

急性主动脉夹层的遗传学与家族性研究进展

应晨曦¹, 王 达², 王思雨³, 陈 新^{1*}

¹浙江大学医学院附属第一医院心脏大血管外科, 浙江 杭州

²杭州医学院附属义乌医院普外科, 浙江 义乌

³平阳县中医院内科, 浙江 温州

收稿日期: 2025年6月15日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月16日

摘 要

急性主动脉夹层是一种致死率极高的心血管急症, 约20%~30%的病例具有家族聚集性, 与马凡综合征、Loeys-Dietz综合征和血管型Ehlers-Danlos综合征等遗传性结缔组织病密切相关。关键致病基因包括FBN1、TGFB1/2、SMAD3、COL3A1、ACTA2和MYH11等, 这些基因影响弹力纤维、TGF- β 通路、胶原代谢和平滑肌功能。遗传学检测技术可早期识别高危个体, 结合影像学监测实现风险分层。临床管理强调个体化, 并且可以通过遗传咨询、家族筛查和生活方式干预降低风险, 为改善患者预后和减轻家庭社会负担提供重要依据。

关键词

急性主动脉夹层, 遗传性结缔组织病, 家族性主动脉疾病, 基因检测, 家族筛查

Advances in the Genetics and Familial Research of Acute Aortic Dissection

Chenxi Ying¹, Da Wang², Siyu Wang³, Xin Chen^{1*}

¹Cardiovascular Surgery Department, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²General Surgery Department, Yiwu Hospital Affiliated to Hangzhou Medical College, Yiwu Zhejiang

³Internal Medicine Department, Pingyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Zhejiang

Received: Jun. 15th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 16th, 2025

Abstract

Acute aortic dissection (AAD) is a cardiovascular emergency characterized by an extremely high

*通讯作者。

文章引用: 应晨曦, 王达, 王思雨, 陈新. 急性主动脉夹层的遗传学与家族性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 985-994. DOI: 10.12677/acm.2025.1572082

mortality rate. Approximately 20%~30% of AAD cases exhibit familial aggregation and are closely associated with hereditary connective tissue disorders, including Marfan syndrome (MFS), Loeys-Dietz syndrome (LDS), and vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS). Key pathogenic genes implicated in these disorders include FBN1, TGFBR1/2, SMAD3, COL3A1, ACTA2, and MYH11, which disrupt critical processes such as elastin fiber formation, TGF- β signaling pathway regulation, collagen metabolism, and smooth muscle cell function. Genetic testing technologies enable the early identification of high-risk individuals, facilitating risk stratification when combined with regular imaging surveillance. Clinical management emphasizes personalized approaches, including tailored surgical timing, genetic counseling, familial screening, and lifestyle modifications. These strategies are crucial for improving patient prognosis and reducing the associated familial and societal burdens.

Keywords

Acute Aortic Dissection, Hereditary Connective Tissue Disorder, Familial Aortic Disease, Genetic Testing, Familial Screening

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性主动脉夹层(Acute Aortic Dissection, AAD)是一种起病急骤、进展迅猛、致死率极高的心血管急症,主要特征是主动脉内膜撕裂。这种主动脉壁层的分离会导致假腔的形成,使大量血液进入假腔层之间流动,可能引起其他器官缺血损伤、动脉瘤的发生或破裂[1],若不及时干预,发病后每小时死亡率增加1%~2%,48小时内死亡率高达50%[2]。尽管近年来外科手术技术和围手术期管理不断进步,但AAD患者的院内死亡率仍在20%~30%之间,术后并发症和远期预后不良问题依然严重。

值得注意的是,AAD常由胸主动脉瘤(Thoracic Aortic Aneurysm, TAA)进展而来。TAA是指胸主动脉局部扩张超过正常直径的50%,其形成与主动脉壁结构的退行性改变密切相关。然而,大多数TAA患者在早期并无明显临床症状,通常在常规临床检查中偶然发现[3]。这种隐匿性使得TAA的诊断和随访显得尤为重要,因为一旦TAA进展为AAD,患者的预后将急剧恶化。因此,深入研究TAA及其向AAD演变的机制,尤其是遗传因素在这一过程中的作用,具有重要的临床意义。

传统观点认为,高血压、动脉粥样硬化等获得性因素是AAD的主要诱因[4][5],但近年研究表明,遗传因素在AAD发病中占据重要地位。约20%~30%的AAD患者存在家族聚集性,且部分病例与遗传性结缔组织病(如马凡综合征、Loeys-Dietz综合征)密切相关[6]。随着基因检测技术的进步,越来越多的致病基因(如FBN1、TGFBR1/2、COL3A1等)被发现,这些基因突变通过影响主动脉壁结构完整性、细胞外基质稳态或信号通路调控,显著增加AD风险。然而,目前针对AD遗传机制的系统性综述仍较缺乏,家族性AD的筛查与管理策略亦未形成共识。

本综述旨在系统总结AAD的遗传学基础与家族性研究进展,通过明确遗传性AAD的高危基因和家系特征,推动早期诊断和风险分层,为无症状携带者提供干预窗口,强调家族性AAD的遗传筛查和咨询,帮助患者亲属识别风险,制定预防措施,最终改善AAD患者的预后并降低其家庭与社会负担。

2. 主动脉壁结构与功能

主动脉是人体内最大的动脉,它作为血液弹性缓冲库,将直接从左心室排出的搏动高压血流通过外

周阻力血管和器官转化为均匀的血流[7]。为应对高而复杂的机械负荷,主动脉壁有一个较为强健、稳定的结构,由三层结构组成,每一层在维持血管功能和结构完整性中发挥关键作用。内膜是最内层,由单层内皮细胞和内皮下层构成,直接接触血流,其主要功能包括维持血管通透性、分泌一氧化氮(NO)等分子调节血管张力,并参与抗血栓形成。中膜是主动脉壁的核心层,主要由平滑肌细胞(SMCs)、弹力纤维和胶原纤维构成。弹力纤维赋予主动脉弹性,在心脏收缩期扩张储存能量,舒张期回弹维持血流连续性;胶原纤维则提供结构强度,限制主动脉过度扩张;平滑肌细胞通过收缩和分泌细胞外基质(ECM)参与血管重塑和修复。外膜是外层结缔组织,含有血管滋养管和神经纤维,其主要功能是为主动脉壁提供营养,并参与炎症反应和血管修复[8] [9]。

遗传因素对主动脉壁的结构和功能具有深远影响,基因突变可通过多种途径导致主动脉壁异常。例如,FBN1 基因突变导致弹力纤维合成障碍(如马凡综合征)[10],COL3A1 突变引起胶原代谢异常(如血管型 Ehlers-Danlos 综合征),ACTA2 突变则影响平滑肌细胞功能,导致 ECM 稳态失衡。这些结构异常使主动脉壁力学性能下降,易在血流剪切力作用下发生夹层,进而引发急性主动脉夹层(AAD)等严重并发症。

3. 遗传性主动脉疾病

3.1. 马凡综合征(Marfan Syndrome, MFS)

MFS 最早由安东尼·伯纳德-吉恩·马凡于 1896 年提出,是一种发病率为 1/5000 的常染色体显性遗传病[11][12],其表型主要表现为主动脉根部扩张、晶状体脱位、骨骼异常[13][14]。MFS 患者初期症状多样,涉及骨骼、眼睛和肺部系统,但最危险的是心血管并发症。统计显示,60%~80%的患者可能面临主动脉夹层的风险,若未及时干预,死亡风险极高。绝大多数患者将在 45 岁前因主动脉破裂或夹层等严重并发症死亡[15]-[17]。

1991 年,FBN1 基因突变被确定为 MFS 的遗传。FBN1 基因的杂合突变是 MFS 最常见的遗传学机制,这种疾病通常以显性遗传模式在家族中传递。值得注意的是,尽管罕见,但医学文献中也记录了纯合或复合杂合突变的特殊病例[18]。马凡综合征患者中,约 95%可通过 FBN1 基因突变解释,已知的突变类型已超过 1800 种。其中,大约三分之一的病例是由新生突变导致的[19]。FBN1 基因位于染色体 15q 的长臂区域,由 65 个编码外显子构成。目前已在该基因中鉴定出接近 2000 种罕见的致病性突变,这些遗传变异分布广泛,并与马凡综合征的发病机制密切相关。FBN1 基因的主要功能是编码原纤维蛋白-1,该蛋白质是细胞外基质(extracellular microfibrils, ECM)的关键成分,在维持 ECM 结构和调节细胞功能方面发挥重要作用[20][21]。

原纤维蛋白-1 是一种具有模块化结构的蛋白质,其序列中呈现出两种富含半胱氨酸的结构域重复模式。该蛋白质包含 47 个第一类结构域重复,每个结构域都保留了 6 个特定的半胱氨酸残基,并且这些结构域与表皮生长因子存在同源性,因此被称为 EGF 样结构域[22]。在 MFS 中,错义突变是最常见的突变类型,如替换或插入影响 EGF 结构域折叠的半胱氨酸,改变钙结合相关残基,或改变 EGF 结构域中的甘氨酸位置,约 10%的致病性变异会引起剪接位点的破坏会导致 EGF 样结构域错误折叠,损害钙离子结合能力,破坏微纤维组装。大片段缺失或截短突变引起单倍体不足,直接减少功能性 FBN1。FBN1 的单倍体不足是 10%~15%的 MFS 病例的病因。此外,高达 7%的 MFS 致病突变源于 FBN1 基因的大片段或完全缺失[23][24]。这些突变会导致 TGF- β 信号通路异常激活,引发基质金属蛋白酶分泌增加,加速 ECM 结构的降解。中膜结构因此变得脆弱,最终促发主动脉夹层的发生。

确定 MFS 特定表型的 FBN1 基因型对医学诊疗具有重要意义。由于 MFS 临床特征在不同家族间存在显著变异,准确将基因型和表型联系起来极其困难。目前已知,外显子 24 至 32 区域的新生错义突变与新生儿型 MFS 存在一定联系[24][25]。然而,尽管这些变异集中在特定区域,但超过 75%的致病性变

异并未导致新生儿型 MFS [26], 这一现状仍是当前医学研究面临的主要难题。除 FBN1 基因外, 研究人员还发现 TGFBR1、TGFBR2、FBN3 和 COL1A2 可能与 MFS 有关, 不过目前这四个基因的临床表型尚未得到明确证实[27]。对于马凡综合征患者, 建议定期进行主动脉影像学检查, 采用药物控制主动脉扩张速度, 当主动脉直径达到 5.0 cm 时, 及时实施手术修复, 以有效降低急性主动脉夹层的发生风险。同时, 应定期进行眼科检查, 及早发现并处理眼部并发症, 并密切关注骨骼系统变化, 一旦出现骨骼并发症, 立即给予针对性治疗。

3.2. Loeys-Dietz 综合征(LDS)

Loeys-Dietz 综合征在 2005 年由 Bart Loeys 和 Harry Dietz 首次描述。由 TGFBR1 (9q22)、TGFBR2 (3p24)、SMAD3 基因突变引起, 属常染色体显性遗传[28] [29]。其典型特征包括眼距过宽、异常悬雍垂、腭裂、主动脉扩张和动脉瘤及血管迂曲[30]。与 MFS 类似, LDS 常见的骨骼改变包括脊柱侧弯、扁平足、前胸壁畸形、自发性气胸和硬脊膜扩张[31]。然而, LDS 的心血管表现更严重, 主动脉瘤更容易在较小直径时或较年轻时发生夹层或破裂。主动脉瘤不仅限于根部或升主动脉, 还常累及主动脉分支和脑血管; 颈部和头部血管常见动脉迂[28]。LDS 还常见腹股沟疝、脐疝、食管裂孔疝、皮肤薄透明、伤口愈合不良和萎缩性瘢痕[30]。

TGF- β 信号通路在维持血管壁稳态中起关键作用, 涉及细胞外基质合成与降解、平滑肌细胞分化与功能以及血管壁炎症反应。LDS 患者中, TGFBR1、TGFBR2、SMAD3 等基因突变导致 TGF- β 信号通路异常[32], 虽降低受体激酶活性, 但通过损害受体降解或增强配体非依赖性二聚化, 导致 SMAD 信号持续激活。最终引起弹性纤维合成减少或降解增加, 胶原纤维交联减少, 平滑肌细胞收缩能力下降, 血管壁力学性能和对血流动力学的适应性降低, 同时激活血管壁炎症反应, 增加炎症细胞浸润和炎症因子释放, 最终导致血管壁脆弱性增加, 提高主动脉夹层风险[33]-[35]。

3.3. Ehlers-Danlos 综合征(EDS)

埃勒斯-丹洛斯综合征是一种遗传性结缔组织疾病, 具有显著的临床和遗传变异。1997 年, 维勒弗兰什神经学对六种主要类型进行了分类[36], 而 2017 年, 国际 EDS 联盟修订分类并识别了 13 个亚型[37]。这些亚型源于对特定基因突变与相应临床表现的深入研究。EDS 主要表现为多系统损害, 包括皮肤松弛、关节不稳定、血管脆弱以及内脏器官异常。典型特征为关节过度活动、皮肤高度可拉伸和组织结构脆性, 其中约 25% 的患者存在严重的主动脉瘤风险[13]。EDS 的发病率被认为在每 5000 至 25,000 人中有 1 例[38]。在 EDS 病例分布中, 经典型和过度活动型 EDS 占绝大多数, 超过 90%, 相比之下, 血管型 EDS 的比例不足 5% [39]。

vEDS 主要源于 COL3A1 基因(2q32.2)的显性突变, 这一基因负责编码 III 型胶原蛋白[40]。由于 III 型胶原是血管中膜和外膜的关键成分, 与 I 型胶原共同维持血管壁的机械强度和弹性, 当患者体内出现错义突变(如甘氨酸替换)破坏胶原三螺旋构象, 异常肽链整合入纤维, 干扰交联并增加对内肽酶敏感性, 或是无义突变致等位基因失活, 将导致胶原纤维直径不均、排列紊乱, 血管壁脆性增加, 血管壁的胶原网络将变得松散和不稳定, 难以承受正常的血流剪切力和血压波动, 从而增加局部撕裂和血管夹层的风险。此外, III 型胶原缺陷不仅直接损害血管壁力学特性, 还可能破坏细胞外基质(ECM)的整体平衡。这种失调可能激活金属蛋白酶(MMPs), 加速胶原和弹性纤维的降解, 加剧血管壁结构损伤。同时, 胶原缺陷可能干扰血管平滑肌细胞与 ECM 的相互作用, 降低其收缩和修复能力, 从而进一步削弱血管壁的稳定性[41] [42]。综合多种病理因素的共同作用, 血管壁逐渐丧失正常强度和弹性, 极大地增加了组织损伤风险。深入研究这些潜在机制, 不仅有助于全面理解疾病本质, 还为未来的靶向治疗提供了重要的科学参考。

3.4. 其他遗传性结缔组织疾病

除了上述三种经典的遗传性结缔组织病易引发主动脉夹层外,还有许多其他遗传性结缔组织病与主动脉夹层密切相关。Turner 综合征(Turner Syndrome, TS)是一种源于 X 染色体完全或部分缺失(45, X 或嵌合体)的遗传性疾病。该疾病患者的心血管系统可能呈现多种异常表现,包括二尖瓣结构不规则、主动脉狭窄等。通过研究发现,患者主动脉扩张和动脉瘤的发生概率在 3%至 42%之间。X 染色体短臂(Xp)上的关键基因单倍体不足被认为是核心机制。研究显示,位于 Xp22 区域的 TIMP1 和 TIMP3 基因的缺失或表达降低,或突变极大地增加了心血管并发症的风险,因为 TIMP1 和 TIMP3 是重要的 MMPs 抑制剂。它们的缺失导致 MMPs 活性相对增强(尤其是 MMP-2 和 MMP-9),加速主动脉壁细胞外基质(特别是弹性纤维和胶原纤维)的降解,患病可能性可提高至原先的 10 倍[43]。此外持续的基质降解破坏了主动脉壁的正常结构,使其薄弱,难以承受血流动力学压力,最终导致扩张、夹层或破裂。此外, X 染色体上其他涉及血管平滑肌细胞功能、内皮功能的基因缺失也可能协同作用,共同促进主动脉病变的发生发展。

舒普林岑-戈尔德伯格综合征(Shprintzen-Goldberg Syndrome, SGS)是一种由 SKI 和 FBN1 基因突变引发的常染色体显性遗传病。该疾病与马凡综合征有相似的骨骼特征,两者均与转化生长因子- β 信号通路异常相关。SKI 基因编码的 Ski 蛋白是 TGF- β 信号通路的关键负调控因子。它通过与激活的 Smad2/3-Smad4 复合物结合,抑制其转录活性,并招募组蛋白去乙酰化酶(HDACs)等辅阻遏物复合物,导致其对 TGF- β 信号通路的抑制作用减弱或丧失,造成 TGF- β 信号通路过度激活,会驱动多种病理过程,包括:平滑肌细胞向合成型转化、细胞外基质合成与降解失衡、炎症反应增强以及血管壁重塑异常。这些变化共同削弱了主动脉壁的结构完整性,使其易于扩张甚至发生夹层。不同的是,SGS 患者的主动脉病变程度较轻[44] [45]。

皮肤松弛症患者常出现皮肤明显松垮,并可能合并疝气、肺气肿、肺动脉狭窄和主动脉瘤等并发症。当 FBN4 基因发生突变时,会导致常染色体隐性遗传型皮肤松弛症,并引发严重的主动脉扩张和主动脉瘤等临床表现[46]。

BGN 相关性主动脉瘤综合征是一种 X 连锁遗传性疾病,由 X 染色体上 xq28 区域的 BGN 基因缺陷所致[47]。该基因缺陷可激活 TGF- β 信号通路,导致胶原沉积增加、血管壁纤维化加重,从而降低主动脉壁的顺应性,最终引发主动脉瘤及破裂[48]。男性患者可在极早期出现主动脉根部异常扩张,1 岁时可能已有主动脉瘤,最早在 15 岁时易发生主动脉夹层,同时伴眼距过大、关节不稳定、关节挛缩、悬雍垂裂以及胸廓结构异常等多系统表现[49]。

3.5. 家族性胸主动脉瘤和夹层(Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection, FTAAD)

家族性胸主动脉瘤与夹层(FTAAD)是一种遗传性疾病,约 20%的患者有家族史[50],遗传方式为常染色体显性遗传,外显率不完全(即携带突变基因的个体不一定发病)。男性更易发病且发病年龄更早,家族性病例的夹层通常发生在更年轻的年龄,发病时的主动脉直径较小。由于缺乏其他器官系统表现,起病隐匿,且在致病变异未明确时,难以评估年轻个体的患病风险。

FTAAD 的发病机制具有多样性和复杂性。多个与 FTAAD 相关的基因突变,如 ACTA2、MYH11、MYLK、PRKG1 等,通过影响平滑肌细胞功能和 ECM 稳态,导致主动脉壁结构异常[51]。例如 ACTA2 突变干扰平滑肌 α -肌动蛋白功能,破坏细胞骨架[50]; MYH11 突变影响肌球蛋白重链,降低细胞收缩力; MYLK 突变损害肌球蛋白轻链激酶,引起收缩调控异常。FBN1、COL3A1 突变破坏 ECM 成分合成和组装,削弱微纤维结构稳定性和 ECM 弹性[52]。TGF- β 信号通路相关基因(如 TGFBR1、TGFBR2、SMAD3)突变导致信号传导异常,过度激活 TGF- β 信号,促进 ECM 降解和炎症反应。这些异常共同加剧主动脉壁结构破坏,增加夹层发生风险。

FTAAD 夹层的发生涉及多个基因和复杂的分子机制, 这些因素综合作用, 导致主动脉壁结构和功能发生异常, 最终引发夹层。深入研究、分类 FTAAD 多种基因型不仅能了解疾病发生过程, 还为早期诊断和靶向治疗提供了重要理论基础。

4. 遗传学研究在 AD 临床实践中的应用

4.1. 早期诊断与风险评估

基因检测技术在 AD 的早期诊断和风险评估中发挥着至关重要的作用。通过全外显子测序(WES)、全基因组测序(WGS)以及靶向基因 panel 检测等高通量测序技术, 可以高效、精准地识别高危个体, 尤其是无症状的家族成员[53]。这些技术能够全面筛查与 AD 相关的致病基因突变(如 FBN1、TGFB1/2、ACTA2、COL3A1 等), 为患者及其家族提供早期预警, 从而实现疾病的早发现、早干预。根据 2018 年发表在国际心脏病学期刊上的专家共识[54], 针对具有遗传性倾向且瘤体直径大于 45 mm 的患者, 如果满足以下条件之一, 建议开展基因检测并对一级亲属进行筛查: 1) 发病年龄早于 50 岁(不论高血压状况)或 50~60 岁且无高血压; 2) 有家族遗传史(包括一级和二级亲属); 3) 呈现特定综合征的表型特征。

基因检测的优势不仅在于其高灵敏度和特异性, 还在于其能够揭示潜在的遗传模式(如常染色体显性遗传)和突变类型(如错义突变、无义突变、剪接突变等)。例如, 对于马凡综合征(MFS)患者, FBN1 基因突变的检测可以帮助明确诊断, 并为家族成员提供遗传咨询和筛查建议。此外, 基因检测还可以识别新生突变, 这对于散发病例的诊断和风险评估尤为重要。

在基因检测基础上, 综合考虑家族史、高血压病史、影像学指标(主动脉直径、夹层累及范围等)及实验室指标(D-二聚体水平、肌钙蛋白等)多项因素, 构建遗传风险评估模型。对高风险个体进行定期影像学检查, 监测主动脉直径变化; 针对携带特定基因突变的患者, 可选择个性化药物治疗或早期手术干预, 通过精准医学模式降低主动脉夹层发生风险, 提升患者预后。

4.2. 个体化治疗

手术治疗在急性主动脉夹层管理中具有关键作用, 特别是针对遗传性疾病引起的夹层。这类患者多源于胸主动脉瘤的进展。手术指征主要取决于动脉瘤的大小、增长速率和破裂风险, 对于携带 ACTA2、TGFB2 等高危基因突变的患者尤为重要。通常, 当患者主动脉直径达到 50~55 mm 时, 建议实施预防性手术干预。ESC 指南明确[55], MFS 患者在主动脉根部直径满足以下条件时应进行手术: 根部最大直径 ≥ 50 mm; 或根部直径 46~50 mm, 同时具有家族遗传史、年度扩张率 > 2 mm、合并重度主动脉瓣/二尖瓣返流, 或存在强烈怀孕意愿。对于 LDS 患者, 当主动脉根部直径超过 42 mm 时, 建议实施外科手术, 因为患者的心脏组织结构极其脆弱[56]。鉴于不同基因型对主动脉夹层发病机制的影响, 手术决策需全面评估基因特征、主动脉扩张进展、遗传背景以及患者的整体医疗状况, 从而制定最为精准的治疗方案。

药物治疗对于 AD 患者的个体化方案至关重要。术前或没有手术意愿的患者, 首要目标是严格控制血压。对于遗传性主动脉疾病患者, 药物治疗的重点在于抑制基因突变导致的通路异常激活, 有效减缓主动脉扩张进程。2022 年 ACC/AHA 主动脉疾病指南推荐[3], β 受体阻滞剂和氯沙坦类药物是治疗遗传性主动脉疾病的首选药物。 β 受体阻滞剂能够降低心率和主动脉生长速率。氯沙坦通过抑制血管紧张素 II 受体, 减少 SMAD2 磷酸化和 ERK-2 激酶通路活性, 负调控 TGF- β , 从而减轻 ECM 降解和炎症反应, 有效延缓主动脉扩张和夹层的进展[57]。

精准医学的应用进一步推动了个体化治疗的发展。通过结合患者的基因型、临床特征和影像学数据, 可以制定更为精准的治疗方案。例如, 对于携带 FBN1 突变的 MFS 患者, 早期使用 β 受体阻滞剂或 ARB

药物可能显著改善预后；而对于 TGFBR1/TGFBR2 突变患者，TGF- β 抑制剂的应用可能更具针对性。此外，精准医学还强调多学科协作，通过心脏外科、心血管内科、遗传学等多学科专家的共同参与，为患者提供最优化的治疗策略。

4.3. 家族性 AD 的预防

4.3.1. 遗传咨询与家族筛查

遗传咨询与家族筛查是家族性急性主动脉夹层(AD)预防的核心环节。遗传咨询旨在为患者及其家族成员提供全面的遗传信息支持,包括解释基因突变的意义、遗传模式(如常染色体显性遗传)以及疾病风险。通过遗传咨询,患者及其家属能够更好地理解疾病的遗传背景,明确家族成员的潜在风险,并为后续的筛查和干预奠定基础。对于高危家族成员,建议进行系统的基因检测,以识别致病突变携带者。同时,结合定期影像学监测(如超声、CT 或 MRI),可以动态评估主动脉直径和结构变化,实现疾病的早期发现和干预。

4.3.2. 生活方式干预

生活方式干预在降低 AD 发生风险中具有重要意义。首先,严格的血压控制是关键,通过药物(如 β 受体阻滞剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂)和非药物手段(如低盐饮食、规律运动、戒烟限酒)将血压维持在目标范围内,以减少主动脉壁的机械应力。其次,避免剧烈运动(如举重、竞技性运动)也是重要的预防措施,因为高强度运动可能显著增加主动脉壁的应力,从而诱发夹层。对于高风险个体,建议选择低强度运动(如步行、游泳)以维持健康的同时降低风险。

4.3.3. 心理支持

心理支持是家族性 AD 预防中不可忽视的环节。遗传疾病的诊断可能对患者及其家族成员造成显著的心理压力,包括焦虑、抑郁和对未来的不确定性。因此,提供专业的心理咨询服务至关重要,帮助患者及其家属应对疾病带来的心理负担。此外,建立患者支持团体可以为患者提供一个分享经验、获取信息和情感支持的平台,增强其应对疾病的能力和信心。

通过遗传咨询、生活方式干预和心理支持的有机结合,不仅可以有效降低家族性 AD 的发生风险,还能显著改善患者及其家属的生活质量,为疾病的全面管理提供有力支持。

5. 未来研究方向展望

然而当前对基因突变致主动脉病变的分子通路认知尚不完善,我们在未来可以利用单细胞测序、空间转录组学、蛋白质组学等技术,在单细胞层面解析突变如何特异性影响内皮细胞、平滑肌细胞及成纤维细胞的功能,揭示 TGF- β 通路外的调控网络(如 Wnt/Notch 信号),进一步阐明细胞外基质动态失衡的精确机制。此外,建立大规模前瞻性队列,整合基因型、深度表型及环境因素,明确特定突变与 AAD 发病年龄、病变位置、扩张速率及治疗反应的关联对于该疾病的防治至关重要。在社会及患者心理层面上针对性的制定心理支持性遗传咨询规范,缓解阳性结果的社会心理压力;设计家系风险分层筛查方案,如为儿童携带者提供低剂量 MRI 监测;推进国际注册数据库建设,追踪罕见基因变异携带者的长期健康轨迹等策略对于提高家族性主动脉疾病的早期识别和干预具有重要意义。同时,借助人工智能和机器学习技术,分析大数据以预测疾病风险和发展趋势,将为个性化医疗提供新的视角。此外,探索新型药物和治疗手段,尤其是针对特定分子靶点的治疗,将为患者带来新的希望。通过多学科合作,整合医学、遗传学、心理学和社会学的研究成果,推动对家族性主动脉疾病的全面理解和管理,最终实现更有效的预防和治疗策略。

参考文献

- [1] Gudbjartsson, T., Ahlsson, A., Geirsson, A., Gunn, J., Hjortdal, V., Jeppsson, A., *et al.* (2019) Acute Type a Aortic Dissection—A Review. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **54**, 1-13. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1660401>
- [2] Tran, T. and Khoynezhad, A. (2008) Current Management of Type B Aortic Dissection. *Vascular Health and Risk Management*, **5**, 53-63. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s4205>
- [3] Isselbacher, E.M., Preventza, O., Hamilton Black, J., Augoustides, J.G., Beck, A.W., Bolen, M.A., *et al.* (2022) Correction to: 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **146**, e334-e482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001097>
- [4] Howard, D.P.J., Banerjee, A., Fairhead, J.F., Perkins, J., Silver, L.E. and Rothwell, P.M. (2013) Population-Based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factor Control: 10-Year Results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*, **127**, 2031-2037. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000483>
- [5] Nkomo, V.T., Enriquez-Sarano, M., Ammash, N.M., Melton, L.J., Bailey, K.R., Desjardins, V., *et al.* (2003) Bicuspid Aortic Valve Associated with Aortic Dilatation: A Community-Based Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **23**, 351-356. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000055441.28842.0a>
- [6] Verstraeten, A., Luyckx, I. and Loeys, B. (2017) Aetiology and Management of Hereditary Aortopathy. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 197-208. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.211>
- [7] Michel, J., Jondeau, G. and Milewicz, D.M. (2018) From Genetics to Response to Injury: Vascular Smooth Muscle Cells in Aneurysms and Dissections of the Ascending Aorta. *Cardiovascular Research*, **114**, 578-589. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy006>
- [8] Mammoto, A., Matus, K. and Mammoto, T. (2022) Extracellular Matrix in Aging Aorta. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 822561. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.822561>
- [9] Shen, Y.H., LeMaire, S.A., Webb, N.R., Cassis, L.A., Daugherty, A. and Lu, H.S. (2020) Aortic Aneurysms and Dissections Series. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, e37-e46. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.313991>
- [10] Dietz, H.C., McIntosh, I., Sakai, L.Y., Corson, G.M., Chalberg, S.C., Pyeritz, R.E., *et al.* (1993) Four Novel FBN1 Mutations: Significance for Mutant Transcript Level and EGF-Like Domain Calcium Binding in the Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Genomics*, **17**, 468-475. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1349>
- [11] von Kodolitsch, Y., De Backer, J., Schöler, H., Bannas, P., Behzadi, C., Bernhardt, A.M., *et al.* (2015) Perspectives on the Revised Ghent Criteria for the Diagnosis of Marfan Syndrome. *The Application of Clinical Genetics*, **8**, 137-155. <https://doi.org/10.2147/tacg.s60472>
- [12] Jonszta, Prochazka, Czerny, Vavrova and Chmelova (2008) Detection of Dural Ectasia in Diagnosis of Marfan's Syndrome. *Vasa*, **37**, 364-370. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.37.4.364>
- [13] Verstraeten, A., Alaerts, M., Van Laer, L. and Loeys, B. (2016) Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Human Mutation*, **37**, 524-531. <https://doi.org/10.1002/humu.22977>
- [14] Carter, N. (2000) Bone Mineral Density in Adults with Marfan Syndrome. *Rheumatology*, **39**, 307-309. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.3.307>
- [15] Chiu, H., Wu, M., Chen, H., Kao, F. and Huang, S. (2014) Epidemiological Profile of Marfan Syndrome in a General Population: A National Database Study. *Mayo Clinic Proceedings*, **89**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.022>
- [16] Murdoch, J.L., Walker, B.A., Halpern, B.L., Kuzma, J.W. and McKusick, V.A. (1972) Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **286**, 804-808. <https://doi.org/10.1056/nejm197204132861502>
- [17] Pyeritz, R.E. and McKusick, V.A. (1979) The Marfan Syndrome: Diagnosis and Management. *New England Journal of Medicine*, **300**, 772-777. <https://doi.org/10.1056/nejm197904053001406>
- [18] Arnaud, P., Hanna, N., Aubart, M., Leheup, B., Dupuis-Girod, S., Naudion, S., *et al.* (2016) Homozygous and Compound Heterozygous Mutations in the FBN1 Gene: Unexpected Findings in Molecular Diagnosis of Marfan Syndrome. *Journal of Medical Genetics*, **54**, 100-103. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103996>
- [19] Judge, D.P. and Dietz, H.C. (2005) Marfan's Syndrome. *The Lancet*, **366**, 1965-1976. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67789-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67789-6)
- [20] Sakai, L.Y., Keene, D.R. and Engvall, E. (1986) Fibrillin, a New 350-kD Glycoprotein, Is a Component of Extracellular Microfibrils. *The Journal of cell biology*, **103**, 2499-2509. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.6.2499>

- [21] Sakai, L.Y., Keene, D.R., Glanville, R.W. and Bächinger, H.P. (1991) Purification and Partial Characterization of Fibrillin, a Cysteine-Rich Structural Component of Connective Tissue Microfibrils. *Journal of Biological Chemistry*, **266**, 14763-14770. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)98752-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)98752-1)
- [22] Corson, G.M., Chalberg, S.C., Dietz, H.C., Charbonneau, N.L. and Sakai, L.Y. (1993) Fibrillin Binds Calcium and Is Coded by cDNAs That Reveal a Multidomain Structure and Alternatively Spliced Exons at the 5' End. *Genomics*, **17**, 476-484. <https://doi.org/10.1006/geno.1993.1350>
- [23] Lerner-Ellis, J.P., Aldubayan, S.H., Hernandez, A.L., Kelly, M.A., Stuenkel, A.J., Walsh, J., et al. (2014) The Spectrum of *FBN1*, *TGF β R1*, *TGF β R2* and *ACTA2* Variants in 594 Individuals with Suspected Marfan Syndrome, Loeys-Dietz Syndrome or Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (TAAD). *Molecular Genetics and Metabolism*, **112**, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.03.011>
- [24] Arnaud, P., Milleron, O., Hanna, N., Ropers, J., Ould Ouali, N., Affoune, A., et al. (2021) Clinical Relevance of Genotype-Phenotype Correlations Beyond Vascular Events in a Cohort Study of 1500 Marfan Syndrome Patients with *FBN1* Pathogenic Variants. *Genetics in Medicine*, **23**, 1296-1304. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01132-x>
- [25] Putnam, E.A., Cho, M., Zinn, A.B., Towbin, J.A., Byers, P.H. and Milewicz, D.M. (1996) Delineation of the Marfan Phenotype Associated with Mutations in Exons 23-32 of the *FBN1* Gene. *American Journal of Medical Genetics*, **62**, 233-242. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19960329\)62:3<233::aid-ajmg7>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19960329)62:3<233::aid-ajmg7>3.0.co;2-u)
- [26] Faivre, L., Collod-Beroud, G., Loeys, B.L., Child, A., Binquet, C., Gautier, E., et al. (2007) Effect of Mutation Type and Location on Clinical Outcome in 1,013 Proband with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and *FBN1* Mutations: An International Study. *The American Journal of Human Genetics*, **81**, 454-466. <https://doi.org/10.1086/520125>
- [27] Wang, J., Yan, Y., Chen, J., Gong, L., Zhang, Y., Yuan, M., et al. (2016) Novel *FBN1* Mutations Are Responsible for Cardiovascular Manifestations of Marfan Syndrome. *Molecular Biology Reports*, **43**, 1227-1232. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4067-y>
- [28] Loeys, B.L., Schwarze, U., Holm, T., Callewaert, B.L., Thomas, G.H., Pannu, H., et al. (2006) Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- β Receptor. *New England Journal of Medicine*, **355**, 788-798. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055695>
- [29] Loeys, B.L., Chen, J., Neptune, E.R., Judge, D.P., Podowski, M., Holm, T., et al. (2005) A Syndrome of Altered Cardiovascular, Craniofacial, Neurocognitive and Skeletal Development Caused by Mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nature Genetics*, **37**, 275-281. <https://doi.org/10.1038/ng1511>
- [30] Bradley, T.J., Bowdin, S.C., Morel, C.F.J. and Pyeritz, R.E. (2016) The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Canadian Journal of Cardiology*, **32**, 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.007>
- [31] MacCarrick, G., Black, J.H., Bowdin, S., El-Hamamsy, I., Frischmeyer-Guerrero, P.A., Guerrero, A.L., et al. (2014) Loeys-Dietz Syndrome: A Primer for Diagnosis and Management. *Genetics in Medicine*, **16**, 576-587. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.11>
- [32] van de Laar, I.M.B.H., Oldenburg, R.A., Pals, G., Roos-Hesselink, J.W., de Graaf, B.M., Verhagen, J.M.A., et al. (2011) Mutations in *SMAD3* Cause a Syndromic Form of Aortic Aneurysms and Dissections with Early-Onset Osteoarthritis. *Nature Genetics*, **43**, 121-126. <https://doi.org/10.1038/ng.744>
- [33] Schepers, D., Tortora, G., Morisaki, H., MacCarrick, G., Lindsay, M., Liang, D., et al. (2018) A Mutation Update on the LDS-Associated *GENESTGFB2/3* and *SMAD2/3*. *Human Mutation*, **39**, 621-634. <https://doi.org/10.1002/humu.23407>
- [34] Li, W., Li, Q., Jiao, Y., Qin, L., Ali, R., Zhou, J., et al. (2014) *Tgfb2* Disruption in Postnatal Smooth Muscle Impairs Aortic Wall Homeostasis. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 755-767. <https://doi.org/10.1172/jci69942>
- [35] Maleszewski, J.J., Miller, D.V., Lu, J., Dietz, H.C. and Halushka, M.K. (2009) Histopathologic Findings in Ascending Aortas from Individuals with Loeys-Dietz Syndrome (LDS). *American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 194-201. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31817f3661>
- [36] Beighton, P., Paepe, A.D., Steinmann, B., Tsipouras, P. and Wenstrup, R.J. (1998) Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche, 1997. *American Journal of Medical Genetics*, **77**, 31-37. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::aid-ajmg8>3.3.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.3.co;2-p)
- [37] Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., et al. (2017) The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, **175**, 8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>
- [38] Germain, D.P. (2007) Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **2**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-32>
- [39] Papagiannis, J. (2017) Sudden Death Due to Aortic Pathology. *Cardiology in the Young*, **27**, S36-S42. <https://doi.org/10.1017/s1047951116002213>
- [40] Schwarze, U., Schievink, W.I., Petty, E., Jaff, M.R., Babovic-Vuksanovic, D., Cherry, K.J., et al. (2001) Haploinsufficiency

- for One COL3A1 Allele of Type III Procollagen Results in a Phenotype Similar to the Vascular Form of Ehlers-Danlos Syndrome, Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. *The American Journal of Human Genetics*, **69**, 989-1001. <https://doi.org/10.1086/324123>
- [41] Cooper, D.N. and Krawczak, M. (1996) Human Gene Mutation Database. *Human Genetics*, **98**, 629-629. <https://doi.org/10.1007/s004390050272>
- [42] Cooper, T.K., Zhong, Q., Krawczyk, M., Tae, H., Müller, G.A., Schubert, R., *et al.* (2010) The Haploinsufficient Col3a1 Mouse as a Model for Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Veterinary Pathology*, **47**, 1028-1039. <https://doi.org/10.1177/0300985810374842>
- [43] Gravholt, C.H., Viuff, M.H., Brun, S., Stochholm, K. and Andersen, N.H. (2019) Turner Syndrome: Mechanisms and Management. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 601-614. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>
- [44] Bari, A., Sadaqat, N., Nawaz, N. and Bano, I. (2019) Shprintzen-Goldberg Syndrome: A Rare Disorder. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **29**, S41-S42. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.06.s41>
- [45] Takeda, N., Hara, H., Fujiwara, T., Kanaya, T., Maemura, S. and Komuro, I. (2018) TGF- β Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 2125. <https://doi.org/10.3390/ijms19072125>
- [46] Yuan, S.M., Ma, H.H., Zhang, R.S. and Jing, H. (2011) Transforming Growth Factor-Beta Signaling Pathway in Marfan's Syndrome: A Preliminary Histopathological Study. *Vasa*, **40**, 369-374. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000133>
- [47] McBride, O.W., Fisher, L.W. and Young, M.F. (1990) Localization of PGI (Biglycan, BGN) and PGII (Decorin, DCN, PG-40) Genes on Human Chromosomes Xq13-Qter and 12q, Respectively. *Genomics*, **6**, 219-225. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(90\)90560-h](https://doi.org/10.1016/0888-7543(90)90560-h)
- [48] Meester, J.A.N., Vandeweyer, G., Pintelon, I., Lammens, M., Van Hoorick, L., De Belder, S., *et al.* (2017) Loss-of-Function Mutations in the X-Linked Biglycan Gene Cause a Severe Syndromic Form of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Genetics in Medicine*, **19**, 386-395. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.126>
- [49] Sugiyama, K., Horigome, H., Lin, L., Murakami, T., Shiono, J., Yamashiro, Y., *et al.* (2019) Novel ELN Mutation in a Japanese Family with a Severe Form of Supravalvular Aortic Stenosis. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e986. <https://doi.org/10.1002/mgg3.986>
- [50] Hannuksela, M., Stattin, E.L., Nyberg, P. and Carlberg, B. (2014) Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections Can be Divided into Three Different Main Categories. *Läkartidningen*, **111**, 399-403.
- [51] Rohde, S., Zafar, M.A., Ziganshin, B.A. and Elefteriades, J.A. (2020) Thoracic Aortic Aneurysm Gene Dictionary. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, **29**, 682-696. <https://doi.org/10.1177/0218492320943800>
- [52] Regalado, E.S., Guo, D.C., Santos-Cortez, R.L.P., Hostetler, E., Benseid, T.A., Pannu, H., *et al.* (2016) Pathogenic FBN1 Variants in Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Clinical Genetics*, **89**, 719-723. <https://doi.org/10.1111/cge.12702>
- [53] Renard, M., Francis, C., Ghosh, R., Scott, A.F., Witmer, P.D., Adès, L.C., *et al.* (2018) Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 605-615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.089>
- [54] Verhagen, J.M.A., Kempers, M., Cozijnsen, L., Bouma, B.J., Duijnhouwer, A.L., Post, J.G., *et al.* (2018) Expert Consensus Recommendations on the Cardiogenetic Care for Patients with Thoracic Aortic Disease and Their First-Degree Relatives. *International Journal of Cardiology*, **258**, 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.145>
- [55] Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N.M.S., de Haan, F., Deanfield, J.E., Galie, N., *et al.* (2010) ESC Guidelines for the Management of Grown-Up Congenital Heart Disease (New Version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **31**, 2915-2957. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249>
- [56] Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., Bossone, E., Bartolomeo, R.D., Eggebrecht, H., *et al.* (2014) 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). *European Heart Journal*, **35**, 2873-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
- [57] Gao, L., Chen, L., Fan, L., Gao, D., Liang, Z., Wang, R., *et al.* (2016) The Effect of Losartan on Progressive Aortic Dilatation in Patients with Marfan's Syndrome: A Meta-Analysis of Prospective Randomized Clinical Trials. *International Journal of Cardiology*, **217**, 190-194. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.186>