

转录因子 GATA6 在心血管疾病中的作用及其调控机制

孙兆庆¹, 闫波^{2,3,4}

1. 山东大学齐鲁医学院, 济南 250012
2. 济宁医学院附属医院, 山东省心脏疾病诊疗重点实验室, 济宁 272029
3. 济宁医学院附属医院, 心血管疾病分子遗传学中心, 济宁 272029
4. 济宁医学院附属医院, 山东省中美转化医学合作研究中心, 济宁 272029

摘要: GATA 转录因子家族由 6 个成员组成(GATA1~GATA6), 在参与调节多种细胞的生长和分化、细胞的存活以及机体功能的维持等方面具有着重要作用。转录因子 GATA6 属于 GATA 家族的一员, 目前的研究已经证实 GATA6 在人类心脏分化发育过程中起着至关重要的作用。其基因突变不仅能引起多种先天性心脏疾病, 还能干扰心脏传导系统而促成心律失常, 同时也是扩张性、肥厚性心肌病发病的遗传因素。此外, 转录因子 GATA6 与临床中最为常见的冠心病也有一定的关联性, 由于体内存在多基因联合作用, 使得两者之间的关系变得更为复杂。本文主要综述了转录因子 GATA6 在先天性心脏病、心脏传导系统、心肌病、心血管病相关危险因素以及其他类心血管疾病等方面的研究进展, 以期为未来的个体化基因治疗提供遗传学基础, 并能促进基础研究向临床医学转化的发展。

关键词: 转录因子 GATA6; 心血管疾病; 基因突变; 分子遗传学

The roles and regulation mechanism of transcription factor GATA6 in cardiovascular diseases

Zhaoqing Sun¹, Bo Yan^{2,3,4}

1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China
2. Shandong Provincial Key Laboratory of Cardiac Disease Diagnosis and Treatment, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China
3. The Center for Molecular Genetics of Cardiovascular Diseases, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China
4. Shandong Provincial Sino-US Cooperation Research Center for Translational Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China

Abstract: The GATA transcription factor family consists of six members, GATA1 through GATA6, which play important roles in the regulation of cell growth and differentiation, cell survival, and maintenance of body functions. Current studies

收稿日期: 2019-02-21; 修回日期: 2019-03-18

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81370271, 81400291, 81670341, 81870279)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81370271, 81400291, 81670341, 81870279)]

作者简介: 孙兆庆, 在读硕士研究生, 专业方向: 心血管病专业。E-mail: sunzhq01@163.com

通讯作者: 闫波, 博士, 教授, 研究领域: 心血管病。E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.19-044

网络出版时间: 2019/5/8 9:59:33

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20190508.0958.002.html>

regarding GATA6 transcription factor confirm that GATA6 plays a crucial role in the differentiation, development, and function of the human heart. Genetic mutations of GATA6 are associated with a variety of congenital heart diseases, dysfunction of the cardiac conduction system causing various arrhythmias, coronary artery disease, and dilated and hypertrophic cardiomyopathies. The relationship between GATA6 and the human heart is also impacted by multiple other genes and interactions in the body. In this review, we summarize the research and current knowledge of the GATA6 transcription factor related to the human heart and multiple pathologies which provides understanding of its genetic basis to enable future personalized gene therapy and to promote the development and incorporation of basic research into clinical medicine.

Keywords: transcription factor GATA6; cardiovascular disease; gene mutation; molecular genetics

目前,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)已经成为一类严重威胁全球人类生命健康的疾病。在中国,随着社会人口老龄化以及多种危险因素水平上升致使CVD患病率持续增长,且发病年龄提前^[1]。如今,我国CVD患者已超过2.9亿例,因其死亡人数占居民疾病死亡构成40%以上,高于肿瘤及其他疾病,居死因谱第一位^[2],给社会发展和家庭带来了沉重的负担。目前,针对CVD的发病机制的研究主要包括遗传和后天环境两大方面,而基因组测序技术的提高极大地推动了CVD分子遗传学方面的相关研究,加深了人们对基因表达失调在CVD发病过程中作用的认识。转录因子GATA6从属于GATA家族,在哺乳动物的心脏分化发育过程中起着重要的作用^[3],且基因表达有时空特异性。近年来,有关GATA6基因序列和功能的变异与人类疾病相关的报道越来越多。本文将对转录因子GATA6在CVD中的研究进展进行综述,以期为未来的个体化基因治疗提供遗传学基础,并促进基础研究向临床医学转化的发展。

1 GATA 转录因子家族与 GATA6

GATA 转录因子家族由 6 个成员组成(GATA1~GATA6),每个成员都含有一个高度保守的 DNA 结合域,可优先结合靶基因启动子的核苷酸序列片段为 5'-(A/T)GATA(A/GA)-3',并因此而得名^[4]。此家族不仅能调节多种细胞的生长和分化,还对细胞的存活以及机体功能的维持有着至关重要的作用^[5]。GATA 家族中某些基因碱基位点的突变的与人类发

育障碍疾病有关,如贫血、甲状旁腺功能减退、耳聋和不孕以及肾和心脏缺陷等^[6]。人类 GATA6 的基因克隆最初是于 1996 年从胎心 cDNA 文库中分离得到,其基因定位于染色体 18q11.1-q11.2,由 7 个外显子(5'端第一个为非编码外显子)和 6 个内含子相互间隔组成,序列长 34 812 bp,共计编码 595 个氨基酸^[7]。GATA6 基因启动区或编码区碱基的突变可通过影响转录和翻译水平,来导致人类某些心血管疾病的发生。

2 GATA6 在心血管疾病中的作用

近年来,随着转录因子 GATA6 在人类心血管疾病方面的深入研究,越来越多的报道表明,GATA6 基因的变异(以启动子区和外显子区突变为主)与多种心血管疾病的发生及发展密切相关(表 1)。

2.1 GATA6 与先天性心脏病

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是常见的出生缺陷之一,是多基因参与和相关环境因素共同作用的复杂性先天性畸形疾病,每 1000 名活产婴儿中有 5~15 名患病^[8]。目前,已有大量的研究证实 GATA6 在胚胎期心脏的发育和分化中表达,CHD 中与 GATA6 基因突变相关的表征主要包括:房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)和永久性动脉干(permanent trunk of artery,

表 1 *GATA6* 基因变异在不同心血管疾病中的发病机制Table 1 Summary of pathogenesis of *GATA6* gene variations in cardiovascular related diseases

类型	疾病	变异位点或区域	分子机制	文献
CHD	ASD	外显子区 c.551G>A	编码氨基酸改变(p.Ser184Asn)体外的转录活性明显降低, 影响下游 <i>ANF</i> 启动子的激活	[11]
	VSD	启动子区 g.22169190A>T 和 g.22169311C>G	启动子区突变致使基因转录活性降低, 影响基因正常功能, 影响心脏发育	[12]
	BAV	外显子区 c.1156G>T	产生仅含 385 个氨基酸的截短蛋白质(p.Glu386X), 破坏 <i>GATA6</i> 和 <i>GATA4</i> 之间的协同转录激活, 致使 <i>GATA6</i> 转录活性大大下降	[14]
	TOF	外显子区 c.1099G>T 和 c.1180G>T	编码氨基酸改变(p.Gly367X 和 p.Gly394Cys)致使转录活性降低, 影响基因正常功能	[17]
	PTA	Exon4: 1396A>C 和 Exon5: 1456-1457delGA	<i>GATA6</i> 突变蛋白未能激活血管引导分子信号素 3c(sema3c)及其受体丛蛋白 A2(plxna2)的基因	[18]
心律失常	CCS 阻滞	心肌特异性缺失 <i>GATA6</i> 羧基锌蛋白	导致超极化环核苷酸门控通道丢失, 致使转录抑制因子 ID2 和心脏钠钙交换物 NCx1 的下调	[26]
	AF	外显子区	p.Pro91Ser, Ala177Thr, 和 Ala543Gly 改变转录活性, 影响基因正常功能, 影响心脏发育	[27]
心肌病	DCM	ZF2: c.1340G>A 和 NLS: c.1424A>G	分别导致 p.Cys447Tyr 和 p.His475Arg, 可能通过干扰 <i>GATA6</i> 与靶 DNA 的结合或其核分布而对 <i>GATA6</i> 的转录活性产生影响	[33]
	HCM	Exon7: c.1663C>G	编码的氨基酸改变(p.Pro555Ala), 可能通过影响 <i>GATA6</i> 蛋白的稳定性而产生损害作用	[35]

CHD: 先天性心脏病; ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; BAV: 二叶式主动脉瓣; TOF: 法洛四联症; PTA: 永久性动脉干; CCS: 心脏传导系统; AF: 房颤; DCM: 扩张性心肌病; HCM: 肥厚性心肌病。

PTA)等^[9-19]。这些研究, 大多是发现 *GATA6* 基因中某一关键位点发生突变, 从而导致其转录活性下降, 进而影响下游基因转录而致病。另外, 由于体内存在多基因联合作用方式, *GATA6* 也可与其他基因, 如 *GATA4*、*TBX5* 和 *MADS* 家族和 *NF-AT* 家族等一起发挥调控心脏发育的作用^[20]。例如, 转录因子 *GATA6* 和 *GATA4* 因具有高度同源性, 在联合作用后可经 Ca^{2+} 依赖通道与 *MEF2C* 的增强子区域直接结合进而调控心脏发育^[21,22]。已有研究发现, 两者之间可能存在某种互促进作用, 即单纯的 *GATA6* 和 *GATA4* 基因突变并不引起表型变化, 但当两者同时发生突变后能导致转录活性下降, 而引起先天性心脏病^[23]。除了互促增效的作用外, 转录因子 *GATA6* 与其他转录因子结合作用还具有多样性, 如 *GATA6* 基因的 N 段结构域发生突变后可以通过其锌指结构正常与 *TBX5* 结合, 但会抑制 *TBX5* 下游靶基因的表达, 从而间接调控心脏发育^[24]。这些围绕转录因子 *GATA6* 的研究不仅对人类先天性心脏病多种类型, 也对体内其他转录因子之间的相互作用进行了分子

遗传学方面的探讨, 为揭示遗传表型和疾病表型的关系提供了新的见解。

2.2 *GATA6* 与心脏传导系统

心脏传导系统(cardiac conduction system, CCS)是由位于心肌内能够产生和传导冲动的特殊心肌细胞构成, 其系统中任何一部位或环节出现了问题均有可能引起心律失常症状。临床中, 常见的水电解质失衡、结构性心脏畸形和药物不良副作用等情况均可能促进心律失常的发生。此外, 也可能由于基因遗传突变而导致心律失常, 如长 QT 综合征^[25]。先前的研究已经证实 *GATA6* 在心脏早期发育中表达, 如房室管心肌细胞、心脏神经嵴(neural crest, NC)细胞和心脏成纤维细胞等。在 Liu 等^[26]的一项研究中, 不仅发现 *GATA6* 除了在心脏形态发生中的关键作用外, 还需要用于房室结(atrioventricular node, AVN)的正常发育和功能维持。为确定 *GATA6* 是否有助于 CCS, 他们建立了一个在肌球蛋白轻链 2V(mlc2v)启动子控制下产生心肌特异性缺失 *GATA6* 羧基锌指

域的小鼠模型,导致 *GATA6* 在心室心肌、右心室流出道和房室环中被截断。对幼年动物进行的心电图分析结果显示,这些突变小鼠的 P-R 间期延长,AVN 缺损。这项研究工作首次提供了将 *GATA6* 与 AVN 形成和功能联系起来的实验证据。在另外一项临床研究中^[27],研究者评估了 1 个有 16 个家庭成员的谱系,其中 1 个患有 ASD,1 个患有 VSD,3 个患有房颤(atrial fibrillation, AF),对 3 个受影响的家庭成员的基因组进行了全外显子测序,并采用检测荧光素酶活性的方法对得到的 *GATA6* 变异体进行了功能鉴定,最终发现在所有的研究对象中,以及在散发性、早发型房颤中,*GATA6* 都有功能突变。此外,据报道 *GATA4/5/6* 蛋白可调控许多传导相关基因,如缝隙连接和离子通道的基因。它们还与 *NKx2.5* 和 *TBX2/3/5* 在物理和功能上相互作用,调节其对靶基因的活性,因此可作为引起心律失常的基因的遗传修饰剂^[28-30]。目前,对人类 *GATA6* 基因与 CCS 的相关研究,不仅让人们在疾病方面对 CCS 的认识和理解更上一层楼,并为进一步阐明心律失常的发病机制提供了帮助,也为未来的个体化的基因治疗打下基础。

2.3 *GATA6* 与心肌病

心肌病(cardiomyopathies)是一组异质性心肌疾病,由不同病因引起心脏机械和电活动的异常,严重心肌病会引起心血管性死亡或进展性心力衰竭。其中,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是最常见的原发性心肌疾病,是心力衰竭的第三大常见原因,也是心脏移植最常见的原因^[31]。DCM 的病因是多种多样的,其中就包括环境和遗传两方面的致病因素。有数据显示,大约 25%~50% 的 DCM 患者有家族性疾病,表明遗传缺陷在 DCM 发病机制中的重要作用^[32]。此前,有研究者对 140 例不相关的 DCM 患者的 *GATA6* 基因编码外显子和侧翼内含子进行了序列测定,并在 2 例 DCM 患者中分别鉴定出两个新的杂合子突变 p.Cys447Tyr 和 p.His475Arg。他们在对家系的分析中发现,在每个家族中,与 DCM 共分离的突变以常染色体显性模式传播,具有完全外显率^[33]。在对 *GATA6* 变异体进行功能分析后表明,突变的 *GATA6* 蛋白与野生型的 *GATA6* 蛋白

相比,与转录激活显著降低相关。这是关于 *GATA6* 功能缺失突变与家族性 DCM 易感性增强之间关系的首次研究,此报道不仅丰富了 DCM 发病的分子遗传学机制,也为 DCM 的产前预防和等位基因特异性治疗提供了新的思路。另外,肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是遗传性心肌病最常见的形式,且相关基因的突变可以解释约 60% 病例^[34]。先前有报道称 *GATA6* 基因敲除可以抑制心脏肥大的发生,而另有研究者在 512 份临床样本中(HCM 组 212 例,健康组 300 例)把 *GATA6* 作为筛选基因之一,进行分析研究以检测其遗传变异是否与 HCM 相关,并试图发现转录因子中可能与该疾病的病理生理学或表型异质性相关的遗传变异^[35]。最终研究结果表明,*GATA6* 中的罕见变异 p.Pro555Ala(rs146243018)与 HCM 的较大的最大后壁厚度相关,该变异体可改变其相关靶基因的表达而改变肥厚反应。此项研究既增加了人们对 HCM 发病的相关分子机制的新认识,又丰富了 *GATA6* 与心肌病相关的群体遗传学资料。

2.4 *GATA6* 与心血管疾病相关危险因素

冠状动脉粥样硬化心脏病简称冠心病(coronary artery disease, CAD)是临床上极为常见的,由遗传因素和后天环境共同作用的一类复杂心血管疾病^[36]。后天环境中重要的因素有高血压、血脂异常、糖代谢异常、吸烟、肥胖、缺少运动和心理压力等^[37]。此前,有研究者在探讨组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)选择性抑制剂是否能调节高血压及潜在作用机制中发现,血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)增强了磷酸化 HDAC4 和 *GATA6* 蛋白的表达,这些蛋白特异性地定位在肾脏动脉和主动脉的细胞胞质中^[38]。HDAC4 的强制表达或敲除分别会增加或减少血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖,而 *GATA6* 是 HDAC4 的一个新的结合伴侣,能显著促进 VSMCs 增殖。最终研究结果表明,HDAC 抑制剂可通过 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖激酶 IIa/蛋白激酶 d1/HDAC4/*GATA6* 途径负性调节室间隔细胞肥大和增生,从而减轻高血压。这为治疗高血压,预防冠心病提供了新的临床治疗思路。另外,动脉粥样硬化是动脉壁的一种慢性炎症反应,是心血管疾病

的主要病理基础^[39]。血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 可通过与 $\alpha 4\beta 1$ 整合素结合, 介导活化单核细胞与动脉壁的牢固粘附, 从而在动脉粥样硬化的发生中起到中心作用^[40,41]。一项关于雷帕霉素(mammalian target of rapamycin, mTOR)在 TNF α 诱导的血管内皮细胞 VCAM-1 表达中的作用机制研究表明, mTOR 通过转录因子 GATA6 的作用后, mTOR 的抑制显著抑制了 TNF 诱导的 VCAM-1 转录^[42]。也有研究报道 mTOR 可抑制 VSMCs 增生, 促进 VSMCs 分化, 并需要转录因子 GATA6^[43]。雷帕霉素复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的抑制稳定了 GATA6, 促进了 GATA6 的在细胞核中的积累、与 DNA 的结合、编码收缩蛋白的启动子的激活和抑制增殖。此项研究还表明, GATA6 和 AKT2 (一种在 VSMCs 中被激活的激酶) 参与了 mTORC1 介导的 VSMCs 增殖和分化的调节。若能确定 mTORC1 的下游转录靶点并能提供细胞类型特异性药物靶点, 来对抗与过度增殖 VSMCs 相关的心血管疾病, 这将大大促进基础医学向临床转化的发展。然而, 转录因子 GATA6 在 CAD 发生过程中的作用是不唯一的。众所周知, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)是 CAD 致病的高危因素。而胰腺发育不全是一种罕见的人类疾病, 由胚胎发育过程中胰腺形成缺陷引起, 其患者出生时没有胰腺, 可发展为永久性新生儿糖尿病和胰腺酶功能不全^[44]。大量研究已经证实, GATA 锌指转录家族成员对人和小鼠胰腺器官发生至关重要^[45,46], 而外显子测序研究表明杂合子 GATA6 突变是胰腺发育不全的最常见原因^[47,48]。据报道, GATA6 转录因子的表达并不局限于胰腺形成的胚胎阶段, GATA6 突变也与亚临床或无外分泌不足的成年发病糖尿病有关, 在成年期胰腺功能中也起着重要作用^[49]。因此, GATA6 基因突变不仅在心脏发育过程中致病, 也能影响新生儿或成人胰腺的发育和功能, 以 DM 的形式增加着患者患 CAD 的风险。

2.5 GATA6 在其他类心血管疾病中的相关研究

在人类心脏分化发育的初期阶段, 不同多能干细胞(pluripotent stem cells, PSC)之间的差异会造成心脏分化效率的显著不同。据报道, GATA6 是唯一

一个在 PSC 向心肌细胞分化早期阶段被大量诱导的基因, 其水平与心肌细胞分化效率呈正相关, PSC 中 GATA6 的基因敲除降低了心肌细胞的产生效率^[50]。在心脏与系统循环的联系中, 心脏间隔形成以及胚胎循环的复杂重塑是两个关键的发育事件。其中转录因子 GATA6 作为关键调节剂参与了主动脉弓周围的 NC 细胞分化成平滑肌细胞的过程, 同时还促进应退化的主动脉弓的保存^[51]。这些发现为 GATA6 突变如何导致人类先天性心脏病提供了一个新的框架。另外, 在关于中国草药(参附和参麦注射液)联合用药于 *eNOS* 基因敲除小鼠的心血管保护作用效果检测的研究中发现, 参附注射液可通过 GATA4、GATA6 和 *COL3A1* 途径, 在治疗早期表现出较好的疗效, 改善了心肌功能, 同时参麦注射液在慢性期具有较好的保护作用^[52]。

3 结语与展望

纵观目前转录因子 GATA6 与心血管病的报道, 多集中于 CHD 的相关研究。GATA6 基因的启动子区或外显子区内碱基突变除可产生多种类型的 CHD 外, 还能在 CCS 中致病引起多种心律失常疾病, 同时与心肌病和 CAD 的发病也有着密切的联系, 具体的信号通路图见图 1。虽然人们对 GATA6 转录因子的结构特征及其在心脏发育过程中的表达调控有了较深认识^[53], 但 CHD 是一个由多基因参与的复杂先天性畸形, GATA6 与其他转录因子间相互作用的仍不完全清楚, 能否进一步阐明心脏基因调控网络及 GATA6 基因缺陷与表型间的关系还需要更多的基础和临床研究来证明。另外, GATA6 基因在 CCS、心肌病和 CAD 的研究虽有报道, 但更多的分子遗传学发病机制仍待探讨。例如, 未来的研究需要确定 GATA6 是否直接调节 GATA6 基因敲除小鼠的高血压; 转录因子 GATA6 虽已被证明能诱导病理性心脏肥大, 但在 VSMCs 中, GATA6 的作用是存在争议的; GATA6 基因可在成年人心肌细胞中和 VSMCs 表达, 但至今与成人心脏疾病, 如 CAD 和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等的研究报道相对较少, 且转录因子 GATA6 能通过多种方式参与到 CAD 危险因素中, 其作用也存在争议, 所以更多

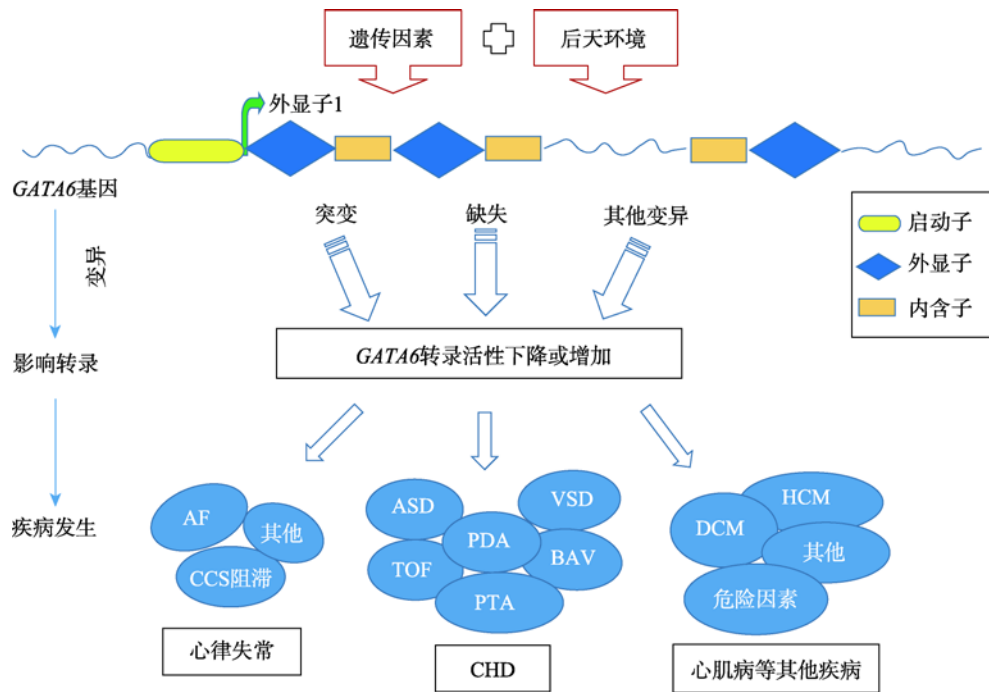


图 1 *GATA6* 基因变异在心血管相关疾病中的信号通路图

Fig. 1 Signaling pathway of *GATA6* Gene variations in cardiovascular related diseases

CHD: 先天性心脏病; ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; BAV: 二叶式主动脉瓣; PDA: 动脉导管未闭; TOF: 法洛四联症; PTA: 永久性动脉干; AF: 房颤; CCS: 心脏传导系统; DCM: 扩张性心肌病; HCM: 肥厚性心肌病。

的 *GATA6* 基因变异在成人心肌细胞及 VSMCs 中表达和发病机制的研究亟待探讨, 这不仅可以丰富人类对基因功能的认识, 也可以促进分子遗传学的发展以及精准医学-基因治疗时代的到来!

参考文献(References):

- [1] China joint committee on cardiovascular risk assessment and management guidelines. China cardiovascular risk assessment and management guidelines. *Chin Circul J*, 2019, 34(1): 4–28.
中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4–28. [DOI]
- [2] Chen WW, Gao RL, Liu LS, Zhu ML, Wang W, Wang YJ, Wu ZS, Li HJ, Gu DF, Yang YJ, Zheng Z, Jiang LX, Hu SS. Summary of china cardiovascular disease report 2017. *Chin Circul J*, 2018, 33(1): 1–8.
陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 李惠君, 顾东风, 杨跃进, 郑哲, 蒋立新, 胡盛寿. 《中国心血管病报告 2017》概要. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1–8. [DOI]
- [3] Afouda BA, Lynch AT, de Paiva Alves E, Hoppler S. Genome-wide transcriptomics analysis of genes regulated by *GATA4*, 5 and 6 during cardiomyogenesis in *Xenopus laevis*. *Data Brief*, 2018, 17: 559–563. [DOI]
- [4] Lowry JA, Atchley WR. Molecular evolution of the GATA family of transcription factors: conservation within the DNA-binding domain. *J Mol Evol*, 2000, 50(2): 103–115. [DOI]
- [5] Fujiwara T. GATA transcription factors: basic principles and related human disorders. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(2): 83–91. [DOI]
- [6] Tremblay M, Sanchez-Ferras O, Bouchard M. GATA transcription factors in development and disease. *Development*, 2018, 145(20) pii:dev164384. [DOI]
- [7] Suzuki E, Evans T, Lowry J, Truong L, Bell DW, Testa JR, Walsh K. The human *GATA-6* Gene: structure, chromosomal location, and regulation of expression by tissue-specific and mitogen-responsive signals. *Genomics*, 1996, 38(3): 283–290. [DOI]
- [8] Chou HH, Chiou MJ, Liang FW, Chen LH, Lu TH, Li CY.

- Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *CMAJ*, 2016, 188(17-18): E438-E446. [DOI]
- [9] Maitra M, Koenig SN, Srivastava D, Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr Res*, 2010, 68(4): 281-285. [DOI]
- [10] Yu L, Bennett JT, Wynn J, Carvill GL, Cheung YH, Shen Y, Mychaliska GB, Azarow KS, Crombleholme TM, Chung DH, Potoka D, Warner BW, Bucher B, Lim FY, Pietsch J, Stolar C, Aspelund G, Arkovitz MS, University of Washington Center for Mendelian Genomics, Mefford H, Chung WK. Whole exome sequencing identifies de novo mutations in GATA6 associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet*, 2014, 51(3): 197-202. [DOI]
- [11] Lin X, Huo Z, Liu X, Zhang Y, Li L, Zhao H, Yan B, Liu Y, Yang Y, Chen YH. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Hum Genet*, 2010, 55(10): 662-667. [DOI]
- [12] Li C, Li X, Pang S, Chen W, Qin X, Huang W, Zeng C, Yan B. Novel and functional DNA sequence variants within the GATA6 gene promoter in ventricular septal defects. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 12677-12687. [DOI]
- [13] Zheng GF, Wei D, Zhao H, Zhou N, Yang YQ, Liu XY. A novel GATA6 mutation associated with congenital ventricular septal defect. *Int J Mol Med*, 2012, 29(6): 1065-1071. [DOI]
- [14] Xu YJ, Di RM, Qiao Q, Li XM, Huang RT, Xue S, Liu XY, Wang J, Yang YQ. GATA6 loss-of-function mutation contributes to congenital bicuspid aortic valve. *Gene*, 2018, 663: 115-120. [DOI]
- [15] Gharibeh L, Komati H, Bossé Y, Boodhwani M, Heydarpour M, Fortier M, Hassanzadeh R, Ngu J, Mathieu P, Body S, Nemer M. GATA6 regulates aortic valve remodeling, and its haploinsufficiency leads to right-left type bicuspid aortic valve. *Circulation*, 2018, 138(10): 1025-1038. [DOI]
- [16] Wang J, Luo XJ, Xin YF, Liu Y, Liu ZM, Wang Q, Li RG, Fang WY, Wang XZ, Yang YQ. Novel GATA6 mutations associated with congenital ventricular septal defect or tetralogy of fallot. *Dna Cell Biol*, 2012, 31(11): 1610-1617. [DOI]
- [17] Huang RT, Xue S, Xu YJ, Yang YQ. Somatic mutations in the GATA6 gene underlie sporadic tetralogy of fallot. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 51-58. [DOI]
- [18] Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Yamamura E, Joo K, Takahashi T, Matsuoka R, Yamagishi H. GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(33): 13933-13938. [DOI]
- [19] Catli G, Abaci A, Flanagan SE, De Franco E, Ellard S, Hattersley A, Guleryuz H, Bober E. A novel GATA6 mutation leading to congenital heart defects and permanent neonatal diabetes: a case report. *Diabetes Metab*, 2013, 39(4): 370-374. [DOI]
- [20] Xu XC, Li F, Zhou WP, Zhu DQ, Ji W, Hu JJ, Chen YW, Qian HJ, Dai K. The role of GATA6 in cardiac development and congenital atrial septal defect. *J Clin Pediatr*, 2015, 33(4): 380-382.
许细财, 李奋, 周万平, 朱荻琦, 吉炜, 胡晶晶, 陈轶维, 钱峥娇, 戴柯. 转录因子 GATA6 在心脏发育以及先天性房间隔缺损中的作用研究进展. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 380-382. [DOI]
- [21] Dodou E, Verzi MP, Anderson JP, Xu SM, Black BL. Mef2c is a direct transcriptional target of ISL1 and GATA factors in the anterior heart field during mouse embryonic development. *Development*, 2004, 131(16): 3931-3942. [DOI]
- [22] Zhao R, Watt AJ, Battle MA, Li J, Bondow BJ, Duncan SA. Loss of both GATA4 and GATA6 blocks cardiac myocyte differentiation and results in acardia in mice. *Dev Biol*, 2008, 317(2): 614-619. [DOI]
- [23] Kodo K, Nishizawa T, Furutani M, Arai S, Ishihara K, Oda M, Makino S, Fukuda K, Takahashi T, Matsuoka R, Nakanishi T, Yamagishi H. Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic congenital heart defects. *Circ J*, 2012, 76(7): 1703-1711. [DOI]
- [24] Maitra M, Schluterman MK, Nichols HA, Richardson JA, Lo CW, Srivastava D, Garg V. Interaction of Gata4 and Gata6 with Tbx5 is critical for normal cardiac development. *Dev Biol*, 2008, 326(2): 368-377. [DOI]
- [25] Van Niekerk C, Van Deventer BS, du Toit-Prinsloo L. Long QT syndrome and sudden unexpected infant death. *J Clin Pathol*, 2017, 70(9): 808-813. [DOI]
- [26] Liu F, Lu MM, Patel NN, Schillinger KJ, Wang T, Patel VV. GATA-Binding factor 6 contributes to atrioventricular node development and function. *Circ Cardiovasc Gene*,

- 2015, 8(2): 284–293. [DOI]
- [27] Tucker NR, Mahida S, Ye J, Abraham EJ, Mina JA, Parsons VA, McLellan MA, Shea MA, Hanley A, Benjamin EJ, Milan DJ, Lin H, Ellinor PT. Gain-of-function mutations in GATA6 lead to atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2016, 14(2): 284–291. [DOI]
- [28] El-Badawi A, Schenk EA. Histochemical methods for separate, consecutive and simultaneous demonstration of acetylcholinesterase and norepinephrine in cryostat sections. *J Histochem Cytochem*, 1967, 15(10): 580–588. [DOI]
- [29] Liu P, Jenkins NA, Copeland NG. A highly efficient recombineering-based method for generating conditional knockout mutations. *Genome Res*, 2003, 13(3): 476–484. [DOI]
- [30] Rentschler S, Vaidya DM, Tamaddon H, Degenhardt K, Sassoon D, Morley GE, Jalife J, Fishman GI. Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development*, 2001, 128(10): 1785–1792. [DOI]
- [31] Tabish AM, Azzimato V, Alexiadis A, Buyandelger B, Knöll R. Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy. *Biophys Rev*, 2017, 9(3): 207–223. [DOI]
- [32] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 19–26. [DOI]
- [33] Xu L, Zhao L, Yuan F, Jiang WF, Liu H, Li RG, Xu YJ, Zhang M, Fang WY, Qu XK, Yang YQ, Qiu XB. GATA6 loss-of-function mutations contribute to familial dilated cardiomyopathy. *Int J Mol Med*, 2014, 34(5): 1315–1322. [DOI]
- [34] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014, 35(39): 2733–2779. [DOI]
- [35] Alonso-Montes C, Rodríguez-Reguero J, Martín M, Gómez J, Coto E, Naves-Díaz M, Morís C, Cannata-Andía JB, Rodríguez I. Rare genetic variants in GATA transcription factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Invest Med*, 2017, 65(5): 926–934. [DOI]
- [36] Hamrefors V. Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? *Clin Physiol Funct I*, 2015, 37(3): 243–254. [DOI]
- [37] Xing Z, Pei J, Tang L, Hu X. Traditional cardiovascular risk factors and coronary collateral circulation: protocol for a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(17): e0417. [DOI]
- [38] Kim GR, Cho SN, Kim HS, Yu SY, Choi SY, Ryu Y, Lin MQ, Jin L, Kee HJ, Jeong MH. Histone deacetylase and GATA-binding factor 6 regulate arterial remodeling in angiotensin II-induced hypertension. *J Hypertens*, 2016, 34(11): 2206–2219. [DOI]
- [39] Bakshi C, Vijayvergiya R, Dhawan V. Aberrant DNA methylation of M1-macrophage genes in coronary artery disease. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1429. [DOI]
- [40] Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1255–1262. [DOI]
- [41] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 678–689. [DOI]
- [42] Fan X, Chen X, Feng Q, Peng K, Wu Q, Passerini AG, Simon SI, Sun C. Downregulation of GATA6 in mTOR-inhibited human aortic endothelial cells: effects on TNF- α -induced VCAM-1 expression and monocytic cell adhesion. *Am J Physiol-Heart C*, 2019, 312(2): H408–H420. [DOI]
- [43] Xie Y, Jin Y, Merenick BL, Ding M, Fetalvero KM, Wagner RJ, Mai A, Gleim S, Tucker DF, Birnbaum MJ, Ballif BA, Luciano AK, Sessa WC, Rzucidlo EM, Powell RJ, Hou L, Zhao H, Hwa J, Yu J, Martin KA. Phosphorylation of GATA-6 is required for vascular smooth muscle cell differentiation after mTORC1 inhibition. *Sci Signal*, 2015, 8(376): ra44. [DOI]
- [44] Lorberbaum DS, Sussel L. Gotta have GATA for human pancreas development. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(5): 577–579. [DOI]
- [45] Carrasco M, Delgado I, Soria B, Martín F, Rojas A. GATA4 and GATA6 control mouse pancreas organogenesis. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3504–3515. [DOI]

- [46] Xuan S, Borok MJ, Decker KJ, Battle MA, Duncan SA, Hale MA, Macdonald RJ, Sussel L. Pancreas-specific deletion of mouse Gata4 and Gata6 causes pancreatic agenesis. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3516–3528. [DOI]
- [47] Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, De Franco E, Akerman I, Caswell R, International Pancreatic Agenesis Consortium, Ferrer J, Hattersley AT, Ellard S. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet*, 2011, 44(1): 20–22. [DOI]
- [48] De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Shepherd MH, International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard S. GATA6 mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. *Diabetes*, 2012, 62(3): 993–997. [DOI]
- [49] Villamayor L, Rodríguez-Seguel E, Araujo R, Carrasco M, Bru-Tarí E, Mellado-Gil JM, Gauthier BR, Martinelli P, Quesada I, Soria B, Martín F, Cano DA, Rojas A. GATA6 controls insulin biosynthesis and secretion in adult β -Cells. *Diabetes*, 2017, 67(3): 448–460. [DOI]
- [50] Yoon CH, Kim TW, Koh SJ, Choi YE, Hur J, Kwon YW, Cho HJ, Kim HS. Gata6 in pluripotent stem cells enhance the potential to differentiate into cardiomyocytes. *Bmb Rep*, 2018, 51(2): 85–91. [DOI]
- [51] Losa M, Latorre V, Andrabi M, Ladam F, Sagerström C, Novoa A, Zarrineh P, Bridoux L, Hanley NA, Mallo M, Bobola N. A tissue-specific, Gata6-driven transcriptional program instructs remodeling of the mature arterial tree. *eLife*, 2017, 6: e31362. [DOI]
- [52] Qian Y, Li P, Lv B, Jiang X, Wang T, Zhang H, Wang X, Gao X. Heart function and thoracic aorta gene expression profiling studies of ginseng combined with different herbal medicines in eNOS knockout mice. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15431. [DOI]
- [53] Afouda BA, Lynch AT, de Paiva Alves, EHoppler S. Genome-wide transcriptomics analysis identifies sox7 and sox18 as specifically regulated by gata4 in cardiomyogenesis. *Dev Biol*, 2017, 434(1): 108–120. [DOI]

(责任编辑: 刘峰)