

ride-induced acute lung injury in mice; the role of heme oxygenase-1[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(2):369-377.

- [22] Chen XQ, Wu SH, Zhou Y, et al. Lipoxin a4-induced heme oxygenase-1 protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury via p38 MAPK activation and Nrf2/ARE complex[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67120.
- [23] Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, et al. Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury[J]. *J Immunol*, 2005, 174(8):5033-5039.
- [24] Yang Y, Cheng Y, Lian QQ, et al. Contribution of CFTR to alveolar fluid clearance by lipoxin A4 via PI3K/Akt pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:862628.
- [25] Morris T, Stables M, Hobbs A, et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans[J]. *J Immunol*, 2009, 183(3):2089-2096.
- [26] Clària J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(21):9475-9479.
- [27] Chelucci GL, Boncinelli S, Marsili M, et al. Aspirin effect

on early and late changes in acute lung injury in sheep [J]. *Intensive Care Med*, 1993, 19(1):13-21.

- [28] Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, et al. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury; a population-based cohort study[J]. *Chest*, 2011, 139(2):289-295.
- [29] Kor DJ, Erlich J, Gong MN, et al. Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury; results of a multicenter international observational study of at-risk patients[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(11):2393-2400.
- [30] Tuinman PR, Vlaar AP, Binnenkade JM, et al. The effect of aspirin in transfusion-related acute lung injury in critically ill patients [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(6):594-599.
- [31] Kor DJ, Talmor DS, Banner-Goodspeed VM, et al. Lung injury prevention with aspirin (LIPS-A): a protocol for a multicentre randomised clinical trial in medical patients at high risk of acute lung injury[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5):e001606.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-06-10)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.037

## 外科患者出院 30 d 内非计划性再入院研究现状及进展\*

冯金华<sup>1</sup>综述, 杨 婕<sup>2</sup>, 胡艳杰<sup>1</sup>, 李 卡<sup>3△</sup>审校

(1. 四川大学华西护理学院, 成都 610041, 2. 四川大学华西医院胃肠外科, 成都 610041, 3. 四川大学华西医院护理部, 成都 610041)

[关键词] 外科患者; 非计划性再入院; 健康教育

[中图分类号] R195

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)26-3704-04

非计划性再入院指相对于计划性再入院而言, 前次住院诊疗结束, 患者在出院后无法预测的再入院, 且患者再入院的原因是相同或相关疾病<sup>[1-2]</sup>。近年来, 患者再入院引发了各国对医疗质量的普遍关注和讨论<sup>[3]</sup>。居高不下的再入院率给各国带来了日益高涨的医疗成本, 也成为医改的关注焦点; 降低非计划性再入院率, 已成为各国政府控制医疗费用的关键环节<sup>[4-5]</sup>。目前, 国内学者主要关注慢性病患者的再入院状况, 而对外科患者再入院情况较少予以关注。现就外科患者非计划性再入院研究现状及进展作一综述, 以期降低外科患者再入院率, 减少医疗资源浪费提供依据。

### 1 外科患者非计划性再入院研究现状

国外研究显示普外科患者 30 d 内非计划性再入院率达 8.3%~11.3%<sup>[6-7]</sup>, 其中以胃肠道疾病及其并发症居首位, 占整体的 27.6%<sup>[8]</sup>; 我国有研究表明普外科患者的再入院率为 6.89%, 但不同的手术间, 患者再入院率存在差异<sup>[2]</sup>; Sadot 等<sup>[9]</sup>对 490 例胰腺切除术后患者的研究显示, 30 d 再入院率为 23.0%, 其中术后感染占 58.0%。一项大样本回顾性研究显

示, 胸主动脉修补术后患者的非计划性再入院率高达 35.0%, 腹部疝修补术后再入院率为 21.9%<sup>[10]</sup>; Wilson 等<sup>[11]</sup>的研究发现胃旁路术后与结肠切除术后 30 d 再入院率分别为 8.9% 和 15.8%。可见, 接受不同手术的外科患者 30 d 再入院风险存在着差异。

非计划性再入院不仅导致患者身心及经济负担加重, 亦会导致社会卫生资源浪费和医疗成本的高涨<sup>[11-13]</sup>, 美国每年有 2 300 万再入院案例, 联邦医疗保险为此要支付的成本高达 170 亿美元<sup>[13]</sup>。国内研究者周念松等<sup>[2]</sup>对北京市某三甲医院患者非计划性再入院情况的分析结果显示, 非计划性再入院率占再入院率的 56.9% 左右, 给患者的医疗费用带来了巨大压力, 成为“看病贵, 看病难”的一大原因。同时, 非计划性再入院不利于患者的康复效果。Singh 等<sup>[14]</sup>的研究显示, 结肠癌患者术后 30 d 内存在非计划性再入院者, 其 3 年生存率明显降低。所以, 明确患者再入院的原因, 采取措施降低外科患者的非计划性再入院率, 从而减轻患者的经济、身心负担, 改善疾病预后、节约医疗资源是不容忽视的问题。

\* 基金项目: CMB 护理青年教师科研基金项目(13-168-201405)。

作者简介: 冯金华(1990—), 在读硕士, 主要从事外科临床护理研究。

△ 通讯作者, E-mail: likalika127127@163.com。

## 2 外科患者非计划性再入院原因

**2.1 并发症因素** 研究表明,术后存在肺部感染、吻合口瘘、伤口愈合不良、休克、尿路感染及血管并发症的患者再入院风险高于正常康复患者<sup>[14-17]</sup>。美国外科医生质量改进计划中一项关于下肢截肢患者的研究发现,术后并发症患者占再入院数的 49.0%<sup>[16]</sup>。加拿大一项多中心研究也显示,术后存在并发症的患者其再入院率为 30.0%<sup>[18]</sup>;Glance 等<sup>[17]</sup>对 142 232 例非心脏外科手术患者的回顾性研究发现 78.3%的再入院患者伴随出院后并发症,而术后无并发症的患者仅占 4.8%。Lawson 等<sup>[19]</sup>发现,结肠癌术后伴有并发症的患者再入院率是正常康复患者的 3.3 倍;Spolverato 等<sup>[20]</sup>的研究则表明,肝切除术后出现并发症的患者,其非计划性再入院率是正常康复患者的 5 倍。可以看出,术后并发症是导致患者再入院的主要原因。传统围术期管理模式下,术后出血、消化道瘘等并发症可以通过引流液的色、质、量、味的观察来早期发现和诊断<sup>[14]</sup>。而目前医院管理者及外科医生都强调缩短住院时间,提倡不常规放置或早期拔出胃管、尿管、引流管,使得术后并发症的早期诊治难度增加,可能会影响患者术后康复的安全性;此外,普通外科手术患者通常于术后 2~5 d 出院<sup>[14,18]</sup>,但外科常见的切口感染、切口裂开、吻合口瘘等并发症通常在术后 7~9 d 发生,这就使得患者面临着再入院风险<sup>[20]</sup>。因此,早期观察、预防并及时处理此类较迟发生的并发症,严格把握出院标准,对于降低患者的非计划性再入院率就显得尤为重要了。

**2.2 围术期因素** 文献显示,术前危险因素(如开放性创口)使患者再入院风险增加 23.3%;急诊手术患者再入院率高达 15.2%<sup>[14,16,21]</sup>;手术过程会影响患者的非计划性再入院,研究表明胰腺切除、结肠切除和肝切除患者的非计划性再入院率更高<sup>[16]</sup>;手术时间小于 2 h 的患者,再入院风险为 6.0%,而手术时间大于 6 h 者,再入院风险增至 15.0%<sup>[17]</sup>;术中输血患者再入院率也高于未输血的患者<sup>[9]</sup>;术后进入 ICU 治疗的患者其非计划性再入院率高达 25.1%<sup>[22]</sup>。国外研究也显示,患者术后住院时间会影响非计划性再入院率,当患者的并发症数大于 2 个,其术后住院时间小于 2 d,则非计划性再入院风险很高(OR=90.900,95%CI:32.950~250.765);而当患者伴随多种并发症时,随着住院时间的增加,其再入院风险降低<sup>[23]</sup>。可能是因为随着术后住院时间的延长,有利于并发症的早期诊治。因此,做好患者再入院风险评估,合理安排患者术后的住院时间,对减少非计划性再入院有积极意义。可见,患者术前、术中、术后因素均会给患者再入院带来影响。

**2.3 患者个体因素** 国内外的研究均表明年老、共病情况、美国麻醉医师协会(ASA)分级、疾病的严重程度等均会影响患者 30 d 内再入院率<sup>[16-17,20]</sup>。其中年龄是患者再入院的独立影响因素,65 岁以上患者其术后再入院率高于 65 岁以下患者(5.1% vs. 0.4%)<sup>[24]</sup>,可能与老年患者自身抵抗力差、恢复能力弱有关。患者共病情况对再入院会产生重要影响,如入院前存在慢性失血、营养不良的患者,即使术前贫血、营养不良基本纠正,但体内红细胞、营养物质储存及抗应激能力仍低于正常,术后并发症发生率仍高于入院前正常患者;而术前糖尿病、高血压控制不佳,术后血压波动者,其术后应激时间会延长,不利于术后的快速恢复<sup>[15]</sup>,使得 30 d 再入院率风险加大。疾病的严重程度和手术难度会对患者术后的再入院产生影响。研究表明,胸主动脉修补术后患者 30 d 再入院率明显高于腹部疝修补术后的患者(35.0% vs. 21.9%)<sup>[10]</sup>,Willson 等<sup>[11]</sup>的研究

发现胃旁路术后与结肠切除术后的 30 d 再入院率分别为 8.9%和 15.8%,可见,个体因素也是引起非计划性再入院的重要因素。

**2.4 其他因素** 医院因素(包括患者初次入院时医疗水平、医院的诊治流程)、出院后随访安排等与患者非计划性再入院相关<sup>[2]</sup>。国内外学者均认为要实现患者术后加速康复,需要依赖多学科协作和完善的出院后随访体系为患者提供积极的诊疗支持和随访安排,保障其康复的安全性,减少术后并发症发生率,从而减少非计划性再入院。同时,依据患者病情特点,规范诊治流程,对减少患者的再入院具有重要影响<sup>[7]</sup>。

## 3 降低外科患者非计划性再入院率的策略和方法

研究表明,通过采取积极的干预措施可以避免 12.0%~75.0%的非计划性再入院<sup>[4,12]</sup>。美国联邦医疗保险和联邦医疗救助服务中心(CMS)质量改善组织项目主管斯蒂芬·金科斯也认为,每年大约 40.0%的再入院案例可以避免;而根据美国联邦医疗保险支付顾问委员会发布的报告,3/4 的再入院案例都可以避免<sup>[13]</sup>。为此,许多国家纷纷采取措施,降低非计划性再入院率。目前,国内外主要从以下几个方面采取措施。

**3.1 完善医院管理,加强多学科合作** 完善医院的管理体系,加强多学科协作,可以促进外科患者的康复,减少非计划性再入院率。加利福尼亚大学旧金山医学中心注重医疗团队成员之间的协作,将患者入院、治疗、康复和出院后保健计划的信息及时告知初级保健医生、患者案例管理者、家庭保健和护理机构的专业人员,并密切配合诊治。在方案实施下,该中心患者 30 d 的再入院率由 22.0%降至 16.0%,90 d 的再入院率由 44.0%降至 26.0%<sup>[4,12]</sup>。Feltner 等<sup>[25]</sup>对心力衰竭患者再入院情况的 Meta 分析中共纳入 47 个试验,结果显示多学科协作能够降低各种原因引起的非计划性再入院。Bates 等<sup>[26]</sup>的研究表明多学科协作的 STAAR 干预措施,能够使心脏搭桥术后患者的再入院率由 25.8%降至 12.0%。可见,多学科协作可以保障患者术后康复的安全性,促进患者的加速康复,降低非计划性再入院率。

**3.2 建立非计划性再入院风险筛查和评估工具** 近年来,国内外的部分学者已经开始探讨患者非计划性再入院的风险筛查,以期对高危患者实施针对性干预,从而降低再入院率。如 Tan 等<sup>[27]</sup>应用 LACE 评分对 127 550 例患者再入院风险进行筛查,其中大于或等于 10 分者再入院风险是小于 10 分者的 4 倍;研究显示手术阿普加评分(SAS)可以预测患者的非计划性再入院风险<sup>[7]</sup>,普外科手术患者较急诊手术患者的非计划性再入院率低(11.1% vs. 15.2%,OR=3.297),并预测其可能与患者的麻醉状态和住院时间有关系。袁昕等<sup>[28]</sup>认为 EuroSCORE 风险评估系统可以预测冠脉旁路移植术后患者再入院风险,并能有效指导患者术后的远期治疗。电子病历系统(EHRs)也可以用于预测患者的再入院风险,如 Duke 大学附属医院应用 EHRs 对患者的用药情况进行筛查,结果发现此方案可以有效预测患者的再入院风险<sup>[29]</sup>。可以看出,运用再入院风险评估工具对早期评估和预测非计划性再入院具有重要的价值,可以指导医护人员采取积极的干预措施,降低非计划性再入院率。

**3.3 加强出院指导和健康教育** 加强出院指导和健康教育对减少非计划性再入院具有重要的价值。如亚特兰大州的皮尔德盟医院通过确定有再入院风险的患者,并使医生对患者进行详细的出院指导和健康教育,包括用药、饮食、身体状况的监测

及并发症的处理。这一项目实施下该院 70 岁以下患者的再入院率由 13.1% 降至 4.0%，70 岁以上患者的再入院率由 15.9% 降至 11.2% [2]。Leppin 等 [8] 的 Meta 分析显示教会患者自我保健的办法在减少非计划性再入院率方面的意义更大。国内研究也显示，讲座式的护理宣教能够有效减少哮喘患儿的复诊次数 [30]。因此，在患者出院前，加强保健辅导和健康宣教，并确认患者是否获得正确健康保健信息和康复技巧，是降低非计划性再入院率的有效途径。

**3.4 加强出院后随访** Brooke 等 [10] 的大样本研究发现胸主动脉修补术后患者早期进行随访，其再入院率降低 18.0% ( $OR=0.82, 95\%CI:0.71\sim0.96, P=0.02$ )。Feltner 等 [25] 也指出家庭随访和结构化的电话随访能够降低各种原因引起的心力衰竭患者非计划性再入院率。国内研究显示，家庭护理管理计划使儿童哮喘患儿再入院率由 25.3% 降到 8.4% [2]，定期随访卡能够有效改善患者的遵医嘱行为，使患者 1 年内因心力衰竭加重的再入院率由 42.0% 降至 10.0% [2,13]。因此，非计划性再入院现状可以通过出院后定期随访等方法来。

#### 4 总 结

目前，国内涉及的非计划性再入院相关危险因素及干预措施的研究主要集中于慢性病和精神疾病患者，例如 COPD、支气管哮喘、糖尿病、脑卒中、精神分裂症等；而关于外科患者再入院的影响因素及干预方法的研究较少，文献报道中仅有少量关于前列腺摘除、胆囊切除术和冠状动脉移植术后患者的再入院情况分析。至今也尚无外科患者再入院风险的筛查工具。因此，以后的研究中应关注外科患者术后 30 d 非计划性再入院发生现状及危险因素，最终制定非计划性再入院高风险患者的筛查及评估工具，以期对高危患者采取针对性措施和加强随访，从而降低再入院风险，为提高医疗质量，节约卫生资源做出贡献。

#### 参考文献

- [1] Landrum L, Weinrich S. Readmission data for outcomes measurement: identifying and strengthening the empirical base[J]. *Qual Manag Health Care*, 2006, 15(2): 83-95.
- [2] 周念松, 张俊, 马谢民, 等. 北京市某三甲医院 31 天内非计划性再入院研究[J]. *中国医院管理*, 2010, 30(4): 18-20.
- [3] Mclean R, Mendis K, Canalese J. A ten-year retrospective study of unplanned hospital readmissions to a regional Australian hospital[J]. *Aust Health Rev*, 2008, 32(3): 537-547.
- [4] 刘娟, 杨栋, 李系仁, 等. 某院 31 天内再入院现状与影响因素分析[J]. *中国卫生质量管理*, 2011, 18(6): 22-25.
- [5] Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1418-1428.
- [6] Muthuvel G, Tevis SE, Liepert AE, et al. A composite index for predicting readmission following emergency general surgery[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(6): 1467-1472.
- [7] Dawes AJ, Sacks GD, Russell MM, et al. Preventable re-admissions to surgical services: lessons learned and targets for improvement[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(3):

- 382-389.
- [8] Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, et al. Preventing 30-day hospital readmissions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(7): 1095-1107.
- [9] Sadot E, Brennan MF, Lee SY, et al. Readmission after Pancreatic Resection: causes and causality pattern [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13): 4342-4350.
- [10] Brooke BS, Stone DH, Cronenwett JL, et al. Early primary care provider follow-up and readmission after high-risk surgery[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(8): 821-828.
- [11] Wilson GC, Cutler Quillin R 3rd, Sutton JM, et al. Factors related to readmission after major elective surgery [J]. 2015, 60(1): 47-53.
- [12] 杨辉, Thomas S. 再入院: 概念、测量和政策意义[J]. *中国卫生质量管理*, 2009, 16(5): 113-115.
- [13] 张文燕. 医患合作降低再入院率[J]. *中国医院院长*, 2011, 28(5): 88-89.
- [14] Singh PP, Hill AG. Fast-track elective colectomy: single-surgeon experience of 100 consecutive cases[J]. *N Z Med J*, 2013, 126(1369): 8-15.
- [15] Clark RM, Growdon WB, Wiechert A, et al. Patient, treatment and discharge factors associated with hospital readmission within 30 days after surgical cytoreduction for epithelial ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 407-410.
- [16] Kassin MT, Owen RM, Perez SD, et al. Risk factors for 30-day hospital readmission among general surgery patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(3): 322-330.
- [17] Glance LG, Kellermann AL, Osler TM, et al. Hospital readmission after noncardiac surgery: the role of major complications[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(5): 439-445.
- [18] Moore L, Stelfox HT, Turgeon AF, et al. Rates, patterns, and determinants of unplanned readmission after traumatic injury: a multicenter cohort study[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(2): 374-380.
- [19] Lawson EH, Hall BL, Louie R, et al. Identification of modifiable factors for reducing readmission after colectomy: a National analysis[J]. *Surgery*, 2014, 155(5): 754-766.
- [20] Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Readmission incidence and associated factors after a hepatic resection at a major hepato-pancreatico-biliary academic centre[J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(11): 972-978.
- [21] Adeyemo D, Radley S. Unplanned general surgical re-admissions-how many, which patients and why? [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, 89(4): 363-367.
- [22] Utzolino S, Kaffarnik M, Keck T, et al. Unplanned discharges from a surgical intensive care unit: readmissions and mortality[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(3): 375-381.
- [23] Kohlnhofer BM, Tevis SE, Weber SM, et al. Multiple complications and short length of stay are associated with postoperative readmissions [J]. *Am J Surg*, 2014, 207

- (4):449-456.
- [24] 刘博,李成刚,陈继业,等. 日间手术腹腔镜胆囊切除 1240 例分析[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(9):912-915.
- [25] Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*,2014,160(11):774-784.
- [26] Bates OL, O'connor N, Dunn D, et al. applying STAAR interventions in incremental bundles: improving post-CABG surgical patient care[J]. *World views Evid Based Nurs*,2014,11(2):89-97.
- [27] Tan SY, Low LL, Yang Y, et al. Applicability of a previously validated readmission predictive index in medical patients in Singapore: a retrospective study [J]. *BMC* • 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.038
- Health Serv Res,2013,13(1):366.
- [28] 袁昕,郑哲,胡盛寿. EuroSCORE 风险评估系统在预测冠脉旁路移植术后患者再入院风险中的应用价值[J]. 山东大学学报:医学版,2012,50(8):77-80.
- [29] Pavon JM, Zhao Y, Mcconnell E, et al. Identifying risk of readmission in hospitalized elderly adults through inpatient medication exposure[J]. *J Am Geriatr Soc*,2014,62(6):1116-1121.
- [30] 李仙梅,王健,杨莹,等. 讲座式护理宣教对哮喘患儿急诊复诊及再入院的影响[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(16):3826-3827.

(收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-06-06)

## 先天性心脏病发育遗传学研究进展

郭梅<sup>1</sup>综述,符州<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆市合川区人民医院儿科 401520;2. 重庆医科大学附属儿童医院 400014)

[关键词] 先天性心脏病;发育遗传学;TBX 家族;GATA 家族

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)26-3707-03

先天性心脏病(简称先心病)为胚胎时期心血管发育异常所致的心脏血管形态、结构和功能的异常。该病发生率呈逐年递增趋势,我国每年新增的先心病患儿占活产婴儿的 1% 左右,在各种先天畸形中占 28%,属于先天畸形类疾病中最为常见的一种<sup>[1]</sup>。近年来,随着模式动物遗传学相关技术的进一步发展以及在临床上的广泛应用,人们对先天性心脏病的发生和发展过程也有了一定的认识,而且很多患儿经及时手术治疗,生长发育并不会受到太大的影响,也可以和正常人一样生活。本文将就近年来先天性心脏病发育遗传学研究进展作一综述。

### 1 心脏发育模式

心脏是胚胎发育过程中最先形成、最先发挥作用的器官,直接影响到人的健康。关于心脏发育模式的研究,是在上个世纪 90 年代才有了质的突破,近年表观遗传学机制在先心病的发病中也受到广泛关注。

心脏最早起源于中胚层的侧叶,可分为第 1 心脏区和第 2 心脏区,第 1 心脏区主要产生左心室和心房,第 2 心脏区(又称第 2 生心区)主要产生右心室、流出道及大动脉根部的平滑肌<sup>[2]</sup>。第 2 心脏区的心脏祖细胞来源于胚胎期心血管两极快速分裂的细胞,即生成区,基因的变异及调节分化途径的障碍均可导致第 2 生心区祖细胞分化障碍,从而引起先心病。具体来讲,在胚胎发育的第 13 天,心脏原始细胞形成条索状细胞带,在第 16 天形成原胚肠。转录因子 GATA 家族参与这一时期的调控<sup>[3]</sup>。在心脏发育的第 23~28 天,心脏开始环化,而这一时期,Nkx2 家族的正确调控和表达是环化成功的基础。室间隔在第 7 周形成,与 TBX5 等因素有关,如果在胚胎时期发育不全,就会造成室间隔缺损,该类问题既可独立存在,又能够与其他畸形并存,这也是先天性心脏病最为常见的一种。在心

内膜垫和心脏瓣膜形成的过程中,各信号通路均发挥了重要的作用,此外整个心脏发育过程都受到表观遗传学的影响<sup>[4]</sup>。

### 2 与心脏发育相关的转录因子

**2.1 TBX 家族** TBX 家族中的 TBX1、TBX3、TBX5 和 TBX20 基因与心脏发育的联系较为密切。研究表明,定位于 22q11 的 TBX1 基因,与 DiGeorge 综合征的发生存在很大的关联,DiGeorge 综合征多是由 TBX1 基因缺失引发的,作为 DGS 的候选基因,其在神经嵴细胞发育中扮演着重要的角色,直接作用于心脏发育机制,在正常迁移中对调控心脏神经嵴细胞进行调控,而心脏神经嵴细胞参与了主、肺动脉的分隔过程<sup>[5]</sup>。TBX3 基因位于 12q24.1,基因全长 9.0 kb,至少包含 6 个外显子。TBX3 抑制心肌基因的表达,在心脏传导系统、室间和流出道形成中发挥重要作用。Linden 等发现,TBX3 基因与室间隔缺损有关<sup>[6]</sup>。TBX5 基因位于 12q21.4,它是第 1 个明确的会导致遗传性 CHD 的单基因,是 Holt-Oram 综合征(也称心手综合征)的致病基因<sup>[7]</sup>。Postma 等<sup>[8]</sup>在 1 个家系中发现 TBX5 突变造成某些家庭成员出现轻度肢体和心脏的畸形,而其他受累的但是无心脏畸形的家庭成员出现心房颤动。TBX5 基因在心脏发育的早期,特别是左心室和心房的发育中发挥着不可或缺的作用,其结构特征及对心脏发育的作用机制皆为研究的重点,该基因突变导致转录因子的表达出现异常,就会影响到心脏的正常发育。TBX20 基因位于 7p14~p15,全长 22 kb,作为先心病的候选基因,其在心脏发育过程中起到了双重作用,即转录激活和转录抑制作用<sup>[9]</sup>,TBX20 基因一旦突变,很容易导致家族性心脏间隔缺损、心腔发育和瓣膜形成障碍<sup>[10-11]</sup>。

**2.2 GATA 家族** GATA 家族是一族以含有锌指结构为表现特征的转录因子,在器官形态发生、心血管发育、细胞增殖以