

# 新疆伊犁州儿童先天性心脏病 2:1 配对病例对照病因分析

魏磊<sup>1</sup>,刘金华<sup>2</sup>,朱伟<sup>1</sup>,扎灵丽<sup>2</sup>,许洪元<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院胸外科,江苏 南京 210029;<sup>2</sup>伊犁州友谊医院胸外科,新疆 伊犁 835000)

**[摘要]** 目的:调查伊犁州 0~14 岁儿童先天性心脏病(congenital heart disease,CHD)的分布情况,揭示与 CHD 发生有关的环境和遗传危险因素,为 CHD 的预防提供相关指导。**方法:**根据现有 442 例 CHD 患儿,并从伊犁州 8 县 1 市随机抽取 884 例儿童,采用 2:1 配对病例对照研究方法,并采用单因素及多因素 Logistic 回归分析进行 CHD 的危险因素分析。**结果:**最终筛选出 8 个与 CHD 发生相关的主要危险因素。**结论:**怀孕早期是胎儿心脏发育的关键阶段,环境和遗传因素在 CHD 的发生中扮演了重要的角色,CHD 的病因学研究对减少 CHD 的发生具有重要的意义。避免有害环境因素的接触和加强孕期保健有益于减少 CHD 的发生。

**[关键词]** 先天性心脏病;发病率;危险因素;病例对照研究

**[中图分类号]** R541.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)01-078-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130116

## Results of 2:1 matched case-control study on congenital heart disease in children and its risk factors in Yili state of Xinjiang province

Wei Lei<sup>1</sup>,Liu Jinhua<sup>2</sup>,Zhu Wei<sup>1</sup>,Zha Lingli<sup>2</sup>,Xu Hongyuan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,the First Affiliated Hospital of NJMU,Nanjing 210029;

<sup>2</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,Yili State Friendship Hospital,Yili 835000,China)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate the distribution of congenital heart disease(CHD)in children aged 0~14 years in Yili state. With the exploration possible environmental and genetic risk factors relevant to the occurrence of CHD. This study provided scientific guidelines for the prevention of CHD. **Methods:**In this population-based 2:1 matched case-control study,442 children from eight counties and one city in Yili state were diagnosed as CHD,and 884 children from same districts were sampled randomly as the control group. Observation,heart auscultation and echocardiography examination were performed in the children. Single-factor analysis and multi-factors Logistic regression analysis were applied to analyze the risk factors of CHD. **Results:**Based on the single-factor analysis and multi-conditional Logistic regression model,eight risk factors related with the incidence of CHD were figured out. **Conclusion:**The early stage of pregnancy is the critical period for fetal cardiac development. Environmental and genetic factors played important roles in the occurrence of CHD. The etiologic research had great significance for diminishing the prevalence of CHD. Avoiding the exposure of environmental risk factors and strengthening pregnant care were beneficial to reduce the development of CHD.

**[Key words]** congenital heart disease;morbidity;risk factor;case-control study

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(1): 078-082]

先天性心脏病 (congenital heart disease,CHD) 是胎儿时期心脏血管发育异常而致的畸形疾病。据最新的调查统计,新生儿中 CHD 发病率为 0.13%~1.38%<sup>[1-3]</sup>。为了解伊犁州儿童 CHD 的发病情况和发病因素,在完成新疆自治区 CHD 免费救治项目——“春苗工程”的同时,于 2011 年 4 月~2012 年 4 月在伊犁州的 8 县 1 市个开展了此项研究。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

自 2011 年 4 月在伊犁州 8 县 1 市开展 CHD 大规模的流行病学调查,其中确诊的 442 例 CHD 儿童入选为病例组,对照组采用 2:1 配对方法,从流行病学调查资料中选取 8 县 1 市儿童 884 例,入选条件

包括:①性别相同;②出生地为同一地区;③出生日期相差不超过 1 个月;④足月正常出生体重儿,无出生窒息史;⑤4-2-1 体检(我国妇幼保健系统规定儿童 1 岁内检查 4 次,1~3 岁每年检查 2 次,4~6 岁每年检查 1 次)中未发现任何异常(包括视力、听力、运动神经功能评定、心肺听诊未闻及杂音);⑥同民族。

### 1.2 方法

调查分备查项目和分析项目共 46 项,主要包括:①儿童情况:姓名、性别、民族、出生日期、CHD 诊断及诊断依据、诊断日期和医院等;②父母一般情况:姓名、民族、职业工种、出生日期、文化程度、本胎受孕时年龄、吸烟和饮酒情况、母亲既往有流产史、近亲结婚史等;③母亲在本胎孕期头 3 个月可疑危险因素暴露情况:劳动强度(劳动强度分:轻、中、重),用药和感染史,毒物、噪声、放射线接触史,精神刺激等;④家族史:四级亲属内 CHD、先天畸形和遗传病史。

为保证此次大规模调查研究结论的可靠性,在正式调查前,对 8 县 1 市均进行了预调查,根据预调查结果修改调查表和统一填表规定,统一培训和严格要求调查员。调查中调查组之间相互复查,课题组亲自抽查并审核每一份调查表,对资料不全或复查和抽查结果不符又无法弥补的调查表在统计分析前剔除。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行单因素卡方检验及多因素 Logistic 回归分析。配对资料先用卡方检验法进行单因素分析,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。在单因素分析结果基础上用条件 Logistic 回归模型进行多因素综合分析,筛选对 CHD 发病影响显著的危险因素。

## 2 结果

### 2.1 CHD 一般情况

CHD 450 例,采用家庭访问和电话问卷的调查方式,收到有效调查表 442 份,其中男 224 例,女 218 例( $\chi^2 = 0.81, df = 1, P = 0.76$ ),对照组按照上述标准,选取流行病学调查中的非 CHD 患儿 884 例,病例组与对照组调查对象按 1:2 进行配比,两组性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.01$ )。

### 2.2 病种分布状况

CHD 共计 442 例,CHD 涉及病种共计 36 类。检出率位居前 6 位的分别是:室间隔缺损 190 例(43.0%)、房间隔缺损 73 例(16.5%)、动脉导管未闭 31 例(7.0%)、法洛氏四联症 24 例(5.4%)、房间隔缺损合并室间隔缺损 22 例(5.0%)以及肺动脉狭窄 15 例(3.4%)。其他较复杂 CHD(如右室双出口、肺动脉闭锁、三尖瓣闭锁、大血管转位、先天心瓣膜病变、主动脉窦瘤、肺静脉异位引流、多种心内畸形并存、单心房缺损、单心室缺损、心内膜垫缺损等 36 种)共计 87 例(19.7%)。

### 2.3 配对资料的 CHD 致病因素分析

#### 2.3.1 单因素分析

从 46 项调查项目中,运用  $\chi^2$  检验,按  $\alpha = 0.05$  水准,初步筛选出以下 12 个可疑危险因素 ( $P < 0.05$ ),包括:妊娠前半年父亲饮酒史、妊娠前半年父亲吸烟史、母亲妊娠早期(3 个月)饮酒史、母亲妊娠早期(3 个月)吸烟史、母亲妊娠早期(3 个月)被动吸烟史、母亲既往有流产史、近亲结婚史;母亲妊娠早期(3 个月)用药史、母亲妊娠早期(3 个月)感染史、毒物、噪声、放射线接触史、精神刺激史;四级亲属内 CHD 病史(表 1)。

表 1 CHD 环境影响因素的单因素分析

Table 1 The single-factor analysis of the risk factors of CHD

[n(%)]

变量	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	OR 值(95%CI)	P 值
妊娠前半年父亲饮酒史	58(13.10)	72(8.14)	8.26	1.703(1.172~5.281)	0.004
妊娠前半年父亲吸烟史	32(7.20)	37(4.20)	5.57	1.787(1.121~2.783)	0.018
母亲妊娠早期(3 个月)饮酒史	28(6.33)	32(3.62)	5.03	1.801(1.117~3.341)	0.025
母亲妊娠早期(3 个月)吸烟史	23(5.20)	24(2.71)	5.34	1.967(1.293~3.176)	0.021
母亲妊娠早期(3 个月)被动吸烟史	19(4.30)	20(2.26)	4.28	1.941(1.338~2.986)	0.039
母亲既往有流产史	24(5.40)	20(2.30)	9.21	2.480(1.226~5.114)	0.002
近亲结婚史	14(3.10)	6(0.90)	9.24	4.787(3.123~10.276)	0.002
母亲妊娠早期(3 个月)用药史	19(4.30)	20(2.26)	4.28	1.940(1.191~3.126)	0.039
母亲妊娠早期(3 个月)感染史	26(5.88)	27(3.05)	6.14	1.984(1.639~4.361)	0.013
母亲妊娠早期(3 个月)毒物、噪声、放射线接触史	32(7.24)	28(3.17)	11.31	2.386(1.766~4.986)	0.001
母亲妊娠早期(3 个月)精神刺激史	10(2.26)	6(0.68)	6.20	3.387(1.634~7.652)	0.013
四级亲属内 CHD 病史	20(4.52)	3(0.34)	30.29	13.918(3.795~52.725)	< 0.001

### 2.3.2 多因素分析

将上述单因素分析有统计学意义的 12 个自变量引入多因素 Logistic 回归模型,探讨多个环境影响因素对胎儿发生 CHD 的联合作用,运用向后筛除法;似然比统计量逐步筛选,选入和剔出变量的显著性水平分别为 0.05 和 0.10;同时采用逐步回归法,选入和剔

出变量的显著性水平分别为 0.10 和 0.15,最终筛选出 8 个变量:妊娠前半年父亲饮酒史;母亲妊娠早期(3 个月)被动吸烟史;母亲妊娠早期(3 个月)饮酒史;母亲妊娠早期(3 个月)毒物、噪声、放射线接触史;母亲妊娠早期(3 个月)用药史;母亲妊娠早期(3 个月)感染史;母亲既往有流产史;四级亲属内 CHD 病史(表 2)。

表 2 CHD 环境影响因素的多因素 Logistic 回归

Table 2 The multi-conditional Logistic regression analysis of risk factors of CHD

变量	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值(95%CI)
妊娠前半年父亲饮酒史	1.752	0.285	0.002	5.767(3.296~10.089)
母亲妊娠早期(3 个月)被动吸烟史	1.213	0.238	0.033	1.820(1.215~4.315)
母亲妊娠早期(3 个月)饮酒史	1.793	0.762	0.043	2.962(1.592~5.746)
母亲妊娠早期(3 个月)毒物、噪声、放射线接触史	1.371	0.468	0.013	4.131(1.386~10.425)
母亲妊娠早期(3 个月)用药史	1.215	0.256	0.036	5.609(4.913~15.801)
母亲妊娠早期(3 个月)感染史	1.215	0.325	0.032	2.106(1.381~4.104)
母亲既往有流产史	1.802	0.389	0.018	6.211(2.181~18.960)
四级亲属内 CHD 病史	3.321	0.891	0.001	27.686(4.826~118.130)

## 3 讨论

伊犁州现有哈萨克、汉、维、回、蒙古、锡伯族等 47 个民族成份,各民族生活习俗各异,生活地域不同,遗传基因也有差别,是一个多民族、多地理环境的地区,所以在 CHD 的流行病学调查上具有自己的特点。但由于各种原因,对于伊犁地区儿童 CHD 的流行病学调查和研究还是空白。所以在伊犁州进行 CHD 的流行病调查,可以参照不同的民族和地域,进行相关性系统性的研究,其结果对 CHD 的发生以及妇幼保健具有重要的意义。

关于 CHD 的发病机制至今尚未阐明,但大多数学者的研究肯定了环境因素、多基因遗传与 CHD 的关系,尤其是遗传因素与环境因素相互作用在 CHD 的发病中扮演了重要的角色。研究表明 CHD 的发病是遗传因素或环境因素单独或共同作用的结果<sup>[4]</sup>。本研究发现,CHD 发病中室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭、法洛氏四联症分别位列发生率的前 4 位,与国内外研究相一致<sup>[5]</sup>。

本研究发现,父、母亲饮酒、吸烟和被动吸烟与 CHD 发生之间存在明显关系。吸烟或被动吸烟可使碳氧血红蛋白升高,影响血液输氧能力,引起胎儿缺氧,从而使 CHD 的危险性增加,此外烟气中含有很多种化学物质,因为烟草烟雾中的尼古丁、苯并芘、烟碱、一氧化碳以及铅等多种重金属是危害胎儿发育的不利因素,具有急慢性毒性及致突变、致畸作用。另外吸烟还可引起胎儿生长激素胰岛素、胰岛素

和胰岛样生长因子-1 及胰岛素样生长因子结合蛋白 3 浓度降低,使输送给胎儿的葡萄糖减少,导致胎儿生长缓慢<sup>[6]</sup>。这些物质可对胎儿发育和器官形成产生不良影响,导致 CHD 的危险性增加。父、母亲饮酒也是 CHD 的危险因素之一,这可能是由于酒精能损害男性睾丸的间质细胞,引起精子的形态改变,活动力降低,精子数减少,精子畸形和发育不良导致后代发育异常。胚胎期的心脏于第 2 周开始形成,约于第 4 周开始循环作用,至第 8 周房室间隔完全形成,所以胚胎心脏发育的关键是在第 2~8 周,而母亲饮酒则可能导致该敏感时期受到不良因素的影响,增加 CHD 发生的概率。胎儿酒精综合征(the fetal alcohol syndrome)是由 Jones 和 Smith 于 1975 年首先提出<sup>[7]</sup>,患者 25%~30% 存在心血管畸形,主要是室间隔缺损、动脉导管未闭和房间隔缺损。由于伊犁州乃至西北地区的生活和饮食习惯的特点,今后加强对健康饮食和生活习惯的宣教就显得尤为重要。

因为 CHD 居于出生缺陷的首位,而自然流产是根据优胜劣汰的自然规律对畸形胚胎的一个自我淘汰的过程,所以自然流产是 CHD 发生的危险因素之一。李思涛等<sup>[8]</sup>对 1994~2006 年中国出生缺陷发病危险因素的分析性流行病学研究发现,自然流产是出生缺陷发生的主要危险因素,其研究结果证实:母亲有过自然流产史会增加胎儿患 CHD 的发病率。本研究的结果与之一致。同时由于有过流产史的妇女妊娠时,为避免再次流产,在妊娠的早期可能使用保胎药物,保留下可能流产的缺陷胚胎,因此增加了胎

儿发生 CHD 的机会。另外,药物保胎也增加了致畸的可能性。

本次研究的单因素分析显示:妊娠早期感染导致 CHD 的危险性是未感染组的 1.984 倍 ( $OR=1.984$ ),有显著差异 ( $P = 0.013$ ),在多因素分析中,感染亦被选入了回归模型 ( $P = 0.032, OR=2.106, 95\%CI 1.381\sim 4.104$ ),说明排除混杂后,感染仍然是 CHD 的危险因素。本研究共有 5.88% 的母亲孕早期有感染史,主要是呼吸道感染。国内外研究均证实了孕早期孕妇感染是引起 CHD 发生的危险因素<sup>[9-10]</sup>,因为在胎儿心脏发育的关键期,引起上呼吸道感染的大多数病毒会通过胎盘进入胎儿体内并侵蚀胚胎细胞,影响了胎儿心脏的正常发育。引起胎儿畸形的感染主要来源于病毒、细菌、寄生虫等微生物感染,以病毒感染最常见。孕早期感染较中、后期更易致胎儿出生异常。孕早期呼吸道感染无论伴或不伴发热都会增加 CHD 发生的风险,这可能因为引起呼吸道感染的病原体主要以病毒为主,而病毒感染与细胞凋亡有关,细胞凋亡参与了心脏形态发生过程,从而影响心脏流出道的发育等,导致 CHD 的发生<sup>[11]</sup>。Steinberger 等<sup>[12]</sup>研究表明宫内感染与 CHD 发生有关。

许多研究表明,弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒(四者简称 TORCH)在感染中占有重要的地位<sup>[13-14]</sup>,并称为人类四大生物致畸因子。孕妇感染 TORCH 后,可通过垂直传播感染胚胎或胎儿,还可通过产道、母乳或唾液感染新生儿。感染若发生于胚胎期,可由于病原体直接杀伤胚胎细胞,或抑制受感染细胞的有丝分裂致染色体变异,或在胚胎组织细胞内繁殖,干扰正常的组织器官发育,或由于母体免疫反应,如自然杀伤细胞(NK 细胞)作用及产生肿瘤坏死因子- $\alpha$  等的作用,引起胎儿结构损害和缺陷,导致流产、死胎和先天畸形等,以中枢神经系统、心脏、眼、听力受损较为多见。宫内感染导致胎儿受损的另一原因是胎盘受损,由于胎盘成熟障碍、绒毛钙化、血栓形成等病理改变导致胎盘功能异常,滋养细胞合成和分泌的人绒毛膜促性腺激素、胎盘泌乳素及孕酮减少,引起流产、早产、死胎和胎儿宫内发育迟缓。由于伊犁州是以牧业和农业经济为主,居民以农牧居多,伴随着畜牧业养殖,TORCH 感染问题是一个不容忽视的问题,所以在下一步研究中,将针对这一方面,开展进一步的监测。

由于孕早期患病会导致某些药物的使用,根据报道某些药物:阿司匹林、避孕药、乙醇、苯丙胺、碳

酸锂、三甲双酮、消炎痛、镇静剂、青霉素等与胎儿致畸有关,四环素类、保胎药、激素均可增加 CHD 发病机率。所以在本研究中单因素分析显示孕早期使用药物可能是 CHD 的危险因素。但由于在设计中没有对上述药物的使用分别进行记录,同时由于受文化水平的限制和医疗原始资料缺失的原因,在本调查中没有进行详尽的记录,下一步会加强这方面的调查。

本研究显示,孕妇怀孕前 3 个月接触有害危险因素(毒物、噪声、放射线接触)是其子代患 CHD 的环境危险因素之一( $OR=2.386, P = 0.001$ )。调查中孕期接触的职业危害因素主要包括物理因素:噪声、微波、电脑辐射;化学毒物:农药、化肥、除草剂、铅、苯、汞等重金属、有机溶剂;放射线接触;主要是患病后医源性的接触。这与国内外的相关研究结果一致,所以要加强孕妇健康宣教、注意孕期保护,避免危险因素接触。

研究表明,四级亲属内 CHD 的发生也是导致 CHD 的高危因素,在调查中发现有 20 例患者四级亲属内有 CHD 家族史。据研究报道<sup>[15]</sup>,约 5%CHD 患者伴有染色体异常;在同一家庭中可有 2 个或 2 个以上成员患有 CHD,说明 CHD 的发生与遗传因素有关。CHD 由调控心脏胚胎发育过程中细胞迁移、分化、诱导、组合等的基因异常所致。相同的基因缺陷可导致不同的结构畸形,同一心脏表型可由不同的基因异常所致。以心血管形成的不同胚胎起源为依据划分 CHD 的类型,较以解剖学特征进行分类,可以更好地认识 CHD 的发病遗传学机制,便于基因诊断和早期预防。一些研究资料表明:CHD 发生与染色体异常密切相关<sup>[16]</sup>。某些染色体疾病如 21 三体综合征、18 三体综合征 CHD 的患病率高达 50% 和 90%。甚至有资料分析显示:遗传因素或与遗传有关的 CHD 约占 95%~98%,单纯环境因素引起的 CHD 仅占 2%~5%<sup>[17]</sup>。

对 CHD 进行基因预防和治疗将是一个重要发展方向。在过去数年,研究发现 Nkx2-5(NK2 homeobox 5)基因突变与家族性的房间隔缺损有关,随后又发现 Nkx2-5 基因突变与 CHD 其他表型也有关系,如室间隔缺损、法洛四联症、心内膜垫缺损、左心发育不全综合征、右室双流出道、大动脉转位、三尖瓣狭窄等<sup>[18]</sup>。Liu 等<sup>[19]</sup>在研究汉族人口的 CHD 发病率时发现 TBX5(T-box 5)基因与室间隔缺损的发病相关,TBX5 在早期心脏发育过程中的表达方式是动态的,这对于房室腔初始分化和间隔的正确形成是十分关键的,而且可能是汉族人 CHD 的易感基

因。Zhu 等<sup>[20]</sup>在研究中发现 TBX5 通过调节心肌肌钙蛋白的水平来调节心肌细胞的舒张,由此似乎找到了一个可以调节心肌舒张功能的途径,为 CHD 患者的基因治疗提供了一个新的可能。总之,Nkx2-5、GATA4(GATA binding protein 4)和 TBX5 存在着复杂的相互作用,Nkx2-5 是 GATA4 的激活剂,且在 TBX5、GATA4、Nkx2-5 突变的患者中都发现心脏有相似的缺陷<sup>[21]</sup>,三者相互影响,共同调节心脏特异基因的表达,任何一个基因的突变都可能引起常见的心脏畸形。由于伊犁州是一个多民族、多地理环境、多生活方式地区,对于伊犁州 CHD 发病,可以开展多基因研究。计划在下一步的科研中,克服 CHD 发病因素的研究停留在定性和笼统的缺陷,而着眼于依靠分子生物学与医学遗传学的新技术,从基因学的角度,深入分析不同民族和地区的 CHD 发病情况,对比发现可疑的发病基因,试图发现不同民族 CHD 的致病基因。

#### [参考文献]

- [1] 蒋立虹,段昌群,马志强. 先天性心脏病流行病学调查研究动态[J]. 华西医学,2004,19(3):510-511
- [2] 严惠琴,陈亚红,应春浓. 17 933 名 0~2 岁儿童先天性心脏病患病率调查[J]. 中国妇幼保健,2006,21(1):82-83
- [3] 袁雪,王惠珊,闫淑娟,等. 10 665 名儿童先天性心脏病发病状况监测结果和环境危险因素分析[J]. 中国妇幼保健,2006,21(1):781-783
- [4] 高燕,黄国英. 先天性心脏病病因及流行病学研究进展[J]. 中国循证儿科杂志,2008,3(3):213-222
- [5] 杨学勇,李晓峰,吕小东,等. 北京市非户籍人口先天性心脏病发病率的调查[J]. 中国药物和临床,2009,9(5):416-417
- [6] 刘瑶,王炎,严玉仙. 妊娠期吸烟对胎儿生长的影响[J]. 国外医学:医学地理册,2007,28(3):142-144
- [7] Jones KL,Smith DW. The fetal alcohol syndrome[J]. Teratology,1975,12(1):1-10
- [8] 李思涛,肖昕,刘秀香. 中国围产儿出生缺陷危险因素的 Meta 分析[J]. 临床儿科杂志,2008,26(4):350-353
- [9] 赵燕,李友祥. 新生儿期先天性心脏病 58 例诊断及病因分析[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(34):8475-8476
- [10] 郭彦孜,张国成,苏海砾,等. 先天性心脏病与母亲孕期感染关系的研究[J]. 临床儿科杂志,2010,28(7):649-652
- [11] 侯佳,桂永浩,奚立,等. 先天性心脏病环境因素的病例对照研究[J]. 复旦学报:医学版,2007,34(5):652-655
- [12] Steinberger EK,Ferencz C,Loffredo CA. Infants with single ventricle;a population based epidemiological study[J]. Teratology,2002,65(3):106-115
- [13] 吴春涛,陈立华,刘苏,等. 先天性心脏病与弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒感染的关系[J]. 中国全科医学,2009,12(5B):852-854
- [14] 吴春涛,刘苏,方明星. 先天性心脏病患者中弓形虫、风疹病毒、单纯疱疹病毒基因的定量检测[J]. 山东医药,2009,49(9):87-88
- [15] Nisli K,Oner N,Candan S,et al. Congenital heart disease in children with Down's syndrome;Turkish experience of 13 years[J]. ACTA Cardio,2008,63(5):585-589
- [16] 陈铁维. 常见左向右分流型先天性心脏病分子遗传学研究[J]. 国际心血管病杂志,2010,37(5):264-267
- [17] 高燕. 先天性心脏病病因及流行病学研究进展[J]. 中国循证儿科杂志,2008,3(3):213-221
- [18] Zhang WM,Li XF,Ma ZY,et al. GATA4 and Nkx2-5 gene analysis in Chinese Uygur patients with congenital heart disease[J]. Chin Med J,2009,122(4):416-419
- [19] Liu CX,Shen AD,Li XF,et al. Association of Tbx5 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population[J]. Chin Med J,2009,122(1):30-34
- [20] Zhu Y,Gramolini AO,Walsh MA,et al. Tbx5-dependent pathway regulating diastolic function in congenital heart disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(14):5519-5524
- [21] Joziassie IC,van de Smagt JJ,Smith K,et al. Genes in congenital heart disease;atrioventricular valve formation[J]. Basic Res Cardiol,2008,103(3):216-227

[收稿日期] 2012-05-19