状和当代国外的研究水平。

本书是国内外16个医疗单位23位有遗传性心血管疾病研究专长的医学遗传学专家和临床心血管病学专家通力合作，发挥各自所长的结晶。其中尤其值得称道的是美国乔治·华盛顿大学医学院心内科教授Tsung O.Cheng(郑宗锷)博士。郑教授是国际著名心脏病专家，年逾七旬，著作等身。多年来与我们进行学术协作，在国内外发表论文、编著医书，志同道合、亦师亦友。此次共同筹划和编著此书，辛勤耕耘，付出巨大的心血、理所当然并列为主编。

编著此书，我们本着充实、提高、更新的原则，博采群说，精心选取、力求能充分反映国内外在该领域的新观点、新成就和新进展，同时又力求便于临床医生使用，使之具有科学性、先进性和指导性，成为一本高品位的实用型参考书。

为保证本书质量，德高望重的医学遗传学家李璞教授、心血管病专家陈灏珠教授审校了全书。他们为本书质量审定所付出的巨大劳动和提携后人的长者之风，是值得我们感佩和敬仰的。

本书写作过程中得到第二军医大学蒋左庶、华西医科大学张思仲，兰州医学院李崇高，哈尔滨医科大学傅世英、黄永麟、朱文峰，中国医科大学孙开来，中山医科大学刘焯霖、陈国伟，佳木斯医学院吕学钦，河北医学院都本洁，天津医学院刘桂蕊，陕西省中医药研究院马慰国等教授的指导。《国外医学》（遗传学分册）戴德林，《中华医学遗传学杂志》刘萍，《遗传》杂志李绍武等提供了宝贵资料，使本书得以充实。丹东市第一医院邢伟等医师帮助誉抄绘图，特表谢意。

特别值得提出的中央领导同志对本书的编著和出版尤为关注，国家科委宋健主任欣然命笔题词，卫生部陈敏章部长两次题写书名并题词，为本书添色增辉。表达了党和政府对医学遗传学事业的重视和支持，也是对我们工作的肯定和鼓舞。更是对医务工作者的关爱。还得到丹

东市卫生局、丹东市第一医院；广州市第一人民医院领导的支持；北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社的领导和责任编辑予以大力支持，以及美国默沙东制药公司广州办事处的襄助使本书能按期出版，功不可灭，由衷地表示感谢。

在欣喜宿愿得偿的同时，我们倍加感怀长期培养、鼓励支持我们的前辈和师长，以及帮助我们工作的同事们、谨以此书献给您们，并留给我们的亲人和学生，更祈望本书能对读者有所裨益。

由于临床遗传学的飞速发展，新概念不断出现，旧观点不断更新，加以我们水平有限，本书肯定有许多不足和错误之处，我们恳切期望专家，同道和读者给予批评指正，以便今后补充修订。

李广镰 张开滋

1993年10月于北京

目 录

第一章 概论.....(1)

- 第一节 遗传性心血管疾病研究概况.....(1)
- 第二节 遗传因素在遗传性心血管疾病发生中的作用.....(6)
- 第三节 遗传性心血管疾病的特点及分类.....(7)
- 第四节 遗传性心血管疾病的诊断.....(18)
- 第五节 遗传性心血管疾病的遗传咨询.....(21)
- 第六节 遗传性心血管疾病的防治.....(25)

第二章 先天性心脏病.....(29)

- 第一节 先天性心脏病的遗传学研究.....(30)
 - 一、房间隔缺损.....(39)
 - 二、室间隔缺损.....(39)
 - 三、动脉导管未闭.....(40)
 - 四、法乐四联症.....(40)
 - 五、肺动脉狭窄.....(41)
 - 六、主动脉口狭窄.....(41)
 - 七、家族性主动脉瓣上狭窄.....(41)
 - 八、主动脉缩窄.....(41)
 - 九、大动脉转位.....(42)
 - 十、心内膜垫缺损.....(42)
 - 十一、原发性肺动脉高压.....(42)
 - 十二、二尖瓣脱垂.....(42)
 - 十三、左心发育不良.....(43)
 - 十四、右心发育不良.....(43)
 - 十五、Ebstein畸形.....(43)
 - 十六、主动脉瘤.....(43)
- 第二节 心脏致畸原与先天性心脏

病.....(43)

- 一、抗惊厥药及其所致的综合征.....(46)
- 二、避孕药的致畸作用.....(46)
- 三、锂.....(47)
- 四、苯异丙胺.....(47)
- 五、性激素.....(47)
- 六、反应停和反应停综合征.....(47)
- 七、酒精与胎儿酒精综合征.....(47)
- 八、吸烟的致畸作用.....(48)
- 九、VACTERL联合畸形.....(48)
- 十、先天性风疹综合征.....(49)
- 十一、胎儿巨细胞病毒综合征.....(49)
- 十二、胎儿弓形体病综合征.....(50)
- 十三、母亲疾病.....(50)
- 十四、其他.....(50)
- 附1 小儿先天性心脏病姊妹染色体交换.....(53)
- 附2 先天性心脏病与免疫学.....(54)
- 附3 胎儿超声心动图的临床研究.....(56)

第三章 单基因病与先天性心脏病.....(59)

- 第一节 常染色体显性遗传病.....(60)
 - 一、Holt-Oram综合征.....(60)
 - 二、豹皮综合征.....(62)
 - 三、Marfan综合征.....(62)
 - 四、先天性颅面骨发育不良.....(63)
 - 五、尖头并指(趾)综合征.....(66)
 - 六、Noonan综合征.....(67)
 - 七、成骨不全.....(68)
 - 八、下颌骨面骨发育不良.....(69)
 - 九、耳聋一眼病一白发综合征.....(70)
 - 十、弯刀综合征.....(71)
 - 十一、Townes综合征.....(71)
 - 十二、家族性矮小身材、瓣膜心脏病、特殊面容综合征.....(72)
 - 十三、Saethre-Chotze综合征.....(72)

十四、成人型多囊肾·····	(73)
第二节 常染色体隐性遗传病 ·····	(74)
一、尖头多指(趾)畸形综合征·····	(75)
二、点状软骨发育不全·····	(75)
三、软骨外胚层发育不全·····	(76)
四、先天性全血细胞减少症·····	(76)
五、血小板减少症伴桡骨发育不全综合征·····	(77)
六、无脾综合征·····	(78)
七、多脾综合征·····	(79)
八、Meckel综合征·····	(80)
九、鸟头-侏儒综合征·····	(80)
十、斯-李-奥综合征·····	(81)
十一、短指-球形晶体综合征·····	(81)
十二、肝-脑-肾综合征·····	(82)
十三、家族性小头畸形·····	(83)
十四、劳-穆-毕综合征·····	(83)
十五、脑-肋骨-下颌骨综合征·····	(84)
十六、隐眼综合征·····	(85)
第三节 性连锁遗传病 ·····	(85)
一、灶性皮肤发育不良·····	(86)
二、色素失调症·····	(87)
三、脆性X染色体综合征·····	(88)
第四章 染色体病与先天性心脏病 ·····	(92)
第一节 常见染色体异常性心血管 疾病 ·····	(92)
一、21三体综合征·····	(92)
二、18三体综合征·····	(93)
三、13三体综合征·····	(95)
四、22三体综合征·····	(95)
五、22部分四体综合征·····	(96)
六、8三体综合征·····	(96)
七、9三体综合征·····	(97)
八、14近端部分三体综合征·····	(98)
九、4p部分单体综合征·····	(99)
十、5p部分单体综合征·····	(99)
十一、13q部分单体综合征·····	(100)
十二、18q部分单体综合征·····	(101)
十三、特纳综合征·····	(101)
十四、XXY综合征·····	(103)
十五、49,XXXXY综合征·····	(103)

第二节 少见的染色体异常性心血管 疾病 ·····	(104)
一、1p部分单体综合征·····	(104)
二、1q部分单体综合征·····	(105)
三、1q部分三体综合征·····	(105)
四、2q部分单体综合征·····	(106)
五、2q部分三体综合征·····	(107)
六、3p部分单体并3q部分三体综合征 ·····	(107)
七、3p部分三体综合征·····	(108)
八、3q部分三体综合征·····	(108)
九、4q部分单体综合征·····	(109)
十、4q部分三体综合征·····	(110)
十一、5q部分三体综合征·····	(110)
十二、6p部分三体综合征·····	(111)
十三、6q部分单体综合征·····	(112)
十四、7p部分单体综合征·····	(112)
十五、7p部分三体综合征·····	(112)
十六、8p部分单体综合征·····	(112)
十七、8p部分三体综合征·····	(113)
十八、8q部分三体综合征·····	(114)
十九、9p部分单体综合征·····	(114)
二十、9号环状染色体综合征·····	(115)
二十一、10p部分单体综合征·····	(115)
二十二、10p部分三体综合征·····	(116)
二十三、10q部分单体综合征·····	(116)
二十四、10q部分三体综合征·····	(117)
二十五、11q部分三体综合征·····	(117)
二十六、12p部分单体综合征·····	(118)
二十七、12p部分三体综合征·····	(129)
二十八、13号环状染色体综合征·····	(119)
二十九、14三体综合征·····	(120)
三十、15q22→qter三体综合征·····	(120)
三十一、15号环状染色体综合征·····	(121)
三十二、16p部分三体综合征·····	(122)
三十三、18pter→q12三体综合征·····	(121)
三十四、18q12→qter三体综合征·····	(122)
三十五、19q13→qter三体综合征·····	(123)
三十六、20p部分单体综合征·····	(124)
三十七、20p部分三体综合征·····	(124)
三十八、21单体综合征·····	(125)
三十九、21环状染色体综合征·····	(125)

四十、22pter→q11单体综合征	(126)
四十一、22pter→q13三体综合征	(126)
四十二、三倍性综合征	(127)
四十三、48,XXXX综合征	(128)
四十四、49,XXXXX综合征	(118)

第五章 遗传方式未定的综合征与先

天性心脏病 (134)

一、先天性多关节弯曲	(135)
二、非对称性哭泣面容	(136)
三、C综合征	(137)
四、动脉-肝发育不良	(138)
五、CHARGE 联合畸形	(139)
六、唇裂	(140)
七、腭-心-面综合征	(141)
八、de Lange综合征	(142)
九、先天性胸腺发育不良	(143)
十、肢-皮-心综合征	(144)
十一、眼-耳-脊椎综合征	(145)
十二、Klippel-Fiel综合征	(146)
十三、Kartagener 综合征	(147)
十四、Larsen综合征	(148)
十五、线性皮脂痣	(149)
十六、Poland综合征	(149)
十七、短肋-多指综合征	(150)
十八、Robinow综合征	(151)
十九、Rubenstein-Taybi综合征	(152)
二十、Silver综合征	(153)
二十一、Williams综合征	(154)
二十二、Beckwith-Wiedemann综 合征	(156)
二十三、Robin 综合征	(157)
二十四、心-手-足综合征	(158)

第六章 高血压病 (176)

第一节 高血压病的发病机制	(162)
第二节 高血压病的遗传方式	(163)
第三节 高血压病的遗传咨询	(179)

第七章 高脂血症与冠心病 (186)

第一节 遗传性高脂血症	(187)
第二节 冠心病的其他危险因素	(197)

第三节 冠心病的遗传性与遗传学

(206)

第四节 对冠心病危险因素的干预

(209)

第五节 结论 (209)

附: 长寿综合征 (211)

第八章 风湿热和风湿性心脏病 (219)

第九章 心肌病变 (236)

一、肥厚性心肌病	(236)
二、扩张性心肌病	(237)
三、强直性肌营养不良	(238)
四、进行性肌营养不良	(239)
五、少年型家族性进行性脊髓性肌萎缩	(241)
六、Fridreich共济失调	(241)
七、重症肌无力	(242)
八、粘脂贮积症	(243)
九、糖原贮积病Ⅱ、Ⅲ型	(244)
十、岩藻糖苷贮积症	(245)
十一、粘多糖贮积症	(246)
十二、地中海贫血	(247)
十三、镰形细胞贫血	(248)
十四、原发性血色病	(249)
十五、心内膜弹力纤维增生症	(250)

第十章 遗传性心脏节律和传导异常

(253)

一、房性心动过速和心房颤动	(252)
二、室性心律失常	(254)
三、遗传性原发性心脏节律和传导异常	(255)
四、眼肌麻痹伴房室传导阻滞	(258)
五、遗传性 Q-T 间期延长综合征	(259)
六、家族性预激综合征	(262)
七、家族性病态窦房结综合征	(263)
八、家族性早期复极综合征	(264)
九、直背综合征	(265)
十、Refsum 综合征	(266)
十一、周期性麻痹	(167)
十二、腓骨肌萎缩症	(268)

十三、心肌淀粉样变.....	(268)
十四、先天性 β 脂蛋白缺乏症.....	(369)
十五、肾上腺-性征综合征	(270)

第十一章 外周血管病变 (273)

一、早老症.....	(273)
二、成人型早老症.....	(274)
三、肢端早老症.....	(274)
四、变形性早老症.....	(274)
五、侏儒-视网膜萎缩-耳聋综合征 ...	(275)
六、面部红斑侏儒综合征.....	(275)
七、先天性皮肤异色症.....	(276)
八、卷发综合征.....	(277)
九、尿黑酸尿症.....	(277)
十、家族性 α 脂蛋白缺乏症	(278)
十一、多发性大动脉炎.....	(279)
十二、家族性嗜铬细胞瘤.....	(280)
十三、神经纤维瘤病.....	(281)
十四、多发性纤维瘤病.....	(282)
十五、皮肤松垂症.....	(283)
十六、弹力过度性皮肤综合征.....	(283)
十七、弹性假黄瘤.....	(285)
十八、先天性肺动静脉瘘.....	(285)
十九、遗传性出血性毛细血管扩张症...	(286)
二十、遗传性良性毛细血管扩张.....	(287)
二十一、遗传性炎性血管炎伴持久性结 节.....	(287)
二十二、毛细血管扩张性共济失调.....	(287)
二十三、Coffin-Lowry综合征	(288)
二十四、小脑视网膜血管瘤综合征.....	(288)
二十五、弥漫性血管角质瘤.....	(289)
二十六、血管-骨肥大综合征.....	(290)
二十七、脑三叉神经血管瘤病.....	(291)

二十八、软骨发育不良并血管瘤.....	(291)
二十九、多发性血管球瘤.....	(292)
三十、血管脂肪瘤.....	(292)
三十一、Divry-Van Bogaert综合 征.....	(293)
三十二、雷诺病.....	(293)
三十三、遗传性血管性水肿.....	(295)
三十四、遗传性血管神经性喉水肿.....	(295)
三十五、家族性淋巴水肿.....	(296)

第十二章 其他心血管病 (300)

一、家族性心脏粘液瘤.....	(300)
二、结节性硬化症.....	(301)
三、Mulibrey侏儒症.....	(303)
四、同型胱氨酸尿症.....	(304)
五、囊性纤维性变.....	(305)
六、家族性植物神经机能障碍.....	(307)
七、X综合征.....	(308)
八、家族性心脏脂质沉积症.....	(310)
九、先天性甲状腺机能减退症.....	(310)
十、家族性甲状腺机能亢进症.....	(310)
十一、系统性红斑狼疮.....	(312)
十二、进行性系统性硬化症.....	(313)
十三、类风湿性关节炎.....	(314)
十四、强直性脊柱炎.....	(315)
十五、家族性柯兴综合征.....	(315)
十六、糖尿病.....	(316)

附录I 心血管遗传病的基因定位..... (319)

附录II 心血管遗传病的皮纹学改变

..... (321)

主要参考文献..... (324)

中文病名索引..... (325)

英文病名索引..... (330)

第一章 概 论

第一节 遗传性心血管疾病研究概况

一、简史

人类遗传学(human genetics)是研究人类(包括个体和群体)遗传性状和变异规律及其物质基础的科学。医学遗传学(medical genetics)是人类遗传学的主要组成部分,主要是研究人类病理性状遗传规律及物质基础,是遗传学和医学结合的一门边缘科学,通过探讨人类疾病发生发展与遗传因素的关系,提供诊断、治疗、预防遗传性疾病的科学依据,从而对改善人口素质做出贡献。晚近,从医学遗传学发展出一个重要分支,即临床医学和遗传学相互渗透形成的一门学科——临床遗传学(clinical genetics),主要是研究遗传病(genetic disease)形成机理、传递方式、诊断、治疗、预后、复发风险和预防措施,以控制遗传病对人类的危害。遗传性心血管病既是临床常见病、多发病,又是主要遗传性疾病之一,属于临床遗传学的重要组成部分。

早在1745年,意大利著名医生Lancisi就曾断言“……无可否认,心脏病变可以由父母传递给子女。心脏缺陷可在转瞬之间就由父母打上深深的烙印并传给下一代”。尽管这种说法在当时更多的是属于一种天才的推测,而并非是有充分科学依据的结论,但是,它却清楚地表明,至少在200年前,人类就开始觉察到了心血管系统疾病与遗传之间的密切关系。之后,从对单个的病种,少数家族性病例的认识和收集到发展成一门内容丰富、实用性强、具有相应理论体系的新的边缘学科分支,大致经历了三个时期。

20世纪50年代以前,是对遗传和心血管疾病的密切关系认识时期。这一时期人们主要是发现和收集心血管疾病的家族性病例。例如1869年Morgagni,1873年Fagge,1897年Osler,1899年Cheadle,1922年Levy,1923年Weitz,1929年Stocks,1934年Agman,1940年Casekn,1948年Wilkinson等都从不同侧面分别报告了不同心血管疾病的家族发病现象,并注意到了其遗传因素,特别是1865年孟德尔发现遗传规律和1900年这些规律重新得到人们重视,以及1926年摩尔根的《基因论》的发表,从遗传学上给人们提供了研究心血管疾病的理论基础。从此之后,临床医生纷纷应用孟德尔遗传规律和基因论来解释和探讨心血管疾病的家族发病倾向。当时提出的许多见解,经过以后多年的验证,迄今仍被人们认为是正确的。当然,由于历史与技术条件所限,人们在认识心血管疾病与遗传之间有何关系的过程中,尽管有一些失误,但这一时期的工作为以后的心血管遗传学研究打下了坚实的基础。

20世纪50~60年代是心血管疾病遗传学研究迅速发展并开始形成一门新的分支学科的重要时期。进入20世纪,随着医学科学的发展,自然与社会因素的改变,疾病发生谱亦发生变化,心血管疾病已成为威胁人类健康和生命安全的最大危险因素之一。据美国调查1900年因心血管疾病而死亡人数只占人口死亡总数的17%,而1950年已占死亡总数的47%,1960年升高至48.1%。心血管疾病的防治已成为人类面临的紧迫问题。这就要求医学界在预防上予以

极大的重视；同时，心血管诊断新技术、新仪器的开展与应用；心血管疾病的诊断与治疗已取得满意的进展，这就促使越来越多的医学工作者有可能将研究重点转移到心血管疾病的病因学、发生机理和流行病学的探讨上来。积极预防心血管疾病发生的有效途径就包括认识和控制遗传因素对心血管疾病发生的影响。同时，这个时期医学遗传学本身也取得了一系列重大突破，染色体技术的发展，人类染色体与染色体病的确定，分子病概念的提出与证实，产前诊断技术的应用，大规模遗传病的普查方法，群体遗传学和遗传流行病学的形成等等，都为心血管疾病的遗传学研究提供了理论依据和研究手段。在短短的20年间，心血管疾病的遗传学研究得到迅速发展并取得了一系列重大突破。人们发现和证实了许多以心血管疾病为主，甚至为唯一临床表现的遗传性疾病。如伴耳聋的Q-T间期延长综合征(1957)，眼肌麻痹伴心脏传导阻滞(1958)，家族性心律失常(1960)，Holt-Oram综合征(1960)，家族性心脏传导障碍(1961)，家族性原发性肺动脉高压(1963)，家族性主动脉瓣上狭窄(1964)，不伴耳聋的Q-T间期延长综合征(1965)，Leopard综合征(1969)等等。同时，对许多染色体异常的疾病和单基因遗传病所伴心血管损害的特征、发病率和临床意义亦做了更广泛、更深入研究。例如1959年Bowers总结马凡综合征病人的心血管损害，提出伴有或不伴主动脉瓣返流的升主动脉扩张是诊断马凡综合征的特征之一，心血管病损也是本病90%以上病例的死亡原因；1967年Nora等人发现Noonan氏综合征与Turner氏综合征病人不仅染色体核型不同，其所伴发的心血管畸形亦相反，前者62%为肺动脉狭窄，后者为70%主动脉缩窄而肺动脉狭窄极罕见。这种心血管病变类型对于这两种外部特征极为相似的病例具有鉴别诊断意义。在这方面60年代Narkang编撰的《先天性心血管病与染色体病》一书和Mckusick编著的《人类孟德尔遗传》一书集中地反应了这一时期的研究成果。更重要的是这一时期许多学者通过遗传学方法对最常见的高血压、冠心病和先天性心脏病的研究证实了遗传因素对其发病的影响，基本上确定了这些疾病是多基因遗传病及其遗传度和后代发病的风险值，并对遗传咨询做了初步探讨。在风湿热的研究上，许多学者证实了1953年Vchida所提出的观点，即风湿热是链球菌感染等环境因素与患者个体遗传易感性相互作用的结果。上述几方面研究成果，大大丰富和充实了心血管疾病遗传学研究的内涵，到60年代末，遗传性心血管病做为—门新的分支学科已初具规模。

70年代以后是遗传性心血管疾病研究进一步发展和完善时期。这一时期的研究具有规模大，目的明确和实用性强、手段先进等特点。人们除进一步补充、验证和总结过去所取得的成果，使之更充实、更广泛、更具有系统性和理论性之外，更积极地将取得的成果应用于临床，以协助识别发病风险较高的人群和制订相应的预防对策，提高诊断治疗遗传性心血管疾病的水平，使遗传性心血管疾病成为现代心血管病学中的一个不可缺少的有机组成部分。例如Hoheyman(1971)和Keith(1978)对风湿热患者的亲属发病风险的估计和对有阳性家族史者实行重点防治的建议，为控制风湿热的发病起到了积极作用。Palarrogo(1979)、Zabraskie(1985)等分别应用遗传标记测定法和单克隆技术来识别具有风湿热遗传发病倾向的个体，为进一步降低风湿热发病率和探索风湿热遗传易感性的本质提供了新手段。80年代国内外许多学者通过对高血压病患者及其亲属以及高血压动物的细胞学研究，提出高血压病可能是一种遗传缺陷所致的细胞膜病。在其发病机制中，可能存在某种共同的遗传缺陷和细胞水平的功能障碍。他们认为可以将细胞膜离子转运障碍做为原发性高血压的遗传标记，这一研究对探讨高血压发病机理和高血压的遗传防治开辟了一条新途径。Posonen(1975)和以

色列学者(1973)对死亡儿童冠状动脉解剖结构的研究,更证实了遗传因素对冠状动脉的影响在出生时即已存在,并对以后的冠心病发病情况具有决定作用。80年代在动脉硬化、冠心病的遗传研究上已深入到分子水平,而且阐明了一些重要问题,如发现Ag位点多态性与apoB位点多态性紧密连锁,apoB基因异常对动脉硬化的易感性有重要作用等;对高脂蛋白血症调控基因的研究为以后利用基因工程控制高脂血症和冠心病的发生打下了良好的基础。70年代后期,Nora、Neill和Mori等人通过总结许多地区的大系列人群发病率和家族发病率的调查材料,确定了各种先天性心脏病的遗传方式及其相应的患者亲属再现风险值,为临床预测先天性心脏病患者子女的发病风险值进行遗传咨询提供了依据。他们关于染色体病和单基因病中先天性心血管畸形的特征和临床意义、遗传因素与环境因素相互作用的机理、遗传学研究的临床应用等方面的成果对临床工作都有重要的指导意义。1983年Taussig应用生物进化论、胚胎发生学和基因演变规律研究先天性心脏病的病因和机理所提出的“先天性心血管畸形是基因突变所致的原始心脏的重显”的观点,不仅对遗传性心血管病,而且对于其他系统遗传病的病因探讨都有启发作用。

相比之下,我国对心血管疾病遗传学研究起步较晚。解放前只有一些遗传病个别病种的病例报告和家系调查散载于医学期刊中。50年代末获明显进展。1961年吴旻、1962年项维等首先报告了中国人的染色体组型,标志着我国人类细胞遗传学的开始。复旦大学、中国医学科学院、哈尔滨医科大学、湖南医科大学、上海医科大学等对人类细胞遗传学等进行了探索性工作,1963年在卫生部医学科学委员会下设医学专题委员会,制订了医学遗传学的十年规划,可惜这些工作由于种种原因而搁浅,未能得到应有进展。

近十几年来,我国的医学遗传学有了长足发展,1978年建立了中国遗传学会,1979年在长沙召开了第一届人类和医学遗传学论文报告会,建立了人类和医学遗传学专业委员会,并设立了8个专题协作组,推动了各学科的协调发展,各地开办各种形式的培训班,大部分医学院校已将医学遗传学列入必修课,使医学遗传学队伍不断扩大,又呈现出欣欣向荣、蓬勃发展的景象。这期间不仅报道了大量心血管遗传病,并对其中的病种进行了较系统的研究,如1978年赵光胜等对高血压遗传因素和1985年对高血压家族史与细胞膜离子转运系统障碍之间关系的研究;1979年胡镇祥等对原发性心肌病的分析;1980年陈家畅等对胎儿冠状动脉的解剖;1981年吴英恺等对冠心病的流行病学的探讨,1982年李树林对风心病、先心病的调查和遗传咨询;1983年梁国芬和其后的孙启斌、张开滋对Marfan综合征的研究;1984年张开滋、孙启斌、郑宗锬对Holt-Oram综合征的研究;1989年张思仲等对成人型多囊肾病的基因诊断、张开滋等对其临床的研究;1990年张开滋对心血管病皮纹表现的报告,以及李广镛对Williams综合征的研究和对家族性心脏粘液瘤,家族性心脏传导障碍的综述等。对国内外研究现状做了介绍。特别要提出是从1978年始哈尔滨医科大学出版了《国外医学遗传学分册》专门介绍国际上医学遗传学研究进展的动态;1980年和1989年再版李璞、刘权章、田瑞符编著《医学遗传学纲要》一书,这对缺少医学遗传学专业培训的广大临床医生,是一部切合实际的好著作;1982年出版卢惠霖主编的《中国医学百科全书——医学遗传学》;1983年和1991年再版的杜传书、刘祖洞主编《医学遗传学》;1984年李树林结合自己的研究编译《心血管系统疾病》;1989年李璞主编《医学遗传学》统编教材;1990年出版张开滋等主编《遗传性心血管疾病》一书,它既是中国第一部大型医学遗传学丛书的分册,又是独立成书的我国第一本心血管遗传病专著,简明系统地介绍了169种与遗传有关的心血管疾病;