

## 二叶式主动脉瓣主动脉病变相关基因突变者的影像学特征与遗传学分析

曲滢晨 李宜嘉 李玉琳 谢谨捷 崇梅 李嵘娟 张涵 王月丽 宋砾 李菁 杨娅

**摘要** **目的** 探讨主动脉病变相关基因与二叶式主动脉瓣(BAV)相关性主动脉病变的关系。**方法** 选取行 Bentall 手术并检测到主动脉病变相关基因突变的 8 例 BAV 患者,应用超声心动图评估其 BAV 分型、瓣膜功能及升主动脉内径等指标;收集其外周血并对主动脉疾病相关基因进行筛查,对变异进行致病性预测;记录患者一般临床参数及实验室检查结果。**结果** 8 例患者中 5 例主动脉最宽处位于升主动脉管部,3 例位于主动脉窦部。2 例以主动脉瓣狭窄表现为主,5 例以主动脉瓣关闭不全表现为主,1 例主动脉瓣狭窄与关闭不全程度相当。4 例患者 FBN1 基因突变(分别为 c.2926C>Tp.Arg976Cys、c.2374T>Cp.Cys792Arg、c.2639G>Ap.Gly880Asp、c.6700G>Ap.Val2234Met),2 例 COL3A1 基因突变(分别为 c.2190A>Tp.GLU730Asp、c.2181G>Ap.Met727Ile),1 例 MYLK 基因突变(c.1414C>Tp.Leu472Phe),1 例 TGFBR1 基因突变(c.134A>Gp.Asn45Ser)。8 例患者中 1 例 FBN1 基因突变患者为 Sievers 0 型 BAV,余 7 例均为 Sievers I 型 BAV,其中 RL 亚型 6 例,RN 亚型 1 例。3 例 FBN1 基因突变患者(c.2926C>Tp.Arg976Cys、c.2374T>Cp.Cys792Arg、c.2639G>Ap.Gly880Asp)经 3 个突变评价软件预测均为可能致病性突变,该 3 例患者胸主动脉最大径显著高于其他患者。**结论** 基因变异相关的解剖结构异常及主动脉瓣功能改变所引起的血流动力学变化可能共同导致了 BAV 患者不同类型的主动脉病变。

**关键词** 超声心动描记术;主动脉瓣,二叶式;主动脉病变;基因

[中图法分类号]R540.45

[文献标识码]A

## Medical imaging features and genetics analysis of patients with bicuspid aortic valve aortic disease related gene mutations

QU Yichen, LI Yijia, LI Yuling, XIE Jinjie, CONG Mei, LI Rongjuan, ZHANG Han, WANG Yueli, SONG Li, LI Jing, YANG Ya  
the First Section of Echocardiographic Department, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

**ABSTRACT** **Objective** To investigate the correlation of aortic disease related genes in bicuspid aortopathy. **Methods** Eight bicuspid aortic valve (BAV) patients who underwent Bentall surgery and found variants of reported aortic disease related genes were included. Echocardiography was used to evaluate the BAV classification, valve function, ascending aortic diameter. Blood index was collected and aortic disease-related genes were screened to predict the pathogenicity of the mutations. General clinical parameters and laboratory examination results of the patients were recorded. **Results** Among 8 included patients, the widest part of the aorta was located in the tubular ascending aorta in 5 cases and the aorta sinus in 3 cases. 2 cases were predominant aortic stenosis, while 5 were predominant aortic regurgitation, and 1 was comparable to aortic stenosis and regurgitation. There were 4 cases of FBN1 gene mutation (c.2926C> Tp.Arg976Cys, c.2374T>Cp.Cys792Arg, c.2639G>Ap.Gly880Asp, c.6700G>Ap.Val2234Met), 2 cases of COL3A1 gene mutation (c.2190A>Tp.GLU730Asp, c.2181G>Ap.Met727Ile), 1 case of MYLK gene mutation (c.1414C>Tp.Leu472Phe), and 1 case of TGFBR1 gene mutation (c.134A>Gp.Asn45Ser). Except 1 case with FBN1 gene mutation had BAV of Sievers type 0, the remaining 7 were all Sievers type I, including 6 cases of RL fusion pattern and 1 case with RN fusion pattern. The maximum diameters of thoracic aorta of 3 patients with FBN1 gene mutations (c.2926C>Tp.Arg976Cys, c.2374T>Cp.Cys792Arg, c.2639G>Ap.Gly880Asp), which predicted by all 3 software to possible

作者单位:100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院超声心动图一部(曲滢晨、李宜嘉、谢谨捷、崇梅、李嵘娟、张涵、王月丽、宋砾、李菁、杨娅),心肺研究所(李玉琳)

通讯作者:杨娅,Email:echoyangya6666@163.com

pathogenic mutations, were significantly higher than those of the patients with other gene mutations. **Conclusion** Genetic variation related anatomic abnormalities and hemodynamic changes associated with aortic valve dysfunction may jointly lead to different types of bicuspid aortopathy.

**KEY WORDS** Echocardiography; Aortic valve, bicuspid; Aortopathy; Gene

二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)是最常见的先天性心脏病<sup>[1]</sup>。约40%的BAV患者会出现胸主动脉扩张<sup>[2]</sup>,而胸主动脉扩张是主动脉夹层或破裂发生的独立危险因素,与患者的预后直接相关。既往研究<sup>[3]</sup>已明确包括FBN1、COL3A1等基因的突变均可导致主动脉病变,但尚不明确主动脉病变相关基因是否参与了BAV相关性主动脉病变的发生发展过程。本研究通过检测主动脉病变相关基因突变是否参与了BAV相关性主动脉病变的发生,探讨其在BAV相关性主动脉病变中的作用。

**资料与方法**

一、临床资料

选取2014年4月至2016年6月在我院行Bentall手术的BAV患者8例,男7例,女1例,年龄28~71岁,平均(50±13)岁,排除主动脉病变家族史者。其中3例有高血压病史,3例有吸烟史,1例患者血脂异常(甘油三酯1.75 mmol/L,高密度脂蛋白0.95 mmol/L),余患者实验室检查均无异常。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用GE Vivid 7、Vivid E 9或Phillip EPIQ 7 C彩色多普勒超声诊断仪, M5S探头,频率1.7~3.3 MHz。患者取左侧卧位,重点观察BAV分型、主动脉瓣及其他瓣膜的功能、主动脉窦部及升主动脉最大径、是否合并动脉瘤及其发生部位,是否合并主动脉夹层及左室功能情况。BAV分型依据Sievers分型<sup>[4]</sup>。超声心动图指标测量依据2015版指南<sup>[5]</sup>,计算左室射血分数、左室舒张末期内径和主动脉有效瓣口面积,判断主动脉瓣反流程度。于胸骨旁左室长轴切面舒张末期测量主动脉根部(瓦氏窦水平)和升主动脉管径。当主动脉管径>40 mm或主动脉指数(主动脉管径/体表面积)>27.5 mm/m<sup>2</sup>,

即诊断为主动脉扩张<sup>[6]</sup>。

2. 基因检测和分析方法:于手术麻醉前采集患者外周静脉血2 ml,提取基因组DNA,包括家族性主动脉瘤及主动脉夹层(ACTA2, MYH11, PRKG1, MYLK, MFAP5, SMAD3及SMAD4)、马凡综合征(FBN1, LTBP2, TGFBR1, TGFBR2, COL1A2)、埃勒斯-当洛斯综合征(CHST14, DSE, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1及COL5A2, B3GALT6),进行靶向目标测序,采用Sanger法检测其是否具有突变。根据美国医学遗传学与基因组学学会2015版指南<sup>[7]</sup>,将结果在单核苷酸多态性数据库、千人基因组计划数据库、外显子测序计划数据库中进行检索,利用突变评价软件对突变的致病性进行预测及判定。基因变异命名根据人类基因组变异协会建议的规则描述。

3. 一般临床检查:记录患者的一般情况、相关病史及主动脉疾病或先天性心脏病家族史,测量患者血尿素氮、肌酐、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及C-反应蛋白水平。

**结 果**

一、一般临床特征

8例患者年龄、身高、体质量、血压、实验室检查等一般临床资料见表1。

二、突变基因分布与致病性预测结果

8例患者均检测到主动脉病变相关基因的突变,其中4例为FBN1基因突变,2例为COL3A1基因突变,1例为MYLK基因突变(女性),1例为TGFBR1基因突变。8例患者的突变基因经突变预测软件预测后仅5号患者的FBN1基因突变被3个软件预测为“良性”,2例COL3A1基因突变经PROVEAN软件预测为“良性”,而其余软件预测为“可能致病”,余基因均经3个软件预测为“可能致病”。见表2。

**表1 8例患者一般临床特征**

编号	性别	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	体表面积(m <sup>2</sup> )	高血压病史	吸烟史	血尿素氮(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	空腹血糖(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	C-反应蛋白(mg/L)
1	女	28	151	57	110	71	1.62	无	无	4.9	44.1	5.28	1.01	3.90	0.98	2.34	2.66
2	男	55	165	61	120	50	1.77	无	无	7.0	69.1	4.90	1.71	4.70	1.26	2.98	1.30
3	男	49	170	80	116	46	2.03	无	有	4.6	74.5	4.80	1.19	4.14	1.07	2.59	2.56
4	男	71	171	60	130	80	1.79	无	无	5.1	80.2	5.73	0.92	4.12	1.35	2.14	0.52
5	男	62	180	91	141	71	2.22	有	无	7.9	129.9	6.12	1.51	3.85	1.17	2.39	0.34
6	男	44	170	78	120	67	2.00	无	无	7.7	109.7	6.20	1.75	4.29	0.95	2.67	0.83
7	男	40	170	70	140	80	1.90	有	有	6.9	74.6	5.37	1.16	3.41	1.29	1.77	2.17
8	男	53	175	79	130	80	2.04	有	有	7.9	79.6	5.59	0.87	4.45	1.00	3.10	4.20

1 mm Hg=0.133 kPa

表2 BAV 患者突变基因分布及致病预测结果

编号	突变基因	突变位点	突变致病性预测结果		
			PROVEAN	Mutation Taster	PolyPhen-2
1	MYLK	rs1341622396	有破坏性	致病	可能有破坏性
2	FBN1	rs548296552	有破坏性	致病	可能有破坏性
3	FBN1	c.2374T>C(p.Cys792Arg)	有破坏性	致病	可能有破坏性
4	FBN1	rs886038953	有破坏性	致病	可能有破坏性
5	FBN1	rs112084407	可耐受	多态性	良性
6	COL3A1	c.2190A>T(p.Glu730Asp)	可耐受	致病	可能有破坏性
7	COL3A1	c.2181G>A(p.Met727Ile)	可耐受	致病	可能有破坏性
8	TGFBR1	rs387906696	有破坏性	致病	可能有破坏性

PROVEAN: 单核苷酸多态性数据库; Mutation Taster: 千人基因组计划数据库; PolyPhen-2: 外显子测序计划数据库

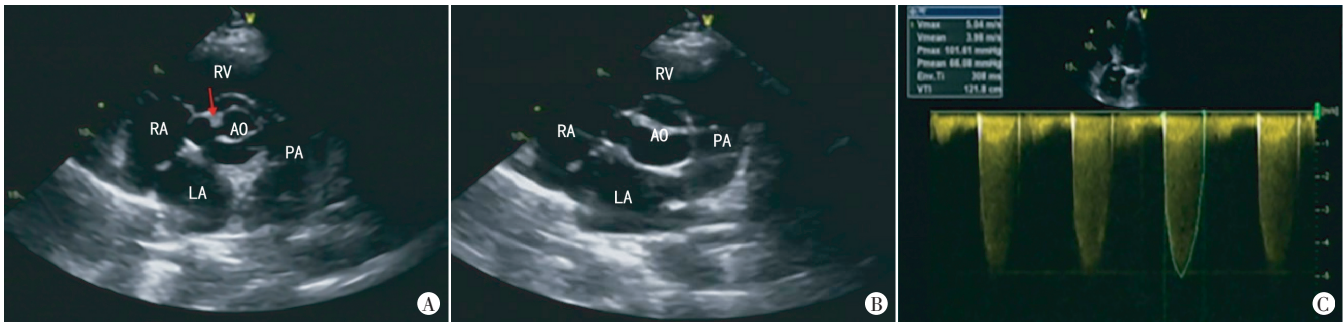
三、突变基因分布与超声心动图特征的关系

BAV 患者突变基因分布及超声心动图特征见表3。8例患者中,除4号携带 FBN1 基因突变的患者为 Sievers 0 型 BAV,余7例均为 Sievers I 型 BAV,其中 RL 亚型 6 例, RN 亚型 1 例。4 例患者升主动脉管径宽于主动脉根部,除 5 号患者(FBN1 基因突变)外,余 3 例患者均合并重度主动脉瓣狭窄,其突变基因分别为 MYLK、FBN1 及 COL3A1。4 例主动脉根部宽于升主动脉的患者均合并重度主动脉瓣反流,其突变基因分别为 FBN1、FBN1、COL3A1 及 TGFBR1。见图 1~3。2 例 FBN1 突变患者(2 号和 3 号)的主动脉根部 Z 评分 $\geq 2$ ,且其突变基因预测为“可能致病”,该 2 例患者补充诊断为马凡综合征。3 例 FBN1 基因突变患者(2、3、4 号)近段胸主动脉最大径分别为 73 mm、83 mm 及 84 mm,显著高于其余基因突变患者。

表3 BAV 患者突变基因分布及超声心动图特征

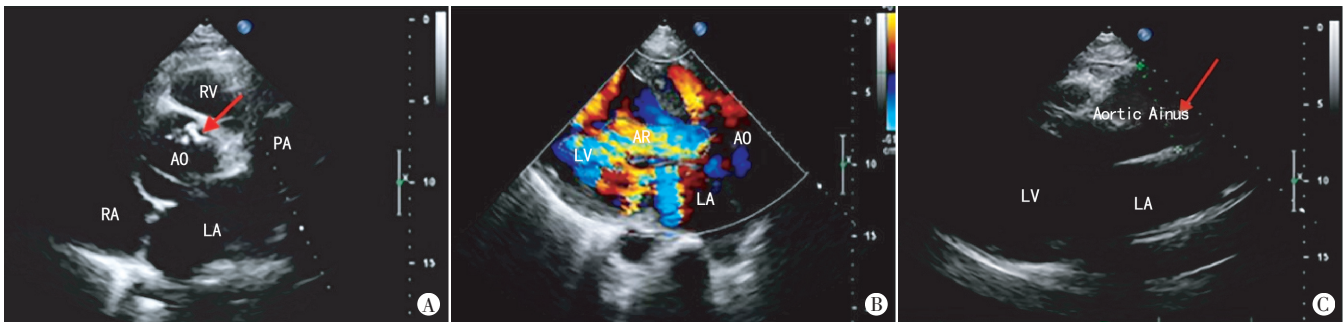
编号	突变基因	Sievers 分型	主动脉瓣功能不全类型	主动脉根部最大径(mm)	主动脉根部指数(mm/m <sup>2</sup> )	升主动脉最大径(mm)	升主动脉指数	LVEF (%)	LVDD (mm)
1	MYLK	I-RN	AS	39	24.14	56	34.66	71	47
2	FBN1	I-RL	AR	74	41.88	48	27.17	60	79
3	FBN1	I-RL	AR	83	40.98	40	19.75	44	73
4	FBN1	0	AS	38	21.24	84	46.96	54	41
5	FBN1	I-RL	AR	45	20.31	62	27.99	41	72
6	COL3A1	I-RL	AR	61	30.48	59	29.49	40	89
7	COL3A1	I-RL	AS+AR	38	19.96	46	24.16	66	55
8	TGFBR1	I-RL	AR	52	25.47	50	24.49	52	58

LVEF:左室射血分数;LVDD:左室舒张末期内径;AS:主动脉瓣狭窄;AR:主动脉瓣反流



A: 胸骨旁大动脉短轴切面见右、无冠瓣融合峰回声(箭头示);B: 主动脉根部管径明显增宽;C: 心尖五腔心切面连续波多普勒探及主动脉瓣口血流速度 504 cm/s,峰值压差 101 mm Hg,平均压差 66 mm Hg。RV: 右室;RA: 右房;AO: 主动脉;LA: 左房;PA: 肺动脉

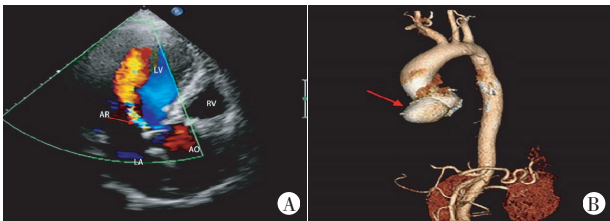
图1 1号患者,女性,28岁,突变基因为 MYLK rs1341622396;Sievers 分型为 I-RN 亚型



A: 胸骨旁大动脉短轴切面见左、右冠瓣间融合峰回声(箭头示);B: CDFI 探及主动脉瓣大量反流;C: 胸骨旁左室长轴切面见主动脉根部瘤样扩张(箭头示)。RV: 右室;AO: 主动脉;RA: 右房;LA: 左房;PA: 肺动脉;LV: 左室;Aortic Sinus: 主动脉窦

图2 6号患者,男性,44岁,突变基因为 COL3A1 c.2190A>T(p.Glu730Asp);Sievers 分型为 I-RL 亚型





A: 心尖五腔心切面CDFI示主动脉瓣中至大量反流(箭头示); LV: 左室; AR: 主动脉反流; RV: 右室; AO: 主动脉; LA: 左房; B: CT三维血管重建图像清晰显示主动脉窦瘤样扩张(箭头示)

图3 3号患者, 男性, 49岁, 突变基因为FBN1 c.2374T>C(p.Cys792Arg); Sievers分型为I-RL亚型

## 讨 论

FBN1、COL3A1及TGFBR1基因分别编码前原蛋白、Ⅲ型胶原蛋白的pro- $\alpha$ 1链及与TGF- $\beta$ 结合的跨膜蛋白, 其突变可引起主动脉壁结构破坏、弹性降低, 并与马凡综合征、血管型埃勒斯-当洛斯综合征、胸主动脉瘤-主动脉夹层及洛伊斯-迪茨综合征等大血管疾病相关。而MYLK基因编码肌球蛋白轻链激酶, 该基因突变可导致携带者发生急性主动脉夹层或破裂的风险显著增高<sup>[8]</sup>。

既往关于BAV相关性主动脉病变的发病机制主要有两种<sup>[9]</sup>: ①血流动力学理论认为, 由二叶瓣所产生的异常湍流导致作用于主动脉壁的血流动力学应力异常, Robicsek等<sup>[10]</sup>证实“功能正常”的BAV亦存在形态学狭窄, 并产生偏心性湍流, 使作用于升主动脉壁的血流剪切力不对称, 进而产生累及不同节段的主动脉扩张; ②基因学理论认为, 主动脉壁病变是主动脉瓣及主动脉壁发育异常的表现之一; 与三叶式主动脉瓣者相比, BAV患者主动脉内径和硬化程度均增高, 而升主动脉长轴应变减低, 同时上述改变与弹性蛋白基因变异相关<sup>[11]</sup>。

Milleron等<sup>[12]</sup>发现FBN1基因突变的BAV患者主动脉病变以根部扩张为主, 本研究中3例“可能致病”的FBN1基因突变患者的胸主动脉最大径显著高于其他基因突变患者, 提示FBN1基因突变可能在BAV相关性主动脉病变中有重要作用, 为基因学理论提供了支持。但该3例FBN1突变患者主动脉病变并非均以根部扩张为主, 提示单独依据基因理论无法完整解释疾病的发生发展。一项大型横断面研究<sup>[13]</sup>结果显示BAV相关性主动脉扩张最常累及的节段为升主动脉, 且与主动脉瓣狭窄和反流相关, 而主动脉根部扩张仅与主动脉反流相关, 其结果为血流动力学理论提供了依据。本研究中主动脉根部扩张为主的患者均合并重度主动脉反流, 结果与上述研究一致。另外, Shan等<sup>[14]</sup>研究结果提示主动脉瓣功能的显著改变可在一定程度上消除BAV不同亚型间存在的血流模式的差异。因此, 本研究认为瓣膜功能异常所引起的血流动力学改变作用于基因变异相关的解剖结构异常的主动脉壁, 最终可导致BAV患者不同类型的主动脉病变。

综上所述, 基因变异相关的解剖结构异常及主动脉瓣功能改变所引起的血流动力学变化可能共同导致了BAV患者不同类型的主动脉病变。

## 参考文献

- [1] Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(12): 1890-1900.
- [2] Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 151(6): 1650-1659.
- [3] Loeyes B, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome [J]. J Med Genetics, 2010, 47(7): 476-485.
- [4] Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(5): 1226-1233.
- [5] Lang RM, Badano LP, Moravi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(1): 1-39.
- [6] Erbel R, Aboyans V, Bossone E, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases [J]. Eur Heart J, 2014, 35(41): 2873-2926.
- [7] Richards S, Aziz N, Bale SJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genetics Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [8] Hannuksela M, Elena S, Klar J, et al. A novel variant in MYLK causes thoracic aortic dissections: genotypic and phenotypic description [J]. BMC Med Genet, 2016, 17(1): 61.
- [9] Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, et al. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(6): 809-814.
- [10] Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, et al. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77(1): 177-185.
- [11] Longobardo L, Carerj ML, Pizzino G, et al. Impairment of elastic properties of the aorta in bicuspid aortic valve: relationship between biomolecular and aortic strain patterns [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(8): 879-887.
- [12] Milleron O, Ropers J, Arnoult F, et al. Clinical significance of aortic root modification associated with bicuspid aortic valve in Marfan syndrome [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2019, 12(3): e008129.
- [13] Evangelista A, Gallego P, Calvoiglesias F, et al. Anatomical and clinical predictors of valve dysfunction and aortic dilation in bicuspid aortic valve disease [J]. Heart, 2017, 104(7): 566-573.
- [14] Shan Y, Li J, Wang Y, et al. Aortic stenosis exacerbates flow aberrations related to the bicuspid aortic valve fusion pattern and the aortopathy phenotype [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55(3): 534-542.

(收稿日期: 2019-09-22)