

(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*

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)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.038

先天性心脏病发育遗传学研究进展

郭梅¹综述,符州^{2△}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^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。

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^[5]。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^[6]。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^[7]。Postma 等^[8]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^[9],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^[10-11]。

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

及性别分化中发挥着重要的作用,包括 GATA-1、2、3、4、5、6 等 6 种亚型,后 3 种亚型主要起到调节心脏基因表达的作用。GATA-4 的调节作用具体体现在器官形态发生、心脏发育等方面,既可以促进锌指结构的形成,也会因基因突变引发先天性心脏病,该亚型可以同时作用于这些情况^[12]。基于 8q23.1 定位的 GATA-4,其表达位置处于内、中胚层起源的组织中, TBX5 就是一个比较典型的例子^[3]。人体如果缺失 GATA-4 基因,心脏就会出现分叉,这也是导致胚胎死亡的主要原因之一,如果是早期失活,则会导致心内膜垫缺损和心肌发育不良^[13]。大量研究表明,常见的家族性的房间隔缺损及室间隔缺损相关与 GATA-4 基因突变都存在着密切的关联^[14]。GATA-6 基因位于 18q11.1~q11.2。GATA-6 过度表达会阻止心脏前体的分化,而 GATA-6 表达下调则导致心脏发育障碍。Lin 等^[15]发现 GATA-6 的杂合突变与法洛四联征及主动脉瓣缺陷有关。Zheng 等^[16]研究表明 GATA-6 突变与室间隔缺损相关。

2.3 Nk-2 家族 Nkx2.5 基因定位于 5q34,属于 Homeobox 基因家族,在心脏前体细胞分化、房室分隔和流出道,以及传导系统的形成中都有参与,在心脏发育中,Nkx2.5 的表达位置比较局限,只是存在于房室肌细胞中,但是成熟心脏要想正常发挥功能,该基因却是不可缺少的。Nkx2.5 基因出现杂合性突变,先天性心脏病就会发生,最常见的是房间隔缺损和房室传导阻滞^[17]。

3 与心脏发育相关的表观遗传研究

3.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化通过改变 DNA 构象、稳定性及染色体结构来达到控制基因表达的目的,是最早发现表观遗传的修饰形式之一。DNA 甲基化转移酶表达增加会引起心脏干细胞凋亡,进而影响到心脏的发育,导致先天性心脏病的发生^[18]。正常状态下,DNA 中都含有少量的甲基化胞嘧啶,基因的失活及构象变化就是由 DNA 甲基化引起,根据 DNA 甲基化运作机制,去甲基化分为主动和被动两种途径,前者借助去甲基酶的作用,移去甲基基团,后者借助 NF 黏附作用,使 DNA 不能完全甲基化。此外,Zhu 等^[19]发现室间隔缺损患儿与对照组相比存在多个基因甲基化状态改变。

3.2 染色质重塑 转录活动多依赖于染色质重塑,SWI/SNF 复合物是染色质重塑的典型代表,该复合物的 ATP 酶催化亚基是 Brg1,其在心脏发育及分化过程中均发挥着重要的作用,如果 Brg1 缺失,心肌细胞就不能完成分化任务,心肌细胞也就无法形成,基于对 SWI/SNF 复合物及 Brg1 的认识,在干细胞心肌分化过程中,不难发现染色质重塑复合物所起到的作用^[20-21]。DPF3 是 SWI/SNF 复合物中最先确定与先天性心脏畸形有关的亚基。研究发现,法洛四联征患者的右心室表达 DPF3 增加。DPF3 缺失的斑马鱼存在明显的心脏发育异常,主要表现为管变薄,房室分界模糊^[22]。

3.3 microRNA 功能异常 近年研究显示,miRNA 在干细胞心肌分化过程中起关键调控作用,以 miR-1 和 miR-133 的作用比较突出。Zhao 等^[23]研究发现,miR-1 可以阻止 Hand2 蛋白合成,而 Hand2 蛋白在胚胎期心肌细胞扩增中起到重要作用,Hand2 蛋白缺失可能导致第 2 生心区发育停滞,从而引起先天性心脏病。Wilson 等^[24]研究表明,miR-1 和 miR-133 在胚胎干细胞分化成心肌细胞的过程中表达上调,诱导心肌细胞分化。miR-1 基因缺失可能导致室间隔缺损。

4 展 望

目前一致认为先天性心脏病是遗传因素和环境因素相互作用的结果,但环境因素与遗传因素相互影响的机制目前还不清楚。

对先天性心脏病进行广泛的流行病学研究,结合更为细化的发育遗传学分析和基因检测对了解心脏发育调控机制、预防和干预先天性心脏病的发生及治疗具有重大的指导意义。

参考文献

- [1] 田杰,余仲苏.先天性心脏病发生的高危因素和预防[J].实用儿科临床杂志,2012,27(1):1-3.
- [2] Raffaell L, Jin JD, Gabriela R, et al. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2009, 104: 1076-1084.
- [3] Di Felice V, Zummo G. Tetralogy of fallot as a model to study cardiac progenitor cell migration and differentiation during heart development[J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19(2): 130-135.
- [4] Harris IS, Black BL. Development of the endocardium[J]. Pediatr Cardiol, 2010, 31(4): 391-399.
- [5] 周静怡,邱广蓉,孙开来. TBX1 基因的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2009, 32(4): 289-293.
- [6] Linden H, Williams R, King J, et al. Ulnar mammary syndrome and TBX3: expanding the phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A: 2809-2812.
- [7] Ghosh TK, Song FF, Packham EA, et al. Physical interaction between TBX5 and MEF2C is required for early heart development[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29: 2205-2218.
- [8] Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, et al. A gain of function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation[J]. Circ Res, 2008, 102: 1433-1442.
- [9] Sakabe NJ, Aneas I, Shen T, et al. Dual transcriptional activator and repressor roles of TBX20 regulate adult cardiac structure and function[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(10): 2194-2204.
- [10] Chakaraborty S, Yutzey KE. TBX20 regulation of cardiac cell proliferation and lineage specialization during embryonic and fetal development in vivo[J]. Dev Biol, 2012, 363(1): 234-246.
- [11] Wolf M, Basson CT. The molecular genetics of congenital heart disease: a review of recent development[J]. Curr Opin Cardiol, 2010, 25(3): 192-197.
- [12] 陈名武,刘唐威,庞玉生. 转录因子 GATA-4 在心血管系统中作用的研究进展[J]. 中华心血管杂志, 2008, 36(1): 85-87.
- [13] Zeisberg EM, Ma Q, Juraszek AL, et al. Morphogenesis of the right ventricle requires myocardial expression of GATA-4[J]. J Clin Invest, 2005, 115(6): 1522-1531.
- [14] Yang YQ, Wang J, Liu XY, et al. Novel GATA4 mutations in patients with congenital ventricular septal defects[J]. Med Sci Monit, 2012, 18: 344-350.
- [15] Lin X, Huo Z, Liu X, et al. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect[J]. J Hum Genet, 2010, 55: 662-667.
- [16] Zheng GF, Wei D, Zhao H, et al. A novel GATA6 mutation associated with congenital ventricular septal defect

- [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29:1065-1071.
- [17] Tuc T, Yang TC, TSAI HJ. Nkx 2. 7 and Nkx 2. 5 function redundantly and are required for cardiac morphogenesis of zebrafish embryos[J]. *PLOS One*, 2009, 4:e42-49.
- [18] 夏慧苏, 余细勇, 林秋雄, 等. RNA 干扰 Rbl-2 基因调控 DNA 甲基化转移酶介导的心脏干细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(12):2306-2310.
- [19] Zhu C, Yu ZB, Chen XH, et al. DNA hypermethylation of the NOX5 gene in fetal ventricular septal defect[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5):1011-1015.
- [20] Gao X, Tate P, Hu P, et al. ES cell pluripotency and germ-layer formation require the SWI/SNF chromatin remodeling component BAF250a[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(18):6656-6661.
- [21] Hang CT, Yang J, Han P, et al. Chromatin regulation by
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.039
- Brg1 underlies heart muscle development and disease[J]. *Nature*, 2010, 466(7302):62-67.
- [22] Lange M, Kaynak B, Forster UB, et al. Regulation of muscle development by DPFF3, a novel histone acetylation and methylation reader of the BAF chromatin remodeling complex[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(17):2370-2384.
- [23] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis[J]. *Nature*, 2005, 436(7048):214.
- [24] Wilson KD, Hu S, Venkatasubrahmanyam S, et al. Dynamic microRNA expression programs during cardiac differentiation of human embryonic stem cells; role for miR-499[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(5):426-435.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-06-18)

血管性痴呆病理机制研究进展

陈浪^{1,2}综述,王学峰¹审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016; 2. 重庆市合川区人民医院神经内科 401520)

[关键词] 痴呆, 血管性; 认知障碍; 神经; 病理

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)26-3709-03

血管性痴呆是由脑血管因素导致脑组织损害引起的痴呆综合征, 包括缺血性脑血管病、出血性脑血管病以及急慢性缺氧脑血管病引起的痴呆, 约占老年认知障碍病因的 20%, 仅次于处于首位的阿尔茨海默病^[1], 严重影响患者生存质量, 所以对其机制的研究显得比较迫切。最早关于认知受损机制的观点是由 Tomlinson 等提出, 认为认知障碍是由于积累性的灰质和白质受到破坏^[2], 这已经成为目前业内共识, 但准确机制尚不清楚。最新的临床病理学研究强调血管性疾病不仅会造成血管性痴呆, 还会辅助其他致病因素导致患者痴呆^[3-4], 揭示了神经元、神经胶质细胞与血管内皮细胞之间存在着功能与致病性方面的协同作用, 从而需要重新评估脑血管疾病在痴呆性认知障碍中所起的作用^[5-6]。近年伴随各项技术的发展, 对血管性痴呆的病理机制研究也逐渐成为热点与难点, 同时也有许多创新性观点, 本综述重点阐述了血管性痴呆的病理机制的新进展。

1 血管性痴呆病理机制的特殊性

血管性痴呆所致的认知障碍病理机制可能与普通认知障碍、其他痴呆所致的认知障碍机制有所相似, 但也有其特殊性。血管因素导致的认知受损来源于多种形式的血管病变, 但由于常和神经系统及其他系统的多种损害同时存在, 从而很难确定其对认知功能障碍形成的具体作用方式, 如脑血流量减少与认知功能障碍密切相关, 但这种受损在脑血流量正常后是否可以恢复与病因密切相关, 在心脏疾病、颈内动脉狭窄等原因导致的全脑血流灌注量降低与单纯的脑局部缺血结果是不同的^[7-8], 并且血管内皮细胞与脑神经细胞间存在功能间的协同性, 互相影响, 这些因素使得血管性痴呆病理机制显得比较

复杂^[9]。

血管性痴呆所致的认知障碍还与脑损害的部位、程度和大小密切相关。研究表明, 当脑梗死容积大于或等于 100 mL 时, 绝大多数的脑梗死将发展为痴呆, 而某些重要部位如角回、丘脑、海马结构等仅数毫升脑梗死容积就可能发生痴呆^[10]。

血管性痴呆发生机制与阿尔茨海默病应该有所不同, 研究表明磁共振脑室周围高信号提示, 明显的皮层下病灶和脑室周围高信号则血管性痴呆可能性大; 脑白质脱髓鞘改变, 其他表现有多发脑梗死, 可为多发小灶皮质下梗死, 也可见大梗死, 当痴呆患者脑白质病变较轻或基本不存在时, 患者更象阿尔茨海默病^[11]。

2 血管性痴呆病理机制研究新进展

2.1 白质损伤 尸检研究表明, 血管性痴呆患者的脑白质缺血区域存在缺氧诱导因子的表达以及缺氧诱导相关基因的表达, 提示其存在长期、慢性缺氧; 通过对高危人群的随访, 发现患者在痴呆发生前就有脑白质血流量减少现象发生; 由于深部白质常处在不同血管远端细小分枝的交界处, 血流动力学较不稳定, 易缺血; 高血压及糖尿病等高危人群的血管对高碳酸血症的反应性降低, 白质的血管大多是末端血管, 反应性更低, 这些因素都使白质易受损。白质病变会导致远端神经出现营养失调, 出现认知障碍^[12]。

越来越多的证据表明, 在血管性认知受损发生时白质血供有受损的情况^[13], 且最新研究通过脑成像、尸检及相关动物模型等先进技术的应用, 结果提示动脉闭塞所致血管性痴呆患者的深部白质在供血受损程度上最为严重, 且所致的多发性梗死灶多因深部小血管病变影响到深部半球白质有关^[14]; 且有学