

• 综 述 •

22q11.2 微缺失综合征的研究进展^{*}彭桢懿¹综述,范亮亮^{1,2△}审校

(1. 中南大学湘雅医学院,湖南 长沙 410013; 2. 中南大学生命科学学院,湖南 长沙 410013)

[摘要] 22q11.2 微缺失综合征(22q11.2DS)是由于染色体 22q11.2 区间缺失所引起的一类遗传疾病,其表型累及循环、免疫、神经等多个系统,涵盖了畸形、精神症状、智力障碍等多种症状,且不同个体间差异明显,具有高度的复杂性,给临床工作带来困难。作为染色体疾病,22q11.2DS 的发病机制涉及多个基因及其之间复杂的相互作用网络,目前已经被证实存在关联的基因有 Tbx1、CRKL、ZEB2 等。随着研究的进展,Tbx1 调控各系统发育的分子机制不断被揭示,并被认为是产生该病的关键基因。总结 22q11.2DS 的临床特点及 TBX1 缺失导致各种疾病表型的分子机制,有助于 22q11.2DS 的临床诊断,以及开发针对不同表型的治疗靶点和方法。

[关键词] 22q11.2 微缺失综合征; 表型; 免疫缺陷; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.025

中图法分类号:R394

文章编号:1009-5519(2024)21-3730-06

文献标识码:A

Research progress on 22q11.2 microdeletion syndrome^{*}PENG Zhenyi¹, FAN Liangliang^{1,2△}

(1. Xiangya Medical College, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China;

2. College of Life Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

[Abstract] 22q11.2 microdeletion syndrome(22q11.2DS) is a type of genetic disease caused by the deletion of the 22q11.2 interval of the chromosome. Its phenotype involves multiple systems such as circulation, immunity, and nervous system, covering various symptoms such as deformities, psychiatric symptoms, and intellectual disabilities. There are significant differences between individuals, and it is highly complex, which brings difficulties to clinical work. As a chromosomal disease, the pathogenesis of 22q11.2DS involves multiple genes and their complex interaction networks. Currently, it has been confirmed that there are associated genes such as Tbx1, CRKL, ZEB2, etc. With the progress of research, the molecular mechanism by which Tbx1 regulates the development of various systems is constantly being revealed and is considered a key gene in the development of this disease. Summarizing the clinical characteristics of 22q11.2DS and the molecular mechanisms underlying the various disease phenotypes caused by TBX1 deficiency can aid in the clinical diagnosis of 22q11.2DS and the development of therapeutic targets and methods targeting different phenotypes.

[Key words] 22q11.2 microdeletion syndrome; Phenotype; Immunodeficiency; Review

22q11.2 微缺失综合征(22q11.2DS)指的是染色体 22q11.2 微缺失所导致的一系列疾病,是最常见的由于染色体拷贝数变异所引起的染色体微缺失综合征,大约每 1 000 例新生儿中就有 1 例患儿^[1]。22q11.2DS 患者表型复杂多样,涵盖心血管系统、免疫系统、甲状旁腺、颅面部等多个方面,给患者的生活

质量和寿命带来了严重影响,也给疾病诊断和后续的临床治疗带来困难。本文分析了 22q11.2DS 的临床特点,探讨了其核心基因 TBX1 缺失导致各类疾病表型的分子机制,旨在帮助临床更好地进行诊断和鉴定,并为进一步的临床治疗和护理提供理论依据与帮助。

^{*} 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2023JJ20078)。

[△] 通信作者, E-mail: swfanliangliang@csu.edu.cn。

1 22q11.2DS 的临床表型

22q11.2DS 最开始用于描述 DiGeorge 综合征患者,其表现出 3 个特征:先天性心脏病、免疫缺陷与甲状旁腺功能减退。后续研究发现,该综合征表型复杂多样,远远超出了最初对 DiGeorge 综合征的原始描述。目前,研究者将 DiGeorge 综合征定义为 22q11.2DS 的主要亚型之一,并认为 22q11.2DS 的主要亚型包括:DiGeorge 综合征 [DGS, 在线人类孟德尔遗传 (OMIM):188400]、颚-心-面综合征 (VCFS, OMIM:192430)、Takao 综合征 (OMIM:217095)、CATCH22 (Cardiac Abnormality/abnormal facies, T cell deficit due to thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia due to hypoparathyroidism resulting from 22q11 deletion), 现有文献和临床工作中常用到的表述是前 2 种。

22q11.2DS 的表型复杂多样^[1], 主要包括以下几种:(1)先天性心脏病(约 75%), 包括冠心病、室间隔缺损、法洛四联症等;(2)胸腺发育障碍及其所致免疫缺陷(约 75%);(3)腭部异常(约 75%), 颅面部畸形, 如腭咽闭合不全、牙齿发育不全;(4)甲状旁腺功能低下引起的低钙血症(约 50%);(5)泌尿生殖系统异常(约 30%), 包括肾发育不全;(6)部分患者可表现出癫痫、帕金森病、精神分裂症等精神症状^[2]。

22q11.2DS 不仅表型涉及多个器官系统,也是这些器官系统相关病变的重要原因。22q11.2DS 除了是腭咽功能障碍与综合征所致腭部异常的最常见病因之外^[3], 其还是圆锥动脉干畸形的最常见病因、先天性心脏病的第二大病因,仅次于唐氏综合征^[4-5]。在所有先天性心脏病患者中,约 2% 的先天性心脏病患者存在 22q11.2 缺失^[6-7]。精神疾病方面的研究则指出,该疾病患者患精神分裂症的风险是健康人的 20 倍以上^[8]。此外,相较于无染色体缺陷患儿,22q11.2DS 复杂的表型给患儿的手术治疗提出了更高要求,并带来一系列护理与预后方面的差异,包括各种术后并发症等^[9-10]。

研究表明,22q11.2DS 患者受影响的许多器官,如心脏、胸腺,均源自于咽弓,且实验发现迁移到咽弓的神经嵴细胞消融后导致的畸形与 22Q11.2DS 患者的很多表型类似^[11-13]。因此,22q11.2DS 的发病多样性很可能是染色体片段的丢失导致其中的关键基因丢失,这些基因的丢失影响了咽弓的正常发育及后续过程中心脏等器官正常结构与功能的形成,从而产生一系列表型。

2 22q11.2DS 的分子致病机制

在 22q11.2 区域中存在几个大的低拷贝重复序列(LCR),且高度相似(约 95% 的区域),故在减数分裂时容易产生微缺失、微重复等各种染色体变异。临床遗传学和小鼠实验均已证实,位于 LCR22A 与 LCR22B 之间的 TBX1 基因是导致 22q11.2DS 各种表型的关键基因^[1,14]。TBX1 基因在早期胚胎发生期间表达并编码产生一种 T-box 转录因子,在胚胎的发育过程中对咽弓的正确形成起着重要的作用^[1]。探讨 TBX1 基因与 22q11.2DS 各表型发生的分子机制,有利于了解 TBX1 基因与各表型之间的关联,从而可为 22q11.2DS 的发生和治疗提供更多帮助。

2.1 22q11.2DS 与先天性心脏病 心脏祖细胞分为 2 批:其中一批在早期即发生分化而形成最初的心脏管,并在后面参与左心室与心房的形成,称为第一心野(FHF)。另外一批则迁徙到发育中的心脏的动脉极和静脉极,这些后来分化的祖细胞被称为第二心野(SHF),且在后续过程中参与了右心室心肌、心脏流出道(OFT)等其他结构的形成。主动脉弓及其分支由咽弓内的咽弓动脉发育而来^[15]。22q11.2DS 患者心脏发育畸形可能与 TBX1 基因的缺乏密切相关。

TBX1 可以通过抑制乙醛脱氢酶 1a2 (Albh1a2) 和促进 CYP26a1 的表达来调控视黄酸(RA)通路。Albh1a2 是参与 RA 合成的主要酶,而 CYP26a1 属于细胞色素 P450 酶,是早期发育过程中最常见的 RA 降解酶。RA 可对心脏整体或某些部位产生影响。动物实验已经证实,不同水平 RA 对心房、心室的规格产生的影响是不同且多样的^[16]。TBX1 的缺失导致 CYP26a1 表达降低,进而影响 RA 水平,导致 SHF 祖细胞未能发育为 OFT,反而在咽弓动脉的发育中起作用,并导致分化的 FHF 心室肌细胞出现缺失,最终产生 OFT 缺陷^[17]。虽然目前 RA 的下游通路尚未被完全阐明,但是已知的心脏早期发育的多个 HOX 转录因子基因家族均是 RA 的直接靶点。心脏发育早期阶段,SHF 祖细胞能表达 HOXA1、HOXA3 和 HOXB1 等,其对 RA 均有反应,并有助于心房和 OFT 下壁的形成。进一步的小鼠实验证明,Hoxa1 在神经嵴细胞中表达并对流出道与主动脉瓣的形成有重要意义^[18-19]。但是,这些基因的缺失并不能解释 RA 信号缺失产生的所有表型,表明仍有其他分子参与了 RA 信号通路的下游调控。总之,TBX1 基因缺失影响 RA 信号通路在 OFT 缺陷的形成过程中起重要作用。

成纤维细胞生长因子(FGF)是另一类受 TBX1 调控参与心脏发育的重要分子。作为一种广谱有丝分裂原,其可调节迁移、增殖、分化等多种细胞功能。目前已知 TBX1 能与 FGF8 和 FGF10 发生相互作用。在 TBX1 缺失胚胎中,FGF8 和 FGF10 的表达均有下降^[20]。有研究显示,减少 Fgf8 与 Fgf10 的表达能产生严重的 OFT 与右心室的发育异常,如 OFT 的减小与畸形,在咽弓动脉处仅 Fgf8 缺失即可引起其畸形,且畸形的程度随 Fgf10 表达的不断下降而加剧^[21]。虽然目前 TBX1 的缺失引起 FGF 表达减少的具体机制尚未阐明,但可以明确的是 TBX1 的缺失引起的心脏畸形能通过胞外信号 FGF8 和 FGF10 的减少进行部分解释。

血清反应因子(SRF)是另一个可能与 TBX1 缺陷导致心脏发育畸形的相关重要因子。SRF 是控制胚胎和成人心脏发育的主要转录因子。在冠状动脉血管系统的分化过程中,SRF 对心外膜祖细胞正确分化为平滑肌细胞至关重要,其以浓度梯度依赖方式维持各个胚层的规格平衡^[22]。TBX1 虽不能调节 SRF 基因的表达,但可以与 SRF 蛋白免疫共沉淀而降低后者的表达水平。同时在 TBX1 缺失的个体中,SRF 表达水平显著高于正常个体,其胚层发育与细胞分化也出现明显异常^[23]。这些结果说明 TBX1 的缺失可能通过影响 SRF 而影响心脏发育。

此外,同源域转录因子 2(GBX2)、配对盒基因 9(PAX9)、配对样同源域转录因子 2(PITX2)与轴突导向因子 3C(SEMA3C)也被发现是 TBX1 下游调控心脏发育的重要分子,GBX2 能通过调控 SLIT/ROBO 信号通路调节心脏神经嵴细胞向尾咽弓进行迁移,并分化为平滑肌细胞而参与血管的构建。在 TBX1 缺失的个体中,GBX2 表达显著下降,神经嵴细胞向着错误的部位迁移,导致第四咽弓动脉发育缺陷。同时在 TBX1 缺失的胚胎中还发现 PAX9 的表达显著减少,后者在咽弓动脉发育过程中负责招募平滑肌细胞被募集到咽弓动脉,因此 TBX1 缺失引起的 PAX9 的降低也是咽弓动脉发育畸形的重要原因。有研究指出,TBX1 与 PAX9 相互作用且不存在上下游关系,二者很可能共享一个调节网络,在心脏的发育过程中发挥作用^[24]。PITX2 在心脏、肺与肠道的不对称发育中起到重要作用,并且通过直接激活特定的生长调节基因,在发育中的心脏流出区域进行有效的细胞类型特异性增殖而调节流出道发育及左、右心房的正常生长

与分隔等^[25]。YAMAGUCHI 等^[26]通过小鼠实验阐明了 OFT 正常发育过程中的重要调节网络:Tbx1 通过促进 Pitx2 与 Sema3C 的表达分别调控大动脉的分隔与流出道的旋转对齐。在这一过程中,NKX2-5 可以促进 Tbx1 表达,也可以与 Tbx1 协同调节 Pitx2 与 Sema3C 表达。

2.2 22q11.2DS 与免疫功能障碍 胸腺是人体重要的免疫器官,在 T 淋巴细胞的生成中发挥着不可替代的作用。在胚胎发育过程中,甲状旁腺与胸腺的共同原基起源于第三咽囊的内胚层,二者的发育分别受到 GCM2 与 FOXN1 2 种转录因子的决定性调控。胸腺原基起源于第三咽囊的内胚层,其发育受到位置信息的调控,这些信息影响 GCM2 和 FOXN1 转录因子表达,进而影响胸腺发育^[27-28]。咽弓的间充质对胸腺原基的正常发生同样也起着关键作用,包括调控相关区域的增殖、促进胸腺上皮细胞的发育等。

TBX1 在咽部结构的发育中起着关键作用,特别是在第三咽囊的内胚层和咽弓的间充质中,其表达对于胸腺原基的形成和发育至关重要。Tbx1 缺失小鼠存在咽腔发育不全、第一咽弓畸形、第二咽弓与尾部(第三至第六)咽弓发育不全,最终导致胸腺发育障碍。TBX1 的减少还会导致内胚层细胞的增殖活性下降。同时仅在由内胚层与非神经嵴细胞发育而来的间充质中降低 TBX1 的表达也会使得小鼠出现胸腺发育障碍。这些研究表明,22q11.2DS 患者出现的如胸腺发育不全和 T 细胞生成受损等免疫功能障碍主要是 TBX1 基因缺失导致的。

作为调控细胞增殖、分化的重要分子,FGF8 被证实是 TBX1 的重要下游分子^[29],其通过对 Foxn1 与 Gcm2 的调节影响胸腺与甲状旁腺的发育,并参与第四咽囊的形成。在 Foxn1 表达之前,Fgf8 在第三咽囊后部和周围的间质中表达,且抑制 Fgf8 的表达会导致 Foxn1 表达延迟和 Gcm2 表达降低,最终导致胸腺与甲状旁腺发育不全^[30]。此外,在 Fgf8 缺失的小鼠中还观察到了第三、第四咽囊与咽弓动脉发育不全。

FGF8 通过影响 Foxn1 和 Gcm2 的表达直接参与胸腺和甲状旁腺的发育,而同样作为 TBX1 下游的重要分子的 HOXA3 则通过调节 EYA1、PAX1 和 PAX9 等基因,间接影响这些器官的形成。EYA1 是缺眼基因家族的成员,编码一种转录共激活因子并在与胸腺发育相关的各部位中表达。Eya1 突变小鼠缺乏胸腺和甲状旁腺且未检测到 Foxn1 和 Gcm2 表达,

提示 Eya1 是这 2 个器官发生启动过程所必需的。Pax1 缺失小鼠的咽囊和器官发育是正常的,但其 Gcm2 的转录活性显著降低并伴有胸腺和甲状旁腺发育不全。Pax9 缺失小鼠中胸腺与甲状旁腺的共同原基未能从咽部分离并在喉腔内异位发育,从而产生更严重表型^[30]。

TBX1 下游的另一个效应分子 FOXI3 在第三咽囊内胚层中表达,通过调节 NOTCH 信号通路中的 HES1 和 HEY1,影响 GCM2 和 FOXN1 表达,进而对胸腺和甲状旁腺的发育产生影响^[31]。FOXI3 是 FOX 转录因子家族的成员,其下游信号通路中有 2 个 NOTCH 信号的重要靶点 HES1 和 HEY1。FOXI3 的下调能抑制 NOTCH 信号活性,使得 GCM2 参与的甲状旁腺发育被抑制,同时下调的 NOTCH 信号减少了 PAX1 的表达进而暂时降低了 FOXN1 表达,影响胸腺发育。上述的多个信号通路均作用于胸腺与甲状旁腺发育的早期,因此对胸腺与甲状旁腺的影响几乎相同。

尽管目前对 TBX1 在胸腺后期发育和 T 细胞成熟过程中的作用了解有限,但 TBX1 及其下游分子在胸腺和甲状旁腺的早期发育中发挥关键作用,未来的研究需要进一步探索 TBX1 在这些过程中的潜在影响。

2.3 22q11.2DS 与甲状旁腺功能低下 甲状旁腺分泌的甲状旁腺激素可以提升血钙水平,在人体的钙磷调节中发挥着重要作用。甲状旁腺发育过程中的关键调节因子是 GCM2,其缺失会使得胚胎缺失甲状旁腺或无法正常产生甲状旁腺激素^[30]。22q11.2DS 患者常出现甲状旁腺功能低下及其引起的低钙血症。甲状旁腺在胚胎学起源上与胸腺密切相关,TBX1 缺失引起的下游 FGF8、HOXA3、FOXI3 改变对胸腺和甲状旁腺的早期发育具有共同影响,且三者均可影响关键调节因子 GCM2 的表达及其功能发挥。LI 等^[32]则直接证实了杂合子 TBX1 突变可以引起孤立性甲状旁腺功能减退症状。这证明了 TBX1 缺失与甲状旁腺表型之间的联系,但尚无研究阐明 TBX1 在发育过程中对甲状旁腺的单独作用。

2.4 22q11.2DS 与颅面部、颞部畸形 22q11.2DS 患者颅面部畸形累及牙齿、颞、颅底等多个部位,这些结构多是由头部间充质与第一、二咽弓的衍生物发育而来,且大多异常与 TBX1 相关,如 Tbx1 缺失的小鼠出现不同程度腭裂、牙齿异常(如牙发育不良、牙釉质缺乏)和鳃节肌(如咬肌)缺失;Tbx1 缺失个体的牙齿

小于正常个体,其颅面骨、颅底和颈椎也发生明显异常^[29];对 Tbx1 缺失个体的肌肉组织研究发现,Tbx1 可能通过 TGFβ-Smad2/3 通路来调控肌肉发育^[33]。在 Tbx1 缺失小鼠中还发现 Pax9 基因表达下降,而 Pax9 基因已被证明在颞架的抬高、牙槽发育等多个过程中发挥重要作用^[34-36]。

2.5 22q11.2DS 与淋巴管异常 22q11.2DS 患者体内淋巴管会出现不同程度的畸形与缺失。TBX1 与血管内皮生长因子(VEGF)受体 3(VEGFR3)相互影响,在淋巴管的发育中起着重要作用^[37]。小鼠实验证实,Tbx1 能与编码 VEGFR3 基因的增强子结合,从而激活内皮细胞中的 VEGFR3 的转录^[38]。VEGFR3 位于细胞膜上,与 VEGFC 和 VEGFD 结合后被激活并在淋巴管内皮细胞中发挥功能。在胚胎发生期间,VEGFR3 信号能维持转录因子 PROX1 的表达,而 PROX1 和转录因子 FOXC2 在淋巴管瓣膜的正确形成、定位及功能发挥中起重要作用^[39]。VEGFR3 还被发现是在淋巴管生成和发育过程中介导内皮细胞对流体剪切应力的反应的复合物成分之一。VEGFR3 与 VEGFR2 的跨膜结构域还为 VE-钙黏蛋白提供了结合位点,而 VE-钙黏蛋白在心脏淋巴管的维持与信号传导中是不可或缺的^[40]。还有研究发现,在淋巴管内皮细胞开始从主静脉出芽时,VEGFR3/VEGFC 信号轴在淋巴系统扩张过程中发挥重要作用^[37]。

3 小结与展望

作为有多系统影响的复杂遗传病,阐明 22q11.2DS 发病过程中的关键物质与分子信号是开展诊断与治疗等临床工作的重要基础。作为该病发生、发展过程中的重要基因,TBX1 通过多种途径参与先心病、免疫功能等一系列表型的发生、发展,阐明这些机制对后续的研究工作有重要的指导意义。目前阐明的 TBX1 在 22q11.2DS 中的一些机制仍然零散,尚未构建成完整的调节网络,也无法提供完整的表型-基因型对应关系。其次,除了 TBX1 之外,缺失片段中是否存在更多类似的重要基因尚不得而知,需要更多的临床研究证实。缺失片段以外的基因等因素也可能影响 22q11.2DS 的发生、发展。最近的研究指出,HADC1、ZFPM2、CRKL 等基因可能参与心脏缺陷的产生,且 Th17 细胞会影响 22q11.2DS 患者精神症状的发展和调控等^[41-45]。尽管 22q11.2DS 并不少见,且会造成严重的后果,但并未引起人们的足够重视。目前对该病的诊断依赖于对典型病例进行的染色体检测,缺少统一的基于临床表现的诊断标准。考虑到

22q11.2DS 表型多样且在不同患者中表达程度存在差异,可能有相当一部分病例未能被及时识别而造成不良影响。对已经确诊的患者,现有的治疗手段多以外科手段纠正心脏等部分器官的畸形及对症治疗为主。基因和干细胞疗法在多种遗传疾病的治疗中具有广阔前景,但鲜少出现在 22q11.2DS 治疗策略中,研究者应对此种治疗方法予以重视。

参考文献

[1] SZCZAWIŃSKA-POPLONYK A, SCHWARTZMANN E, CHMARA Z, et al. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: A comprehensive review of molecular genetics in the context of multidisciplinary clinical approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8317.

[2] BAYAT M, BAYAT A. Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(3): 1695-1700.

[3] SESELGYTE R, SWAN M C, BIRCH M J, et al. Velopharyngeal incompetence in children with 22q11.2 deletion syndrome: Velar and pharyngeal dimensions [J]. *J Craniofac Surg*, 2021, 32(2): 578-580.

[4] PUTOTTO C, PUGNALONI F, UNOLT M, et al. 22q11.2 deletion syndrome: Impact of genetics in the treatment of conotruncal heart defects [J]. *CHILDREN-BASEL*, 2022, 9(6): 772.

[5] CALCAGNI G, PUGNALONI F, DIGILIO M C, et al. Cardiac defects and genetic syndromes: Old uncertainties and new insights [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(7): 1047.

[6] GOLDMUNTZ E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184(1): 64-72.

[7] TAN M H, WANG X R, LIU H J, et al. Genetic diagnostic yield and novel causal genes of congenital heart disease [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 941364.

[8] CLEYNEN I, ENGCHUAN W, HESTAND M S, et al. Genetic contributors to risk of schizophrenia in the presence of a 22q11.2 deletion [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4496-4510.

[9] FAILLA S, YOU P, RAJAKUMAR C, et al. Characteristics of velopharyngeal dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome: A retrospective case-control study [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 49(1): 54.

[10] ARGANBRIGHT J M, TRACY M, FELDT M, et al. Postoperative hypocalcemia following non-cardiac surgical procedures in children with 22q11.2 deletion syndrome [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(10): 1905.

[11] MISHRA-GORUR K, BARAK T, KAULEN L D, et al. Pleiotropic role of TRAF7 in skull-base meningiomas and congenital heart disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(16): e2214997120.

[12] ERHARDT S, ZHENG M J, ZHAO X L, et al. The cardiac neural crest cells in heart development and congenital heart defects [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(8): 89.

[13] BHALLA P, DU Q M, KUMAR A, et al. Mesenchymal cell replacement corrects thymic hypoplasia in murine models of 22q11.2 deletion syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(13): e173145.

[14] GAVRIL E C, POPESCU R, NUCĂ I, et al. Different types of deletions created by Low-Copy repeats sequences location in 22q11.2 deletion syndrome: Genotype-phenotype correlation [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11): 2083.

[15] STEELE R E, SANDERS R, PHILLIPS H M, et al. PAX genes in cardiovascular development [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7713.

[16] ZAWADA D, KORNHERR J, MEIER A B, et al. Retinoic acid signaling modulation guides in vitro specification of human heart field-specific progenitor pools [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1722.

[17] PERL E, WAXMAN J S. Retinoic acid signaling and heart development [J]. *Subcell Biochem*, 2020, 95: 119-149.

[18] BERTRAND N, ROUX M, RYCKEBÜSCH L, et al. Hox genes define distinct progenitor subdomains within the second heart field [J]. *Dev*

- Biol, 2011, 353(2):266-274.
- [19] ODELIN G, FAUCHERRE A, MARCHESE D, et al. Variations in the poly-histidine repeat motif of HOXA1 contribute to bicuspid aortic valve in mouse and zebrafish[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):1543.
- [20] DE BONO C, LIU Y, FERRENA A, et al. Single-cell transcriptomics uncovers a non-autonomous Tbx1-dependent genetic program controlling cardiac neural crest cell development[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):1551.
- [21] WATANABE Y, MIYAGAWA-TOMITA S, VINCENT S D, et al. Role of mesodermal FGF8 and FGF10 overlaps in the development of the arterial pole of the heart and pharyngeal arch arteries[J]. Circ Res, 2010, 106(3):495-503.
- [22] DESHPANDE A, SHETTY P M V, FREY N, et al. SRF: A seriously responsible factor in cardiac development and disease[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1):38.
- [23] CHEN L, FULCOLI F G, TANG S S, et al. Tbx1 regulates proliferation and differentiation of multipotent heart progenitors[J]. Circ Res, 2009, 105(9):842-851.
- [24] PHILLIPS H M, STOTHARD C A, SHAIKH QURESHI W M, et al. Pax9 is required for cardiovascular development and interacts with Tbx1 in the pharyngeal endoderm to control 4th pharyngeal arch artery morphogenesis[J]. Development, 2019, 146(18):dev177618.
- [25] TRAN T Q, KIOUSSI C. Pitx genes in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(11):4921-4938.
- [26] YAMAGUCHI N, CHANG E W, LIN Z Y, et al. An anterior second heart field enhancer regulates the gene regulatory network of the cardiac outflow tract[J]. Circulation, 2023, 148(21):1705-1722.
- [27] NAGAKUBO D S E, HIRAKAWA M, IWANAMI N, et al. Limits to in vivo fate changes of epithelia in thymus and parathyroid by ectopic expression of transcription factors Gcm2 and Foxn1[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):13554.
- [28] SHICHKIN V P, ANTICA M. Key factors for thymic function and development[J]. Front Immunol, 2022, 13:926516.
- [29] FUNATO N. Craniofacial phenotypes and genetics of DiGeorge syndrome[J]. J Dev Biol, 2022, 10(2):18.
- [30] FIGUEIREDO M, ZILHÃO R, NEVES H. Thymus inception: Molecular network in the early stages of thymus organogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16):5765.
- [31] HASTEN E, MORROW B E. Tbx1 and Foxi3 genetically interact in the pharyngeal pouch endoderm in a mouse model for 22q11.2 deletion syndrome[J]. PLoS Genet, 2019, 15(8):e1008301.
- [32] LI D, GORDON C T, OUFADDEM M, et al. Heterozygous mutations in TBX1 as a cause of isolated hypoparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11):4023-4032.
- [33] CEN H M, LUO H, LUO B, et al. TBX1 regulates myogenic differentiation by activating the TGF β ²-Smad2/3 pathway in myoblasts[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2023, 248(1):61-69.
- [34] LI R, CHEN Z, YU Q, et al. The function and regulatory network of Pax9 gene in palate development[J]. J Dent Res, 2019, 98(3):277-287.
- [35] NAGASAKA A, SAKIYAMA K, BANDO Y, et al. Spatiotemporal gene expression regions along the anterior-posterior axis in mouse embryos before and after palatal elevation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):5160.
- [36] LIU M M, GOLDMAN G, MACDOUGALL M, et al. BMP signaling pathway in dentin development and diseases[J]. Cells, 2022, 11(14):2216.
- [37] MONAGHAN R M, PAGE D J, OSTERGAARD P, et al. The physiological and pathological functions of VEGFR3 in cardiac and lymphatic development and related diseases[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(8):1877-1890.
- [38] CHEN L, MUPO A N L, HU-(下转第 3741 页)

[J]. 中国现代医生, 2022, 60(8): 166-169.

[32] SEO Y M, OH H S, NA Y S, et al. A prospective study of pressure injury healing rate and time and influencing factors in an acute care setting[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2022, 35(12): 1-9.

[33] 何淑珍, 高伟枝, 张强艳, 等. 复方鲜药外敷对骨科压力性损伤创口创面愈合的影响及临床护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(16): 44-46.

[34] 杨小琴, 刘慧玲, 梁汉琼, 等. 以创口造口专科护士为主导的区域责任制压力性损伤管理模式的构建与运行[J]. 当代护士: 下旬刊, 2023, 30(3): 161-165.

[35] 邓爱群, 黄春燕, 邓康妹, 等. 三时段护理模式在老年脆性骨折患者围术期中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(8): 47-50.

[36] PUGH J, PENNEY L S, NOËL P H, et al. Evidence based processes to prevent readmissions: More is better, a ten-site observational study[J]. *BMC Health Serv Res*, 2021, 21(1): 189.

[37] 倪亚利, 林文君, 姜悦, 等. 截瘫病人 3 期或 4 期压力性损伤治愈后再发的风险因素分析[J]. 护理研究, 2021, 35(21): 3897-3901.

[37] 赵喜兰, 陈长蓉, 张晓玲. 出院压力性损伤风险患者现况及危险因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2021, 27(21): 2867-2872.

[37] 陈嘉萍, 黄惠根, 常后婵, 等. 手术病人术中压力性损伤预测性因素的 Logistic 回归分析[J]. 全科护理, 2019, 17(31): 3869-3873.

[37] 张伯燕. 不同来源院外带入压力性损伤风险因素的对比分析[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(1): 23-26.

[37] 王晓慧, 宫晓艳, 陈婷, 等. 复发性压力性损伤发生特征及生物学标志物预测的研究进展[J]. 中华急危重症护理杂志, 2023(9): 805-808.

[42] 刘微, 张华甫, 张丁欣, 等. 基于 BI 信息系统的儿科护理敏感质量指标数据采集模式的构建与应用研究[J]. 天津护理, 2022, 30(2): 145-149.

[43] 傅唯佳, 顾莺, 张晓波, 等. 儿科重症监护室护理监测数据采集模式的构建及应用研究[J]. 中华护理杂志, 2020, 65(11): 1620-1624.

(收稿日期: 2024-02-28 修回日期: 2024-07-21)

(上接第 3735 页)

YNH T, et al. Tbx1 regulates Vegfr3 and is required for lymphatic vessel development[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(3): 417-424.

[39] LA H, YOO H, PARK Y B, et al. Role of transcriptional and epigenetic regulation in lymphatic endothelial cell development[J]. *Cells*, 2022, 11(10): 1692.

[40] HARRIS N R, NIELSEN N R, PAWLAK J B, et al. VE-cadherin is required for cardiac lymphatic maintenance and signaling[J]. *Circ Res*, 2022, 130(1): 5-23.

[41] NUNES N, CARVALHO NUNES B, ZAMAR-IOLLI M, et al. Variants in candidate genes for phenotype heterogeneity in patients with the 22q11. 2 deletion syndrome [J]. *Genet Res (Camb)*, 2024, 2024: 5549592.

[42] CIRILLO A, LIONCINO M, MARATEA A, et al. Clinical manifestations of 22q11. 2 deletion syndrome[J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(1): 155-164.

[43] BOOT E, ÓSKARSDÓTTIR S, LOO J C Y, et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11. 2 deletion syndrome[J]. *Genet Med*, 2023, 25(3): 100344.

[44] MUSTILLO P J, SULLIVAN K E, CHINN I K, et al. Clinical practice guidelines for the immunological management of chromosome 22q11. 2 deletion syndrome and other defects in thymic development[J]. *J Clin Immunol*, 2023, 43(2): 247-270.

[45] MCDONALD-MCGINN D M, SULLIVAN K E. Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2011, 90(1): 1-18.

(收稿日期: 2024-02-26 修回日期: 2024-07-23)