

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001617

先天性心脏病家系资料的收集和分析

汪希珂, 王予川, 张 阳, 田 颖, 韦海涛, 吴 悦

(贵州省人民医院儿内科, 贵阳 550002)

【摘要】目的:通过对先天性心脏病家系资料的收集分析其内在关系,为探索遗传学机制提供有利条件。**方法:**2009 年 1 月至 2014 年 6 月在贵州省人民医院就诊的先天性心脏病患儿及其亲属,凡一个家系中有 2 个及 2 个以上先天性心脏病患者均作为研究对象,进一步详细询问先天性心脏病家族史及致病因素问卷调查,对确诊的先天性心脏病家系进行分析。**结果:**收集到 42 个先天性心脏病家系,共计 91 人患病。12 个双胞胎家系中同卵双胎为 10 个家系,2 个同卵双胎家系心脏表型不一致,其心脏表型 1 胎为法洛四联症,1 胎为室间隔缺损。同胞家系(不包括双胎)共计 10 个家系,同胞中患复杂性先天性心脏病的有 7 个家系。42 个家系中一级亲属心脏表型一致的有 15 个家系(35.71%);二级亲属心脏表型一致的有 2 个家系。家系病种以房间隔缺损、室间隔缺损和法洛四联症多见。危险因素问卷调查中发现先心病家系中母亲孕早期先兆流产史的发生率高于散发性先心病,42 个先天性心脏病家系 20 人次发生先兆流产,110 个散发先天性心脏病例 15 人次发生孕早期先兆流产,通过单因素卡方检验比较两者有明显差异($\chi^2=11.81, P<0.01$),家系中先兆流产主要以复杂性先天性心脏病多见。**结论:**先天性心脏病具有家族聚集现象;同卵双胎的心脏表型可不一致;先证者与一、二级亲属间心脏表型不完全一致;先天性心脏病家系中先兆流产史的发生率高于散发性先天性心脏病人群,先兆流产的发生主要以复杂性先天性心脏病多见,推测先兆流产的发生可能受遗传因素的影响;通过先天性心脏病家系资料的收集和分析,将为探索遗传学机制提供有利条件和保障。

【关键词】先天性心脏病;家族性先天性心脏病;家系收集

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2016-11-15

Collection and analysis in pedigrees of congenital heart disease

Wang Xike, Wang Yuchuan, Zhang Yang, Tian Ying, Wei Haitao, Wu Yue

(Department of Pediatrics, Guizhou Provincial People's Hospital)

【Abstract】Objective: To provide advantages for exploration of genetic factors of congenital heart disease (CHD) through collection and analysis of pedigrees. **Methods:** All the probands of CHD were diagnosed in Guizhou Provincial People's Hospital during January 2009 to June 2014. The family in which more than two members having CHD was adopted, and was analyzed when more detailed investigation of family history and risk factors were obtained. **Results:** Forty-two families of CHD were adopted in which 91 cases were suffered from CHD. There were 10 monozygotic twins and 2 dizygotic twins in 12 twin families, two pairs of monozygotic twins were found to have different phenotypes, one birth was diagnosed as Tetralogy of Fallot (TOF) and the other was ventricular septal defect (VSD). Siblings (not including twins) suffering from CHD contain 10 families in which 7 families were diagnosed of complex CHD. The coincidental cardiac phenotype among the first-degree relatives was identified in 15 twins families (15/42, 35.71%) and among the second-degree relatives, the number was 2 (2/42, 4.76%). ASD, VSD and TOF is the most in pedigrees of congenital heart disease. Survey found that prevalence of threatened abortion history in pedigrees was higher than that in sporadic CHD, In early pregnancy, 20 cases were threatened abortion history in 42 families of CHD and 15 cases were as same as in 110 cases of sporadic CHD ($\chi^2=11.81, P<0.01$), and the abortion was mainly occurred in complex CHD. **Conclusion:** The collection and analysis of CHD pedigrees show family aggregation. The monozygotic twin cardiac phenotype can be inconsistent. The cardiac phenotype of first-degree and second-degree relatives is not fully consistent with their probands. The cardiac phenotype of first-degree and second-degree relatives is

not fully consistent with their probands. There is an increased incidence of threatened abortion in early pregnancy in patients with familial CHD when compared with sporadic CHD, and most of the threatened abortions are occurred in complex CHD, which suggests that the occurrence of threatened abortion is predominantly affected by genetic factors. The collection and analysis of pedigrees can provide advantages for exploration of genetic factors of CHD.

【Key words】congenital heart disease; familial congenital heart disease; pedigree collecting

作者介绍: 汪希珂, Email: wangxike2008@sina.com,

研究方向: 先天性心脏病及遗传代谢性疾病发病机制研究。

通信作者: 吴 悦, Email: 1002910157@qq.com。

基金项目: 贵州省科技计划项目 (编号: 黔科合 LH 基础 [2017] 1106);

贵州省科学技术厅基础计划资助项目 (编号: 黔科合人才团队 [2015] 4019 号); 贵州省高层次创新型人才培养资助项目 (编号: GZSYQCC [2016] 004)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180408.1534.076.html>
(2018-04-08)

先天性心脏病(简称先心病)是一类常见的危害婴幼儿健康的先天畸形,其发病率为活产婴儿的 6%~8%,且发病率有逐年增高的趋势,死亡率在新生儿非感染性死亡中占首位,约 10%^[1-2]。我国每年有 15 万以上先心病患儿出生,先心病已成为出生缺陷中最常见疾病之一。先心病的具体病因不清楚,目前多认为是由遗传和环境相互作用导致心脏血管异常发育所引起。通过先心病家系的收集,寻找其内在关系将有利于进一步揭示先心病分子遗传学机制。

1 对象与方法

1.1 对象

对 2009 年 1 月至 2014 年 6 月在贵州省人民医院和新华医院确诊的先心病患儿作为先证者进行家系资料收集。先心病家系纳入标准:凡 1 个家系中有 2 个及 2 个以上先心病患者均作为研究对象,包括先证者和一、二级亲属。家系一级亲属包括父母、同胞(同卵双胎、异卵双胎、兄弟姐妹),二级亲属包括(外)祖父母、叔伯姑舅姨、堂表姊妹。

1.2 方法

对先证者及家属进行详细的家族史询问调查,凡符合研究对象的患者进行临床确诊。临床评估包括详细病史、全面体检、超声心动图、胸部 X 线检查、心电图、心导管检查或外科手术确诊。

从先证者出发,追溯家系成员的亲缘关系,签署知情同意书。

对先证者父母及二级亲属中患先心病的父母进行先心病致病因素问卷调查。内容包括:①母亲怀孕前半年至患儿出生期间有无入住新装修房屋或者添置新的非实木家具;②母亲整个怀孕期间的工作及居住环境噪声;③母亲孕期有无长时间直接居住在用木炭、煤或者含二氧化碳、硫等气体含量较高的取暖房间;④父母有无吸烟史及被动吸烟史;⑤父母有无饮酒史;⑥母亲怀孕早期 1~3 个月有无患上呼吸道感染史;⑦母孕早期有无先兆流产史。根据所收集的先心病家系为病例组,同时随机抽取与家系性别、年龄、病种相匹配的就诊于贵州省人民医院的散发先心病为对照组,以 1:2 比例配对。同胞家系(不包括双胎)的调查对各胎次的孕前、孕期情况进行分别问卷,上述先心病致病性相关因素进行单因素卡方检验,以了解家族性与散发性先心病在致病相关因素上的差异。

1.3 统计分析

采用 SPSS 15.0 软件包进行统计分析,数据用构成比表示,采用卡方检验进行组间比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 先心病家系病种分布及心脏表型

2.1.1 病种分布情况 共计收集 42 个先心病家系,其中,先证者男 24 例,女 18 例,年龄 1 个月至 14 岁,平均年龄 (2.15 ± 2.89) 岁,共计 91 例先心病患者。先心病家系一、二级亲属中前 5 位病种分别为:房间隔缺损 26 例(28.57%)、室间隔缺损 24 例(26.37%)、法洛四联症 9 例(9.89%)、动脉导管未闭 8 例(8.79%)、右室双出口 4 例(4.40%)。

2.1.2 先心病家系心脏表型分析 42 个先心病家系中一级亲属心脏表型一致的有 15 个家系(35.71%),分别为房间隔缺损 7 个家系、室间隔缺损 4 个家系、动脉导管未闭 2 个家系、完全性房室间隔缺损 1 个家系,主动脉弓中断 1 个家系。一级亲属中母女(子)共患先心病有 10 个家系,心脏表型仅有 4 个家系一致,另 6 个家系子女的心脏畸形复杂程度较母亲严重,父女(子)共患先心病有 6 个家系,父亲与子女的心脏表型均不一致。二级亲属心脏表型一致有 2 个家系,一、二级亲属共患先心病有 5 个家系。一、二级亲属间心脏表型不完全一致(表 1)。

2.2 危险因素问卷调查结果

本次收集先心病家系有效问卷调查共计 62 份,抽取与家系病例相匹配的散发先心病对照组 125 份,通过单因素卡方分析,发现家系病例组母亲孕早期先兆流产高于对照组,两者比较有统计学意义($\chi^2=11.180, P=0.000$),提示先心病家系中母孕早期先兆流产的发生率高于散发性先心病。另 6 项相关因素差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。同时,母孕早期的先兆流产主要见于复杂性先心病家系,见表 3。

3 讨论

先心病具有家族聚集现象,但其病因尚不清楚。近年来通过家系调查、群体筛查、临床观察、实验病理和胚胎学等研究,普遍研究认为先心病的发生由遗传-环境因素相互作用共同导致^[3-4]。本次先心病家系收集一级亲属心脏表型一致的有 15 个家系(35.71%),分别为房间隔缺损 7 个家系、室间隔缺损 4 个家系、动脉导管未闭 2 个家系、完全性房室间隔缺损 1 个家系,主动脉弓中断 1 个家系。先证者与其母亲心脏表型一致的有 4 个家系,分别为室间隔缺损 2 个家系、动脉导管未闭 1 个家系、房间隔缺损 1 个家系。从遗传学角度分析,推测一级亲属一致的心脏表型可能是由于某个或某些心脏发育相同的致病基因导致。同时,本组资料显示家系先心病病种主要以房间隔缺损、室间隔缺损多见,这与散发性先心病病种分布相一致。

表 1 42 个先心病家系先证者与一、二级亲属心脏表型

Tab.1 Phenotype of congenital heart disease probands and their first- and second-degree relatives in 42 familial pedigrees

家系	先证者心脏表型	性别	一、二级亲属心脏表型	与先证者关系
1	ASD	男	ASD	母亲
2	VSD/ASD	男	ASD	母亲
3	VSD	男	VSD	母亲
4	VSD/ASD	男	ASD	母亲
5	VSD/ASD	男	VSD	母亲
6	HRHS/PA/PDA/ASD	男	ASD	母亲
7	PDA	女	#PDA, ##ASD	#母亲、##妹妹
8	PA/VSD/PDA/主动脉双弓 / 右弓闭锁	男	#VSD, ##CHD	#母亲、##堂弟
9	VSD/ASD/PH	男	#ASD, ##AS	#母亲、##表哥
10	TOF	男	#ASD, ##TOF, ###CHD	#母亲、##姑姑 #爷爷
11	TOF	男	ASD	父亲
12	PS/PDA	女	TOF	父亲
13	TOF	男	ASD	父亲
14	CAVC	女	#CAVC (已死亡)、##ASD	#姐姐、##父亲
15	VSD/PFO/PH	男	#PDA, ##ASD	#父亲、##叔叔
16	DORV	男	#正常、##L-TGA	#双胎妹妹、##父亲
17	VSD	男	VSD	双胎之哥哥
18	ASD/PS	女	ASD/PS	双胎之姐姐
19	ASD	男	ASD	双胎之哥哥
20	ASD	女	ASD	双胎之妹妹
21	ASD	女	ASD	双胎之姐姐
22	IAA	女	IAA	双胎之妹妹
23	VSD	女	VSD	双胎之姐姐
24	TOF	女	VSD	双胎之妹妹
25	TOF	女	VSD	双胎之姐姐
26	PDA/PFO	女	PDA/PFO/PH	双胎之姐姐
27	ASD/PH 伴 21-3 体综合征	女	ASD	双胎之弟弟
28	VSD	男	VSD	姐姐
29	DORV/ 十字交叉心 / 右位心	女	TOF	姐姐
30	DORV/VSD	女	SV (已死亡)	姐姐
31	VSD /ASD	男	PA/VSD	姐姐
32	TOF	男	PDA/PH	姐姐
33	ASD	男	#ASD, ##PDA	#姐姐、##表姐
34	VSD /ASD	女	PA/VSD	妹妹
35	VSD	男	TAPVC/SA/SV/PA/PDA/ 共同房室瓣	妹妹
36	DORV	男	ASD	爷爷
37	ASD	女	ASD	爷爷
38	VSD	男	ASD	奶奶
39	VSD/PH	女	CHD	堂哥
40	VSD/ASD	男	PDA	表弟
41	VSD	女	TOF	表弟
42	PA/VSD	男	TOF	表姐

注: ASD, 房间隔缺损 (atrial septal defect); VSD, 室间隔缺损 (ventricular septal defect); PDA, 动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus); TOF, 法洛三联症 (tetralogy of fallot); DORV, 右室双出口 (double outlets of the right ventricle); L-TGA, 纠正型大动脉转位 (L-transposition of great arteries); I-AA, 主动脉弓中断 (interrupted aortic arch); SV, 单心室 (single ventricle); CAVC, 完全性房室通道 (complete atrioventricular canal); AS, 主动脉瓣狭窄 (aortic stenosis); PS, 肺动脉瓣狭窄 (pulmonary stenosis); PA, 肺动脉闭锁 (pulmonary atresia); HRHS, 右心室发育不良综合征 (hypoplastic right heart syndrome); TAPVC, 完全性肺静脉异位引流 (total anomalous pulmonary venous connection); PH, 肺动脉高压 (pulmonary hypertension); #, 一、二级亲属与先证者所对应的心脏表型及关系, 以下同。

研究显示双胎的自然出生率为 4‰~9‰, 近年来随着辅助生殖技术的应用、人为给予促排卵药物以及环境等因素的影响, 双胎的出生率有增高趋势, 但同时包括先心病在内的出生缺陷也日益增加, 双胎妊娠已作为先心病的危险因素之一。双胎

中先心病的患病率为 3.8%~5.8%, 同卵双胎的患病率高于异卵双胎^[5-8]。此次收集的 42 个先心病家系中双胎家系 12 个, 双胎患病率为 95.80%, 高于同胞 (不包括双胎) 的患病率。在同卵双胎中心脏表型不一致的仅为 2 个家系 (33.30%), 出现在一胎为法洛

表 2 散发先心病与家系先心病危险因素分析

Tab.2 Risk factor analysis in patients with sporadic and familial congenital heart disease

因素	散发先心病		家系先心病		χ^2 值	P 值
	人数 (n)	构成比 (%)	人数 (n)	构成比 (%)		
孕 (前) 期半年入住新房						
无	109	87.2	58	93.5	1.749	0.186
有	16	12.8	4	6.5		
工作、居住环境噪声						
无	115	92.0	59	95.2	0.245	0.621
有	10	8.0	3	4.8		
长时间接触 CO ₂ 、SO ₂ 等气体						
无	121	96.8	60	96.8	0.000	1.000
有	4	3.2	2	3.2		
父 (母) 吸烟						
无	100	80.0	55	88.7	2.216	0.137
有	25	20.0	7	11.3		
父 (母) 饮酒						
无	105	84.0	57	91.9	2.253	0.133
有	20	16.0	5	8.1		
孕 1~3 个月感冒						
无	87	69.6	42	67.7	0.067	0.796
有	38	30.4	20	32.3		
孕早期先兆流产						
无	110	88.0	42	67.7	11.180	0.000
有	15	12.0	20	32.3		

表 3 发生先兆流产的先心病家系

Tab.3 Occurrence of threatened abortion in the familial pedigrees

家系编号	心脏表型	先兆流产频率
4	VSD/ASD	1
6	HRHS/PA/PDA/ASD	1
8	PA/VSD/PDA/主动脉双弓 / 右弓闭锁	1
11	TOF	1
14	CAVC, CAVC	2
16	DORV	1
19	ASD(双胎)	1
22	IAA(双胎)	1
24	TOF, VSD(双胎)	1
27	ASD/PH 伴 21-3 体(双胎)	1
29	DORV/ 十字交叉心 / 右位心, TOF	2
30	DORV/VSD, SV	2
31	VSD / ASD, PA/VSD	2
32	TOF, PDA/PH	2
38	VSD	1

四联症,另一胎为室间隔缺损的同卵双胞胎家系中。在我们前期收集的同卵双胞胎家系中也有心脏表型不一致,如一胎为主动脉弓缩窄,另一胎为动脉导管未闭;一胎为肺动脉瓣狭窄,另一胎心脏结构正常^[9]。根据心脏表型特征,从遗传学角度分析,同卵双胞胎具有相同的遗传背景及胚胎发育环境,其发生

先心病的表型应一致,但结果存在表型不一致现象,我们猜测上述不同类型的先心病从胚胎发育学角度分析可能是同一种疾病的不同表现;法洛四联症和室间隔缺损可能有类似的分子遗传机制,这一结果也见于 Burn^[10]和 Corone^[11]的报道中。研究发现,同卵双胞胎在发育过程中,宫内环境因素和遗传机制可能导致表型不一致^[12-14]。宫内环境因素:双羊膜囊单绒毛膜同卵双生可能存在 2 个胎儿胎盘间血管的吻合,双胎胎盘间血液循环相通,如果动脉-静脉吻合可能引起严重的双胎输血综合征(twin to twin transfusion syndrome, TTTS),即 1 个胎儿接受另 1 个胎儿的大量血液,使受血胎儿血量增多、心脏增大、肝肾增大、体质量增长,由于多尿而导致羊水量多;而另 1 供血胎儿则贫血、脱水、心脏小、体质量低、羊水量少,甚至营养缺乏而死亡,部分先心病的发生可能与双胎输血综合征相关^[15]。另外,在同胞家系中患复杂性先心病的有 7 个家系,问卷调查过程中发现复杂性先心病家系母亲各胎次孕早期均出现先兆流产症状高于其他先心病家系,这一结果也见于本课题组前期收集的先心病家系中^[9]。胚胎心脏发育的关键时期在妊娠 2~8 周,同时也是先心病形成的危险时期。孕妇在怀孕前 3 个月至孕早期 3 个月内如果暴露于危险因素,胎儿可能发生心脏畸

形^[16-17]。国内外大量研究表明,除遗传因素外,母亲孕早期的感冒、感染,工作生活环境的噪声、空气污染,父母吸烟、饮酒,孕早期不良事件的刺激,先兆流产史及孕前或孕早期接触有毒害物质等环境危险因素均可能发生先心病^[8,18-20]。

此次在先心病家系及散发性先心病中进行的危险相关因素问卷调查发现,先心病家系中母亲孕早期先兆流产史发生率高于散发先心病组,并且患复杂性先心病家系母亲孕早期先兆流产史高于简单性先心病家系,推测家系中孕早期的先兆流产可能主要受遗传因素影响。同时,在问卷调查中本课题组也发现了环境因素对先心病可能造成的影响,但尚需进一步在先心病和正常人群中进行大样本的流行病学调查证实与先心病发生相关的危险因素及环境-遗传交互作用的关系。

通过先心病家系的分析,进一步确信遗传因素在先心病的发生、发展过程中起重要作用,因此,通过家系的收集可能会获取更多的有关遗传异常方面的信息,这将有利于对发病机制的认识^[9,21-22]。另外,通过先心病家系的收集发现有必要在先心病家系中常规开展胎儿超声心动图检查,这对减少出生缺陷,降低新生儿死亡率具有重要意义。对家系资料和标本的收集,将有利于揭示先心病分子遗传学机制,为开展先心病遗传咨询提供理论依据,为先心病早期干预和基因治疗提供一条有效途径。

参 考 文 献

- [1] Hoffman J. The global burden of congenital heart disease[J]. Cardiovasc J Afr, 2013, 24(4): 141-145.
- [2] Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, et al. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study [J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 978-984.
- [3] Gooding HC, Rodday AM, Wong JB, et al. Application of pediatric and adult guidelines for treatment of lipid levels among US adolescents transitioning to young adulthood[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(6): 569-574.
- [4] Zhu H, Kartiko S, Finnell RH. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects[J]. Clin Genet, 2009, 75(5): 409-423.
- [5] Moon NR, Min JY, Kim YH, et al. Prenatal diagnosis of epignathus with multiple malformations in one fetus of a twin pregnancy using three-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging [J]. Obstet Gynecol Sci, 2015, 58(1): 65-68.
- [6] Springer S, Mlczech E, Krampl-Bettelheim E, et al. Congenital heart disease in monozygotic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome[J]. Prenat Diagn, 2014, 34(10): 994-999.
- [7] AlRais F, Feldstein VA, Srivastava D, et al. Monozygotic twins discordant for congenital heart disease: a referral center's experience and possible pathophysiologic mechanisms[J]. Prenat Diagn, 2011, 31(10): 978-984.
- [8] Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins [J]. Circulation, 2013, 128(11): 1182-1188.
- [9] Wang X, Wang J, Zhao P, et al. Familial congenital heart disease: data collection and preliminary analysis[J]. Cardiol Young, 2013, 23(3): 394-399.
- [10] Burn J, Brennan P, Little J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study[J]. Lancet, 1998, 351(9116): 311-316.
- [11] Corone P, Bonaiti C, Feingold J, et al. Familial congenital heart disease: how are the various types related?[J]. Am J Cardio, 1983, 51(6): 942-945.
- [12] Rahmiloglu N, Ahmadi KR. Classical twin design in modern pharmacogenomics studies[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(2): 215-226.
- [13] Zwijsenburg PJ, Meijers-Heijboer H, Boomsma DI. Identical but not the same: the value of discordant monozygotic twins in genetic research[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153B(6): 1134-1149.
- [14] Chitrit Y, Vuillard E, Khung S, et al. Cloaca in discordant monozygotic twins: prenatal diagnosis and consequence for fetal lung development[J]. AJP Rep, 2014, 4(1): 33-36.
- [15] Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, et al. Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review[J]. J Ultrasound Med, 2007, 26(11): 1491-1498.
- [16] Noel JK, Namazi S, Haddock RL. Disparities in infant mortality due to congenital anomalies on Guam[J]. Hawaii J Med Public Health, 2015, 74(12): 397-402.
- [17] Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; endorsed by the American Academy of Pediatrics[J]. Circulation, 2007, 115(23): 2995-3014.
- [18] 马丹华, 徐厚明, 林 宁, 等. 中国围产儿先天性心脏病危险因素 Meta 分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 59(9): 1273-1278.
- [19] 张 婧, 黄国英. 先天性心脏病病因和预防的研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(3): 231-238.
- [20] 刘 艳, 黄 鹏, 孙晓如, 等. 母体环境因素暴露与胎儿先天性心脏病病因关系探讨[J]. 中国工程科学, 2015, 17(6): 41-44.
- [21] Zhao W, Wang J, Shen J, et al. A nonsense variation p.Arg325X in the vascular endothelial growth factor-A gene may be associated with congenital tricuspid aortic valve stenosis[J]. Cardiol Young, 2012, 22(3): 316-322.
- [22] Seliem MA, Bou-Holaigah IH, Al-Sannaa N. Influence of consanguinity on the pattern of familial aggregation of congenital cardiovascular anomalies in an out patient population: studies from the eastern province of Saudi Arabia[J]. Community Genet, 2007, 10(1): 27-31.

(责任编辑: 方 济)