

房室间隔缺损的遗传学研究及相关产前诊断

薛 薇, 朱 磊*

内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

随着分子生物学和基因组学的快速发展, 房室间隔缺损(Atrioventricular Septal Defect, AVSD)的遗传学研究逐渐成为心脏病研究的一个重要领域。AVSD是一种复杂的先天性心脏病, 其遗传学机制至今尚未完全明确, 但已有多项研究探索了其多种基因的关联。遗传因素在AVSD的发病中起到重要作用。通过对患者和家系的基因组分析定位可能与AVSD相关的基因; 通过基因敲除、过表达、信号通路分析等方法来深入探索这些相关基因在心脏发育中的具体作用机制。研究人员还发现, 不同基因之间可能存在着相互作用和调控关系, 这些关联关系可以进一步加深对AVSD遗传学的理解。通过对AVSD的遗传学研究, 可以更好地理解疾病的病理生理机制, 并为未来基因治疗和精准医疗提供有力的支持。深入了解AVSD的遗传学机制也有助于为临床诊断和预防提供科学依据, 促进家族中有AVSD家族成员的遗传咨询, 以减少患者的痛苦和疾病对家族的影响。随着我国产前超声检查水平及产前诊断能力的不断提升, 产前诊断成为预防和早期治疗先天性心脏病的重要手段, 能够降低出生缺陷的发生, 减轻家庭及社会的负担。然而, 房室间隔缺损的遗传学研究仍面临许多挑战, 例如样本数量有限、遗传异质性和环境因素的影响等。因此, 未来的研究需要进一步扩大样本规模, 探索与AVSD相关的功能基因变异, 对遗传因素进行深入研究。

关键词

房室间隔缺损, 发病机制, 遗传学, 产前诊断

Genetic Study of Atrioventricular Septal Defect and Related Prenatal Diagnosis

Wei Xue, Lei Zhu*

Ordos Clinical College of Medicine, Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 薛薇, 朱磊. 房室间隔缺损的遗传学研究及相关产前诊断[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1468-1473.
DOI: 10.12677/acm.2025.152498

Abstract

With the rapid development of molecular biology and genomics, the genetics of atrioventricular septal defect (AVSD) has gradually become an important field in the study of heart disease. AVSD is a complex congenital heart disease, the genetic mechanism of which is not fully understood, but several studies have explored its association with multiple genes. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of AVSD. Genomic analysis of patients and families to locate genes that may be associated with AVSD; Through gene knockout, overexpression, signaling pathway analysis and other methods to explore the specific mechanism of these genes in cardiac development. The researchers also found that there may be interactions and regulatory relationships between different genes, and these associations could further the understanding of AVSD genetics. Through the genetic study of AVSD, we can better understand the pathophysiological mechanism of the disease and provide strong support for future gene therapy and precision medicine. A deeper understanding of the genetic mechanisms of AVSD can also help provide a scientific basis for clinical diagnosis and prevention, and promote genetic counseling in families with AVSD members to reduce the suffering of patients and the impact of the disease on the family. With the continuous improvement of prenatal ultrasound examination level and prenatal diagnosis ability in our country, prenatal diagnosis has become an important means to prevent and treat congenital heart disease in the early stage, which can reduce the occurrence of birth defects and reduce the burden on families and society. However, the study of the genetics of atrioventricular septal defect still faces many challenges, such as limited sample size, genetic heterogeneity and environmental factors. Therefore, future studies need to further expand the sample size, explore functional gene variants associated with AVSD, and conduct in-depth research on genetic factors.

Keywords

Atrioventricular Septal Defect, Pathogenesis, Genetics, Prenatal Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 定义与分类

房室间隔缺损(Atrioventricular Septal Defect, AVSD)又称为心内膜垫缺损或房室通道畸形,是新生儿出生缺陷的一种,在活产新生儿中的发病率约为4~5/10,000,占先天性心脏病的7%,50%的房室间隔缺损患儿合并唐氏综合征[1]-[4]。其临床特点包括房间隔缺损、室间隔缺损和房室瓣膜异常。在AVSD病例中,常伴有其他心脏及非心脏的先天性畸形,如脉管连接异常、唇腭裂、神经系统缺陷等。这种高度异质性表明AVSD的发生可能由多个基因和环境因素的复杂相互作用共同导致[5]。AVSD根据结构的不同,将AVSD分为部分型(partial type)、完全型(complete type)和过渡型(intermediate type)。

完全型(CAVSD)既存在心房水平分流,也存在心室水平分流。CAVSD的解剖特点包括:一组共同房室瓣横跨左、右心室,形成了上桥叶和下桥叶,并在室间隔嵴上形成一片“裸区”,形成了原发孔型房间隔缺损、非限制性流入道型室间隔缺损和由共同房室瓣构成的共同房室瓣口。CAVSD是AVSD中最严重的病理解剖类型,不仅在心房和心室水平同时存在分流,而且多数病例存在明显的房室瓣反流[6]。部分型(PAVSD)只存在心房水平分流,不存在心室水平分流,也被描述为原发孔房间隔缺损(ostium primum atrial septal defect)。PAVSD的解剖特点是在共同房室交界内,左、右心房之间出现被分隔开的瓣口。

沿着室间隔嵴, 上、下桥叶之间通过连接的舌状瓣叶组织彼此结合, 上、下桥叶的左心室部分之间存在广阔的对合区域, 这些解剖异常导致了左侧房室瓣叶裂缺(cleft)以及裂缺瓣叶导致的不同程度的房室瓣反流[3][7][8]。过渡型(中间型) AVSD 是介于 PAVSD 和 CAVSD 之间的类型, 特点是共同房室交界内存在分隔开的房室瓣口, 同时存在原发孔型房间隔缺损和室间隔缺损。由于共同瓣下室间隔缺损被腱索组织填充, 心室水平的分流是限制性的[3][7][8]。了解其定义和分类有助于明确产前诊断、制定个体化的治疗方案及预后评估。

2. 病因与发病机制

房室间隔缺损(Atrioventricular Septal Defect, AVSD)是一种复杂的先天性心脏病, 其发病机制至今尚未完全阐明, 但研究表明与胚胎发育过程中内胚层的异常发育密切相关。内胚层起源于胚胎早期的原肠胚, 它是形成器官和组织的原始细胞层[9]。而 AVSD 的发生可能由多个遗传因素和环境因素的相互作用引起。

遗传因素在 AVSD 的发病中扮演着重要的角色。研究表明, 多个基因突变与 AVSD 的发生密切相关。GATA4 和 NKX2-5 是两个典型的例子, 它们在心脏发育过程中的表达调控中起着重要作用。GATA4 编码一种转录因子, 它参与心脏早期形成、分化和功能的调控。而 NKX2-5 也是一个转录因子, 在心脏的起始和分化过程中发挥重要作用。研究发现 GATA4 和 NKX2-5 的突变会导致心脏结构的异常, 从而增加 AVSD 的发生风险[10]。其他一些基因如 TBX5、CRELD1 等也与 AVSD 的发病相关。这些基因通过调控心脏发育相关途径的信号传导和基因表达, 影响心脏结构的发育和功能, 从而导致 AVSD 的发生。

3. 房室间隔缺损的遗传学研究

研究表明, AVSD 的发生不仅受到遗传因素的影响, 还涉及多个基因之间, 以及基因与环境之间的复杂相互作用。近年来的大规模基因组学研究发现了一系列与 AVSD 相关的遗传变异。其中, CRELD1、NKX2-5、GATA4、TBX5 等基因的突变在一定程度上被认为与 AVSD 的发生密切相关[11]。这些基因在心脏的发育和形态建立过程中发挥重要作用, 突变导致它们的功能异常, 从而影响心脏的正常结构和功能, 增加了 AVSD 的患病风险。

3.1. CRELD1

CRELD1 (Cysteine-rich with EGF-like domain 1)基因位于人类染色体 3p25 区域, 编码一种富含半胱氨酸且具有表皮生长因子样(EGF-like)结构域的细胞表面蛋白, 功能上类似细胞粘附分子。该蛋白在心脏发育过程中扮演重要角色, 主要参与心脏瓣膜的发育和维持心脏结构的完整性。CRELD1 基因的功能异常可能导致心脏瓣膜发育障碍, 进而引发 AVSD 等先天性心脏病。

CRELD1 基因突变可能增加 AVSD 的发病风险, 而非直接致病[12]。外显子是基因中编码蛋白质的 DNA 序列部分。CRELD1 基因包含多个外显子, 其中一些外显子的突变已被证实与 AVSD 的发病相关。外显子 4 的 C383G 突变导致 CRELD1 蛋白的 WE 结构域中第 128 位的精氨酸(Arg)被脯氨酸(Pro)替代, 可能影响蛋白的结构和功能。外显子 8 的 C857G 突变导致 CRELD1 蛋白的第一钙结合 EGF 区域中第 286 位的丙氨酸(Ala)被脯氨酸(Pro)替代, 可能改变蛋白与钙离子的结合能力, 进而影响其在心脏瓣膜发育中的功能。外显子 10 的 T1136C 突变导致 CRELD1 蛋白的III型跨膜域中第 379 位的苏氨酸(Thr)被蛋氨酸(Met)替代, 可能影响蛋白的跨膜功能和细胞定位。该突变在部分正常人群中也存在, 提示其可能为一种单核苷酸多态性(SNP) [13]。CRELD1 的 P286R 突变可以下调 Aggrecan 的表达, 并上调 Tenascin C 蛋白的表达, 这两者对于房室间隔的形成都是至关重要的细胞外基质。CRELD1 基因 P286R 突变可能与 AVSD 的发生有关[14]。在印度进行的两项研究表明, 唐氏综合征和 AVSD 患者中携带杂合子破坏性 CRELD1

错义突变的比例相对较高, 在研究的病例中, 这种情况高达 30%。其中包括与 AVSD 相关的新发和复发变异。在多项研究中报告了两种复发性变异, 并且无论遗传背景如何, 都明确针对 AVSD 的诊断。R329C 在单纯性 AVSD、唐氏综合征 AVSD 和异交综合征 AVSD 中均有发现。E325K 可改变蛋白质折叠并破坏钙结合, 在约 5% 的唐氏综合征 AVSD 病例中发现, 在单纯性 AVSD 中也有发现[15]。根据序列以及结构分析, 仅在具有 AVSD 组的 DS 中鉴定出变体 c.973G > A (p.Glu325Lys) 变体, 其预测对推定的 CRELD1 蛋白的钙结合具有显著影响。CRELD1 基因作为钙调神经磷酸酶/NFATc1 信号传导的调节因子, 对于通过细胞质中的转录因子去磷酸化调节心脏发育至关重要, 所以 CRELD1 蛋白中 cb-EGF 样钙结合结构域的变异可能具有致病性后果[16]。

3.2. NKX2-5

NKX2-5 基因编码的转录因子在心脏发育过程中起着至关重要的作用, 其突变与多种先天性心脏病 (CHDs) 的发生密切相关, 包括房室间隔缺损 (AVSD), NKX2-5 通过调控下游靶基因的表达, 参与心肌细胞的增殖、分化以及心脏结构的形成。NKX2-5 基因位于人类染色体 5q35.1, 由 3 个外显子组成。其编码的蛋白包含一个高度保守的同源异形盒 (homeodomain), 该区域对 DNA 的结合至关重要。NKX2-5 通过与 DNA 结合, 激活或抑制靶基因的转录, 从而调控心脏发育的多个关键过程[17] [18]。

许多与 AVSD 相关的 NKX2-5 突变位于同源异形盒区域。例如, Gln170ter 突变引入了一个终止密码子, 导致同源异形盒翻译提前终止, 从而破坏了 NKX2-5 蛋白的 DNA 结合能力。Thr178Met 突变则导致非同义替换, 影响 NKX2-5 与 DNA 的结合亲和力。NKX2-5 与 GATA4 协同激活心房钠尿肽 (ANP) 启动子, 而 Gln198ter 突变增强了 ANP 启动子的活性[17], 除了同源异形盒区域, NKX2-5 基因的其他区域突变也可能导致 AVSD。如 c.335-1G < A 的剪接突变, 通过影响 NKX2-5 的 mRNA 剪接, 进而改变蛋白的功能[18]。miR-19a/b 是心肌细胞增殖过程中 Nkx2.5 的下游介质[19]。在 439 例中国散发性房间隔缺损患者中检测到 30 个变异, 其中 SNPs rs2277923 和 rs3729753 极为突出, 在患者中的频率和比例相对较高。单核苷酸变异是中国散发性房间隔缺损患者 Nkx2.5 的重要遗传变异[20]。在一项印度尼西亚的分析性观察研究中, 在 ASD 患者中发现了几种 NKX2-5 变异: 外显子 1 处的 NM_004387.4: c.63A > G、外显子 2 处的 NM_004387.4: c.413G > A 和 NM_004387.4: c.561G > C, 对于 c.413G > A 变体, 鸟嘌呤替换为腺嘌呤是一个非同义词, 其形式是错义, 它将精氨酸 (Arg) 变为谷氨酰胺 (Gln)。而对于 c.561G > C 变体, 鸟嘌呤取代胞嘧啶将氨基酸谷氨酰胺 (Gln) 变为组氨酸 (His)。这些变体改变了氨基酸序列, 从而改变了蛋白质结构, 这可能会干扰 NKX2-5 蛋白作为转录因子的功能。c.413G > A 和 c.561G > C 的变体分别位于氨基酸 138 和 187 位点, 是蛋白质同源结构域的一部分。同源结构域中的错义突变可导致继发性 ASD 和家族传导障碍[21]。

3.3. GATA4

GATA4 作为转录因子在心脏发育的各个阶段均发挥重要作用, 包括心脏的形态发生、腔室形成、心室心房细胞的增殖和心脏收缩等方面。GATA4 基因突变位点已超过 100 个, 大多数位于编码区。位于 GATA4 基因的编码区的 T280M 突变, 导致染色体 DNA 结合能力降低, 直接影响 FGF16 基因的表达, 从而导致心肌细胞增殖缺陷。GATA4 T280M 突变与先天性心脏病的直接关系已在人心肌细胞中明确, 为产前筛查和治疗提供了重要靶点[22]。GATA4 c.839C > T 突变位点位于高度保守的 c 端锌指中。这种突变不仅可能导致预测的 DNA 结合亲和力和转录活性降低, 还可能消除 GATA4 和 TBX5 之间的物理相互作用, TBX5 是一种导致综合征性心脏间隔缺损亚群的 T-box 蛋白。相反, GATA4 和 TBX5 的相互作用被导致类似心脏间隔缺损的特定人类 TBX5 错义突变破坏[23]。

尽管目前关于以上基因突变与 AVSD 发病机制的研究已取得一定进展, 但仍存在许多问题和挑战。未来研究可以从以下几个方面展开:

深入探索以上基因的功能: 通过分子生物学、细胞生物学等手段进一步揭示 CRELD1 等基因在心脏发育过程中的具体作用机制, 为理解 AVSD 的发病机制提供更为深入的理论基础。扩大基因突变筛查范围, 关注其他与 AVSD 发病相关的基因, 以更全面地了解 AVSD 的遗传背景。开展基因治疗研究: 基于已知基因突变的遗传诊断结果, 探索基因治疗在 AVSD 治疗中的可行性, 为 AVSD 患者提供新的治疗选择。加强跨学科合作: 心脏发育是一个复杂的生物学过程, 涉及多个学科的知识和技术。未来研究应加强跨学科合作, 整合遗传学、发育生物学、医学影像学等多学科资源, 共同推动 AVSD 研究的深入发展。

这些研究为我们揭示了一些基因与房室间隔缺损的相关性, 为深入了解其遗传基础提供了重要见解。然而, 虽然目前的研究已取得一些进展, 但候选基因在不同人群中的作用机制仍需进一步探索, 以便为产前筛查提供更加有力的数据支持。由于研究的异质性和样本的多样性, 相关结论尚需通过大型、多中心的研究进一步验证。未来的研究应该着重于深入了解这些候选基因的功能和相互作用, 进一步揭示房室间隔缺损的遗传机制。

参考文献

- [1] Ahmed, I. and Anjum, F. (2023) Atrioventricular Septal Defect. StatPearls Publishing.
- [2] Hoffman, J.I.E., Kaplan, S. and Liberthson, R.R. (2004) Prevalence of Congenital Heart Disease. *American Heart Journal*, **147**, 425-439. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.05.003>
- [3] Craig, B. (2006) Atrioventricular Septal Defect: From Fetus to Adult. *Heart*, **92**, 1879-1885. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.093344>
- [4] Christensen, N., Andersen, H., Garne, E., Wellesley, D., Addor, M., Haeusler, M., et al. (2012) Atrioventricular Septal Defects among Infants in Europe: A Population-Based Study of Prevalence, Associated Anomalies, and Survival. *Cardiology in the Young*, **23**, 560-567. <https://doi.org/10.1017/s1047951112001400>
- [5] 孙慧超, 田杰. 先天性心脏病遗传机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(13): 970-975.
- [6] 陈寄梅, 李守军. 先天性心脏病外科治疗中国专家共识(六): 完全型房室间隔缺损[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(7): 725-731.
- [7] Baufreton, C., Journois, D., Leca, F., Khoury, W., Tamisier, D. and Vouhé, P. (1996) Ten-Year Experience with Surgical Treatment of Partial Atrioventricular Septal Defect: Risk Factors in the Early Postoperative Period. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **112**, 14-20. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70172-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70172-1)
- [8] De Angelis, F., Savino, K., Colombo, A., Sardone, M. and Ambrosio, G. (2019) Never Too Grown-Up for a Congenital Heart Disease: Diagnosis of Transitional Atrioventricular Canal in a 50-Year-Old Male. *Journal of Cardiovascular Echography*, **29**, 35-38. https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_28_18
- [9] Calkoen, E.E., Hazekamp, M.G., Blom, N.A., Elders, B.B.L.J., Gittenberger-de Groot, A.C., Haak, M.C., et al. (2016) Atrioventricular Septal Defect: From Embryonic Development to Long-Term Follow-Up. *International Journal of Cardiology*, **202**, 784-795. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.081>
- [10] Peng, T., Wang, L., Zhou, S. and Li, X. (2010) Mutations of the GATA4 and NKX2.5 Genes in Chinese Pediatric Patients with Non-Familial Congenital Heart Disease. *Genetica*, **138**, 1231-1240. <https://doi.org/10.1007/s10709-010-9522-4>
- [11] Chaix, M.A. (2016) Genetic Testing in Congenital Heart Disease: A Clinical Approach. *World Journal of Cardiology*, **8**, 180-191. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i2.180>
- [12] Robinson, S.W., Morris, C.D., Goldmuntz, E., Reller, M.D., Jones, M.A., Steiner, R.D., et al. (2003) Missense Mutations in CRELD1 Are Associated with Cardiac Atrioventricular Septal Defects. *The American Journal of Human Genetics*, **72**, 1047-1052. <https://doi.org/10.1086/374319>
- [13] 郭颖, 孙赜. CRELD1 基因在心脏瓣膜发育过程中的作用及突变功能分析[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2008.
- [14] Guo, Y., Shen, J., Li, F., Wang, J., Wang, X., Guo, A. and Sun, K. (2014) Potential Role of CRELD1 Gene in the Pathogenesis of Atrioventricular Septal Defect. *Chinese Journal of Medical Genetics*, **31**, 263-267.
- [15] Maslen, C.L. (2024) Human Genetics of Atrioventricular Septal Defect. In: Rickert-Sperling, S., Kelly, R.G. and Haas,

-
- N., Eds., *Congenital Heart Diseases: The Broken Heart*, Springer International Publishing, 559-571. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44087-8_30
- [16] Asim, A., Agarwal, S., Panigrahi, I., Sarangi, A.N., Muthuswamy, S. and Kapoor, A. (2018) CRELD1 Gene Variants and Atrioventricular Septal Defects in down Syndrome. *Gene*, **641**, 180-185. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.044>
- [17] Chung, I. and Rajakumar, G. (2016) Genetics of Congenital Heart Defects: The NKX2-5 Gene, a Key Player. *Genes*, **7**, Article 6. <https://doi.org/10.3390/genes7020006>
- [18] Cao, C., Li, L., Zhang, Q., Li, H., Wang, Z., Wang, A. and Liu, J. (2023) Nkx2.5: A Crucial Regulator of Cardiac Development, Regeneration and Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1270951. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1270951>
- [19] Li, J., Dai, L., Tan, X., Wang, J., Zhu, X., Xiong, G., *et al.* (2022) A Novel Splicing Mutation c.335-1 G > A in the Cardiac Transcription Factor NKX2-5 Leads to Familial Atrial Septal Defect through miR-19 and PYK2. *Stem Cell Reviews and Reports*, **18**, 2646-2661. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10400-5>
- [20] Wang, H., Liu, Y., Li, Y., Wang, W., Li, L., Meng, M., *et al.* (2019) Analysis of NKX2-5 in 439 Chinese Patients with Sporadic Atrial Septal Defect. *Medical Science Monitor*, **25**, 2756-2763. <https://doi.org/10.12659/msm.916052>
- [21] Rozqie, R., Satwiko, M.G., Anggrahini, D.W., Sadewa, A.H., Gunadi, Hartopo, A.B., *et al.* (2022) NKX2-5 Variants Screening in Patients with Atrial Septal Defect in Indonesia. *BMC Medical Genomics*, **15**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01242-8>
- [22] Ye, L., Yu, Y., Zhao, Z.A., Zhao, D., Ni, X., Wang, Y., *et al.* (2022) Patient-Specific iPSC-Derived Cardiomyocytes Reveal Abnormal Regulation of FGF16 in a Familial Atrial Septal Defect. *Cardiovascular Research*, **118**, 859-871. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab154>
- [23] Chen, Y., Mao, J., Sun, Y., Zhang, Q., Cheng, H., Yan, W., *et al.* (2010) A Novel Mutation of GATA4 in a Familial Atrial Septal Defect. *Clinica Chimica Acta*, **411**, 1741-1745. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.07.021>