DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170830

·综　　述·

唐氏综合征合并先天性心脏病相关基因的研究进展

周　园，张　斌*

复旦大学附属妇产科医院产科，上海　200011

［摘要］ 唐氏综合征(Down syndrome，DS)是由 21-三体引起的一种遗传综合征。约 50%的 DS 患儿合并不同类型的先天性心脏病(congenital heart disease，CHD)，其发病机制尚未阐明。目前已知的在 DS 合并 CHD 的发病中起关键作用的基因包括 DSCAM(Down syndrome cell adhesion molecule)、RCAN1(regulator of calcineurin 1)、COL6 A1～2(collagen type Ⅵ alpha 1-2 chain)、CRELD1(cysteine rich with EGF like domains 1)、ALK2(activin-like kinase 2)及 KCNJ6(potassium voltage-gated channel subfamily J member 6)。以上基因的致病机制主要涉及两种假说，即基因剂量效应假说和基因突变假说。本文主要阐述 DS 合并 CHD 相关基因的作用机制及其相应的先心病类型，为 DS 合并 CHD 的病因学研究提供参考。

［关键词］ 唐氏综合征；先天性心脏病；基因

［中图分类号］ R 541.1　　［文献标志码］ A

Research progresses on genes related to Down's syndrome complicated with congenital heart disease

ZHOU Yuan, ZHANG Bin*

Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China

［**Abstract**］ Down's syndrome (DS) is a genetic syndrome caused by trisomy 21 abnormality. About 50% of DS children are complicated with different types of congenital heart disease (CHD), and the pathogenesis of DS-CHD has not been elucidated. So far, genes that play key role in the pathogenesis of DS-CHD include DSCAM (Down's syndrome cell adhesion molecule), RCAN1 (regulator of calcineurin 1), COL6A1-A2 (collagen type Ⅵ alpha 1-2 chain), CRELD1 (cysteine rich with EGF like domains 1), ALK2 (activin-like kinase2), and KCNJ6 (potassium voltage-gated channel subfamily J member 6). The pathogenesis of the above genes mainly involves two hypotheses: the gene dose effect hypothesis and the gene mutation hypothesis. This review mainly discusses the mechanism of DS-CHD related genes and the corresponding types of CHD, so as to provide reference for the etiology study of DS-CHD.

［**Key Words**］ Down's syndrome; congenital heart disease; gene

唐氏综合征(Down syndrome，DS)，又称 21-三体综合征，其细胞遗传学基础是 21 号染色体呈三体性。约 50%的 DS 患儿合并不同类型的先天性心脏病(congenital heart disease，CHD)[1-6]。

DS 患儿合并的 CHD 的类型主要以间隔类缺损为主，包括房间隔缺损(atrialseptal defect，ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defect，VSD)、房室间隔缺损(atrioventricular septal defect，AVSD)等。其中，完全性 AVSD 是 DS 特有的心脏畸形[7]。此外，还有部分 DS 患儿合并动脉导管未闭、肺动脉闭锁、右心室双流出道或复合缺损等心脏畸形[8]。DS 的发病主要与卵母细胞减数分裂错误[9]、黏连蛋白异常[10]及端粒长度缩短[11]等有关；而 CHD 的发生与染色体非整倍体性、染色体上的微小缺失(如 22q11.2 缺失、7q11.23 缺失等)、拷贝数变异(copy number variations，CNVs)及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms，SNPs)等相关。本文主要就 DS 合并 CHD 患儿的基因特点作一综述。

1　DS 合并 CHD 的流行病学特点

DS 合并 CHD 存在性别、种族的差异。Freeman 等[12]通过对美国国家 DS 项目(national Down syndrome project，NDSP)和其前身亚特兰大 DS 项目(Atlanta Down syndrome project，ADSP)的数据进行分析，发现 DS 患儿合并的 CHD 中以

［收稿日期］ 2017-09-24　　［接受日期］ 2018-04-17

［作者简介］ 周　园，硕士生. E-mail：zhouyuan1118@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel：021-62619105；E-mail：shentuzhangbin@163.com

AVSD 为主，且呈现明显的性别差异，女婴的发生率约为男婴的 2 倍（优势比 1.93，95%可信区间 1.40～2.67）；黑种人 AVSD 发生率高于白种人（优势比 2.06，95%可信区间 1.32～3.21）；西班牙裔人群 AVSD 的发生率较低（优势比 0.48，95%可信区间 0.30～0.77）。此外，Diogenes 等[13]也发现，DS 女婴合并 CHD 的发生率明显高于男婴，CHD 以间隔类缺损为主。关于 DS 合并 CHD 性别、种族差异的原因尚未明确，需要进一步探索。

2 DS 合并 CHD 的 2 种假说

参与人类 AVSD 发生的相关基因有 GATA4、Nkx2.5、TBX5、DSCAM、COL6 A1～2 等[14]，其中部分位于 21 号染色体上。DS 合并 CHD 的发病机制在基因水平上主要有基因剂量效应假说和基因突变假说。

2.1 基因剂量效应假说 DS 合并 CHD 的相关基因包括 DSCAM、RCAN1、COL6 A1～2、CRELD1、ALK2 及 KCNJ6，其中 DSCAM、RCAN1、COL6 A1～2 及 KCNJ6 位于 21 号染色体上的关键区域 21q22（图 1）。DS 的特征表型（如颅面部畸形、心血管系统畸形、智力减退等）与此区域相关[15-16]。21-三体引起基因量倍增效应，其候选基因呈现不同程度的表达增加，通过增加黏附分子的表达、干扰信号通路的调节等，导致心脏发育异常，形成 CHD[17]。

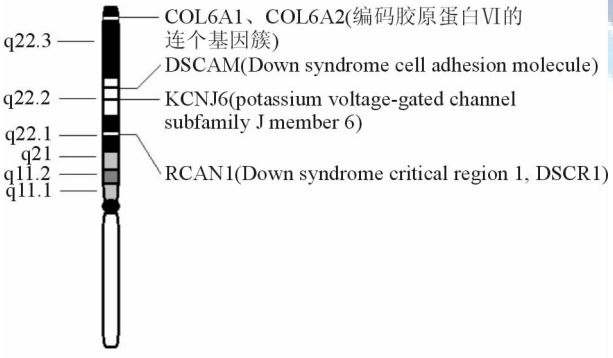

图 1 第 21 号染色体上与 DS 合并 CHD 有关的关键基因

2.2 基因突变假说 CRELD1 及 ALK2 基因位于其他染色体上（图 2），但在 21-三体背景下，其上某些位点突变，从而导致 CHD 的发生，这是基因突变假说。然而，并不是所有 DS 患儿均患 CHD，且患 CHD 的类型、程度各异，这可能是多基因作用的结果；21-三体可影响其他染色体上基因的表达，呈现基因的系统效应[18]。

3 基因特点

3.1 DSCAM 基因 通过定量印迹剂量分析及荧光原位杂交技术对 21 号染色体进行分析发现，DS 合并 CHD 发生的关键区域包含 DSCAM、D21S55、ERG、ETS2 等重要的基因位点，其中，DSCAM 基因是已知的 64 个位于 DS 合并 CHD 关键区域中唯一调节细胞间黏附的基因[19]。DSCAM 基因位于 21 号染色体长臂（21q22.3），其编码的跨膜蛋白在细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中具有高度的序列和结构同源性，且其编码的蛋白鼠类和人类具有高度保守性。在鼠类心脏发育过程中，DSCAM 基因在心内膜垫融合之前已高度表达。将人类 DSCAM 基因的 cDNA 转染至小鼠成纤维母细胞 *L* 细胞，DSCAM 稳定的转化株表现出强大的黏附性能，DSCAM 蛋白以亲同种抗原的方式快速形成聚合体[19]。

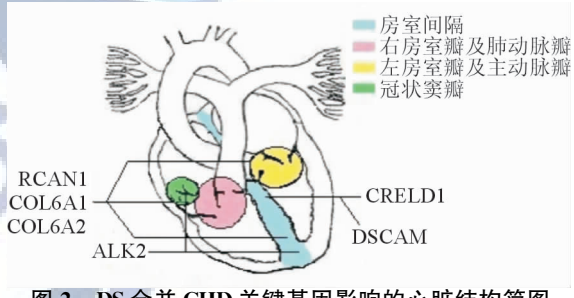

图 2 DS 合并 CHD 关键基因影响的心脏结构简图

黏连蛋白位于染色体着丝粒附近，在卵母细胞的减数分裂过程中，维持同源染色体的稳定性；其表达减少将导致非整倍体卵子的产生增加[20]，进而导致 DS 的发生。而在 DS 患儿中，由于 21 号染色体三体化，位于其上的基因量倍增。这种剂量效应使细胞间黏连蛋白的表达在心内膜垫融合前异常增加，进而使细胞间黏附力增加，影响心内膜垫的融合，发生 AVSD[19,21-22]。

3.2 RCAN1 基因 RCAN1 基因又称为唐氏综合征关键基因（Down syndrome critical region 1，DSCR1），位于人类 21 号染色体长臂（21q22.1），在 DS 合并 CHD 的发生中有重要意义[23]。利用 DSCR1 探针对包埋的胚胎进行 RNA 原位杂交，发现在胚胎发育第 9.5～10.5 天，以及之后的原始心管发育中（胚胎发育 18～19 d 起），尤其在动脉干、动脉球、原始心室及房室屏障的形成过程（胚胎发育 18～19 d 起）中高表达[23]。DSCR1 基因编码钙调蛋白磷酸酶，负性调节钙调蛋白磷酸化。钙调磷

酸酶可去磷酸化活化T细胞的核因子(nuclear factor of active T cells,NF-AT),而NF-AT是第1个被发现的只在心脏内皮细胞表达的转录因子,其过度表达可促进核异位及靶基因的激活。Ranger等[24]的实验发现,NF-AT基因靶向断裂的小鼠在胚胎发育13.5～17.5 d,心脏的形态发生出现明显异常,包括主动脉瓣和肺动脉瓣缺如,导致胎儿因充血性心衰而死亡[24-25]。因此,21-三体导致位于其上的DSCR1基因过度表达,使胚胎原始心管发育过程中钙调磷酸酶过度去磷酸化VF-AT,影响心脏瓣膜的正常发育及房室间隔的形成,导致先天性心脏发育缺陷。

3.3　COL6A1基因与COL6A2基因　COL6A1基因与COL6A2基因是编码胶原蛋白Ⅵ的2个基因簇,均位于21号染色体长臂(21q22.3)。胶原蛋白Ⅵ在胚胎第5～18周表达[26-28],参与原始房室间隔的形成,包括房室间隔瓣膜、房间隔中下部及膜部。DS患儿中,3倍的COL6A1基因与COL6A2基因破坏了胶原蛋白链表达的协同调节,进而影响DS患儿的胶原蛋白Ⅵ的表达[26]。另有学者指出[27],无论是否合并CHD,相比于染色体正常的对照组,21-三体心脏样本(包括心内膜垫的起源结构及瓣膜)中胶原蛋白Ⅵ的表达均明显增强,且这些组织发育明显不良。

3.4　CRELD1基因　CRELD1基因位于人类3号染色体短臂(3p25),是第1个被发现与人类AVSD相关的基因,其编码的蛋白质位于细胞膜表面,起类似细胞黏附分子的作用,参与正常心脏的发生。涉及CRELD1基因高度保守区域的突变可能是导致AVSD的原因,如C4201T突变及C4148T突变DS患儿中CRELD1基因某些保守位点的突变导致AVSD的发生[5-6, 29]。Maslen等[6]对39例DS合并AVSD患者的CRELD1基因进行测序,发现2例杂合错义突变,分别发生于cDNA外显子9第985位点(c.985C>T)及外显子10第1240位点(c.1240G>A)。这两个突变导致的相应的氨基酸替换(p.R329C、pE414K)在哺乳动物中高度保守,且均遗传自心脏发育正常的亲本,而在对照组(DS但心脏发育正常)未发现此突变。Li等[5]发现,Ts65Dn小鼠(经典DS模型小鼠)AVSD发生率为4.7%,Creld1$^{+/-}$小鼠AVSD发生率为0%,而Creld1$^{+/-}$ Ts65Dn小鼠AVSD发生率上升至33.3%。

3.5　ALK2基因　骨形成蛋白(BMP)调节的信号通路参与胚胎心脏的分化和形成[30]。ALK2(activin-like kinase 2)是BMPs的Ⅰ型受体,位于1号染色体长臂。在发育中的小鼠胚胎心内膜结构上消除ALK2基因,可导致心内膜垫发育不全[31]。Smith等[32]对190例AVSD患儿的DNA标本进行筛查,发现2个位于ALK2编码基因上的SNPs(R307L、L343P),将ALK2基因上的SNPs之一(L343P)转染至斑马鱼胚胎,发现相较于野生型ALK2(wtALK2)斑马鱼胚胎,其BMP信号转导明显减少,并出现心管发育异常。在上述患儿中,发现其中1例合并原发孔型ASD及冠状窦分流异常,通过对其外周血淋巴细胞DNA测序,发现3个SNPs(ALK2 p.His286Asp、ALK3 p.Glu414Lys及ERBB3 p.Thr1169Ile)。其中,只有ALK2上的SNPs在2个实验样本中均导致蛋白质结构破坏,而在250例对照组中均未发现上述变化。家系分析发现,先证者父亲、母亲及姐姐分别携带上述1～2个SNPs,弟弟未携带上述SNPs,而超声心动图证实,以上亲属均未发生CHD,说明上述SNPs均不会在无21-三体的背景下单独导致CHD的发生。研究[33]得出相似结论。

3.6　KCNJ6基因　KCNJ6基因在DS患儿的非结构性心脏功能异常(如无症状的渐进房室传导阻滞及心动过缓等)中起重要作用。KCNJ6基因参与编码钾离子通道调节蛋白(G蛋白)的亚基-Kir3.2(GIRK2)。钾离子通道被G蛋白耦联受体激活,G蛋白耦联受体由异四聚体亚基(Kir3.1、Kir3.2、Kir3.3、Kir3.4)组成。其中,Kir3.2几乎表达于全身器官,包括心脏。钾离子通道激活后在窦房结形成负性变时效应,在迷走神经刺激下,心房收缩和房室传导减弱,从而导致心脏功能异常[34]。

4　小　结

目前已知的DS合并CHD的相关基因包括DSCAM、RCAN1、COL6 A1～2、CRELD1、ALK2及KCNJ6,其致病机制主要包括基因剂量效应及基因突变两种假说。DSCAM、RCAN1、COL6A1、COL6A2及KCNJ6位于21号染色体上,因21-三体导致其上的基因不同程度倍增,通过不同机制导致心脏发育异常,引起CHD。CRELD1及ALK2基因位于其他染色体上,因某些基因位点突变引起CHD。关于21-三体与上述DS合并CHD相关基因的相互作用机制须进一步的研究。此外,DS合

并CHD发病与性别、种族的关系，以及黏连蛋白在DS的发病及DS合并CHD发病中的作用机制也值得进一步探讨。

参考文献

[1] SHARMA M, KHERA S, SONDHI V, et al. A study to determine the prevalence of pulmonary arterial hypertension in children with Down syndrome and congenital heart disease [J]. Med J Armed Forces India, 2013, 69(3): 241-245.

[2] LI X, WANG G, AN Y, et al. Association between sequence variations in RCAN1, promoter and the risk of sporadic congenital heart disease in a Chinese population[J]. Pediatr Cardiol, 2015, 36(7): 1393-1399.

[3] EVANS J M, DHARMAR M, MEIERHENRY E, et al. Association between Down syndrome and in-hospital death among children undergoing surgery for congenital heart disease: a US population-based study[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014, 7(3): 445.

[4] WILLIAMS A D, MJAATVEDT C H, MOORE C S. Characterization of the cardiac phenotype in neonatal Ts65Dn mice[J]. Dev Dyn, 2008, 237(2): 426-435.

[5] LI H, CHERRY S, KLINEDINST D, et al. Genetic modifiers predisposing to congenital heart disease in the sensitized Down syndrome population[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2012, 5(3): 301-308.

[6] MASLEN C L, BABCOCK D, ROBINSON S W, et al. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. [J]. Am J Med Genet A, 2006, 140A(22): 2501-2505.

[7] TORFS C P, CHRISTIANSON R E. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry[J]. Am J Med Genet, 1998, 77(5): 431-438.

[8] 谢 雪，张 静. 唐氏综合征与先天性心脏病的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志，2014, 29(8): 608-611.

[9] ANTONARAKIS S E. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1991, 324(13): 872-876.

[10] 褚 楠，张月萍，张 斌. 高龄孕妇生育唐氏综合征患儿机制的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志，2016, 33(6): 863-866.

[11] GHOSH S, FEINGOLD E, CHAKRABORTY S, et al. Telomere length is associated with types of chromosome 21 nondisjunction: a new insight into the maternal age effect on Down syndrome birth[J]. Hum Genet, 2010, 127(4): 403-409.

[12] FREEMAN S B, BEAN L H, ALLEN E G, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project[J]. Genet Med, 2008, 10(3): 173-180.

[13] DIOGENES T C P, MOURATO F A, DE LIMA FILHO J L, et al. Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: a brief meta-analysis[J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1): 111.

[14] CALKOEN E E, HAZEKAMP M G, BLOM N A, et al. Atrioventricular septal defect: From embryonic development to long-term follow-up. [J]. Int J Cardiol, 2015, 202: 784-795.

[15] LYLE R, BNA F, GAGOS S, et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21 [J]. Eur J Hum Genet, 2009, 17(4): 454-466.

[16] HATTORI M, FUJIYAMA A, TAYLOR T D, et al. The DNA sequence of human chromosome 21 [J]. Nature, 2000, 405(6784): 311-319.

[17] PRITCHARD M A, KOLA I. The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome[J]. J Neural Transm Suppl, 1999, 57: 293-303.

[18] LETOURNEAU A, SANTONI F A, BONILLA X, et al. Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome [J]. Nature, 2014, 508(7496): 345-350.

[19] AGARWALA K L, NAKAMURA S, TSUTSUMI Y, et al. Down syndrome cell adhesion molecule DSCAM mediates homophilic intercellular adhesion[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2000, 79(1): 118-126.

[20] CHIANG T, DUNCAN F E, SCHINDLER K, et al. Evidence that weakened centromere cohesion is a leading cause of age-related aneuploidy in oocytes[J]. Curr Biol, 2010, 20(17): 1522-1528.

[21] WRIGHT T C, ORKIN R W, DESTREMPES M, et al. Increased adhesiveness of Down syndrome fetal fibroblasts in vitro[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984, 81(8): 2426-2430.

[22] KURNIT D M, ALDRIDGE J F, MATSUOKA R, et al. Increased adhesiveness of trisomy 21 cells and atrioventricular canal malformations in Down syndrome: a stochastic model [J]. Am J Med Genet, 1985, 20(2): 385-399.

[23] CASAS C, MARTÍNEZ S, PRITCHARD M A, et al. Dscr1, a novel endogenous inhibitor of calcineurin signaling, is expressed in the primitive ventricle of the heart and during neurogenesis[J]. Mech Dev, 2001, 101(1-2): 289-292.

[24] RANGER A M, GRUSBY M J, HODGE M R, et al. The transcription factor NF-ATc is essential for cardiac valve formation. [J]. Nature, 1998, 392(6672): 186-190.

[25] DE LA POMPA J L, TIMMERMAN L A, TAKIMOTO H, et al. Role of the NF-ATc transcription factor in morphogenesis of cardiac valves and septum. [J]. Nature, 1998, 392(6672): 182-186.

[26] DAVIES G E, HOWARD C M, GORMAN L M, et al. Polymorphisms and linkage disequilibrium in the COL6A1 and COL6A2 gene cluster: novel DNA polymorphisms in the

region of a candidate gene for congenital heart defects in Down's syndrome[J]. Hum Genet, 1993, 90(5):521-525.

[27] GITTENBERGER-DE GROOT A C, BARTRAM U, OOSTHOEK P W, et al. Collagen type Ⅵ expression during cardiac development and in human fetuses with trisomy 21 [J]. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2003, 275(2): 1109-1116.

[28] DUFF K, WILLIAMSON R, RICHARDS S J. Expression of genes encoding two chains of the collagen type Ⅵ molecule during human fetal heart development[J]. Int J Cardiol, 1990, 27(1):128-129.

[29] ROBINSON S W, MORRIS C D, GOLDMUNTZ E, et al. Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(4):1047-1052.

[30] VAN WIJK B, MOORMAN A F, VAN DEN HOFF M J. Role of bone morphogenetic proteins in cardiac differentiation [J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(2):244-255.

[31] WANG J, SRIDURONGRIT S, DUDAS M, et al. Atrioventricular cushion transformation is mediated by ALK2 in the developing mouse heart[J]. Dev Biol, 2005, 286(1): 299-310.

[32] SMITH K A, JOZIASSE I C, CHOCRON S, et al. Dominant-negative ALK2 allele associates with congenital heart defects [J]. Circulation, 2009, 119(24):3062-3069.

[33] JOZIASSE I C, SMITH K A, CHOCRON S, et al. ALK2 mutation in a patient with Down's syndrome and a congenital heart defect[J]. Eur J Hum Genet, 2011, 19(4):389-393.

[34] LIGNON J M, BICHLER Z, HIVERT B, et al. Altered heart rate control in transgenic mice carrying the KCNJ6 gene of the human chromosome 21[J]. Physiol Genomics, 2008, 33(2):230-239.

[本文编辑] 姬静芳