

心脏发育异常相关罕见病的分子遗传学进展

盛 伟 黄国英

【摘要】 心血管系统罕见病的发病率约为 5/10 000, 由于其病因复杂, 有效的治疗药物较少, 患者的死亡率较高。该文重点介绍心血管领域中与心脏发育异常相关罕见病的研究进展。

【关键词】 心血管疾病; 罕见病; 分子遗传机制
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.010

心血管系统罕见病定义为发病率低于 5/10 000 的疾病或病变^[1], 绝大多数属于遗传性疾病, 在婴幼儿时期即发生, 主要包括先天性心脏缺陷、先天性血管畸形和遗传性代谢病等。

1 先天性心脏缺陷

1.1 Holt-Oram 综合征

Holt-Oram 综合征又称为心手综合征 (heart-hand syndrome), 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 在新生儿中的发病率约 1/10 万, 男性和女性发病率大致相同, 主要表现为先天性心脏缺陷和上肢骨骼畸形^[2]。在 HOS 综合征患者中, 房间隔缺损约占患者总数的 60%, 其次是室间隔缺损, 而其他类型的先天性心脏缺陷报道很少, 如法洛四联症^[3]、室间隔缺损合并肺动脉狭窄、动脉导管未闭等^[4]。

遗传学研究证实, TBX5 基因突变可能是引起该疾病发生的重要因素^[5]。在 Holt-Oram 综合征患者中, 由 TBX5 基因突变引起的疾病占 35%, 已有超过 70 个 TBX5 基因突变点被证实与该病发生有关^[6]。通过对患者的临床表型分析发现, 不同的患者具有不同的表型特征, 这可能与 TBX5 基因突变的类型、突变位点不同, 对基因功能损害程度不同有关^[7]。随着研究的不断深入, TBX5 基因的一些新突变也陆续被发现^[8-9]。TFAP2B 基因在心脏发育和骨骼发育中起重要调控作用, 该基因突变影响骨形成蛋白 (BMP) 2 和 BMP4 的表达, 导致心脏发育缺陷和骨骼畸形^[10]。Holt-Oram 综合征具有

遗传异质性, 这种表型的差异也有可能是其他不同基因发生突变或表观遗传异常所引起, 这需要在研究中进一步的证实。

1.2 马凡综合征

马凡综合征 (Marfan's syndrome) 是一种常染色体显性遗传的结缔组织疾病, 具有家族遗传性, 发病率约为 0.2%^[11]。临床特征为心脏二尖瓣关闭不全或脱落, 主动脉瓣关闭不全, 大动脉中层弹力纤维发育不全, 主动脉或腹主动脉扩张形成主动脉瘤或腹主动脉瘤, 当主动脉扩张到一定程度时, 将造成患者主动脉破裂死亡^[12]。患者同时还伴有骨骼畸形, 全身管状骨细长、手指和脚趾细长呈蜘蛛脚样, 眼睛晶体半脱落、视网膜剥离等现象^[13]。目前, 马凡综合征是一种无法治愈且伴随终生的疾病, 大多数患者最终死于心血管疾病^[14]。

FBN1 基因或 TGFBR2 基因突变被证实是引起该病的主要原因^[15]。FBN1 基因位于人染色体的 15q15-21.3 区域, 编码结缔组织的原纤维蛋白, 该基因的突变引起蛋白功能异常, 使原纤维蛋白微丝不能正常装配, 导致马凡综合征^[16]。ADAMTSL6 β 蛋白是细胞外基质中的微丝相关蛋白, 在结缔组织的形成和再生中起重要调控作用, 该蛋白能够通过促进微丝的装配从而改善症状, 为治疗提供了新策略^[17]。TGFBR2 基因位于染色体 3p24.1 区域, 它编码一种转化生长因子, 在细胞外基质中通过和 FBN1 相互作用发挥功能。该基因的杂合突变与 MFS2 的发生有关^[18]。已发现在马凡综合征患者中有 500 多种 FBN1 变异类型。TGFBR2 基因的变异较少, Chen 等^[19]通过全外显子测序, 在患者的 TGFBR2 基因发现 3 个突变位点, 其中 1 个突变位点与疾病发生有关。TGFB 信

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81370198); 上海市科学技术委员会科研计划连续资助项目 (11JC1401400)

作者单位: 201102 上海, 复旦大学附属儿科医院上海市出生缺陷防治重点实验室

通信作者: 黄国英, Email: gyhuang@shmu.edu.cn

号通路异常可能是马凡综合征发生的另一个重要原因^[20]。

2 先天性血管畸形

2.1 特发性婴儿动脉钙化

特发性婴儿动脉钙化(idiopathic infantile arterial calcification, IIAC)是一种常染色体隐性遗传病,迄今为止文献报道过的病例不超过 300 例,其中 85% 的患儿在 6 个月内死亡,其临床特征是大中型动脉,包括主动脉、冠状动脉、肾动脉,由于内膜纤维增生而硬化,出现广泛性的血管闭塞,导致血管的弹性减少和血流量降低,表现为顽固性高血压,伴随心脏、呼吸衰竭^[21]。根据文献报道,在胚胎期就诊断出有 IIAC 的占 48%,52% 的患者是在出生或死亡后确诊,冠状动脉硬化是最坏的预后指标,绝大多数婴儿因心肌梗死而死亡^[22]。80% 的 IIAC 患者发生了 ENPP1 基因突变,表明这个基因可能是致病基因^[23-24]。ENPP1 基因属于 ENPP 基因家族,编码一种跨膜糖蛋白——外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1(ENPP1),这种蛋白能够通过水解底物产生无机焦磷酸盐(Pi),在调控磷酸盐水平、骨的矿化和软组织钙化中起重要作用。Pi 能够防止羟基磷灰石晶体在动脉管中沉积,ENPP1 基因突变致使机体内 Pi 缺失,导致心脏中动脉血管出现不同程度的钙化和内膜纤维化而引起 IIAC 疾病的发生^[25]。

2.2 弯刀综合征

弯刀综合征(scimitar syndrome)又称镰刀综合征,发病率约是 1/10 万~3/10 万,女性患病率高于男性,具有家族遗传性^[26]。患者右侧肺部的全部或部分肺静脉形成共同肺静脉,经右侧肺门前方或后方,从心包右侧下降,在右心房与下腔静脉交界处呈弯刀状向左侧行进,流入下腔静脉,其主要特征是右肺发育不全。由于静脉畸形,X 线检查可发现沿右心缘有弯刀状阴影,心脏向右移位,近似右位心^[27]。临床表现包括明显的心力衰竭、肺动脉高压、不同程度的呼吸困难和右肺感染等症状,如不能及时诊断和治疗,常导致患者死亡^[28]。

弯刀综合征的发病机制仍不清楚,可能由于胚胎肺芽形成期间肺部血管移位,引起血管引流异常;也有可能是胚胎期的静脉丛、大静脉系统以及脐卵黄静脉系之间的连接残留所致。心脏发生右移可能与肺容积缩小牵拉有关,为继发性改变^[29]。

3 遗传性代谢病

3.1 高同型半胱氨酸血症

高同型半胱氨酸血症属于常染色体隐性遗传,因甲硫氨酸代谢障碍而引起血中同型半胱氨酸水平异常增高,是多种心血管疾病的危险因素^[30]。同型半胱氨酸是甲硫氨酸的中间代谢产物,在人体内有两条代谢途径:一是在胱硫醚缩合酶和胱硫醚酶的催化下生成半胱氨酸,此过程中需要维生素 B₆ 的参与,或经巯基氧化结合生成高胱氨酸;另一条途径是在叶酸和维生素 B₁₂ 的辅助作用下,由甲硫氨酸合成酶催化发生甲基化重新合成甲硫氨酸,此过程中甲基的供体是 N5-甲基四氢叶酸,是四氢叶酸经 5,10-甲烯四氢叶酸还原酶催化而产生的^[31]。

甲硫氨酸代谢异常的原因包括遗传因素和环境营养因素。遗传因素主要是指编码甲烯四氢叶酸还原酶(MTHFR)、胱硫醚缩合酶(CBS)、甲硫氨酸合成酶(MS)的基因发生突变或缺失,而环境营养因素是指代谢辅助因子如叶酸、维生素 B₆、B₁₂ 缺乏。Sukla 等^[32]研究发现,MTHFR C677T 基因多态性与高同型半胱氨酸血症的发生有显著的相关性,MTHFR C677T 突变使血浆中同型半胱氨酸水平升高,通过补充维生素 B₁₂ 和叶酸能够有效缓解症状。胱硫醚缩合酶基因缺失小鼠通过添加维生素 B 能够显著降低同型半胱氨酸水平,小鼠的动脉粥样硬化得到一定程度改善^[33]。甲硫氨酸合成酶是由 MTR 基因编码的蛋白,能够将血浆中同型半胱氨酸再次甲基化生成甲硫氨酸,在维持血浆同型半胱氨酸正常浓度中起重要作用。MTR 基因突变导致甲硫氨酸合成酶活性降低,使血浆中同型半胱氨酸不能正常代谢降解,导致高同型半胱氨酸血症^[34]。此外,表观遗传研究发现,高同型半胱氨酸血症与基因的甲基化程度有关,血浆高同型半胱氨酸能够降低 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)活性,使与心血管发育有关的基因甲基化异常,引起动脉粥样硬化或心脏损伤^[35]。应用去甲基化药物使高同型半胱氨酸血症小鼠 DNA 甲基化程度降低,可以改善主动脉重塑,缓解高血压^[36]。

目前,对高同型半胱氨酸血症的治疗包括血液透析、维生素治疗和联合血液净化疗法等。

3.2 法布里病

法布里病(Fabry disease)是一种罕见的溶小体储积症,属 X-染色体连锁的隐性遗传病,在新生儿中的发生率约为 1/120 000~1/40 000^[37]。研究表

明, GLA 基因突变是导致法布里病的主要因素。GLA 基因突变致使其编码的一种溶小体酵素——A 型 α 半乳糖苷酶(α -Gal A)功能异常, 使糖脂受体(GL-3)无法正常分解而堆积在全身血管或其他的组织器官中, 最终导致组织或器官发生病变, 主要包括心脏、脑和肾脏疾病^[38]。心脏病发生风险随着年龄增长显著增加, 最常见的是高血压和心肌病, 至疾病后期可能引发心绞痛、充血性心力衰竭或心肌梗死, 导致患者死亡^[39]。迄今为止, 已有超过 600 个 GLA 基因突变被证实与法布里病有关, 包括错义突变、无义突变和不同程度的缺失等^[40]。Wang 等^[41]发现, GLA 基因的第二个外显子在先证者中发生错义突变, 精氨酸被替换成半胱氨酸, 导致 α -Gal A 的酶活性降低。

法布里病可以通过检测 α -Gal A 的酶活性进行诊断。然而, 女性患者由于 X 染色体失活的随机性, 单独用这种方法并不可靠。GLA 基因的大部分突变具有家族特异性, 一旦确认患者的基因序列发生突变, 同样的突变也可能存在于其他未发病的家族成员中^[42]。随着基因工程技术的进步, 酶替代疗法目前已成功用于临床治疗, 能够有效改善患者的症状, 延长患者寿命, 提高生活质量^[43]。

4 展望

罕见病由于发病率低, 现在面临着许多医学和社会学问题。由于病例较少, 样本难以获得, 相关病因学和发病机制等方面的研究也不多。目前, 许多国家或地区都颁布了罕见病的法律法规, 通过在药品生产、医疗保障、社会保险等多方面的强制规定以提高罕见病的研究、诊断和治疗水平。

参 考 文 献

- [1] Calanca L, Depairon M, Tribout B, et al. Rare vascular diseases[J]. Rev Med Suisse, 2014, 10(416):347-350, 352.
- [2] Basson CT. Holt-Oram syndrome vs heart-hand syndrome [J]. Circulation, 2000, 101(18):E191.
- [3] Kumar V, Agrawal V, Jain D, et al. Tetralogy of Fallot with Holt-Oram syndrome[J]. Indian Heart J, 2012;64(1): 95-98.
- [4] Chrysostomidis G, Kanakis M, Fotiadou V, et al. Diversity of congenital cardiac defects and skeletal deformities associated with the Holt-Oram syndrome [J]. Int J Surg Case Rep. , 2014, 5(7):389-392.
- [5] Boogerd CJ, Dooijes D, Ilgun A, et al. Functional analysis of novel TBX5 T-box mutations associated with Holt-Oram syndrome[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(1):130-139.
- [6] Goldfarb CA, Wall LB. Holt-Oram syndrome[J]. J Hand Surg Am, 2014, 39(8):1646-1648.
- [7] Patel C, Silcock L, McMullan D, et al. TBX5 intragenic duplication: a family with an atypical Holt-Oram syndrome phenotype[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(8):863-869.
- [8] Atik T, Dervisoglu H, Onay H, et al. A new mutation in the TBX5 gene in Holt-Oram syndrome: two cases in the same family and prenatal diagnosis[J]. J Trop Pediatr, 2014, 60(3):257-259.
- [9] Baban A, Pitto L, Pulignani S, et al. Holt-Oram syndrome with intermediate atrioventricular canal defect, and aortic coarctation: functional characterization of a de novo TBX5 mutation[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(6):1419-1424.
- [10] Zhao F, Bosserhoff AK, Buettner R, et al. A heart-hand syndrome gene: Tfap2b plays a critical role in the development and remodeling of mouse ductus arteriosus and limb patterning[J]. PLoS One, 2011, 6(7):e22908.
- [11] Harris CG, Croce B, Tian DH. Marfan syndrome [J]. Ann Cardiothorac Surg, 2014, 3(4):437.
- [12] Cook JR, Carta L, Galatioto J, et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes [J]. Clin Genet, 2015, 87(1):11-20.
- [13] Chaudhry M, Grover S, Baisakhiya S, et al, Bajaj A. Atypical presentation of ectopia lentis in Marfan's syndrome [J]. Int Ophthalmol, 2014, 34(1):129-132.
- [14] Hassan N, Patenaude V, Oddy L, et al. Pregnancy outcomes in Marfan's syndrome: a retrospective cohort study [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(Suppl 1):148S.
- [15] Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview [J]. Sao Paulo Med J, 2010, 128(6):360-366.
- [16] Saito M, Tsuji T. Molecular mechanisms for the improvement of wound healing ability of periodontal ligament in Marfan's syndrome [J]. Clin Calcium, 2012, 22(1): 35-42.
- [17] Saito M, Kurokawa M, Oda M, et al. ADAMTSL6beta protein rescues fibrillin-1 microfibril disorder in a Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly [J]. J Biol Chem, 2011, 286(44):38602-38613.
- [18] Zhang L, Gao LG, Zhang M, et al. Genotype-phenotype analysis of F-helix mutations at the kinase domain of TGFB2, including a type 2 Marfan syndrome familial study [J]. Mol Vis, 2012, 18:55-63.
- [19] Chen J, Li B, Yang Y, et al. Mutations of the TGFB2 gene in Chinese patients with Marfan-related syndrome [J]. Clin Invest Med, 2010, 33(1):E14-E21.
- [20] Yuan SM, Ma HH, Zhang RS, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in Marfan's syndrome: a preliminary histopathological study [J]. Vasa, 2011, 40(5): 369-374.
- [21] Nael A, Siaghani PJ, Chen D, et al. Idiopathic infantile arterial calcification: a possible cause of refractory

- cardiopulmonary failure in infancy [J]. Case Rep Pathol, 2014, 2014;189850.
- [22] Mehta S, Sterba RJ, Boyle GJ, et al. Unusual cause of myocardial ischemia in an infant [J]. Congenit Heart Dis, 2013, 8(3):E81-E84.
- [23] Rutsch F, Ruf N, Vaingankar S, et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification [J]. Nat Genet, 2003, 34(4):379-381.
- [24] Guimaraes S, Lopes JM, Oliveira JB, et al. Idiopathic infantile arterial calcification: a rare cause of sudden unexpected death in childhood [J]. Patholog Res Int, 2010, 2010;185-314.
- [25] Kalal IG, Seetha D, Panda A, et al. Molecular diagnosis of generalized arterial calcification of infancy (GACI) [J]. J Cardiovasc Dis Res, 2012, 3(2):150-154.
- [26] Hendrie MA, Mathur D. Scimitar syndrome in pregnancy [J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(2):208-210.
- [27] Wang CC, Wu ET, Chen SJ, et al. Scimitar syndrome: incidence, treatment, and prognosis [J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(2):155-160.
- [28] Gudjonsson U, Brown JW. Scimitar syndrome [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 2006; 56-62.
- [29] Bell JD, Awonuga AO, Thompson ME, et al. Infantile scimitar syndrome complicating pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 106(3):259-260.
- [30] Baszczuk A, Kopczynski Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2014, 68:579-589.
- [31] Lippi G, Plebani M. Hyperhomocysteinemia in health and disease; where we are now, and where do we go from here? [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12):2075-2080.
- [32] Sukla KK, Raman R. Association of MTHFR and RFC1 gene polymorphism with hyperhomocysteinemia and its modulation by vitamin B12 and folic acid in an Indian population [J]. Eur J Clin Nutr, 2012, 66(1):111-118.
- [33] Zhang D, Fang P, Jiang X, et al. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice [J]. Circ Res, 2012, 111(1):37-49.
- [34] Watkins D, Ru M, Hwang HY, et al. Hyperhomocysteinemia due to methionine synthase deficiency, cblG; structure of the MTR gene, genotype diversity, and recognition of a common mutation, P1173L [J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(1):143-153.
- [35] Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, et al. Hyperhomocysteinemia: Related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues [J]. Mol Genet Metab, 2014, 113(1-2):27-33.
- [36] Narayanan N, Pushpakumar SB, Givvimani S, et al. Epigenetic regulation of aortic remodeling in hyperhomocysteinemia [J]. FASEB J, 2014, 28 (8): 3411-3422.
- [37] Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey [J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34 (3): 236-242.
- [38] Anastasakis A, Papatheodorou E, Steriotis AK. Fabry disease and cardiovascular involvement[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(33):5997-6008.
- [39] Sheppard MN. The heart in Fabry's disease [J]. Cardiovasc Pathol, 2011,20(1):8-14.
- [40] Iemolo F, Pizzo F, Albeggiani G, et al. De novo mutation in a male patient with Fabry disease: a case report [J]. BMC Res Notes, 2014,7;11.
- [41] Wang C, Wang Y, Zhu F, et al. A missense mutation of the alpha-galactosidase A gene in a Chinese family of Fabry disease with renal failure [J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37(4-5):221-228.
- [42] Marchesoni CL, Roa N, Pardo AM, et al. Misdiagnosis in Fabry disease [J]. J Pediatr, 2010, 156(5):828-831.
- [43] Cabrera G, Politei J, Antongiovani N, et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: Effectiveness on heart, kidney and brain [J]. Heart Lung Circ, 2014,23 (Suppl 2): e2-e3.

(收稿;2014-10-14 修回;2014-11-26)

(本文编辑:丁媛媛)