

先天性心脏病遗传相关病因的研究进展

徐晶磊 邱海燕 吴军华 俞蓓蓉

摘要 先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是胎儿期心脏及大血管发育异常所致的先天性畸形,是小儿最常见的心脏病,其发生率呈逐年上升趋势。尽管病因未完全明确,目前认为先天性心脏病的发生与遗传、环境因素密切相关,其中遗传为其主要致病因素,包括染色体异常、基因突变、表观遗传变异及其他遗传相关因素,如辅助生殖技术。本文对目前先天性心脏病遗传相关病因的研究进展做一综述。

关键词 先天性心脏病 遗传学 基因 病因

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.040

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是指因遗传或环境因素引起心血管发育缺陷,导致心功能出现障碍的出生缺陷,是心血管疾病中的一种重要类型。我国先心病的发生率为 0.7‰~7.32‰,呈逐年上升趋势^[1]。CHD 作为我国最常见的出生缺陷之一,在所有出生缺陷中占 40.95%。据 2012 年卫生部的数据统计,新发先心病造成的总体经济负担超过 126 亿元。但目前 CHD 的主要致病因素仍未明确,流行病学调查显示,遗传学异常为其主要的致病因素(图 1)。本文将对 CHD 遗传相关病因的研究进展进行综述,供基础研究及临床工作参考。

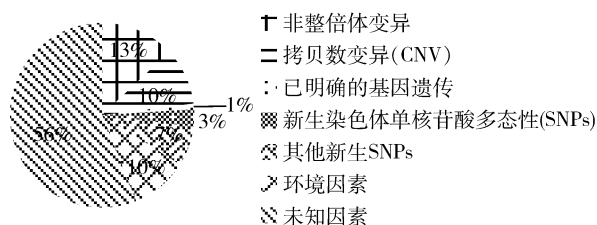


图 1 CHD 病因分布^[2]

一、染色体异常

1. 染色体非整倍体变异:染色体非整倍体变异是先天性心脏病中最早被发现的病因,占 CHD 细胞遗传学病因的 9%~18%。最常见的非整倍体变异为 21-三体,其次为 18-三体、13-三体、单 X 染色体

的 Turner 综合征等。CHD 在 21-三体患者中的并发率为 35%~50%,在 13-三体及 18-三体中为 60%~80%,在 Turner 综合征中约为 33%。非整倍体变异导致大量基因的表达及调控异常,常引起多样、严重的发育异常。研究显示,在 21-三体患者中发现 DSCAM 和 COL6A 基因可造成 CHD 并发,小鼠实验提示,单基因的过表达并不会影响心脏发育,只有当两个基因同时过表达时才引发 CHD^[3]。另一项研究发现 CRELD1 基因的新突变 c.973G>A 在 21-三体患者合并的房室间隔缺损表型中起主要作用^[4]。CRELD1 是钙调神经磷酸酶/NFATc1 信号通路的调控因子,通过调节转录因子 NFAT(活化 T 细胞核因子)的去磷酸化,在心脏发育中起至关重要的作用。一旦基因突变,可导致细胞质中 CRELD1 蛋白的类表皮生长因子样钙结合域(cb-EGF-like calcium binding domain)发生突变,从而引起心脏发育异常。

2. 染色体拷贝数变异:随着全外显子测序技术(whole-exome sequencing, WES)及全基因组测序技术(whole-genome sequencing, WGS)的普及,越来越多的拷贝数变异(copy number variation, CNV)被发现。CNV 是指长度 1kb 以上的基因片段的缺失、重复、插入及复杂多位点的变异,可由新突变所致或遗传而来。CNV 可分为 3 类:明确致病 CNV(微小缺失或微复制综合征)、潜在致病 CNV 和无意义 CNV(良性)。

在明确致病 CNV 中,22q11 是人类最常见的染色体微缺失,系由 22 号染色体的侧翼低拷贝导致一段约 3Mb 的片段缺失所致,可造成 DiGeorge 综合征及颞面心综合征(velo-cardio-facial syndrome),主

基金项目:浙江省医药卫生科技项目(2017ZH013)

作者单位:315211 宁波大学(徐晶磊);315012 宁波市妇女儿童医院(邱海燕、吴军华、俞蓓蓉)

通讯作者:邱海燕,主任医师,硕士生导师,电子信箱:qhy86@sina.com

要表现包括 CHD、低钙血症、免疫缺陷、咽喉发育不良、特殊面容和神经发育异常。目前研究证明,22q11 微缺失造成了 T - BOX 基因家族中的 TBX1 转录因子缺失,由于其在心脏特异性表达,一旦单倍体表达不足,可引起心脏发育异常。一项小鼠实验发现,TBX1 表达不足可引发组蛋白 H3K4me1 富集,因此还提示 TBX1 与导致心脏发育异常的染色质重塑有关^[5]。

其他明确与 CHD 相关的 CNV 包括 8p23 缺失,该段缺失染色质上存在心血管发育相关的转录因子 GATA4,其缺失可导致一系列 CHD 及发育迟缓;7q11 缺失是 William 综合征的发病原因,该综合征系由片段缺失导致弹性蛋白(ELN)的表达不足,造成以主动脉瓣上狭窄和肺动脉瓣狭窄为主要表现的先天性心血管异常。11q24 ~ 25 的缺失可造成 Jacobsen 综合征,研究提示 11q 上存在的 ETS - 1 基因缺失是造成包括左心发育不良综合征(HLHS)等多种心脏发育缺陷的原因。

除上述与特定综合征相关的 CNV 外,还发现了许多 CHD 相关的新生 CNV。如近期研究资料发现,5q33 缺失引起的 HAND1 和 SAP30L 基因的缺失,与瓣膜缺陷及流出道异常相关^[6]。18q2 上的 NFATC1 基因的缺失可能导致心脏瓣膜、房室间隔以及心脏大血管的发育异常^[7]。此外,通过对大样本 CHD 患者的研究,还发现了常出现的拷贝数变异,包括 1q21.1、3p25.1、16p13.11、15q11.2 等^[8]。

二、基因突变

1. 单基因与综合征型 CHD:先心病中约有 8% 为单基因遗传病,包括较为常见的 Alagille 综合征、Noonan 综合征、Marfan 综合征、CHARGE 综合征、Holt - Oram 综合征等。约 94% 的 Alagille 综合征由 JAG1 基因突变所致,周围肺动脉狭窄、肺动脉闭锁、房间隔缺损等为其主要心脏异常^[9]。Noonan 综合征与 PTPN11 基因突变有关,80% 以上的患者合并心脏病变,其中以肺动脉瓣狭窄最常见。Marfan 综合征为原纤维蛋白基因(FBN1)缺陷造成,以主动脉关闭不全为主要的心脏表现。CHARGE 综合征是 DNA 结合蛋白解螺旋酶家族中的 CHD7 突变所致,主要的 CHD 表现为圆锥动脉干和主动脉弓异常。Holt - Oram 综合征与 TBX5 突变相关,常见间隔缺损和传导缺陷。

2. 遗传点突变

(1) 特异性转录因子与 CHD:心脏特异性转录因

子在胚胎心脏发育中起着关键作用,许多首次发现与 CHD 相关的基因均为心脏转录因子,如 GATA4、NKX2.5、TBX5 及 HAND 等。在胚胎发育的第 13 天,心脏原始细胞形成条索状细胞带,第 16 天时形成原肠胚。转录因子 GATA 家族参与原始细胞形成条索状细胞带的过程,并调控原肠胚发育;Nkx2 家族的正确调控和表达是心脏在第 23 ~ 28 天得以环化成功的基础;TBX5 等转录因子与第 7 周的室间隔发育相关。

锌指蛋白 GATA 家族存在多个亚型,其中 GATA4、GATA5、GATA6 与心脏发育密切相关。GATA4 是目前研究较多的转录因子,其与 NKX2.5 转录因子关系密切,荧光素酶报告基因检测结果显示,脑钠肽启动子荧光表达质粒与两者共转染比单独转染 GATA4 或 NKX2.5 对脑钠肽启动子的激活作用更强,提示两者的协同作用与两者的结构及 BNP 启动子的序列具有相关性^[10]。GATA4 蛋白质由 442 个氨基酸组成,包括转录激活域(TAD)、锌指结构域(NZF 与 CZF)和核定位信号结构域(NLS)^[11]。在过去的几十年中,已经报道了 100 多个 GATA4 突变位点,GATA4 的功能性突变主要导致心脏间隔缺损。最近发现,GATA4 G296S 的错义突变可引起心房和室间隔缺损以及肺动脉瓣狭窄,且在小鼠实验中得到相似的结论。另一项研究发现,GATA4 M310V 功能性突变与人类家族性 ASD 相关^[12]。

NK2.5 基因作为主要的上游基因,调控许多下游基因的正常表达,其下游基因包括 BMP、ANF、Nmyc、MLC2V、Msx2、MEF2C 及 dHAND^[13]。多个研究证实,NKX2.5 基因突变所致的 CHD 包括间隔缺损和异常传导系统^[14]。其中房间隔缺损与 NK2.5 突变的关系最为紧密。一项研究在 NKX2.5 编码区中发现了两个新突变,在法洛四联症患者发现了 Arg25Cys 突变,三尖瓣下移畸形患者中发现了 Ala42Pro 突变^[15]。

T - box 基因家族中的 TBX1、TBX5 及 TBX20 与 CHD 相关。TBX1 基因突变在前文已述,与 Holt - Oram 综合征发生相关,除心脏表现外,还可引起上肢发育畸形。现发现的 TBX5 基因的突变已达 60 余种,包括等位基因的错义突变、缺失、插入等。在汉族人群中的研究发现,TBX5 3'端非翻译区(UTR)的突变 rs6489956 与 CHD 易感性增加有关,机制为该突变影响了两种可特异性介导 TBX5 表达的靶 miRNA 的结合亲和力^[16]。TBX20 是先心病的候选基因,其在

心脏发育过程中起转录激活或抑制的双重作用^[13]。Liu 等^[17]在 TBX20 中鉴定了一个新的突变 D176N, 推测其与家族性房间隔缺损相关。

HAND 家族中的 HAND1 基因编码了一个螺旋-环-螺旋结构的转录因子,该结构是蛋白质与靶 DNA 结合,及蛋白质间相互作用的必需结构。小鼠实验证明,心脏 HAND1 特异性消融会导致房室壁、瓣膜和流出道缺损;在人类研究中被证实与左心室发育不全综合征(hypoplastic left heart syndrome, HLHS)相关^[18]。最近一项研究新发现 HAND1 的杂合突变 p. R118C,可导致人类对法洛四联症易感性增强^[19]。此外,HAND2 转录因子也证实与胚胎心脏生长有关。

(2)其他单基因与非综合征型 CHD:目前已确定的 CHD 候选基因有 455 个,包括上述的特异性心脏转录因子,这一数据还在不断更新^[20]。目前较热门的研究集中在基因的单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphisms, SNP)及基因点突变与 CHD 的关系。例如,Yang 等^[21]发现 TCF21rs12190287 的多态性与中国人群室间隔缺损(VSD)的易感性增加相关;姜钰超等^[22]首次在人群中发现 SHMT1 与 CHD 的关联性,其研究结果显示基因上的 rs638416 位点与 CHD 有关,且确定该位点的 G 等位基因能够显著降低启动子的转录效率,为“dTMP 合成受阻是 CHD 病因之一”的观点提供了有力证据。就基因点突变而言,Huang 等^[23]在 VSD 患者中发现了一个新的杂合子 CASZ1 突变 p. L38P。这些研究均证实 CHD 致病基因的复杂性,其确切的致病机制值得进一步研究。

三、表观遗传变异

除基因变异,CHD 另一重要的致病因素是表观遗传变异。表观遗传是指非 DNA 序列变异引起的表型改变,而这种表型改变可遗传。表观遗传可分为两类,一类为基因选择性转录表达的调控,如 DNA 甲基化、组蛋白甲基化、染色质重塑等;另一类为基因转录后的调控,包括基因组中非编码 RNA、微小 RNA(miRNA)、反义 RNA、内含子等。

相关研究显示,约 3% 的 CHD 患者是由染色质重塑因子发生的新突变造成。一项针对 1213 例的研究中发现,25/1213 的病例出现了染色质重塑因子的功能丧失性突变,而对照组仅为 3/900 ($P = 5.7 \times 10^{-11}$)^[20]。另有研究证实,组蛋白甲基化异常与孤立性 CHD 有关,如组蛋白甲基转移酶 PRDM6 可致非综合征型的动脉导管未闭。Grunert 等在 SCO2 基因

的启动子中发现了一个高甲基化的新生 CpG 岛,并证实在启动子 CpG 岛上的不同 CpGs 的差异甲基化显著降低了 SCO2 的表达;此前已有研究证明 SCO2 与法洛四联症及室间隔缺损相关,由此提示 DNA 甲基化与 CHD 的关联。

miRNA 具有组织特异性,在特定的发育阶段表达,在心脏发育中发挥作用。早有研究表明,miRNA-1 靶向调控心脏转录因子 HAND2 以及其他心脏生长发育调控因子,HAND2 转录因子与胚胎心脏的生长有关。最近 Wang 等证实 miRNA145 可调控 FXN 的差异性表达,而差异性表达的 FXN 可造成 CHD。以上研究提示表观遗传与 CHD 相关,但具体机制未完全明确,尚待深入研究。

四、其他

随着辅助生殖技术的普及,其潜在问题逐渐显露。流行病学研究表明,通过辅助生殖技术孕育的先天性畸形发生率较高。

一项纳入 6 个病例对照和 35 个队列研究的 Meta 分析显示,与自然受孕比较,通过辅助生殖技术[主要是体外受精(IVF)/卵胞质内单精子注射(ICSI)技术]受孕的胎儿,其 CHD 的发生风险增加约 50%,活产婴儿发生 CHD 的绝对风险为 1.1%~3.3%,其中较常见的是室间隔缺损。因此,美国心脏协会(American Heart Association)实践指南建议在 IVF/ICSI 的所有妊娠中进行胎儿超声心动图检查(IIa 推荐等级/A 级证据水平)。同时研究发现,通过 IVF/ICSI 技术受孕者,妊娠早期常出现妊娠相关血浆蛋白 A 降低(PAPP-A)及游离 β 人绒毛膜促性腺激素水平升高。无胎盘灌注受损和先兆子痫而娩出了孤立性 CHD 患者的孕妇,其 PAPP-A 和胎盘生长因子降低明显。因此该研究提出,通过辅助生殖技术受孕的胎儿可因早期胎盘功能障碍而引发 CHD。

尽管 CHD 在经应用辅助生殖技术受孕的婴儿中更常出现,但有资料显示相反结果。此外,辅助生殖技术中,双胎妊娠较常见,而双胎本身增加了 CHD 的风险。因此,辅助生殖技术与 CHD 是否存在明确关联尚未达成一致共识,需要多中心、大样本的研究来反映试管婴儿先天性心脏缺陷的发病情况。

综上所述,目前 CHD 病因尚不明确,通过孕早期的宣教、超声心动图检查和及时干预,可避免严重 CHD 患儿出生而给家庭及社会带来负担。手术技术的不断成熟为改善 CHD 患儿预后,提升其生活质量带来光明前景。随着经典连锁分析、定位克隆技术及

候选基因靶向测序技术的应用,对先天性心脏病的遗传相关病因的理解正逐步加深。

参考文献

- 1 王文,朱曼璐,王拥军,等.《中国心血管病报告2012》概要[J]. 中国循环杂志, 2013,28(6):408-412
- 2 Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease[J]. Circ Res, 2017,120(6):923-940
- 3 Grossman TR, Gamliel A, Wessells RJ, *et al.* Over-expression of DSCAM and COL6A2 cooperatively generates congenital heart defects[J]. PLoS Genet, 2011,7(11):e1002344
- 4 Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, *et al.* CRELD1 gene variants and atrioventricular septal defects in Down syndrome[J]. Gene, 2018, 641:180-185
- 5 Fulcoli FG, Franzese M, Liu X, *et al.* Rebalancing gene haploinsufficiency in vivo by targeting chromatin[J]. Nat Commun, 2016,7:11688
- 6 Starkovich M, Lalani SR, Mercer CL, *et al.* Chromosome 5q33 deletions associated with congenital heart defects[J]. Am J Med Genet A, 2016,170(12):3338-3342
- 7 冯杰彬,郝建锁,陈亦阳,等. 18q 缺失综合征患者的染色体微阵列分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016,33(2):203-207
- 8 Glessner JT, Bick AG, Ito K, *et al.* Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data[J]. Circ Res, 2014,115(10):884-896
- 9 Leonard LD, Chao G, Baker A, *et al.* Clinical utility gene card for: Alagille Syndrome (ALGS)[J]. Eur J Hum Genet, 2014,22(3):e1-e4
- 10 许耘红,何穗镨,李丽青. 心肌转录因子和锌指转录因子在先天性心脏病中的相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2017,33(18):1773-1775
- 11 Chen J, Qi B, Zhao J, *et al.* A novel mutation of GATA4 (K300T) associated with familial atrial septal defect[J]. Gene, 2016,575(2 Pt 2):473-477
- 12 Yu Y, Lei W, Yang J, *et al.* Functional mutant GATA4 identification and potential application in preimplantation diagnosis of congenital

heart diseases[J]. Gene, 2018,641:349-354

- 13 杨璞玉,张军. 先天性心脏病遗传学机制的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2015,50(9):703-708
- 14 Kinnunen S, Valimaki M, Tolli M, *et al.* Nuclear receptor-like structure and interaction of congenital heart disease-associated factors GATA4 and NKX2-5[J]. PLoS One, 2015,10(12):e144145
- 15 Gioli-Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, *et al.* NKX2.5 mutations in patients with non-syndromic congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2010,138(3):261-265
- 16 Wang F, Liu D, Zhang RR, *et al.* A TBX5 3'UTR variant increases the risk of congenital heart disease in the Han Chinese population[J]. Cell Discov, 2017,3:17026
- 17 Liu JJ, Fan LL, Chen JL, *et al.* A novel variant in TBX20 (p.D176N) identified by whole-exome sequencing in combination with a congenital heart disease related gene filter is associated with familial atrial septal defect[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014,15(9):830-837
- 18 Starkovich M, Lalani SR, Mercer CL, *et al.* Chromosome 5q33 deletions associated with congenital heart defects[J]. Am J Med Genet A, 2016,170(12):3338-3342
- 19 Wang J, Hu XQ, Guo YH, *et al.* HAND1 loss-of-function mutation causes tetralogy of fallot[J]. Pediatr Cardiol, 2017,38(3):547-557
- 20 Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, *et al.* De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease[J]. Nature, 2013,498(7453):220-223
- 21 Yang L, Gao X, Luo H, *et al.* TCF21 rs12190287 polymorphisms are associated with ventricular septal defects in a chinese population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017,21(5):312-315
- 22 姜钰超,匡乐乐,王红艳,等. SHMT1 基因启动子的 rs638416 位点与先天性心脏病的相关性[J]. 复旦学报:医学版, 2016,43(4):429-434
- 23 Huang RT, Xue S, Wang J, *et al.* CASZ1 loss-of-function mutation associated with congenital heart disease[J]. Gene, 2016,595(1):62-68

(收稿日期:2018-04-07)

(修回日期:2018-04-21)

(上接第 166 页)

- 25 Tveit TO, Seiler S, Halvorsen A, *et al.* Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanyl and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl[J]. Eur J Anaesthesiol, 2012,29(3):129-136
- 26 Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, *et al.* Patient controlled analgesia with remifentanyl versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial[J]. BMJ, 2015, 23(2):350-356
- 27 Stocki D, Matot I, Einav S, *et al.* A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanyl analgesia and patient-controlled epidural analgesia in la-

boring women[J]. Anesth Analg, 2014, 118(3):589-597

- 28 Halina K, Brygida J, Beata CM, *et al.* Remifentanyl patient-controlled analgesia for labor monitoring of newborn heart rate, blood pressure and oxygen saturation during the first 24 hours after delivery[J]. Arch Med Sci, 2013, 9(4):697-702
- 29 Leong WL, Sng BL, Sia AT. A comparison between remifentanyl and meperidine for labor analgesia: a systematic review[J]. Anesth Analg, 2011, 113(4):818-825
- 30 倪欢欢,何亮,陈惠裕. 瑞芬太尼分娩镇痛对产妇及胎儿的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(7):702-703

(收稿日期:2018-03-25)

(修回日期:2018-04-09)

2018 年《医学研究杂志》审稿专家名单

(按姓氏拼音排列)

包 飞	北京协和医院	管剑龙	复旦大学附属华东医院
包新杰	北京协和医院	何桂珍	北京协和医院
蔡 成	上海交通大学附属儿童医院	何建成	上海中医药大学
蔡 炯	北京协和医院	和占龙	中国医学科学院医学生物学研究所
蔡 宇	暨南大学	衡立君	空军军医大学唐都医院
曹 萍	武汉大学中南医院	胡洪涛	北京积水潭医院
晁 栋	中国人民解放军联勤保障部队 940 医院	胡 炜	杭州市第一人民医院
陈 安	陆军军医大学	胡秀华	北京中医药大学
陈冬梅	宁夏医科大学总医院	胡中杰	首都医科大学附属北京佑安医院
陈国风	中国人民解放军总医院第五医学中心	黄冬雁	中国人民解放军总医院
陈 玖	南京医科大学	黄久佐	北京协和医院
陈俊强	福建省肿瘤医院	黄 坤	民航总医院
陈小琳	武汉大学人民医院	黄 帅	北京医院
陈小平	上海市曙光医院宝山分院	黄相道	北华大学口腔医学院
陈效友	北京市结核病胸部肿瘤研究所	姬生国	广东药学院中药学院
陈益君	宁波市第一医院	季亢挺	温州医科大学附属第二医院
陈玉龙	河南中医药大学	贾国葆	温州医科大学附属第一医院
陈芝芸	浙江省中医院	江起庭	南京医科大学南京邦德骨科医院
陈祖华	浙江中医药大学附属第二医院	金洪国	浙江省舟山医院
崔 菊	北京医院	晋 强	首都医科大学附属北京天坛医院
崔 彦	中国人民解放军战略支援部队特色医学中心	靳大川	河南省传染病医院
党亚龙	匹兹堡大学医学院 (University of Pittsburgh School of Medicine)	雷呈志	中国医学科学院肿瘤医院
邓安春	陆军军医大学新桥医院	李 军	温州医科大学附属第二医院
邓 旻	浙江中医药大学附属中西医结合医院	李梅秀	佳木斯大学临床医学院
丁道芳	上海中医药大学康复医学院	李伟扬	哈尔滨医科大学鸿森医院
丁 熙	温州医科大学附属第一医院	李卫萍	首都医科大学附属北京友谊医院
丁忠祥	浙江省人民医院	李湘奇	泰山医学院临床学院
董秀玥	《中华放射肿瘤学杂志》编辑部	李新宇	华中科技大学同济医学院附属同济医院
董学君	绍兴市人民医院	李新宇	中国医学科学院皮肤病研究所
窦 骏	东南大学医学院	李雄峰	湖州市中心医院
窦连军	徐州市中心医院	李亚俊	首都医科大学附属北京中医医院
范亚平	南通大学附属医院	李 叶	北京医院
高 慧	辽宁中医药大学	梁 彬	温州医科大学附属第一医院
		梁 峰	首都医科大学大兴医院

梁国威	航天中心医院	王蓓芸	上海交通大学附属第六人民医院
梁建涛	首都医科大学宣武医院	王春莲	青岛大学附属医院
梁雪云	宁夏医科大学总医院	王纯忠	广州市第一人民医院
廖国阳	中国医学科学院医学生物学研究所	王 峰	宁波市医疗中心李惠利东部医院
廖 扬	空军军医大学空军特色医学中心	王缚鲲	白求恩国际和平医院
林乐清	杭州师范大学附属医院	王 浩	杭州师范大学附属医院
林 琳	中国医学科学院整形外科医院	王 军	杭州市中医院
林志坚	北京大学深圳医院	王凯峰	杭州市肿瘤医院
刘辰庚	首都医科大学宣武医院	王 磊	中国科学院深圳先进技术研究院
刘甫庚	北京医院	王 磊	同济大学附属东方医院
刘 军	首都医科大学附属北京友谊医院	王 松	中国科学技术大学附属第一医院
刘维佳	贵州省人民医院	王伟娟	北京美中宜和妇儿医院
刘 玥	中国中医科学院西苑医院	王 文	中国医学科学院阜外医院
刘震雄	空军军医大学唐都医院	王文娟	首都医科大学
柳 鑫	首都医科大学附属北京妇产医院	王小华	杭州市妇产科医院
卢亮平	中国疾病预防控制中心传染病研究所	王英骥	哈尔滨医科大学
卢水华	上海市公共卫生临床中心	王宇朋	首都医科大学附属北京友谊医院
卢中秋	温州医科大学附属第一医院	王长远	首都医科大学宣武医院
鲁 彦	中国人民解放军第一医院	魏军平	中国中医科学院广安门医院
罗春芬	温州医科大学附属浙江省台州医院	温 宇	华中科技大学同济医学院附属同济医院
罗道升	东莞市人民医院	吴包金	复旦大学附属华山医院
吕利雄	上海交通大学医学院附属仁济医院	吴 超	陆军军医大学
马小彤	中国医学科学院血液病医院	吴晨光	江苏大学附属人民医院
梅 瑾	杭州市妇产科医院	吴建胜	温州医科大学附属第一医院
门秀丽	华北理工大学	吴 俊	河南大学第一附属医院
孟 辉	中国人民解放军联勤保障部队 940 医院	吴开杰	西安交通大学第一附属医院
孟自力	河北省胸科医院	吴永全	首都医科大学附属北京安贞医院
缪 刚	北京医院	夏 宇	北京协和医院
牛桂军	广西壮族自治区南溪山医院	肖新华	北京协和医院
任崇雷	中国人民解放军总医院	谢才兰	广东医科大学附属中山医院
阮毅燕	广西壮族自治区妇幼保健院	熊礼宽	深圳宝安妇幼保健院
邵晓丽	绍兴市人民医院	许志勤	北京协和医院
史晓红	北京医院	杨金福	中南大学湘雅三医院
宋咏梅	中国医学科学院肿瘤医院	杨 丽	郑州人民医院
苏 雷	首都医科大学宣武医院	杨联河	河南中医药大学
苏小军	中国人民解放军总医院第四医学中心	杨汝春	杭州市中医院
孙洪清	上海市公共卫生临床中心	杨盛力	华中科技大学同济医学院附属协和医院
孙 华	北京协和医院	杨昭庆	中国医学科学院医学生物学研究所
陶志强	义乌市中心医院	姚小梅	天津医科大学

叶 路	武警后勤学院	张望德	首都医科大学附属北京朝阳医院
叶天民	香港大学深圳医院	张文元	浙江省医学科学院
叶卫江	浙江省中医院	张晓阳	北京协和医院
叶贤伟	贵州省人民医院	张亚飞	武汉大学中南医院
殷 峻	上海交通大学附属第六人民医院	张亚群	北京医院
应乐安	海军军医大学附属公立医院	张园海	温州医科大学育英儿童医院
游斌权	上海交通大学医学院苏州九龙医院	赵 军	中国人民解放军战略支援部队特色医学中心
于秀文	齐齐哈尔医学院	赵瑞芹	中国医学科学院医学信息研究所
于振国	南方科技大学医院	赵炜疆	汕头大学医学院
俞楠泽	北京协和医院	赵雅萍	温州医科大学附属第二医院
俞文华	杭州市第一人民医院	赵振华	绍兴市人民医院
郁 琦	北京协和医院	赵自刚	河北北方学院
袁力勇	宁波市第六医院	郑立红	齐齐哈尔医学院
詹其林	上海市第六人民医院金山分院	郑明华	温州医科大学附属第一医院
张 波	北京协和医院	郑晓群	温州医科大学附属第二医院
张 程	贵州省人民医院	郑亚民	首都医科大学宣武医院
张定国	南京医科大学第一附属医院	周 华	北京大学第三医院
张栋武	广东医科大学附属佛山高明医院	周惠琼	中国人民解放军总医院第四医学中心
张国华	中国医学科学院肿瘤医院	周新建	北京中医药大学东方医院
张 圃	空军军医大学	邹春鹏	温州医科大学附属第二医院
张 松	上海交通大学医学院附属新华医院	邹敏书	中国人民解放军中部战区总医院
张 涛	新疆医科大学第二附属医院	左志贵	温州医科大学附属第一医院

(上接第 102 页)

- 11 王克涛. 硫酸镁联合硝苯地平治疗妊娠高血压综合征的临床效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33):95-98
- 12 刘晓艳. 妊娠高血压患者应用综合护理干预进行产后护理的效果评价[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(4):174-175
- 13 Wang L, Song G, Liu M, *et al.* MicroRNA-375 overexpression influences P19 cell proliferation, apoptosis and differentiation through the Notch signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1):47-55
- 14 Jinhyuk B, Hoe-Su J, Soo KJ, *et al.* PGC-Enriched miRNAs control germ cell development[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(10):895-903
- 15 Morgado AL, Xavier JM, Dionísio PA, *et al.* MicroRNA-34a modulates neural stem cell differentiation by regulating expression of synaptic and autophagic proteins[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3):1168-1183
- 16 解修峰, 史志周. 肿瘤及其微环境源性外泌体 miRNAs 在致癌机制、肿瘤诊断和治疗中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(9):1326-1330
- 17 Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, *et al.* Sexual dimorphism in

- miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity[J]. *Int J Obes*, 2015, 39(8):1274-1281
- 18 Wang Y, Zhang Y, Wang H, *et al.* Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1.[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(9):973-982
- 19 郝葡萄, 宋瑜, 王晓娟. MiR-26b 在子痫前期胎盘中差异表达的临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3):218-220
- 20 李静, 荆春丽, 陈春梅. 产前超声检测胎儿静脉导管与肺静脉血流频谱在评价高危胎儿心功能及不良预后中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(9):961-964
- 21 余献增, 袁华. 超声心动图监测孕中晚期胎儿心室 Tei 指数变化及其与子痫前期的关系[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1):128-131
- 22 许耘红, 何穗镔, 李丽青. 心脏发育相关基因 NKX2.5 和 GATA4 突变与先天性心脏病的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22):2111-2113

(收稿日期:2018-03-31)
(修回日期:2018-04-11)

《医学研究杂志》稿约

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于1972年创刊,是由国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。中文科技期刊数据库统计源期刊,中文科技期刊数据库核心期刊。中国学术期刊全文数据库收录期刊,中国学术期刊引证报告统计源期刊。本刊为月刊。CN11-5453/R,ISSN1673-548X。邮发代号:2-590。

[征稿内容]

本杂志紧跟医学发展趋势,对医学热点予以及时追踪,以报道医学领域的科研成果和诊疗经验为主要内容,突出科学性、创新性和实用性,反映我国医学领域基础、临床、科研工作的重大进展,促进医学领域的学术交流。主要栏目如下:

专家论坛栏目 国家重点科研项目负责人、博士生导师等撰写的具有新思想、新观点、新技术的述评,字数在5000字左右,并附200字左右的个人简历。**特别关注栏目** 主要刊登医学领域备受关注的综述类研究热点论文,字数在5000字左右。**医学前沿栏目** 主要刊登反映当前医学科学的最新研究进展论文,字数在5000字左右。**论著栏目** 主要刊登重大课题的研究论文,具有一定的创新性,字数在5000字左右。**综述与进展栏目** 主要报道医学领域的最新研究动态与进展,字数在5000字左右。

[来稿要求]

1. 文稿应为作者创作的首发稿。来稿务必论点明确,论据可靠,数据准确,文字精炼。稿件署名作者应为合法著作权人,文责由作者自负。作者享有文稿的著作权。
2. 特别关注、医学前沿、综述与进展栏目的论文要求提供中文摘要及关键词;论著栏目要求的中英文摘要内容为标准四段式,即含目的、方法、结果、结论四要素。文章题目、作者名及单位名均应译成英文。中文摘要一般不超过400个汉字,英文摘要400个实词左右。关键词取3~5个中英文关键词。
3. 来稿需注明中图分类号及文献标识码。来稿若标注有通讯作者,需提供通讯作者的职称、电子信箱地址。
4. 来稿若为基金资助项目,请注明基金资助项目名称及编号。国家级、省部级基金资助项目论文可优先发表。
5. 医学名词以医学名词审定委员会审定的词为准。中外文医学名词应使用全名;使用简称者,在文中首次使用处应加括号注明。
6. 药物名称应使用其化学名,一般不使用商品名。
7. 缩略语首次出现应列出全称,然后用括号注明中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”隔开。
8. 计量单位执行GB3100~3102-1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写原则。
9. 图表应按其在正文出现次序排序连续编码,每幅图(表)应冠有图(表)序号及标题,表序和表题放在表格上方居中;图序和图题放在图下居中,图注在图题下面。表格设计要合理,推荐使用三线表。所有的图表在文中相应部分应提及。图表内容用中文表述,提供的图片要清晰。
10. 参考文献应引自正式出版物,在稿件的正文中依其出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号在句末右上角标出,并按引用的先后顺序列在文末。所列参考文献在20条左右,以近5年发表的杂志论文为主。文后参考文献著录格式基本执行GB/T7714-2005《文后参考文献著录规则》。同一文献作者不超过3人全部著录;超过3人可以只著录前3人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。题名后标注文献类型。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB3469《文献类型与文献载体代码》。期刊类文章(文献类型标识:J)为:[序号]主要责任者.题名[J].刊名,年,卷(期):起止页码。专著(文献类型标识:M)为:[序号]主要责任者.题名[M].出版地:出版者,出版年:起止页码。发表在增刊的文章不列为参考文献。未公开发表的会议论文等资料请勿引用。

[本刊声明]

1. 本刊对来稿有修改权。来稿请自留底稿,本刊不退稿。来稿请勿一稿多投。所有来稿需注明作者名、省市名、作者单位及邮政编码,第一作者职称及联系电话、身份证号码。
2. 本刊对已决定刊用的论文,按规定的标准收取发表费。论文发表后,按篇致薄酬,请作者提供银行卡相关信息,并赠阅第一作者两本杂志。
3. 来稿刊用后,使用权即归本刊所有。除以纸载体形式出版外,本刊有权以光盘、网络期刊等其他方式出版刊用的文稿。
4. 本杂志现入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”和清华同方“中国知网”及“维普资讯网”,作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付,不再另行发放。作者如不同意文章入编,投稿时敬请说明。
5. 为了严肃学风和维护作者的出版权益,《医学研究杂志》编辑部已经启动清华同方知网的“学术不端检测系统”软件,对本刊的来稿首先将利用该系统检测抄袭与剽窃、伪造、篡改、不当署名、一稿多投等学术不端行为,该系统以《中国学术文献网络出版总库》为全文比对数据库,可供期刊编辑部检测来稿和已发表的文献,并支持各刊自建比对的库。希望广大作者珍惜自己的学术声誉,维护科研诚信,慎重对待学术论文的投稿。

[投稿方法]

请各位作者登陆《医学研究杂志》网站:<http://www.yxyjzz.cn>,注册登陆投稿系统,填写作者相关信息后进行投稿。来稿录用后,请到本刊网页下载版权协议书,由作者签字并由第一作者单位盖章后拍照片发至本编辑部电子信箱。

编辑部电话:010-52328691,52328692,52328694。编辑部电子信箱:yxyjzz@imicams.ac.cn。