

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.036>

## 二叶式主动脉瓣基础与临床

蔡怀敏 综述 王春生, 孙晓宁 审校

(复旦大学附属中山医院心脏外科, 上海 200032)

**[摘要]** 二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)是目前最常见的先天性心脏病, 患病率预计为0.5%~2%, 男性患者与女性患者的比例约为3:1。可以单独发生, 也可以伴随其他的先天性心血管病。BAV患者常出现主动脉瓣返流、主动脉瓣狭窄、主动脉扩张、主动脉瘤、主动脉夹层、血栓和感染性心内膜炎等并发症。BAV的瓣膜可有正常的功能, 也可产生钙化、狭窄或者关闭不全等功能紊乱。

**[关键词]** 二叶式主动脉瓣; 基因; 并发症; 主动脉扩张

## Fundamental and clinical study of bicuspid aortic valve

CAI Huaimin, WANG Chunsheng, SUN Xiaoning

(Department of Cardiac Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract** Bicuspid aortic valve (BAV) disease is the most common congenital cardiac defect, occurring in 0.5%–2% of the general population. It is almost 3 times more common in males than females. BAV can occur alone. Moreover, BAV may be associated with other cardiovascular anomalies. Complications associated with BAV include aortic stenosis (AS) and regurgitation, aortic dilation and dissection, thrombus and infective endocarditis. This review summarizes current understanding of anatomy, genetics, and clinical aspects of BAV disease.

**Keywords** bicuspid aortic valve; gene; complication; aortic dilation

二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve, BAV)通常是在健康或无症状的人群中发现, 但它却伴随着严重的、长期的风险, 包括进展性主动脉瓣疾病(狭窄或返流)、胸主动脉瘤和主动脉夹层等。BAV有较高的遗传倾向性。BAV的遗传倾向性和人群筛查推荐都应被重点强调。基因型、环境危险因素和BAV的形态所产生的特殊血流动力学状态交互作用导致主动脉瓣疾病、胸主动脉瘤或主动脉夹层的进

展。尽管症状通常出现在成年后, BAV却可以从有严重宫内疾病胎儿到无症状老年人中发现。

### 1 形态

正常的主动脉瓣由左冠瓣、右冠瓣、无冠瓣3个半月瓣组成(tricuspid aortic valve, TAV), 典型的BAV由大小不同的2个瓣叶构成, 较大的瓣叶

收稿日期 (Date of reception): 2017-07-31

通信作者 (Corresponding author): 孙晓宁, Email: sun.xiaoning@zs-hospital.sh.cn

基金项目 (Foundation item): 上海市浦江人才计划 (14PJD008); 上海市自然科学基金 (17ZR1432900)。This work was supported by Shanghai Pujiang Program (14PJD008) and Shanghai Science Research Programs (17ZR1432900) China.

中间通常有融合脊。在BAV分型中, 最常见的是Sievers分型, 按照假嵴的数目分为Type 0, 1, 2型。Type 0型, 融合瓣膜不伴假脊; Type 1型, 融合瓣膜伴1个假脊; Type 2, 伴有2个假脊。瓣叶融合有多种方式, 根据融合的半月瓣不同, 可以将BAV Type 1型分为3个亚型。其中左右冠瓣膜融合(R-L型)最为常见, 为典型融合, 约占59%; 其次为右冠瓣与无冠瓣融合(R-N型), 为不典型融合, 约占37%; 而左冠瓣与无冠瓣融合(L-N型)最为少见, 占5%~10%<sup>[1]</sup>(图1)。在eNOS小鼠和近交系的叙利亚仓鼠实验中表明R-L型由于流出道的分隔缺陷, 而R-N型由于流出道心内膜垫的缺陷<sup>[2]</sup>。R-N型相较于R-L型主动脉病变(狭窄或关闭不全)进展更快, 尤其在年轻患者中<sup>[3]</sup>。罕见瓣叶对称或无“脊”形成, 即真二瓣化。R-L型与主动脉缩窄相关, 而R-N型通常与瓣尖病变有关<sup>[4]</sup>。

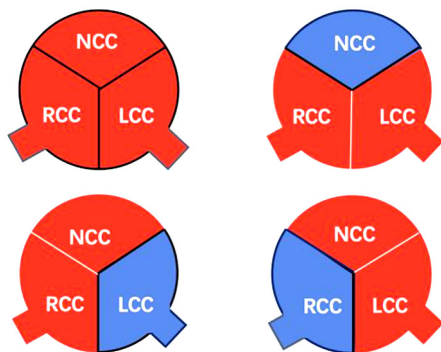


图1 不同二尖瓣主动脉瓣(BAV)表型

#### Figure 1 Different bicuspid aortic valve (BAV) phenotypes

RCC: 右冠状动脉尖; LCC: 左冠状动脉尖; NCC: 非冠状动脉尖。(A)正常TAV; (B)R-L型BAV表型; (C)R-N型BAV表型; (D)L-N型BAV表型。

RCC: right coronary cusp; LCC: left coronary cusp; NCC: non-coronary cusp. (A) Normal TAV, (B) Type I BAV phenotype; (C) Type II BAV phenotype; (D) Type III BAV phenotype.

## 2 遗传学研究

虽然遗传因素导致BAV的机制目前还不清楚, 家族聚集现象已经被众多的研究者报道。家族性BAV患者的一级亲属罹患BAV的概率为9%, 高达24%的BAV患者的家庭中有超过1人受影响<sup>[5]</sup>, 这表明至少BAV的某些形式是可以遗传的。根据这些数据和专家意见, 目前美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)

成人心脏病指南建议超声心动图筛查BAV患者的一级亲属<sup>[6]</sup>。尽管在家族中有高患病率的报道, 但BAV并不是简单遵从孟德尔遗传定律的。常染色体显性遗传模式伴有外显率下降及多种表现度是最可能的遗传模式, 但是男性的高发病率及有特纳综合征(45,X染色体模式)的BAV也支持X连锁<sup>[7-8]</sup>。在过去几年人和动物模型上的一系列基因突变可以引起BAV, 这表明二叶式主动脉表型是由不同基因发生突变和它们不同的外显率造成的<sup>[9]</sup>。然而, 要确定BAV的遗传学规律是很困难的。到目前为止还没有基因被确认为“二叶式主动脉”基因, 仅发现一些相关基因。

心脏瓣膜的形态发生是一个涉及多个信号通路的过程, 其中包括但不限于, TGF- $\beta$ 的超家族成员, VEGF, Notch, Wnt/ $\beta$ -catenin, Tbx20和Gata4<sup>[7,10]</sup>。其他基因例如: 结缔组织病、细胞信号和细胞外基质相关基因可能与BAV进展相关。很有可能是这几条通路导致BAV, 同时小鼠试验也提供了一些新的候选基因。BAV也会作为遗传综合征的组成部分而出现, 例如DiGeorge综合征、Loeys-Dietz综合征和Shose's综合征<sup>[11-14]</sup>。Martin等<sup>[15]</sup>确定3个有关的染色体区域——18q, 5q和13q。只有NOTCH1位于9q34.3, 已经在有限的家族非综合征型BAV和约4%散发型BAV得到证实。Notch1是一种跨膜受体, 参与细胞信号通路转导和转录因子调控, 在细胞的发育方向和心血管系统的发育过程中发挥着重要的作用。房室管心内膜细胞的上皮间质细胞转化(epithelial-to-mesenchymal transformation, EMT)是心脏瓣膜早期发育的重要事件<sup>[16]</sup>。Notch1点突变或者被长寿基因SirT1抑制可导致房室管心内膜细胞EMT异常, 形成BAV<sup>[17]</sup>。Notch1突变除了可以导致主动脉瓣异常发育为BAV, 还可以导致后来的退行性病变和瓣膜钙化<sup>[18]</sup>; 但Notch1主要在家族形式的BAV中发挥作用<sup>[9]</sup>。瓣膜细胞分化为成骨样细胞是主动脉钙化的细胞机制, 这一过程依赖一些成骨细胞特异性基因(如骨桥蛋白基因)的表达上调, 而后的表达直接受Runx2转录因子的调控。研究<sup>[18]</sup>证实了在体外成纤维细胞系COS7中Notch1可抑制Runx2的活性。Notch1信号转导通路还可以调节软骨形成的关键转录因子和细胞外基因调控子Sox9表达, 并通过Sox9依赖途径加快主动脉瓣的钙化<sup>[19]</sup>。这些发现表明基因异常、异常的形态发生和随后疾病进展之间的联系。然而, Notch1在孤立BAV中突变检出率<5%<sup>[20]</sup>。

内皮源性一氧化氮(eNOS)在胚胎期肢体脉

管系统形成以及发育期后, 在血管重建和血管发生中均起作用。Lee等<sup>[21]</sup>报道12只eNOS基因敲除小鼠中有5只小鼠主动脉瓣为二叶瓣, 26只野生型小鼠的主动脉瓣均为三叶瓣, 这表明BAV发生与eNOS基因缺失相关。多个常见基因

的变异, 例如血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)和MMP的多态性, 在BAV疾病中可能作为修饰基因导致不同的临床类型<sup>[22-23]</sup>。

目前与BAV相关的基因及其相关研究见表1。

表1 BAV相关基因及其相关研究

Table 1 BAV related genes and related research

基因	相关畸形/综合征	相关研究
NOTCH1	先天性心脏病, BAV	McKellar等 <sup>[24]</sup> , Mohamed等 <sup>[9]</sup> , Garg等 <sup>[18]</sup>
FBN1	Marfan综合征	Pepe等 <sup>[25]</sup>
TGFBR2	Loeys-Dietz综合征(2型), 家族型胸主动脉瘤或主动脉夹层	Girdauskas等 <sup>[26]</sup>
TGFB2	Loeys-Dietz综合征(4型)	Lindsay等 <sup>[27]</sup>
SMAD6	主动脉关闭不全	Tan等 <sup>[28]</sup>
ACTA2	家族型胸主动脉瘤或主动脉夹层	Guo等 <sup>[29]</sup>
NKX2-5	BAV, 先天性心脏病	Qu等 <sup>[30]</sup>
GATA5	房室间隔缺损, BAV	Ackerman等 <sup>[31]</sup> , Padang等 <sup>[32]</sup>
KCNJ2	Andersen综合征	Andelfinger等 <sup>[33]</sup>

### 3 诊断

BAV患者在瓣膜功能障碍听诊时可闻及收缩期喷射样杂音, 但主动脉瓣狭窄和主动脉缩窄同样可闻及, 无特异。心电图无特异性表现, 主要包括: 左室高电压、心房扩大及心律失常。目前诊断BAV主要依赖经胸壁超声心动图, 敏感度和特异度可达92%和96%<sup>[34]</sup>。超声心动图很难诊断那些瓣膜严重钙化的患者。主要诊断依据包括两个瓣叶和两个裂以及在收缩期瓣膜表现类似于二尖瓣的“鱼口状”, 辅助诊断包括舒张期正常主动脉瓣“辅助型”关闭线消失, 取代为单一关闭线, 关闭线位于管腔正中或偏心。要准确评估瓣膜钙化及主动脉扩张程度需要进一步的影像学(CT和MRI)检查<sup>[35]</sup>。心血管MRI作为一种无创检查, 不仅可以提供一个高的敏感度及特异度, 其高分辨率及再现性可以更准确评估主动脉<sup>[36]</sup>。根据ACC/AHA指南建议, 主动脉内径>45 mm的BAV患者每年应行MRI或CT血管造影评估主动脉的扩张程度<sup>[6]</sup>。

## 4 BAV的并发症

### 4.1 主动脉瓣狭窄

BAV最常见的并发症是主动脉瓣狭窄。在成

人中50%患者可以发生主动脉瓣狭窄, 而在儿童中则高达70%~80%<sup>[5,37]</sup>。在成人中主动脉瓣狭窄通常是由于瓣叶钙化造成的, 这也发生在三叶主动脉瓣钙化的患者中。这是一种动态的过程, 可能开始由于主动脉侧的瓣膜心内膜功能紊乱和炎症反应、脂质沉积、钙化和骨化。瓣叶的折叠增厚和血流的紊乱也会加剧瓣叶纤维化和钙化的进程。这些机制共同加速疾病过程。钙化通常出现在40岁左右。在成人中有两个大型研究<sup>[38-39]</sup>并未认为瓣叶形态作为后期不良事件的危险因素。

### 4.2 主动脉关闭不全

主动脉关闭不全在儿童中可能在瓣叶冗余、瓣尖脱垂、心内膜炎或主动脉瓣球囊扩张术后发生。随着年龄增长, 主动脉关闭不全也可以继发于升主动脉扩张后。尽管发生率不确定, 中等或严重主动脉关闭不全仍有重要的临床意义且可独立预测晚期的心脏不良事件<sup>[40]</sup>。一个118例BAV患者的群组研究<sup>[41]</sup>发现70例没有主动脉狭窄, 28(40%)例有中到重度的主动脉关闭不全。主动脉关闭不全的另一个重要的原因是动脉瓣的黏液样变性。瓣膜连接组织被酸性粘多糖取代导致瓣膜结构完整性破坏。一个包括27例只有主动脉关闭不全的BAV患者的系列研究<sup>[42]</sup>中, 其有16例有严重

的黏液样变性并且比其他11例患者更早需要干预(平均40岁相对平均52岁)。

#### 4.3 主动脉扩张与动脉夹层

BAV通常与主动脉根部和升主动脉扩张有关。有研究显示高达80%患者可以罹患升主动脉扩张,使主动脉夹层的风险增加9倍,在年轻患者中即可出现主动脉扩张<sup>[34]</sup>。主动脉根部扩张从幼年开始,呈进行性发展<sup>[43]</sup>。有研究<sup>[44]</sup>初步证实升主动脉扩张的影响因素为BAV的瓣膜形态而非主动脉的基础内径。这又称为主动脉病变,可以导致主动脉瘤和主动脉夹层。相较主动脉瓣正常的人群,BAV患者的主动脉管径更粗,并且以更快的速度扩张<sup>[45-46]</sup>。主动脉根部的内径本身和瓣膜的形态及目前所患的重大疾病相关<sup>[47]</sup>;然而有研究<sup>[48]</sup>表明大多数伴有升主动脉瘤的BAV患者有严重的瓣膜功能紊乱,只有小部分的患者(5%)有动脉瘤形成而没有任何的主动脉瓣膜功能紊乱。与三叶式主动脉瓣人群比较,BAV患者在主动脉瓣口、主动脉窦和近端升主动脉内径都更大。这些差别在调整控制血压(收缩压与舒张压)、主动脉峰值速度和左室收缩射血时间后仍存在<sup>[49]</sup>。而且在主动脉扩张及主动脉瘤的形成过程中,BAV患者更容易发生动脉夹层和破裂<sup>[40]</sup>。尽管有很多危险因素与升主动脉扩张有关,包括收缩期高血压、男性和严重的瓣膜疾病,其中最重要的变量是年龄<sup>[39]</sup>。有研究<sup>[38,50]</sup>表明:A型主动脉夹层与主动脉扩张在BAV患者中的总发病率为6%;其中,A型主动脉夹层患病率为2%~9%,B型主动脉夹层患病率为3%,均高于主动脉瓣叶正常人群(1%~2%)。主动脉夹层因其高病死率已经成为BAV最严重的并发症,虽然目前发病率还存在争议,但当主动脉内径>50 mm并伴有长期吸烟史、肥胖、高血压、家族主动脉夹层病史时,主动脉夹层的发病率很高。因此,应当关注BAV患者主动脉内径变化,提高主动脉夹层的诊断率,降低病死率<sup>[51]</sup>。

#### 4.4 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎是青年BAV患者主要的并发症,常见于重度的主动脉关闭不全,但其发病率很低,一项多中心研究<sup>[52]</sup>发现其发病率为2.7%。因为感染性心内膜炎的低发病率,ACC/AHA临床指南不再推荐在单纯BAV患者预防使用抗菌性心内膜炎药,除非患者有感染性心内膜炎病史<sup>[6]</sup>。

## 5 预后

尽管有众多的并发症,2个大型研究<sup>[38]</sup>表明在当前的医疗条件下,成年BAV患者的预期生存寿命与一般人群相比并不短于一般人群。在有一定瓣膜功能无症状成年BAV患者中,10年生存率为96%±1%<sup>[39]</sup>,在没有严重瓣膜功能紊乱的无症状成年BAV患者中,20年生存率为90%±3%<sup>[38]</sup>。

## 6 治疗

### 6.1 药物治疗

BAV患者首要治疗是控制血压, $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂均可用于此类患者的降压治疗。有研究<sup>[53]</sup>证实他汀类药物能够降低腹主动脉瘤的病死率,但能否延缓主动脉瓣疾病的发展,有待进一步的研究。ACC/AHA治疗指南<sup>[6]</sup>并不推荐BAV患者服用他汀类药物延缓瓣膜的退化。

### 6.2 手术治疗

手术治疗是BAV患者的主要治疗方式,BAV的手术指征类似三叶式主动脉瓣。但也需要注意BAV患者的特有特征。儿童因其生长发育不宜行主动脉瓣置换术,在这个阶段儿童瓣膜并未钙化,因此目前的主要治疗方法为主动脉瓣球囊扩张术<sup>[8]</sup>。在主动脉瓣球囊扩张术后形成的主动脉关闭不全,主动脉瓣置换术也是必须的。有症状的主动脉狭窄是手术的主要指征,但对于收缩期主动脉瓣跨瓣压差>50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)伴静息状态下心电图ST段或T波改变,主动脉瓣跨瓣压差>60 mmHg但无临床症状的儿童也是治疗干预的指征。主动脉瓣置换是成人主动脉狭窄及主动脉关闭不全的主要外科干预手段,其指征类似于瓣膜的退行性病变。但BAV患者需要行主动脉瓣置换的年龄早于三叶主动脉瓣退行性病变;一项研究<sup>[38]</sup>中BAV患者手术年龄为(40±20)岁,与此相对应的三叶式主动脉瓣患者手术年龄为(67±16)岁。目前BAV的外科治疗争论的焦点集中在病变的瓣膜和升主动脉的处理上。手术方法包括主动脉瓣成形、主动脉瓣置换、瓣膜成形或者置换并升主动脉成形加固、瓣膜成形或者置换并升主动脉替换、Bentall术、David术,虽然瓣膜成形术一直应用于三叶瓣主动脉,但也有学者对BAV进行成形。此举可避免长期口服抗凝药的并发症,并且对于要求生育的女性患者、单纯主动脉关闭不全和儿

童瓣膜成形有较好的效果。目前认为瓣膜成形的远期效果与瓣膜的几何形态、主动脉瓣瓣环、心包补片的使用、年龄及手术的方式有密切关系<sup>[54]</sup>。此外,对BAV患者行瓣膜置换时尽可能放入口径大的人工瓣膜或者使用环上瓣和Regent瓣以减少术后人工瓣不匹配。

BAV合并升主动脉扩张的手术治疗还存在争议。BAV合并升主动扩张或升主动脉瘤患者是否应在直径小于TAV患者行主动脉修复未有定论。BAV与TAV的升主动脉的组织学和机械性质的差异,使主动脉壁在BAV患者中可能发生夹层的可能性更高。相反的,在急性A型主动脉夹层患者中,实际上主动脉根部或升主动脉的平均直径BAV患者大于三叶瓣主动脉瓣<sup>[6,55]</sup>。这种相互矛盾的证据和缺乏足够的前瞻性观察性或随机试验数据,对于确定BAV患者中主动脉根部或升主动脉修补的推荐直径会产生不确定性。目前广泛的意见认为主动脉根部或升主动脉内径 $>55$  mm或者每年增宽 $>5$  mm且存在主动脉夹层家族病史时可行升主动脉替换手术。对于主动脉内径 $>45$  mm且合并严重瓣膜狭窄或关闭不全也可以行升主动脉置换<sup>[6,56-57]</sup>。主动脉根部或升主动脉内径 $>55$  mm的无症状BAV患者,可行升主动脉成形术或者升主动脉置换。在BAV患者中升主动脉内径平均每年增加 $0.2\sim 12$  mm。但对于那些无明显临床症状的,检查提示主动脉瓣仅轻度狭窄或者关闭不全,同时主动脉内径 $\leq 35$  mm的患者,可以暂不手术,定期随访<sup>[58]</sup>。总的来说,与正常主动脉瓣相比,BAV由于动脉中层的遗传缺陷使得主动脉更容易扩张,其发生主动脉夹层或夹层破裂的风险也更高。一旦BAV患者升主动脉直径超过 $40$  mm,建议每年都要进行心脏超声、磁共振或者CT检查。从目前关于BAV患者合并升主动脉扩张何时进行主动脉置换术的有限的临床资料来看,建议当升主动脉直径超过 $50$  mm时进行手术干预,如果患者存在主动脉扩张的高危险性因素,主动脉直径超过 $45$  mm也可行手术治疗,同时伴有主动脉瓣疾病需要手术置换时,主动脉直径超过 $40$  mm即需要手术处理<sup>[59-60]</sup>。

Ross术式(自体的肺动脉瓣移植到主动脉瓣),由于此法无需抗凝沿用至今,然而有研究显示在BAV患者中也观察到肺动脉瓣异常<sup>[61]</sup>,故移植到主动脉根部的肺动脉,其远期同样可能发生动脉扩张或者瓣膜关闭不全。鉴于此,很多学者不建议BAV患者行Ross术式<sup>[62]</sup>。主动脉瓣二叶式畸形的临床特点多样性特点决定了手术的复杂性。在掌握适应证的前提下根据患者的不同临床特点选择合

适的术式。

## 7 结语

BAV是最常见的先天性心脏病,主动脉狭窄、主动脉关闭不全、主动脉夹层和感染性心内膜炎是BAV最常见的并发症。BAV的发病是由基因易感性、主动脉瓣异常流体力学作用及环境危险因素共同导致。随着成像方式以及基因分析技术的进步,识别与动脉瘤形成相关的不同分子、细胞和遗传机制有助于从相对良性临床表现的患者中筛选出具有恶性主动脉病变的患者。全基因组测序技术为遗传的研究打开了一扇新的大门。最新的研究对基因、血流动力学、辅助检查和手术方面有了更进一步的了解和认识,为BAV的诊治及研究提供了新的方向。

## 参考文献

1. Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, 6(2): 235-248.
2. Fernández B, Durán AC, Fernández-Gallego T, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(24): 2312-2318.
3. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, et al. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(22): 2211-2214.
4. Sievers H, 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. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, et al. Bicuspid aortic valve is heritable[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 138-143.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 129(23): e521-e643.
7. Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 180297.
8. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 196037.
9. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p. T596M and p. P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(4): 1460-1465.

10. Chakraborty S, Combs MD, Yutzey KE. Transcriptional regulation of heart valve progenitor cells[J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31(3): 414-421.
11. Prakash SK, Bosse Y, Muehlschlegel JD, et al. A roadmap to investigate the genetic basis of bicuspid aortic valve and its complications: insights from the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(8): 832-839.
12. Escárcega RO, Michelena HI, Bove AA. Bicuspid aortic valve: a neglected feature of Shone's complex?[J]. *Pediatr Cardiol*, 2014, 35(1): 186-187.
13. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A(5): 939-942.
14. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(3): 275-281.
15. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations[J]. *Hum Genet*, 2007, 121(2): 275-284.
16. 王雷, 陈鑫, 黄福华, 等. 主动脉瓣二叶式畸形的研究现状[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(2): 122-125.  
WANG Lei, CHEN Xin, HUANG Fuhua, et al. Research status of bicuspid aortic valve[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2015, 31(2): 122-125.
17. Sciacca S, Pilato M, Mazzoccoli G, et al. Anti-correlation between longevity gene SirT1 and Notch signaling in ascending aorta biopsies from patients with bicuspid aortic valve disease[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(2): 268-275.
18. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease[J]. *Nature*, 2005, 437(7056): 270-274.
19. Acharya A, Hans CP, Koenig SN, et al. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27743.
20. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, et al. Sequencing of NOTCH1, GATAS, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 44.
21. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, et al. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2000, 101(20): 2345-2348.
22. Martín M, Pichel IA, Flórez Muñoz JP, et al. Low transcriptional activity haplotype of matrix metalloproteinase 1 is less frequent in bicuspid aortic valve patients[J]. *Gene*, 2013, 524(2): 304-308.
23. 王雷, 秦卫, 陈文, 等. 基质金属蛋白酶-2对二叶式主动脉瓣升主动脉扩张的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(5): 1126.  
WANG Lei, QIN Wei, CHEN Wen, et al. Effect of Matrix Metalloproteinase-2 on aortic dilation of bicuspid aortic valve[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, 32(5): 1126.
24. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, et al. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(2): 290-296.
25. Pepe G, Nistri S, Giusti B, et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome[J]. *BMC Med Genet*, 2014, 15: 23.
26. Girdauskas E, Schulz S, Borger MA, et al. Transforming growth factor-beta receptor type II mutation in a patient with bicuspid aortic valve disease and intraoperative aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(5): e70-e71.
27. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al. Loss-of-function mutations in TGFBR2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8): 922-927.
28. Tan HL, Glen E, Topf A, et al. Nonsynonymous variants in the SMAD6 gene predispose to congenital cardiovascular malformation[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(4): 720-727.
29. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1488-1493.
30. Qu XK, Qiu XB, Yuan F, et al. A novel NKX2. 5 loss-of-function mutation associated with congenital bicuspid aortic valve[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(12): 1891-1895.
31. Ackerman C, Locke AE, Feingold E, et al. An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in Down-syndrome-associated atrioventricular septal defects[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(4): 646-659.
32. Padang R, Bannon PG, Jeremy R, et al. The genetic and molecular basis of bicuspid aortic valve associated thoracic aortopathy: a link to phenotype heterogeneity[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(1): 83-91.
33. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(3): 663-668.
34. Bissell MM, Hess AT, Biasioli L, et al. Aortic dilation in bicuspid aortic valve disease: flow pattern is a major contributor and differs with valve fusion type[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(4): 499-507.
35. Ayad RF, Grayburn PA, Ko JM, et al. Accuracy of two-dimensional echocardiography in determining aortic valve structure in patients >50 years of age having aortic valve replacement for aortic stenosis[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11): 1589-1599.
36. Ko SM, Song MG, Hwang HK. Bicuspid aortic valve: spectrum of imaging findings at cardiac MDCT and cardiovascular MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(1): 89-97.

37. Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering[J]. *Circulation*, 2008, 118(18): 1864-1880.
38. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community[J]. *Circulation*, 2008, 117(21): 2776-2784.
39. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves[J]. *JAMA*, 2008, 300(11): 1317-1325.
40. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2789-2800.
41. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions[J]. *Circulation*, 2000, 102(19 Suppl 3): III35-III39.
42. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, et al. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves[J]. *Heart*, 1999, 82(1): 19-22.
43. Ciotti GR, Vlahos AP, Silverman NH. Morphology and function of the bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta in the young[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(8): 1096-1102.
44. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(12): 1301-1310.
45. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, et al. Dilatation of the aorta in pure, severe, bicuspid aortic valve stenosis[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(4): 736-740.
46. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, et al. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(7): 978-983.
47. Thanassoulis G, Yip JW, Filion K, et al. Retrospective study to identify predictors of the presence and rapid progression of aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(12): 821-828.
48. Aydin A, Desai N, Bernhardt AMJ, et al. Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 164(3): 301-305.
49. Nkomo VT. Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 351-356.
50. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(4): 1338-1344.
51. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications[J]. *Circulation*, 2009, 119(6): 880-890.
52. Hara T, Soeki T, Niki T, et al. Bicuspid aortic valve endocarditis complicated by perivalvular abscess[J]. *J Med Invest*, 2012, 59(3/4): 261-265.
53. Abdulkareem N, Smelt J, Jahangiri M. Bicuspid aortic valve aortopathy: genetics, pathophysiology and medical therapy[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(3): 554-559.
54. Aicher D, Fries R, Rodioncheva S, et al. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(1): 127-132.
55. 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14): e27-e129.
56. Forteza A, Vera F, Centeno J, et al. Preservation of the bicuspid aortic valve associated with aneurysms of the aortic root and ascending aorta[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2013, 66(8): 644-648.
57. Hardikar AA, Marwick TH. The natural history of guidelines: the case of aortopathy related to bicuspid aortic valves[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 150-153.
58. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH THORACIC AORTIC DISEASE REPRESENTATIVE MEMBERS\*, Hiratzka LF, Creager MA, et al. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: a statement of clarification from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2016, 133(7): 680-686.
59. 万全超, 洪涛, 王春生, 等. 主动脉根部正常的二叶式主动脉瓣(BAV)狭窄伴升主动脉瘤样扩张的手术治疗[J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(1): 108-111.  
WAN Chaoquan, HONG Tao, WANG Chunsheng, et al. The operative approach to the bicuspid aortic valve (BAV) with aortic valve stenosis and dilation of the ascending aorta[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2015, 42(1): 108-111
60. 石开虎, 宣海洋, 张飞, 等. 二叶式主动脉瓣畸形合并升主动脉扩张的外科治疗[J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(12): 1321-1323.  
SHI Kaihu, XUAN Haiyang, ZHANG Fei, et al. Surgical treatment of

- bicuspid aortic valve combined with dilation of the ascending aorta[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2011, 46(12): 1321-1323
61. Kutty S, Kaul S, Danford CJ, et al. Main pulmonary artery dilation in association with congenital bicuspid aortic valve in the absence of pulmonary valve abnormality[J]. Heart, 2010, 96(21): 1756-1761.
62. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Solari S, et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49(2): 507-512.

本文引用: 蔡怀敏, 王春生, 孙晓宁. 二叶式主动脉瓣基础与临床[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2243-2250. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.036

Cite this article as: CAI Huaimin, WANG Chunsheng, SUN Xiaoning. Fundamental and clinical study of bicuspid aortic valve[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(10): 2243-2250. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.036

## 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织