

指南与共识

遗传性胸主动脉瘤 / 夹层基因检测及临床诊疗专家共识

国家心血管病专家委员会, 血管外科专业委员会

摘要

遗传性胸主动脉病以胸主动脉瘤 / 夹层为主要特征, 起病隐匿, 危害极大。基因检测可帮助实现胸主动脉病的早期诊断, 并进行亚型分类, 对于其后随访策略和治疗时机的选择具有一定指导意义。国家心血管病专家委员会血管外科专业委员会的专家学者, 参考国际相关指南, 并结合国人遗传性胸主动脉病基因检测数据和中国心血管外科专家的临床诊疗经验, 形成了本共识, 旨在阐述基因检测在遗传性胸主动脉病诊断及筛查中的作用, 以及明确诊断后针对各种类型胸主动脉病患者提出医疗和生活方式管理方面的建议。

关键词 遗传性胸主动脉瘤 / 夹层; 基因检测; 临床诊疗; 个体化; 专家共识

Chinese Expert Consensus on the Genetic Testing and Clinical Management of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm/dissection

National Society of Vascular Surgery

Co-corresponding Author: ZHOU Zhou, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; SHU Chang, Email: changshu01@fuwaihospital.org

Abstract

Heritable aortopathy is characterized by aortic aneurysms/dissections. The disease is mostly latent before the onset of left threaten dissection. Genetic testing can be helpful to the early diagnosis and subtype classification, which may provide important guidance to the follow-up strategy and the choice of treatment opportunity. Referring to the relevant international guidelines, experts of National Society of Vascular Surgery have developed this consensus based on genetic data of Chinese patients with thoracic aortic disease and clinical experience of Chinese cardiovascular surgeons aiming to elaborate the role of genetic testing in the diagnosis and screening of heritable thoracic aortic disease, and to provide the suggestions on medical treatment and lifestyle management for individual aortopathy subject with various subtype of aortopathy.

Key words heritable aortic aneurysm/dissection; genetic testing; clinical diagnosis and treatment; personalized; expert consensus

(Chinese Circulation Journal, 2019, 34: 319.)

遗传性胸主动脉病是一组以胸主动脉瘤 / 夹层 (thoracic aortic aneurysms/dissections, TAAD) 为主要特征的疾病, 是引起猝死的主要原因之一, 具有很强遗传倾向和高度异质性, 可发生于马凡综合征 (Marfan syndrome, MFS)、Loeys-Dietz 综合征 (Loeys-Dietz syndrome, LDS)、血管型 Ehlers-Danlos 综合征 (vascular Ehlers-Danlos syndrome, vEDS)、家族性胸主动脉瘤 / 夹层 (familial thoracic aneurysm and dissection, FTAAD) 等多种疾病。患者在临床表型、自然病史等方面可能存在很大差异。

自 *FBNI* 被定义为 MFS 的致病基因以来, 人们对胸主动脉病的发病机制有了更为深入的理解, 也挖掘出越来越多的新致病基因。随着新一代测序 (next generation sequencing, NGS) 技术的迅速发展及费用大幅度下降, 胸主动脉病基因检测已被越来越广泛地应用于临床诊疗。基因检测有助于临床对胸主动脉病进行亚型分类。现有研究显示, 不同基因突变导致的不同亚型胸主动脉病具有各自的自然病史及并发症特征, 尤其在病情进展速度及凶险程度方面可能有所不同, 致使其随访策略、治疗时机和治疗手段有所差异^[1]。

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2016-I2M-1-016)

通信作者: 周洲 Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; 舒物 Email: changshu01@fuwaihospital.org

中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614(2019)04-0319-07 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.04.003

因此,如何结合基因检测结果,对胸主动脉病患者进行个性化诊疗,成为胸主动脉病领域的热点问题。

国家心血管病专家委员会血管外科专业委员会的专家学者,参考美国心脏病学会基金会/美国心脏协会《胸主动脉疾病患者诊断和治疗指南》^[2]、美国心血管病理学会/欧洲心血管病理学会《主动脉外科病理学专家共识:II.非炎症性退行性疾病——命名和诊断标准》^[3]、加拿大《胸主动脉病临床诊疗实践指南》^[4]、荷兰《胸主动脉病患者及其一级亲属的

心脏遗传学检查专家共识》^[5]等指南,并结合国人遗传性胸主动脉病基因检测数据和中国心血管外科专家的临床诊疗经验,形成了本共识,旨在阐述基因检测在遗传性胸主动脉病诊断及筛查中的作用,以及明确诊断后针对各种类型胸主动脉病患者提出医疗和生活方式管理方面的建议。

1 病史采集及临床诊断

建议 1: 详细采集患者个人临床信息和家族史(表 1)。

表 1 胸主动脉病病史调查和体格检查标志特征及提示^[4,9-10]

疾病类型	发病率	相关基因	病史调查	体格检查	检查方法	就诊建议
退行性动脉粥样硬化	10/100000	非单基因突变导致	年龄通常 >50 岁;常无家族史;常合并高血压、血脂异常和吸烟等	缺乏心血管之外的综合征型表现	ECG;X 线胸片;TTE;心脏和主动脉 MRI 或 CT	进一步咨询:高血压门诊、血脂门诊。戒烟等生活方式优化。可能的外科干预:心脏/血管手术
MFS	1/3000 ~1/5000	<i>FBN1</i> ^[11]	常有 TAAD 家族史;晶状体异位;进行性近视;气胸;脊柱侧弯;漏斗胸;腹股沟疝修补术	面部特征:长头(长脸/头骨)、眼球内陷(深眼)、颧骨发育不全(浅颧骨)、颌后缩(下巴凹陷)及向下斜睑裂;高腭弓;牙齿拥挤;身材高大;不成比例的肢体长度;蜘蛛指/趾(手指/脚趾长);脊柱侧弯;漏斗胸/鸡胸;皮纹(原因不明类似妊娠纹样改变);关节活动度过大	ECG;X 线胸片;TTE;如有必要,进行 TEE;心脏和主动脉 MRI 或 CT;硬脑膜扩张症患者可行脊柱 MRI 或 CT	进一步咨询:眼科门诊、骨科门诊、遗传咨询门诊*、高危妊娠门诊。可能的外科干预:心脏/血管手术、眼科手术、胸外科手术、骨科手术
LDS	未知	<i>TGFBR1</i> ^[12] , <i>TGFBR2</i> ^[12] , <i>SMAD3</i> ^[13-14] , <i>TGFBR2</i> ^[15-16] , <i>TGFBR3</i> ^[17]	早发 TAAD 家族史;BAV、动脉导管未闭、房间隔缺损家族史;婴幼儿肌张力低下;既往气胸、脊柱侧弯、漏斗胸、腹股沟疝修补术、腭裂修复术、畸形足修复、关节挛缩;3 型 LDS [△] 可有骨关节炎;过敏/食物不耐受	面部特征:形状异常头骨(颅缝早闭),高眼症(眼距宽),悬雍垂裂;蜘蛛指/趾(手指/脚趾长);脊柱侧弯;漏斗胸/鸡胸;关节活动度过大;半透明/薄皮肤	ECG;X 线胸片;颈椎 X 片;TTE;如有必要,进行 TEE;心脏和主动脉 MRI 或 CT;颅内动脉及内脏动脉 CT;硬脑膜扩张症患者可行脊柱 MRI 或 CT;脑部/颅骨 MRI 或 CT	进一步咨询:遗传咨询门诊*、胃肠科门诊、过敏专科门诊及高危妊娠门诊。可能的外科干预:心脏/血管手术和骨科手术
FTAAD [▲]	TAAD 患者中约 20% 为 FTAAD	<i>ACTA2</i> ^[18] , <i>MYH11</i> ^[19] , <i>MYLK</i> ^[20] , <i>PRKG1</i> ^[21] , <i>LOX</i> ^[22-23]	TAAD 家族史。 ACTA2 相关:冠状动脉/脑血管动脉瘤;BAV、动脉导管未闭病史;肺动脉高压;平滑肌功能障碍;先天性瞳孔散大;肠道低蠕动/旋转不良;低渗膀胱。 MYH11 相关:动脉导管未闭家族史	对于 ACTA2:虹膜絮状体(虹膜沉积);网状青斑。 对于 MYH11:缺乏心血管之外的特定表现。 对于 MYLK 和 PRKG1:缺乏心血管之外的特定表现。 对于 MFAP5:类似 MFS 和 LDS 特征性表现	ECG;X 线胸片;TTE;心脏、主动脉及外周动脉 MRI 或 CT	进一步咨询:遗传咨询门诊*、高危妊娠门诊。可能的外科干预:心脏/血管手术
BAV 相关主动脉疾病	BAV 发病率约为 1.3/100, 其中 25% 并发 TAAD	<i>NOTCH1</i> 、 <i>GATA4</i> 、 <i>SMAD6</i> 及 <i>ROBO4</i> 等	主动脉瓣二瓣化	缺乏心血管之外的特定表现	ECG;X 线胸片;TTE;如有必要,进行 TEE;心脏和主动脉 MRI 或 CT	进一步咨询:高危妊娠门诊。可能的外科干预:心脏/血管手术
vEDS	1/100000	<i>COL3A1</i>	vEDS 血管事件家族史;肠道或子宫破裂;冠状动脉和(或)颈动脉海绵窦痿疾病史	关节韧带松弛;半透明/薄皮肤;容易瘀伤	ECG;X 线胸片;TTE;心脏和主动脉 MRI 或 CT	进一步咨询:遗传咨询门诊*、高危妊娠门诊及疼痛门诊。可能的外科干预:心脏/血管手术、其他

注:ECG:心电图;TTE:经胸超声心动图;MRI:磁共振成像;CT:计算机断层摄影术;TAAD:胸主动脉瘤/夹层;TEE:经食管超声心动图;FTAAD:家族性胸主动脉瘤/夹层;BAV:二叶主动脉瓣;MFS:马凡综合征;LDS:Loeys-Dietz 综合征;vEDS:血管型 Ehlers-Danlos 综合征。*考虑到我国遗传咨询体系刚刚建立,尚不完善,很多医院尚未开设遗传咨询门诊,建议患者到有遗传咨询门诊的医院或相关科研单位咨询、就诊;△:3 型 LDS,也称为动脉瘤-骨关节炎综合征;▲:有报道显示,*FBN1*、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFBR2* 和 *TGFBR3* 等基因突变也可引起非综合征型胸主动脉瘤和夹层

胸主动脉瘤患者通常无症状,直到突发急性主动脉事件才紧急就医。对于年长患者,高血压、吸烟、

高脂血症、既往罹患腹主动脉瘤等都是动脉粥样硬化性胸主动脉瘤的重要危险因素;对于年轻患者和

儿童患者,应重点关注是否合并先天性心脏病及其它系统或器官的并发症或手术史(不同亚型的 TAAD 特征性表现详见表 1)。对于非综合征型 TAAD,至少 20% 的患者有一级亲属患有主动脉病,因此询问家族史对于各年龄段的患者都十分必要;家族成员发生动脉瘤或夹层的年龄和确切位置、猝死的具体情况、是否有尸检报告等相关信息,都应尽量详细了解。临床症状、危险因素、合并症及主动脉事件家族史等信息的采集,对于明确诊断、治疗决策的选择和预后判断都有重要意义。

建议 2: 选择合适的主动脉检查手段以及心血管以外的相关辅助检查(表 1)。

心电图(electrocardiography, ECG)为急性胸痛患者必做的检查项目。孤立性 TAAD 患者 ECG 检查结果一般是正常的,除非合并心脏疾病或累及冠状动脉等;ECG 检查还有助于鉴别 TAAD 与急性心肌梗死。X 线胸片虽然不是 TAAD 患者最主要的检查手段,但可鉴别主动脉轮廓或大小的异常,以及是否伴发胸壁和脊柱异常。经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)是监测患者心内结构和主动脉近端异常的主要方法,但可能遗漏主动脉根部和升主动脉近端以外的异常^[6];经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)则可以获得升主动脉、弓部直至降主动脉的形态指标,但疑诊主动脉夹层患者不建议行 TEE 检查以避免患者因精神紧张或不适引起血压增高造成严重后果。当 TTE 效果欠佳,或怀疑存在更广泛的主动脉病变,以及计划手术治疗时,应对患者进行主动脉全程甚至外周动脉系统的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或计算机断层摄影术(computed tomography, CT)检查,必要时推荐心电图门控 MRI 或 CT 检查。虽然, MRI 是一种可以对夹层病变做出定性和定量诊断的手段,但因其检查时间长,因此对于急性发患者应尽量避免采用此检查,以免延误病情。针对年轻患者的早期检查以及所有患者的系列密切随访,采用 MRI 检查可以避免辐射。当怀疑患者发生急性主动脉夹层而需紧急确诊,或对患者进行术前、术后细致评估时, CT 为更优选择。CT 的优势在于检测时间短,成像分辨率高于 MRI,对体型较大患者其优势更为显著,且可同期对冠状动脉进行评估^[7-8],此外还适用于幽闭恐惧症患者或体内有金属植入物等不适宜 MRI 检查的患者。进一步的检查应根据不同亚型 TAAD 的特征,选择更有针对性的检查,包括需要其它哪些科室协助等。

2 临床治疗及随访检查

主动脉病患者均应积极控制血压和心率,尽量保持血压在 $\leq 120/80$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),心率亦应控制在低水平;建议成人静息状态下心率 <70 次/min;此外,尽量控制其它危险因素,如高脂血症、肥胖、吸烟等。

对于 MFS 患者,可使用 β 受体阻断剂和(或)血管紧张素受体阻断剂,需根据疾病严重程度和患者个体化因素综合考虑。对于 LDS 患者,特别是有主动脉或其它动脉恶性事件家族史的患者,通常会更早给予单药治疗或联合用药治疗。对于 FTAAD 和 BAV 相关的主动脉病患者,缺乏药物治疗证据,可根据临床经验选用药物。 β 受体阻断剂对于 vEDS 患者可能有一定作用,但证据有限^[24]。

患者主动脉直径和扩张速率、合并基础疾病及家族成员的血管恶性事件史是决定胸主动脉瘤患者何时进行药物和手术治疗的重要参考因素。手术指征主要依据主动脉最大直径而定,同时结合临床其它情况,进行综合考量。如患者年龄较轻、身材矮小、主动脉扩张速率 >5 mm/年、伴发进行性主动脉瓣关闭不全、有血管恶性事件家族史、需同时进行心脏手术、有妊娠计划等,当患者出现以上一种或几种情况时,可考虑在主动脉直径低于一般标准时即进行预防性手术,应视具体情况而定。此外,不同基因突变导致的不同亚型的主动脉病凶险程度有差异,对于主动脉手术时机的选择也具有一定指导意义。需要特别注意的是, vEDS 患者由于血管和组织脆性大,发生手术并发症的风险更高,手术成功率偏低,因此除非危及生命,否则一般不建议手术^[25]。

建议 3: 针对不同基因背景和个体因素的胸主动脉病患者,选择合适的预防性手术指征,以及合适的监测、随访周期及检查方式(表 2)。

尽管药物治疗可延缓胸主动脉瘤的发展进程,但对主动脉进行密切监测,选择适当时机进行预防性手术才是避免发生夹层或破裂的根本方法。监测周期需个体化决策,通常依据主动脉直径和扩张速率、患者本人及家属是否发生过血管恶性事件、不同基因背景等因素而定,详见表 2。此外,2014 年欧洲心脏病学会主动脉疾病诊疗指南中指出,Standford B 型夹层患者,如果病因是结缔组织疾病(如 MFS、LDS 等),胸主动脉腔内修复术(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)术后内漏或再手术率高,所以应当优先考虑外科手术而非 TEVAR^[9]。

表 2 不同类型胸主动脉病患者手术指征和随访检查建议^[4,9-10]

疾病类型	携带的致病基因	早发主动脉夹层*	主动脉根部或升主动脉手术阈值建议**	随访建议
MFS	<i>FBN1</i> ^[11]	无/极少报道	5.0 cm (一般情况) ^[26] 4.5 cm (合并高危因素 ^Δ) ^[9]	依据疾病严重程度进行随访: 6~24 个月: ECG 和 TTE; 12~36 个月: 主动脉 MRI 或 CT
FTAAD	<i>ACTA2</i> ^[18] / <i>MYH11</i> ^[19] 、 <i>MYLK</i> ^[20] / <i>PRKG1</i> ^[21] 其他致病基因(包括但不限于 <i>MFAP5</i> ^[28] 、 <i>FBN2</i> 、 <i>NOTCH1</i> 及 <i>ELN</i> 等)	风险高 ^[20-21] 无/极少报道	4.5~5.0 cm ^[27] 常规 ^{ΔΔ}	依据疾病严重程度进行随访: 6~24 个月: ECG 和 TTE; 12~36 个月: 主动脉 MRI 或 CT
vEDS	<i>COL3A1</i>	无/极少报道	如非危及生命, 一般保守治疗 [▲]	依据疾病严重程度进行随访: 6~24 个月: ECG 和 TTE; 12~36 个月: 主动脉 MRI 或 CT
LDS				依据疾病严重程度进行随访: 6~24 个月: ECG 和 TTE; 12~36 个月: 主动脉 MRI 或 CT
LDS 1	<i>TGFBR1</i> ^[12]	风险高 ^[29-30]	4.2~5.0 cm ^[26]	
LDS 2	<i>TGFBR2</i> ^[12]	风险高 ^[29-30]	4.2~5.0 cm ^[26]	
LDS 3	<i>SMAD3</i> ^[13-14]	风险高 ^[29-30]	4.2~5.0 cm ^[26]	
LDS 4	<i>TGFB2</i> ^[15-16]	无/极少报道	4.5~5.0 cm ^{▲▲}	
LDS 5	<i>TGFB3</i> ^[17]	无/极少报道	常规 ^{ΔΔ}	
未分类	<i>SMAD2</i> ^[31]	无/极少报道	常规 ^{ΔΔ}	
BAV	包括但不限于 <i>NOTCH1</i> ^[32] 、 <i>GATA4</i> ^[33] 、 <i>SMAD6</i> ^[34] 及 <i>ROBO4</i> ^[35]	无/极少报道	5.0 cm (一般情况) ^[9,36] 4.0 cm (合并高危因素 [#]) ^[9,36]	依据疾病严重程度进行随访: 12~36 个月: 主动脉 MRI; 36 个月: X 片线胸片

注: ECG: 心电图; TTE: 经胸超声心动图; MRI: 磁共振成像; CT: 计算机断层摄影术; TAAD: 胸主动脉瘤/夹层; TEE: 经食管超声心动图; FTAAD: 家族性胸主动脉瘤/夹层; BAV: 二叶主动脉瓣; MFS: 马凡综合征; LDS: Loeys-Dietz 综合征; vEDS: 血管型 Ehlers-Danlos 综合征。*: 早发主动脉夹层是指主动脉直径 <5.0 cm 时发生夹层; **: 特殊情况需根据临床实际调整, 对于患者本人或其家庭成员有血管恶性事件病史, 主动脉扩张速率大于 5 mm/年, 伴发进行性主动脉瓣关闭不全, 需同时进行心脏手术, 有怀孕意向, 身材矮小, 以及外科医生强烈建议或患者强烈要求的, 可能需更早开始药物治疗, 增加随访频率, 更早进行预防性手术; Δ: MFS 患者明确合并有高危因素, 如有主动脉夹层家族史、主动脉扩张速率大于 3 mm/年、主动脉瓣或二尖瓣大量反流、有怀孕意向等情况, 建议手术指征为 >4.5 cm, 但针对具体患者, 需综合考虑各种因素个体化决定; ΔΔ: 常规手术阈值为 5.0 cm; ▲: 关于 vEDS 患者主动脉手术指征的临床证据缺乏, 但考虑到 vEDS 患者组织脆性大, 容易导致手术失败, 因此除非危及生命, 一般保守治疗; ▲▲: 关于 LDS 4 型患者主动脉手术指征的临床证据非常有限, 鉴于曾有 LDS 4 型患者在主动脉直径 <5.0 cm 时发生夹层的报道^[37], 因此手术指征可考虑 4.5~5.0 cm; #: BAV 患者明确合并有高危因素, 如有主动脉狭窄、系统性高血压、主动脉夹层或猝死家族史、主动脉直径扩张 > 3 mm/年、主动脉瓣反流、主动脉窦部扩张程度大于升主动脉扩张程度等情况, 建议手术指征为 >4.5 cm, 但针对具体患者, 需综合考虑各种因素个体化决定。

3 遗传学检测及家系筛查

对遗传性胸主动脉病患者进行基因检测, 一方面可在患者症状表现完全之前明确诊断, 另一方面也可提示疾病的临床特征, 指导干预时机、治疗方案及预后管理。依据先证者的基因检测结果, 对家系成员进行特定位点筛查, 具有辅助诊断、症状前干预及预后判断等作用。2010 年美国心脏病学会基金会和美国心脏协会联合发布的《胸主动脉病诊治指南》^[38]、2014 年欧洲心脏病学会发布的《主动脉病诊断和治疗指南》^[9]、2018 年荷兰《胸主动脉病患者及其一级亲属的心脏遗传学检查专家共识》^[5] 及其它专家共识都阐述了基因检测在主动脉病诊断、治疗及管理中的重要作用, 并提供了具体的指导方案, 见图 1^[5]。

建议 4: 若患者符合 MFS 2010 年修订版 Ghent 标准, 可直接做 *FBN1* 单基因检测。

单基因检测方法包括单基因测序, 以查找 *FBN1* 基因点突变或小片段插入/缺失。文献报道在典型 MFS 患者中, 单基因测序的方法能找到 90% 以上的致病原因; 对于测序阴性的患者, 还可采用

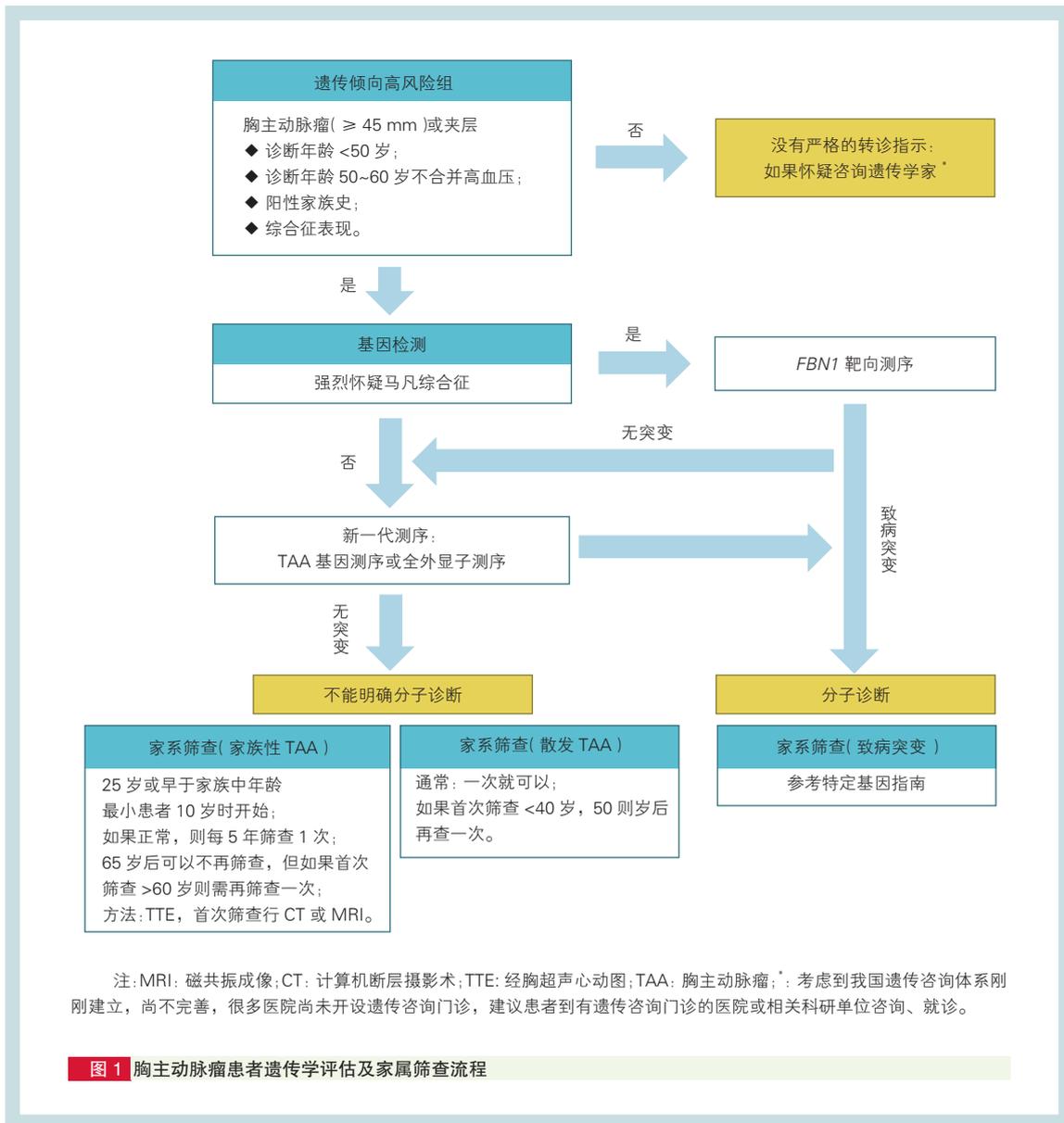
多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 等查找 *FBN1* 基因大片段插入/缺失^[39]。

建议 5: 若患者没有综合征表现, 建议采用新一代测序 (next generation sequencing, NGS) 技术进行基因组组合检测, 至少要包含的核心基因^[40] 有 *ACTA2*, *COL3A1*, *FBN1*, *MYH11*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *MYLK*, *LOX* 和 *PRKG1*。

其它可以包含的基因^[40] 有 *FLNA*, *MAT2A*, *MFAP5*, *NOTCH1*, *TGFB3*, *BGN*, *COL1A1*, *COL4A5*, *COL5A1*, *COL5A2*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBN2*, *PLOD1*, *SKI*, *SMAD2*, *SMAD4*, *FOXE3*, *GATA5* 和 *SLC2A10*。

建议 6: 伴发神经精神异常 (如智力障碍) 或多种先天性异常的 TAAD 患者, 还建议通过染色体微阵列芯片的方法筛查拷贝数变异。

建议 7: TAAD 还可能是其它疾病的罕见表现, 如 Alagille 综合征、Noonan 综合征、1 型多发性神经纤维瘤等, 此时应进行相关疾病的靶向基因测序^[41-42]。



建议 8: 若在先证者中检出了致病变异位点, 则建议在相关亲属中进行基因筛查, 检测与先证者相同的变异位点, 然后对携带变异位点的亲属进行心血管系统评估。

建议 9: 若患者高度怀疑存在遗传倾向, 但临床症状难以指向某种特定疾病, 或基因组组合检测结果阴性, 还可考虑进行全外显子组或全基因组测序。

4 生活方式及妊娠管理

4.1 生活方式及运动建议

建议 10: TAAD 患者可以且应该积极进行适度的有氧运动, 但应尽量避免进行接触性运动、竞技体育和等长运动。

建议 11: TAAD 患者应尽量减少或避免服用刺

激心血管系统的药物, 如减充血剂, 以及导致血管收缩的药物, 包括曲坦类药物。咖啡因会增加患者发生心律失常的风险。

建议 12: MFS 患者应避免进行矫正视力缺陷的准分子激光原位角膜消除术 (Laser-assisted in situ keratomileusis, LASIK)。

建议 13: 对于有复发性气胸风险的患者, 应避免进行阻力呼吸 (如演奏铜管乐器) 或正压通气 (如水肺潜水) 相关活动。

4.2 妊娠管理

建议 14: TAAD 患者计划妊娠时, 应向临床遗传学家或熟悉 MFS 的心血管科医生、遗传咨询师、高危产科医生咨询, 因为怀孕、生产或产后初期主

动脉扩张速率可能更快,或有夹层风险,特别是主动脉最大直径超过 4.0 cm 的女性患者^[43]。

建议 15:TAAD 患者计划妊娠时,应继续服用 β 受体阻断剂,但其它药物如血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂,则应停止服用,以避免造成流产或出生缺陷。

5 结语

遗传性胸主动脉病是一种危害极为严重的疾病,发病隐匿,起病急骤,误诊率高,救治率低,若不及时诊治,死亡率在 90% 以上。基因检测对于遗传性主动脉病患者亚型诊断和家系筛查具有重要意义,对于患者手术指征个体化判断、手术方案选择及预后评估也有重要指导作用。因此,建议根据胸主动脉病患者的临床特征和基因型,制定个体化的诊疗随访策略,最大程度地提高患者生存率,改善生活质量。

共识制定专家组: 国家心血管病专家委员会,血管外科专业委员会

执笔者: 杨航(中国医学科学院阜外医院 实验诊断中心), 罗明尧(中国医学科学院阜外医院 血管外科中心), 马艳云(中国医学科学院阜外医院 实验诊断中心), 周洲(中国医学科学院阜外医院 实验诊断中心), 舒畅(中国医学科学院阜外医院 血管外科中心)

参考文献

- Brownstein AJ, Kostiuk V, Ziganshin BA, et al. Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: 2018 update and clinical implications. *Aorta (Stamford)*, 2018, 6(1): 13–20. DOI: 10.1055/s-0038-1639612.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 76(2): E43–86.
- Halushka MK, Angelini A, Bartoloni G, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association For European Cardiovascular Pathology: II. Noninflammatory degenerative diseases – nomenclature and diagnostic criteria. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25(3): 247–257. DOI: 10.1016/j.carpath.2016.03.002.
- Bradley TJ, Alvarez NA, Horne SG. A practical guide to clinical management of thoracic Aortic disease. *Can J Cardiol*, 2016, 32(1): 124–130. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.10.020.
- Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 243–248. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.145.
- Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(2): 119–182. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
- Litmanovich D, Bankier AA, Cantin L, et al. CT and MRI in diseases of the aorta. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(4): 928–940. DOI: 10.2214/ajr.08.2166.
- Nienaber CA. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(1): 15–23. DOI: 10.1093/ehjci/jes215.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014, 35(41): 2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14): e27–e129. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.015.
- Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, et al. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem*, 1991, 266(22): 14763–14770.
- Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al. Mutations in transforming growth factor- β receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*, 2005, 112(4): 513–520. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537340.
- Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ Res*, 2011, 109(6): 680–686. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.248161.
- van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*, 2011, 43(2): 121–126. DOI: 10.1038/ng.744.
- Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012, 44(8): 922–927. DOI: 10.1038/ng.2349.
- Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet*, 2012, 44(8): 916–921. DOI: 10.1038/ng.2348.
- Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1324–1336. DOI: 10.

- 1016/j. jacc. 2015. 01. 040.
- [18] Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1488–1493. DOI: 10. 1038/ng. 2007. 6.
- [19] Zhu L, Vranckx R, Khau Van Kien P, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet*, 2006, 38(3): 343–349. DOI: 10. 1038/ng1721.
- [20] Wang L, Guo DC, Cao J, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(5): 701–707. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2010. 10. 006.
- [21] Guo DC, Regalado E, Casteel DE, et al. Recurrent gain-of-function mutation in PRKG1 causes thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(2): 398–404. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2013. 06. 019.
- [22] Lee VS, Halabi CM, Hoffman EP, et al. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(31): 8759–8764. DOI: 10. 1073/pnas. 1601442113.
- [23] Guo DC, Regalado ES, Gong L, et al. LOX mutations predispose to Thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circ Res*, 2016, 118(6): 928–934. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 115. 307130.
- [24] Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers–Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded–endpoints trial. *Lancet*, 2010, 376(9751): 1476–1484. DOI: 10. 1016/s0140–6736(10)60960–9.
- [25] Brooke BS, Arnaoutakis G, McDonnell NB, et al. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg*, 2010, 51(1): 131–138; discussion 138–139. DOI: 10. 1016/j. jvs. 2009. 08. 019.
- [26] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14): e27–e129. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2010. 02. 015.
- [27] Andelfinger G, Loews B, Dietz H. A decade of discovery in the genetic understanding of thoracic aortic disease. *Can J Cardiol*, 2016, 32(1): 13–25. DOI: 10. 1016/j. cja. 2015. 10. 017.
- [28] Barbier M, Gross MS, Aubart M, et al. MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(6): 736–743. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2014. 10. 018.
- [29] Loews BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, 2006, 355(8): 788–798. DOI: 10. 1056/NEJMoa055695.
- [30] Jondeau G, Ropers J, Regalado E, et al. International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(6): 548–558. DOI: 10. 1161/CIRCGENETICS. 116. 001485.
- [31] Micha D, Guo DC, Hilhorst-Hofstee Y, et al. SMAD2 mutations are associated with arterial aneurysms and dissections. *Hum Mutat*, 2015, 36(12): 1145–1149. DOI: 10. 1002/humu. 22854.
- [32] McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, et al. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(2): 290–296. DOI: 10. 1016/j. jtcvs. 2007. 02. 041.
- [33] Yang B, Zhou W, Jiao J, et al. Protein-altering and regulatory genetic variants near GATA4 implicated in bicuspid aortic valve. *Nat Commun*, 2017, 8: 15481. DOI: 10. 1038/ncomms15481.
- [34] Gillis E, Kumar AA, Luyckx I, et al. Candidate gene resequencing in a large bicuspid aortic valve-associated thoracic aortic aneurysm cohort: SMAD6 as an important contributor. *Front Physiol*, 2017, 8: 400. DOI: 10. 3389/fphys. 2017. 00400.
- [35] Gould RA, Aziz H, Woods CE, et al. ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*, 2019, 51(1): 42–50. DOI: 10. 1038/s41588–018–0265–y.
- [36] Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2): 473–480. DOI: 10. 1016/j. jtcvs. 2017. 10. 161.
- [37] Renard M, Callewaert B, Malfait F, et al. Thoracic aortic-aneurysm and dissection in association with significant mitral valve disease caused by mutations in TGFBR2. *Int J Cardiol*, 2013, 165(3): 584–587. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2012. 09. 029.
- [38] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 2010, 121(13): e266–369. DOI: 10. 1161/CIR. 0b013e3181d4739e.
- [39] Loews BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010, 47(7): 476–485. DOI: 10. 1136/jmg. 2009. 072785.
- [40] Renard M, Francis C, Ghosh R, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(6): 605–615. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2018. 04. 089.
- [41] Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation*, 2004, 109(11): 1354–1358. DOI: 10. 1161/01. Cir. 0000121361. 01862. A4.
- [42] Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, et al. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2): 368–371. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2013. 09. 034.
- [43] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, 33(19): 2451–2496. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehs109.

(收稿日期: 2019–02–12)

(编辑: 王宝茹)